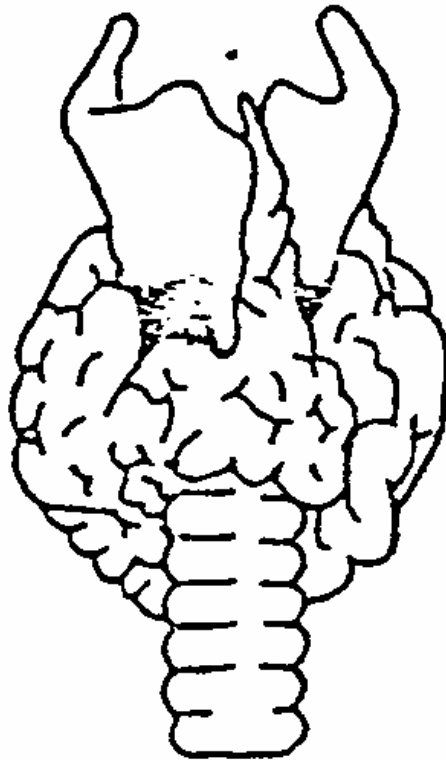


**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΚΡΗΤΗΣ
Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

“ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΕΣ”



**Σπουδαστριες:
ΧΑΡΜΠΑΤΣΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ
ΚΟΖΑΚΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ**

**Εισηγητής:
ΠΕΤΡΑΚΗΣ ΓΙΑΝΝΗΣ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2004

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε έξαρση των παθήσεων του θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα, από τη δεκαετία του '80 και μετά τα πυρηνικά ατυχήματα του Τσερνομπίλ, Κοζλοντούι, Three Island Mind έδωσαν το έναυσμα για την περαιτέρω συσχέτιση ραδιενέργειας και παθήσεων του θυρεοειδούς, χωρίς να αποτελεί και το μοναδικό αίτιο αυτών των παθήσεων.

Η πτυχιακή εργασία που επέλεξα είναι αρκετά ενδιαφέρουσα καθ' ότι η απώλεια της υγείας είναι αυτή που συνεινίζει τα άτομα και τα οδηγεί σε δράση όσων αφορά την πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία των παθήσεων. Είναι γνωστό ότι η υγεία είναι το πολυτιμότερο αγαθό του ατόμου και αποτελεί τη βάση της ευημερίας και της ύπαρξης του κοινωνικού συνόλου και ταυτόχρονα αυτό που το ευαισθητοποιεί.

Η λειτουργία του θυρεοειδούς στηρίζεται στην πρόσληψη και απορρόφηση του ιωδίου και γι' αυτό γίνεται εκτενής αναφορά σε αυτό το στοιχείο και την περιεκτικότητα του σε διάφορα τρόφιμα. Η λειτουργία του θυρεοειδούς στο κεφάλαιο 1 μας κάνει κατανοητή την παθογένεια της εκάστοτε θυρεοειδοπάθειας, αλλά και την αιτιολογία εμφάνισης της μέσα από την μεταβολική οδό του ιωδίου καθώς και τις ορμόνες του θυρεοειδούς και τον ρόλο αυτών στη λειτουργία του. Αναλυτικά αναφέρονται όλες οι θυρεοειδοπάθειες, καθώς και η διάγνωση, αιτιολογία, παθογένεια, κλινική εικόνα, πρόγνωση και θεραπεία αυτών.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον ιατρό – χειρουργό – επί μελέτη γενικής χειρουργικής κλινικής ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ κο Πετρακη Γιάννη για την αμέριστη βοήθεια του τόσο στην επιλογή του θέματος, όσο και στην συλλογή του υλικού και της βιβλιοθήκης

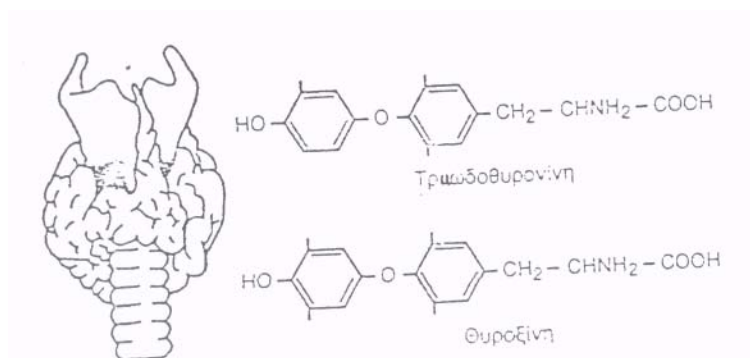
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

1.1 Ανατομία

Ο θυρεοειδής είναι από τους μεγαλύτερους ενδοκρινείς αδένες, ζυγίζει 2g κατά τη γέννηση, το βάρος του φθάνει τα 18-20 g στον ενήλικα και αποτελείται από δύο λοβούς, οι οποίοι περιβάλλονται από κάψα (**Εικόνα 1.1**).

Το μέγεθος του θυρεοειδή ποικίλει αντίστροφα με το ιώδιο της διατροφής. Στις μη ιωδιοπενικές περιοχές έχει βάρος κάτω από 20g, στις περιοχές με ιωδιοπενική βρογχοκήλη πολύ περισσότερο. Εκτός από αυτό, το μέγεθος του αδένα είναι φυσιολογικά μεγαλύτερο στα βαρύτερα καθώς και στα πιο ηλικιωμένα άτομα.

Στους άνδρες, ο θυρεοειδής είναι κάπως μεγαλύτερος παρά στις γυναίκες, αλλά αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο σωματικό βάρος των ανδρών. Σε μια εκτεταμένη νεκροτομική μελέτη στην Αθήνα το μέσο βάρος στους άνδρες ήταν 21g και στις γυναίκες 15. Ο δεξιός λοβός ήταν μεγαλύτερος από τον αριστερό. Το βάρος του θυρεοειδή σχετίζονταν θετικά με το ύψος του ατόμου και αρνητικά (για τους ενήλικες) με την ηλικία. Αναλυτικότερα αναφέρεται ότι στην Αθήνα αρκετοί άνδρες έχουν θυρεοειδή πάνω από 25g, που θεωρείται το ανώτερο φυσιολογικό όριο, και αρκετές γυναίκες πάνω από 18g, δείγμα ότι και στην Αθήνα οι θυρεοειδικές διογκώσεις δεν σπανίζουν.



Εικόνα 1.1. Ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από δύο λοβούς οι οποίοι συνδέονται με τον ισθμό, ο οποίος βρίσκεται κάτω από τον κρικοειδή χόνδρο και υπέρκειται του δευτέρου και τρίτου χόνδρινου ημικρικού της τραχείας. Οι δύο κύριες ορμόνες που παράγει είναι η θυροξίνη και η τριιωδοθυρονίνη.

Οι λοβοί συνδέονται μεταξύ τους με λεπτή ζώνη ιστού, τον ισθμό, ο οποίος ευρίσκεται κάτω από τον κρικοειδή χόνδρο και υπέρκειται του δευτέρου και τρίτου χόνδρινου ημικρικού της τραχείας.

Ο καθένας από τους δύο λοβούς έχει πάχος και πλάτος 2-2,5 cm και μήκος 4,0 cm. Πολλές φορές υπάρχει και πυραμιδοειδής λοβός, ο οποίος ευρίσκεται στη μέση γραμμή και εκτείνεται προς τα επάνω, έως το υοειδές οστόν, υποδηλώνοντας έτσι την εμβρυολογική οδό διάπλασης του θυρεοειδούς. Ο φυσιολογικός όγκος του αδένος είναι 10 έως 30 ml, είναι ελαφρώς μεγαλύτερος στις γυναίκες και διογκώνεται ελαφρώς κατά την εφηβεία, την κύηση, το θηλασμό και κατά το δεύτερο ήμισυ του καταμηνίου κύκλου.

Σημειώνεται ότι ο θυρεοειδής έχει μεγάλο δυναμικό και μπορεί να διογκωθεί έτσι ώστε η βρογχοκήλη που θα δημιουργηθεί, να φθάνει σε ακραίες καταστάσεις, σε βάρος αρκετών εκατοντάδων γραμμαρίων. Υπάρχουν φυσιολογικές παραλλαγές του θυρεοειδούς σε σχήμα, μέγεθος, θέση και απεικόνιση. Είναι δυνατόν να προέχει ο ισθμός ή ο πυραμιδοειδής λοβός, ο ένας λοβός να απουσιάζει ή ο ένας να είναι μεγαλύτερος από τον άλλον. Τέλος, ο αδένος μπορεί να παρουσιάζει λοβιώσεις που μοιάζουν με όζους.

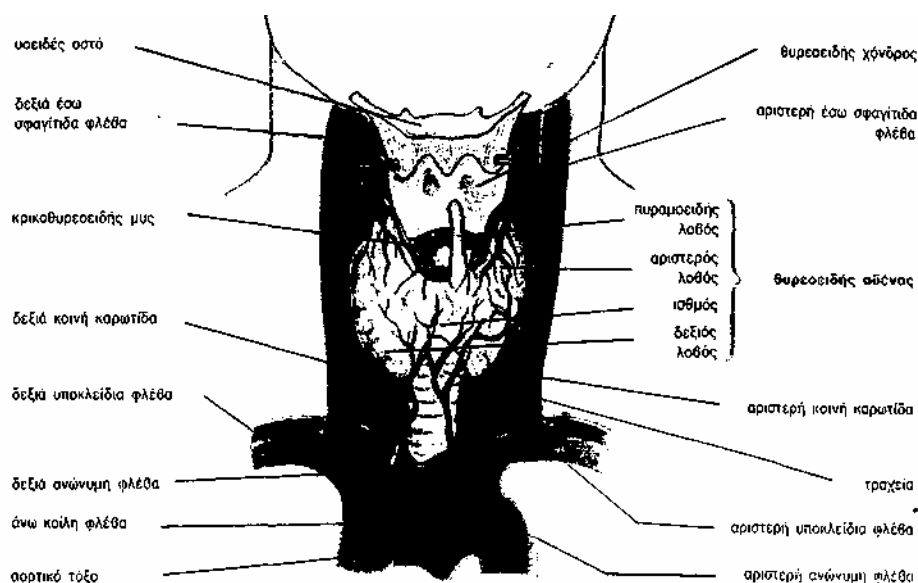
Ο θυρεοειδής αδένος, σε φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι ψηλαφητός, ευρίσκεται στο κατώτερο μέρος του τραχήλου, μπροστά και στα πλάγια της τραχείας την οποία υπερκαλύπτει. Κατά την ψηλάφηση του πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ότι: Οι δύο λοβοί καλύπτονται από τους στερνοϋοειδείς και στερνοθυρεοειδείς μύες. Η διόγκωση του περιορίζεται προς τα επάνω από την πρόσφυση του στερνοθυρεοειδούς μυός στο θυρεοειδή χόνδρο αλλά μπορεί να επεκταθεί κάτω από το στερνοκλειδομαστοειδή μυ.

Ο αδένος κινείται προς τα επάνω μαζί με το λάρυγγα, κατά την κατάποση. Ο κρικοειδής χόνδρος χρησιμεύει ως ορόσημο του ισθμού.

Ο αδένος αιματώνεται από την άνω θυρεοειδική αρτηρία, κλάδο της υποκλειδίου. Η αιμάτωση του είναι μεγάλη και υπολογίζεται σε 4-6 ml/min/g, που είναι διπλάσια του νεφρού (3 ml/min/g). Ο δεξιός λοβός έχει πλουσιότερη αιμάτωση από τον αριστερό, συνήθως είναι μεγαλύτερος και αναπτύσσει πιο συχνά οζίδια. Στη διάχυτη τοξική βρογχοκήλη η αιμάτωση μπορεί να φθάσει έως και 11 l/min.

Οι θυρεοειδικές φλέβες ποικίλουν σε σχήμα, αριθμό και εντόπιση, μπορούν δε να διαταθούν μαζικά οσάκις η φλεβική επαναφορά αποφραχθεί στο άνω θωρακικό στόμιο, λόγω ευμεγέθους καταδυσόμενης βρογχοκήλης. Ο αδένος περικλείεται από δύο κάψες συνδετικού ιστού. Η εξωτερική δεν αφορίζεται καλώς και συντελεί στην πρόσφυση του θυρεοειδούς στην τραχεία. Τα δύο ζεύγη παραθυρεοειδών που ευρίσκονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς κείτονται ανάμεσα στις δύο κάψες. Από την εσωτερική εξορμούν ινώδεις δεσμίδες οι οποίες διηθούν τον αδένος και μεταφέρουν νεύρα και αγγεία.

Ο θυρεοειδής είναι πλούσιος σε λεμφικά τριχοειδή τα οποία περιβάλλουν τα θυρεοειδικά θυλάκια και ευρίσκονται κοντά στα παραθυλακιώδη κύτταρα. Τα αθροιστικά στελέχη οδεύουν κοντά στις φλέβες και ακολουθούν την ίδια πορεία. Οι περιοχικοί λεμφαδένες ευρίσκονται κατά μήκος της έσω σφαγίτιδας φλέβας, είναι προτραχειακοί, παρατραχειακοί, προλαρυγγικοί και κατά μήκος του παλίνδρομου νεύρου. Μικρές ποσότητες θυρεοσφαιρίνης απορροφώνται από το λεμφικό σύστημα αλλά η οδός αυτή δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την απομάκρυνση της θυρεοσφαιρίνης.



Εικόνα 1,2

1.2 Εμβρυολογία

Τα αρχικά στάδια ανάπτυξης του θυρεοειδούς και των παραθυρεοειδών συνδέονται στενά και κατά κανόνα αναπτύσσονται στο ίδιο κεφάλαιο. Η ανάπτυξη του θυρεοειδούς αρχίζει την 24^η ημέρα της ενδομήτριας ζωής, αρχικά ως πάχυνση της μέσης γραμμής και στη συνέχεια ως θυλάκιο του έσω βλαστικού δέρματος στο έδαφος της φαρυγγικής κοιλότητας. Η αρχέγονη αυτή μορφή του θυρεοειδούς τελικά σχηματίζει ένα εκκόλπωμα, δίκην σάκου, μεταξύ του πρώτου και δεύτερου βραγχιακού τόξου (Εικόνα 1.2).

Στον ένα περίπου μήνα ανάπτυξης, όταν το έμβρυο έχει μήκος σχεδόν 4 ΠΠΠ, το εκκόλπωμα αποτελείται από στερεά μάζα κυττάρων και ζυγίζει περίπου 1-2 mg. Κατά την 6^η - 7^η εβδομάδα έχει γίνει σαφώς δίοβος και καθώς το έμβρυο επιμηκύνεται και η γλώσσα μεγαλώνει προς τα εμπρός, ο θυρεοειδής κατέρχεται προς τον τράχηλο, αλλά παραμένει συνδεδεμένος με το σημείο προέλευσης του με ένα στενό κανάλι, το θυρεογλωσσικό πόρο. Κατά τη διάρκεια της 5^{ης} και 6^{ης}

εβδομάδας ανάπτυξης, τα περιφερικά τμήματα του 3^{ου} και 4^{ου} ζεύγους των φαρυγγικών θυλάκων διαφοροποιούνται στις αρχέγονες μορφές των τεσσάρων παραθυροειδικών αδένων.

Η ουραία κίνηση του αναπτυσσόμενου θυροειδούς το φέρνει προς τα κάτω στο επίπεδο των παραθυροειδών IV, οι οποίοι δεν μεταβάλλουν ουσιαστικά τη θέση τους σε σχέση με το θυροειδή. Οι παραθυροειδείς III αναπτύσσονται από τη φαρυγγική κοιλότητα, την ίδια χρονική περίοδο, προσπερνούν τους παραθυροειδείς IV κατά την κάθοδο τους προς τα κάτω και τοποθετούνται στην οπίσθια επιφάνεια του θυροειδούς αδένος. Οι παραθυροειδείς IV γίνονται και ανώτεροι και οι III οι κατώτεροι παραθυροειδείς αδένες, στην οπίσθια επιφάνεια του θυροειδούς.

Τα κατώτερα κοιλιακά τμήματα του IV^{ου} φαρυγγικού θυλάκου, τα τελικά βραγχικά σώματα, έρχονται σε επαφή με τον αρχέγονο θυροειδή με αποτέλεσμα να επέλθει συγχώνευση των δύο οργάνων και ανάμιξη των δύο κυτταρικών τύπων. Τα κύτταρα του τελικού βρογχικού σώματος προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και αποτελούν τα 0-κύτταρα του θυροειδούς, συνιστούν περίπου 10% της μάζας του αδένος και εκκρίνουν την ορμόνη καλσιτονίνη.

Ο θύμος αδένος προέρχεται από κύτταρα τα οποία προέρχονται από το κοιλιακό τμήμα του IIIου φαρυγγικού θυλάκου και μεταναστεύουν προς τα κάτω με το θυροειδή και τους παραθυροειδείς. Εάν οι παραθυροειδείς δεν προσκολληθούν στο θυροειδή σχηματίζουν έκτοπους αδένες. Φυσιολογικά, ο θυροεγλωσσικός πόρος ρήγνυται, τα κύτταρα του ατροφούν ή απορροφούνται κατά το δεύτερο μήνα εμβρυϊκής ζωής, αφήνοντας μόνο μια μικρή πτύχωση, το τυφλό τρήμα, στη συμβολή του μέσου και οπίσθιου τριτημορίου της γλώσσας.

Στην αντίθετη περίπτωση, που ο θυροεγλωσσικός πόρος επιμένει, δίνει γένεση σε κύστη. Κύτταρα στο κατώτερο τμήμα του πόρου διαφοροποιούνται σε θυροειδικό ιστό που αποτελεί τον πυραμιδοειδή λοβό του θυροειδούς. Ο θυροειδής αναπτύσσεται προς τα πλάγια σε δύο διακριτούς λοβούς που συνδέονται κατά τη μέση γραμμή με ένα στενό ισθμό θυροειδικού ιστού. Οι λοβοί κείνται στις δύο πλάγιες πλευρές της τραχείας και ελαφρώς προς τα πίσω, ενώ ο ισθμός βρίσκεται μπροστά από την τραχεία ακριβώς κάτω από το λάρυγγα, το σημείο δε αυτό παρέχει και ένα πρόσφορο ανατομικό σημείο εντόπισης του θυροειδούς αδένος.

Κατά την 7^η εβδομάδα ανάπτυξης, όταν η σύνδεση του θυροειδούς με τα λάρυγγα έχει χαθεί, τα κύτταρα του θυροειδούς συγκρούονται σε συστάδες. Την 11^η εβδομάδα, κάθε συστάδα κυττάρων εμφανίζει έναν κεντρικό αυλό, που περιβάλλεται πλήρως από ένα στοίχο κυττάρων. Στη φάση αυτή ο θυροειδής είναι σε θέση να παγιδεύει ιώδιο και να παράγει θυροξίνη, στην πράξη όμως απαντά στην TSH της υπόφυσης του εμβρύου μόνο κατά την 22^η εβδομάδα.

1.3 Ιστολογία

Μικροσκοπικώς, ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από σφαιρικά θυρεοειδικά θυλάκια ή κυστίδια. Το καθένα αποτελείται από βασικό υμένα, ο οποίος επαλείφεται από ένα στοίχο κυβοειδών αδενικών κυττάρων, τα οποία παράγουν κολλοειδές έκκριμα που γεμίζει την κοιλότητα των θυλακίων. Η διάμετρος των θυλακίων κυμαίνεται από 20 έως 900 nm, ενώ το ύψος των κυβοειδών κυττάρων είναι 15 nm.

Η κορυφή των θυλακιωδων κυττάρων κατευθύνεται προς τον αυλό του θυλακίου ενώ η βάση τους επικάθεται στη βασική μεμβράνη. Τα κύτταρα έχουν ποικίλο ύψος που εξαρτάται από τη δραστηριότητα του αδένος και την πρόσληψη του ιωδίου. Το κυτταρόπλασμα των θυλακιωδων κυττάρων περιέχει ποικιλία εγκλείστων, τα κυριότερα των οποίων είναι ενδοκυττάρια κολλοειδή σταγονίδια διαμέτρου έως 2 μικρών. Το κολλοειδές των σταγονιδίων είναι το ίδιο με του αυλού των θυλακίων. Περίπου 20-40 θυλάκια διαχωρίζονται από διαφραγμάτια και σχηματίζουν ένα λόβιο το οποίο αιματώνεται από έναν αρτηριακό κλάδο. Τα θυλάκια περιέχουν τη θυρεοσφαιρίνη, μορφή εναποθήκευσης των θυρεοειδικών ορμονών, η ποσότητα της οποίας επαρκεί για 100 ημέρες φυσιολογικής έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών.

Στο φυσιολογικό ενήλικα, τα θυλακιώδη κύτταρα δεν παρουσιάζουν μιτώσεις. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η κορυφαία επιφάνεια του θυλακιώδους κυττάρου παρουσιάζει μικρολάχνες οι οποίες εκτείνονται στον αυλό του θυλακίου. Οι μικρολάχνες παγιδεύουν κολλοειδές μέσα στο κυτταρόπλασμα με μηχανισμό πινοκύττωσης και σχηματισμό κολλοειδών σταγονιδίων.

Υπάρχουν επίσης σωματίδια ποικίλου σχήματος και μεγέθους, τα οποία είναι λυσοσωμάτια που συνενώνονται με τα κολλοειδή σταγονίδια, αφομοιώνουν το κολλοειδές και επιτρέπουν την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών προς τη βάση του κυττάρου. Τα θυλακιώδη κύτταρα περιέχουν εκτεταμένο ενδοπλασματικό δικτυωτό, διάσπαρτα μιτοχόνδρια και καλώς αναπτυγμένη συσκευή Golgi.

Η χορήγηση της TSH προκαλεί επιτάχυνση των παραπάνω φαινομένων. Οι κυτταροπλασματικές λάχνες αυξάνουν και προσλαμβάνουν κολλοειδές επιτείνοντας την ενδοκυττάρια πρόσληψη τους, τη συγχώνευση με τα λυσοσωμάτια και το σχηματισμό φαγολυσοσωματίων. Η χορήγηση TSH μεταβάλλει επίσης το σχήμα των κυττάρων από κυβοειδές σε στηλιδωτό, προκαλεί αύξηση των μιτώσεων και του αριθμού των κυττάρων, απορρόφηση του ενδοαυλικού κολλοειδούς και αύξηση της αιματώσεως του στρώματος.

Ο θυρεοειδής αδένος έχει διπλή νεύρωση. Δέχεται αδρενεργικές μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες από τα ανώτερα και μέσα αυχενικά γάγγλια, τα

οποία νευρώνουν τις αρτηρίες και φλέβες και με τον τρόπο αυτό ελέγχουν την αιμάτωση του αδένος και σε πολύ μικρό βαθμό τα παρεγχυματικά κύτταρα.

Δέχεται επίσης προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες από το πνευμονογαστρικό νεύρο, οι οποίες νευρώνουν επίσης τα αγγεία του αδένος. Μια δεύτερη κατηγορία κυττάρων που απαντούν στο θυροειδή είναι τα παραθυλακιώδη ή 0-κύτταρα τα οποία ευρίσκονται στα διαστήματα μεταξύ των θυροειδικών θυλακίων και σε μικρότερο βαθμό μέσα στα ίδια θυλάκια. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν καλσιτονίνη, δίνουν δε γένεση στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς.

1.4 Φυσιολογία

Ο θυροειδής αδένος εκκρίνει τις θυροειδικές ορμόνες θυροξίνη (T_4) και τριιωδοθυρονίνη (T_3), οι οποίες παίζουν ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και στο σύνολο σχεδόν των μεταβολικών λειτουργιών, σε όλη την υπόλοιπη ζωή του ανθρώπου. Η θυροξίνη εκκρίνεται από το θυροειδή, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της τριιωδοθυρονίνης παράγεται στους περιφερικούς ιστούς, κατά την αποϊωδίωση της θυροξίνης.

Ο θυροειδής διαφέρει από τους υπόλοιπους ενδοκρινείς αδένες διότι χρησιμοποιεί ιώδιο για τη σύνθεση των ορμονών του και διότι εναποθηκεύει μεγάλες ποσότητες ορμονών, τις οποίες εκκρίνει με σταθερό ρυθμό, σε όλες τις φάσεις του ανθρώπινου βίου.

1.5 Κύκλος του ιωδίου στη φύση

Εκτεταμένες γεωλογικές παρατηρήσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένας κύκλος του ιωδίου στη φύση. Η μεγαλύτερη ποσότητα ιωδίου ευρίσκεται στους ωκεανούς. Στην αρχέγονη περίοδο ανάπτυξης της γης, το ιώδιο βρισκόταν στο έδαφος, αλλά με την πάροδο των αιώνων, υπό την επίδραση των παγετώνων, του χιονιού και της βροχής, έγινε βαθμιαία απόπλυση του εδάφους. Με τον τρόπο αυτό μεγάλες ποσότητες ιωδίου μεταφέρθηκαν στη θάλασσα με τα ποτάμια, τις πλημμύρες και τους χειμάρους.

Το ιώδιο βρίσκεται στα βαθύτατα στρώματα του εδάφους και απαντά σε μεγαλύτερη ποσότητα στο νερό των πηγαδιών. Οι περιοχές οι οποίες έχουν αποπλυθεί από το ιώδιο είναι οι μεγάλοι ορεινοί σχηματισμοί, όπως τα Ιμαλάια, οι Άνδεις, οι Ευρωπαϊκές Άλπεις και τα απέραντα βουνά της Κίνας.

Έλλειψη ιωδίου παρατηρείται όμως και σε περιοχές της γης που έχουν υψηλό ποσοστό βροχοπτώσεων που προκαλούν και απομάκρυνση του ιωδίου με το νερό των ποταμών. Το ιώδιο απαντά στο έδαφος και στη θάλασσα ως άλας υδροϊωδικού

οξέος. Τα ιόντα του οξειδώνονται από το ηλιακό φως σε στοιχειακό ιώδιο το οποίο είναι πτητικό και έτσι κάθε χρόνο 400.000 τόνοι ιωδίου διαφεύγουν από την επιφάνεια της θάλασσας στην ατμόσφαιρα.

Η πυκνότητα των αλάτων του υδροϊωδικού οξέος στο θαλασσίνο νερό είναι περίπου 50-60 $\mu\text{g/l}$ και στον αέρα 0,7 $\mu\text{g/m}^3$. Το ιώδιο της ατμόσφαιρας επιστρέφει στο έδαφος με τη βροχή, η οποία έχει πυκνότητες ιωδίου που κυμαίνονται από 1,8-8,5 $\mu\text{g/l}$. Με τον τρόπο αυτό κλείνει ο κύκλος της διακίνησης του ιωδίου. Εντούτοις, η επιστροφή του ιωδίου στο έδαφος είναι εξαιρετικώς βραδεία και ποσοτικός μικρή, σε σχέση με το ποσό του ιωδίου που χάθηκε αρχικά από το έδαφος.

Εξάλλου, οι συνεχιζόμενες βροχοπτώσεις και πλημμύρες συνεχίζουν τη διαδικασία απομάκρυνσης του ιωδίου και της ιωδιοπενίας του εδάφους. Με τον τρόπο αυτό το έδαφος παραμένει συνεχώς ιωδιοπενικό και δεν επέρχεται διόρθωση του αρνητικού ισοζυγίου.

Το αποτέλεσμα είναι ότι οι καρποί που παράγονται στα εδάφη αυτά θα είναι φτωχοί σε ιώδιο και οι άνθρωποι και τα ζώα που τρέφονται αποκλειστικά με αυτές τις τροφές θα είναι ιωδιοπενικοί. Η πυκνότητα ιωδίου σε φυτά που μεγαλώνουν σε ιωδιοπενικά εδάφη μπορεί να είναι πολύ χαμηλή, έως 10 $\mu\text{g/kg}$ σε σύγκριση με 1.000 $\mu\text{g/kg}$ ξηρού βάρους φυτών που φύονται σε μη ιωδιοπενικά εδάφη.

Ένας δείκτης της περιεκτικότητας του εδάφους σε ιώδιο παρέχεται από το πόσιμο νερό, το οποίο έχει πυκνότητα ιωδίου κάτω από 2 $\mu\text{g/l}$ σε ιωδιοπενικές περιοχές, σε σχέση με 9 $\mu\text{g/l}$ που παρατηρείται σε εδάφη που δεν είναι ιωδιοπενικά.

1.6 Μεταβολισμός του ιωδίου

Ο θυρεοειδής χρησιμοποιεί κατά μέσο όρο 80 μg ιωδίου για την παραγωγή 90 μg T_4 (66% του βάρους της T_4 είναι ιώδιο) και 30 μg T_3 (58% του βάρους της T_3 είναι ιώδιο).

Το ιώδιο προσλαμβάνεται με τις τροφές, το νερό, το ιωδιωμένο αλάτι, ενώ πρόσθετη πηγή είναι τα διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα με τα οποία έρχεται σε επαφή το ανθρώπινο σώμα.

Ο αδένας σε φυσιολογικές συνθήκες εναποθηκεύει 8.000-10.000 μg ιωδίου υπό μορφή ορμονικού ιωδίου. Το ιώδιο προσλαμβάνεται με τις τροφές ως άλας ιωδίου και απορροφάται πλήρως από το έντερο. Η μέση ημερήσια πρόσληψη είναι 100-150 μg και το κυκλοφορούν ιώδιο προσλαμβάνεται από τους νεφρούς (80%) και το θυρεοειδή (20%).

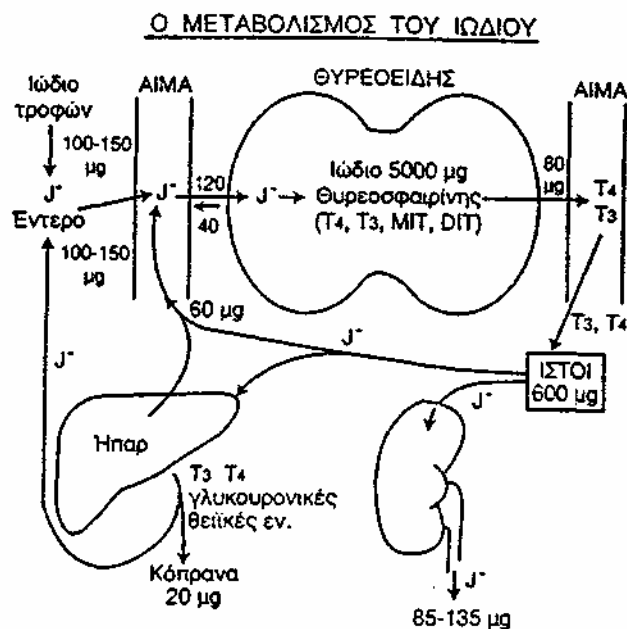
Ο θυρεοειδής έχει την ικανότητα να προσαρμόζει την πρόσληψη του απαιτούμενου ποσού ιωδίου ώστε να ικανοποιεί τις ανάγκες του, η κάθαρση δε

του ιωδίου είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη διαιτητική πρόσληψη.

Εκτός από τη διαιτητική πρόσληψη ιωδίου, υπάρχουν δύο ακόμη πηγές. Μικρή ποσότητα ιωδίου 60 μg , απελευθερώνεται στους ιστούς κατά την αποϊωδίωση των θυρεοειδικών ορμονών και επανέρχεται στην κυκλοφορία, ενώ μια άλλη ποσότητα 40 μg διαφεύγει από το θυρεοειδή στο πλάσμα.

Όπως αναφέρθηκε, οι δύο οδοί δια των οποίων απομακρύνεται το ιώδιο από τον εξωκυττάριο χώρο είναι ο θυρεοειδής και οι νεφροί, το ποσό δε του αποβαλλομένου ιωδίου στα ούρα ισοδυναμεί με το προσλαμβανόμενο δια των τροφών, έτσι ώστε η απέκκριση στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καθορισμό της προσλαμβανόμενης ποσότητας. Η μέτρηση του ιωδίου στα ούρα εκφράζεται σε μικρογραμμάρια (μg) ανά γραμμάριο (g) κρεατινίνης και με τον τρόπο αυτόν αποφεύγονται οι 24ωρες συλλογές ούρων, που είναι πηγή λαθών. Επίπεδα ιωδίου κάτω των 500 $\mu\text{g}/9$ κρεατινίνης θεωρούνται ενδεικτικά ιωδιοπενίας.

Το ιώδιο ευρίσκεται μέσα στο θυρεοειδή ως ορμονικό ιώδιο (περίπου 8.000 μg), και από αυτό περίπου 80 μg βγαίνει ημερησίως στην κυκλοφορία, ενσωματωμένο στις θυρεοειδικές ορμόνες. Τα 80 μg των θυρεοειδικών ορμονών χρησιμοποιούνται στους ιστούς και 60 μg επανέρχεται στην κυκλοφορία, ενώ 20 μg αποβάλλονται στα κόπρανα. Με βάση τα παραπάνω, το ιώδιο κυκλοφορεί στον εξωκυττάριο χώρο υπό δύο μορφές, ως ορμονικό ιώδιο ($T_3 + T_4$) περίπου 600 μg και ως ανιόν περίπου 150 μg (**Εικόνα 1.3**).



Εικόνα 1.3: Ο μεταβολισμός του ιωδίου. Οι τιμές δίδονται σε μg και αφορούν, κατά προσέγγιση, υγιή άτομα που προσλαμβάνουν 100-150 μg ιωδίου ημερησίως.

Έγινε ένας χρόνος μελέτης σε υγιείς άνδρες. Τα επίπεδα λήψης ιωδίου διαφέρουν σε ένα πληθυσμό. Δείγματα με περιεκτικότητα ιωδίου κάτω του συνηθισμένου επιπέδου π.χ. 25 mgr/l μπορεί να σχετίζεται με ανεπάρκεια ιωδίου. Η απέκκριση ουρικού ιωδίου ποικίλει από μέρα σε μέρα. Παρακάτω αναφέρεται μια μελέτη που έγινε σε 16 υγιείς άνδρες σε περιοχή με ήπια επάρκεια ιωδίου.

Μετρήθηκε το ουρικό ιώδιο, κρεατινίνη, TSH ορού, T₃ ελεύθερη και T₃, σε δείγματα που συλλέγονταν κάθε μήνα για ένα χρόνο, βρέθηκε ότι η μέση τιμή απέκκρισης ιωδίου των ούρων ήταν 57 mgr/l εύρος από 28- 81 mgr/24h μεταξύ των συμμετοχόντων. Τα μεταξύ τους δείγματα είχαν εύρος 10-260 mgr/l και το εύρος μεταξύ της μέσης τιμής ήταν 2,4 φορές μεγαλύτερη όταν μετρήθηκε στα 189 δείγματα σε σχέση με τις 15 ετήσιες μέσες τιμές. Το κλάσμα των δειγμάτων κάτω των 25 mgr/l ήταν 67% παρόλο που κανείς από τους συμμετέχοντες δεν έχει μέσο όρο απέκκρισης ιωδίου κάτω των 25 mgr ή 25 mgr/24h. Οι συμμετέχοντες με μέση ετήσια απέκκριση ιωδίου κάτω των 5 mgr το 24ώρο είχαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης ιωδίου και TSH, ενώ θετική συσχέτιση είχαν όταν ο ετήσιος μέσος όρος απέκκρισης ιωδίου ήταν κάτω από αυτό το επίπεδο.

Από τη μελέτη αυτή συμπεραίνουμε ότι το 7% των ουρικών δειγμάτων υποδεικνύει την έλλειψη ιωδίου χωρίς αυτή να είναι παρούσα στην ομάδα που μελετήθηκε. Οι συμμετέχοντες με μέτρια έλλειψη ιωδίου (ετήσιος μέσος όρος απέκκρισης ουρικού ιωδίου 25-50 mgr/24h) έδειξαν εμφανή σημάδια υποστρωματικής έλλειψης για σύνθεση ορμονών του θυρεοειδή, ενώ οι συμμετέχοντες με ήπια έλλειψη ιωδίου (από 50-100 mgr/24h)) δεν έδειξαν τέτοια σημάδια.

1.7 Σύνθεση Θυρεοειδικών Ορμονών

Το ιώδιο βρίσκεται στο επίκεντρο της λειτουργίας του θυρεοειδή. Η καθημερινή ανάγκη του ανθρώπου σε ιώδιο ανέρχεται σε 75 μέχρι 150 μg το οποίο προσλαμβάνεται από το λεπτό έντερο σαν ιόντα ιωδίου με την τροφή, το νερό και γενικότερα από το περιβάλλον και χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των δύο ορμονών του θυρεοειδή, δηλαδή της **τριιωδοθυρονίνης και θυροξίνης**.

Η σύνθεση των Θυρεοειδικών ορμονών περιλαμβάνει την πρόσληψη του ιωδίου από το αίμα και την ενσωμάτωση του στα άτομα της τυροσίνης του μορίου της θυρεοσφαιρίνης, μιας γλυκοπρωτεΐνης που συντίθεται από τα θυλακιώδη κύτταρα. Στο σημείο αυτό ο θυρεοειδής παρουσιάζει ουσιαστική διαφορά από τους άλλους αδένες, διότι η μορφή αποθήκευσης της ορμόνης γίνεται σε εξωκυττάρια αποθήκη, το κολλοειδές που περιέχεται στα θυρεοειδικά θυλάκια.

• Μεταφορά ιωδίου

Το ανόργανο ιώδιο του πλάσματος μεταφέρεται ενεργητικά από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα των Θυρεοειδικών θυλακίων. Η μεταφορά είναι ενεργητική λειτουργία της βασικής μεμβράνης του κυττάρου, η οποία περιέχει σύστημα αντλίας μεταφοράς του ιωδίου που λειτουργεί ενάντια σε μια μεγάλη ηλεκτροχημική διαφορά μεταξύ οργανικοποιημένου ενδοκυττάριου ιωδίου και του ανόργανου ιωδίου του πλάσματος. Η αντλία ιωδίου συνδέεται σε συνθήκες ηρεμίας με την αντλία

Na^+/K^+ , ενώ σε καταστάσεις διέγερσης ενεργοποιείται επιπλέον ένα δεύτερο διακριτό σύστημα, το οποίο λειτουργεί σε στενή λειτουργική συνάφεια με το πρώτο.

Η αντλία ιωδίου καταναλίσκει ενέργεια και έχει την ικανότητα να επιτυγχάνει ενδοθυρεοειδική συγκέντρωση ιωδίου 20 έως 100 φορές μεγαλύτερη από του πλάσματος. Η πρόσληψη του ιωδίου ρυθμίζεται από την TSH.

Η αντλία ιωδίου αναστέλλεται πλήρως από ποικιλία ιόντων. Η αναστολή της λειτουργικότητας της αντλίας ιωδίου ευρίσκει ορισμένες εφαρμογές στην κλινική πράξη.

Τα βρωμιούχα (Br^-) και τα νιτρώδη (NO_2^-) μπορούν να αναστείλουν την αντλία ιωδίου εάν βρίσκονται σε αυξημένες ποσότητες στις τροφές. Το φυσικό ιώδιο ($^{127}\text{I}^-$) δεν αναστέλλει την αντλία ιωδίου, ακόμη και σε υψηλές πυκνότητες. Τα θειοκυανικά (SCN^-) και σεληνιοκυανικά είναι δύο ανιόντα που δεν μεταφέρονται μέσα στον αδένα, αλλά μπορούν να αναστείλουν την αντλία ιωδίου.

• Οργανικοποίηση

Μετά την είσοδο του στα κύτταρα, το ανόργανο ιώδιο οξειδώνεται ταχύτατα από το ένζυμο υπεροξειδάση παρουσία H_2O_2 και ενσωματώνεται στα άτομα τυροσίνης του μορίου της θυρεοσφαιρίνης. Η ενσωμάτωση του ιωδίου γίνεται με αντικατάσταση ενός ατόμου ιωδίου στη θέση ενός ατόμου υδρογόνου, στο αμινοξύ τυροσίνη. Η υπεροξειδάση είναι πρωτεΐνη της αίμης με προσθετική ομάδα πορφυρίνης και είναι ένζυμο της κυτταρικής μεμβράνης. Η όλη διεργασία της οργανικοποίησης διενεργείται στην επιφάνεια των κυττάρων που βλέπει στον αυλό του θυρεοειδικού θυλακίου.

Το ένζυμο συντίθεται και εναποθηκεύεται στη συσκευή Golgi, σε κυστίδια υπό ανενεργό μορφή, η οποία ενεργοποιείται στην επιφάνεια του θυρεοειδικού κυττάρου. Η υπεροξειδάση αποτελείται από 933 αμινοξέα και στη γλυκοζυλιωμένη μορφή το μοριακό βάρος ανέρχεται σε 107.000.

Στην κλινική πράξη, το μικροσωμιακό αντιγόνο του θυρεοειδούς αντιστοιχεί στην υπεροξειδάση. Η δραστηριότητα του ενζύμου υπεροξειδάση αποτελεί μια μορφή αυτορύθμισης του θυρεοειδούς. Απότομη αύξηση του διαθέσιμου

ιωδίου στο κύτταρο περιορίζει τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης, πιθανώς ελαττώνοντας το ποσό του H_2O_2 που χρειάζεται για την οξειδωση. Η ελάττωση της οργανικοποίησης που επέρχεται στην περίσσεια ιωδίου, γνωστή ως φαινόμενο Wolff - Chaikoff, προστατεύει από επακόλουθο υπερθυρεοειδισμό. Το φαινόμενο είναι παροδικό και τις επόμενες ημέρες παρατηρείται "διαφυγή".

Από κλινικής πλευράς πιο ενδιαφέρουσα είναι η δυνατότητα αναστολής του ενζύμου με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπως τα παράγωγα της θιουρίας, η προπυλθειουρακίλη, η μεθιμαζόλη και η καρβιμαζόλη.

• **Θυρεοσφαιρίνη**

Η Θυρεοσφαιρίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται από τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς και αποτελεί την πρόδρομη μορφή των θυρεοειδικών ορμονών συνιστά δε 75% του βάρους του αδένα. Το μόριο της περιέχει 10% υδατάνθρακες, 1% ιώδιο, το δε μοριακό βάρος ανέρχεται σε 660.000, με συντελεστή καθίζησης την υπερφυγοκέντρωση 19S. Το μόριο της αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσμούς, περίπου 330.000 Da με συντελεστή καθίζησης 12S. Ο φυσιολογικός θυρεοειδής περιέχει 10 – 20 mg ιωδίου -1% του βάρους του αδένα - που θεωρητικώς επαρκούν για τις ανάγκες του θυρεοειδούς για έξι μήνες, εάν η παροχή ιωδίου διακοπεί αιφνιδίως.

Στο φυσιολογικό αδένα, περίπου 90% του ενδοθυρεοειδικού ιωδίου συνδέεται με Θυρεοσφαιρίνη και φυλάσσεται στον αυλό των θυλακίων, ενώ στις βρογχοκήλες η μεγαλύτερη ποσότητα του ιωδίου βρίσκεται σε μη θυρεοσφαιρινικά ιωδιοπαράγωγα, τα οποία εν μέρει συσσωρεύονται μέσα στα θυλακιώδη κύτταρα.

Η Θυρεοσφαιρίνη παράγεται στο θυλακιώδες κύτταρο με το μηχανισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης και εξέρχεται στον αυλό του θυρεοειδικού θυλακίου όπου θα υποστεί την ιωδίωση. Το μόριο της περιέχει 110 άτομα τυροσίνης, ο αριθμός δε αυτής δεν είναι μεγαλύτερος από ότι σε άλλες πρωτεΐνες. Περίπου το ένα τρίτο των ατόμων τυροσίνης προσφέρεται για ιωδίωση, διότι βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του μορίου της θυρεοσφαιρίνης που ακουμπά στα θυλακιώδη κύτταρα και αυτά θα γίνουν τμήμα των θυρεοειδικών ορμονών. Η ιωδίωση της τυροσίνης περιλαμβάνει υποκατάσταση των ατόμων υδρογόνου με ιώδιο, στο δακτύλιο της τυροσίνης.

Η ανεπαρκής σύνθεση θυρεοσφαιρίνης αποτελεί μηχανισμό συγγενούς βρογχοκήλης που στην πράξη όμως είναι πολύ σπάνια. Η πρωτεϊνοσύνθεση της θυρεοσφαιρίνης είναι όμοια με των άλλων γλυκοπρωτεϊνών.

Η βιοσύνθεση της θυρεοσφαιρίνης και η εξωκύττωση στον αυλό του θυλακίου ευρίσκεται υπό τη ρυθμιστική επίδραση της TSH. Η TSH διεγείρει τις λειτουργίες μεταγραφής και μετάφρασης και αυξάνει τη σύνθεση θυρεοσφαιρίνης και υπεροξειδάσης.

- **Σύζευξη ιωδοθυρονινών**

Μετά την ενσωμάτωση των ατόμων ιωδίου στο μόριο της τυροσίνης, δύο μόρια ιωδιωμένης τυροσίνης ενώνονται και σχηματίζουν τις ιωδοθυρονίνες. Η αντίδραση σύζευξης λαμβάνει χώρα στις αλύσους του μορίου της θυρεοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της αντίδρασης ιωδίωσης, υπό την επίδραση της υπεροξειδάσης. Εάν προστεθεί ένα άτομο ιωδίου στο μόριο τυροσίνης θα σχηματισθεί μονοϊωδοτυροσίνη (MIT), ενώ αν προστεθούν δύο θα σχηματισθεί διωδοτυροσίνη (ΔIT).

Καθώς η θυρεοσφαιρίνη ωριμάζει, δύο μόρια ΔIT θα συμπλησιάσουν και θα σχηματίσουν τετραϊωδοθυρονίνη, θυροξίνη T₄, ενώ εάν το μόριο MIT ενωθεί με ένα μόριο ΔIT θα σχηματισθεί τριωδοθυρονίνη, T₃.

Σε καταστάσεις που παρατηρείται ελαττωμένη σύζευξη των MIT και ΔIT, όπως σε συγγενείς διαταραχές, επέρχεται ελαττωμένη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών και σχηματισμός βρογχοκήλης, μέσω του μηχανισμού της αντιρροπιστικής έκκρισης TSH. Η περίσσεια ιωδίου καθώς και τα φάρμακα της θειουρίας, αφενός αναστέλλουν την υπεροξειδάση και αφετέρου ελαττώνουν την αντίδραση σύζευξης των ιωδοθυρονινών.

Η αναλογία σχηματισμού MIT και ΔIT εξαρτάται από την ποσότητα του προσλαμβανομένου ιωδίου από τον αδένα. Όταν η πρόσληψη του από τις τροφές είναι περιορισμένη, όπως σε συνθήκες χρόνιας ιωδιοπενίας, μικρή ποσότητα ιωδίου θα ενσωματωθεί στη θυρεοσφαιρίνη και θα σχηματισθούν κυρίως μόρια MIT και ολιγότερον μόρια ΔIT και κατά συνέπεια το μόριο της θυρεοσφαιρίνης θα περιέχει περισσότερη τριωδοθυρονίνη παρά θυροξίνη.

Αντίθετα, όταν η πρόσληψη ιωδίου είναι αυξημένη, καθώς και κατά τη φυσιολογική πρόσληψη, σχηματίζονται περισσότερα μόρια ΔIT παρά MIT και το μόριο της θυρεοσφαιρίνης θα περιέχει δύο ή τέσσερα μόρια θυροξίνης και λιγότερα τριωδοθυρονίνης.

- **Εναποθήκευση - έκκριση θυρεοειδικών ορμονών**

Η σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης από τα θυρεοειδικά κύτταρα, καθώς και η έκκριση της στον αυλό του κυστιδίου υπό μορφήν κοκκίων που περιβάλλονται από τμήμα κυτταρικής μεμβράνης, είναι συνεχής η λειτουργία δε αυτή καλείται εξωκύττωση.

Η θυρεοσφαιρίνη υφίσταται την ιωδίωση των μορίων της τυροσίνης προς σχηματισμό των ιωδοθυρονινών, ενώ το τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης που χρησιμοποιήθηκε επαναχρησιμοποιείται από τα κύτταρα, για την επόμενη φάση, την ενδοκύττωση των θυρεοειδικών ορμονών. Η θυρεοσφαιρίνη που εναποθηκεύτηκε στον αυλό διατίθεται σε ομόκεντρα πέταλα, έτσι ώστε αυτή που σχηματίστηκε παλιότερα απωθείται προς το

κέντρο του αυλού, ενώ αυτή που σχηματίστηκε πρόσφατα βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων και χρησιμοποιείται νωρίτερα.

Μετά το σχηματισμό των ιωδοθυρονινών, οι θυρεοειδικές ορμόνες εισέρχονται στο κύτταρο από όπου και τελικά θα εκχυθούν στην κυκλοφορία. Η διαδικασία αυτή καλείται ενδοκύττωση και επιτελείται με δύο λειτουργίες που καλούνται μακροπυνοκύττωση και μικροπυνοκύττωση.

Τελικά, με τις δύο μορφές πυνοκύττωσης το σταγονίδιο του κολλοειδούς εισέρχεται μέσα στο κύτταρο. Η διαδικασία της ενδοκύττωσης βρίσκεται υπό τη ρυθμιστική επίδραση της TSH, σε φυσιολογικές δε συνθήκες περίπου 1% των εναποθηκευθεισών ορμονών διακινείται κάθε μέρα. Στο εσωτερικό του κυττάρου, τα κολλοειδή σταγονίδια ενώνονται με λυσοσωμάτια και σχηματίζουν φαγολυσοσωμάτια.

Τα υδρολυτικά ένζυμα των λυσοσωματίων, οι όξινες πρωτεάσες και οι πεπτιδάσεις αποδομούν το μόριο της θυρεοσφαιρίνης, απελευθερώνοντας ιωδοθυρονίνες, καθώς και άλλα αμινοξέα και σάκχαρα. Τα τελευταία επανακυκλώνονται στο κύτταρο, ενώ οι μονό- και διιωδοτυροσίνες αποϊωδιώνονται ενζυμικώς και το ιώδιο που παράγεται επανακυκλώνεται στο κύτταρο και χρησιμοποιείται από τον αδένα.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες T₄ και T₃ απελευθερώνονται από τη θυρεοσφαιρίνη, διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη και εισέρχονται στην κυκλοφορία, μέσα από θυριδωτά τριχοειδή, όπου ενώνονται με τις πρωτεΐνες - φορείς του αίματος. Μικρή ποσότητα του ιωδίου δεν επανακυκλώνεται άμεσα και περίπου 60 μg/ημερησίως εκκρίνεται στην κυκλοφορία (διαρροή ιωδίου). Μικρή ποσότητα επίσης θυρεοσφαιρίνης διαφεύγει αυτούσια στην κυκλοφορία. Τα επίπεδα της στον ορό ανέρχονται περίπου σε 5 ng/ml. Τελικώς, στις θυρεοειδικές φλέβες ανευρίσκονται θυροξίνη, τριιωδοθυρονίνη, ιωδοτυροσίνες, θυρεοσφαιρίνη και ιώδιο.

Ο θυρεοειδής παράγει περίπου 90 μg T₄ ημερησίως, από τα οποία 80% περίπου αποϊωδιώνονται σε τριιωδοθυρονίνη και ανάστροφη, τριιωδοθυρονίνη (rT₃). Οι δύο τελευταίες ορμόνες παράγονται κυρίως στην περιφέρεια και σε πολύ μικρή ποσότητα στο θυρεοειδή αδένα. Φυσιολογικά, ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει περίπου 30 μg T₃ και 3 μg rT₃, ημερησίως που καλύπτουν περίπου 15-25% και 2-20% των επιπέδων των τριιωδοθυρονινών στον ορό.

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών ελαττώνεται οξέως μετά τη χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων ιωδίου, με μηχανισμό που δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Η δράση αυτή του ιωδίου είναι ασήμαντη σε φυσιολογικές συνθήκες, αποκτά όμως σημαντική κλινική αξία σε περιπτώσεις υπερλειτουργίας του θυρεοειδούς, όπου η χορήγηση του ιωδίου επιφέρει ταχεία ελάττωση των αυξημένων επιπέδων των ορμονών στον ορό. Η ελάττωση αυτή

διατηρείται λίγες εβδομάδες και στη συνέχεια παρατηρείται φαινόμενο διαφυγής, ο μηχανισμός του οποίου δεν είναι σαφής.

- **Δέσμευση - Μεταφορά στην κυκλοφορία**

Ο θυρεοειδής αδένας παράγει ημερησίως περίπου 90 µg T₄ και 30 µg T₃, που εξασφαλίζουν μέση πυκνότητα T₄ στον ορό 8 µg/dl (5-12 µg/dl), T₃ 140 ng/dl (100-200 ng/dl) και rT₃ από 14 έως 32 ng/dl. Οι πυκνότητες αυτές αντιπροσωπεύουν την ολική ποσότητα της ορμόνης που κυκλοφορεί δεσμευμένη και ελεύθερη. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ορμονών αυτών κυκλοφορεί δεσμευμένο και λιγότερο από 1% κυκλοφορεί ελεύθερο.

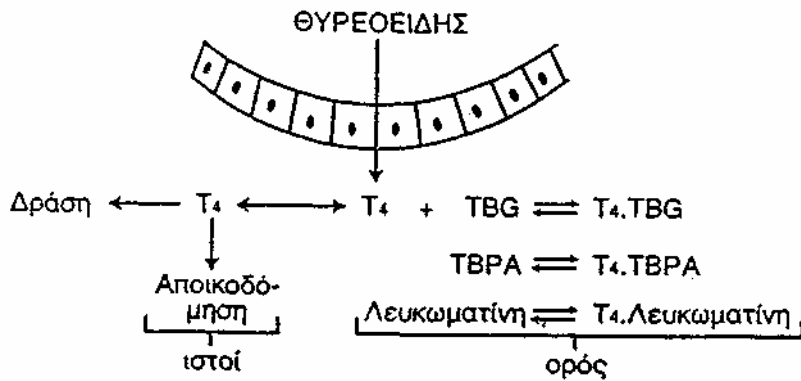
Η T₄ δεσμεύεται κατά 99,97% ενώ η T₃ κατά 99,7%. Η δέσμευση αυτή εξασφαλίζει σταθερές πυκνότητες στο πλάσμα ενώ συγχρόνως προλαμβάνει την απομάκρυνση των ορμονών από το νεφρικό σπείραμα. Η T₄ δεσμεύεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από την T₃, έχει μικρότερο όγκο κατανομής, μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής περίπου μια εβδομάδα και ημερήσια διακίνηση 10%. Η T₃ έχει βραχύτερη ημιπερίοδο ζωής, περίπου μια ημέρα, προέρχεται κυρίως από την T₄ και η ημερήσια διακίνηση είναι 75%.

- **Δεσμευτικές πρωτεΐνες**

Οι T₄ και T₃ δεσμεύονται από πρωτεΐνες, οι οποίες παράγονται από το ήπαρ. Η πιο σημαντική είναι η σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine binding globulin, TBG), γλυκοπρωτεΐνη που δεσμεύει 75% της ολικής T₄, η προαλβουμίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine binding pre - albumin), TBPA) και η οποία δεσμεύει 15% της ολικής θυροξίνης, καθώς και η λευκωματίνη (10%). Η T₃ δεσμεύεται λιγότερο ισχυρά σε κάθε μια από τις παραπάνω πρωτεΐνες και η ισχύς δέσμευσης για τις δύο ορμόνες ακολουθεί την εξής σειρά:

TBG > TBPA > λευκωματίνη ορού

Η λευκωματίνη και η TBPA βρίσκονται σε μεγαλύτερες πυκνότητες στο πλάσμα, αλλά η TBG έχει ισχυρότερη χημική συγγένεια και θεωρείται η κύρια δεσμευτική πρωτεΐνη. Το μικρό κλάσμα των T₃, T₄ που παραμένει ελεύθερο αφενός μεν μεταβολίζεται στους ιστούς, αφετέρου δε ασκεί τις βιολογικές δράσεις (**Εικόνα 1.4**).



Εικόνα 1.4: Αλληλεπίδραση θυρεοειδικών ορμονών και δεσμευτικών πρωτεϊνών στον ορό

Η δεσμευτική ικανότητα της TBG είναι 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ και το μόριο της έχει μια δεσμευτική θέση για την T_4 και την T_3 , ενώ η πυκνότητα της στο πλάσμα ανέρχεται σε 1-1,5 mg/dl , σε φυσιολογικές συνθήκες μόνο το ένα τρίτο των θέσεων είναι κατειλημμένο.

Η TBG μεταβολίζεται στο ήπαρ και τα επίπεδα της στο αίμα επηρεάζονται από τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα και ανδρογόνα. Στην κύηση διπλασιάζονται, ενώ ελαττώνονται σημαντικά σε θεραπεία με τεστοστερόνη και αναβολικά, τα επίπεδα της όμως είναι ίδια σε άνδρες και γυναίκες. Στις περιπτώσεις αυτές η TBG αυξάνει, το ελεύθερο κλάσμα παραμένει φυσιολογικό και το άτομο παραμένει ευθυρεοειδικό.

Η TBPA βρίσκεται σε 20πλάσια πυκνότητα στον ορό, 25-30 mg/dl και δεν δεσμεύει πρακτικώς καθόλου T_3 . Έχει χαμηλότερη συγγένεια προς την T_4 , δεσμεύοντας περίπου 20% της T_4 πλάσματος σε αντίθεση με την TBG που δεσμεύει 70% της T_4 (Πίνακας 1.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 : Ιδιότητες δεσμευτικών πρωτεϊνών θυρεοειδικών ορμονών¹²

	TBG	TBPA	Λευκωματίνη
Συγκέντρωση (mg/dl)	1,5	25	4.200
Δεσμευτική ικανότητα T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	20	300	Απεριόριστη
Δραστική σταθερά διάσπασης (M^{-1})	$1,7 \times 10^{10}$	$2,3 \times 10^8$	$6,2 \times 10^5$
Δεσμευτικές θέσεις			
Ισχυρές	1	1	1
Ασθενείς	-	1	5

1.8 Αύξηση δεσμευτικής ικανότητας ορού

Οι συγκεντρώσεις TBG στον ορό αυξάνουν., στις έγκυες γυναίκες, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς και στις σπάνιες περιπτώσεις όγκων που παράγουν οιστρογόνα. Αυξάνουν επίσης στην οξεία, υποξεία και χρόνια ηπατίτιδα, στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η προϊούσα αύξηση της TBG ορού σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος αποτελεί βιοχημικό δείκτη κακοήθους εξαλλαγής..

Αντίθετα, στη χρόνια ηπατική νόσο, όπως στην κίρρωση του ήπατος, η TBG είναι ελαττωμένη. Αυξάνει επίσης στη χρόνια διαλείπουσα πορφυρία σε ασθενείς με AIDS, σε λήψη φαρμάκων όπως η 5-φλουουρακίλη, μεθαδόνη και σε φυλοσύνδετες γενετικές διαταραχές.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ποσότητα των οιστρογόνων που περιέχονται στην παρούσα μορφή των αντισυλληπτικών δισκίων είναι μικρή και δεν μπορεί να αυξήσει αισθητά τα επίπεδα της TBG. Η αύξηση της TBG που παρατηρείται στις παραπάνω καταστάσεις οφείλεται αφενός μεν σε αύξηση της παραγωγής από το ηπατικό κύτταρο, αφετέρου δε, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε αύξηση της γλυκοζυλίωσης του μορίου η οποία παρατείνει την ημιπερίοδο ζωής (Πίνακας 1.2).

Η οικογενής δυσλευκωματιναιμική υπερθυροξιναιμία είναι κληρονομούμενη διαταραχή κατά την οποία τα άτομα παράγουν λευκωματίνη με αυξημένη συγγένεια και την ικανότητα να δεσμεύει T₄ αλλά όχι T₃. Τα άτομα αυτά έχουν αυξημένη ολική T₄ ορού και δείκτη ελεύθερας T₄, αλλά η T₃ του ορού και η TSH είναι φυσιολογικές και θεωρούνται ευθυρεοειδικά. Ανάλογη διαταραχή περιγράφηκε για την TBPA..

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2: Μεταβολές της δεσμευτικής ικανότητας του ορού

A. Υπερθυροξιναιμία.

I. Αύξηση TBG στον ορό

1. Κύηση
2. Ενδογενή, εξωγενή οιστρογόνα
3. Οξεία, χρόνια ηπατίτις, ηπάτωμα
4. Λοίμωξη από τον ιό HIV
5. Φάρμακα: 5-φλουορουρακίλη, μεθαδόνη
6. Κληρονομούμενη αύξηση TBG

II. Αύξηση TBPA στον ορό

Κληρονομούμενη αύξηση TBPA

III. Αύξηση λευκωματίνης

Οικογενής δυσαλβουμινική υπερθυροξιναιμία

B. Υποθυροξιναιμία

1. Ελάττωση των δεσμευτικών πρωτεϊνών στον ορό
-

I. Ελάττωση TBG στον ορό

1. Ανδρογόνα, αναβολικά
2. Κληρονομούμενη μερική ή ολική έλλειψη
3. Μη θυρεοειδική νόσος
4. Γλυκοκορτικοειδή
5. Μεγαλακρία

II. Ελάττωση TBPA

1. Μη θυρεοειδική νόσος
2. Γλυκοκορτικοειδή

III. Λευκωματίνη ορού

1. Μη θυρεοειδική νόσος
 2. Ελάττωση δεσμευτικής ικανότητας
 1. Σαλικυλικά, φουροσεμίδη, φενυτοΐνη, ηπαρίνη
 2. Μη θυρεοειδική νόσος: πρωτεϊνικοί αναστολείς, αναστολείς λιπαρών οξέων
-

1.9 Ελάττωση δεσμευτικής ικανότητας ορού

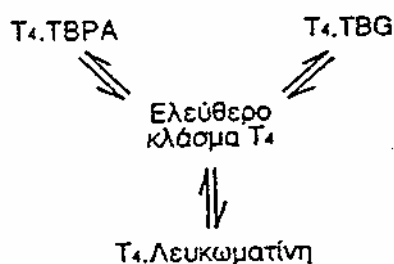
Η TBG του ορού ελαττώνεται μετά τη λήψη ανδρογόνων, αναβολικών ορμονών και γλυκοκορτικοστεροειδών (που ελαττώνουν και την TBPA), καθώς και σε άτομα με φυλοσύνδετη κληρονομική ανεπάρκεια της TBG. Η τελευταία μπορεί να είναι πλήρης ή μερική και τα χαμηλά επίπεδα TBG έχουν ελαττωμένη συγγένεια για την T₃ και T₄. Ελαττωμένη

δεσμευτική ικανότητα T_3 και T_4 παρατηρείται μετά τη λήψη σαλικυλικών και μεγάλων δόσεων φουροσεμίδης.

Η **TBPA** και η λευκωματίνη του ορού ελαττώνονται σε πολλές μη θυρεοειδικές παθήσεις και κατά συνέπεια ελαττώνεται και η δέσμευση T_3 , T_4 . Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει αληθινή υποπρωτεϊναιμία, ενώ σε άλλες οφείλεται στην παρουσία στον ορό πρωτεϊνών ή λιπαρών οξέων, που αναστέλλουν τη δέσμευση της T_3 και T_4 .

1.10 Ισορροπία θυρεοειδικών ορμονών με τις πρωτεΐνες πλάσματος

Η βασική αντίληψη που διέπει τη σχέση των τριών δεσμευτικών πρωτεϊνών με τη θυροξίνη του πλάσματος είναι ότι το ελεύθερο κλάσμα της θυροξίνης βρίσκεται σε ανάστροφη ισορροπία με το ποσό της T_4 που είναι δεσμευμένο με αυτές (**Εικόνα 1.5**).



Εικόνα 1.5: Πολλαπλή ισορροπία μεταξύ των τριών κύριων δεσμευτικών πρωτεϊνών του ορού (TBA, TBPA, λευκωματίνη)

Το ελεύθερο κλάσμα της T_4 βρίσκεται σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση, της τάξεως του 1:3.000 της ολικής ποσότητας θυροξίνης του αίματος και αποτελεί το δραστικό συστατικό που καθορίζει την ορμονική κατάσταση των ιστών, διότι μόνο η ελεύθερη ορμόνη μπορεί να εισδύσει στα κύτταρα.

Η βασική σχέση του ελεύθερου T_4 με το δεσμευμένο κλάσμα T_4 TBG παρέχεται από το νόμο της δράσης των μαζών:



Η T_4 δεσμεύεται με αναστρέψιμο τρόπο από την TBG. Κάθε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος T_4 οδηγεί σε αύξηση του δεσμευμένου

$T_4 \cdot TBG$, καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο 30% των

κλάσματος αντιρροπείται από εκτροπή της εξίσωσης προς τα αριστερά, ελαπώνοντας την $T_4 \cdot TBG$.

Η ισορροπία των δύο κλασμάτων, ελεύθερου και δεσμευμένου εκφράζεται από την εξίσωση:

$$K = \frac{T_4 \cdot TBG}{T_4 + TBG}$$

Η σχέση αυτή ισχύει για κάθε μια από τις τρεις δεσμευτικές πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν διαφορετική πυκνότητα στο αίμα και διαφορετική χημική συγγένεια προς την T_4 (βλ. Πίνακα 1.1) Η ισορροπία αυτή ανάμεσα στο ελεύθερο κλάσμα και στο δεσμευμένο με την TBG είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων των ελεύθερων κλασμάτων. Αύξηση της TBG θα προκαλέσει παροδική ελάττωση του ελευθέρου κλάσματος T_4 που θα ανιχνευθεί αμέσως από την υπόφυση, η οποία θα αντιδράσει με υπερέκκριση TSH και θα αυξήσει την ολική έκκριση της T_4 , αποκαθιστώντας τα φυσιολογικά επίπεδα της ελεύθερης T_4 . Στις περιπτώσεις αυτές, παρά την αυξημένη ολική T_4 , το άτομο είναι ευθυρεοειδικό διότι η ελεύθερη T_4 διατηρείται φυσιολογική.

1.11 Μεταβολισμός θυρεοειδικών ορμονών

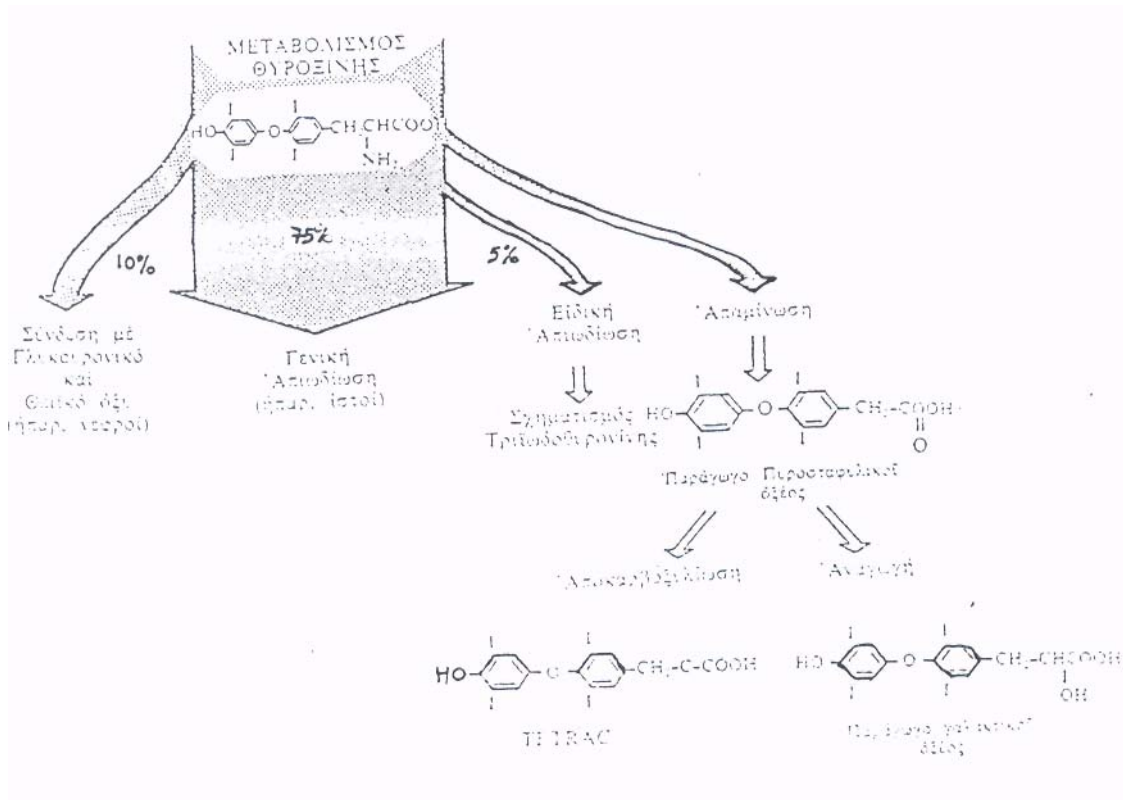
Μετά την είσοδο τους στο αίμα οι θυρεοειδικές ορμόνες διέρχονται από το ήπαρ, το οποίο αποτελεί αποθήκη και μεταβολικό εργαστήριο γι' αυτές. Το ήπαρ έχει την ικανότητα να κατακρατεί εκλεκτικά τη θυροξίνη, έτσι ώστε η συγκέντρωση της σε αυτό να είναι τριπλάσια από το αίμα. Υπολογίζεται ότι 30% του εξωκυττάριο ποσού της T_4 και 5% της T_3 βρίσκονται στο ήπαρ, το οποίο, με αυτόν τον τρόπο μπορεί να τροφοδοτήσει με θυρεοειδικές ορμόνες την περιφέρεια πιο γρήγορα ίσως από το θυρεοειδή.

Εκτός από την αποθηκευτική του ικανότητα το ήπαρ παριστά το σημαντικότερο τόπο μεταβολικών μετατροπών των θυρεοειδικών ορμονών και την πηγή παραγωγής των δεσμευτικών πρωτεϊνών.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μεταβολίζονται κατά τρεις τρόπους (**Εικόνα 1.6**). Πρώτα με αποϊωδίωση που προοδευτικά αφαιρεί όλα τα άτομα ιωδίου από το μόριο της T_4 και της T_3 . Η αποϊωδίωση λαμβάνει χώρα σε όλους τους ιστούς αλλά είναι ιδιαίτερα έντονη στο ήπαρ και αποτελεί τον κυριότερο τρόπο αποικοδομήσεως των θυρεοειδικών ορμονών στους μύες.

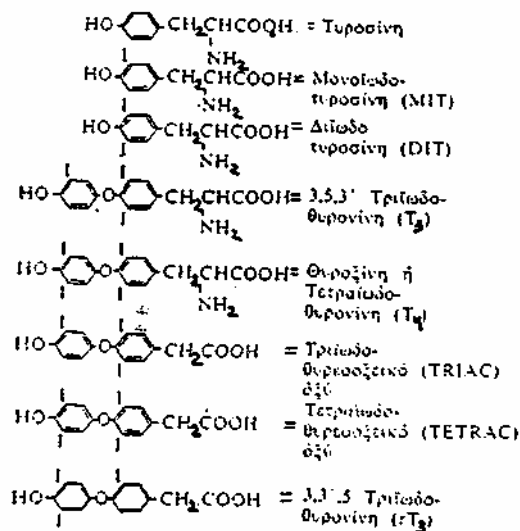
Η θυροξίνη αποϊωδιώνεται ολοκληρωτικά σε ποσοστό 75% ενώ ένα μικρό

κλάσμα της χάνει μόνο ένα ιώδιο και μετατρέπεται σε T₃ και rT₃. Το ιώδιο που αποσπάται ακολουθεί την τύχη του ανόργανου ιωδίου του αίματος.



Εικόνα 1.6: Μεταβολική τύχη της θυροξίνης. Το μεγαλύτερο ποσοστό της ορμόνης (75%) υφίσταται γενική αποϊώδωση

Δεύτερος τρόπος μεταβολισμού είναι η απαμίνωση που γίνεται κυρίως στους νεφρούς και η αποκαρβοξυλίωση, που οδηγούν στο σχηματισμό τετραϊωδομένων και τριϊωδομένων παραγώγων του πυροσταφυλικού (TETRAC και TRIAC) και γαλακτικού οξέος (Εικόνα 1.7).



Εικόνα 1.7: Χημικοί τύποι των θυρεοειδικών ορμονών των πρόδρομων ουσιών και των μεταβολικών τους προϊόντων.

Τρίτος τρόπος μεταβολισμού είναι η σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ (κύρια στο ήπαρ) και γαλακτικό οξύ (κύρια στους νεφρούς) και ο σχηματισμός μεταβολιτών, οι οποίοι κυκλοφορούν στο αίμα και αποβάλλονται με τη χολή, τα κόπρανα και τα ούρα.

Η βιολογική σημασία που έχει το είδος και η έκταση των μεταβολικών μετατροπών που υφίστανται οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι φανερή. Το ποσοστό π.χ. της θυροξίνης που μετατρέπεται στην περισσότερο δραστική T₃ ή την αδρανή rT₃ ή τις λίγο δραστικές TETRAC και TRIAC έχει σχέση με την ένταση με την οποία εκδηλώνεται η βιολογική της δράση.

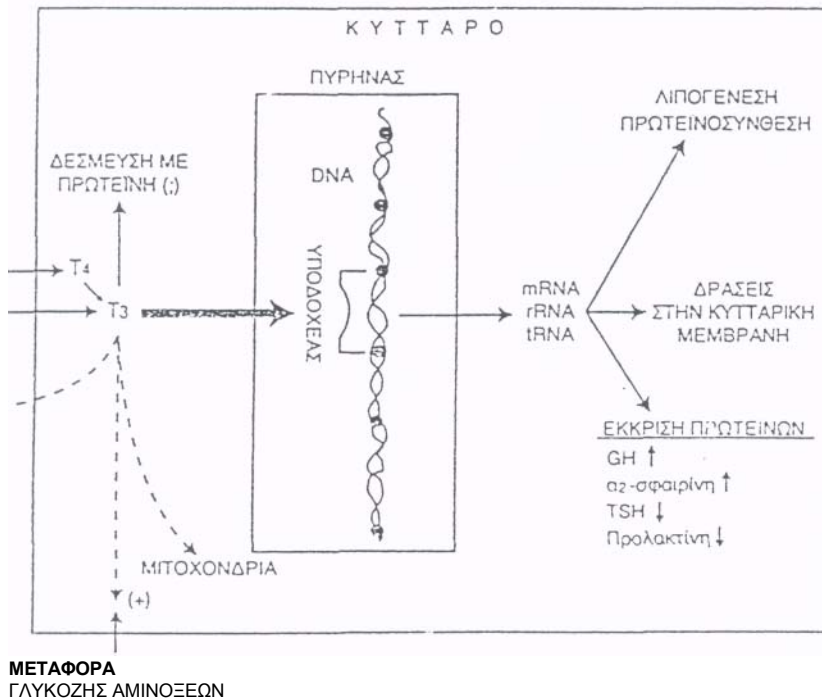
Σε φυσιολογικές συνθήκες τα 34% της T₄, που στο σύνολο της προέρχεται από το θυρεοειδή, μετατρέπονται σε T₃ και τα 42% μεταβολίζονται σε rT₃. Έτσι το μεγαλύτερο ποσοστό της T₃ (τα 80%) και σχεδόν όλη η rT₃ (τα 95%) προέρχονται από τη θυροξίνη. Ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως η νηστεία, η ηπατική και η νεφρική ανεπάρκεια και φαρμακολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανωτέρω μετατροπή προς όφελος της rT₃. Αυξημένα ποσά rT₃ έχουν επίσης τα νεογνά.

1.12 Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών: Φυσιολογικές- Βιοχημικές

Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν σχεδόν σε όλα τα όργανα του σώματος. Ο κύριος μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου εκδηλώνονται οι διάφορες κυτταρικές επιδράσεις είναι η δέσμευση από υποδοχείς του πυρήνα. Ορισμένοι ιστοί είναι πλούσιοι σε πυρηνικούς υποδοχείς T₃, όπως το ήπαρ και οι νεφροί, ενώ ορισμένοι άλλοι είναι πτωχοί, όπως ο σπλήνας και οι όρχεις.

Η δίοδος των θυρεοειδικών ορμονών T₃, T₄ στο κύτταρο γίνεται με απλή διάχυση. Η ενδοκυττάρια T₃ προέρχεται από την T₃ του πλάσματος ή σχηματίζεται

από την T₄. Μέσα στο κύτταρο η T₃ είτε δεσμεύεται από ειδική πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος είτε μεταφέρεται αυτούσια στον πυρήνα με ελεύθερη διάχυση. Ο υποδοχέας T₃ του πυρήνα έχει υψηλή συγγένεια (10⁻¹¹M) και υψηλή χωρητικότητα (5.000 θέσεις ανά πυρήνα), σε φυσιολογικές δε συνθήκες καταλαμβάνονται οι μισές περίπου θέσεις. Ο υποδοχέας είναι μη ιστονική πρωτεΐνη (55.000 DA) της χρωματίνης του πυρήνα (**Εικόνα 1.8**).



Εικόνα 1.8 : Σχηματική παράσταση των κυτταρικών επιδράσεων των θυρεοειδικών ορμονών. Η T₃ του κυτάρου προέρχεται από την ενδοκυττάρια αποϊωδίωση της T₄ και της T₀ του πλάσματος. Η κυτταρική T₃ εξέρχεται του κυτάρου και δρα σε άλλους ιστούς, δεσμεύεται με πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος, δρα στα μιτοχόνδρια και ρυθμίζει την είσοδο αμινοξέων και γλυκόζης στο κύτταρο. Η κύρια όμως δράση της ασκείται στη χρωματίνη του πυρήνα όπου προάγει τη σύνθεση RNA με αποτέλεσμα να προκαλεί ποικιλία κυτταρικών απαντήσεων. Προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση, τη λιπογένεση, ασκεί δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και ρυθμίζει την έκκριση ορισμένων πρωτεϊνών από την υπόφυση και το ήπαρ.

Η δέσμευση της T₃ από τον υποδοχέα ενεργοποιεί το μηχανισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης, όπως την ενσωμάτωση αμινοξέων στη μη ιστονική χρωματίνη, τις μεταβολές της πολυμεράσης RNA και τις μεταβολές στο περιεχόμενο mRNA και tRNA. Οι μεταβολικές επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών έχουν τη βάση τους στην κυτταρική απάντηση που προκαλείται από τη δράση της T₃ στον πυρήνα του κυττάρου.

Η T₄ ασκεί έμμεσα τη δράση της μετά τη μετατροπή σε T₃ και μόνο 10% της ορμόνης δεσμεύεται από υποδοχείς του πυρήνα, ενώ το 90% της ορμόνης το οποίο δεσμεύεται έχει μετατραπεί σε T₃. Οι έκδηλες επιδράσεις της T₃ στην αύξηση, ανάπτυξη και λειτουργία του ανθρώπινου σώματος δείχνουν ότι οι δράσεις της ασκούνται μέσω ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης.

Η T₃ δεσμεύεται επιπλέον με τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων και διεγείρει

ορισμένες λειτουργίες της κυτταρικής μεμβράνης, όπως τη λειτουργία της εισόδου των υδατανθράκων και αμινοξέων μέσα στα κύτταρα, η οποία είναι ανεξάρτητη της ενεργοποίησης των υποδοχέων του πυρήνα.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου. Η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών έχει αντίκτυπο στο βασικό μεταβολισμό, την ανάπτυξη του σώματος, το ισοζύγιο ύδατος κι ηλεκτρολυτών, το νευρομυϊκό σύστημα, την κυκλοφορία του αίματος και το μεταβολισμό της χοληστερόλης. Αποτελέσματα των διαταραχών αυτών είναι ο κρετινισμός και το μυξοίδημα.

Οι πρώτες πειραματικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι η χορήγηση θυροξίνης προκαλεί αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ορμόνη είναι ο κύριος ρυθμιστής της μεταβολικής δραστηριότητας των ιστών. Η θερμογένεση οφείλεται στη δράση της θυροξίνης στην ΑΤΡάση Na^+/K^+ , της κυτταρικής μεμβράνης που ενεργοποιεί την αντλία νατρίου. Η ενέργεια για τη λειτουργία αυτής της αντλίας προέρχεται από την υδρόλυση του ΑΤΡ σε ΑDΡ η οποία παράγει θερμότητα.

Η θυροξίνη αυξάνει το επίπεδο του ενζύμου της αντλίας καθώς και τη δραστικότητα της α-γλυκεροφωσφορικής αφυδρογονάσης. Η παράλληλη διέγερση της ΑΤΡάσης Na^+/K^+ και της α-γλυκεροφωσφορικής αφυδρογονάσης από τη θυροξίνη, καταλήγει σε θερμογένεση με διατήρηση της φωσφορυλίωσης. Η ΑΤΡάση Na^+/K^+ μεσολαβεί για τη θερμογενετική δράση των κατεχολαμινών και είναι το σημείο συνεργικής δράσης με τις θυρεοειδικές ορμόνες στο φαιό λιπώδη ιστό.

Η κυτταρική δράση της ορμόνης παρουσιάζει ορισμένες χαρακτηριστικές ιδιαιτερότητες:

1. Ορισμένα κύτταρα π.χ. τα εγκεφαλικά, απαντούν στην ορμόνη κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, μιας περιορισμένης δηλαδή χρονικής περιόδου η οποία συνδέεται με τη λειτουργική διαφοροποίηση του εγκεφάλου.
2. Όλα τα κύτταρα δεν απαντούν στην ορμόνη παρά το γεγονός ότι έχουν κοινά χαρακτηριστικά. Η διαφορά στην απάντηση εξαρτάται από την ανατομική θέση και τις συνθήκες του περιβάλλοντος.
3. Το επίπεδο της ορμόνης επηρεάζει όχι μόνο το μέγεθος της απάντησης, αλλά και την τελική έκβαση. Μικρές πυκνότητες ασκούν αναβολική δράση ενώ μεγάλες καταβολική. Το φαινόμενο αναφέρεται ως διφασική ορμονική δράση.
4. Η επίδραση της ορμόνης σε διαφορετικές μεταβολικές λειτουργίες είναι δυνατόν να καταλήξει σε αντίθετα αποτελέσματα.
5. Η ταχύτητα εμφάνισης των εκδηλώσεων κυμαίνεται από λίγα λεπτά έως μερικές ημέρες.
6. Η ορμόνη δεν έχει ειδικό στόχο αλλά επιδρά σε πολλά κύτταρα.
7. Θεωρείται απαραίτητη για τη ζωή.

Επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών στα συστήματα του Οργανισμού

Κατανάλωση οξυγόνου και παραγωγή θερμότητας

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την κατανάλωση O_2 από τους ιστούς όπως αποδεικνύεται από την αύξηση του βασικού μεταβολισμού στον υπερθυρεοειδισμό και την ελάττωση στον υποθυρεοειδισμό. Η αύξηση της κατανάλωσης O_2 αφορά όλους τους ιστούς, εκτός από τον εγκέφαλο, το σπλήνα και τους όρχεις. Η αύξηση της κατανάλωσης O_2 εκδηλώνεται μετά την πάροδο αρκετών ωρών από τη χορήγηση της ορμόνης.

Καρδιοαγγειακό σύστημα

Η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στο καρδιοαγγειακό σύστημα είναι εντυπωσιακή. Στον υπερθυρεοειδισμό παρατηρούνται ταχυκαρδία, καρδιακή υπερτροφία, αύξηση του όγκου παλμού, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοδιαστολή, ενώ στον υποθυρεοειδισμό βραδυκαρδία, ελάττωση του όγκου παλμού, ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και αγγειοσύσπαση.

Υπόφυση

Η υπόφυση είναι κύριο όργανο στόχος των θυρεοειδικών ορμονών και είναι το σημείο που ασκείται η αρνητική αλληλορύθμιση της έκκρισης της TSH. Η T_3 σε κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των δύο υπομονάδων, άλφα και βήτα της TSH, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έκκρισης της ορμόνης στο πλάσμα. Η T_3 προάγει τη σύνθεση της αυξητικής ορμόνης και ορισμένες από τις αυξητικές ιδιότητες των θυρεοειδικών ορμονών ασκούνται από την GH. Η T_3 δρα άμεσα στα σωματότροπο κύτταρα του προσθίου λοβού, αυξάνοντας το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της GH.

Αιμοποιητικό

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την ερυθροποία αυξάνοντας την κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς, με αποτέλεσμα στον υποθυρεοειδισμό να παρατηρείται αναιμία. Ασκούν ισχυρή διεγερτική επίδραση στο turnover των οστών αυξάνοντας το σχηματισμό και την αποδόμηση οστού. Στον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται ενίοτε μικρή υπερασβεστιαίμια και αύξηση της υδροξυπυρολίνης στα ούρα, που οφείλεται στον αυξημένο ρυθμό καταβολισμού των οστών.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία, δρώντας στο αναπνευστικό κέντρο αλλά και στην ανάπτυξη των πνευμόνων κατά την εμβρυϊκή ζωή. Η δράση τους στο γαστρεντερικό σύστημα εκδηλώνεται με αύξηση της κινητικότητας και απορροφητικότητας του εντέρου στον υπερθυρεοειδισμό και

τις αντίθετες επιδράσεις στον υποθυρεοειδισμό.

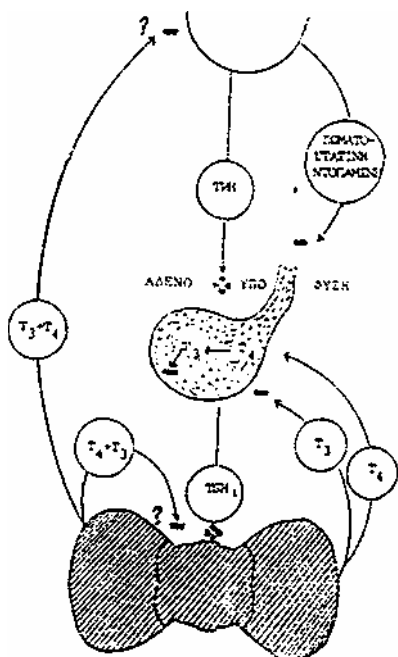
Όπως αναφέρθηκε, οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν καθοριστική επίδραση στην *ανάπτυξη του εγκεφάλου* κατά την ενδομήτρια ζωή. Στον ενήλικα, οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ αποτελούν χαρακτηριστικά συμπτώματα των κλινικών εικόνων υπέρ- και υπό- θυρεοειδισμού. Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων των γλυκοζαμινογλυκανών και πρωτεογλυκανών του *συνδετικού ιστού*. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών στο δέρμα και επακόλουθη κατακράτηση νατρίου, ύδατος και πρωτεϊνών.

1.13 Η ρύθμιση της Θυρεοειδικής Λειτουργίας

Η γνωστή από την εποχή του **Claude Bernard** ομοιοστασία του εσωτερικού περιβάλλοντος ισχύει και για τις θυρεοειδικές ορμόνες. Εκτός από το κλασικό σύστημα παλίνδρομης αρνητικής αλληλορύθμισης ανάμεσα στην αδενούπόφυση και το θυρεοειδή, υπάρχουν κι άλλοι μηχανισμοί, όπως αναπτύσσεται παρακάτω.

Άξονας Υποθάλαμος - Αδενούπόφυση - Θυρεοειδής

Ο βασικός μηχανισμός της παλίνδρομης αρνητικής αλληλορύθμισης ενεργεί ανάμεσα από την αδενούπόφυση και το θυρεοειδή (**Εικόνα 1.9**).



Εικόνα 1.9: Η ρύθμιση της Εϋρεοειδικής λειτουργίας. Η TRH από τον υποθάλαμο διεγείρει (+) την υπόφυση για έκκριση TSH, ενώ η σωματοστατίνη και η ντοπαμίνη την αναστέλλουν (-). Η TSH διεγείρει (+) το θυρεοειδή για έκκριση T₄ και T₃. Οι T₄ και T₃ αναστέλλουν (-) την υπόφυση, αλλά ίσως και τον υποθάλαμο ή και τον ίδιο το θυρεοειδή (-:-)

Η αδενούπόφυση εκκρίνει την TSH, που διεγείρει το θυρεοειδή για έκκριση θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης. Η TSH συνδέεται με υποδοχείς στη μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων, ενεργοποιεί το σύστημα της cAMP, προκαλεί φαγοκυττάρωση κολλοειδούς και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών, και αργότερα αυξάνει και τη θυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου. Σε μακροχρόνια χορήγηση προκαλεί και υπερπλασία του αδένου.

Τελευταία, έχει μελετηθεί ο υποδοχέας της TSH. Φαίνεται ότι ο υποδοχέας αποτελείται από δύο μονάδες, την υδρόφιλη A, MB 50.000 δαλτόνια, που είναι εκτός του κυττάρου και με τον οποίο συνδέεται η β-αλυσίδα της TSH, και την αμφίφιλη B μονάδα, MB 25.000 δαλτόνια, η οποία διαπερνάει την κυτταρική μεμβράνη. Οι δύο αυτές μονάδες του υποδοχέα είναι μεταξύ τους συνδεδεμένες με μια ένωση -S-S.

Από τη μεριά τους πάλι οι θυρεοειδικές ορμόνες αναστέλλουν την έκκριση της TSH από την αδενούπόφυση. Η αναστολή αυτή γίνεται βασικά από την T₃. Το ενδιαφέρον είναι ότι η T₄ του πλάσματος μετατρέπεται μέσα στην αδενούπόφυση σε T₃ πολύ περισσότερο από ότι στους άλλους ιστούς. Έτσι, η αναστολή της TSH γίνεται κυρίως από τη T₃, που παράγεται ενδοϋποφυσιακά από την T₄ και λιγότερο από την T₃ που κυκλοφορεί στο πλάσμα. Με αυτό τον τρόπο εξηγείται γιατί υπάρχει καλύτερη αρνητική συσχέτιση ανάμεσα TSH και T₄ στο πλάσμα, παρά ανάμεσα TSH και T₃ πλάσματος.

Με το μηχανισμό αυτό το επίπεδο των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα μένει σχετικά σταθερό. Όταν αυξάνει, έστω και οριακά, τότε

Ιώδιο και Θυρεοειδική Λειτουργία

Μια και το ιώδιο χρησιμεύει αποκλειστικά στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και δεν έχει άλλη γνωστή χρησιμότητα στον οργανισμό, δεν υπάρχει γενικός (νεφρικός) μηχανισμός να κρατάει το επίπεδο του στο πλάσμα σταθερό, όπως συμβαίνει με άλλα στοιχεία (κάλλιο, νάτριο, ασβέστιο, κλπ). Υπάρχει μόνο τοπικός θυρεοειδικός μηχανισμός, που προσαρμόζει τη θυρεοειδική λειτουργία ανάλογα με τα ποσά του ιωδίου που παίρνει το άτομο. Η προσαρμογή της θυρεοειδικής λειτουργίας στη πρόσληψη ιωδίου βασίζεται κυρίως σε δύο μηχανισμούς:

- α) στη θυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου, και
- β) στη σύνθεση περισσότερης T₃ παρά T₄.

Το ανόργανο ιώδιο του πλάσματος ή **PII (Plasma Inorganic Iodine)** είναι περίπου ανάλογο με το ιώδιο των τροφών, μια και δεν υπάρχει νεφρικός ομοιοστατικός μηχανισμός για να το κρατάει σταθερό. Ο όγκος του πλάσματος από τον οποίο προσλαμβάνει ο θυρεοειδής το ιώδιο (Θυρεοειδική κάθαρση, **TH.CI. Thyroid Clearance**) προσαρμόζεται αντίστροφα με το PII, ώστε το απόλυτο ποσό ιωδίου που παίρνει ο θυρεοειδής (AIU, Absolute Iodine Uptake) να μένει περίπου σταθερό. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, στην εξίσωση **AIU =**

Th.CI..PII η Th.CI. κυμαίνεται αντίστροφα από το PII, ώστε το AIU να μένει περίπου σταθερό. Ο ρυθμιστικός αυτός μηχανισμός υστερεί σε περιπτώσεις θερμίδικης και πρωτεϊνικής ανεπάρκειας.

Άλλος ρυθμιστικός μηχανισμός είναι η διακύμανση στην αναλογία T₃ και T₄ που συνθέτει ο θυρεοειδής. Όταν το ιώδιο είναι λιγότερο, ο θυρεοειδής συνθέτει αναλογικά περισσότερη T₃ παρά σε καταστάσεις με πολύ ιώδιο. Η T₃ και λιγότερο ιώδιο περιέχει από την T₄ και πιο δραστική είναι.

Η θυρεοειδική λειτουργία σε διάφορες καταστάσεις

Η εγκυμοσύνη επηρεάζει πολλαπλώς την Θυρεοειδική λειτουργία. Η αύξηση της νεφρικής κάθαρσης ιωδιούχων έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του PII. Η προκλητή αυτή ιωδιοπενία αυξάνει βέβαια τον όγκο του θυρεοειδή, ιδίως σε γυναίκες με οριακή πρόσληψη ιωδίου. Η μεταβίβαση ιωδίου από τη μητέρα στο έμβρυο, αν και μικρή σε έκταση, επιτείνει και αυτή κάπως την ιωδιοπενία. Η χοριονική γοναδοτροφίνη που υπερεκκρίνεται στην εγκυμοσύνη έχει θυρεοδιεγερτική δράση, και διεγείρει επίσης τη Θυρεοειδική λειτουργία και αυξάνει τον όγκο του θυρεοειδή. Τέλος, η αύξηση της TBG στην κύηση επηρεάζει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες, αυξάνοντας την ολική T₄ και T₃ στον ορό αλλά όχι τις ελεύθερες αναστέλλεται η έκκριση TSH, ελαττώνεται η θυρεοειδική λειτουργία και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και έτσι το επίπεδο τους κατεβαίνει στο φυσιολογικό. Όταν πάλι κάποιος παράγοντας (πχ. ένα βρογχοκηλογόνο) παρεμποδίζει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και προκαλεί μια κάποια ελάττωση της στάθμης τους στον ορό, τότε αίρεται η θυρεοειδική αναστολή στην αδενούπόφυση, υπερεκκρίνεται TSH, διεγείρεται ο θυρεοειδής, και αν το εμπόδιο (βρογχοκηλογόν, κλπ) δεν είναι ανυπέρβλητο, κατορθώνει ο θυρεοειδής αδένας, έστω και με αυξημένη προσπάθεια, να εκκρίνει αρκετές θυρεοειδικές ορμόνες ώστε το επίπεδο τους στο πλάσμα να μένει στα φυσιολογικά όρια.

Στο σύστημα αυτό επεμβαίνει και ο υποθάλαμος. Με την TRH που εκκρίνει, διεγείρει την έκκριση TSH από την αδενούπόφυση, ενώ με τη σωματοστατίνη και τη ντοπαμίνη την αναστέλλει. Η δράση της TRH είναι η σπουδαιότερη, και γι' αυτό αν απομονωθεί η αδενούπόφυση από τον υποθάλαμο η έκκριση της TSH ελαττώνεται. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αναστέλλουν βασικά την αδενούπόφυση, όπου δεν αφήνουν να δράσει η TRH. Έτσι, σε υπερθυρεοειδισμό καθώς και σε άτομα που παίρνουν θυρεοειδικές ορμόνες σε μεγάλες δόσεις, η χορήγηση TRH δεν προκαλεί έκκριση TSH από την αδενούπόφυση. Συζητιέται αν, εκτός από τη δράση τους στην αδενούπόφυση, οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν και στον υποθάλαμο ή στον ίδιο το θυρεοειδή. Έχει συζητηθεί δηλαδή το ενδεχόμενο οι θυρεοειδικές ορμόνες να αναστέλλουν την έκκριση TRH από τον υποθάλαμο.

Ωστόσο, **οι Ching και Utiger (1983)** βρήκαν ότι ο υποθυρεοειδισμός και η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών δεν μεταβάλλουν τη στάθμη της TRH στον υποθάλαμο-υποφασιακό πυλαίο σύστημα. Επίδραση λοιπόν των θυρεοειδικών

ορμονών στην έκκριση της TRH δεν γίνεται παραδεκτή από όλους. Τελευταία υποστηρίζεται ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν ακόμα και στον ίδιο το θυρεοειδή, εμποδίζοντας την ανταπόκριση της TSH. Ο μηχανισμός αυτός καλείται **short – loop mechanism** (βραχεία αγκύλη). Εκτός από την TRH και την T₃, και άλλες ουσίες επηρεάζουν την έκκριση TSH. Τα Γλυκοκορτικοειδή την αναστέλλουν δρώντας βασικά στην έκκριση TRH. Αλλά και η ντοπαμίνη, σωματοστατίνη και ο IGF 1 (**Insulin Growth Factor 1**) αναστέλλουν την έκκριση TSH. Ανώμαλη μορφή TSH έχει περιγραφεί.

Σε όλα τα βαριά νοσήματα κάθε είδους, παρατηρούνται διαταραχές των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών. Η κατάσταση αυτή λέγεται "*euthyroid sick syndrome*" ή ευθυρεοειδικό σύνδρομο των βαριά αρρώστων. Ενώ δηλαδή το άτομο είναι κατά βάση ευθυρεοειδικό, με φυσιολογική TSH, ωστόσο η ολική και ελεύθερη θυροξίνη μειώνονται, και σε βαρύτερες καταστάσεις και η T₃. Όταν σε βαριά νοσήματα η θυροξίνη είναι κάτω από 3,0 μg/dl υπάρχει θνητότητα 84%, όταν είναι ανάμεσα 3,0 και 5,0 μg/dl η θνητότητα είναι 50% και όταν η T₄ είναι > 5,0 μg/dl η θνητότητα είναι μόνο 15%. Αυτό δείχνει ότι η θυροξίνη μειώνεται πολύ, ιδιαίτερα στα βαριά νοσήματα με κακή πρόγνωση.

1.14 Αυτορύθμιση της Θυρεοειδικής Λειτουργίας

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, σε αντίθεση με άλλους αδένες, εξαρτάται απόλυτα από την πρόσληψη από το περιβάλλον μιας βασικής δομικής ύλης, του ανόργανου ιωδίου. Ο αδένος διαθέτει αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς οι οποίοι ελέγχουν την πρόσληψη του ιωδίου ανεξάρτητα από την TSH. Η αυτορυθμιστική αυτή ικανότητα είναι πιο έκδηλη ως προσαρμογή σε ακραίες καταστάσεις έλλειψης ή περίσσειας ιωδίου.

- **Έλλειψη ιωδίου**

Σε καταστάσεις ιωδιοπενίας η πρόσληψη του ιωδίου από τον αδένος αυξάνει. Επιπλέον αυξάνει και η σχέση σχηματισμού μόνο-προς διωδοτυροσίνη, έτσι ώστε κατά τη διαδικασία σύζευξης να παράγεται περισσότερη T₃ από T₄, γεγονός που τείνει να αντιρροπήσει την έλλειψη του ιωδίου. Εάν η έλλειψη είναι μεγάλη και παρατεταμένη, τελικώς οι ορμόνες του θυρεοειδούς στο αίμα ελαττώνονται με αποτέλεσμα την αντιρροπτική υπερέκκριση TSH και το σχηματισμό βρογχοκλήλης.

- **Περίσσεια ιωδίου**

Η περίσσεια ιωδίου δρα ανασταλτικά στη σύνθεση και έκκριση της θυροξίνης, με τρεις διαφορετικούς τρόπους:

α) Η χορήγηση μεγάλων δόσεων ιωδίου αναστέλλει την ενδοθυρεοειδική παραγωγή cAMP και με τον τρόπο αυτό ελαττώνει την επίδραση της TSH στον αδένα. Το αποτέλεσμα είναι ότι ο θυρεοειδής οργανοποιεί ένα τμήμα μόνο του προσλαμβανόμενου ιωδίου ενώ το υπόλοιπο διαρρέει προς την κυκλοφορία.

β) Αποκλεισμός Wolff - Chaikoff. Η χορήγηση μεγάλων δόσεων ιωδίου, πάνω από 8-10 mg/ημέρα που αυξάνουν το ανόργανο ιώδιο πλάσματος πάνω από 25 μg/dl, προκαλεί, καταρχήν, αύξηση του ποσού δεσμευμένου" ιωδίου και στη συνέχεια αναστολής της δέσμευσης του ιωδίου στα μόρια τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης.

Η ελάττωση της δέσμευσης του ιωδίου προκαλεί ελάττωση της παγίδευσης και της μεταφοράς του μέσα στο κύτταρο, γεγονός που καταλήγει σε ελάττωση της ενδοθυρεοειδικής συσσώρευσης του ιωδίου κάτω από το κριτικό επίπεδο και επανάληψη της διεργασίας δέσμευσης. Με τον τρόπο αυτό ο αδένας "διαφεύγει" από τον αποκλεισμό Wolff - Chaikoff.

γ) Εκτός όμως από τον αποκλεισμό Wolff - Chaikoff, η χορήγηση ιωδίου σε φυσιολογικά άτομα ή σε πάσχοντες από τη νόσο (Graves, επιφέρει άμεση ελάττωση της έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία.

Η ανασταλτική επίδραση του ιωδίου δεν ασκείται στην Οργανικοποίηση αλλά στη δραστικότητα των πρωτεολυτικών ενζύμων των λυσοσωματίων και στην ενδοκύττωση της θυρεοσφαιρίνης. Στα φυσιολογικά άτομα, η επερχόμενη ελάττωση των T₃, T₄ ορού είναι μικρή, σε ασθενείς όμως με Graves η ελάττωση τους είναι εντυπωσιακή και στην κλινική πράξη αξιοποιείται για την ταχεία πρόκληση ευθυρεοειδισμού, όπως π.χ σε προεγχειρητική προετοιμασία ασθενών με νόσο Graves.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΙΩΔΙΟ

Ιώδιο (αγγλικά iodine, γαλλικά iode) το αμέταλλο χημικό στοιχείο με σύμβολο I και ατομικό αριθμό 53, που ανήκει στην VIIb ομάδα του περιοδικού συστήματος, δηλαδή στην ομάδα των αλογόνων. Είναι κρυσταλλικό στερεό σώμα, σχεδόν μαύρου χρώματος, που χαρακτηρίζεται από μεταλλική λάμψη. Στη συνήθη θερμοκρασία έχει την τάση να εξαχνώνεται, παρέχοντας ατμούς σκοτεινού ιώδους χρώματος, ερεθιστικούς για τα μάτια, τη μύτη και το λαιμό.

Η ονομασία του προέρχεται ακριβώς από τα ιώδες χρώματα των ατμών του. Είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό, ενώ διαλύεται στην αιθυλική αλκοόλη, παρέχοντας καστανόχρωμα διαλύματα, καθώς και στον τετραχλωράνθρακα και στον διθειάνθρακα, σχηματίζοντας διαλύματα ιώδους χρώματος. Οι κυριότερες χρήσεις του είναι στην ιατρική και τη φαρμακευτική, στην παραγωγή χρωμάτων, οργανικών προϊόντων, στην αναλυτική χημεία και τη φωτογραφική.

Το ιώδιο δεν απαντά ποτέ σε ελεύθερη κατάσταση στη φύση. Βρίσκεται σε μικρές ποσότητες στο θαλασσινό νερό με τη μορφή ανιόντων ιωδίου (I^-) και σε περιεκτικότητα της τάξης των 50 χιλιοστογράμμων (mg) ανά τόνο θαλασσινού νερού. Αξιόλογες ποσότητες ιωδίου απαντούν επίσης και σε πολλές φυσικές άλμες. Πολύ μικρές εν γένει ποσότητες ιωδίου περιέχονται στους φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς (σε μεγαλύτερες ποσότητες απαντά στα φύκια, τα στρείδια και στο μωρουνέλαιο). Το ιώδιο είναι διεσπαρμένο στα ίχνη τα διάφορα πετρώματα, με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή του να μην είναι επαρκής για τον σχηματισμό ανεξάρτητων ορυκτών.

Η πιο αξιόλογη πηγή για τη βιομηχανική παραγωγή του ιωδίου είναι τα αποθέματα του νίτρου της Χιλής. Αυτά, εκτός από το νιτρικό νάτριο: $NaNO_3$, που είναι και το κύριο συστατικό τους, περιέχουν και ιώδιο με τη μορφή στερεών ιωδικών αλάτων με κύριο εκπρόσωπο το ιωδικό ασβέστιο: $Ca(IO_3)_2$.

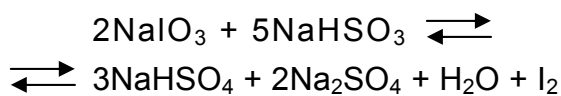
Το ιώδιο ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1811 από τον Γάλλο χημικό Κουρτουά (Bernard Courtois), κατά την εξαγωγή νίτρου από τα φύκια. Συγκεκριμένα, το ιώδιο βρέθηκε μέσα στο νερό που χρησιμοποιούνταν για την παραλαβή των υδατοδιαλυτών συστατικών της στάχτης των φυκιών. Από τότε άρχισε στη Γαλλία, τη Μεγάλη Βρετανία και αργότερα στην Ιαπωνία η παραγωγή ιωδίου από πρώτη ύλη τα φύκια.

Το ιώδιο αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο του ανθρώπινου σώματος, το οποίο περιέχει γύρω στα 14mg από το στοιχείο αυτό, συγκεντρωμένο κυρίως στον θυρεοειδή αδέν. Ο θυρεοειδής εκκρίνει ορμόνες που περιέχουν ιώδιο στη σύνθεσή τους, με κυριότερο εκπρόσωπο τη θυροξίνη, ο ρόλος της οποίας είναι καθοριστικός για τη διατήρηση κανονικού μεταβολισμού σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού.

Στις περιοχές όπου η ποσότητα του περιεχομένου ιωδίου στα τρόφιμα είναι ανεπαρκής για τις ανάγκες του οργανισμού (όπως π.χ. στις περιοχές των Άλπεων και των Μεγάλων Λιμνών της Βόρειας Αμερικής), η κύρια πηγή ιωδίου είναι το μαγειρικό αλάτι, στο οποίο προστίθεται ένα μέρος ιωδιούχου νατρίου (NaI) για κάθε 100.000 μέρη χλωριούχου νατρίου (NaCl). Η έλλειψη ιωδίου στον οργανισμό, που ωστόσο παρατηρείται αρκετά σπάνια, προκαλεί ενδημική βρογχοκήλη και μυξοίδημα. Το ιώδιο σε μεγάλες συγκεντρώσεις είναι δηλητηριώδες και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στους ιστούς και το δέρμα.

Το ιώδιο παρασκευάζεται βιομηχανικά από πρώτες ύλες είτε τα αποθέματα του νίτρου της Χιλής είτε τις ιωδιούχες άλμες.

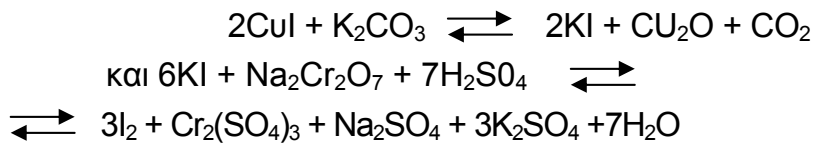
Στην πρώτη περίπτωση το υλικό διαλυτοποιείται σε θερμό νερό και στη συνέχεια ανακρυσταλλώνεται με ψύξη. Το μητρικό υγρό υποβάλλεται στη συνέχεια σε επανειλημμένες εκχυλίσσεις, μέχρις ότου τα εκχυλίσματα να αποκτήσουν περιεκτικότητα σε ιώδιο της τάξης των 9 γραμμαρίων (g) ανά λίτρο, που έχει τη μορφή ιωδικού νατρίου (NaIO₃). Ακολουθώντας, προστίθεται όξινο θειώδες νάτριο (NaHSO₃) για την πλήρη αναγωγή όλων των ιωδικών ανιόντων προς ιωδιούχα, καθώς επίσης και ανθρακικό νάτριο (Na₂CO₃) για την εξουδετέρωση του διαλύματος. Τέλος, προστίθενται νέες ποσότητες μητρικού υγρού, μέχρις ότου όλα τα ανιόντα ιωδίου (I⁻) οξειδωθούν από τα ιωδικά ανιόντα (IO₃⁻) προς στοιχειακό ιώδιο (I₂). Η τελική χημική εξίσωση είναι η ακόλουθη:



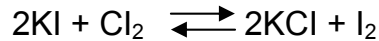
Το στέρεο υλικό που προκύπτει με τον παραπάνω τρόπο, περιεκτικότητας μέχρι 80% σε ιώδιο, συλλέγεται, υποβάλλεται σε πλύσιμο με νερό και συμπιέζεται σε ράβδους, που στη συνέχεια υποβάλλονται σε απόσταξη για την παραλαβή του ιωδίου.

Φυσικές άλμες ή άλμες προερχόμενες από πετρελαιοπηγές, περιεκτικότητας μέχρι 150 mg ιωδίου ανά λίτρο, βρίσκονται στην Ιάβα, την Καλιφόρνια και τη βόρεια Ιταλία. Αρχικά, απομακρύνονται με διήθηση οι διάφορες αδιάλυτες προσμίξεις (π.χ άργιλος, άμμος, ελαιώδη συστατικά, κλπ) και το διάλυμα που απομένει παραλαμβάνεται από ένα ρεύμα διοξειδίου του θείου και διοχετεύεται μέσα από ορισμένο αριθμό δοχείων στα οποία είναι τοποθετημένες κατάλληλα δέσμες νημάτων χαλκού.

Ο σχηματιζόμενος ιωδιούχος μονοσθενής χαλκός (CuI) απομακρύνεται με διήθηση, πλένεται με νερό, ξηραίνεται και κονιοποιείται. Το προϊόν θερμαίνεται με ανθρακικό κάλιο (K₂O₃), οπότε μετατρέπεται σε ιωδιούχο κάλιο (KI), που στη συνέχεια οξειδώνεται με τη βοήθεια διχρωμικού νατρίου (Na₂Cr₂O₇) και θειικού οξέος (H₂SO₄) προς στοιχειακό ιώδιο:



Εναλλακτικά η οξειδωση του KI είναι δυνατό να γίνει και με διοχέτευση αερίου χλωρίου (Cl_2):



Για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά το παρελθόν το ιώδιο εξαγόταν σε βιομηχανική κλίμακα από τα φύκια. Τα θαλάσσια φυτά αρχικά υποβάλλονται σε ξήρανση και ακολούθως σε καύση. Η απομένουσα τέφρα υφίσταται κατεργασία με νερό και στη συνέχεια το θειικό και το χλωριούχο νάτριο αποχωρίζονται με ανακρυστάλλωση, ενώ το διάλυμα που απομένει συμπυκνώνεται με εξάτμιση.

Το τελικό πυκνό διάλυμα, περιεκτικότητας 30 - 100 g ιωδίου ανά λίτρο, υποβάλλεται σε κατεργασία με H_2SO_4 , ώστε να διασπαστούν τυχόν θειώδη και θειούχα άλατα που περιέχονται σε αυτό και στη συνέχεια οξειδώνεται με διοξείδιο του μαγγανίου (MnO_2). Το παραγόμενο στοιχειακό ιώδιο υφίσταται καθαρισμό με εξάχνωση. Εναλλακτικά, είναι δυνατό να προστεθεί θειικός δισθενής χαλκός (CuSO_4), με τη βοήθεια του οποίου το ιώδιο μετατρέπεται σε CuI και στη συνέχεια σε I_2 , σύμφωνα με τις παραπάνω αντιδράσεις.

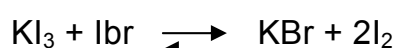
Το ιώδιο είναι στη συνήθη θερμοκρασία στερεό κρυσταλλικό σώμα σκοτεινού χρώματος, χαρακτηριζόμενο από μεταλλική λάμψη. Είναι στερεό μοριακής κατασκευής, το κρυσταλλικό πλέγμα του οποίου έχει ως δομικές μονάδες διατομικά μόρια (I_2), που υφίστανται επίσης τόσο στην υγρά όσο και στην αέρια κατάσταση. Η διάστασή τους σε άτομα ιωδίου γίνεται αισθητή σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 700°C .

Το στέρεο ιώδιο χαρακτηρίζεται από υπολογίσιμη τάση ατμών στη συνήθη θερμοκρασία και για το λόγο αυτό εύκολα εξαχνώνεται. Έτσι, είναι προτιμότερο να ζυγίζεται μέσα σε κλειστές φιάλες. Για την παρασκευή υδατικών διαλυμάτων, γίνεται προσθήκη ιωδιούχου καλίου, που μειώνει σημαντικά την τάση ατμών του ιωδίου και διευκολύνει τη διαλυτοποίησή του, με το σχηματισμό τριιωδιούχων συμπλοκών ιόντων.

Το τήγμα του ιωδίου χρησιμοποιείται ως μη υδατικός διαλύτης για τα ιωδιούχα άλατα. Η ηλεκτρική του αγωγιμότητα αποδίδεται σε διάσταση των μορίων του σύμφωνα με την αμφίδρομη αντίδραση:



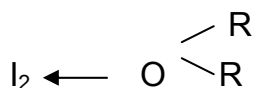
Τα ιωδιούχα άλατα των αλκαλίων είναι διαλυτά στο τήγμα του ιωδίου, σχηματίζοντας ηλεκτρικά αγωγιμα διαλύματα με χαρακτήρα τυπικού ασθενούς ηλεκτρολύτη. Εξάλλου, αντιδρούν και με ιωδιούχες ενώσεις στις οποίες το ιώδιο βρίσκεται με αριθμό οξειδωσης +1, όπως είναι, π.χ., το μονοβρωμιούχο ιώδιο (IBr).



Στις αντιδράσεις αυτού του τύπου τα ιωδιούχα άλατα συμπεριφέρονται ως βάσεις.

Το μόριο του ιωδίου είναι δυνατό να συμπεριφέρεται και ως οξύ κατά Λιούις, αντιδρώντας με διάφορες βάσεις κατά Λιούις. Οι δυνάμεις, όμως, των αντίστοιχων χημικών δεσμών είναι ασθενείς, γι' αυτό και είναι δυνατή η απομόνωση περιορισμένου μόνο αριθμού συμπλοκών ενώσεων. Τα σύμπλοκα αυτά, που συχνά αναφέρονται και ως «σύμπλοκα μεταφοράς φορτίου», είναι δυνατό να ανιχνευθούν εύκολα σε κατάσταση διαλύματος.

Το στοιχειακό ιώδιο, π.χ. διαλύεται ελάχιστα στο νερό, παρέχοντας ένα διάλυμα ανοιχτού κίτρινου ή καστανού χρώματος. Καστανόχρωμα διαλύματα είναι επίσης δυνατό να σχηματιστούν, αν χρησιμοποιηθούν ως διαλύτες αλκοόλες, αιθέρες, κετόνες και άλλα αντιδραστήρια, που, λόγω του ατόμου οξυγόνου των μορίων τους, συμπεριφέρονται ως βάσεις κατά Λιούις, όπως π.χ.



όπου R οργανικές ρίζες.

Κατά τη διάλυση του στο βενζόλιο, το ιώδιο παρέχει διάλυμα κόκκινου χρώματος, γεγονός που αποδίδεται στο σχηματισμό ενός διαφορετικού τύπου συμπλόκου μεταφοράς φορτίου. Στους αδρανείς διαλύτες, όπως είναι π.χ. ο τετραχλωράνθρακα ή ο διθειάνθρακα, σχηματίζονται διαλύματα ιώδους χρώματος, στα οποία περιέχονται ελεύθερα μόρια I_2 .

Τα μόρια ιωδίου αντιδρούν επίσης με τα ανιόντα ιωδίου (Γ), επειδή τα τελευταία συμπεριφέρονται ως βάσεις κατά Λιούις. Για το λόγο αυτό, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διαλυτικότητα του ιωδίου στο νερό διευκολύνεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την παρουσία σε αυτό ιωδιούχων αλάτων.

Φυσικές ιδιότητες του ιωδίου

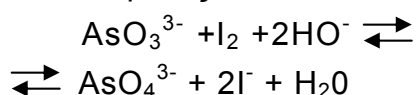
Σύμβολο	I
Ατομικός αριθμός	53
Ατομικό βάρος	126,9044
Σημείο τήξης (°C)	113,5
Σημείο ζέσης (°C)	184
Ειδικό βάρος (20 °C)	4,93
Σθένη	-1,+1,+3,+5+7
Ηλεκτρονική Δομή	(Kr) $4d^{10}5s^25p^5$

Έτσι, π.χ. μετά την προσθήκη ιωδιούχου καισίου (Csl), είναι δυνατός ο αποχωρισμός κρυσταλλικού τριιωδιούχου καισίου από το καστανέρυθρο διάλυμα

που σχηματίζεται. Το ιώδιο, τέλος, σχηματίζει παρουσία αμύλου σύμπλοκο κυανού χρώματος, γεγονός που επιτρέπει την ανίχνευση ακόμη και ιχνών του στοιχείου αυτού μέσα σε ένα διάλυμα.

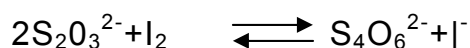
Η ηλεκτροσυγγένεια του ατόμου του ιωδίου δεν διαφέρει πολύ από αυτήν των ατόμων των υπόλοιπων στοιχείων των αλογόνων. Το ιώδιο, όμως, είναι ασθενέστερο οξειδωτικό μέσον από το βρώμιο, επειδή τα ανιόντα ιωδίου είναι ασθενέστερες βάσεις κατά Λιούις από τα ανιόντα βρωμίου και επειδή υδατώνονται σε μικρότερη έκταση.

Έτσι, ο οξειδωτικός χαρακτήρας του ιωδίου είναι σαφώς ηπιότερος εκείνου του βρωμίου, του χλωρίου και του φθορίου. Π.χ. η αντίδραση οξείδωσης των αρσενικωδών ανιόντων (AsO_3^{3-}) σε αρσενικά (AsO_4^{3-}) σε υδατικό διάλυμα από το ιώδιο πραγματοποιείται μόνο παρουσία του όξινου ανθρακικού νατρίου, το οποίο ρυθμίζει το pH του διαλύματος:



Σε όξινα διαλύματα τα αρσενικικά ανιόντα ανάγονται σε αρσενικώδη, ενώ σε ισχυρά αλκαλικά διαλύματα, τα ελεύθερα μόρια I_2 είναι ασταθή, οπότε η παραπάνω αντίδραση πραγματοποιείται από τα αριστερά προς τα δεξιά.

Η συνηθέστερη χημική αντίδραση κατά την οποία το ιώδιο δρα ως οξειδωτικό μέσον είναι η οξείδωση των θειοθειικών ανιόντων ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) προς τετραθειονικά ανιόντα ($\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$):



Η παραπάνω αντίδραση χρησιμοποιείται για τον ογκομετρικό προσδιορισμό του ιωδίου. Η κατανάλωση του ιωδίου στο τέλος της τιτλοδότησης προσδιορίζεται από την εξαφάνιση του κυανού χρώματος που είχε αποκτήσει το διάλυμα παρουσία αμύλου.

Στις ενώσεις του το ιώδιο απαντά κυρίως με αριθμούς οξείδωσης -1 (ιωδιούχες ενώσεις) +5 (ιωδικές ενώσεις) και +7 (υπεριωδικές ενώσεις). Ενώνεται απευθείας με τα περισσότερα χημικά στοιχεία. Έτσι, ο άργυρος και το αργίλιο μετατρέπονται στις αντίστοιχες ιωδιούχους ενώσεις τους. Το ιώδιο αντιδρά πολύ εύκολα με τον λευκό φώσφορο, αλλά δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία ενώσεων του ιωδίου με το θείο. Η ενέργεια ιοντισμού του ατόμου του ιωδίου είναι σαφώς μικρότερη εκείνης των υπόλοιπων αλογόνων, γεγονός που εξηγεί την ύπαρξη αρκετών χημικών ενώσεων στις οποίες το ιώδιο περιέχεται με θετικούς αριθμούς οξείδωσης.

Το ιώδιο σχηματίζει με το υδρογόνο μια ένωση που ονομάζεται *υδροϊώδιο* (HI). Το υδατικό διάλυμα του υδροϊωδίου, που είναι γνωστό ως υδροϊωδικό οξύ, είναι ένα ισχυρό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη για την παρασκευή ιωδιούχων αλάτων με απευθείας επίδραση του είτε πάνω στα αντίστοιχα μέταλλα ή

στα οξείδια, υδροξείδια ή ανθρακικά τους άλατα.

Με αριθμό οξειδωσης +5 το ιώδιο απαντά στο μετρίως ισχυρό *ιωδικό οξύ* (HIO_3), στον ανυδρίτη του, το *πεντοξείδιο του ιωδίου* (I_2O_5), που είναι λευκό στερεό σώμα, παραγόμενο με αφυδάτωση του HIO_3 , και στα ιωδικά άλατα.

Με αριθμό οξειδωσης +7, το ιώδιο απαντά στα υπεριωδικά άλατα, κυριότεροι εκπρόσωποι των οποίων είναι το υπεριωδικό (ή ορθότερα: μετά-υπεριωδικό) κάλιο (KIO_4) και ο παρά-υπεριωδικός άργυρος (Ag_5IO_6). Οι ενώσεις του επτασθενούς ιωδίου είναι ιδιαίτερα σταθερές, επειδή το μεγάλο μέρος του κεντρικού ατόμου ιωδίου των υπεριωδικών ανιόντων επιτρέπει την τοποθέτηση γύρω του μεγάλου αριθμού (4) ατόμων οξυγόνου, που συνδέονται με αυτό με ομοιοπολικούς χημικούς δεσμούς.

Το μοναδικό ισότοπο του ιωδίου που απαντά στη φύση, είναι το σταθερό νουκλίδιο 1-127. Είναι επίσης γνωστός μεγάλος αριθμός ραδιενεργών ισοτόπων του, από τα οποία σημαντικότερο είναι το I^{-131} , με χρόνο υποδιπλασιασμού 8 περίπου ημερών. Το ισότοπο αυτό του ιωδίου βρίσκει σημαντική εφαρμογή στην ιατρική για την παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα καθώς επίσης και για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών, όπως είναι η βρογχοκήλη και ο καρκίνος του θυρεοειδούς. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση όγκων στον εγκέφαλο και στο συκώτι. Πολλές ενώσεις του ιωδίου, τέλος, βρίσκουν εφαρμογή στην ακτινοδιαγνωστική.

Το ιώδιο χρησιμοποιείται ευρύτατα στη φαρμακευτική ως απολυμαντικό και αντισηπτικό μέσο, κυρίως με τη μορφή διαλύματος του σε αιθυλική αλκοόλη και νερό που περιέχει και ιωδιούχο κάλιο. Ως αντισηπτικά χρησιμοποιούνται επίσης και ορισμένες ενώσεις του ιωδίου, όπως είναι, π.χ., το ιωδοφόρμιο (CHI_3).

Λόγω της μετατροπής του σε θυροξίνη από τον θυρεοειδή αδένα, η παρουσία μικρών ποσοτήτων ιωδίου στον οργανισμό είναι απόλυτα απαραίτητη. Σε πολλές περιοχές το πόσιμο νερό περιέχει επαρκή ποσότητα ιωδίου για τον σκοπό αυτό. Όπου, όμως, το πόσιμο νερό είναι φτωχό σε ιώδιο, είναι πιθανή η εμφάνιση μεγάλου αριθμού κρουσμάτων βρογχοκήλης ανάμεσα στον πληθυσμό. Για την αποφυγή ενός τέτοιου ενδεχομένου, που συνεπάγεται η έλλειψη ιωδίου, συνήθως προστίθενται μικρές ποσότητες ιωδίου στο μαγειρικό αλάτι.

Το ιώδιο και οι ενώσεις του βρίσκουν εκτεταμένη εφαρμογή στην αναλυτική χημεία. Έτσι, μεγάλος αριθμός αναλυτικών μεθόδων βασίζεται στην απελευθέρωση ή τη δέσμευση ιωδίου, που ελέγχεται ογκομετρικά με χρήση θειοθειικού νατρίου (ιωδομετρία). Ο βαθμός ακορεστότητας των λιπών και των ελαίων (δηλαδή το πλήθος των διπλών δεσμών άνθρακα -άνθρακα των μορίων τους) προσδιορίζεται με προσθήκη στοιχειακού ιωδίου (μέθοδος γνωστή ως αριθμός ιωδίου).

Οι ενώσεις του ιωδίου χρησιμοποιούνται επίσης ως καταλύτες σε ορισμένες κατηγορίες οργανικών αντιδράσεων. Το ιώδιο, ο ιωδιούχος άργυρος και το ιωδιούχο κάλιο χρησιμοποιούνται στη φωτογραφική. Ο ιωδιούχος άργυρος

χρησιμοποιείται επίσης και για το σχηματισμό νεφών κατά τη δημιουργία τεχνητής βροχής.

Το ιώδιο υπεισέρχεται και σε ορισμένες μεταλλουργικές διαδικασίες κατά την παραγωγή στοιχείων μετάπτωσης υψηλού βαθμού χημικής καθαρότητας, όπως είναι π.χ. το τιτάνιο, το ζirkόνιο, το θόριο, το χρώμιο και το κοβάλτιο. Τέλος, ορισμένα ηλεκτρονικά όργανα, όπως είναι π.χ. οι απαριθμητές σπινθηρισμών και οι ανιχνευτές νετρονίων, χρησιμοποιούν πρισματικούς μονοκρυστάλλους, αποτελούμενους από ιωδιούχα άλατα των αλκαλίων.

Το ραδιενεργό ιώδιο 131 χρησιμοποιείται στη διαγνωστική και τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού (νόσου του Μπάζεντοβ).

Για διαγνωστικούς σκοπούς γίνεται ένεση ιωδίου 131 και μελετάται με μετρητή Γκάιγκερ-Μύλερ (Geiger-Muller) η ραδιενέργεια της εμπρόσθιας επιφάνειας του λαιμού, στην περιοχή του θυρεοειδούς αδένου. Η καθήλωση του ιωδίου στον θυρεοειδή είναι ευθέως ανάλογη με τη μετρούμενη ραδιενέργεια. Για τη θεραπεία γίνονται μια ή περισσότερες ενέσεις με μεγαλύτερες δόσεις. Ευνοϊκά αποτελέσματα παρατηρούνται στο 60% -80% των περιπτώσεων. Πάντως, το ιώδιο 131 δεν υποκαθιστά τις άλλες μεθόδους θεραπείας του υπερθυρεοειδισμού (αντιθυρεοειδικά φάρμακα, θυρεοειδεκτομή).

Το ιώδιο χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν σε καθαρή κατάσταση για καυτηριασμούς. Σήμερα χρησιμοποιείται στη θεραπευτική, συχνά σε συνδυασμό με ιωδιούχο κάλιο, υπό διάφορες μορφές:

- σε οιοπνευματικό διάλυμα (βάμμα ιωδίου)
- σε υδατικό διάλυμα (με ιωδιούχο κάλιο),
- πυκνό και αραιό,
- σε γλυκερινούχο διάλυμα (γαργαρισμός), καθώς και
- σε σταγόνες, αλοιφή και σιρόπι..

Τα σκευάσματα αυτά εφαρμόζονται εξωτερικά ως αντισηπτικά και επισπαστικά. Εσωτερικά, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του λεμφατισμού, των αδеноπαθειών και των παθήσεων του θυρεοειδούς. Η αδιαφάνεια του ιωδίου στις ακτίνες Χ χρησιμοποιείται στην ακτινολογία και συγκεκριμένα στις εξετάσεις των χοληφόρων και των ουροφόρων οδών, τις βρογχογραφίες και τις αγγειογραφίες.

Στη συνέχεια ακολουθούν περιληπτικά κάποια χρήσιμα στοιχεία για το ιώδιο, τα οποία θα αναλυθούν στη συνέχεια αυτού του κεφαλαίου.

Περιεχόμενο στις Τροφές

Αυτό εξαρτάται από το Περιεχόμενο ιωδίου στο έδαφος, κι έτσι οι αντίστοιχες αναλύσεις τροφών είναι χωρίς νόημα. Σαν γενικός οδηγός, οι ακόλουθες τροφές τείνουν να μας προσφέρουν τις καθημερινές μας προσλήψεις ιωδίου, σε μγρ ανά 100 γρ. τροφής, ως εξής:

Φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και κρέατα	2-5
Βακαλάος	659
Λευκίσκοι (ψάρια)	65-361
Ρέγγες	21-27

Τα αποξηραμένα θαλασσινά φύκια είναι η πλουσιότερη πηγή, με 535μγρ ανά γρ. (τροφής).

Γεωγραφική Κατανομή

Η κατανομή του ιωδίου στο έδαφος, σε παγκόσμια βάση, ποικίλλει εξαιρετικά.

Οι περιοχές στις οποίες υπάρχει έλλειψη του στοιχείου αυτού χαρακτηρίζονται σαν "ζώνες βρογχοκήλης", μια και η βρογχοκήλη είναι η νόσος που επικρατεί εκεί πιο πολύ απ¹ όλες όσες προκαλούνται από την έλλειψη ιωδίου.

Στις Η.Π.Α η έκταση αυτή απλώνεται κατά μήκος του μέσου της χώρας.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο βρίσκεται στη Μέση Χώρα και στη Νότιο-Δυτική Αγγλία.

Επίσης επικρατεί και σε περιοχές της Κίνας, της Αφρικής, της Ηπειρωτικής Ευρώπης, της Ρωσίας και της Νότιας Αμερικής.

Οι τροφές που αναπτύσσονται σε αυτά τα εδάφη στερούνται ιωδίου και όσοι στηρίζονται κυρίως σε τοπικά καλλιεργούμενα προϊόντα δεν θα παίρνουν το στοιχείο αυτό με τη διατροφή τους.

Περιεχόμενο Σώματος

Ένα ενήλικο άτομο έχει στο σώμα του κάπου 20 έως 50 χλγρ ιωδίου και το μεγαλύτερο μέρος απ¹ αυτό είναι συγκεντρωμένο στο θυρεοειδή αδένι που βρίσκεται στη βάση του λαιμού. Το υπόλοιπο του ιωδίου βρίσκεται στο αίμα, καθώς και στις ορμόνες του θυρεοειδούς τρι-ιωδοθυρονίνη (T₃) και θυροξίνη (T₄).

Λειτουργίες

Οι λειτουργίες του ιωδίου στηρίζονται αποκλειστικά στην παρουσία του μέσα στις ορμόνες του θυρεοειδούς τρι-ιωδοθυρονίνη και θυροξίνη. Αυτές οι ορμόνες καθορίζουν το επίπεδο του μεταβολισμού στο σώμα, δηλαδή βασικά το ρυθμό με τον οποίο ζούμε. Είναι αναγκαίες για τη μετατροπή της τροφής σε ενέργεια και για τον τρόπο με τον οποίο ξοδεύουμε την ενέργεια αυτή.

Έλλειψη

Η έλλειψη του ιωδίου είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για την παγκόσμια υγεία. Τουλάχιστον 200 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από ασθένειες που αποδίδονται σε έλλειψη αυτού του στοιχείου. Προσλήψεις κατώτερες από 50 μγρ τη μέρα οδηγούν σε έλλειψη ιωδίου. Η έλλειψη ιωδίου προκαλεί βρογχοκήλη, υπολειτουργούντα θυρεοειδή και κρετινισμό.

Η έλλειψη θυρεοειδικής ορμόνης (όταν το ιώδιο είναι επαρκές) προκαλεί το μυξοίδημα.

Αιτίες Έλλειψης

Περιορισμένες προσλήψεις από τη διατροφή.
Υπερβολικές προσλήψεις αντιθυρεοειδικών τροφών, όπου συμπεριλαμβάνονται : τα λαχανικά, οι ρίζες ταπιόκας, η μπράσικα, τα αράπικα φυστίκια, τα φασόλια σόγιας, το σινάπι και οι ράπες.

Συμπτώματα Έλλειψης

- Απάθεια
- Υπνηλία
- Ευαισθησία στο κρύο
- Λήθαργος
- Μυϊκή αδυναμία
- Αύξηση βάρους
- Τραχεία επιδερμίδα

Όλα τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε έλλειψη ιωδίου ή σε έλλειψη θυροξίνης

Συμπτώματα Υπερβολικού Ιωδίου

Είναι απίθανο να δημιουργηθούν κάτω από ομαλές περιστάσεις αλλά μπορεί να εμφανισθούν κατά τη φαρμακευτική θεραπεία με ιώδιο υπό τη μορφή ιωδιδίων. Η κατάσταση αντιμετωπίζεται σαν ιατρικό πρόβλημα που απαιτεί βοήθεια από επαγγελματία.

Συνιστώμενες Καθημερινές Προσλήψεις

Είναι δύσκολο να καθοριστούν επακριβώς, εξαιτίας του πολυποίκιλου περιεχομένου των τροφών σε ιώδιο, αλλά θα πρέπει να είναι περίπου 200 μγρ.

Ιωδίου συμπληρώματα

Ιωδιούχο αμμώνιο, ιωδιούχο ασβέστιο, ιωδιούχο κάλιο, ιωδιούχο νάτριο, ιωδιωμένο επιτραπέζιο αλάτι, θαλασσινά φύκια, θαλασσινό αλάτι.

Το ιώδιο είναι ένα καλό παράδειγμα ιχνοστοιχείου του οποίου η έλλειψη προκαλεί εύκολα ένα νόσημα το οποίο διορθώνεται από την αντικατάσταση του στη δίαιτα.

Η βρογχοκήλη, η διόγκωση του θυρεοειδή αδένος αναπτύσσεται όταν ο αδένος δεν έχει αρκετό ιώδιο για να σχηματίσει τις ορμόνες. Όσο μεγαλώνει το μέγεθος του με σκοπό να "αιχμαλωτίσει" ιώδιο, μεγαλώνει όλο του το μέγεθος δημιουργώντας ένα πρήξιμο στο λαιμό. Χωρίς υποκατάστατο ιώδιο, προκύπτει υποθυρεοειδισμός, ο οποίος οδηγεί σε αύξηση βάρους και αίσθημα κρύου. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση ορμονών.

Η βρογχοκήλη πρώτα παρατηρήθηκε στην περιοχή Greathakes. Το 1930 περίπου το 40% των κατοίκων του Michigan παρουσίαζαν βρογχοκήλη λόγω της έλλειψης ιωδίου, η τήξη των πάγων είχε εξαφανίσει όλο το ιώδιο. Το 1924 το ιώδιο προστέθηκε στο επιτραπέζιο αλάτι. Η προσθήκη του ιωδίου στο αλάτι έγινε στο Michigan και μέχρι το 1940 είχε γενικευτεί.

Ο κρετινισμός, μια άλλη επιπλοκή της έλλειψης ιωδίου χαρακτηρίζεται από νοητική καθυστέρηση και άλλα προβλήματα. Μπορεί να εμφανιστεί σε βρέφη με έλλειψη ή παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες που τους έλλειπε το ιώδιο. Είναι ένα σοβαρό και μη ανατρέψιμο πρόβλημα το οποίο θεραπεύεται με την σχετική δόση ιωδίου.

Το ιώδιο καθ' αυτό είναι ένα δηλητηριώδες αέριο. Παρόλα αυτά, το αλάτι ή τα κατιόντα ιωδίου είναι σε μικρές ποσότητες. Τα φυτά δεν χρειάζονται ιώδιο, αλλά οι άνθρωποι το χρειάζονται για την παραγωγή θυρεοορμονών, οι οποίες διευθετούν τη μεταβολική ενέργεια του σώματος και κανονίζουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMR)

Το σώμα περιέχει 25mg ιωδίου. Ένα μικρό ποσοστό είναι στους μύς, 20% στο

θυρεοειδή, και το υπόλοιπο στο δέρμα και στα οστά, 1% κυκλοφορεί στο αίμα. Η συγκέντρωση ιωδίου στο θυρεοειδή αδένα είναι πολύ υψηλή, περίπου 1.000 φορές απ' ό,τι στους μυς. Περίπου το ^{1/4} του ιωδίου είναι στις 2 θυρεοειδικές ορμόνες T4 (θυροξίνη) και T3 (τριιωδοθυρονίνη). Η T4 είναι σχεδόν 2/3 ιώδιο.

Το ιώδιο απορροφάται εύκολα από το στομάχι μέσα στο αίμα, 30% πάει στο θυρεοειδή ένα ανάλογα με τις ανάγκες. Το ιώδιο περιορίζεται γρήγορα. Το υπόλοιπο 70% διηθείται από τα νεφρά μέσα στα ούρα. Το σώμα δεν αποθηκεύει ιώδιο όπως αποθηκεύει το σίδηρο και γι' αυτό πρέπει να το παίρνουμε από την διατροφή τακτικά.

Μια άλλη έρευνα έγινε στην πολιτεία του Himachal Pradesh που είναι ενδημική περιοχή έλλειψης ιωδίου. Η κυβέρνηση παρέχει στην περιοχή αυτή ιωδιούχο αλάτι από το 1970. Η περιοχή αυτή βρίσκεται σε υψόμετρο 10.000 πόδια από την επιφάνεια της θάλασσας. Σε σύνολο 1094 παιδιών (6-10 ετών) που εξετάστηκαν, η επικράτηση ολικής βρογχοκήλης ήταν 61%.

Ταυτόχρονα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν 226 δείγματα ούρων. Βρέθηκε ότι το ποσοστό των παιδιών με <2 mgr/dl, 2-4,9 gr/dl, 5-9,9 mgr/dl ήταν αντίστοιχα 1,3%, 5,8%, 1% και 82,3%.

Επίσης 242 δείγματα άλατος συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με την ιωδομετρική μέθοδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 90% των οικογενειών κατανάλωσαν αλάτι με περιεκτικότητα σε ιώδιο 15 ppm που είναι το ορισμένο επίπεδο ιωδίωσης του αλατιού. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η διατροφή με ιώδιο είναι σε μεταβατική φάση από έλλειψη ιωδίου σε επάρκεια ιωδίου. Για τον περιορισμό της έλλειψης ιωδίου στην περιοχή αυτή πρέπει να βελτιωθεί η ποιότητα του αλατιού που παρασκευάζεται εκεί.

2.1 Πηγές Ιωδίου

Η ζωή των νερών είναι η καλύτερη πηγή ιωδίου. Τα ψάρια (**Εικόνα 2.1**), τα οστρακοειδή (**Εικόνα 2.2**), τα θαλάσσια λαχανικά (seaweed), κλπ. είναι πλούσιες πηγές. Cod, sea bass, haddock, πέρκα είναι κάποια ψάρια πλούσια σε ιώδιο. Το kelp είναι το πιο κοινό σε υψηλή περιεκτικότητα ιωδίου θαλάσσιο λαχανικό.

Η χρήση του ιωδιούχου αλατιού έχει μειώσει την έλλειψη, ιωδίου. Περιέχει περίπου 76 mcg ιωδίου ανά gram/αλατιού. Το μέσο άτομο καταναλώνει τουλάχιστον 3gram αλατιού καθημερινά. Βέβαια πολλοί

πιστεύουν ότι λόγω του αλουμινίου που περιέχει δημιουργεί άλλα προβλήματα. Τα φαγητά των εστιατορίων έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ιώδιο λόγω της μεγάλης ποσότητας αλατιού. Υπάρχουν όμως πιο υγιείς τρόποι να παίρνεις αλάτι όπως π.χ τρώγοντας ψάρια, κυρίως φρέσκα, τα οποία μειώνουν την χοληστερίνη

και τα καρδιαγγειακά προβλήματα.

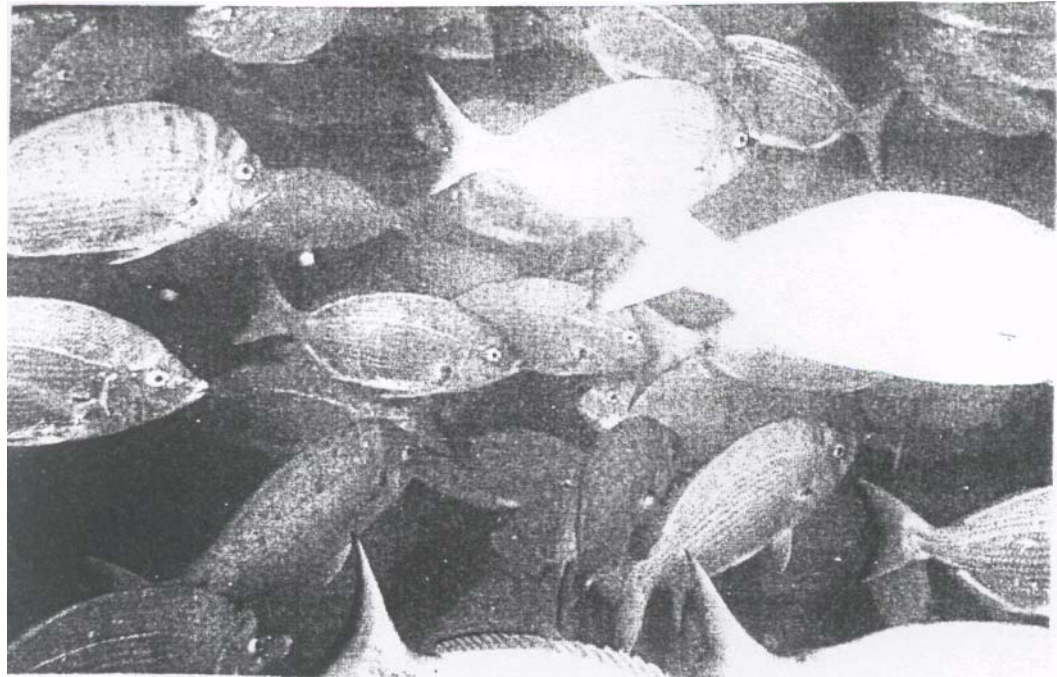
Το ιωδιούχο αλάτι είναι πιθανών η πιο κοινή πηγή ιωδίου στη Δυτική δίαιτα. Το ιώδιο βρίσκεται στο θαλασσινό νερό, επομένως οποιοδήποτε είδος θαλασσινού φαγητού είναι πλούσια πηγή αυτού του στοιχείου και ιδιαίτερα τα χόρτα της θάλασσας. Αφότου ένας ενήλικας απαιτεί μόνο ένα κουταλάκι του τσαγιού, περίπου, ιώδιο σ' όλη τη διάρκεια της ζωής του, τρώγοντας ψάρι μια φορά την εβδομάδα είναι αρκετό για να εκπληρώσει τη μέση απαίτηση ιωδίου.

Τα φυτά που μεγαλώνουν ή τα ζώα που βόσκουν σε περιοχές υψηλής περιεκτικότητας ιωδίου αυτά είναι πρόσθετες πηγές ιωδίου. Το γάλα και τα προϊόντα του είναι πηγές ιωδίου όταν το ιωδιούχο αλάτι χρησιμοποιείται στην παστερίωση τους. Τα αυγά μπορεί να είναι καλή πηγή ιωδίου όταν το ιώδιο είναι στην τροφή τους. Οι αρτοποιοί μπορούν να προσθέσουν ιώδιο στη ζύμη, οπότε κάποια ποσότητα υπάρχει και στο ψωμί.

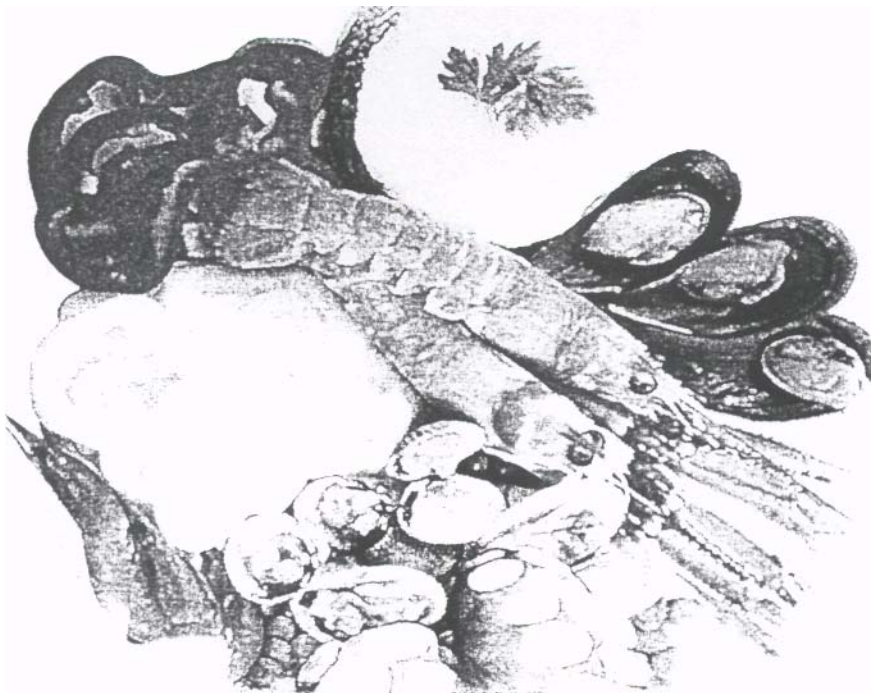
Μερικά λαχανικά περιλαμβάνουν επίσης ιώδιο, αλλά μόνο εάν αναπτύσσονται σε πλούσια με ιώδιο εδάφη. Συγκεκριμένες περιοχές της Αυστραλίας, όπως η Τασμανία και η πρωτεύουσα της Αυστραλίας, έχουν χαμηλά επίπεδα ιωδίου στο έδαφος.

Το γάλα, ακούσια, ήταν στο παρελθόν μια πηγή ιωδίου, και αυτό εξαιτίας μόλυνσης, καθορίζοντας λύσεις που περιλάμβαναν ιώδιο, το οποίο χρησιμοποιούνταν στη βιομηχανία. Αλλαγές στην προσέγγιση τεχνικών έχουν τώρα μειώσει τα επίπεδα ιωδίου που βρίσκονται στο γάλα.

Άλλα τρόφιμα που περιέχουν ιώδιο κυρίως όταν το έδαφος είναι καλό είναι τα κρεμμύδια, τα μανιτάρια, το μαρούλι, το σπανάκι, οι πράσινες πιπεριές, ο ανανάς, το τυρί Cheddar, οι ξηροί καρποί και το ψωμί ολικής αλέσεως. Όλο και πιο πολλοί άνθρωποι κάνουν φυσική διατροφή αποφεύγοντας το ιωδιούχο αλάτι, έτσι λοιπόν πρέπει να καταναλώνουν πιο πολύ ιωδιούχες τροφές, όπως π.χ τα θαλάσσια λαχανικά ή να παίρνουν το ιώδιο από ένα υποκατάστατο έτσι ώστε να παίρνουν επιμέρους ποσότητες.



Εικόνα 2.1



Εικόνα 2.2

1.2 Λειτουργίες - Χρήσεις - Ανεπάρκεια - Τοξικότητα

Το ιώδιο είναι ένα απαραίτητο συστατικό για την παραγωγή των θυρεοορμονών και απαιτείται για την φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς, κυρίως η θυροξίνη, είναι 65% ιώδιο και είναι

υπεύθυνη για το βασικό μεταβολικό ρυθμό, δηλαδή την ενέργεια του οργανισμού.

Ο θυρεοειδής είναι απαραίτητος στην κυτταρική αναπνοή και στην παραγωγή ενέργειας, σαν ATP και αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου και τον γενικότερο μεταβολισμό.

Το ιώδιο παραλαμβάνεται από το θυρεοειδή και συμμετέχει με τις ορμόνες του θυρεοειδή και το αμινοξύ τυροσίνης για να μετατρέψει τις ορμόνες του θυρεοειδή διυδοθυρονίνη και διυδοτυροσίνη και μονοϊωδοτυροσίνη σε ορμόνες T3 και T4.

Οι ορμόνες του θυρεοειδή T3 και T4 είναι απαραίτητες στην φυσιολογική ανάπτυξη, στην πρωτεϊνοσύνθεση, στον ενεργειακό μεταβολισμό. Όπως ο θυρεοειδής επεμβαίνει στην ενεργειακή παραγωγή των μιτοχονδρίων και επηρεάζει το βασικό μεταβολικό ρυθμό, είναι σχεδόν σαν να επηρεάζει όλες τις σωματικές λειτουργίες. Ο σχηματισμός των νεύρων και των οστών, η αναπαραγωγή, η κατάσταση των μαλλιών, των νυχιών, του δέρματος, των δοντιών καθώς και ο λόγος και η νοητική θέση επηρεάζονται από τον θυρεοειδή. Ο θυρεοειδής και το ιώδιο επηρεάζουν την μετατροπή της καροτίνης σε βιταμίνη A, των ριβονουκλεϊκών οξέων σε

πρωτεΐνη, την σύνθεση της χοληστερίνης και απορρόφηση υδατανθράκων.

Το επιπρόσθετο ιώδιο μπορεί να είναι απαραίτητο στην διόρθωση του υποθυρεοειδισμού και της βρογχοκήλης που προέρχονται από την έλλειψη ιωδίου, και δύναται να μετριάσει πολλά από τα συμπτώματα του κρετινισμού αν δοθεί μετά τη γέννα. Η κύρια λειτουργία του ιωδίου είναι στην πρόληψη ή έγκαιρη θεραπεία των ασθενειών έλλειψης.

Το ιώδιο έχει χρησιμοποιηθεί για να αυξήσει τα ενεργειακά επίπεδα και έχει αποβεί χρήσιμο σε περιπτώσεις πάχους, νοητικής καθυστέρησης και αύξηση βάρους που προκαλεί ο υποθυρεοειδισμός. Το ιώδιο δεν βοηθάει στο χάσιμο βάρους αν η λειτουργία του θυρεοειδή είναι φυσιολογική. Αν το πρόσθετο βάρος προέρχεται από έλλειψη ιωδίου τότε η λήψη αυτού έχει καλά αποτελέσματα. Λόγω του ρόλου του θυρεοειδή στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της χοληστερόλης το απαραίτητο ιώδιο και τα φυσιολογικά θυρεοειδικά επίπεδα μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης αρτηριοσκλήρωσης. Είναι δυνατόν η έλλειψη ιωδίου να προκαλέσει διάφορους καρκίνους, όπως του πνεύμονα, των ωοθηκών, της μήτρας, κλπ. Τα επίπεδα ιωδίου είναι χαμηλά σε άτομα με ινοκυστική νόσο του πνεύμονα. Σε αυτή την περίπτωση η λήψη μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση. Το ιώδιο έχει χρησιμοποιηθεί σαν φάρμακο για το δέρμα και σαν αποχρεμπτικό για βρογχικές πλύσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένος κίνδυνος τοξικότητας του ιωδίου στη φυσική διατροφή, ωστόσο πρέπει να προσέχουμε όταν το παίρνουμε σαν υποκατάστατο ή σε θεραπεία. Υψηλή δόση ιωδίου μπορεί να μειώσει την παραγωγή θυροξίνης και θυρεοειδικής λειτουργίας. Η μεγάλη λήψη ιωδίου μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές

αντιδράσεις σαν δερματικά εξανθήματα.

Η ανεπάρκεια ιωδίου είναι πολύ κοινή κυρίως σε περιοχές που το έδαφος είναι φτωχό. Πολλοί μήνες έλλειψης ιωδίου οδηγούν σε βρογχοκήλη και/ή υποθυρεοειδισμό. Με μειωμένο ιώδιο τα θυρεοειδοκύτταρα και ο αδένας διογκώνεται δημιουργώντας βρογχοκήλη που παρατηρείται στην κατάποση στην βάση του λαιμού.

Η βρογχοκήλη σχετίζεται με υποθυρεοειδισμό ο οποίος είναι μειωμένη θυρεοειδική λειτουργία που οδηγεί σε χαμηλό μεταβολισμό, αύξηση βάρους, ξηρά μαλλιά, λεπτό δέρμα, χαμηλό επίπεδο νοημοσύνης, χαμηλή άμυνα σε μολύνσεις, αίσθημα κρύου και χαμηλή σεξουαλικότητα. Το ιώδιο από μόνο του δεν θεραπεύει την βρογχοκήλη και τον υποθυρεοειδισμό, αλλά καθυστερεί την περαιτέρω ανάπτυξη τους.

Τα βρογχογενή είναι ουσίες που οδηγούν στην δημιουργία βρογχοκήλης, λόγω παρεμβολής στον σχηματισμό και λειτουργία της θυρεοσφαιρίνης. Κάποια φυσικά βρογχογενή είναι η σόγια, το λάχανο, οι ξηροί καρποί κυρίως όταν προέρχονται από εδάφη χαμηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο. Κάποια φάρμακα, όπως η θειουρακίνη και οι σουλφοναμίδες θεωρούνται βρογχογενή.

Ιώδιο (μέση ποσότητα λήψης σε mcg)	
Νεογνά	40 - 50
1 - 3 έτη	70
4 - 6 έτη	90
7-10 έτη	120
11 και άνω	150
Έγκυες	175
Θηλάζουσες	200

Κάποιες πρόσφατες έρευνες συσχετίζουν το χαμηλό ιώδιο με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα σεληνίου και συσχετίζονται με καρκίνο.

2.3 .Οι δυσλειτουργίες της έλλειψης ιωδίου

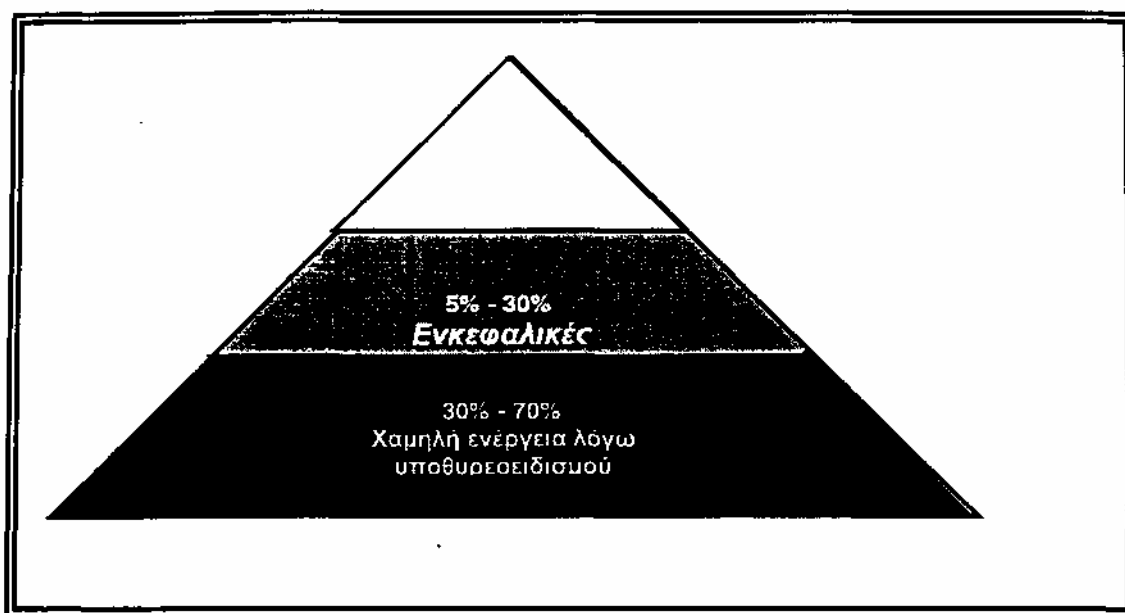
Η έλλειψη ιωδίου είναι η μόνη πιο κοινή αιτία στον κόσμο διανοητικής καθυστέρησης δυνάμενης να εμποδιστεί ή να προληφθεί και βλάβη στον εγκέφαλο. Προκαλεί βρογχοκήλη και ελαττώνει την παραγωγή ορμονών που είναι ζωτική για την ανάπτυξη και την εξέλιξη. Τα παιδιά που έχουν διαταραχές από έλλειψη ιωδίου μεγαλώνουν με προβλήματα στην ανάπτυξη τους, απαθή, διανοητικά καθυστερημένα και ανίκανα να περπατήσουν, να μιλήσουν ή να ακούσουν φυσιολογικά. Οι διαταραχές από έλλειψη ιωδίου στις έγκυες γυναίκες προκαλεί

αποβολή εμβρύου, νεκρογέννητα και διανοητικά καθυστερημένα παιδιά.

- 1,6 δις άνθρωποι είναι σε ρίσκο
- Οι διαταραχές από έλλειψη ιωδίου επηρεάζουν 50 εκατομμύρια παιδιά
- 100.000 κρετίνοι γεννιούνται κάθε χρόνο.

Η έλλειψη ιωδίου θεωρείτο κάποτε ένα ασήμαντο πρόβλημα, που προκαλεί βρογχοκήλη, μια άσχημη, αλλά φαινομενικά καλοήγη αισθητική κηλίδα. Ωστόσο, είναι τώρα γνωστό ότι σήμερα η έλλειψη ιωδίου είναι η πιο κοινή εμποδίστημη αιτία διανοητικού μειονεκτήματος στον κόσμο, αποτελώντας μια απειλή στην κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη πολλών χωρών του κόσμου, συμπεριλαμβανομένων και μερικών της Ευρώπης. (Υπάρχουν αποτελεσματικές τεχνολογίες που θα εμποδίσουν την έλλειψη ιωδίου και τα προβλήματα που προκαλεί και οι ειδικοί του συμβουλίου που ασχολείται με τον έλεγχο των διαταραχών από έλλειψη ιωδίου, που συνεργάζονται με πρακτορεία ανάπτυξης, κυβερνήσεις και ιδρύματα, μπορούν να παρέχουν την τεχνική βοήθεια που απαιτείται για να ελεγχθούν οι διαταραχές από έλλειψη ιωδίου).

ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΙΩΔΙΟΥ



Η παραπάνω πυραμίδα εικονογραφεί το γεγονός ότι τα ορατά αποτελέσματα του 100 (κρετινισμός) υπολογίζονται όσο το 10% των διακλαδώσεων. Τουλάχιστον το 90% των συνεπειών των διαταραχών από έλλειψη ιωδίου παραμένουν κρυφά.

Η λύση είναι σχετικά απλή. Ένα κουτάλι τσαγιού με ιώδιο είναι ό,τι ο άνθρωπος χρειάζεται στη διάρκεια της ζωής του, αλλά επειδή το ιώδιο δεν μπορεί

να αποθηκευτεί για μεγάλες περιόδους στο σώμα, μικρές ποσότητες χρειάζονται τακτικά. Σε περιοχές ενδημικής έλλειψης ιωδίου, όπου το έδαφος και συνεπώς η συγκομιδή και τα ζώα που βόσκουν δεν προμηθεύουν επαρκή της διαίτης ιώδιο στον κόσμο, το οχύρωμα και το συμπλήρωμα της τροφής έχουν αποδειχτεί πολύ επιτυχημένες και υποστηρίξιμες επεμβάσεις.

Τα προγράμματα του ιωδιούχου αλατιού και τα συμπληρώματα του ιωδιούχου αλατιού και τα συμπληρώματα του ιωδιούχου λαδιού είναι τα πιο κοινά εργαλεία στον αγώνα εναντίον των διαταραχών από έλλειψη ιωδίου.

1. Το ιωδιούχο αλάτι, η πρώτη επιλογή για επέμβαση:

- Το αλάτι καταναλώνεται συχνά και παγκόσμια
- Κοστίζει μόνο \$ 0,04 ανά άτομο ετησίως
- Κατασκευάζεται με απλή τεχνολογία

2. Το ιωδιούχο λάδι, πρακτικό συμπλήρωμα:

- Αποτελεσματική επέμβαση σε άτομα που βρίσκονται σε ρίσκο
- Εύκολο στη διαχείριση

3. Κοινωνική κινητοποίηση, πηγές ήδη διαθέσιμες:

- Προγράμματα που ήδη υπάρχουν έχουν αποδειχτεί επιτυχία
- Βίντεο, χειροποίητοι και περιοδικοί δημιουργοί στόχων πολιτικής, επαγγελματίες στην υγεία και το κοινό

4. Έρευνα, πολύ πειθαρχική προσέγγιση:

- Ένα μεγάλο σώμα από υφιστάμενο κλινικό, πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να εφαρμοστούν
 - Οι μέθοδοι έχουν αποδειχτεί πρακτικές

Το ιώδιο είναι ένα ουσιώδες στοιχείο για τη λειτουργία του θυρεοειδούς, αναγκαίο για την ομαλή ανάπτυξη, εξέλιξη και λειτουργία του σώματος και του εγκεφάλου. Η έλλειψη ιωδίου είναι η μόνη πιο κοινή αιτία στον κόσμο διανοητικής καθυστέρησης δυνάμενης να εμποδιστεί και βλάβης στον εγκέφαλο.

Η αιτία των ακαταστασιών της έλλειψης ιωδίου

- Έλλειψη ιωδίου στην διαίτα. Επειδή το ιώδιο δεν μπορεί να αποθηκευτεί στο σώμα για μεγάλες χρονικές περιόδους, μικρές ποσότητες πρέπει να καταναλώνονται τακτικά, αλλά η τροφή που καλλιεργείται σε ιωδιούχο φτωχό έδαφος δεν θα παρέχει επαρκές διαιτητικό ιώδιο.
 - 1,6 δις άνθρωποι βρίσκονται σε ρίσκο
- 50 εκατομμύρια παιδιά υποφέρουν από διαφορετικούς βαθμούς έλλειψης ιωδίου
 - 100.000 κρετίνοι γεννιούνται κάθε χρόνο

Τα αποτελέσματα των Ακαταστασιών της Έλλειψης Ιωδίου:

Στα άτομα: βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμός, απώλεια ενέργειας

Στις έγκυες μητέρες: αποβολές εμβρύων, νεκρογεννήσεις και διανοητικά καθυστερημένα παιδιά

Στα παιδιά: διανοητική και φυσική ανάπτυξη με βλάβες, διανοητική καθυστέρηση, φυσική δυσμορφία και κρετινισμός

Στην κοινωνία: χαμηλότερη παραγωγικότητα και μεγαλύτερες απαιτήσεις σε δημόσιες υπηρεσίες.

• Λανθασμένες ιδέες / γεγονότα

Λανθασμένη ιδέα: Το ιωδιούχο αλάτι θεραπεύει τις ακαταστασίες της έλλειψης ιωδίου όπως των κρετινισμό.

Γεγονός: Οι διαταραχές από έλλειψη ιωδίου μπορεί να εμποδίσουν, αλλά όχι να θεραπευτούν.

Λανθασμένη ιδέα: Η μεγάλη ποσότητα ιωδίου είναι βλαβερή.

Γεγονός: Η μεγάλη διάρκειας κατανάλωση ιωδίου μέσω ιωδιούχου αλατιού δεν είναι τοξική. **Λανθασμένη ιδέα:** Από τη στιγμή που το αλάτι ιδιοποιείται, είναι καλό για πάντα.

Γεγονός: Το ιωδιούχο αλάτι θα πρέπει να καταναλώνεται μέσα σε έξι μήνες από την αγορά του.

Λανθασμένη ιδέα: Τα ζώα δεν πρέπει να τρώνε ιωδιούχο αλάτι.

Γεγονός: Το ιωδιούχο αλάτι βελτιώνει την υγεία και την παραγωγικότητα των ζώων. Τα βόδια που τρέφονται με ιωδιούχο αλάτι παράγουν πλούσιο γάλα.

2.4 Το ιώδιο είναι αναγκαίο για μια ομαλή ανάπτυξη

Το ιώδιο το βρίσκουμε στα θαλασσινά φαγητά, στο ιωδιούχο αλάτι και σε μερικά λαχανικά. Είναι σημαντικό για μια ουσιώδη ορμονική ανάπτυξη στο ανθρώπινο σώμα.

Ανεπαρκής εισερχόμενη ποσότητα ιωδίου της διαίτης μπορεί να οδηγήσει σε ένα μεγενθυμένο αδένιο θυρεοειδούς ή σε άλλες διαταραχές έλλειψης ιωδίου. Η έλλειψη ιωδίου είναι ο λόγος που σε όλο τον κόσμο οδηγεί σε νοητική καθυστέρηση στα παιδιά.

Το ιώδιο το βρίσκουμε στα φαγητά όπως το ιονισμένο ιώδιο. Τα σώματα μας το χρειάζονται για να φτιάξουν τις ορμόνες του θυρεοειδούς. Ο θυρεοειδής είναι ένας αδένιος στο λαιμό ο οποίος ρυθμίζει πολλές πορείες του

μεταβολισμού, όπως την ανάπτυξη και την ενεργειακή δαπάνη. Τις δύο κύριες ορμόνες του θυρεοειδούς, τη θυροξίνη και την τρι-ιωδοθυρονίνη τις έχουν συνθέσει από το αμινοξύ, τυροσίνη και από το ιονισμένο ιώδιο.

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς ρυθμίζουν τη μεταβολική τάξη του σώματος και ενθαρρύνουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου και του μυαλού. Εάν δεν υπάρχει αρκετή ορμόνη του θυρεοειδούς στο αίμα, το μυαλό στέλνει ένα χημικό μήνυμα στον αδένά του θυρεοειδούς, το οποίο αργότερα ελευθερώνει μια μετρημένη δόση από αυτές τις ορμόνες. Εάν η δίαιτα ενός ατόμου είναι πολύ χαμηλή σε ιώδιο, το μυαλό εξακολουθεί να στέλνει χημικά μηνύματα στο θυρεοειδή μάταια. Σε μια προσπάθεια να συμμορφωθεί με τους κανόνες να φτιάξει περισσότερες ορμόνες του θυρεοειδούς, ο αδένας γίνεται όλο και πιο μεγάλος. Αυτή η υπερ-ανάπτυξη του αδένά του θυρεοειδούς ονομάζεται βρογχοκήλη.

2.5 Η μεγάλη διάρκεια έλλειψης ιωδίου μπορεί να είναι σοβαρή

Ένας μεγενθυμένος αδένας του θυρεοειδούς, η βρογχοκήλη, δεν είναι η μόνη παρενέργεια ανεπαρκούς ιωδίου στη δίαιτα. Τα άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν ξερό δέρμα, τριχόπτωση, κούραση και χαμηλά αντανακλαστικά. Το ιώδιο, επίσης, είναι απαραίτητο για τις έγκυες και τις θηλάζουσες γυναίκες. Οι έρευνες έδειξαν ότι το 69% των εγκύων γυναικών και το 21% αυτών που θηλάζουν τα νεογνά, λαμβάνουν συμπλήρωμα ιωδίου. Επειδή το ιώδιο στη Γερμανία είναι σπάνιο, είναι απαραίτητο να λαμβάνεται καθημερινά 239 - 260 mcg ιωδίου. Για να καλύψουν αυτή την ποσότητα^ πρέπει να πίνουν κάθε μέρα 6 lt γάλα ή να τρώνε πάνω από 6 κιλά πατάτες. Οι γυναικολόγοι προτείνουν ταμπλέτες των 200 mcg ιωδίου/ημέρα για να αποφευχθεί η βρογχοκήλη σε μητέρα και νεογνό.

Σε ένα αναπτυσσόμενο έμβryo, μωρό και νεαρό παιδί, τα αποτελέσματα έλλειψης ιωδίου είναι σοβαρά, συμπεριλαμβανομένου της ανάπτυξης που εμποδίζεται, της ελαττωμένης εξυπνάδας και της καθυστέρησης (συχνά αναφέρεται ως κρετινισμός). Η έλλειψη ιωδίου είναι ένα μεγάλο πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες και θεωρείται ο νούμερο ένα λόγος σε όλο τον κόσμο διανοητικής ανικανότητας στα παιδιά. Έχει αποδειχτεί από διάφορες μελέτες ότι οι φυτοφάγοι έχουν χαμηλή λήψη ιωδίου. Σε έρευνα που έγινε σε 6 υγιείς ενήλικες εθελοντές, οι οποίοι συμμετείχαν σε μια δίαιτα που περιλάμβανε 4 διαφορετικές δίαιτες διάρκειας 5 ημερών. Η προς μελέτη δίαιτα και η αρχική φυσιολογική ήταν ισοενεργητικές και δεν περιλαμβάνουν ψάρι, ιωδιούχο αλάτι, κατεργασμένα τρόφιμα εμπλουτισμένα σε ιώδιο, θαλασσινά είδη, κλπ.

Αναλύσεις ιωδίου πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα ούρων και σε αντιπροσωπευτικά δείγματα που συλλέχθηκαν από όλες τις δίαιτες. Η απέκκριση ουρικού ιωδίου ήταν χαμηλότερη με την λακτοφυτική δίαιτα σε σχέση με την φυσιολογική και την πλούσια σε πρωτεΐνες δίαιτα. Τα αποτελέσματα που βγαίνουν

από τα παραπάνω είναι ότι η λήψη ιωδίου είναι μεγαλύτερη σε μη φυτική σε σχέση με την φυτική δίαιτα. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη "πειραματική" δίαιτα σαν δείκτης ενδεχόμενου κινδύνου έλλειψης ιωδίου και διαταραχών λόγω των αυστηρών μορφών φυτικών διατροφών κυρίως όταν τα φρούτα και τα λαχανικά μεγαλώνουν, σε έδαφος με χαμηλή απορρόφηση ιωδίου.

Οι χορτοφάγοι μπορεί επίσης να βρίσκονται σε ρίσκο από την έλλειψη ιωδίου εάν δεν τρώνε θαλασσινά φαγητά. Ειδικά μπορούν να αποκτούν ιώδιο μέσω του επιτραπέζιου ιωδιούχου αλατιού ή χόρτα της θάλασσας. Μερικές από τις αιτίες για χαμηλή εισερχόμενη ποσότητα ιωδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Μια μείωση στη χρήση αλατιού στο μαγείρεμα και επιτραπέζιου αλατιού (ειδικά το ιωδιούχο αλάτι).
- Καταναλώνοντας το περισσότερο αλάτι σε φαγητά, το οποίο όσο μπορεί να επιβεβαιωθεί, δεν περιλαμβάνει ιώδιο.
- Λιγότερο ιώδιο στο γάλα εξαιτίας των αλλαγών στις μεθόδους μεταχείρισης.

Καθένας που βρίσκεται σε χαμηλού αλατιού δίαιτα, θα πρέπει να θεωρεί ότι τρώγοντας κάποιου είδους θαλασσινό φαγητό κάθε εβδομάδα να είναι σίγουρος ότι τα επίπεδα ιωδίου είναι επαρκή. Αυτό είναι αλήθεια, ιδιαίτερα στις έγκυες γυναίκες, αφού η έλλειψη ιωδίου μπορεί να επιβραδύνει την ομαλή ανάπτυξη σε ένα αναπτυσσόμενο παιδί.

Οι χορτοφάγοι θα πρέπει να αποκτούν ιώδιο από το αλάτι ή από τα θαλασσινά χόρτα.

*** Που θα βρείτε βοήθεια;**

- Το γιατρό σας
- Τον διαιτολόγο σας

*** Τι πρέπει να θυμάστε;**

- Το ιώδιο της διαίτης είναι αναγκαίο για να φτιαχτούν οι απαραίτητες ορμόνες του θυρεοειδούς.
- Ανεπαρκές ιώδιο μπορεί να προκαλέσει νοητική καθυστέρηση και εμποδισμένη ανάπτυξη στα παιδιά και μεγενθυμένο αδένιο του θυρεοειδούς στους ενήλικες.
- Καλές πηγές ιωδίου περιλαμβάνουν το ιωδιούχο αλάτι και κάθε είδος από θαλασσινό φαγητό, συμπεριλαμβανομένου και τα θαλασσινά χόρτα.

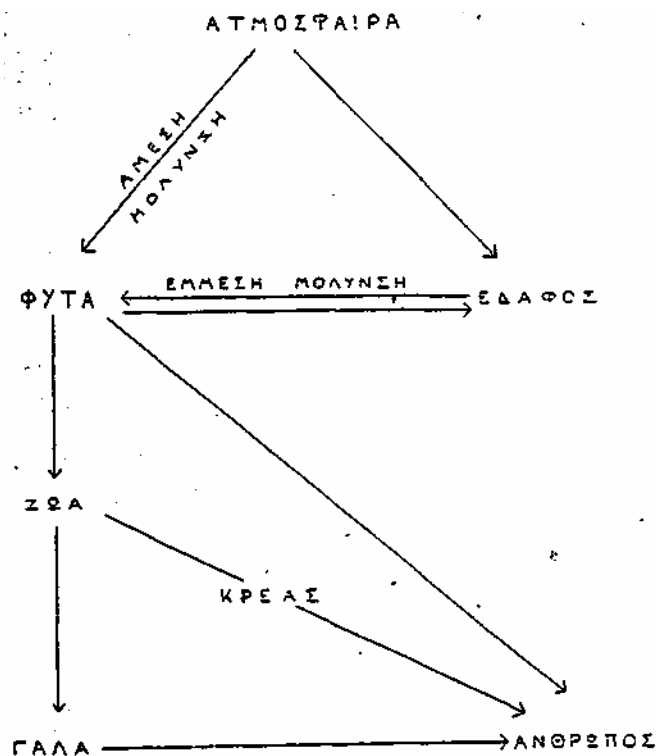
Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι	
- Ιωδιούχο αλάτι	400 mcg
- Ψωμί φτιαγμένο από ιωδιούχο μαγιά και συντηρητικά (1 φέτα)	142 mcg
- Μπακαλιάρος	104-145mcg
- Ψωμί φτιαγμένο από παραδοσιακά υλικά (1 φέτα)	35mcg
- Τυρί σπτικό (2%)	26-71mcg
- Γαρίδες	21-37mcg
- Αυγά (1)	18-26mcg
- Τυρί (cheddar)	5-23mcg
- Βοδινό κρέας	8mcg

Τα θαλάσσια λαχανικά (π.χ. αποξηραμένα φύκια, kelp, dulse, hiziki, wakame, κλπ) αποτελούν θαυμάσιες πηγές ιωδίου.⁹

2.6 Μόλυνση του ύδατος, των τροφών και του ανθρώπου με Ιώδιο -131 από το ατύχημα του Τσερνομπίλ

Μετά από ένα πυρηνικό ατύχημα, τα ραδιενεργά στοιχεία που ελευθερώνονται διασκορπίζονται στην ατμόσφαιρα και με τον αέρα μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις από τον τόπο του ατυχήματος.

Στην **Εικόνα 2.3** βλέπουμε τον τρόπο με τον οποίο μολύνεται με ραδιενέργεια ο άνθρωπος από τις τροφές.



Εικόνα 2,3

Από την ατμόσφαιρα τα ραδιενεργά στοιχεία πέφτουν στο έδαφος και τα φυτά,

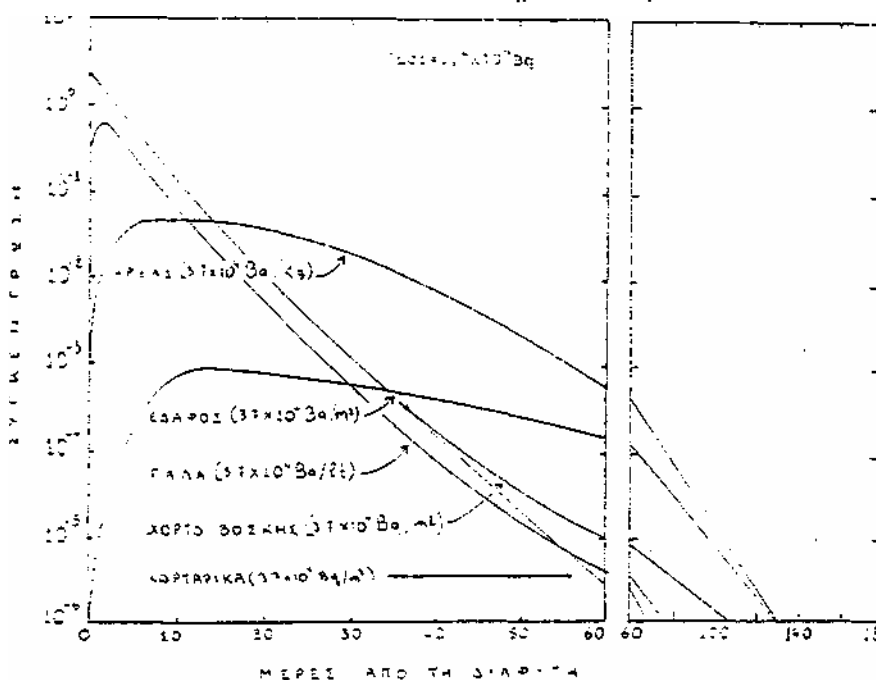
τα οποία έτσι μολύνονται είτε άμεσα, είτε έμμεσα από το έδαφος.

Οι ποσότητες ραδιενέργειας που συγκεντρώνονται επάνω στα φυτά είναι περισσότερο αυξημένες μετά από βροχή. Ένα μέρος της ραδιενέργειας των φυτών επιστρέφει στο έδαφος μηχανικά είτε με τον αέρα που φυσάει και παρασύρει τη σκόνη, είτε με το νερό της βροχής, όταν όμως έχει πια πέσει η συγκέντρωση ραδιενέργειας στην ατμόσφαιρα.

Ο άνθρωπος με τη σειρά του μολύνεται είτε απ' ευθείας με φυτικές τροφές, είτε έμμεσα από τα ζώα με το κρέας που θα φάει ή τα διάφορα κτηνοτροφικά προϊόντα. Ιδιαίτερα θα θέλαμε να τονίσουμε ότι η σπουδαιότερη πηγή ραδιομόλυνσης είναι το γάλα που αποτελεί και το δείκτη ραδιομόλυνσης των τροφών.

Στην **Εικόνα 2.4**, βλέπουμε το χρόνο που παρατηρούνται οι μέγιστες τιμές ραδιομόλυνσης στις φυτικές τροφές, το γάλα και τα κρέας, μετά από υποθετική διαφυγή 1Ci ^{131}I .

Τα ραδιενεργά στοιχεία με τα οποία μολύνθηκε κυρίως ο Ελλαδικός χώρος είναι το ^{131}I , ^{137}Te , ^{132}I , ^{140}La , ^{140}Ba , από τα οποία σημαντικότερα είναι τα δύο πρώτα.



Εικόνα 2,4

Κυρίως τις πρώτες εβδομάδες, το Ιώδιο-131 αποτελεί τον μεγαλύτερο κίνδυνο για την εσωτερική ραδιομόλυνση του πληθυσμού. Εισάγεται στον οργανισμό του ανθρώπου τόσο μέσω του γάλακτος των ζώων ελεύθερης βοσκής, όσο και με την εισπνοή, συγκεντρώνεται εκλεκτικά στον θυρεοειδή αδένα και τον ακτινοβολεί. Ειδικά στα παιδιά, η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη λόγω του μικρού μεγέθους του οργάνου. Ο κίνδυνος από την ακτινοβόληση οφείλεται στην αύξηση της πιθανότητας δημιουργίας όζων ή καρκινογένεσης.

Σε μια εργασία που πραγματοποιήθηκε δέκα ημέρες μετά το ατύχημα του Τσερνομπίλ και επί ένα δεκαπενθήμερο έλεγχος ραδιομόλυνσης με ^{131}I του

νερού, των τροφίμων και του ανθρώπου.

Το νερό που μετρήθηκε προερχόταν από περιοχές των Αθηνών καθώς και από πηγάδια, πηγές και ανοικτές δεξαμενές διαφόρων επαρχιών. Τα τρόφιμα προερχόταν από διάφορες περιοχές του Ελλαδικού χώρου. Ταξινομήθηκαν σε ζωικά και φυτικά όπως δείχνει ο παρακάτω Πίνακας. Τα φυτικά μετρήθηκαν πριν και μετά το πλύσιμο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1

Τρόφιμα

Ζωικά	Φυτικά
Ψάρια	Χορταρικά
Κρέατα	Λαχανικά που αποφλοιώνονται
Γαλακτοκομικά	Λαχανικά που δεν αποφλοιώνονται
Αυγά	Βολβοί
	Φρούτα

Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ένας αυτόματος μετρητής δειγμάτων γ-ακτινοβολίας Packard με κρύσταλλο NaI, 3 ιντσών, του εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσοκομείο "Άγιος Σάββας".

Ως όριο ανιχνεύσεως ραδιομόλυνσης καθορίστηκε η συγκέντρωση που ισοδυναμούσε με το υπόστρωμα συν δύο τιμές της σταθερής απόκλισης.

Ο έλεγχος ραδιομόλυνσης του ανθρώπου αφορούσε την μέτρηση του Ιωδίου-131 που καθηλώθηκε στον θυρεοειδή αδένα. Οι μετρήσεις έγιναν με τον μετρητή εξωτερικών μετρήσεων Spectroscaler - Picker με ανιχνευτή, κρύσταλλο NaI πάχους $1^{1/2}$ του εργαστηρίου Ραδιοϊσοτόπων του 6^{ου} Θεραπευτηρίου ΙΚΑ.

Από την παραπάνω εργασία διαπιστώθηκε ότι από τα διάφορα ραδιονουκλεϊδια με τα οποία μολύνθηκε ο Ελλαδικός χώρος από το ατύχημα του Τσερνομπίλ, ελέγχθηκε η ραδιομόλυνση με ιώδιο-131 του ύδατος, των τροφών και του ανθρώπου, γιατί το 1-131 αποτελεί τον μεγαλύτερο κίνδυνο εσωτερικής ακτινοβόλησης του ανθρώπου, αμέσως μετά από ένα πυρηνικό ατύχημα.

Εισερχόμενο στον οργανισμό, με την αναπνοή και τις τροφές, καθηλώνεται εκλεκτικά στον θυρεοειδή αδένα αυξάνοντας την πιθανότητα να προκληθούν είτε όζοι είτε καρκινογένεση απώτερα.

Από τις μετρήσεις που έγιναν στο νερό δεν παρατηρήθηκε ραδιομόλυνση μεγαλύτερη από τα όρια ανιχνεύσεως της μεθόδου μας. Αυτό αποδόθηκε στις σχετικά μικρές ποσότητες ραδιενεργών στοιχείων που έφθασαν στον Ελλαδικό χώρο και αραιώθηκαν σε μεγάλες ποσότητες νερού. Για τον ίδιο λόγο δεν παρατηρήθηκε ραδιομόλυνση στα ψάρια. Από τα κρέατα έδωσε υψηλή τιμή μόνον ένα κατσικάκι γάλακτος, τιμή που δικαιολογείται γιατί θήλαζε ραδιομολυσμένο γάλα.

Τα γάλατα που προέρχονταν από αιγοπρόβατα ελεύθερης βοσκής

παρουσίασαν ραδιομόλυνση υψηλότερη από τα ανώτερα επιτρεπτά όρια εκείνης τη περιόδου (500 Bq/l).

Το γεγονός αυτό δικαιολογείται από την υψηλή ραδιομόλυνση που παρατηρείται στο χόρτο αμέσως μετά από πυρηνικό ατύχημα.

Αντίθετα, τα γάλατα από σταυλιζόμενα ζώα είτε αγελάδας είτε αιγοπροβάτων έδωσαν τιμές μικρότερες από 200 Bq/l, τιμή που δικαιολογείται, αφού η τροφή τους που συνήθως είναι μικτή, κυρίως αποτελείτο από παλαιό χόρτο.

Από τις φυτικές τροφές όλα τα χορταρικά και τα πλατύφυλλα λαχανικά παρουσίασαν υψηλού βαθμού ραδιομόλυνση που δικαιολογείται τόσο από τη μεγάλη επιφάνεια εκθέσεως τους, όσο και από την υφή της επιφάνειας τους, κατά πάσα πιθανότητα, προέρχονταν από θερμοκήπια (φασολάκια, πιπεριές, ντομάτες, αγγουράκια, μελιτζάνες) και γι' αυτό δεν παρουσίασαν ραδιομόλυνση. Τα μαρούλια και οι αγκινάρες, όπως αναμενόταν, είχαν υψηλότερη ραδιομόλυνση στα εξωτερικά φύλλα από το εσωτερικό τους. Επίσης το εσωτερικό από τα λαχανικά που αποφλοιώνονται και όχι βολβοί ήταν καθαρά, γιατί η ραδιομόλυνση προήλθε από τον αέρα και όχι από το έδαφος σε αυτή τη φάση, ενώ αντίθετα τα φύλλα των βολβών είχαν υψηλού βαθμού ραδιομόλυνση.

Τα κολοκυθάκια εκτός από τα άνθη δεν παρουσίασαν ραδιομόλυνση, γιατί αυτά που είχαν μολυνθεί είχαν ήδη καταναλωθεί τις πρώτες μέρες μετά το ατύχημα και αυτά που μετρήθηκαν ήταν νέας παραγωγής, γιατί αναπτύσσονται ταχύτατα.

Από τα φρούτα οι φράουλες του θερμοκηπίου δεν παρουσίασαν ραδιομόλυνση όπως αναμενόταν, ενώ της ανοικτής καλλιέργειας παρουσίασαν μικρή μόνον ραδιομόλυνση. Τα μούσμουλα, τα βερίκοκα και τα κεράσια είχαν χαμηλή ραδιομόλυνση που πιθανόν να οφείλεται στην περιοχή προέλευσης τους που δεν ήταν επιβαρημένη (Πελοπόννησος).

Γενικά παρατηρήθηκε ότι:

- α) Με το πλύσιμο των φυτικών τροφών, η ραδιομόλυνση έπεφτε από 20-50% ανάλογα με την υφή της επιφάνειας τους
- β) Με την πάροδο των ημερών η ραδιομόλυνση μειωνόταν, γεγονός που δικαιολογείται από το χρόνο υποδιπλασιασμού του ιωδίου-131 που είναι 8,04 ημέρες.

Από τις τιμές καθηλώσεως ιωδίου-131 στο θυρεοειδή αδένα, που εκφράστηκαν σε B, έγινε ο υπολογισμός της απορροφούμενης δόσεως σε mrem. Στο σύνολο των ατόμων που το διαιτολόγιο τους δεν περιείχε απαγορευμένα τρόφιμα (γαλακτοκομικά) η απορροφούμενη δόση στον θυρεοειδή έφτανε μέχρι 49,7 mrem, ενώ στα άτομα που κατανάλωσαν αυτά τα προϊόντα οι τιμές, όπως αναμενόταν, ήταν υψηλότερες και κυμάνθηκαν από 36,9 μέχρι 149,1 mrem.

Απεναντίας σε δύο άτομα που είχαν επισκεφθεί εκείνο το διάστημα την

Ουγγαρία οι τιμές ήταν πολύ υψηλότερες 317,8 και 351,9 mgem αντίστοιχα, τιμές που δικαιολογούνται λόγω της υψηλότερης ραδιομόλυνσης της χώρας.

2.7 Πλεονεκτήματα και κίνδυνοι από τη χρήση του ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I)

Είναι παραδεκτό από όλους ότι η θεραπεία του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένος είναι χειρουργική. Σκοπός της εγχείρησης είναι η αφαίρεση ολοκλήρου του θυρεοειδούς αδένος στους ασθενείς εκείνους που υπάρχει ένδειξη χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου, χωρίς να θίξουμε τα λαρυγγικά νεύρα και τους παραθυρεοειδείς αδένες.

Είναι σε όλους μας γνωστό ότι, σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων αυτών παραμένει θυρεοειδικός ιστός, φυσιολογικός ή νεοπλασματικός σε ορισμένες περιπτώσεις ηθελημένα από τον χειρουργό, προφανώς διότι η αφαίρεση του θα προκαλούσε σημαντικές τοπικές βλάβες στον ασθενή και σε άλλες περιπτώσεις παρά τη θέληση και τις φιλότιμες προσπάθειες του χειρουργού.

Η χορήγηση θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο έχει κυρίως τρεις στόχους:

- α. Να καταστρέψει όλο το θυρεοειδικό ιστό που τυχόν παραμένει μετά την "ολική θυρεοειδεκτομή".
- β. Να καταστρέψει τον πρωτοπαθή όγκο και τις τραχηλικές μεταστάσεις που κατέστη δυνατό να αφαιρεθούν κατά την εγχείρηση.
- γ. Να καταστρέψει απομακρυσμένες μεταστάσεις που δεν είναι δυνατόν να αφαιρεθούν χειρουργικά.

Η απορρόφηση του ιωδιούχου καλίου (KI) προσφέρει μια αποτελεσματική ασφάλεια στην ακτινοβολία του θυρεοειδούς μετά από τυχόν έκθεση σε ραδιενεργό ιώδιο. Στους ενήλικες με ομαλή λειτουργία του θυρεοειδούς 100 mgf λίγο πριν την έκθεση σε ραδιενεργό ιώδιο. Η έκθεση συνεχίζεται μετά την απορρόφηση του ιωδίου (100 mgf), η αναλογία της μέσης δόσης μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Η αποτελεσματικότητα του ιωδίου εξαρτάται από εξωτερικούς και άλλους παράγοντες. Η δοσολογία του ιωδιούχου καλίου (KI) της δίαιτας θα έπρεπε να κανονίζεται για τα έμβρυα, τα νεογέννητα, τα παιδιά και τους εφήβους έτσι ώστε σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης σε ραδιενεργό ιώδιο να αποφευχθεί ο καρκίνος του θυρεοειδούς, παρότι αυξάνονται οι πιθανότητες υποθυρεοειδισμού.

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ¹

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

ΠΕΡΙΟΔΟΙ	ΟΜΑΔΑ Iα	ΟΜΑΔΑ IIα	ΟΜΑΔΑ IIIα	ΟΜΑΔΑ IVα	ΟΜΑΔΑ Vα	ΟΜΑΔΑ VIα	ΟΜΑΔΑ VIIα	ΟΜΑΔΑ VIII	ΟΜΑΔΑ Ib	ΟΜΑΔΑ IIb	ΟΜΑΔΑ IIIb	ΟΜΑΔΑ IVb	ΟΜΑΔΑ Vb	ΟΜΑΔΑ VIb	ΟΜΑΔΑ VIIb	ΟΜΑΔΑ O																																																										
1	H ΥΔΡΟΓΕΝΟ																He ΗΛΙΟ																																																									
2	Li ΛΙΘΙΟ	Be ΒΗΡΥΛΛΙΟ										B ΒΟΡΟ	C ΚΑΡΒΟΝΟ	N ΑΖΩΤΟ	O ΟΞΥΓΕΝΟ	F ΦΘΟΡΟ	Ne ΝΕΟΝΟ																																																									
3	Na ΝΑΤΡΙΟ	Mg ΜΑΓΝΗΣΙΟ										Al ΑΛΥΜΙΝΟ	Si ΣΙΛΙΚΙΟ	P ΦΩΣΦΟΡΟ	S ΘΥΡΕΥΣΟ	Cl ΧΛΩΡΙΟ	Ar ΑΡΓΟΝΟ																																																									
4	K ΚΑΛΙΟ	Ca ΚΑΛΣΙΟ	Sc ΣΚΑΝΔΙΟ	Ti ΤΙΤΑΝΙΟ	V ΒΑΝΑΔΙΟ	Cr ΧΡΟΜΙΟ	Mn ΜΑΝΓΑΝΙΟ	Fe ΣΙΔΗΡΟ	Co ΚΟΒΑΛΤΙΟ	Ni ΝΙΚΕΛΙΟ	Cu ΚΑΔΑΜΙ	Zn ΖΗΝΚΟ	Ga ΓΑΛΙΟ	Ge ΓΕΡΜΑΝΙΟ	As ΑΣΤΑΤΟ	Se ΣΕΛΗΝΙΟ	Br ΒΡΟΜΙΟ	Kr ΚΡΥΠΤΟ																																																								
5	Rb ΡΥΘΙΔΙΟ	Sr ΣΤΡΟΝΤΙΟ	Y ΥΤΤΡΙΟ	Zr ΖΗΡΚΟΝΙΟ	Nb ΝΙΟΒΙΟ	Mo ΜΟΛΥΒΔΑΝΙΟ	Tc ΤΕΧΝΗΤΙΟ	Ru ΡΟΥΤΗΝΙΟ	Rh ΡΩΔΙΟ	Pd ΠΑΛΛΑΔΙΟ	Ag ΑΡΓΥΡΟ	Cd ΚΑΔΜΙΟ	In ΙΝΔΙΟ	Sn ΚΑΛΣΙΤΕΡΑΝΟ	Sb ΑΝΤΙΜΟΝΙΟ	Te ΤΕΛΛΟΥΡΟ	I ΙΩΔΙΟ	Xe ΞΕΝΟΝΟ																																																								
6	Cs ΚΑΙΣΙΟ	Ba ΒΑΡΙΟ	La ΛΑΝΘΑΝΙΟ	Hf ΗΦΗΛΙΟ	Ta ΤΑΝΤΑΛΙΟ	W ΒΟΜΦΟΡΑΝΙΟ	Re ΡΕΝΙΟ	Os ΟΣΜΙΟ	Ir ΙΡΙΔΙΟ	Pt ΑΕΥΚΟΡΥΤΟ	Au ΑΥΡΟ	Hg ΥΡΤΑΡΥΤΟ	Tl ΘΑΛΙΟ	Pb ΣΒΗΤΥΣΟ	Bi ΒΙΣΜΟΥΤΟ	Po ΠΟΛΟΝΙΟ	At ΑΣΤΑΤΙΟ	Rn ΡΑΔΟΝΟ																																																								
7	Fr ΦΡΑΝΣΙΟ	Ra ΡΑΔΙΟ	Ac ΑΚΤΙΝΙΟ	<table border="1"> <tr> <td>58</td><td>59</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>63</td><td>64</td><td>65</td><td>66</td><td>67</td><td>68</td><td>69</td><td>70</td><td>71</td> </tr> <tr> <td>Ce ΣΕΡΜΗΡΙΟ</td><td>Pr ΠΡΟΚΤΙΝΟ-ΑΥΤΙΟ</td><td>Nd ΝΕΟΔΥΜΙΟ</td><td>Pm ΠΡΟΜΗΘΕΙΟ</td><td>Sm ΣΑΜΑΡΙΟ</td><td>Eu ΕΥΡΩΠΙΟ</td><td>Gd ΓΑΔΟΛΙΝΙΟ</td><td>Tb ΤΕΡΒΙΟ</td><td>Dy ΔΥΤΕΡΕΟ</td><td>Ho ΘΑΜΙΟ</td><td>Er ΕΡΒΙΟ</td><td>Tm ΘΟΥΛΙΟ</td><td>Yb ΥΤΤΕΡΕΟ</td><td>Lu ΛΟΥΤΗΡΙΟ</td> </tr> <tr> <td>90</td><td>91</td><td>92</td><td>93</td><td>94</td><td>95</td><td>96</td><td>97</td><td>98</td><td>99</td><td>100</td><td>101</td><td>102</td><td>103</td> </tr> <tr> <td>Th ΘΥΡΙΟ</td><td>Pa ΠΡΟΤΑΚΤΙΝΟ</td><td>U ΟΥΡΑΝΙΟ</td><td>Np ΝΕΠΤΥΝΙΟ</td><td>Pu ΠΛΟΥΤΩΝΙΟ</td><td>Am ΑΜΕΡΙΚΙΟ</td><td>Cm ΚΙΟΥΡΙΟ</td><td>Bk ΜΟΡΚΕΛΙΟ</td><td>Cf ΚΑΛΙΦΟΡΝΙΟ</td><td>Es ΕΙΝΙ ΙΑΝΝΟ</td><td>Fm ΦΕΡΜΙΟ</td><td>Md ΜΕΝΤΕΛΕΒΙΟ</td><td>No ΝΟΥΒΕΡΙΟ</td><td>Lw ΛΩΡΕΝΣΙΟ</td> </tr> </table>															58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	Ce ΣΕΡΜΗΡΙΟ	Pr ΠΡΟΚΤΙΝΟ-ΑΥΤΙΟ	Nd ΝΕΟΔΥΜΙΟ	Pm ΠΡΟΜΗΘΕΙΟ	Sm ΣΑΜΑΡΙΟ	Eu ΕΥΡΩΠΙΟ	Gd ΓΑΔΟΛΙΝΙΟ	Tb ΤΕΡΒΙΟ	Dy ΔΥΤΕΡΕΟ	Ho ΘΑΜΙΟ	Er ΕΡΒΙΟ	Tm ΘΟΥΛΙΟ	Yb ΥΤΤΕΡΕΟ	Lu ΛΟΥΤΗΡΙΟ	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	Th ΘΥΡΙΟ	Pa ΠΡΟΤΑΚΤΙΝΟ	U ΟΥΡΑΝΙΟ	Np ΝΕΠΤΥΝΙΟ	Pu ΠΛΟΥΤΩΝΙΟ	Am ΑΜΕΡΙΚΙΟ	Cm ΚΙΟΥΡΙΟ	Bk ΜΟΡΚΕΛΙΟ	Cf ΚΑΛΙΦΟΡΝΙΟ	Es ΕΙΝΙ ΙΑΝΝΟ	Fm ΦΕΡΜΙΟ	Md ΜΕΝΤΕΛΕΒΙΟ	No ΝΟΥΒΕΡΙΟ	Lw ΛΩΡΕΝΣΙΟ
58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71																																																													
Ce ΣΕΡΜΗΡΙΟ	Pr ΠΡΟΚΤΙΝΟ-ΑΥΤΙΟ	Nd ΝΕΟΔΥΜΙΟ	Pm ΠΡΟΜΗΘΕΙΟ	Sm ΣΑΜΑΡΙΟ	Eu ΕΥΡΩΠΙΟ	Gd ΓΑΔΟΛΙΝΙΟ	Tb ΤΕΡΒΙΟ	Dy ΔΥΤΕΡΕΟ	Ho ΘΑΜΙΟ	Er ΕΡΒΙΟ	Tm ΘΟΥΛΙΟ	Yb ΥΤΤΕΡΕΟ	Lu ΛΟΥΤΗΡΙΟ																																																													
90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103																																																													
Th ΘΥΡΙΟ	Pa ΠΡΟΤΑΚΤΙΝΟ	U ΟΥΡΑΝΙΟ	Np ΝΕΠΤΥΝΙΟ	Pu ΠΛΟΥΤΩΝΙΟ	Am ΑΜΕΡΙΚΙΟ	Cm ΚΙΟΥΡΙΟ	Bk ΜΟΡΚΕΛΙΟ	Cf ΚΑΛΙΦΟΡΝΙΟ	Es ΕΙΝΙ ΙΑΝΝΟ	Fm ΦΕΡΜΙΟ	Md ΜΕΝΤΕΛΕΒΙΟ	No ΝΟΥΒΕΡΙΟ	Lw ΛΩΡΕΝΣΙΟ																																																													

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΕΣ

3.1 Υπερθυρεοειδισμός και Θυρεοτοξίκωση

Ο όρος Θυρεοτοξίκωση είναι ευρύς και χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κλινική εικόνα που δημιουργείται από την περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών, ανεξάρτητα με την κύρια νόσο. Ο όρος υπερθυρεοειδισμός, υπό τη στενή του έννοια, χαρακτηρίζει τις παθήσεις με αυξημένη λειτουργία του θυρεοειδούς, όπως προκύπτει από την αυξημένη πρόσληψη του φυσικού αλλά και το ραδιενεργού ¹³¹I από τον αδένα και την αυξημένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών.

Οι συχνότερες παθήσεις που περιλαμβάνονται στην εικόνα του υπερθυρεοειδισμού είναι η νόσος του Graves και η μονό- ή πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη που στην πράξη αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θυρεοτοξίκωσης. Υπάρχουν όμως και άλλα σπάνια αίτια τα οποία αναφέρονται στον Πίνακα 3.1

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: Αίτια θυρεοτοξίκωσης

1. Με υπερθυρεοειδισμό

Νόσος Graves

Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη

Τοξικό αδένωμα

Αύξηση έκκρισης TSH (σπάνια)

Λήψη ιωδιούχων (φαινόμενο Jod Basedow)

2. Χωρίς υπερθυρεοειδισμό

Τεχνητή Θυρεοτοξίκωση (ιατρογενής)

Υποξεία θυρεοειδίτις

Χρόνια θυρεοειδίτις με παροδική Θυρεοτοξίκωση

(ανώδυνη ή σιωπηλή θυρεοειδίτις)

Έκτοπος θυρεοειδικός ιστός

3.2 Νόσος Graves

Τα αυξημένα επίπεδα της μιας ή και των δύο θυρεοειδικών ορμονών δημιουργούν την κλινική κατάσταση που είναι γνωστή με τον όρο υπερθυρεοειδισμός. Ο υπερθυρεοειδισμός δεν είναι νόσος αλλά σύνδρομο. Οι περισσότεροι άρρωστοι που εμφανίζουν το σύνδρομο αυτό πάσχουν από τη νόσο του Graves, που είχε περιγραφεί αρχικά από τον Parry (1825) στην Αγγλία, αλλά αργότερα παρουσιάστηκε λεπτομερέστερα από τον Graves (1835), του οποίου φέρει το όνομα. Η νόσος είναι γνωστή επίσης και ως νόσος του Von Basedow από το όνομα του γερμανού ερευνητή, ο οποίος την περιέγραψε πρώτος στη Γερμανία (1840).

Η νόσος Graves μπορεί να παρουσιαστεί σε κάθε ηλικία, είναι όμως σπάνια

στην παιδική ηλικία και πιο συνηθισμένη μεταξύ της τρίτης και πέμπτης δεκαετίας της ζωής.

Η νόσος Graves που όπως αναφέρεται ορίζεται ως υπερθυρεοειδισμός που συνοδεύεται από διάχυτη βρογχοκήλη και κλινική εικόνα θυρεοτοξίκωσης, οφείλεται δε σε ανοσολογικά αίτια. Διάφορα συνώνυμα της νόσου είναι εξόφθαλμος βρογχοκήλη, τοξική διάχυτη βρογχοκήλη, νόσος Basedow, νόσος Parry, πρωτοπαθής υπερθυρεοειδισμός και αυτοάνοσος υπερθυρεοειδισμός.

Η νόσος παρουσιάζει, σε ορισμένες περιπτώσεις, εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις όπως εξόφθαλμο, οφθαλμοπληγία, προκνημιαίο μυξοίδημα και ακροπάθεια.

Συχνότητα

Η νόσος Graves είναι πολύ συχνή στην Ελλάδα, ακριβείς όμως στατιστικές ελλείπουν. Στις ΗΠΑ, ο ετήσιος ρυθμός εμφάνισης νέων ασθενών βρέθηκε 23:100.000 πληθυσμού, ενώ σε επιδημιολογική μελέτη που έγινε στην Αγγλία και κατά την οποία εξετάστηκε μεγάλο μέρος του πληθυσμού μιας αντιπροσωπευτικής μικρής πόλης της Βορειοανατολικής Αγγλίας του Wickham, διαπιστώθηκε ότι 19:1.000 γυναίκες έπασχαν από εμφανή νόσο και 1,6 - 2,3:1.000 άνδρες. Η νόσος προσβάλλει γυναίκες σε μεγαλύτερο ποσοστό από άνδρες, η δε αναλογία ποικίλλει από 5 έως 9:1.

Αιτιολογία - Παθογένεια

Η νόσος θεωρείται ότι είναι όργανο-ειδική διαταραχή αυτοάνοσης φύσης και χαρακτηρίζεται από την παρουσία στο αίμα αντισωμάτων που διεγείρουν το θυρεοειδή.

Ο υπερθυρεοειδισμός της νόσου αυτής αποδίδεται σήμερα στη δράση ειδικών ανοσοσφαιρινών (TSI) που ενώνονται με τους υποδοχείς της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στη μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων και τα διεγείρουν, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών.

Το 1956, οι Adams και Purves από τη Νέα Ζηλανδία, απέδειξαν την παρουσία στον ορό μιας ουσίας που διεγείρει το θυρεοειδή ινδικών χοιριδίων, η οποία ονομάστηκε διεγέρτης του θυρεοειδούς μακράς δράσης (Long Acting Thyroid Stimulator, LATS) και η οποία βρέθηκε ότι είναι ανοσοσφαιρίνη IgG. Με τη χρήση της παραπάνω βιολογικής μεθόδου ανίχνευσης, η ουσία αυτή απομονώθηκε σε 50% των ασθενών με νόσο Graves.

Ένα ισχυρό επιχείρημα που ενισχύει την αιτιολογική σχέση των αντισωμάτων αυτών με την Graves είναι η δίοδος δια του πλακούντα και η εμφάνιση της νόσου σε νεογνά μητέρων που πάσχουν από τη νόσο. Ο νεογνικός αυτός υπερθυρεοειδισμός διαρκεί για βραχύ χρονικό διάστημα, όσο τα αντισώματα παραμένουν στην

κυκλοφορία. Τα αντισώματα αυτά παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα, με μηχανισμό που αποτελεί αντικείμενο μελέτης.

Γενετικοί παράγοντες

Είναι γνωστό ότι η νόσος Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες οικογένειες, γεγονός που πιθανολογεί ένα γενετικό παράγοντα που υπεισέρχεται στην παθογένεση της νόσου. Μελέτες σε οικογένειες πασχόντων έδειξαν ότι σε ποσοστό 15% των ασθενών υπάρχει κάποιος στενός συγγενής που πάσχει από τη νόσο, ενώ 50% των συγγενών των πασχόντων παρουσιάζουν κυκλοφορούντα αντισώματα ή διαταραχή στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Η συχνότητα της νόσου Graves σε μονογενείς διδύμους ανέρχεται από 30 έως 60% ενώ σε διωογενείς από 3 έως 9%.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η νόσος παρατηρείται τυχαία σε άτομα τα οποία είναι γενετικώς προδιατεθειμένα. Μελέτες οικογενειών με νόσο (Graves και θυρεοειδίτιδα Hashimoto έδειξαν ότι οι δύο παθήσεις έχουν κοινή κληρονομικότητα. Οι σχετικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχουν δύο τουλάχιστον γονίδια τα οποία προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της νόσου Graves τα γονίδια HLA και τα γονίδια που συνδέονται με την παραγωγή των βαριών αλύσεων IgG, που καλούνται αντιγόνα Gm. Τα αντιγόνα Gm 1,2,21 βρίσκονται σε μεγαλύτερη συχνότητα στη νόσο Graves στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο. Όταν συνυπάρχουν με ορισμένους HLA απλοτύπους αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Graves, η παρουσία τους δε επιτρέπει τη σύνθεση των ανοσοσφαιρινών-αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα.

Η νόσος Graves εμφανίζεται σε μεγαλύτερη αναλογία στις γυναίκες από τους άνδρες, χωρίς να είναι γνωστή η αιτία. Η διαφορά αυτή δε μπορεί να αποδοθεί στα οιστρογόνα, διότι η υπεροχή του θήλεος φύλου, παρατηρείται και στην εμμηνόπαυση και πριν από την εφηβεία, περιόδους όπου τα οιστρογόνα είναι ελαττωμένα. Άλλη πιθανή αιτία τοποθετείται σε επίπεδο φυλετικών χρωμοσωμάτων, υπό την έννοια ότι τα γονίδια του χρωμοσώματος Y ή X επιδρούν στο χρωμόσωμα 6 όπου βρίσκονται τα γονίδια των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας της HLA περιοχής. Η νόσος Θt3vθδ συνδέεται με ποικιλία οργανοειδικών αυτοάνοσων παθήσεων, οι οποίες παρατηρούνται με μεγαλύτερη συχνότητα στους πάσχοντες και στους συγγενείς τους. Οι παθήσεις αυτές είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η κακοήθης αναιμία τύπου Biermer, η λεύκη, η νόσος του Addison, η βαρεία μυασθένεια, η ιδιοπαθής θρομβοκυττοπενική πορφύρα, η ρευματοειδής αρθρίτις και η χρόνια ενεργός ηπατίτις.

Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας - αντιγόνα HLA

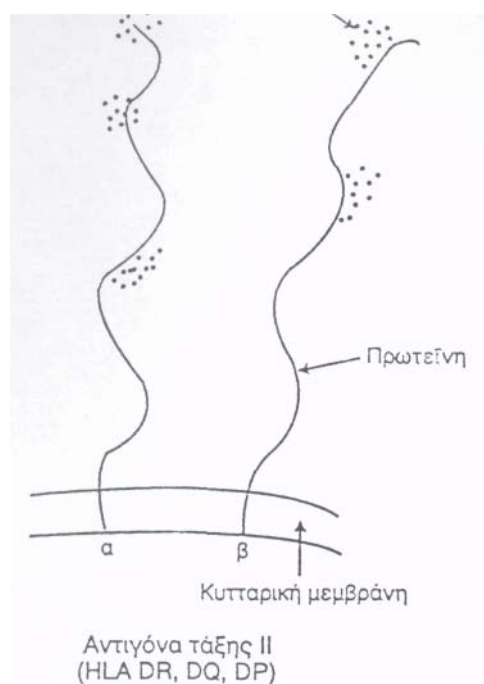
Τα πιο σημαντικά αντιγόνα που συνδέονται με τη νόσο Θt3vθ5 είναι τα HLA, για τα οποία θα γίνει βραχεία ανασκόπηση, προκειμένου να κατανοηθεί ο ρόλος τους.

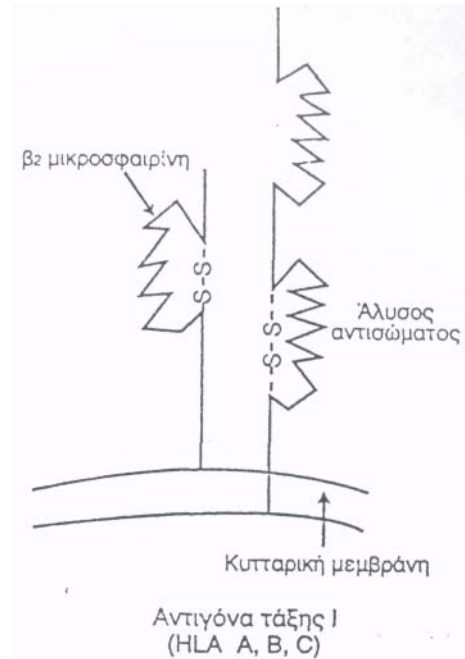
Τα αντιγόνα HLA είναι γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και είναι προϊόντα των γονιδίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας στο χρωμόσωμα 6. Τα αντιγόνα διαιρούνται σε δύο λειτουργικώς και μορφολογικώς διακριτές ομάδες που χαρακτηρίζονται ως τάξη I και II (**Εικόνα 3.1**).

Τα αντιγόνα της τάξης I περιγράφηκαν πρώτα, αποτελούνται από αλύσους όμοιες με τις αλύσους των ανοσοσφαιρινών και στηρίζονται σταθερώς επάνω στην κυτταρική μεμβράνη. Υπάρχουν τρεις τύποι αντιγόνων στον άνθρωπο, τα A, B και C και το καθένα προέρχεται από διαφορετικό γονίδιο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Κάθε μια από αυτές τις πρωτεΐνες ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων ατόμων και η ποικιλία αυτή καταλήγει σε αντιγόνα τα οποία χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο για την ιστική τυποποίηση ενός ατόμου. Κάθε μια από τις πολυπεπτιδικές αλύσους είναι συνδεδεμένη με μια μικρή πρωτεΐνη, μ.β. 12.000, που καλείται β-2 μικροσφαιρίνη και η οποία δεν συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη.

Τα αντιγόνα της τάξης II παρουσιάζουν δύο πολυπεπτιδικές αλύσους συνδεδεμένες με την κυτταρική μεμβράνη. Κάθε μια από τις αλύσους των αντιγόνων παρουσιάζει σημαντική ποικιλία στα διάφορα άτομα και επιπλέον διαθέτει πολλαπλά μόρια υδατανθράκων συνδεδεμένων κατά μήκος των αλύσεων, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία πολύπλοκης δομής.

Υπάρχουν τρεις τύποι αντιγόνων, DR, DQ και DP, όπως χαρακτηρίζονται με τη χρήση ειδικών αντιορών, αλλά είναι ενδεχόμενο να υπάρχουν και άλλα. Ένα άτομο διαθέτει έξι ζεύγη (ένα από κάθε γονέα του) HLA αντιγόνων A, B, C, DP, DQ και DP και το κάθε ένα είναι προϊόν ενός ειδικού γονιδίου του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.





Εικόνα 3.1: Σχηματική παράσταση της δομής των αντιγόνων μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξης I και τάξης II.

Η γενική λειτουργία των HLA αντιγόνων είναι η ρύθμιση και ο γενετικός περιορισμός του τρόπου με τον οποίο το ανοσολογικό σύστημα ενός ατόμου αντιδρά σε ένα αντιγόνο. Το ενδιαφέρον είναι ότι οι δύο τάξεις αντιγόνων λειτουργούν στα δύο αντίθετα άκρα της ανοσιακής διεργασίας. Τα αντιγόνα της τάξης II ενέχονται στην αναγνώριση των ξένων αντιγόνων και είναι παρόντα σε κύτταρα όπως τα μακροφάγα και Β λεμφοκύτταρα, τα οποία εμπλέκονται με την παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ λεμφοκύτταρα. Όπως αναφέρθηκε, σε κατάλληλες συνθήκες τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς μπορούν να παρουσιάσουν DR αντιγόνα της τάξης II και να δράσουν ως αντιγονικά κύτταρα.

Τα αντιγόνα της τάξης I δρουν ως τελικοί στόχοι των δραστικών μηχανισμών της κυτταρικής ανοσιακής απάντησης. Βρίσκονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, έτσι ώστε εάν ένα κύτταρο λειτουργεί ανώμαλα, λόγω κάποιου γεγονότος, όπως μια ιογενής λοίμωξη, τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα αναγνωρίζουν τα ξένα στοιχεία του ιού (σε συνεργασία με τα αντιγόνα της τάξης I) και καταστρέφουν το κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό τα αντιγόνα HLA ελέγχουν αφενός μεν την έναρξη της ανοσιακής απάντησης αφετέρου δε το τελικό κύτταρο που καταστρέφεται από αυτήν.

Η σχέση των HLA αντιγόνων με τη νόσο Graves έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί ότι ένα ορισμένο αντιγόνο ανιχνεύεται πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Graves από ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτό σημαίνει ότι τα υπεύθυνα γονίδια για τις ανοσολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στη Graves μπορούν να συνδέονται με το γονίδιο που κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο αντιγόνο HLA. Δηλώνει επίσης ότι το αντιγόνο αυτό διευκολύνει, αλλά δεν είναι απαραίτητο, για την εκδήλωση της νόσου. Το καλύτερο παράδειγμα αυτής της σχέσης είναι η αυξημένη συχνότητα

του αντιγόνου DR3 της τάξης II, σε καυκάσιους ασθενείς με Graves.

Το αντιγόνο DR3 βρέθηκε μόνο σε 56% των ασθενών έναντι 20% του υγιούς πληθυσμού, γεγονός που δείχνει ότι όλοι οι ασθενείς δεν έχουν το "κατάλληλο" HLA γονίδιο και ότι άτομα στο γενικό πληθυσμό με αυτό το ειδικό αντιγόνο έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου πέντε φορές περισσότερο από το γενικό πληθυσμό. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν σαφώς ότι τα γονίδια δεν προκαλούν μόνα τους τη νόσο. Υπάρχει διχογνωμία εάν υπάρχει πράγματι ειδικό γονίδιο για την εμφάνιση της νόσου αλλά και αν ακόμη υπάρχει πρέπει να είναι διαφορετικό από τα περιγραφέντα HLA γονίδια. Στο σημείο αυτό πιθανολογείται μια διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης αυτών των πιθανών γονιδίων με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.

Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, πιθανολογείται ότι τα HLA γονίδια ή άλλα γονίδια στενά συνδεδεμένα με αυτά, καθορίζουν τη λειτουργία των κατασταλτικών και βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, στην παραγωγή των αντισωμάτων κατά του, υποδοχέα της TSH, ενώ οι επιτόπιοι Gm θα επιτρέψουν τη σύνθεση αυτών των αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα εισβάλλει σχετικά οξέως σε διάστημα ολίγων εβδομάδων. Πολλές φορές φαίνεται ότι προηγούνται διάφορα stress, όπως τροχαία ατυχήματα, απώλεια προσφιλούς προσώπου, ψυχολογικές διαταραχές, μεγάλες συγκινήσεις. Σε αρκετές περιπτώσεις έχει προηγηθεί δίαιτα απίσχνανσης ή λήψη θυροξίνης για θεραπεία απλής βρογχοκήλης (**Εικόνα 3.2**).



Εικόνα 3.2: Μεγέθυνση και υπερλειτουργία του θυρεοειδούς (υπερθυρεοειδισμός), α) Βρογχοκήλη στο λαιμό, β) σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο

Η συσχέτιση αυτών των καταστάσεων με την εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού έχει πιθανολογηθεί από μακρού και θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι η αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης κατά την περίοδο που stress προκαλεί την έναρξη της ανοσιακής διαταραχής. Υπενθυμίζεται βεβαίως ότι η νόσος εκδηλώνεται σε μεγάλο ποσοστό σε άτομα γενετικώς προδιατεθειμένα.

Στην πράξη, σε πολλές περιπτώσεις η νόσος πράγματι εκδηλώνεται μετά από

ένα μεγάλο γεγονός που συγκλόνισε το άτομο παρουσιάζεται όμως και σε άτομα η ζωή των οποίων είναι αδιατάρακτη, τους τελευταίους μήνες, πριν από την εμφάνιση της νόσου. Η νόσος προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιών, κυρίως όμως γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ποικιλία συμπτωμάτων και σημείων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ασθενής παρουσιάζει αίσθημα παλμών, λεπτό τρόμο των άκρων χειρών, ταχυκαρδία, εύκολη και

Ανεξήγητη κόπωση, υπερκινησία, νευρικότητα, αϋπνία, συγκινησιακή Αστάθεια δυσανεξία στη ζέστη και υπερβολική εφίδρωση. Παρουσιάζει επίσης πολύ συχνά απώλεια βάρους με αυξημένη όρεξη, δίψα, ξηρότητα στόματος, δύσπνοια, συχνουρία, μαλακές κενώσεις και μυϊκή αδυναμία κυρίως των κεντρικών μυών.

Το τελευταίο σύμπτωμα είναι πιο έκδηλο στους μεσήλικες και υπερήλικες ασθενείς, εκδηλώνεται δε με δυσχέρεια ανέγερσης από βαθύ κάθισμα. Η αδυναμία εξαφανίζεται στους επόμενους 1 -2 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Διευκρινίζεται ότι στη σπάνια περίπτωση που η νόσος συνυπάρχει με βαρεία μυασθένεια, η μυϊκή αδυναμία δεν υποχωρεί μετά την αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού.

Εκτός από τις τυπικές περιπτώσεις εμφανίζει συμπτώματα όπως τα οιδήματα των σφυρών που μπορεί να εκληφθούν ως καρδιακή ανεπάρκεια, λέπτυνση των τριχών της κεφαλής και τριχόπτωση, γυναικομαστία και ελάττωση libido στους άνδρες και ολιγομηνόρροια έως αμηνόρροια στις γυναίκες, κεφαλαλγία, κνησμό, ναυτία και εμετούς. Σπανιότερα, νέες γυναίκες προσέρχονται για απλή διόγκωση του θυρεοειδούς, χωρίς άλλα συμπτώματα ή για έτερο-αμφοτερόπλευρη διεύρυνση της βλεφαρικής σχισμής χωρίς τοπικά ευρήματα από τον κόγχο.

Η κλινική εικόνα που περιγράφηκε ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών. Σε παιδιά και εφήβους, η νόσος είναι σπανιότερη και η συμπτωματολογία αυτή συνήθως δεν γίνεται αντιληπτή παρά όταν καταστεί έκδηλη, σημειολογικούς όμως ανευρίσκεται σχεδόν πάντοτε διόγκωση του θυρεοειδούς με σημεία υπερκινητικής κυκλοφορίας.

Συνήθως υπάρχει επιτάχυνση του ρυθμού σωματική αύξησης, η οποία όμως πρέπει να αναζητηθεί προσεκτικά, για να εκτιμηθεί καταλλήλως.

Σε ηλικιωμένα άτομα κυριαρχούν συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα και μυοπαθητικές εκδηλώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να υπάρχουν κολπική μαρμαρυγή και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με μεγάλη απώλεια βάρους και έντονη μυοπάθεια των κεντρικών μυών.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει πραγματική αύξηση του αριθμού των υπερηλίκων ασθενών, η κλινική εικόνα των οποίων παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από των νεοτέρων ατόμων. Οι ασθενείς παρουσιάζουν κυρίως απώλεια βάρους, τρόμο των άκρων χειρών, ιδρώτα, μεγάλη καταβολή δυνάμεων, χωρίς να υπάρχουν συχνά βρογχοκήλη και οφθαλμοπάθεια που παραπέμπουν στη νόσο. Το αποτέλεσμα είναι ότι η διάγνωση συχνά διαφεύγει, με αποτέλεσμα ο ασθενής να υποβάλλεται σε πληθώρα άσχετων εξετάσεων προς αποκλεισμό κακοήθειας. Ο ασθενής πολλές φορές είναι καταθλιπτικός και απαθής και η θυρεοτοξίκωση χαρακτηρίζεται "απαθητική". Πάντως, σε ηλικιωμένους ασθενείς η εμφάνιση ταχυκαρδίας, ιδιαίτερα δε ανεξήγητης κολπικής μαρμαρυγής, επιβάλλει πάντα την ανάγκη αποκλεισμού της νόσου. Οι κλινικές διαφορές των ηλικιωμένων δεν οφείλονται σε ανοσολογικούς λόγους ή σε θυρεοειδίτιδα που προσβάλλει τον αδένα, αλλά σε αλλοίωση του θυρεοειδούς λόγω γήρατος.

Η διάγνωση της νόσου πολύ συχνά γίνεται με την "πρώτη ματιά". Οι ασθενείς είναι αδύνατοι, ανήσυχoi, υπερκινητικοί, νευρικοί και κάθιδροι. Περίπου 50% παρουσιάζουν εξόφθαλμο και άλλα σημεία οφθαλμοπάθειας. Η διόγκωση του θυρεοειδούς είναι διάχυτη, αν και πολλές φορές ο δεξιός λοβός εμφανίζεται μεγαλύτερος, ο αδένας ψηλαφάτε πιο στέρεος, από το φυσιολογικό ή μπορεί να είναι τελείως στερρής σύστασης. Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών ψηλαφάτε ροίζος και ακροαστικώς ανευρίσκεται συστολοδιαστολικό φύσημα στον αδένα. Ο ασθενής εμφανίζει ταχυκαρδία, φυσιολογικό μέγεθος καρδιάς και σε ποσοστό 10% κολπική μαρμαρυγή. Πολύ συχνά ο ασθενής έχει έντονο αίσθημα παλμών στο επιγάστριο ή στο προκάρδιο.

Το δέρμα είναι θερμό, ύφυγρο και δυνατόν να παρουσιάζει ερύθημα των παλαμών και αστεροειδείς ευρυαγγείες. Τα νύχια γίνονται μαλακά, γυαλιστερά, πλατιά, κοίλα ή ανώμαλα, ενίοτε δε εμφανίζουν ονυχόλυση, αποσπώνται από την περιφερική τους κοίτη και εμφανίζονται σαν λερωμένα. Περίπου 1% των ασθενών εμφανίζουν θυρεοειδική ακροπάθεια η οποία μοιάζει με πληκτροδακτυλία των δακτύλων χεριών και ποδιών, καθώς και λευκή ή γυροειδή αλωπεκία. Η θυρεοειδική αρθροπάθεια διαφέρει από την υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια διότι προσβάλλονται από περιφερικά τμήματα των οστών, το υπερκείμενο δέρμα είναι ωχρό, ψυχρό και ανώδυνο σε αντίθεση με το θερμό, ερυθματώδες και ενίοτε επώδυνο δέρμα της πνευμονικής οστεοαρθροπάθειας.

Οι ασθενείς εμφανίζουν λεπτό τρόμο των δακτύλων, ο οποίος γίνεται εμφανής όταν τεντώσουν τα χέρια και τοποθετηθεί επάνω τους λεπτό φύλλο χαρτιού. Τα τεντόνια αντανακλαστικά είναι ζυηρά και ο χρόνος επαναφοράς του αχίλλειου είναι βραχύς. Από το αιμοποιητικό σύστημα μπορεί να υπάρχει αναιμία, νορμόχρωμη και νορμοκυτταρική, λευκοπενία με λεμφοκυττάρωση και πολύ σπανίως διόγκωση των λεμφαδένων με μεγαλοσπληνία.

3.2.1 Οφθαλμοπάθεια Graves

Η οφθαλμοπάθεια παρατηρείται σε 10-50% των ασθενών με νόσο Graves, ανεξάρτητα με την κατάσταση λειτουργικότητας του θυρεοειδούς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται συγχρόνως με την έναρξη της νόσου, ενώ μπορεί να προηγηθεί του υπερθυρεοειδισμού ή να εμφανισθεί αργότερα στην πορεία του. Σε ποσοστό 15% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων ο ασθενής παραμένει ευθυρεοειδικός.

Οι οφθαλμικές αλλοιώσεις ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή και παθογενετικώς διαιρούνται σε δύο κατηγορίες:

- σε αυτές που οφείλονται στην αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και
- σε αυτές που οφείλονται στις ειδικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις των μαλακών μορίων του κόγχου.

Στην **πρώτη κατηγορία** υπάγονται η έλξη και η πτώση του άνω βλεφάρου. Κατά την έλξη του άνω βλεφάρου ο σκληρός χιτώννας διαγράφεται μεταξύ του βλεφάρου και του κερατοειδούς, όταν ο ασθενής κοιτάζει ήρεμος προς τα εμπρός. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρη αλλά μπορεί και ετερόπλευρη, ιδίως στην ευθυρεοειδική οφθαλμική μορφή της νόσου του Graves. Η έλξη του άνω βλεφάρου έχει ως συνέπεια τη διεύρυνση της βλεφαρικής σχισμής, το στίλβον και έκπληκτο βλέμμα, την αδυναμία του άνω βλεφάρου να παρακολουθήσει την προς τα κάτω κίνηση του βλέμματος, το αραιό κλείσιμο των ματιών και την αδυναμία ρίχνωσης του δέρματος του μετώπου κατά την προς τα πάνω στροφή του βλέμματος. Οι αλλοιώσεις αυτές υποχωρούν μετά την αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού. Η πτώση του ενός ή των δύο βλεφάρων, παρατηρείται σπανίως και επιβάλλει πάντοτε διαφορική διάγνωση από τη βαρεία μυασθένεια.

Στη **δεύτερη κατηγορία** υπάγονται αλλοιώσεις παθολογικές της νόσου Graves, όπως ο εξόφθαλμος, η οφθαλμοπληγία και τα φλεγμονώδη συμφορητικά φαινόμενα.

Ο **εξόφθαλμος** υπάρχει όταν ο σκληρός χιτώννας φαίνεται μεταξύ των βλεφάρων και του κερατοειδούς. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρος, σε ασθενείς με υπερθυρεοειδική νόσο Graves και ετερόπλευρος στην οφθαλμική μορφή, κατά την οποία ο ασθενής δεν είναι ούτε υπήρξε ποτέ υπερθυρεοειδικός (**Εικόνες 3.3α και 3.3β**).



Εικόνα 3.3α: Πρόσωπο ασθενούς με υπερθυρεοειδισμό πριν (αριστερά) και τρεις μήνες μετά (δεξιά) θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Φαίνεται η βελτίωση του εξόφθαλμου



Εικόνα 3.3β: Πάσχουσα ασθενής από υπερθυρεοειδισμό με αμφοτερόπλευρος εξώφθαλμο

Η οφθαλμοπληγία είναι πολύ ενοχλητικό σημείο που ταλαιπωρεί τους ασθενείς. Η παρουσία της γίνεται αντιληπτή από τον τρόπο που ο ασθενής γέρνει το κεφάλι του προς τα πίσω προκειμένου να πετύχει διόφθαλμη όραση. Η οφθαλμοπληγία σπανίως παρατηρείται ως μεμονωμένο σημείο, αλλά συνήθως συνυπάρχει με άλλα σημεία της οφθαλμοπάθειας. Η προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών έχει μια χαρακτηριστική αλληλουχία.

Καταρχήν, προσβάλλεται η προς τα άνω και έξω κίνηση του βλέμματος, στη συνέχεια η προς τα άνω και έσω, η πλαγία, η μεσαία (σύγκλιση του βλέμματος) και η προς τα κάτω κίνηση. Η προς τα άνω στροφή του βλέμματος προκαλεί τη μεγαλύτερη δυσφορία στον ασθενή. Πολλές φορές συνδυάζεται με την παραλυτική μορφή της έλξης του βλεφάρου, κατά την οποία η έλξη του άνω βλεφάρου επιδεινώνεται όταν ο ασθενής κοιτάζει προς τα κάτω. Η παραλυτική μορφή διαφέρει από τη σπαστική κατά την οποία η έλξη του άνω βλεφάρου δεν

επηρεάζεται από τις κινήσεις του βλέμματος.

Συμφορητικά - φλεγμονώδη φαινόμενα

α) Περικογχικό οίδημα

Προσβάλλει κυρίως το άνω βλέφαρο και συνίσταται σε ερυθματώδη και οιδαλέα εμφάνιση, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, η οποία προσβάλλει βαθμιαίως και το κάτω βλέφαρο. Μοιάζει με το περιβολβικό οίδημα του υποθυρεοειδισμού.

β) Οίδημα επιπεφυκότων, επιφανειακή στικτή κερατίτις, επιπεφυκίτις, υπεραιμία στα σημάια πρόσφυσης των οφθαλμικινητικών μυών

Το οίδημα των επιπεφυκότων εμφανίζεται ως απλή εξοίδηση ή φθάνει μέχρι του σημείου πρόπτωσης του οιδαλέου επιπεφυκότος μεταξύ των βλεφάρων. Η κερατίτις μπορεί να προσβάλλει το ανώτερο τμήμα του κερατοειδούς, που συνήθως μένει εκτεθειμένο τη νύκτα από το ανασπώμενο βλέφαρο και μπορεί να είναι σημείο συμφορητικής οφθαλμοπάθειας με πόνο, δυσφορία στα μάτια με δακρύρροια, φωτοφοβία και βλεφαρόσπασμο. Η κερατίτιδα μαζί με την επιπεφυκίτιδα δίνουν την αίσθηση του ξένου σώματος, του αγκυλώματος και της δακρύρροιας. Πρόδρομο σημείο είναι η εμφάνιση υπεραιμίας στο σημείο πρόσφυσης του πλάγιου ορθού στο βολβό.

γ) Συμφορητική οφθαλμοπάθεια

Ο όρος έχει αντικαταστήσει τον κακοήθη εξόφθαλμο, διότι η κατάσταση δεν είναι κακοήθης και πολλές φορές δεν υπάρχει εξόφθαλμος. Τα μάτια είναι οιδαλέα και φλεγμαίνουν, οι επιπεφυκότες είναι οιδαλέοι και προπίπτουν μεταξύ των βλεφάρων, υπάρχει έκδηλο περιβολβικό οίδημα και οφθαλμοπληγία, ενώ απουσιάζουν συχνά ο εξόφθαλμος και η έλξη του άνω βλεφάρου.

Οίδημα θηλής δεν παρατηρείται και ο βυθός είναι φυσιολογικός. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η απώλεια όρασης που μπορεί να επέλθει με τους παρακάτω μηχανισμούς:

- Η έκθεση του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε εξέλκωση.
- Γλαύκωμα με αυξημένη ενδοοφθαλμική πίεση, που επιδεινώνεται κατά την προς τα άνω στροφή του βλέμματος.
- Συμπίεση του οπτικού νεύρου με απώλεια της οπτικής οξύτητας, της όρασης των χρωμάτων και των οπτικών πεδίων.
- Οίδημα της ώχρας κηλίδας που προσβάλλει την οπτική οξύτητα.

Παθογένεση

Η κύρια βλάβη της οφθαλμοπάθειας είναι η συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών, που είναι υδρόφιλα μακρομόρια, στον περιμυϊκό και οπισθοβολβικό συνδετικό ιστό, με αποτέλεσμα την έκδηλη διόγκωση των οφθαλμικών μυών και οίδημα του διάμεσου συνδετικού ιστού. Η βλάβη αυτή προκαλείται με την εξής μηχανισμό. Κυκλοφορούντα Τ κύτταρα σε ασθενείς με νόσο Graves κατευθύνονται προς ένα αντιγόνο των θυρεοειδικών κυττάρων, του υποδοχέα της TSH ή του αντιγόνου 64-kDa σχετιζόμενου με την θυρεοσφαιρίνη, ενώ συγχρόνως αναγνωρίζουν το ίδιο ή ανάλογο αντιγόνο στους ινοβλάστες, στους μύες και στα λιπώδη κύτταρα του κόγχου. Κατά συνέπεια, ενεργοποιημένα Τ κύτταρα διηθούν τον κόγχο και παράγουν κυτοκίνες, όπως ιντερφερόνη- γ , παράγοντα νέκρωσης των όγκων- β και ιντερλευκίνη-1. Οι κυτοκίνες αυτές διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του κόγχου και την παραγωγή γλυκοζαμινογλυκανών από αυτά τα κύτταρα.

Επιπλέον διεγείρουν την έκφραση των HLA-DR καθώς και διαφόρων ανοσοτροποποιητικών πρωτεϊνών προκαλώντας τοπική εξάπλωση της φλεγμονής. Η συσσώρευση των γλυκοζαμινογλυκανών και το οίδημα οδηγούν στην κατάληψη του οπισθοβολβικού ιστού. Αποτέλεσμα της κατάληψης του χώρου είναι η προς τα εμπρός παρεκτόπιση του βολβού που καταλήγει σε εξόφθαλμο. Η διόγκωση των μυών του βολβού και του ανελκτήρα του άνω βλεφάρου ακολουθείται από ίνωση και ρίκνωση των μυών που καταλήγει σε περιοριστική διπλωπία και σύσπαση του άνω βλεφάρου.

Η πρόπτωση του βολβού και η σύσπαση του άνω βλεφάρου οδηγούν σε ανεπαρκή κάλυψη του βολβού με αποτέλεσμα την ξηρότητα του κερατοειδούς και την ανάπτυξη κερατίτιδας που μπορεί να φθάσει σε εξελκώσεις. Η κερατίτις γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή σαν να "μπήκε άμμος στο μάτι". Μεγάλη διόγκωση των οφθαλμικών μυών στην κορυφή του κόγχου μπορεί να συμπίεσει το οπτικό νεύρο και να προκαλέσει νευροπάθεια. Το οίδημα του οπισθοβολβικού ιστού προκαλεί πόνο των βολβών που είναι αντιληπτός σαν "αίσθημα πίεσης στο βάθος των ματιών".

Οι ασθενείς παραπονούνται για θόλωση της όρασης η οποία οφείλεται σε ποικίλους μηχανισμούς. Στιγμιαία θόλωση που καθαρίζει με το κλείσιμο των ματιών οφείλεται συνήθως σε υπερβολική συσσώρευση δακρύων. Όταν η θόλωση καθαρίζει κλείνοντας το ένα μάτι, τότε οφείλεται σε δυσλειτουργία των οφθαλμικών μυών ή διπλωπία.

Θόλωση της όρασης που διαρκεί πολλές μέρες και δεν καθαρίζει με το κλείσιμο του ενός ματιού και συνοδεύεται από ελλείμματα των οπτικών πεδίων ή ελάττωση της όρασης των χρωμάτων οφείλεται σε οπτική νευροπάθεια και χρειάζεται επείγουσα θεραπεία.

Τα ευρήματα αυτά πιθανολογούν ότι ο εξόφθαλμος και ο υπερθυρεοειδισμός είναι δύο ανεξάρτητες παθήσεις και ότι η οφθαλμοπάθεια συνδέεται στενά με τη νόσο του Graves. Είναι πιθανόν ότι το γονίδιο που προκαλεί τον υπερθυρεοειδισμό βρίσκεται πολύ κοντά στο γονίδιο του εξόφθαλμου. Επιπλέον, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να ασκήσει μια βλαπτική επίδραση στη λειτουργικότητα των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση μιας άλλης αυτοάνοσης νόσου, η οποία μέχρι εκείνη τη εποχή υφίστατο λανθανόντως.

Τα ευρήματα της οφθαλμοπάθειας ταξινομήθηκαν από την **Αμερικάνικη Θυρεοειδολογική Ένωση** και παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2. Είναι προφανές ότι τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από την αύξηση μάζας των μορίων του κόγχου. Η δυσχέρεια τη φλεβικής αποχέτευσης προκαλεί οίδημα επιπεφυκώτων και οίδημα των βλεφάρων (κατηγορία 2). Η αύξηση του όγκου των οπισθοβολβικών ιστών προκαλεί πρόπτωση του βολβού και εξόφθαλμο (κατηγορία 3). Οι διογκωμένοι μύες προκαλούν περιορισμό της κινητικότητας και διπλωπία (κατηγορία 4). Η πρόπτωση του βολβού και η έλξη του άνω βλεφάρου αφήνουν ακάλυπτο τον κερατοειδή με αποτέλεσμα την κερατίτιδα (κατηγορία 5), ενώ η πίεση του οπτικού νεύρου προκαλεί απώλεια όρασης (κατηγορία 6).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: Ταξινόμηση οφθαλμικών αλλοιώσεων νόσου Graves Κατηγορία Διαβάθμιση

0	-	Χωρίς σημεία ή συμπτώματα
1	-	Μόνο σημεία (έλξη άνω βλεφάρου, στίλβον βλέμμα)
		Διήθηση μαλακών μορίων
0		Απούσα
α		Ελάχιστη
β		Μέτρια
γ		Έκδηλη
3		Πρόπτωση (εξόφθαλμος)
0		23 mm
α		23 - 24 mm
β		25 - 27 mm
γ		27 mm

Προσβολή οφθαλμικών μυών (διπλωπία)

0	Απούσα
α	περιορισμός κίνησης στις ακραίες θέσεις του βλέμματος
β	εμφανής περιορισμός κίνησης
γ	καθήλωση του/ων βολβού (ων)
5	Προσβολή κερατοειδούς (λόγω λογοφθαλμου)
	0 Απούσα
	α ωχροτης δίσκου ή ημιανοψία
	β όραση 20/20 έως 20/60

Διάγνωση

Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα είναι το βάρος, η δυσφορία και η ερυθρότητα των ματιών, η δακρύρροια, το οίδημα, ο εξόφθαλμος, το στίλβον και καθηλωμένο βλέμμα και γενικώς η αλλοίωση της φυσιολογίας που δημιουργεί σοβαρό κοσμητικό πρόβλημα.

Στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής παρουσιάζει παράλληλα και υπερθυρεοειδισμό η διάγνωση είναι ευχερής. Η ανίχνευση των ανοσοσφαιρινών που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH στον ορό καθιστά σίγουρη τη διάγνωση της νόσου Graves. Σε ετερόπλευρη ή ασύμμετρη προσβολή των οφθαλμών, η διαφορική διάγνωση θα γίνει από όγκους του οφθαλμικού κόγχου, πρωτοπαθείς και μεταστατικούς, λέμφωμα του κόγχου, αγγειακές ανωμαλίες, κοκκιωματώδεις νόσους όπως η σαρκοείδωση και κοκκιωματώση του Wegener, η αμυλοείδωση, η μυοσίτις των κογχών, ο φλεγμονώδης "ψευδοόγκος", αλλεργικές διαταραχές και διάφορες φλεγμονές των κογχών.

Ένα σημείο που βοηθάει στη διάγνωση είναι η έλξη του άνω βλεφάρου και η αδυναμία του βλεφάρου να παρακολουθήσει το βλέμμα προς κάτω, που χαρακτηρίζει αποκλειστικά τη νόσο του Graves

Θεραπεία

Η θεραπεία αποσκοπεί στη διόρθωση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, στη βελτίωση και διατήρηση της όρασης, στην ανακούφιση του πόνου και της δυσφορίας και στη βελτίωση του κοσμητικού προβλήματος. Η διόρθωση του υπερθυρεοειδισμού είναι πρωταρχικής σημασίας και επιτυγχάνεται εύκολα, μέσα σε λίγες εβδομάδες, μετά την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

Εάν όμως η οφθαλμοπάθεια είναι προχωρημένη απαιτείται όπως επιτευχθεί πλήρης και οριστική ίαση πριν επιχειρηθεί ειδική θεραπεία, όπως, π.χ. η χειρουργική αποσυμφόρηση του κόγχου. Ο καλύτερος τρόπος της οριστικής αποκατάστασης ευθυρεοειδισμού, σε άτομο με βαριά οφθαλμοπάθεια δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Η συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής δεν εξασφαλίζει οριστική ύφεση της νόσου. Η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ή εφαρμογή χειρουργικής θεραπείας αναφέρονται ότι μπορούν να επιδεινώσουν την οφθαλμοπάθεια. Παρά το γεγονός ότι η άποψη αυτή δεν τεκμηριώθηκε ποτέ πλήρως, εντούτοις έχει προταθεί όπως η χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου-131 στους ασθενείς αυτούς συνοδεύεται από μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών για πρόληψη επιδείνωσης της κατάστασης.

Ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρές επιπλοκές από τα κορτικοστεροειδή τίθεται ένδειξη χειρουργικής αποσυμφόρησης του κόγχου δια

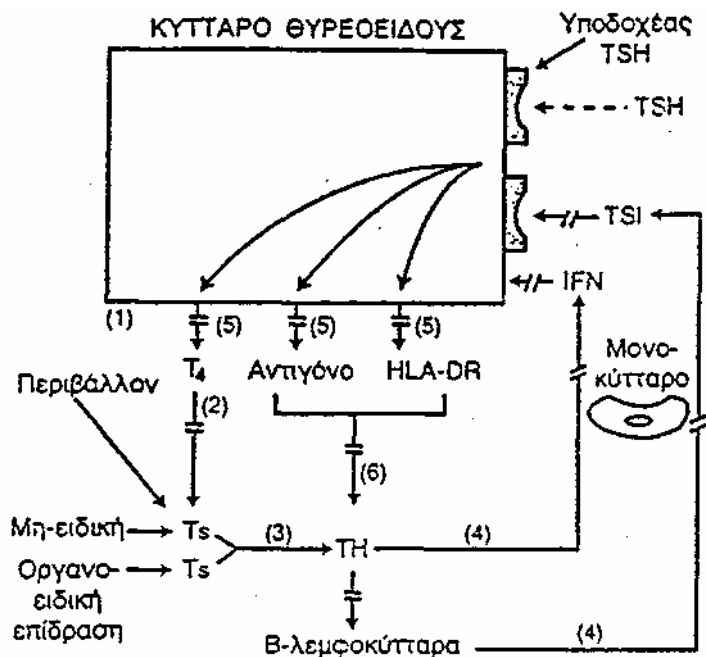
μέσου του ιγμορείου άντρου. Η χειρουργική αποσυμφόρηση του κόγχου έχει το μειονέκτημα ότι δεν διορθώνει την υφιστάμενη διπλωπία, ενώ αντίθετα περίπου 40% των ασθενών που θα υποβληθούν στην εγχείρηση θα παρουσιάσουν διπλωπία μετεγχειρητικά. Η διόρθωση της διπλωπίας επιτυγχάνεται με χειρουργική επέμβαση στους οφθαλμοκινητικούς μύες.

Ο εξόφθαλμος είναι κοσμητικό πρόβλημα και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση. Η ελάττωση της οπτικής οξύτητας θέτει σε άμεσο κίνδυνο την όραση και θεωρείται επείγον πρόβλημα διότι μπορεί να οφείλεται σε προσβολή του κερατοειδούς ή νευροπάθεια του οπτικού νεύρου, καταστάσεις που απαιτούν άμεση εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής, όπως αναπτύχθηκε παραπάνω.

3.2.2 Προκνημιαίο μυξοίδημα (δερματοπάθεια της νόσου Graves)

Το προκνημιαίο μυξοίδημα συνιστάται σε πάχυνση του δέρματος της πρόσθιας επιφάνειας της μιας ή και των δύο κνημών, απαντά δε σε 1 % των ασθενών με νόσο Graves και κατά κανόνα συνδέεται με οφθαλμοπάθεια. Μερικές φορές παρατηρείται στη ραχιαία επιφάνεια της άκρας χειρός, στο πρόσωπο ή σε άλλα σημεία του σώματος (**Εικόνα 3.4**), όπου ασκήθηκε πίεση ή τοπικός τραυματισμός. διεγείρουν το θυρεοειδή, υποχωρούν πλήρως και από την άποψη αυτή η ύφεση της νόσου θεωρείται ανοσολογική.

Παρά το ότι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα ασκούν ανοσοκατασταλτική επίδραση, θεωρείται απίθανο ότι η ύφεση της νόσου οφείλεται στην επίδραση αυτή. Η δράση των φαρμάκων διαρκεί λίγες ώρες, ενώ οι υφέσεις της νόσου διαρκούν εβδομάδες, μήνες ή χρόνια. Είναι πολύ πιθανό ότι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, που καθιστούν τον ασθενή ευθυρεοειδικό, ελαττώνουν το "stress" του υπερθυρεοειδισμού. Η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού αίρει την επίπτωση του υπερθυρεοειδισμού στο ανοσιακό σύστημα και μπορεί να το επαναφέρει στην προηγούμενη του κατάσταση (**Εικόνα 3.5**).



Εικόνα 3.5: Νόσος Graves: πρόκληση ύφεσης με αντιθυροειδικά φάρμακα.

Η βασική δράση τους ασκείται στο κύτταρο και ελαττώνει την παραγωγή θυροξίνης στα φυσιολογικά όρια (1). Η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αίρει την ανασταλτική επίδραση στα κατασταλτικά (5) Τ-λεμφοκύτταρα (Ts) και η λειτουργία τους αποκαθίσταται στο φυσιολογικό (2). Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται καταστολή του ειδικού υποπληθυσμού των βοηθητικών (H) Τ-λεμφοκυττάρων (TH) (3), στους ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει σοβαρή οργανοειδική διαταραχή των κατασταλτικών-5 λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγή ζιντερφερόνης-γ (IFN) και ελάττωση διέγερσης των Β-λεμφοκυττάρων να παράγουν ανοσοσφαιρίνες TSI (4): Η συνδυασμένη ελάττωση των ανοσοσφαιρινών και την ιντερφερόνης-γ, θα ελαττώσει το θυρεοειδικό αντιγόνο και την έκφραση των HLA-DR αντιγόνων (5), από το θυρεοειδικό κύτταρο και θα ελαττωθεί τελικά η παραγωγή της θυροξίνης (5). Η ελαττωμένη παραγωγή T< θα ελαττώσει ακόμη περισσότερο την αναστολή των κατασταλτικών λεμφοκυττάρων, το ίδιο δε αποτέλεσμα θα έχει και η ελάττωση του αντιγόνου και των αντιγόνων DR (6). Αυτός ο ευεργετικός κύκλος θα επαναλαμβάνεται και θα προκαλέσει τελικώς ύφεση της νόσου εκτός αν η αρχική διαταραχή των κατασταλτικών λεμφοκυττάρων είναι έντονη και συνεχιζόμενη

Σε ορισμένους άλλους ασθενείς η ύφεση της νόσου μπορεί να προκληθεί από τη συνεχιζόμενη ιστοπαθολογική αλλοίωση του θυρεοειδούς από την αυτοάνοση θυροειδίτιδα η οποία περιορίζει το παρέγχυμα και ελαττώνει την ικανότητα του αδένος να διεγείρεται από τις παθολογικές ανοσοσφαιρίνες. Η ομάδα αυτή των ασθενών θα "ιαθεί" μέσω της θυροειδικής βλάβης, μικρός δε αριθμός θα μεταπέσει σε υποθυρεοειδισμό.

Διάγνωση

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η διάγνωση είναι ευχερής και στηρίζεται στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Στις περιπτώσεις όμως που απουσιάζουν η βρογχοκήλη και ο εξόφθαλμος η διάγνωση μπορεί να διαφύγει και ο ασθενής αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Όταν τεθεί η υπόνοια της νόσου διενεργούνται εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες επιβεβαιώνουν τη διάγνωση.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αύξηση των T₃ και T₄ στο αίμα αρκεί για την επιβεβαίωση του υπερθυρεοειδισμού. Η αύξηση των ολικών ορμονών

(συνδεδεμένων με λευκώματα και ελεύθερων κλασμάτων) συμβαδίζει κατά κανόνα με τη λειτουργικότητα του αδένου. Εκτός από την άμεση μέτρηση των ολικών τιμών T_3 , T_4 , χρησιμοποιείται και η δοκιμασία πρόσληψης T_3 σε ρητίνη που αποτελεί μέτρο προσδιορισμού της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη, TBG. Η δοκιμασία αυτή δίνει το δείκτη ελεύθερης θυροξίνης, που δεν επηρεάζεται από τις μεταβολές των επιπέδων της TBG κατά την κύηση ή τη λήψη οιστρογόνων. Τον τελευταίο καιρό προσδιορίζονται άμεσα τα ελεύθερα κλάσματα T_3 και T_4 και η χρήση της παραπάνω δοκιμασία περιορίστηκε.

Η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου-131 από το θυρεοειδή είναι αυξημένη και η μέθοδος μπορεί να διαχωρίσει τη νόσο Graves από την υποξεία και σιωπηλή θυρεοειδίτιδα όπου είναι ελαττωμένη. Το σπινθηρογράφημα του αδένου δείχνει αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των δύο λοβών του θυρεοειδούς, στη νόσο Graves, γεγονός που τη διαχωρίζει από την ετερόπλευρη απεικόνιση του τοξικού αδενώματος.

Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία καταστολής με T_3 , προς επιβεβαίωση της αυτόνομης υπερλειτουργίας του θυρεοειδούς. Σε φυσιολογικά άτομα η χορήγηση T_3 προκαλεί ελάττωση της λειτουργίας του αδένου, λόγω καταστολής της ενδογενούς TSH. Στη Graves ο αδένου δεν καταστέλλεται διότι διεγείρεται από τις κυκλοφορούσες ανοσοσφαιρίνες, με αποτέλεσμα η πρόσληψη του ^{131}I ή τα επίπεδα της T_4 στον ορό να μην ελαττώνονται μετά από χορήγηση 75 έως 100 μg T_3 για 10 ημέρες. Σήμερα η δοκιμασία εκτελείται σπανίως, κυρίως σε ευθυρεοειδική οφθαλμοπάθεια της νόσου Graves και έχει αντικατασταθεί από τη δοκιμασία TRH. Στη νόσο Graves με υπερθυρεοειδισμό, οι αυξημένες T_3/T_4 στον ορό αναστέλλουν την αύξηση της TSH και η έλλειψη απάντησης θεωρείται παθολογική.

Διαφορική διάγνωση

Η νόσος στη συνήθη κλινική εικόνα δεν παρουσιάζει δυσχέρειες διάγνωσης. Η ύπαρξη της διάχυτης βρογχοκήλης και της οφθαλμοπάθειας, η συμπτωματολογία και η υπόλοιπη σημειολογία συνήθως θέτουν με βεβαιότητα τη διάγνωση.

Η συνηθέστερη περίπτωση που επιβάλλει την ανάγκη διαφορικής διάγνωσης είναι η απλή διάχυτη βρογχοκήλη σε νέες γυναίκες με νευροφυτικές διαταραχές. Βέβαια, η προσεκτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων και σημείων που αναπτύχθηκαν περιορίζει στο ελάχιστο την πιθανότητα εσφαλμένης διάγνωσης. Αξίζει να τονισθεί ότι στους ηλικιωμένους η νόσος μπορεί να εμφανισθεί ως συγκαλυμμένη καρδιακή ανεπάρκεια με κολπική μαρμαρυγή ή όχι.

Σε σπανιότερες περιπτώσεις μπορεί να προέχει η έκδηλη μυϊκή ατροφία που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από νευρολογική πάθηση. Τέλος, σε νέες γυναίκες μπορεί να παρουσιασθεί με αμηνόρροια και πρόβλημα στείρωσης, που αποκαθίσταται μετά την επίτευξη ευθυρεοειδισμού.

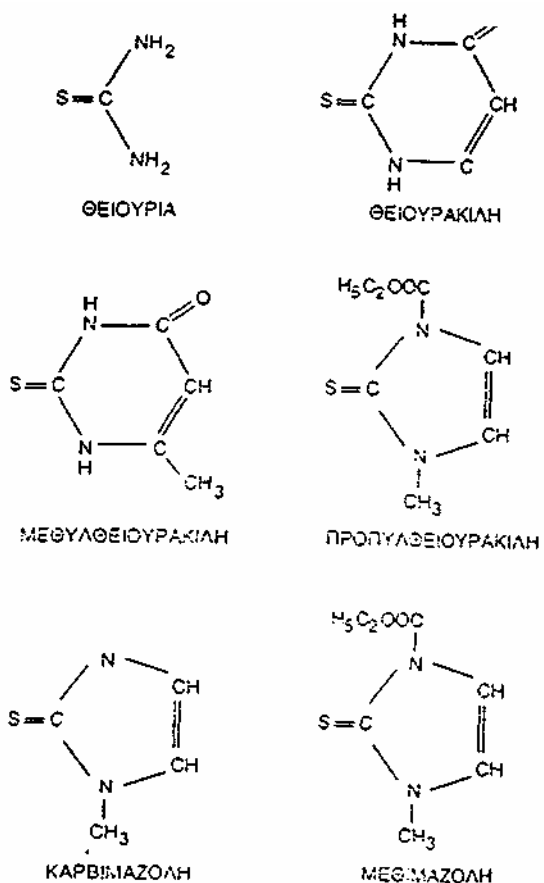
Επιπλοκές - Θυρεοτοξική κρίση

Είναι σπάνια αλλά θανατηφόρα επιπλοκή συνισταμένη σε οξεία έξαρση των συμπτωμάτων του υπερθυρεοειδισμού. Η επιπλοκή αυτή παρουσιάζεται σχετικά συχνότερα στο παρελθόν ιδίως μετά από θυρεοειδεκτομή, αλλά σήμερα έγινε σπανιότερη κυρίως διότι γίνεται καλή προετοιμασία των ασθενών προς επέμβαση.

Εντούτοις, σποραδικές δημοσιεύσεις περιγράφουν περιπτώσεις ασθενών με νόσο Graves οι οποίοι παρουσίασαν Θυρεοτοξική κρίση μετά από λοίμωξη, εγχείρηση, τραυματισμό, τοκετό, λήψη ιωδιούχων σκιαστικών, υπογλυκαιμία, θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131, διαβητική κετοοξέωση, κ.α. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό 38-41° C, ταχυκαρδία, ιδρώτες, έξαψη, ανησυχία, διέγερση, παραλήρημα και κώμα. Υπάρχουν επιπλέον γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, εμετοί, διάρροια και ίκτερος. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως από καρδιακή ανεπάρκεια και καταπληξία. Το πιο παθογνωμονικό εύρημα είναι ο πυρετός ο οποίος είναι εκτός αναλογίας προς τη λοίμωξη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν αυξημένες τιμές T₃ T₄ όχι όμως σε ασυνήθιστα επίπεδα, αλλά όπως στην ανεπίπλεκη θυρεοτοξίκωση.^{12,13,14} **Θεραπεία**
Όπως αναπτύχθηκε η νόσος του θΓ3νβδ είναι αυτοάνοση πάθηση που είναι ενδεχόμενο να υποστεί αυτόματη ύφεση ή το πιθανότερο να παραμείνει σε μόνιμη και σταθερή έξαρση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στρέφεται καταρχήν στην επίτευξη ύφεσης της νόσου, που θα είναι μόνιμη, και επί αποτυχίας κατευθύνεται στην απομάκρυνση του πάσχοντος αδένου. Ο πρώτος τρόπος επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων και ο δεύτερος με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 και την εγχείρηση.

α) Αντιθυρεοειδικά φάρμακα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Graves είναι οι θειουρακίλες, η προπυλθειουρακίλη (6 προπυλ-2-θειουρακίλη), η μεθυλθειουρακίλη (6 μεθυλ-2-θειουρακίλη) και η θειουρακίλη (2-θειουρακίλη) και οι ιμιδαζόλες, μεθιμαζόλη (1-μεθυλ-2-2μερκαπτοϊμιδαζόλη) και καρβιμαζόλη (1-καρβοξυ-3 μεθυλ-θειοϊμιδαζόλη), που χαρακτηρίζονται ως θειοναμίδες (**Εικόνα 3.6**).



Εικόνα 3.6: Χημική δομή των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων

Στη χώρα μας κυκλοφορούν η προπυλθειουρακίλη (Propylthiouracil δισκία 50 mg), η καρβιμαζόλη (Thyrostal δισκία 5mg) και η μεθιμαζόλη (Unimazole δισκία 5, 10 και 20 mg). Τα φάρμακα αυτά δρουν κυρίως στο θυρεοειδή αδένα και έχουν τις παρακάτω κοινές δράσεις:

- α) αναστέλλουν το ενζυμικό σύστημα υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς και κατά συνέπεια την οξειδωση του ανόργανου ιωδίου και την ενσωμάτωση του σε ιωδοτυροσίνες και τελικώς σε ιωδοθυρονίνες,
- β) αναστέλλουν τη σύζευξη των ιωδοτυροσινών και τη σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης,
- γ) έχουν ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Μετά από μακρά χορήγηση ελαττώνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων μέσα στο θυρεοειδή αδένα, μέχρι εξαφάνισης και ελαττώνουν το επίπεδο των αντισωμάτων που στρέφονται κατά του υποδοχέα της TSH, δ) η προπυλθειουρακίλη, αλλά όχι οι ιμιδαζόλες, αναστέλλουν τη μετατροπή της 1-θυροξίνης (T₄) σε 1-τριιωδοθυρονίνη (T₃) στους περιφερικούς ιστούς.

Είναι σαφές ότι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα εμποδίζουν τη σύνθεση της θυροξίνης, όχι όμως την έκκριση της ούτε την πρόσληψη του ιωδίου από τον αδένα. Η καρβιμαζόλη μετατρέπεται ταχέως σε μεθιμαζόλη και τα δύο φάρμακα έχουν τα ίδια φαρμακολογικά δεδομένα: 10 ης καρβιμαζόλης δίνουν

περίπου 6 mg μεθιμαζόλης. Τα φάρμακα απορροφώνται ταχέως και πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η ημιπερίοδο ζωής της μεθιμαζόλης κυμαίνεται μεταξύ 6 και 9 ώρες, ενώ της προπυλθειουρακίλης μεταξύ 1 και 2,5 ώρες. Τα φάρμακα όμως συγκεντρώνονται στο θυρεοειδή αδένα και η δράση τους δεν αντικατροπίζεται από τα επίπεδα τους στο πλάσμα.

Η καθυστέρηση δράσης του φαρμάκου θα είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η βρογχοκήλη. Μετά την αρχική επίτευξη ευθυρεοειδισμού, συνήθως στο τέλος δύο μηνών, επιλέγεται μια από τις τρεις μεθόδους με τις οποίες θα επιδιωχθεί η οριστική ύφεση. Αν αποκλεισθούν η εγχείρηση και η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα συνεχίζουν να χορηγούνται για χρονική περίοδο περίπου δύο χρόνων, σε μικρότερη δοσολογία, 10 έως 15 mg καρβιμαζόλης ή ανάλογη δόση των άλλων δύο φαρμάκων. Στο διάστημα αυτό ο ασθενής παραμένει ευθυρεοειδικός και η αγωγή διακόπτεται.

Το ποσοστό οριστικής ύφεσης της νόσου αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 30 έως 75% των ασθενών που θα συμπληρώσουν τη θεραπευτική αγωγή. Ένα επίμαχο σημείο είναι κατά πόσο θα χορηγηθεί συγχρόνως με το αντιθυρεοειδικό φάρμακο θυροξίνη, προς εξασφάλιση σταθερών επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών στον ορό. Η τακτική αυτή είναι παλιά και ακολουθείται από σημαντικό ποσοστό ειδικών, πρόσφατα όμως δείχθηκε ότι με τη σύγχρονη χορήγηση T₄ επιτυγχάνεται υψηλότερο ποσοστό οριστικής ύφεσης της νόσου, και χαμηλότερο επίπεδο αντισωμάτων στον ορό σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν μόνο μεθιμαζόλη.

Η παρατήρηση αυτή δεν έτυχε γενικής αποδοχής, αλλά ανεξάρτητα με τη χορήγηση θυροξίνης ή όχι, υπάρχει αντικειμενική δυσχέρεια πρόβλεψης των ασθενών που θα παραμείνουν σε ύφεση. Παράγοντες που ευνοούν την οριστική ύφεση είναι η μικρή βρογχοκήλη κατά την έναρξη της θεραπείας, η ελάττωση του μεγέθους της βρογχοκήλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ελάττωση του τίτλου των αντισωμάτων στο τέλος της διетуός αγωγής, η απουσία των HLA-DR3 και η επάνοδος στο φυσιολογικό του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - θυρεοειδούς (Πίνακες 3.3 και 3.4). Η θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών και εφήβων στηρίζεται στη μακρά αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ακόμη και αν παρατηρούνται υποτροπές στο τέλος της διείας. Η αγωγή συνεχίζεται τουλάχιστον έως την ηλικία των 20 ετών, οπότε και συστήνεται χειρουργική επέμβαση, εφόσον η νόσος παραμένει ενεργός.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3: Παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες ύφεσης μετά μακρά αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα

1. Ήπια κλινική εικόνα θυροξίνης
2. Μικρή διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα

3. Ελαττωμένα επίπεδα αντισωμάτων κατά υποδοχέων T5H
 4. Διατήρηση ευθυρεοειδισμού με μικρές δόσεις φαρμάκων
 5. Αποκατάσταση στο φυσιολογικό του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης θυρεοειδούς (καταστολή με T3, απάντηση στην TRH)
-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4: Παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες υποτροπής μετά μακρά αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα

1. Βαριά κλινική εικόνα θυρεοτοξίκωσης
 2. Μεγάλη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα
 3. Υψηλός τίτλος αντισωμάτων κατά υποδοχέων της TSH
 4. Διατήρηση ευθυρεοειδισμού με μεγάλες δόσεις φαρμάκων
 5. Παρουσία HLA-DR3 ή DR4 (σημείο διχογνωμίας)
 6. Διατήρηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς σε καταστολή (μη καταστολή με T3, έλλειψη απάντησης στην TRH)
-

Η ύφεση της νόσου με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα επιτυγχάνεται με επιδράσεις επί του ανοσολογικού συστήματος που είναι άμεσες και έμμεσες. Αναφέρθηκε ότι η μακρά αγωγή προκαλεί ελάττωση των λεμφοκυττάρων του θυρεοειδούς και των επιπέδων των αντισωμάτων του υποδοχέα της TSH, η οποία όμως επιτυγχάνεται μόλις σε ποσοστό 50% των ασθενών.

Εντούτοις, τα φάρμακα δεν ελαττώνουν τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα στην ευθυρεοειδική θυρεοειδίτιδα του Hashimoto, γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει έμμεσος μηχανισμός δράσης, που πιστεύεται ότι είναι αυτή κάθε αυτή η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Έχει αποδειχθεί ότι ο σοβαρός και παρατεταμένος υπερθυρεοειδισμός διαιωνίζει την ανοσολογική διαταραχή. Η ελάττωση των θυρεοειδικών ορμονών και η επίτευξη ευθυρεοειδισμού διακόπτει το φαύλο κύκλο και εάν η διαταραχή δεν είναι πλήρης προκαλείται ύφεση της νόσου. Σχηματική παράσταση του τρόπου από τον οποίο επιτυγχάνεται η ύφεση της νόσου παρίσταται στις Εικόνες 3.1 και 3.5.

• **Ιωδιούχα**

Τα ιωδιούχα είναι δραστικά αντιθυρεοειδικά φάρμακα αλλά χρησιμοποιούνται στη Θυρεοτοξίκωση μόνον όταν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις και ποτέ ως μοναδική θεραπεία, διότι μετά την αρχική αναστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας υπάρχει φαινόμενο «διαφυγής» και έναρξη της θυρεοτοξίκωσης που είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Στην πράξη χορηγούνται πάντα αφού ο ασθενής έχει λάβει θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Τα ιωδιούχα μπορούν να ελαττώσουν την T₄ και T₃ του ορού κατά 30-50% σε διάστημα 10 ημερών και παρουσιάζουν αθροιστική ενέργεια με το λίθιο.

Τα ιωδιούχα χορηγούνται υπό μορφή διαλύματος Lugol (5% στοιχειακό

ιώδιο και 10% ιωδιούχο κάλιο) ή ως κορεσμένο διάλυμα ιωδιούχου καλίου που περιέχει 1g ιωδιούχου καλίου/ml. Οι κύριες ενδείξεις είναι:

- α) νεογνική θυρεοτοξίκωση και θυρεοτοξική κρίση,
- β) προεγχειρητική προετοιμασία για εγχείρηση σε συνδυασμό με θειοναμίδες,
- γ) έλεγχος των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών μετά από θεραπεία με ραδιενεργό κάλιο.

- **Ιωποδάτη**

Η ιωποδάτη είναι ιωδιούχο σκιαστικό που χρησιμοποιείται στην ακτινοδιαγνωστική καθώς και στη θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης. Το φάρμακο σε δόση 0,5-3,0g αναστέλλει τη μετατροπή της T_4 σε T_3 και ελαττώνει την T_3 του ορού κατά 50% σε μερικές ημέρες, χορηγείται δε για διάστημα έως 6 μήνες. Το φάρμακο δεν χρησιμοποιήθηκε ποτέ στο χώρο μας και ανήκει στην ομάδα των εφεδρικών φαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ειδικές περιπτώσεις.

- **Ανθρακικό λίθιο**

Χρησιμοποιείται ευρέως σε ψυχιατρικούς ασθενείς με μανιοκατάθλιψη, βρέθηκε δε ότι έχει αντιθυρεοειδικές ιδιότητες. Η δράση του είναι παρόμοι με των ιωδιούχων, συνίσταται δε στην ελάττωση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών, χωρίς να επηρεάζει την πρόσληψη του ιωδίου. Κατά τη χορήγηση του πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα του στον ορό, που διατηρούνται μεταξύ 0,5-1,2 mEq/l. Σε δόσεις 600-900 ΓΠ9/ημερησίως ελαττώνουν την T_4 του ορού κατά 30-50% σε διάστημα 10 ημερών. Η χρήση του φαρμάκου δεν γενικεύθηκε ποτέ, διότι δεν παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι των θειοναμιδών και εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

β) Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο

Η χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου στη θεραπεία της νόσου (^{131}I άρχισε στη δεκαετία του 1940 και έκτοτε χιλιάδες ασθενείς, ανά τον κόσμο, υποβλήθηκαν σε αυτή την αγωγή. Το ^{131}I εκπέμπει κυρίως β ακτινοβολία και σε μικρότερο ποσοστό γ. Το ισότοπο διατίθεται ως ιωδιούχο νάτριο-131, απορροφάται ταχύτατα από το γαστρεντερικό σωλήνα, συγκεντρώνεται για μικρό χρονικό διάστημα στο γαστρικό βλεννογόνο και στους σιαλογόνους αδένες και τελικά στο θυρεοειδή, όπου οργανοποιείται.

Η θεραπευτική επίδραση εξαρτάται από τη β ακτινοβολία, το εύρος της οποίας εκτείνεται από 400-2.000 μm , υπερβαίνει δε την διάμετρο των θυλακίων, με αποτέλεσμα να ακτινοβολούνται το κυτταρόπλασμα και ο πυρήνας των επιθηλιακών κυττάρων αλλά και τα γειτονικά θυλάκια. Τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας είναι η κυτταρική νέκρωση, η διάσπαση των θυλακίων, η καταστροφή των μικρών αγγείων και το οίδημα του διαμέσου ιστού. Επιπλέον ελαττώνεται ο μέσος όρος ζωής των κυττάρων και προλαμβάνεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός με απώτερο αποτέλεσμα την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού.

Το ^{131}I έχει το πλεονέκτημα ότι λαμβάνεται εύκολα per os, έχει χαμηλό κόστος, δεν επιβάλλει εισαγωγή στο νοσοκομείο και επιτυγχάνει ευθυρεοειδισμό σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, 6-12 εβδομάδων. Οι αρχικοί φόβοι ότι το ^{131}I προκαλεί καρκίνο του θυρεοειδούς αποδείχθηκαν από μακρού αβάσιμοι. Η ραδιενεργός ακτινοβολία είναι καρκινογόνος για το θυρεοειδή, σε μικρές δόσεις, 50 έως 2.000 rad ενώ για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις 6.000-12.000 rad.

Παρά αυτά, η χορήγηση του ^{131}I αντενδείκνυται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και φυσικά στην κύηση, διότι το ραδιενεργό ιώδιο θα προσληφθεί από το θυρεοειδή του εμβρύου.

Οι ενδείξεις της χορήγησης του ^{131}I είναι κατά το μάλλον ή ήττον σαφείς.

Στην πρώτη κατηγορία βρίσκονται οι ασθενείς που θα υποτροπιάσουν μετά από αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, έχουν σχετικά μικρό θυρεοειδή και βρίσκονται εκτός ηλικίας αναπαραγωγής.

Στη δεύτερη κατηγορία είναι οι ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από θυρεοειδεκτομή.

Στην τρίτη κατηγορία είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, με καρδιακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια πνευμονοπάθεια, οι οποίοι αφού καταστούν ευθυρεοειδικοί μετά δίμηνη περίπου αγωγή, προγραμματίζονται να λάβουν ^{131}I χωρίς να τους δοθεί η δυνατότητα αυτόματης ύφεσης με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Εξασφαλίζεται έτσι ευθυρεοειδισμός και προλαμβάνονται υποτροπές, που θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη γενική κατάσταση.

Στη συνέχεια δεν χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα, αλλά μόνο προπρανολόλη για διάστημα ενός ή δύο μηνών. Εάν ο ασθενής μετά τη λήψη του ιωδίου παραμείνει ιδιαίτερα τοξικός, τότε μετά 5 μέρες χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα για διάστημα δύο μηνών. Στη συνέχεια τα φάρμακα διακόπτονται και προσδιορίζεται η θυρεοειδική λειτουργία ανά μήνα.

Με το θεραπευτικό σχήμα που αναπτύχθηκε, περίπου 80% των ασθενών θα καταστούν ευθυρεοειδικοί ή υποθυρεοειδικοί με μια δόση φαρμάκου, 15% θα χρειασθούν δύο δόσεις και 5% θα χρειασθούν τρεις ή περισσότερες. Οι άμεσες επιπλοκές της θεραπείας είναι σπάνιες και αναφέρονται σε σποραδικές δημοσιεύσεις, όπως θυρεοτοξική κρίση εάν ο ασθενής δεν προετοιμασθεί κατάλληλα και πόνος στο λαιμό από θυρεοειδίτιδα και σιαλαδενίτιδα.

Αναφέρεται ότι 1-5% των ασθενών θα παρουσιάσουν έξαρση της οφθαλμοπάθειας ή θα την εμφανίσουν για πρώτη φορά. Για να αποφευχθεί αυτό το ενδεχόμενο ορισμένα κέντρα συνιστούν τη σύγχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η κυριότερη όμως επιπλοκή της θεραπευτικής αγωγής με ραδιενεργό ιώδιο είναι η εμφάνιση υποθυρεοειδισμού. Περίπου 20% των ασθενών θα είναι υποθυρεοειδικοί στο τέλος του πρώτου

χρόνο και ο αριθμός θα αυξάνει κατά 2,5% κάθε χρόνο, ώστε στο τέλος των 10 ετών περίπου 50% θα έχουν γίνει υποθυρεοειδικοί.

Δεδομένου ότι η συμπτωματολογία του υποθυρεοειδισμού μπορεί να είναι ήπια, συνιστάται όπως ο ασθενής υποβάλλεται σε ετήσιο εργαστηριακό έλεγχο. Η διάγνωση θα στηριχθεί στις ελαττωμένες τιμές ΤΒ και Τ₄ και όχι στην αυξημένη ΤSH, διότι η τελευταία ανευρίσκεται αυξημένη στους μισούς περίπου ασθενείς που είναι ευθυρεοειδικοί. Η θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη συνήθως είναι ισόβια και οι δόσεις που χορηγούνται είναι κατά κανόνα μικρότερες από ότι στον αυτόματο ιδιοπαθή υποθυρεοειδισμό. Μικρός αριθμός ασθενών είναι δυνατόν να υποτροπιάσει μετά παρέλευση αρκετών ετών, οπότε θα απαιτηθεί διακοπή της θυροξίνης και χορήγηση δεύτερης δόσης ραδιενεργού ιωδίου.

Θυρεοειδική κρίση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της βαριάς επιπλοκής περιλαμβάνει όλα τα διαθέσιμα μέσα, με τα οποία επιδιώκεται η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού, διαιρούνται δε αυτά σε 3 κατηγορίες.

α) Θεραπεία στρεφόμενη κατά του θυρεοειδούς αδένος.

Χορηγείται καρβιμαζόλη, σε δόσεις 120 mg (30 mg ανά 6 ώρο) ή ανάλογη δόση των άλλων φαρμάκων, σε συνδυασμό με ιωδιούχα, όπως το διάλυμα Lugol (10 σταγόνες κάθε 8 ώρες) ή κεκορεσμένο διάλυμα ιωδιούχου καλίου, 5 σταγόνες ανά δώρο. Υπενθυμίζεται ότι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα πρέπει να χορηγηθούν πριν από το ιώδιο, ώστε τούτο να μην παραληφθεί προς οργανικοποίηση από τον αδένα, αλλά να ασκήσει την φαρμακολογική του δράση της αναστολής έκκρισης Τ₃/Τ₄ από το θυρεοειδή στην κυκλοφορία.

Βοηθητικά φάρμακα που δρουν προς αυτήν την κατεύθυνση είναι οι σκιαστικές ουσίες ιωποδάτη (oragrafin) και ιωπανοάτη (telepaque), τα οποία αφενός μεν ελευθερώνουν σημαντική ποσότητα ιωδίου (1.851 mg ιωδίου ανά 3g φαρμάκου) αφετέρου εμποδίζουν την περιφερική μετατροπή της Τ₄ σε Τ₃.

Τέλος, σε ειδικές συνθήκες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα ή τα ιωδιούχα, μπορεί να χορηγηθεί το ανθρακικό λίθιο σε δόσεις 300 mg ανά 6 ωρο, με προσαρμογή της δόσης του, ώστε τα επίπεδα στο πλάσμα να είναι περίπου 1,0 mEq/l.

β) Γενικά μέτρα

Περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της υπερθερμίας, τη διόρθωση τυχόν αφυδάτωσης, τη χορήγηση οξυγόνου και διατήρηση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης και κυκλοφορίας και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

γ) Ελάττωση της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών στην περιφέρεια

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται φάρμακα τα οποία ελαττώνουν τη μετατροπή της T_4 σε T_3 , όπως τα ιωδιούχα σκιαστικά που αναφέρθηκαν, τα κορτικοστεροειδή, η προπρανολόλη, η αμιοδαρόνη. Τονίζεται η μεγάλη θεραπευτική αξία της προπρανολόλης η οποία διαθέτει τις γνωστές ιδιότητες αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Χορηγείται ενδοφλεβίως σε αρχική δόση 0,5-1,0 mg, υπό συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και στη συνέχεια χορηγούνται 2-3 ΓΠ9 σε διάστημα 10-15 λεπτών. Η δοσολογία αυτή επαναλαμβάνεται, μετά μερικές ώρες ενώ αναμένεται η επίδραση της από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου.

3.2.4 Νόσος Graves και κύηση

Η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων δεν είναι ασυνήθης, διότι η νόσος Graves είναι συχνή σε νέες γυναίκες, υπολογίζεται δε ότι παρατηρείται σε δύο ανά 1.000 κυήσεις. Παρά την αντίθετη εντύπωση, οι γυναίκες που πάσχουν από ήπια θυρεοτοξίκωση δεν έχουν πρόβλημα γονιμότητας και η πορεία της κύησης κατά κανόνα είναι ομαλή. Ο λόγος είναι ότι κατά τη διάρκεια της κύησης αφενός μεν ο έλεγχος της νόσου δεν είναι δυσκολότερος, αφετέρου δε η νόσος παρουσιάζει πολύ συχνά ύφεση.

Σε σποραδικές δημοσιεύσεις αναφέρεται ότι η νεογνική θνησιμότητα είναι αυξημένη και ότι τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρα με ενεργό νόσο έχουν μικρότερο σωματικό βάρος, αλλά ο αριθμός των περιπτώσεων που ανακοινώνεται είναι κατά κανόνα περιορισμένος και δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα στο νεογνό, εάν η θεραπεία της μητέρας είναι επιτυχής.

Είναι γενικώς δεκτή η παρατήρηση ότι ασθενείς με νόσο ΘΓ3νθδ τείνουν να παρουσιάσουν ύφεση κατά την κύηση και έξαρση μετά τον τοκετό. Η εξήγηση του φαινομένου προέρχεται από ανοσολογικές μελέτες της κύησης, κατά τις οποίες έχει αποδειχθεί ότι η έγκυος παρουσιάζει γενικευμένη ανοσοκαταστολή, προκειμένου να μην απορρίψει το κύημα. Η κύηση συνοδεύεται από ελάττωση του αριθμού και της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων και του τίτλου των αντισωμάτων, ενώ μετά τον τοκετό επέρχεται προσωρινή αντιρροπιστική αύξηση αυτών. Η ανοσοκαταστολή έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έντασης της νόσου του Graves, ενώ μετά τον τοκετό η νόσος επανέρχεται στην προηγούμενη κατάσταση.

Η διάγνωση της θυρεοτοξίκωσης στην κύηση μπορεί να είναι δυσχερής σε οριακές περιπτώσεις, διότι η έγκυος παρουσιάζει αρκετά σημειολογικά ευρήματα υπερκινητικής κυκλοφορίας που μοιάζουν με τα ανάλογα σημεία της θυρεοτοξίκωσης. Η ευθυρεοειδική έγκυος μπορεί να παρουσιάζει ταχυκαρδία, συστολικά φουσήματα, θερμό δέρμα και δυσανεξία στη ζέστη, επιπλέον δε

μικρή βρογχοκήλη. Βεβαίως, η προσεκτική εξέταση θα δείξει ότι η πάσχουσα από νόσο Graves και η μη ανεύρεση τους δεν αποκλείει την ύπαρξη της. Επιπλέον, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί ως υπερέμεση της κύησης, κατάσταση η οποία υποχωρεί μόνο μετά την επίτευξη ευθυρεοειδισμού.

Θυρεοειδική λειτουργία εμβρύου και σχέση με τη μητρική νόσο Graves

Η νόσος Graves και τα φάρμακα που χορηγούνται είναι ενδεχόμενο να επηρεάσουν την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου και τη Θυρεοειδική του λειτουργία. Ως εκ τούτου είναι απαραίτητη η συσχέτιση των βασικών σταδίων οντογένεσης του θυρεοειδούς του εμβρύου με την παρουσία ή μη της νόσου και των χορηγούμενων φαρμάκων.

Ο θυρεοειδής του εμβρύου εμφανίζεται περί την 12^η εβδομάδα της κύησης, οπότε αποκτά την ικανότητα σύνθεσης ιωδοθυρονινών. Η TSH του ορού ανιχνεύεται από την 10η εβδομάδα κύησης, αλλά παραμένει χαμηλή μέχρι την 20η εβδομάδα, αυξάνει τις επόμενες 10 εβδομάδες έως 15 μU/ml και στη συνέχεια ελαττώνεται μέχρι 7 μU/ml. Η T₄ του ορού είναι 2-3 μg/dl την 10η εβδομάδα και αυξάνει σε 5-10 μg/dl την 30η εβδομάδα. Κατά την ίδια χρονική περίοδο, η T₄ του αμνιακού υγρού αυξάνει βαθμιαίως για να σταθεροποιηθεί στο δεύτερο ήμισυ της κύησης.

Είναι επομένως σαφές ότι ο θυρεοειδής του εμβρύου αρχίζει να λειτουργεί περί την 12^η εβδομάδα κύησης, ωριμάζει περί την 20η και λειτουργεί πλήρως περί την 30η εβδομάδα. Δεν είναι τελείως γνωστό αν το έμβρυο χρειάζεται μόνο τη δική του θυροξίνη ή χρησιμοποιεί και μέρος της θυροξίνης της μητέρας.

Η βασική γνώση είναι ότι η T₄ και T₃ της μητέρας διέρχονται τον πλακούντα με μεγάλη δυσκολία και σε μικρό ποσοστό και ως εκ τούτου ο θυρεοειδής του εμβρύου λειτουργεί κατά βάση ανεξαρτήτως από το θυρεοειδή της μητέρας. Μελέτη της θυρεοειδικής λειτουργίας, που έγινε τις πρώτες ημέρες ζωής, σε νεογνά που γεννήθηκαν με πλήρη έλλειψη του ενζύμου υπεροξειδάση και αδυναμία σύνθεσης θυροξίνης, έδειξε ότι η θυροξίνη της μητέρας διέρχεται τον πλακούντα, αλλά όχι σε τέτοιο βαθμό ώστε να καταστήσει το έμβρυο ευθυρεοειδικό. Σε αντίθεση με τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα ιωδιούχα, οι θειοναμίδες και οι ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν το θυρεοειδή διέρχονται τον πλακούντα ευχερώς.

Η T₄ του εμβρύου μετατρέπεται περιφερικώς κυρίως σε tT_3 αντί σε T₃, και τα επίπεδα της tT_3 αυξάνουν την 17-20η εβδομάδα, ενώ ελαττώνονται βαθμιαία μέχρι την ημέρα του τοκετού, παραμένοντας όμως σε σχετικώς αυξημένα επίπεδα. Τα επίπεδα της T₃ κινούνται αντίθετα. Τα αυξημένα επίπεδα tT_3 δείχνουν ότι το έμβρυο εκτρέπει το μεταβολισμό της T₄ προς tT_3 , αντί T₃, προκειμένου να ανταποκριθεί στις ελαττωμένες μεταβολικές ανάγκες της ενδομήτριας ζωής.

Κατά τη γέννηση, τα επίπεδα των ορμονών στον ομφάλιο λώρο δείχνουν τη

χαρακτηριστική αυτή διάσταση τιμών με σχετικώς χαμηλή T_3 και αυξημένη rT_3 (Πίνακας 3.5). Τα επόμενα λεπτά από τη γέννηση, η TSH του ορού αρχίζει να αυξάνει από 7 $\mu\text{U/ml}$ σε 30 $\mu\text{U/ml}$, μέσα σε 3 ώρες, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα αφενός τη διέγερση του θυρεοειδούς και την αύξηση της ολικής και ελεύθερης θυροξίνης του ορού, αφετέρου την εκτροπή της T_4 σε T_3 αντί της rT_3 , γεγονός που ολοκληρώνεται βαθμιαία κατά τον πρώτο μήνα από τη γέννηση του.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5: Επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα της μητέρας και στον ομφάλιο λώρο τελειομήνου νεογνού

Ορμόνη	Μητέρα	Λώρος
Θυροξίνη ορού $\mu\text{g/dl}$	10-16	6-13
Ελεύθερη T_4 ng/dl	2,5-3,5	1,5-3,0
T_3 ορού ng/dl	150-250	40-60
rT_3 ng/dl	35-65	80-360
Πρόσληψη T_3 σε ρητίνη	22	25-35
TBG mg/l	30-50	12-20
TSH ορού $\mu\text{U/ml}$	0-6	0-20

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Με βάση τις παραπάνω γνώσεις, ο θυρεοειδής του νεογνού εμφανίζεται από τη 12^η εβδομάδα κύησης και έκτοτε λειτουργεί τελείως ανεξάρτητος. Επομένως, μετά τον τρίτο μήνα κύησης, εάν η μητέρα πάσχει από νόσο Graves, με αυξημένες τις ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν το θυρεοειδή στον ορό της, ο θυρεοειδής του εμβρύου θα δεχθεί την επίδραση τόσο των ανοσοσφαιρινών όσο και των φαρμάκων, που διέρχονται ευχερώς τον πλακούντα.

Αντίθετα, τις πρώτες 12 εβδομάδες τόσο η νόσος όσο και η θεραπεία δεν μπορούν να βλάψουν το θυρεοειδή του εμβρύου. Επομένως, πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια ώστε η νόσος να βρίσκεται σε ύφεση περί το τέλος του πρώτου τριμήνου, γεγονός που θα έχει εξασφαλίσει ελάττωση των ανοσοσφαιρινών στο αίμα της μητέρας αλλά και την ελάχιστη δόση φαρμάκων, ώστε να μην προκληθεί βρογχοκήλη στο έμβρυο και υποθυρεοειδισμός.

Εάν η μητέρα έχει καταστεί ευθυρεοειδική και η λαμβανόμενη δόση φαρμάκου είναι μικρή, 10-15 mg καρβιμαζόλη ή ανάλογη δόση των άλλων δύο φαρμάκων, είναι δυνατόν να διακοπεί η χορήγηση τους, υπολογίζοντας ότι η φυσιολογική ανοσοκαταστολή της κύησης θα εξασφαλίσει ύφεση της νόσου κατά τους υπόλοιπους έξι μήνες της κύησης. Κριτήριο της ομαλής πορείας του κυήματος αποτελεί η παρακολούθηση των παλμών του εμβρύου και τα επίπεδα των ορμονών στον ορό της μητέρας, καθώς και ο τίτλος των ανοσοσφαιρινών που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH,

Στην περίπτωση που η νόσος διαγνωσθεί συγχρόνως με την, κύηση ή γυναίκα καταστεί έγκυος χωρίς να γνωρίζει ότι πάσχει από υπερθυρεοειδισμό και η νόσος βρίσκεται σε έξαρση κατά τις πρώτες εβδομάδες κύησης, τότε απαιτείται εντακτική Άθεραπεία με πλήρη δόση καρβιμαζόλης 10 mg ανά δώρο ή ανάλογη δόση των άλλων φαρμάκων, με στόχο να καταστεί ευθυρεοειδική περί τη 12^η εβδομάδα κύησης.

Αν τούτο επιτευχθεί και η ασθενής παρουσιάσει ύφεση, τότε μπορεί να περιληφθεί στο θεραπευτικό σχέδιο της διακοπής του φαρμάκου. Αν όμως κριθεί ότι τούτο δεν είναι εφικτό, τότε χορηγούνται 10-15 mg καρβιμαζόλης και η ασθενής εξετάζεται κλινικός και εργαστηριακός ανά μήνα με στόχο τη διατήρηση ευθυρεοειδισμού.

Η θεραπευτική αγωγή συνεχίζεται μέχρι ένα μήνα πριν την ημερομηνία του τοκετού και εφόσον η έγκυος παραμένει ευθυρεοειδική, διακόπτεται η χορήγηση των φαρμάκων.

Οι πιθανότητες να παρουσιάζει, το νεογνό δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι ελάχιστες. Κατά κανόνα συστήνεται να γίνεται εξέταση των επιπέδων των ορμονών στο αίμα του ομφάλιου, λώρου, Εάν η έγκυος δεν ελάμβανε αντιθυρεοειδικά φάρμακα συνιστάται να παραμείνει χωρίς αγωγή μέχρις ότου υποτροπιάσει, συνήθως τον 3^ο-6^ο μήνα. Εάν ελάμβανε αντιθυρεοειδικά φάρμακα, μέχρι τον τοκετό, τότε είναι προτιμότερο να διακοπούν για 2-3 μήνες, προκειμένου να θηλάσει, διότι τα φάρμακα διέρχονται σε μικρό ποσοστό στο γάλα. Εάν η κατάσταση της μητέρας δεν το επιτρέπει, συνεχίζεται η θεραπευτική αγωγή και διακόπτεται ο μητρικός θηλασμός.

Η χρήση προπρανολόλης και ιωδιούχων δεν ενδείκνυται στην κύηση και στην πράξη σπάνια προκύπτει ανάγκη χρησιμοποίησής τους. Το ίδιο μπορεί να λεχθεί και για την υφολική θυρεοειδεκτομή διότι κατά κανόνα ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπισθεί ευχερέστερα με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Η χρήση του ραδιενεργού ιωδίου – 131 στην κύηση απαγορεύεται τελείως.

3.2.5 Νεογνική νόσος Graves

Πρόκειται για σπάνια νόσο των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με ενεργό νόσο Graves. Οφείλεται στη δίοδο δια του πλακούντα, από τη μητέρα στο παιδί, των ανοσοσφαιρινών που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH στο θυρεοειδή αδένα.

Δεδομένου, ότι οι ανοσοσφαιρίνες αυτές έχουν ημιπερίοδο ζωής 2 εβδομάδων, η νόσος κατά κανόνα διαρκεί 8 έως 12 εβδομάδες. Έχει περιγραφεί μια ιδιαίτερη μορφή της νόσου, η οποία εκδηλώνεται τον 3^ο-6^ο μήνα της ζωής και οφείλεται σε κληρονομούμενη διαταραχή της λειτουργικότητας των λεμφοκυττάρων. Η μορφή αυτή είναι πιο βαριά, παρουσιάζει θνητότητα 20% και

σημεία εγκεφαλικής δυσπραγίας ακόμη και μετά επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση (**Εικόνα 3.7**).



Εικόνα 3.7: Τυπική εικόνα νεογνικού υποθυρεοειδισμού

Τα **κλινικά ευρήματα** είναι προωρότητα, βρογχοκήλη, εξόφθαλμος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπερκινητικότητα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία και θρομβοπενία. Εάν η μητέρα είχε λάβει αντιθυρεοειδικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης, η νόσος είναι ενδεχόμενο να μην εκδηλωθεί μέχρι 7-10 ημέρες μετά τον τοκετό. Οι T_3/T_4 του ορού είναι σαφώς αυξημένες

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση καρβιμαζόλης / μεθιμαζόλης 15 mg/m^2 ή προπυλθειορακίλης mg/m^2 . Η προπυλθειορακίλη χορηγείται μόνο όταν υπάρχει μεγάλη ταχυκαρδία. Παράλληλα εφαρμόζονται γενικά μέτρα, όπως χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών, υγρών ενδοφλεβίως, οξυγόνου και αντιπυρετικών φαρμάκων.

3.3 Τοξική Οζώδης Βρογχοκήλη

Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη διαφέρει ουσιαστικά από τη νόσο του Graves στην παθογένεια, έχει δε κοινό σημείο με αυτήν την κλινική εικόνα θυρεοτοξίκωσης. Η νόσος του Graves είναι αυτοανοσοποιητική διαταραχή, η οποία εμφανίζεται σε έναν υγιή αδένα και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων στην κυκλοφορία, τα οποία διεγείρουν τα θυρεοειδικά κύτταρα να υπερλειτουργήσουν παρά να υπερπλασθούν. Το αποτέλεσμα είναι η ομοιογενής και διάχυτος διογκωμένη βρογχοκήλη με έκδηλη Θυρεοτοξίκωση.

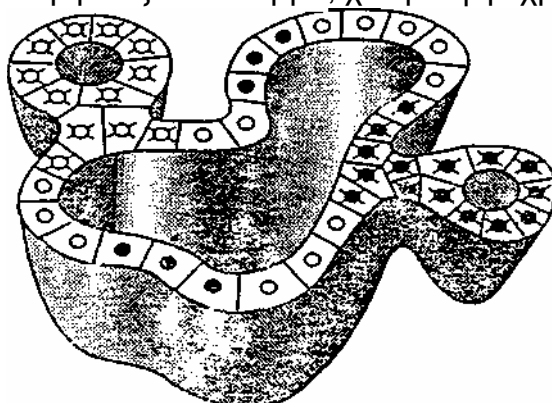
Αντίθετα, η Θυρεοτοξίκωση που προκαλείται από την υπερβολική παραγωγή ορμονών από την μονό- ή πολύ- οζώδη βρογχοκήλη είναι διαφορετική. Ο αδένας παρουσιάζει αλλοιώσεις βρογχοκήλης από μακρού, τα θυρεοειδικά θυλάκια διαφέρουν σε μέγεθος και σε λειτουργικότητα και ορισμένες περιοχές του θυρεοειδούς υπερπλάσσονται περισσότερο από άλλες, έτσι ώστε με την πάροδο του χρόνου ο αδένας γίνεται οζώδης. Παθογενετικώς, δεν υπάρχει αυτανανοσοποιητική διαταραχή και δεν υπάρχουν ανρσρσφαιρίνες κατά των

υποδοχέων TSH στον ορό των ασθενών.

Η έλλειψη ιωδίου είναι η πιο βασική αιτία πρόκλησης βρογχοκήλης και το ευρέως επικροτούμενο διατροφικό πρόβλημα στην Ινδία. Η κυβέρνηση της Ινδίας έχει θέσει σε εφαρμογή υποχρεωτική χρήση ιωδιούχου αλατιού σε όλη τη χώρα από το 1985 σαν προληπτικό μέσο. Το πρόγραμμα αυτό έχει σχολιαστεί από το κοινό θεωρώντας ότι μακρόχρονη χρήση ιωδιούχου αλατιού μπορεί να οδηγήσει σε τοξική επίδραση ιωδίου όπως Θυρεοτοξίκωση, κλπ. Μελέτες που έχουν γίνει καταλήγουν στο ότι η χρήση ιωδιούχου αλατιού έχει ευεργετικά αποτελέσματα σαν μέτρο προφύλαξης κατά της βρογχοκήλης.

Παθογένεια

Η παθογένεια της τοξικής οζώδους βρογχοκήλης είναι συναφής με τη μη τοξική οζώδη, από την οποία και προέρχεται βραδέως και αθορύβως, σε χρονικό διάστημα πολλών ετών, κατά μέσο όρο 15. Κατά τη διαδικασία σχηματισμού της βρογχοκήλης, τα κύτταρα των θυροειδικών θυλακίων πολλαπλασιάζονται και δίνουν γένεση σε νέα θυλάκια. Τα τελευταία χρόνια αποδείχθηκε ότι η δυναμικότητα των κυττάρων των θυλακίων είναι διαφορετική, έτσι ώστε τα σχηματιζόμενα καινούργια θυλάκια να έχουν διαφορετική λειτουργικότητα και σπινθηρογραφικώς να εμφανίζονται θερμά, χλιαρά ή ψυχρά (**Εικόνα 3.8**).

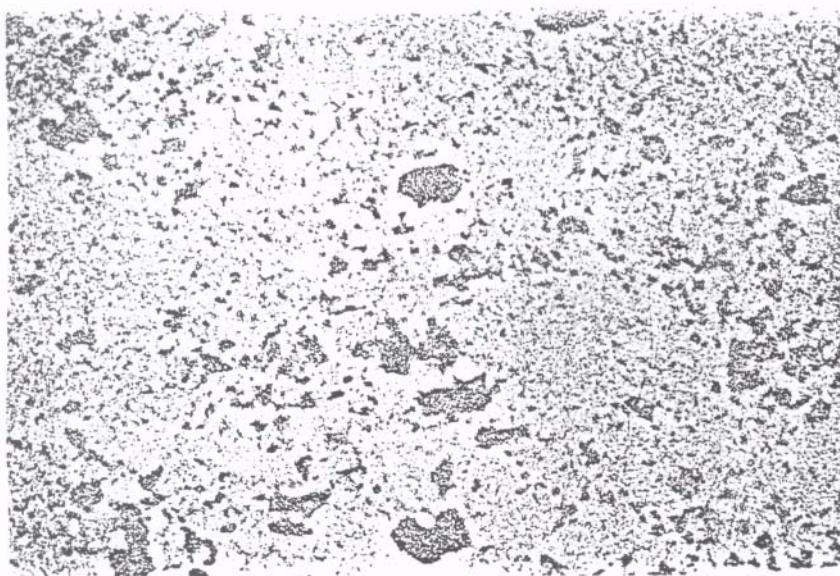


Εικόνα 3.8: Σχηματική παράσταση ενός θυροειδικού θυλακίου το οποίο έχει υποστεί διέγερση και βρίσκεται στη διαδικασία της παραγωγής δύο θυγατρικών θυλακίων από διαφορετικούς κλώνους κυττάρων. Οι απόγονοι μιας οικογένειας κυττάρων με αυξημένη ικανότητα ιωδίωσης θα σχηματίσουν θερμά θυλάκια (-), ενώ τα ψυχρά θυλάκια θα προέλθουν από έναν κυτταρικό κλώνο με χαμηλή περιεκτικότητα σε υπεροξειδάση (^o). Επιπλέον, θυλάκια ενδιάμεσου τύπου θα προέλθουν από ταχέως αναπαραγόμενες ομάδες κυττάρων που περιέχουν κύτταρα με αυξημένη και ελαττωμένη περιεκτικότητα σε υπεροξειδάση².

Η διαδικασία αυτή εξελίσσεται επί πολλά χρόνια και εάν το γενεσιουργό ερέθισμα είναι η ιωδιοπενία, τότε η τελική κλινική εικόνα είναι η μη τοξική οζώδης, μορφή, ενώ εάν το ερέθισμα είναι κάποιος άλλος παράγοντας ενδέχεται να εξελιχθεί στην τοξική μορφή. Η ακριβής φύση του (των) παράγοντα (ων) που διεγείρει τα κύτταρα των θυλακίων προς πολλαπλασιασμό, δεν έχει διευκρινισθεί. Πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν την ύπαρξη ανοσοσφαιρινών στον ορό ορισμένων ασθενών, οι οποίες προκαλούν υπερπλασία των κυττάρων των θυλακίων, χωρίς όμως να υπάρχει ακριβής γνώση του μηχανισμού.

Είναι δυνατόν η αυξημένη πρόσληψη ιωδιούχων να τροποποιήσει την πορεία της μη τοξικής οζώδους βρογχοκήλης και τη μετατρέψει σε τοξική. Θα μπορούσε κανείς να ισχυρισθεί ότι η διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών βρογχοκήλης, της τοξικής και μη, βρίσκεται στην αναλογία των θερμών θυλακίων τα οποία υπερτερούν στην τοξική. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί η βασική παθογενετική διαφορά από τη νόσο του Graves, στην οποία υπάρχει ένα πολύ ισχυρό ερέθισμα των θυρεοειδικών κυττάρων, οι κυκλοφορούσες ανοσοσφαιρίνες, που διεγείρουν πρακτικώς όλα τα κύτταρα, ανεξάρτητα με το λειτουργικό δυναμικό τους. Το αποτέλεσμα είναι η σχετικώς οξεία υπερλειτουργία όλων των θυρεοειδικών θυλακίων και κατ' ακολουθία η μεγάλη αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα.

Η οζώδη τοξική βρογχοκήλη (**Εικόνα 3.9**), το ερέθισμα που διεγείρει τα θυρεοειδικά κύτταρα, είτε άμεσο- (π.χ ανοσοσφαιρίνες) είτε έμμεσο (π.χ. ιωδιοπενία, βρογχοκηλογόνα που δρουν μέσω της TSH), είναι λιγότερο έντονο, με αποτέλεσμα να υπερπλάσσονται πρώτα τα πιο δυναμικά κύτταρα των θυρεοειδικών θυλακίων. Η πρόοδος της νόσου και η διατήρηση αυτής της κατάστασης θα οδηγήσει στην υπερπλασία βαθμιαίως όλων των κυττάρων του θυρεοειδούς, η προκαλούμενη όμως υπερλειτουργία έχει πιο ήπιες εκδηλώσεις από τη νόσο του Graves.



Εικόνα 3.9: Οζώδης βρογχοκήλη FNA βιοψία από έμφρακτο. Παρατηρούνται λίγα εκφυλισμένα θυλακικά κύτταρα (κέντρο) και ράκη από άμορφο υλικό (αιμ-ηωσίνη χ 100)

Η σπινθηρογραφική μελέτη της τοξικής οζώδους βρογχοκήλης αποκαλύπτει δύο τύπους. Στον πρώτο υπάρχει μια διάχυτη αλλά ανομοιογενής κατανομή του ραδιοϊσοτόπου σε όλη την έκταση του αδένος. Στο δεύτερο, η ποσότητα του ραδιοϊσοτόπου εντοπίζεται σε έναν ή περισσότερους διακριτούς όζους, ενώ η

εντόπιση του ιωδίου στον υπόλοιπο θυρεοειδή υπολείπεται και δείχνει ότι αυτό το τμήμα του αδένου βρίσκεται σε καταστολή.

Ιστοπαθολογικώς, οι θερμές περιοχές έχουν προσλάβει το χαρακτήρα αδενώματος με κάψα, η οποία το διαχωρίζει από τον περιβάλλοντα θυρεοειδικό ιστό. Οι αδενωματώδεις αυτοί όζοι έχουν λειτουργική αυτονομία και οι υπερπαραγόμενες T_3/T_4 καταστέλλουν την ενδογενή TSH, με επακόλουθο τη λειτουργική καταστολή των υπολοίπων θυρεοειδικών θυλακίων, τα οποία έχουν κύτταρα χαμηλότερου δυναμικού. Το ποσό των παραγόμενων ορμονών είναι μικρό και δεν φθάνει της νόσου του Graves, με αποτέλεσμα αφενός μεν οι T_3/T_4 στον ορό να είναι οριακά αυξημένες αφετέρου δε η κλινική εικόνα να είναι ήπια. Εξάλλου, η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου ευρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Κλινική εικόνα

Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα, κυρίως γυναίκες, τα δε φαινόμενα δεν είναι θορυβώδη. Κατά κανόνα εκδηλώνεται με ανεξήγητη απώλεια βάρους και σημεία από το κυκλοφορικό σύστημα, όπως επίταση προϋπάρχουσας αρρυθμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας ή αντίσταση στη χορήγηση δακτυλίτιδας.

Ηπιότερες και πιο καλυμμένες μορφές είναι η βραδεία ανάνηψη από συμπαρομαρτούσα οξεία νόσο ή επιδείνωση ρύθμισης σακχαρώδους διαβήτη. Ο θυρεοειδής αδένου ψηλαφάται ευμεγέθης, ανώμαλος χωρίς ροίζο και συστολοδιαστολικό φύσημα, ο δε εξόφθαλμος και τα άλλα σημεία της οφθαλμοπάθειας ελλείπουν, εκτός από το στίλβον βλέμμα που προκαλείται από τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού. Σε πολλές περιπτώσεις η ασθενής γνωρίζει ότι παρουσιάζει βρογχοκήλη από πολλά χρόνια και αρνείται να δεχθεί ότι η επίταση ορισμένων συμπτωμάτων όπως η νευρικότητα, ο τρόμος, η υπεριδρωσία, κ.α προέρχονται από την υπερλειτουργούσα ήδη βρογχοκήλη.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι ευχερής όταν η κλινική εικόνα της θυρεοτοξίκωση είναι έκδηλη. Σε πολλές όμως περιπτώσεις, οι θυρεοειδικές ορμόνες T_3/T_4 του αίματος βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ η TSH είναι ελαττωμένη, δείχνοντας ότι υπάρχει υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός, υπενθυμίζεται ότι η πρόσθια υπόφυση είναι πολύ πιο ευαίσθητη στην αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, από τους άλλους περιφερικούς ιστούς. Η μικρή αυτή αύξηση των T_3/T_4 "μέσα στα φυσιολογικά όρια" είναι αρκετή για να προκαλέσει κλινικές εκδηλώσεις υπερθυρεοειδισμού.

Με την πάροδο του χρόνου, η βρογχοκήλη θα μεγαλώνει και οι T_3/T_4 θα αυξάνουν, προοδευτικά. Σε μια φάση είναι δυνατόν η T_4 του ορού να είναι φυσιολογική, ενώ η T_3 να είναι αυξημένη, σε σχέση με την T_4 , σε αντίθεση με τη νόσο Graves όπου η T_3 του ορού είναι πιο αυξημένη από την T_4 .

σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς θα εξαρτάται από την κατάσταση της λειτουργικότητας του αδένου. Εάν η υπολειτουργία είναι ακόμη στα αρχικά στάδια, οι αυτόνομοι όζοι θα εμφανισθούν "θερμοί" ενώ το υπόλοιπο παρέγχυμα του αδένου θα εμφανίζει ποικίλου βαθμού απεικόνιση.

Με την πάροδο του χρόνου οι όζοι θα γίνονται θερμότεροι και το υπόλοιπο παρέγχυμα θα καταστέλλεται μέχρι του σημείου να μη διαγράφεται καθόλου.

Η συχνότητα του καρκινώματος στην τοξική οζώδη βρογχοκήλη είναι πολύ μικρή, η συνύπαρξη όμως ενός σαφούς ψυχρού όζου θα πρέπει να ερευνάζεται πλήρως και ανεξάρτητα με το συνυπάρχοντα υπερθυρεοειδισμό.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη μεγάλη ηλικία και την επιβαρυσμένη γενική κατάσταση των ασθενών. Η θεραπεία εκλογής είναι υφολική θυρεοειδεκτομή, η οποία επιφέρει ταχεία αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Απαιτείται όμως γενικότερη αντιμετώπιση του αρρώστου με καρδιοτονωτικά φάρμακα, διουρητικά, κ.α., με τα οποία θα σταθεροποιηθεί η κατάσταση του, προκειμένου να υποβληθεί στην εγχείρηση.

Παράλληλα χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα για διάστημα τουλάχιστον δύο μηνών και η εγχείρηση αποφασίζεται όταν ο ασθενής καταστεί ευθυρεοειδικός, κλινικώς και εργαστηριακώς.

Μετά την εγχείρηση, εάν ο ασθενής παραμένει ευθυρεοειδικός, δεν χορηγείται θυροξίνη για την πρόληψη επανεμφάνισης της νόσου. Το θεωρητικό ενδεχόμενο ανάπτυξης της νόσου στο κολόβωμα που παρέμεινε αντισταθμίζεται από τη μεγάλη ηλικία των ασθενών και τη βραδύτητα εξέλιξης της νόσου. Αντίθετα, η τυχόν χορήγηση θυροξίνης, αφενός προσφέρει μικρή προστασία έναντι της υποτροπής αφετέρου εγκλείει τον κίνδυνο της ιατρογενούς θυρεοτοξίκωσης.

Η χορήγηση του ¹³¹I θα μπορούσε να είναι θεραπεία εκλογής, κυρίως λόγω της μεγάλης ηλικίας. Στην πράξη όμως αποδείχθηκε ότι απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις, από 25 έως 50 mCi, προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου. Παρά ταύτα, η βρογχοκήλη συνήθως παραμένει, ο υπερθυρεοειδισμός δεν ελέγχεται για αρκετούς μήνες και υπάρχει πάντα η πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Εάν όμως επανέλθει ευθυρεοειδισμός, η πιθανότητα απώτερης εμφάνισης υποθυρεοειδισμού είναι πολύ μικρή, διότι το παρέγχυμα του θυρεοειδούς που βρίσκεται σε καταστολή δεν προσλαμβάνει το ραδιοϊσότοπο.

3.4 Τοξικό Αδένωμα Θυρεοειδούς

Το τοξικό αδένωμα του θυρεοειδούς είναι κλινικός όρος που περιγράφει την κλινική εικόνα της θυρεοτοξίκωσης, η οποία οφείλεται σε υπερλειτουργούντα μονήρη όζο του θυρεοειδούς. Όπως δηλώνει και ο όρος πρόκειται για αδένωμα,

μονήρες ή τμήμα μιας πολυοζώδους βρογχοκήλης, το οποίο λειτουργεί αυτόνομα, χωρίς να διεγείρεται από κάποια ανοσοσφαιρίνη ή άλλη ορμόνη, όπως η TSH.

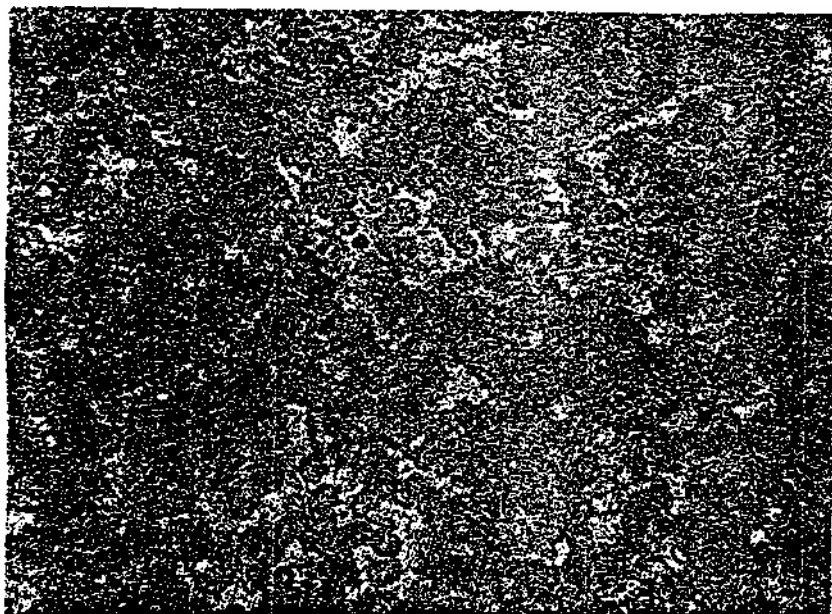
Ιστοπαθολογία - Παθογένεια

Το αδένωμα μπορεί να είναι ο προέχων όζος μιας πολυοζώδους βρογχοκήλης, ή να είναι αμιγώς μονήρες μέσα σε ένα υγιή θυρεοειδή. Πρόκειται για καλοήθες θυλακιώδες νεόπλασμα με κύτταρα όμοια με του ωρίμου ή αναπτυσσόμενου θυρεοειδούς αδένου.

Το θυλακιώδες αδένωμα, περιβάλλεται από κάψα, η επιφάνεια του είναι ομοιογενής και η χροιά του ωχρότερη από το υγιές παρέγχυμα που συμπιέζεται από την παρουσία του όγκου. Πολλές φορές παρουσιάζει εκφυλιστικές αλλοιώσεις, όπως αιμορραγία, ίνωση και επασβεστώσεις.

Μικροσκοπικώς, το αδένωμα έχει ομοιότερη διάταξη των θυλακίων, τα οποία μπορεί να είναι μικρού μεγέθους ή μεγαλύτερα και να περιέχουν κολλοειδές **(Εικόνα 3.10)**.

Το αδένωμα εμφανίζεται ως μονήρης όζος στην περιοχή του θυρεοειδούς, ο οποίος μπορεί να παραμένει αγαλλρίωτος για πολλά χρόνια ή να μεγαλώνει βαθμιαία με την πάροδο του χρόνου. Τα κύτταρα του έχουν υψηλή λειτουργική διαφοροποίηση και υπερεκκρίνουν T_3/T_4 για μεγάλο δε χρονικό διάστημα το αδένωμα συμπεριφέρεται ως αυτόνομο, χωρίς όμως να προκαλεί θυρεοτοξίκωση. Οι υπερπαραγόμενες T_3/T_4 καταστέλλουν πρωϊμως την έκκριση της TSH, με αποτέλεσμα την καταστολή του υπολοίπου θυρεοειδούς. Η ολοένα αυξανόμενη έκκριση T_3/T_4 τελικά θα προκαλέσει κλινικές εκδηλώσεις θυρεοτοξίκωσης.



Εικόνα 3.10: Τοξική βρογχοκήλη. Εικόνα υπερδραστικότητας με συγκυτιακές αθροίσεις θυλακικών κυττάρων με άφθονο λεπτοκοκκιώδες κυτταρόπλασμα και καλά διαγραφόμενα περιφερικά κενोटόπια (five flares)

Κλινική εικόνα

Η νόσος προσβάλλει συνηθέστερα τις γυναίκες, σε ηλικία μικρότερη από της τοξικής οζώδους βρογχοκήλης, συνήθως 30-50 χρονών. Κατά κανόνα υπάρχει επί μακρόν ένας όζος ο οποίος βαθμιαίως μεγαλώνει, ενώ ο υπόλοιπος θυρεοειδής αδένας δεν ψηλαφάται και δεν παρουσιάζει ροίζο ή συστολοδιαστολικό φύσημα, όπως στη νόσο του Graves

Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται όταν η διάμετρος του όζους υπερβεί τα 3 cm. Τα κύρια συμπτώματα είναι απώλεια βάρους, αδυναμία, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία και νευρικότητα. Κύριο σημειολογικό εύρημα είναι η ανεύρεση ταχυκαρδίας ή κολπικής μαρμαρυγής, ενώ άλλα ευρήματα ελλείπουν.

Η οφθαλμοπάθεια και οι υπόλοιπες δερματικές εκδηλώσεις της νόσου του Graves δεν παρατηρούνται ποτέ. Το αδένωμα μπορεί να υποστεί κυστική εκφύλιση με αποτέλεσμα αφενός μεν να μεγαλώσει, λόγω της κεντρικής νέκρωσης και αιμορραγίας, αφετέρου δε να εμφανίζει κεντρικώς ψυχή περιοχή στο σπινθηρογράφημα. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής είναι ευθυρεοειδικός, κλινικώς και εργαστηριακώς.

Κύριο εύρημα είναι η απεικόνιση του αδενώματος ως μονήρους θερμού όζου στο σπινθηρογράφημα, ενώ ο υπόλοιπος αδένας δεν απεικονίζεται. Η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών δεν μπορεί να καταστείλει την πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου από το αδένωμα, ενδεικτικό της αυτόνομης λειτουργίας του.

Αντίθετα, η χορήγηση εξωγενώς TSH μπορεί να διεγείρει τον υπόλοιπο αδένω να απεικονισθεί στο σπινθηρογράφημα. Εντούτοις, παρά την αυτονομία του αδενώματος, οι μεταβολικοί δείκτες υπερθυρεοειδισμού, για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, ελλείπουν και η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου-131 και οι τιμές T_3/T_4 βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια. Με την πάροδο του χρόνου η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνει και γίνονται ενδεικτικές θυρεοτοξίκωσης.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του τοξικού αδενώματος είναι κατά βάση χειρουργική, ανεξάρτητα με τη φάση λειτουργικότητας στην οποία διαγνώσθηκε, διότι οι πιθανότητες να εξελιχθεί σε θυρεοτοξίκωση είναι μεγάλες.

Εάν ο ασθενής εμφανίζει σαφή σημεία υπερθυρεοειδισμού, τότε χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ως προετοιμασία της εγχείρησης. Σε ηλικιωμένα άτομα είναι δυνατόν να χορηγηθεί ραδιενεργό ιώδιο το οποίο αναμένεται να θεραπεύσει το αδένωμα χωρίς να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό.

Εντούτοις, το μη λειτουργούν τμήμα του θυρεοειδούς δέχεται σημαντικό ποσόν γ ακτινοβολίας από το ραδιενεργό ιώδιο που συγκεντρώνεται στον υπερλειτουργούντα όζο και σε μικρότερο βαθμό από το ^{131}I που κυκλοφορεί στο αίμα. Η δόση που χρησιμοποιείται κατά κανόνα είναι μεγαλύτερη από την νόσο του Graves, και φθάνει στα 20 mCi.

Κατά τον υπολογισμό της δόσης ^{131}I πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δύο παράγοντες. Ο πρώτος είναι η πρόσληψη του ^{131}I 24 ωρών από το αδένωμα, η οποία συνήθως είναι 30-40% της χορηγηθείσας δόσης και είναι σχετικά αυξημένη για το τμήμα του αδένου που λειτουργεί.

Ο δεύτερος παράγοντας είναι το μέγεθος του αδενώματος, διότι η αύξηση της διαμέτρου από 2 σε 6 άτι, η δόση του ραδιενεργού ιωδίου που εξασφαλίζει το ίδιο ποσό ακτινοβολίας στο κέντρο του αδενώματος αυξάνει σημαντικά και φθάνει σε όρια που αγγίζουν τις δόσεις που χορηγούνται στον καρκίνο του θυρεοειδούς.

3.5 Υπερθυρεοειδισμός από Ιωδιούχα - Φαινόμενο Jod-Basedow

Υπερθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται η ασθένεια στην οποία παρατηρείται αύξηση της παραγωγής των ορμονών T_3 και T_4 από τον ίδιο τον θυρεοειδή (π.χ. υπερθυρεοειδισμός του τύπου Basedow, στην προσωρινή φάση της υποξείας θυρεοειδίτιδας, και σε ορισμένες περιπτώσεις του αυτόνομου αδενώματος) ή από αύξηση των ορμονών του από εξωγενείς αιτίες (πχ. στον ιατρογενή υπερθυρεοειδισμό), με επακόλουθο και στις δύο περιπτώσεις να παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού του οργανισμού σε αύξηση του μεταβολισμού στα σπουδαιότερα οργανικά συστήματα με τις ανάλογες κλινικές εικόνες.

Η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού μετά από χορήγηση ιωδίου για τη θεραπεία της απλής μη τοξικής βρογχοκήλης είναι γνωστό φαινόμενο και αναφέρεται στη βιβλιογραφία από το 1821, όταν ο Coindet το χορήγησε για τη θεραπεία της ενδημικής βρογχοκήλης.

Παρατηρήθηκε τότε ότι ορισμένοι ασθενείς υπέφερα από *"ενοχλητικά συμπτώματα τρόμου, ταχυκαρδίας, ταχείας απώλειας βάρους και καταβολής δυνάμεων παρά την αυξημένη όρεξη και αϋπνία"*. Ο όρος φαινόμενο Jod- Basedow χρησιμοποιήθηκε το 1900 από τον Bruer για να περιγράψει τη θυρεοτοξίκωση που προκαλείται από τη λήψη ιωδίου.

Παθογένεια

Ο μηχανισμός που εξηγεί το φαινόμενο είναι η ταχεία ιωδίωση και πρωτεόλυση τη θυρεοσφαιρίνης, η οποία είχε μέχρι τότε ανεπαρκή ιωδίωση ή η παρουσία οζώδους βρογχοκήλης που περικλείει όζους με αυτόνομη λειτουργικότητα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η χορήγηση περίσσειας ιωδιούχων προκαλεί ελαφρά παροδική αναστολή σύνθεσης των ορμονών του θυρεοειδούς (φαινόμενο Wolff-Chaikoff). Ο αυτορυθμιστικός αυτός μηχανισμός δεν λειτουργεί

σε ασθενείς που αναπτύσσουν θυρεοτοξίκωση Jod-Basedow, έτσι ώστε το ιώδιο αντί να αναστέλλει την ορμονική σύνθεση χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα παραγωγής ορμονών.

Το φαινόμενο παρατηρήθηκε σε περιοχές με ενδημική βρογχοκήλη, στις οποίες εφαρμόστηκαν προληπτικά προγράμματα ιωδίωσης του ψωμιού ή του αλατιού. Η εμφάνιση της θυρεοτοξίκωσης αρχίζει να αυξάνει μετά έξι μήνες, κορυφώνεται μετά ένα έως τρία χρόνια και επιστρέφει στα προηγούμενα επίπεδα μετά έξι έως δέκα χρόνια. Το φαινόμενο παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχοκήλη, στους οποίους χορηγήθηκαν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν ιωδιούχα. Τέτοια φάρμακα είναι τα σκιαστικά και τα τελευταία χρόνια το αντιαρρυθμικό αμιοδαρόνη.

Η παρατήρηση ότι η θυρεοτοξίκωση Jod-Basedow παρατηρείται κυρίως σε άτομα με οζώδη βρογχοκήλη δεν πρέπει να οδηγήσει στην πλήρη απαγόρευση χορήγησης τους σε κάθε άτομο που παρουσιάζει οζώδη βρογχοκήλη. Ο λόγος είναι ότι παρά τη μεγάλη συχνότητα της βρογχοκήλης στη χώρα μας και την εκτεταμένη χορήγηση των σκιαστικών ουσιών και της αμιοδαρόνης, ο πραγματικός αριθμός των περιπτώσεων θυρεοτοξίκωσης Jod-Basedow είναι πολύ μικρός.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα μοιάζει με της νόσου του Graves, με τη διαφορά ότι παρατηρείται σε πιο ηλικιωμένα άτομα και η αναλογία γυναικών προς άνδρες, δεν είναι τόσο μεγάλη όσο επί νόσου του Graves. Ο εξόφθαλμος, οι δερματικές εκδηλώσεις και τα αντιθυροειδικά αντισώματα απουσιάζουν. Στο ιστορικό υπάρχει η μακρά παρουσία της βρογχοκήλης και η μακρά λήψη ιωδιούχων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι τρόμος, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, εσωτερική ανησυχία θερμό - υγρό δέρμα, απώλεια βάρους, δυσανεξία στη ζέστη και καταβολή δυνάμεων. Η ταχυκαρδία απουσιάζει εάν η θυρεοτοξίκωση προήλθε από παρατεταμένη λήψη αμιοδαρόνης. Ο θυροειδής δεν παρουσιάζει ροίζο ή συστολοδιαστοκικό φύσημα. Η T_4 του ορού, η ελεύθερη T_4 και η T_3 είναι αυξημένες. Υπενθυμίζεται ότι μετά τη λήψη αμιοδαρόνης και ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών, η περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3 αναστέλλεται και ως εκ τούτου η ολική T_3 ορού μπορεί να είναι ελαττωμένη. Η πρόσληψη ^{131}I από το θυροειδή είναι ελαττωμένη και το σπινθηρογράφημα δείχνει ασαφή σκιαγράφιση του αδένου.

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ανάλογη με της νόσου Graves. Στις ήπιες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα υποχωρεί μετά τη διακοπή των ιωδιούχων και τα συμπτώματα μπορούν να ελεγχθούν μόνο με β-αδρενεργικούς αποκλειστές.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και αποτελείται από 3 σκέλη:

- Συντηρητική - φαρμακευτική αγωγή

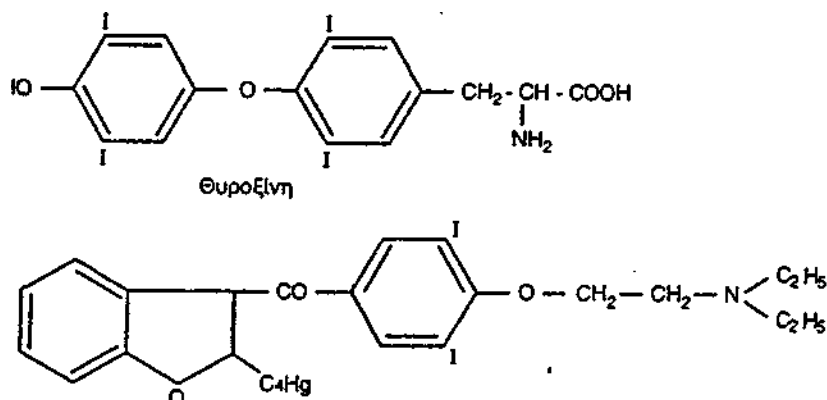
- Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο 131
- Χειρουργική αντιμετώπιση

Στην φαρμακευτική αγωγή χορηγείται καρβιμαζόλη σε δόσεις 40 mg ημερησίως, επί ένα ή δύο μήνες, μέχρι υποχώρησης των συμπτωμάτων και στη συνέχεια μικρότερη δόση συντήρησης. Η διάρκεια της νόσου είναι 6 έως 9 μήνες, είναι ενδεχόμενο όμως η διάρκεια της θεραπείας να παραταθεί επί μακρόν.

3.6 Αμιοδαρόνη και δυσλειτουργία του θυρεοειδούς

Η αμιοδαρόνη είναι ιωδιωμένο παράγωγο του βενζοφουρανίου που χρησιμοποιείται στην καρδιολογία για την αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυκαρδιών. Το μόριο της περιέχει μεγάλη ποσότητα ιωδίου, 37% του μοριακού βάρους και παρουσιάζει δομική ομοιότητα με το μόριο της θυροξίνης (**Εικόνα 3.11**).

Εικόνα 3.11: Ομοιότητα του μορίου της θυροξίνης και αμιοδαρόνης



Η δράση της αμιοδαρόνης στο μυοκάρδιο μοιάζει με τις επιδράσεις του υποθυρεοειδισμού, δεδομένου ότι προκαλεί βραδυκαρδία, ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου, ελάττωση της δραστηριότητας της Ca^{2+} -ATPάσης της καρδιακής μυοσίνης και αύξηση της έκφρασης του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β-βαριά άλυσο της μυοσίνης, προκαλώντας εκλεκτική σύνθεση της V_3 μυοσίνης.

Η αμιοδαρόνη, χορηγούμενη σε πειραματόζωα, προκαλεί ελάττωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο και ανταγωνίζεται τις επιδράσεις της T_3 στην έκφραση αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά. Μια βασική επίδραση του φαρμάκου είναι ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα της T_4 αποϊωδινάσης και αναστέλλει τη μετατροπή της T_4 σε T_3 στο ήπαρ και στην καρδιά. Το φάρμακο παρουσιάζει και άλλες επιδράσεις στην καρδιά, οι οποίες αντανακλούν παρέμβαση στους πυρηνικούς υποδοχείς της T_3 .

Η χορήγηση της αμιοδαρόνης σε ευθυρεοειδικά άτομα προκαλεί μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό, οι οποίες συνίστανται σε μικρή αύξηση της T_4 και της rT_3 , οι οποίες συνοδεύονται από ελάττωση της T_3 . Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται από την πρώτη εβδομάδα λήψης του φαρμάκου και οφείλονται σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση της T_4 από το θυρεοειδή σε συνδυασμό με ελαττωμένη μετατροπή της T_4 σε T_3 . Τα επίπεδα της TSH ορού ανευρίσκονται λίγο αυξημένα και το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με το μηχανισμό αρνητικής αλληλο-τροφοδότησης, αποδίδεται δε σε άμεση επίδραση της αμιοδαρόνης στη σύνθεση της TSH.

Οι ορμονικές μεταβολές που περιγράφηκαν παρατηρούνται σε όλους τους ασθενείς που θα λάβουν αμιοδαρόνη. Εκτός τούτων, όμως, μικρό ποσοστό ασθενών θα παρουσιάσει θυρεοτοξίκωση και υποθυρεοειδισμό.

3.7 Θυρεοτοξίκωση από λήψη αμιοδαρόνης

Η εμφάνιση θυρεοειδοπάθειας συνδέεται με την ποσότητα του ιωδίου που περιέχεται στο φάρμακο, μια τυπική ημερήσια δόση αμιοδαρόνης 200-400 Γης περιέχει 6-12 mg ελεύθερου ιωδίου που είναι περίπου 100 φορές περισσότερο από τη φυσιολογική ημερήσια πρόσληψη με τις τροφές. Μεγαλύτερα ποσοστά θυρεοτοξίκωσης παρατηρούνται σε ιωδιοπενικές περιοχές και η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η θυρεοτοξίκωση αποτελεί έξαρση μιας υποκλινικής αυτονομίας του θυρεοειδούς, παρά ενεργοποίηση της νόσου Graves από το ιώδιο.

Δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ θυρεοτοξίκωσης και διάρκειας της θεραπείας με αμιοδαρόνη. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι ασυνήθης μέσα στους πρώτους 3 μήνες και έχει περιγραφεί ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες από τη διακοπή του φαρμάκου, λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής (50 ημέρες).

Η διάγνωση της θυρεοτοξίκωσης χρειάζεται αρκετή προσοχή και προσεκτική ερμηνεία των δοκιμασιών της θυρεοειδικής λειτουργίας. Τα τυπικά συμπτώματα και σημεία του υπερθυρεοειδισμού συνήθως καλύπτονται από την ιδιότητα του φαρμάκου να αποκλείει τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και από τη βαρύτητα της υποκείμενης καρδιοπάθειας. Τα συνήθη ευρήματα είναι η απώλεια βάρους και η καταβολή δυνάμεων, σε ένα ηλικιωμένο άτομο που δεν παρουσιάζει βρογχοκήλη, σημεία υπερκινητικής κυκλοφορίας και ταχυκαρδία, οφθαλμοπάθεια ή ιστορικό προηγούμενης πάθησης του θυρεοειδούς.

Κατά την ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η μεμονωμένη αύξηση της T_4 ορού παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη. Η διάγνωση της θυρεοτοξίκωσης όμως θα στηριχθεί στην αύξηση της T_4 και της T_3 καθώς και στην καταστολή της TSH ορού.

Η θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης από αμιοδαρόνη στηρίζεται στη χορήγηση μεγάλων δόσεων καρβιμαζόλης 20-40 mg, επί ένα έως δύο μήνες οπότε και συνήθως εμφανίζεται κλινική και εργαστηριακή βελτίωση. Στη συνέχεια η δόση ελαττώνεται και η χορήγηση συνεχίζεται για 4 έως 6 μήνες ακόμη, οπότε συνήθως διακόπτεται. Στο χρονικό αυτό διάστημα έχει ολοκληρωθεί η απομάκρυνση του φαρμάκου από το σώμα και η λειτουργία του θυρεοειδούς επανέρχεται στο φυσιολογικό.

3.8 Υποθυρεοειδισμός και λήψη αμιοδαρόνης

Ο υποθυρεοειδισμός περιγράφηκε σε περιοχές που είναι πλούσιες σε ιώδιο. Σε αντίθεση με τη θυρεοτοξίκωση, ο υποθυρεοειδισμός τυπικά επέρχεται νωρίς κατά τη θεραπεία με αμιοδαρόνη και είναι πιο συνήθης σε άτομα με θυρεοειδικά αντισώματα, αντιμικροσωματικά ή αντιθυρεοσφαιρινικά. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι ο υποθυρεοειδισμός σε ορισμένες περιπτώσεις παριστάνει έξαρση της υποκείμενης αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου, ενώ σε άλλες οφείλεται σε αναστολή σύνθεσης και έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών από το ιώδιο.

Η διάγνωση θα στηριχθεί στην ανεύρεση χαμηλών τιμών T_3 και T_4 και αυξημένων τιμών TSH ορού. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ο υποθυρεοειδισμός υποχωρεί ιδίως στις περιπτώσεις με αρνητικά αντισώματα ορού. Στις περισσότερες περιπτώσεις η χορήγηση της αμιοδαρόνης δεν διακόπτεται, αλλά προστίθεται θυροξίνη στις συνήθεις δόσεις, αυξάνοντας βαθμιαία τη δόση ώστε να μην επιδεινωθεί η καρδιοπάθεια.

3.9 Θυρεοτοξίκωση οφειλόμενη σε Θυρεοειδίτιδα

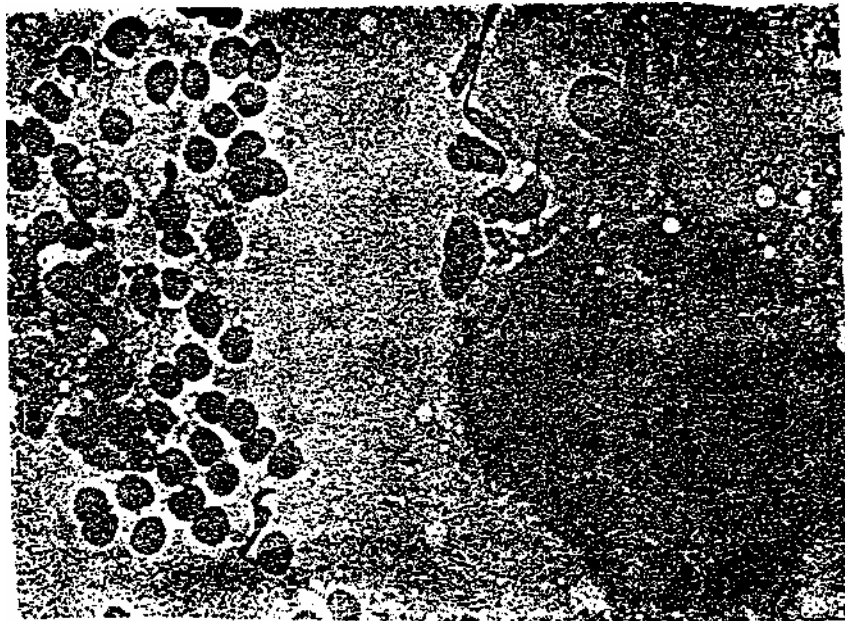
Η κλινική εικόνα της θυρεοτοξίκωσης μπορεί να παρατηρηθεί σε μια φάση της πορείας της υποξείας θυρεοειδίτιδας του De Quervain, της υποξείας λεμφοκυτταρικής ή σιωπηλής ή ανώδυνης θυρεοειδίτιδας, της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό και της θυρεοειδίτιδας του Hashimoto που καλείται “Hashitoxicosis”. Οι κλινικές αυτές καταστάσεις θα περιγραφούν αναλυτικά στα οικεία κεφάλαια.

3.9.1 Υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτις του De Quervain

Η υποξεία θυρεοειδίτις είναι ιογενής νόσος που προσβάλλει το θυρεοειδή αδένα και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πόνο στην περιοχή του θυρεοειδούς αδένα, πυρετό και γενικά φαινόμενα. Από πλευράς θυρεοειδικής λειτουργίας ο ασθενής αρχικά μπορεί να είναι ευ- ή υπερθυρεοειδικός, ενώ κατά την αποδρομή της νόσου μπορεί να εμφανίσει ήπιο υποθυρεοειδισμό.

Η νόσος διαρκεί 6-10 εβδομάδες και μερικές φορές περισσότερο, υποχωρεί

δε αυτομάτως. Ο θυρεοειδής αδένας ψηλαφάται διογκωμένος και εξαιρετικά επώδυνος, η δε ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι πολύ αυξημένη. Η θυρεοτοξίκωση οφείλεται στην καταστροφή των θυρεοειδικών θυλακίων (**Εικόνα 3.12**) και τη έγχυση των ορμονών στην κυκλοφορία, διαρκεί δε περίπου 2-3 εβδομάδες. Ειδική θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης συνήθως δεν χρειάζεται εκτός αν ο ασθενής παρουσιάζει έκδηλη ταχυκαρδία, οπότε χορηγούνται βήτα-αποκλειστές, για βραχύ χρονικό διάστημα. Η νόσος αντιμετωπίζεται με αναλγητικά και γλυκοκορτικοστεροειδή.



Εικόνα 3.12: Υποξεία Θυρεοειδίτιδα (De Quervain's)

Πολυπύρηνο ιστοκυτταρικό γιγαντοκύτταρο. Μικρά εκφυλισμένα θυλακικά κύτταρα με κυτταροπλασματική κενωτότητα (χρώση MCG)

3.9.2 Υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτις (ανώδυνη ή σιωπηλή θυρεοειδίτις)

Η μορφή αυτή μοιάζει με την υποξεία κοκκιωματώδη στην κλινική πορεία και στην αυτόματη υποχώρηση. Ο θυρεοειδής είναι ανώδυνος και δεν έχει ενδείξεις οξείας φλεγμονής. Η θυρεοτοξίκωση είναι ήπια και η πρόσληψη του ¹³¹I από τον αδένες είναι πολύ ελαττωμένη, ενώ οι T₃/T₄ ορού είναι αυξημένες. Ιστολογικώς ο αδένες είναι διηθημένος από λεμφοκύτταρα. Η υπερθυρεοειδική φάση διαρκεί βραχύ διάστημα, μιας έως τριών εβδομάδων και μεταπίπτει σε ευθυρεοειδισμό. Η θυρεοτοξίκωση σπανίως χρειάζεται ειδική θεραπεία διότι υποχωρεί αυτόματα.

3.9.3 Θυρεοειδίτις μετά τοκετό

Εμφανίζεται τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό και αφορά 5-10% των γυναικών στις ΗΠΑ, αλλά άγνωστο ποσοστό στην Ελλάδα. Η νόσος εμφανίζεται με μικρή αλλά σαφή διόγκωση του θυρεοειδούς, στερεάς σύστασης, ανώδυνη και κλινική εικόνα υπό- ή υπερθυρεοειδισμού. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, αντιθυρεοσφαιρινικά και αντιμικροσωμιακά, είναι θετικά στα δύο τρίτα των περιπτώσεων.

Όπως αναφέρθηκε, κατά την κύηση παρατηρείται ανοσοκαταστολή, ενώ μετά τον τοκετό παρατηρείται αντίρροπη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας των φονέων-λεμφοκυτταρων, που έχει ως αποτέλεσμα τη θυρεοειδική βλάβη. Η πορεία της θυρεοτοξίκωσης είναι ήπια και η νόσος υποχωρεί αυτόματα, ενώ μπορεί να διαρκέσει έως ένα χρόνο ή και περισσότερο, οπότε στην περίπτωση αυτή θεωρείται ότι η κύηση απλώς αποκάλυψε προϋπάρχουσα πάθηση του θυρεοειδούς. Κατά κανόνα, η νόσος υποχωρεί και υποτροπιάζει στις επόμενες κυήσεις και τελικώς εξελίσσεται προς μόνιμο υποθυρεοειδισμό.

3.9.4 Θυρεοειδίτις Hashimoto – "Hashitoxicosis"

Είναι σπάνια μορφή υπερθυρεοειδισμού που μοιάζει με τη νόσο του Graves στη βρογχοκήλη και στις αυξημένες τιμές πρόσληψης ^{131}I και T_3/T_4 ορού. Η μόνη διαφορά είναι ότι ο αδένας παρουσιάζει ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, όπως λεμφοκυτταρική διήθηση, ίνωση και ολίγα διευρυμένα θυλάκια. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα στον ορό είναι θετικά σε υψηλό τίτλο. Η νόσος εξελίσσεται σε μεγάλο ποσοστό σε υποθυρεοειδισμό.

3.10 Θυρεοτοξίκωση από αδένωμα της υπόφυσης εκκρίνον TSH

Πρόκειται για σπάνια μορφή θυρεοτοξίκωσης, η οποία οφείλεται σε αδένωμα της πρόσθιας υπόφυσης που εκπορεύεται από τα θυρεοειδοτρόπα κύτταρα. Η διάγνωση θα στηριχθεί αφενός μεν στη συμπτωματολογία του υπερθυρεοειδισμού και αφετέρου στη γνωστή σημειολογία του αδενώματος της υπόφυσης, το οποίο προκαλεί χωροκατακτητικές εκδηλώσεις, όπως κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές και ορμονικές εκδηλώσεις, όπως αμηνόρροια, γαλακτόρροια ή συνυπάρχουσα μεγαλακρία.

Σε αντίθεση με τον πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό, όπου η TSH του ορού είναι πολύ ελαττωμένη, στην προκειμένη περίπτωση είναι μετρίως ή πολύ αυξημένη, ιδιαίτερα αυξημένη είναι η α -υπομονάδα της TSH. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία αποκαλύπτουν την παρουσία του αδενώματος της

υπόφυσης.

Η θεραπεία είναι διπλή, με αντιθυρεοειδικά φάρμακα και διασφηνοειδική υποφυσεκτομή, που κατά κανόνα συνοδεύεται από εξωτερική ακτινοθεραπεία. Το αδένωμα εμφανίζει υποδοχείς σωματοστατίνης και απαντά στη θεραπεία με οκτρεοτίδη.

3.10.1 Θυρεοτοξίκωση και υπερβολική παραγωγή χοριονικής γοναδοτροπίνης

Η μορφή αυτή της θυρεοτοξίκωσης παρατηρείται σε ποσοστό 10-20% των ασθενών με τροφοβλαστικούς όγκους, όπως η καλοήθης μύλη κύηση, το κακόηθες χοριοκαρκίνωμα ή το εμβρυϊκό καρκίνωμα των όρχεων.

Η κλινική εικόνα συνήθως είναι ήπια αλλά μπορεί να είναι και πολύ έντονη, προκαλείται δε από διέγερση του θυρεοειδούς από την υπερέκκριση της χοριονικής γοναδοτροπίνης. Το μόριο της χοριονικής γοναδοτροπίνης έχει ομοιότητες με της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, καταλαμβάνει τους υποδοχείς της TSH στα θυροειδικά κύτταρα και διεγείρει τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

Η παρατηρούμενη αύξηση της λειτουργικότητας του αδένου είναι συνάρτηση των επιπέδων της στον ορό, βρέθηκε δε ότι ασθενείς με Θυρεοτοξίκωση παρουσιάζουν επίπεδα μεγαλύτερα των 300 IU/ml. Η θεραπεία στρέφεται στη χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου που επιφέρει άμεση υποχώρηση του υπερθυρεοειδισμού. Θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού με φάρμακα χορηγείται μόνο για βραχύ διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την εγχείρηση και περιλαμβάνει βήτα-αποκλειστές, ιωδιούχα και ενίοτε καρβιμαζόλη.

3.10.2 Θυρεοτοξίκωση από μεταστατικό καρκίνο θυρεοειδούς

Υπερθυρεοειδισμός δευτεροπαθής σε καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχει περιγραφεί σε σπάνιες περιπτώσεις θυλακιώδους καρκινώματος το οποίο έχει εκτεταμένες μεταστάσεις, μετά ολική θυρεοειδεκτομή. Ο υπερθυρεοειδισμός προκαλείται από τη μεγάλη μάζα του όγκου, που διατηρεί λειτουργική αυτονομία και υπερπαραγάγει θυροξίνη.

Η διάγνωση θα στηριχθεί στην ανεύρεση θερμών εστιών πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου-131, σε περιοχές έξω από την κοίτη του θυρεοειδούς αδένου και στα αυξημένα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ορού. Η θεραπεία συνίσταται στον έλεγχο της θυρεοτοξίκωσης με αντιθυρεοειδικά φάρμακα και στη χορήγηση μεγάλων δόσεων ραδιενεργού ιωδίου.

3.10.3 Εξωγενής λήψη θυρεοειδικών ορμονών

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι σπάνιες περιπτώσεις ατόμων, με διαταραχή της προσωπικότητας, που καταναλίσκουν μεγάλες ποσότητες θυροξίνης με σκοπό να χάσουν σωματικό βάρος. Περιλαμβάνονται όμως και άτομα στα οποία χορηγούνται μεγάλες δόσεις θυροξίνης για τη θεραπεία απλής βρογχοκήλης ή μετά από χειρουργική αφαίρεση οζώδους βρογχοκήλης ή μονήρους ψυχρού όζου.

Στις περιπτώσεις αυτές, όπου είτε η αρχική δόση είναι εσφαλμένη είτε η περιεκτικότητα του σκευάσματος της θυροξίνης δεν είναι η αναγραφόμενη, προκαλείται αρκετά συχνά κλινική εικόνα θυρεοτοξίκωσης, που δημιουργεί εύλογο διαγνωστικό πρόβλημα. Στη θυρεοτοξίκωση από εξωγενή λήψη θυροξίνης, η πρόσληψη ^{131}I από το θυρεοειδή είναι ελαττωμένη, οι T_3/T_4 ορού είναι αυξημένες και η θυρεοσφαιρίνη του ορού είναι χαρακτηριστικά ελαττωμένη. Η τελευταία είναι αυξημένη σε όλες τις άλλες περιπτώσεις του υπερθυρεοειδισμού, όπως η νόσος Graves, σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, φαινόμενο Jod-Basedow, κ.α.

Μια σπάνια αιτία εξωγενούς λήψης θυροξίνης περιγράφηκε στις ΗΠΑ από κατανάλωση κρέατος που περιείχε αδένες βοδιών.

Σπάνια αίτια θυρεοτοξίκωσης

Μεμονωμένες δημοσιεύσεις αναφέρουν υπερθυρεοειδισμό που προέρχεται από υπερλειτουργούντα θυρεοειδικό ιστό σε ωοθήκη (struma ovarii), όπου ανευρίσκονται αυξημένες τιμές T_3/T_4 , με ελαττωμένη πρόσληψη ^{131}I από το θυρεοειδή αδένα, χωρίς όμως ελάττωση της θυρεοσφαιρίνης ορού. Το σπινθηρογράφημα λεκάνης με ραδιενεργό ιώδιο-131 θα αποκαλύψει την υπερλειτουργούσα εστία.

Υπερθυρεοειδισμός έχει περιγραφεί στο σύνδρομο McCune-Albright που χαρακτηρίζεται από πολυοστωτική ινώδη δυσπλασία των οστών, μελάγχρωση του δέρματος, πρώιμη ήβη και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές. Ο υπερθυρεοειδισμός προκαλείται από αυτόνομους υπερλειτουργούντες όζους του θυρεοειδούς αδένα και η όλη πορεία και αντιμετώπιση είναι ανάλογη της οζώδους τοξικής βρογχοκήλης.

3.11 Υποθυρεοειδισμός

Ο γενικός όρος υποθυρεοειδισμός δηλώνει ανεπαρκή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα και ελάττωση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, έχει δε αντικαταστήσει τον παλιότερο όρο μυξοίδημα. Ο τελευταίος χρησιμοποιείται κυρίως για να περιγράψει το αποτέλεσμα της χρόνιας και παρατεταμένης έλλειψης θυρεοειδικών ορμονών που έχει ως αποτέλεσμα

την πρόκληση χαρακτηριστικών αλλοιώσεων της φυσικής εμφάνισης του ατόμου, λόγω βλεννώδους οιδήματος που αναγνωρίζεται εύκολα κλινικώς. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο υποθυρεοειδισμός συμβαδίζει με ατροφία του αδένου, υπάρχουν όμως και καταστάσεις στις οποίες ο αδένου είναι διογκωμένος, λόγω διήθησης ή λόγω υπερβολικής διέγερσης από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη της πρόσθιας υπόφυσης.

Η υπολειτουργία του θυρεοειδή ανάλογα με την ηλικία που εμφανίζεται διαμορφώνει ιδιαίτερη κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται σαν:

- α Υποθυρεοειδισμός των ενηλίκων
- β Νεογνικός υποθυρεοειδισμός
- γ Παιδικός υποθυρεοειδισμός
- δ Γεροντικός υποθυρεοειδισμός

Η ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών στην ενδομήτρια ζωή και στη νεογνική ηλικία έχει δυσμενή επίπτωση στην ωρίμανση του εγκεφάλου και στη σωματική αύξηση και ανάπτυξη. Στην παιδική ηλικία παρατηρείται καθυστέρηση σωματικής αύξησης, ενώ στους ενήλικες η ωρίμανση του εγκεφάλου και η σωματική ανάπτυξη έχουν ολοκληρωθεί και η έλλειψη των ορμονών εκδηλώνεται ως γενική επιβράδυνση των ζωτικών λειτουργιών.

Αιτιολογία

Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός μπορεί να αποτελεί τη φυσική εξέλιξη ορισμένων παθήσεων του θυρεοειδούς ή να είναι το αποτέλεσμα της θεραπευτικής αγωγής που εφαρμόζεται για αυτές, ο δε δευτεροπαθής

προκαλείται από μόνιμη βλάβη του υποθαλάμου και/ή της πρόσθιας υπόφυσης (**Πίνακας 3.6**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6: Αίτια υποθυρεοειδισμού

1. Ελάττωση του θυρεοειδικού παρεγχύματος

- α. Ολική ή μερική αγενεσία θυρεοειδούς (συγγενής)
- β. Θυρεοειδίτις (χρόνια αυτοάνοση, σπανίως μετά υποξεία, σιωπηλή, μετά τοκετό)
- γ. Ακτινοθεραπεία: ραδιενεργό ιώδιο ή εξωτερική ακτινοβολία
- δ. Θυρεοειδεκτομή
- ε. Καρκίνος θυρεοειδούς
- στ. Διήθηση ή εκφύλιση του θυρεοειδούς

2. Φυσιολογικός ή υπερπλαστικός θυρεοειδής

- α. Κληρονομικές ενζυμικές διαταραχές
- β. Έλλειψη ιωδίου
- γ. Λήψη βρογχοκηλογόνων (ιωδιούχα, λίθιο, θειοναμίδες)
- δ. Θυρεοειδίτις Hashimoto
- ε. Κάπνισμα

3. Διαταραχές του υποθαλάμου - υπόφυσης

Έλλειψη TRH ή TSH

4. Περιφερική αντίσταση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών (Σύνδρομο Refetoff)

Οι πιο συχνές παθήσεις του θυρεοειδούς που καταλήγουν σε υποθυρεοειδισμό είναι η Θυρεοειδίτις Hashimoto και η νόσος του Graves μετά θεραπευτική αντιμετώπιση με εγχείρηση ή ραδιενεργό ιώδιο.

Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατόν να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός, συνήθως τον πρώτο ή δεύτερο μήνα μετά την επέμβαση, που αποκαθίσταται βαθμιαίως τους επόμενους μήνες. Εκτός τούτου περίπου 10-20% των ασθενών με νόσο Graves αναπτύσσουν μόνιμο υποθυρεοειδισμό κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την εγχείρηση ή τη λήψη του ραδιενεργού ιωδίου και το ποσοστό αυτό αυξάνει βραδέως κατά τα επόμενα χρόνια. Πρέπει να αναφερθεί ότι πέραν της τραυματικής επίδρασης του ραδιενεργού ιωδίου ή της εγχείρησης, άλλο αίτιο που συμβάλλει στην εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού είναι η ανάπτυξη λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας ή αντισωμάτων που στρέφονται κατά του υποδοχέα της TSH.

Υποθυρεοειδισμός όμως μπορεί να εμφανισθεί σε μια φάση εξέλιξης των άλλων μορφών θυρεοειδίτιδας, όπως της υποξείας κοκκιωματώδους, της λεμφοκυτταρικής ή σιωπηλής και της μετά τον τοκετό.

Στις καταστάσεις αυτές υπάρχει μια αρχική φάση υπερθυρεοειδισμού που ακολουθείται από καταστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας (ελάττωση πρόσληψης του ^{131}I από τον αδένα). Ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε έκχυση T_3/T_4 από τα προσβληθέντα θυλάκια στην κυκλοφορία. Η θυρεοτοξική φάση διαρκεί ποικίλο χρονικό διάστημα, κατά κανόνα υποχωρεί και ο αδένας μεταπίπτει σε υποθυρεοειδική φάση, μέχρις ότου αναλάβει πλήρως. Ο υποθυρεοειδισμός είναι ήπιος, σπάνιως μπορεί να διαρκέσει λίγους μήνες, θεωρείται παροδικός και δεν απαιτεί ισόβια θεραπεία υποκατάστασης (**Πίνακας 3.7**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.7: Καταστάσεις που προκαλούν παροδικό υποθυρεοειδισμό

1. Χορήγηση φαρμάκων (αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ιωδιούχα, λίθιο, άλλα βρογχοκληλογόνα)
2. Υποξεία θυρεοειδίτις De Quervain
3. Λεμφοκυτταρική ή σιωπηλή ή ανώδυνη θυρεοειδίτις
4. Θυρεοειδίτις μετά τοκετό
Έλλειψη TRH ή TSH
5. Μετά χειρουργική επέμβαση νόσου Graves
6. Μετά θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο νόσου Graves
7. Παροδικός νεογνικός υποθυρεοειδισμός (σπάνιος)

Η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό ο οποίος είναι αντιστρέψιμος. Το πιο συχνό αίτιο είναι τα

αντιθυρεοειδικά φάρμακα της ομάδας των θειοναμιδών, που χορηγούνται για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού.

Η χορήγηση ιωδιούχων σκευασμάτων σπανίως μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό. Είναι γνωστό ότι η λήψη μεγάλων ποσοτήτων οδηγεί σε παροδική ελάττωση σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών (φαινόμενο νολτϊ-Οΐζικόπ), που κατά κανόνα αντιρροπείται σε υγιή άτομα.

Πολύ σπανίως, ιδίως όταν το άτομο πάσχει από θυρεοειδίτιδα Η3δΜιποτ.ο ή νόσο Graves μετά χειρουργική θεραπεία ή μετά λήψη θεραπευτικής δόσης ραδιενεργού ιωδίου, αναπτύσσεται υποθυρεοειδισμός ο οποίος υποχωρεί μετά τη διακοπή των ιωδιούχων.

Υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκληθεί από κληρονομικές ενζυμικές διαταραχές, όπως η έλλειψη ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Στις περιπτώσεις, αυτές ο υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται στη νεογνική ή παιδική ηλικία. Μια άλλη σπάνια μορφή υποθυρεοειδισμού είναι η κατάσταση εκείνη η οποία προκαλείται από την αντίσταση των ιστών στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών, η οποία οφείλεται στην ελάττωση του αριθμού ή της λειτουργία των υποδοχέων της T_3 στους πυρήνες των κυττάρων (σύνδρομο Refetoff).

Μικρό ποσοστό των περιπτώσεων υποθυρεοειδισμού οφείλεται σε πάθηση του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, οπότε πέραν της διαφορετικής κλινικής εικόνας ανευρίσκεται φυσιολογική ή ελαττωμένη TSH ορού, σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές T_3/T_4 .

Σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, με οριακά χαμηλές τιμές θυρεοειδικών ορμονών και διαταραχές λιπιδίων στο αίμα. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε θυροξίνη, με απώτερο στόχο την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, χωρίς όμως να αποδειχθεί ότι η θεραπεία αυτή αποδίδει.

Υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin, κατά τα επόμενα χρόνια μετά την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας.

Τέλος, ο καπνός του τσιγάρου συνδέεται με τόσες πολλές ανωμαλίες της θυρεοειδικής λειτουργίας που είναι απίθανο να έχει μονόπλευρη επίδραση στο θυρεοειδή αδέν. Διαπιστώθηκε ότι σε γυναίκες με υποθυρεοειδισμό, το κάπνισμα μειώνει και την θυρεοειδική έκκριση και τη δράση της θυρεοειδικής ορμόνης.

Ανάμεσα σε γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, το κάπνισμα σχετίζεται με ελαττωμένη θυρεοειδική έκκριση, βάσει των χαμηλών τιμών στον ορό ελεύθερης θυροξίνης και υψηλότερων τιμών θυροτροπίνης στους καπνιστές, απ' ότι στους μη καπνιστές, καθώς και με περιφερικές αντιθυρεοειδικές δράσεις σε γυναίκες με βαριά μορφή υποθυρεοειδισμού.

Ένα συστατικό του καπνού είναι τα θειοκυανικά, τα οποία εμποδίζουν

την πρόσληψη ιωδίου και την ορμονική σύνθεση και αυξάνουν την έκκριση του ιωδίου από το θυρεοειδή. Οποτεδήποτε εμφανίζεται ένας ασθενής με θυρεοειδική δυσλειτουργία η πιθανότητα ότι το κάπνισμα προκάλεσε ή τουλάχιστον συνέβαλε σε αυτή, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη.

Γίνεται αποδεκτό ότι οι ποσότητες των θειοκυανικών (SCN), τόσο του καπνού όσο και της τροφής παρουσιάζουν δυσμενείς επιπτώσεις στο θυρεοειδή με συνέπεια την εμφάνιση θυρεοειδοπαθειών.

Μια 20χρονη γιαπωνέζα ανορεκτική ασθενής ανέπτυξε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό ταυτόχρονα με γενικευμένο οίδημα λόγω της υπερβολικής καθημερινής λήψης (40-50 gr) ειδών ζαχαροπλαστικής φτιαγμένα από ανακατεμένα αγριοβότανα, τα οποία τα είχε αντικαταστήσει με φαγητό κατά τις βουλιμικές περιόδους. Το αποτέλεσμα ήταν: TSH = 60,35 mIU/ml, FT3=1,19 pg/ml, FT4=0,48 ng/ml και το βάρος της αυξήθηκε κατά 45 κιλά τους τελευταίους 4 μήνες. Αφού εγκατέλειψε αυτή τη διατροφή η θυρεοειδική λειτουργία επανήλθε στη φυσιολογική και το βάρος της μειώθηκε ταυτόχρονα με την εξαφάνιση του οιδήματος.

Το συμπέρασμα που βγαίνει από τα παραπάνω είναι ότι οι ανορεκτικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό λόγω της υπερβολικής λήψης ιωδίου από υποκατάστατα είδη ζαχαροπλαστικής.

Επιδημιολογία

Ο ιδιοπαθής υποθυρεοειδισμός είναι συχνό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη, η ακριβής όμως συχνότητα στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή. Στην επιδημιολογική έρευνα που έγινε στο Wickham, της βορειοανατολικής Αγγλίας, βρέθηκε ότι εμφανής υποθυρεοειδισμός, με χαμηλή τιμή θυροξίνης και αυξημένη τιμή TSH στον ορό, υπήρχε σε 14 στις 1.000 γυναίκες και σε λιγότερο από 1 σε 1.000 άνδρες.

Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 57 χρονών (εύρος 30-76 χρονών). Η μελέτη αυτή έγινε σε περιοχή χωρίς ιωδιοπενία και πρέπει να τονισθεί ότι ο υποθυρεοειδισμός σε ιωδιοπενικές περιοχές είναι περισσότερο αυξημένος. Σε τέτοιες περιοχές, στις οποίες δεν κατατάσσεται σήμερα η χώρα μας, η ανεύρεση αυξημένης TSH στον ορό ανέρχεται σε 50% του πληθυσμού και ο κρετινισμός ανέρχεται από 1 έως 10% του πληθυσμού. Μια ειδική κατηγορία υποθυρεοειδισμού είναι ο "αντιρροπούμενος υποκλινικός", κατά τον οποίο υπάρχει μικρή αύξηση της TSH ορού με φυσιολογικές τιμές T₃/T₄ ορού και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Μικρό ποσοστό, έως 2% κατ' έτος, αυτών των ασθενών θα εξελιχθεί σε μόνιμο υποθυρεοειδισμό.

Κλινική εικόνα

Η αναγνώριση ασθενών με πλήρη κλινική εικόνα υποθυρεοειδισμού στην πράξη είναι ευχερής. Η εγκατάσταση όμως της νόσου είναι εξαιρετικώς βραδεία και κατά κανόνα χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να αναπτυχθεί όλο το κλινικό φάσμα.

Σε μια αρχική φάση μερικής έκπτωσης της λειτουργίας του θυρεοειδούς, ο ασθενής παραπονείται για μη ειδικά συμπτώματα, όπως λήθαργο, κόπωση και οίδημα προσώπου, τα οποία σπανίως αποδίδονται στην επερχόμενο υποθυρεοειδισμό. Σε αυτή την πρώιμη φάση, είναι δυνατόν να υπάρχει υπερχοληστεριναιμία η οποία αντιμετωπίζεται εσφαλμένως με δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή.

Με την πάροδο των μηνών, τα συμπτώματα και σημεία επιτείνονται και ο ασθενής παραπονείται για βρόγχος φωνής, ξηρότητα δέρματος, αίσθημα αδικαιολόγητου ψύχους ή για φαινομενικώς άσχετα ενοχλήματα όπως η δακρύρροια, η βαρηκοΐα, η υπνηλία σε αδικαιολόγητες στιγμές της ημέρας, η δυσκοιλιότητα, κ.α. Είναι χαρακτηριστικό ότι η διάγνωση ή "μπαίνει με την πρώτη ματιά" ή ο ιατρός αντιμετωπίζει το επιμέρους πρόβλημα του ασθενούς χωρίς να το εντάσσει στη γενικότερη διάγνωση.

Στην ολοκληρωμένη κλινική εικόνα, οι ασθενείς παραπονούνται για ξηρότητα δέρματος, μικρή αύξηση του σωματικού βάρους, δυσανεξία στο ψύχος, οιδαλέα όψη, ελάττωση εφίδρωσης, μυϊκούς πόνους, δυσκοιλιότητα, βρόγχος φωνής, μηνορραγίες, κώφωση και δυσχέρεια συγκέντρωσης. Η κατάσταση επιδεινώνεται συνεχώς και εξελίσσεται μέχρι μυξοιδηματικού κώματος, το οποίο προκαλείται κατά κανόνα από κάποιο εκλυτικό αίτιο. Στα υπερήλικα άτομα, τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού μπορεί εσφαλμένως να αποδοθούν στο γήρας (**Εικόνα 3.13**). Η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να προκαλέσει τα εξής συμπτώματα και σημεία, από τα επιμέρους συστήματα.



Εικόνα 3.13: Πρόσωπο ασθενή με γεροντικό υποθυρεοειδισμό

Δέρμα

Η επιδερμίδα παρουσιάζεται ατροφική με υπερκεράτωση. Το χόριο διηθείται από πολυσακχαρίδες, υαλουρονικό οξύ και θειική χονδροϊτίνη, υπάρχει δε

κατακράτηση ύδατος. Το δέρμα παρουσιάζει αγγειοσύσπαση που έχει ως αποτέλεσμα ελάττωση της θερμοκρασίας και ωχρότητα. Οι αλλοιώσεις αυτές κάνουν το δέρμα να φαίνεται ξηρό και τραχύ. Οι τρίχες και τα νύχια είναι εύθρυπτα. Η απώλεια του τριχωτού της κεφαλής είναι συχνή αλλά διορθώνεται με τη χορήγηση θυροξίνης.

Γαστρεντερικό σύστημα

Υπάρχει πάντα μικρή αύξηση του σωματικού βάρους, που αποδίδεται στην ελάττωση του βασικού μεταβολισμού, χωρίς όμως να παρατηρείται υπερβολική παχυσαρκία. Η γαστρική έκκριση είναι ελαττωμένη και στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών παρατηρούνται αντιποιχωματικά αντισώματα, ενώ σε ποσοστό 10% αναπτύσσεται αναιμία τύπου Biermer. Ο εντερικός περισταλτισμός είναι ελαττωμένος και υπάρχει χαρακτηριστική δυσκοιλιότητα που μπορεί να φθάσει μέχρι παραλυτικού ειλεού.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Παρατηρείται βραδυκαρδία και διάταση της καρδιάς που οφείλεται σε διάμεσο οίδημα ή συσσώρευση περικαρδιακού υγρού. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατηρείται ελάττωση των επαγμάτων QRS και T που διορθώνονται με τη θεραπεία.

Αιμοδυναμικώς υπάρχει ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του όγκου παλμού, της κατανάλωσης οξυγόνου, ενώ παράλληλα υπάρχει ελάττωση της περιεκτικότητας του 2,3-διφωσφορογλυκερικού των ερυθρών αιμοσφαιρίων που ελαττώνει την απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς.

Οι αλλοιώσεις αυτές είναι ασυπτωματικές στον υγιή ασθενή, αλλά επιβαρύνουν σημαντικά τυχόν συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Δεν είναι γνωστό αν οι μεταβολές των λιπιδίων του ορού των υποθυρεοειδικών ασθενών συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου. Αντίθετα, είναι γνωστό ότι η χορήγηση θυροξίνης αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου του καρδιακού μύος, έτσι ώστε ο υποθυρεοειδικός ασθενής με στεφανιαία νόσο να μην μπορεί να ανεχθεί πλήρη θεραπεία υποκατάστασης.

Αίμα

Η αναιμία είναι σταθερό και χαρακτηριστικό εύρημα των υποθυρεοειδικών ασθενών και οφείλεται στην έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών η οποία προκαλεί ανεπάρκεια ορισμένων ή όλων των στοιχείων της παραγωγής ερυθρών, της ερυθροποιητίνης, του σιδήρου, της βιταμίνης B₁₂ και του φολικού οξέος.

Νευρομυϊκό σύστημα

Σε αντίθεση με άλλους ιστούς, η κατανάλωση οξυγόνου από τον εγκέφαλο του ενήλικα δεν εξαρτάται από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Υπάρχει όμως ελάττωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών, που παρατηρούνται στο βαρύ υποθυρεοειδισμό. Πρακτικώς όλοι οι τύποι των ψυχικών συνδρομών μπορούν να παρατηρηθούν στον υποθυρεοειδισμό.

Παρατηρείται μια γενική καταστολή των εγκεφαλικών λειτουργιών και το άτομο χαρακτηρίζεται από βραδυψυχισμό, νωθρότητα αντιδράσεων, αδυναμία συγκέντρωσης, έλλειψη ψυχικής διάθεσης και "κεφιού" και συνεχή υπνηλία. Χαρακτηριστική είναι η κατάθλιψη, η οποία παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς και μπορεί να προσλάβει βαριά μορφή, χωρίς να υπάρχει αναλογία με τη βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού.

Ψυχωσικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε 40% περίπου των ασθενών και υποχωρούν με τη χορήγηση θυροξίνης. Ορισμένοι ασθενείς μπορούν να εμφανίσουν μανία, που αποκαλείται "μυξοιδηματική τρέλα" και χαρακτηρίζεται από διέγερση, εχθρική συμπεριφορά και υπερκινητικότητα. Σε ορισμένες περιπτώσεις περιγράφηκε μανία μετά ταχεία χορήγηση σχετικά μεγάλων δόσεων θυροξίνης, που υποχωρεί με την προσαρμογή της δόσης.

Νευρομυϊκά συμπτώματα παρατηρούνται στους μισούς περίπου ασθενείς, το κυριότερο δε είναι η βραδύτητα της σύσπασης και χαλάρωσης των μυών.

Η βραδεία επαναφορά του άκρου ποδός κατά την πλήξη του αχίλλειου τένοντος χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για τη διάγνωση της νόσου, η αξία όμως του ευρήματος περιορίσθηκε διότι παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις. Αυτόματες μυϊκές κράμπες είναι συχνές στους υποθυρεοειδικούς, είναι δε νευρικής προέλευσης και δεν οφείλονται σε διαταραχή της μυϊκής χάλασης. Το ένζυμο κρεατινοφωσφοκινάση είναι αυξημένο σε ποσοστό 90% των υποθυρεοειδικών ασθενών, λόγω ελαττωμένης μεταβολικής κάθαρσης. Περίπου 25% των ασθενών θα αναπτύξουν μυοπάθεια των εγγύς μυών που συνοδεύονται από πόνο και δυσκαμψία.

Αναπνευστικό σύστημα

Υπάρχει ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας, με επιπτόλαιες και βραδείες αναπνοές, καθώς και ελαττωμένη απάντηση στην υποξία και στην υπερκαπνία. Οι διαταραχές αυτές δεν έχουν κλινική αξία στις συνήθεις περιπτώσεις, επιδεινώνονται όμως και καθίστανται καθοριστικές στην εμφάνιση του μυξοιδηματικού κώματος.

Νεφροί

Η ελάττωση του όγκου παλμού ελαττώνει τη νεφρική λειτουργία. Δυνατόν να παρατηρηθεί ελάττωση της κάθαρσης ελεύθερου ύδατος. Σε βαριά ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί υπονατριαιμία, η οποία μπορεί να οφείλεται στην απρόσφορη έκκριση βαζοπρεσσίνης.

Αναπαραγωγικό σύστημα

Σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας είναι συχνή η εμφάνιση μητρορραγιών, εμφανίζουν δε ελαττωμένη γονιμότητα και αύξηση των πρώιμων αποβολών.

Διάγνωση

Στις τυπικές περιπτώσεις, η κλινική εικόνα είναι σαφής και απαιτείται απλή επιβεβαίωση της διάγνωσης, η οποία θα επιτρέψει την έναρξη της θεραπείας. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση στηρίζεται στη χαρακτηριστική βιοχημική εικόνα της ελαττωμένης T_3 και T_4 και της αυξημένης TSH ορού. Η ελάττωση της T_4 είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης. Κατά την ερμηνεία μιας ελαττωμένης τιμής πρέπει να αποκλείονται τρεις καταστάσεις:

- η συγγενής ελάττωση της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη (TBG),
- η θεραπεία με ανδρογόνα που ελαττώνει την TBG και
- η συνύπαρξη χρόνιας μη θυρεοειδικής πάθησης που τείνει να ελαττώσει τα επίπεδα της ολικής θυροξίνης.

Η μέτρηση της ελεύθερης θυροξίνης (FT_4) βοηθά στη διάκριση αυτών των καταστάσεων. Η μέτρηση της T_3 δεν αντανakλά πάντοτε τη θυρεοειδική λειτουργία. Η T_3 μπορεί να είναι ελαττωμένη λόγω ελάττωσης της TBG ή λόγω ελαττωμένης μετατροπής της T_4 σε T_3 όπως συμβαίνει σε πολλές χρόνιες συστηματικές παθήσεις ή σε παρατεταμένη νηστεία.

Η αύξηση της TSH σε συνδυασμό με την ελάττωση της T_4 επιβεβαιώνει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού. Αντίθετα, στο δευτεροπαθή, λόγω πάθησης του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, τη TSH θα είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη.

Η έλλειψη αύξησης της TSH μετά χορήγηση TRH θα επιβεβαιώσει τη δευτεροπαθή φύση του υποθυρεοειδισμού. Υπενθυμίζεται ότι η έκκριση της TSH ρυθμίζεται από τα επίπεδα της T_4 ορού και ότι μικρές μεταβολές, 10-20% προκαλούν αύξηση της έκκρισης της TSH.

Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα πρέπει πάντοτε να προσδιορίζονται διότι είναι θετικά στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, που είναι και η πιο συχνή αιτία του ιδιοπαθούς υποθυρεοειδισμού. Οι άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό έχουν ανάλογη κλινική εικόνα και σημειολογικά ευρήματα

που υποβοηθούν τη διάγνωση. Στην **Εικόνα 3.14** φαίνεται ο παιδικός υποθυρεοειδισμός.



Εικόνα 3.14: Εικόνα παιδικού υποθυρεοειδισμού που θεραπεύτηκε ατελώς μέχρι την ηλικία των 22 ετών. Παρατηρείται η αναστολή της αναπτύξεως (ύψος 131 εκ.), ο κανονικός κορμός, τα βραχέα άκρα, η κανονική επέλευση της ήβης. Δεξιά το προσωπίο της ασθενούς για να φανεί η εμβάθυνση της βάσης της μύτης

Θεραπεία

Το πρώτο μέλημα κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής είναι να τεθεί η διάγνωση με βεβαιότητα χωρίς να μείνουν αμφιβολίες που δημιουργούνται από εσφαλμένες εργαστηριακές εξετάσεις.

Οι λόγοι είναι δύο, πρώτον ότι στον ιδιοπαθή υποθυρεοειδισμό η θεραπεία υποκατάστασης είναι ισόβια και δεύτερον ότι εάν ο υποθυρεοειδισμός είναι δευτεροπαθής, στο πλαίσιο του υποϋποφυσισμού, θα χρειασθεί χορήγηση υδροκορτιζόνης για τη συνυπάρχουσα επινεφριδική ανεπάρκεια, η οποία θα καταστεί έκδηλη, μετά τη διόρθωση του υποθυρεοειδισμού.

Τα παλιότερα χρόνια χρησιμοποιήθηκαν αποξηραμένα παρασκευάσματα θυρεοειδούς αδένων ζώων ή θυρεοσφαιρίνης. Τα τελευταία όμως χρόνια χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά συνθετική νατριούχου-L-θυροξίνη. Η τελευταία έχει το βασικό πλεονέκτημα ότι παρασκευάζεται σε υψηλούς βαθμούς καθαρότητας, γεγονός που επιτρέπει τιτλοποίηση της δόσης και σταθερά επίπεδα T_4 και T_3 στο αίμα, σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Είναι γνωστό ότι μεγάλο μέρος της ημερήσιας παραγωγής T_3 προέρχεται από την ενδοκυττάρια μετατροπή της T_4 σε T_3 . Η χορήγηση ως εκ τούτου T_4 επιτρέπει στους περιφερικούς ιστούς να καθορίσουν το ρυθμό μετατροπής σε T_3 , βάσει των μεταβολικών αναγκών, δεδομένου ότι η T_3 είναι η κύρια ορμόνη η οποία είναι και υπεύθυνη για τη βιολογική δραστηριότητα της θυροξίνης.

Η χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν T_4 και T_3 έχει το μειονέκτημα ότι περιέχουν μεγάλες ποσότητες T_3 , που δημιουργούν υψηλές πυκνότητες T_3 στο αίμα σε σχέση προς T_4 , οι οποίες κυμαίνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια του 24ώρου, γεγονός που δεν είναι φυσιολογικό.

Η αρχική δόση της L-θυροξίνης και ο ρυθμός αύξησης της δοσολογίας καθορίζονται από την ηλικία του ασθενούς, τη βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού, την συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων και τη σχετικώς βραδεία μεταβολική κάθαρση της ορμόνης. Η ημιπερίοδος ζωής της θυροξίνης είναι περίπου έξι ημέρες και παρατείνεται σημαντικά, επί υποθυρεοειδισμού. Σε νέα και υγιή άτομα με υποθυρεοειδισμό, μπορεί να χορηγηθεί αρχικώς το μισό της πλήρους δόσης υποκατάστασης.

Η βιοχημική επιβεβαίωση του ευθυρεοειδισμού δεν είναι τόσο απλή όσο φαίνεται εκ πρώτης όψεως. Μετά χορήγηση της πλήρους δόσης υποκατάστασης, η μέτρηση της T_4 του ορού είναι συνήθως αυξημένη ή στα ανώτερα όρια του φυσιολογικού, λόγω της παρατεταμένης ημιπεριόδου ζωής της ορμόνης. Αντίθετα, η T_3 βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια και θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η επάρκεια της υποκατάστασης στηρίζεται κυρίως στην ελάττωση της αυξημένης TSH στα φυσιολογικά επίπεδα ή και κάτω από αυτά. Η καταστολή της TSH επέρχεται λόγω του γνωστού μηχανισμού αλληλορύθμισης που υπάρχει ανάμεσα στην TSH και στις θυρεοειδικές ορμόνες.

Τα θυρεοειδοτρόπα όμως κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία, η οποία διαφέρει από τους υπόλοιπους ιστούς. Η άποψη αυτή στηρίχθηκε κυρίως σε πειραματικά δεδομένα από τα οποία προέκυψε ότι τα θυρεοειδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης διαθέτουν υψηλότερο αριθμό T_3 -υποδοχέων στον πυρήνα από ότι το ήπαρ και οι νεφροί.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν τόσο επάνω στους οστεοβλάστες, διεγείροντας την παραγωγή οστεοκαλσίνης και αλκαλικής φωσφατάσης, όσο και στους οστεοκλάστες διεγείροντας την απορρόφηση τόσο του συμπαγούς όσο και του σπογγώδους οστού. Σε περίσσεια T_4 επικρατεί η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Οι επιπτώσεις στο ήπαρ είναι λειτουργικές και εκδηλώνονται με μικρή αύξηση ορισμένων ενζύμων, χωρίς όμως να προκαλούνται ιστολογικές αλλοιώσεις. Για τους λόγους που εξετάστηκαν παραπάνω, η δόση της T_4 πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε η TSH του ορού, προσδιοριζόμενη με ευαίσθητες μεθόδους, να ευρίσκεται στα φυσιολογικά όρια, αλλά όχι κάτω από αυτά.

Μετά τη διαμόρφωση της τελικής δόσης υποκατάστασης, η χορήγηση της είναι ισόβια και η δοσολογία παραμένει αναλλοίωτη, εκτός ειδικών περιπτώσεων, όπως στην κύηση, όπου απαιτείται μικρή αύξηση και στους υπερήλικες όπου απαιτείται ελάττωση αυτής. Μια άλλη κατάσταση είναι σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό μετά χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 για τη θεραπεία της νόσος Graves. Στις περιπτώσεις αυτές, οι μισοί περίπου ασθενείς έχουν φυσιολογική τιμή T_4 και αυξημένη TSH, η κατάσταση δε χαρακτηρίζεται ως αντίρροπου μένος υποθυρεοειδισμός. Οι ασθενείς αυτοί, τις περισσότερες φορές, αναπτύσσουν κατά τα επόμενα χρόνια πλήρη κλινική εικόνα υποθυρεοειδισμού.

Στους ασθενείς αυτούς χρειάζεται η μισή περίπου δόση T₄, διότι το κολόβωμα του θυρεοειδούς που παρέμεινε εξακολουθεί να λειτουργεί αυτόνομα, διεγερόμενο από τα αντισώματα που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH. Τέλος, σε ασθενείς με καρδιακή νόσο είναι δυνατόν να χορηγηθούν μονίμως μικρότερες δόσεις 0,05-0,075 mg, προκειμένου να αποφευχθεί επιδείνωση της πάθησης της. Σε ασθενείς με ενεργό στεφανιαία ανεπάρκεια, η οποία ενδέχεται να επιδεινωθεί από τη χορήγηση πλήρους θεραπείας υποκατάστασης, έχουν διενεργηθεί εγχειρήσεις επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, που επιτρέπουν τη χορήγηση πλήρους δόσης.

3.12 Μυξοιδηματικό κώμα

Μυξοιδηματικό κώμα καλείται ακραία κατάσταση του υποθυρεοειδισμού κατά την οποία οι σωματικές και εγκεφαλικές λειτουργίες του οργανισμού μειώνονται σε βαθμό που ο ασθενής πέφτει σε κώμα.

Το μυξοιδηματικό κώμα εμφανίζεται σε παραμελημένες και αδιάγνωστες καταστάσεις υποθυρεοειδισμού, σε ηλικιωμένα συνήθως άτομα, λόγω της διαγνωστικής δυσκολίας της νόσου στη μεγάλη ηλικία. Τα περισσότερα κρούσματα αφορούν γυναίκες ηλικίας 60-70 ετών. Εκλυτικοί παράγοντες του κώματος είναι οι λοιμώξεις (ιδίως η πνευμονία), η έκθεση στο ψύχος (μεγαλύτερη συχνότητα τον χειμώνα), οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα τραύματα, η χρήση ψυχοφαρμάκων. Το κώμα επέρχεται απότομα ή ύστερα από ένα στάδιο λήθαργου.

Κλινική εικόνα

Ο ασθενής εμφανίζεται σε κωματώδη κατάσταση με υποθερμία, υποαερισμό και βραδυκαρδία και σημειολογικά ευρήματα υποθυρεοειδισμού με ανάλογο ιστορικό.

Η **υποθερμία** είναι συχνή και η θερμοκρασία είναι χαμηλότερη από 32°C, έως 24°C, ενώ οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ρίγος. Παρουσιάζουν υποαερισμό με κατακράτηση CO₂ και υποξαιμία. Από το **καρδιαγγειακό σύστημα** υπάρχει βραδυκαρδία, χαμηλό δυναμικό στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γενικευμένες αλλοιώσεις του διαστήματος S-T, παράταση του QT, υπόταση και περικαρδιακό υγρό. Είναι δυνατόν επίσης να παρατηρείται υπογλυκαιμία και υπονατριαιμία.

Η **διάγνωση** θα βασισθεί στο ιστορικό και στην κλινική εξέταση, διότι ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών T₃, T₄ και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH συνήθως καθυστερεί και η κατάσταση του ασθενούς επιβάλλει άμεση θεραπεία. Στην πράξη, οι ελαττωμένες τιμές T₃, T₄ και η αυξημένη TSH ορού επιβεβαιώνουν την κλινική διάγνωση εκ των υστέρων.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση χαρακτηρίζεται ως επείγον πρόβλημα και η νοσηλεία πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πρωταρχικό μέλημα είναι η μηχανική αναπνευστική υποστήριξη του ασθενούς, η οποία πολλές φορές παρατείνεται έως 2-3 εβδομάδες, παρά τη βελτίωση της συνείδησης που επέρχεται τη δεύτερη - τρίτη ημέρα.

Στις πιο πολλές περιπτώσεις παρατηρείται βαριά υπονατριαιμία (105-120 mEq/l), η οποία συμβάλλει στο κώμα και επιβάλλει περιορισμό της χορήγησης υγρών. Εάν η υπονατριαιμία είναι σημαντική, μπορεί να χορηγηθεί μικρή ποσότητα υπερτόνου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (50-100 ml, 3% NaCl) μαζί με 40 mg φρουσεμίδης. Η υποθερμία πρέπει να αντιμετωπίζεται προσεκτικά διότι η υπερβολική θέρμανση του ατόμου, μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή και πτώση των περιφερικών αντιστάσεων.

Η υπόταση αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών, υδροκορτιζόνης σε δόσεις 100-250 mg ανά 6ωρο και σε σπάνιες περιπτώσεις αγγειοσυσπαστικής ουσίας, κατά προτίμηση ντοπαμίνης. Η υδροκορτιζόνη χορηγείται για 7-10 ημέρες και στη συνέχεια ελαττώνεται, με βάση την κλινική απάντηση.

Το πιο επίμαχο θέμα είναι η δόση και η οδός χορήγησης T_4 , διότι στηρίζεται περισσότερο σε θεωρητικά δεδομένα και λιγότερο σε κλινικά, καθόσον ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε είναι πολύ μικρός. Χορηγείται L- T_4 σε μεγάλη εφάπαξ δόση 500 μg, ενδοφλεβίως. Η χορήγηση της από το στόμα ή διαρινικού καθετήρα δεν ενδείκνυται, διότι η απορρόφηση της από το γαστρεντερικό σωλήνα δεν είναι εξασφαλισμένη. Το σκεύασμα της ενδοφλέβιας T_4 διατίθεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση και πρέπει να υπάρχει στις μονάδες εντατικής θεραπείας όλων των νοσοκομείων. Οι επόμενες ενδοφλέβιες δόσεις συντήρησης είναι 50 μg T_4 και χορηγούνται από το στόμα, μόλις η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέψει.

Η σύγχρονη χορήγηση T_3 συνιστάται από ορισμένους, με βάση τη γνώση ότι λόγω της συνυπάρχουσας βαριάς γενικής κατάστασης του ασθενούς, η περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3 ενδέχεται να είναι μειωμένη. Παρά ταύτα, σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης T_3 δεν διατίθεται στη χώρα μας.

3.13 Κρετινισμός - Συγγενής Υποθυρεοειδισμός

Ο όρος κρετινισμός χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει παιδιά με υποθυρεοειδισμό (**Εικόνα 3.15**) και βρογχοκήλη, που γεννιούνται σε ιωδιοπενικές περιοχές με ενδημική βρογχοκήλη. Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν πνευματική καθυστέρηση, κοντό ανάστημα, χαρακτηριστική οιδαλέα όψη προσώπου και άκρων, ενίοτε δε είναι κωφάλαλα και έχουν σημεία βλάβης της



πυραμιδικής οδού.

Εικόνα 3.15: Παιδί με βρογχοκήλη από έλλειψη ιωδίου. Διακρίνεται η διόγκωση στο λαιμό

Αργότερα ο όρος επεκτάθηκε και σήμερα χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον υποθυρεοειδισμό ο οποίος αρχίζει στην ενδομήτρια ζωή (συγγενής υποθυρεοειδισμός) και εκδηλώνεται στη νεογνική ηλικία¹² (**Εικόνα 3.16**).



Εικόνα 3.16: Μια περίπτωση κρετινισμού πριν από τη θεραπεία (αριστερά) και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία (μέση). Η πάθηση διαπιστώθηκε νωρίς και πήρε εκχύλισμα θυρεοειδούς, απέφυγε τη βαριά πνευματική και σωματική καθυστέρηση

που μπορεί να προκαλέσει ο κρετινισμός. Αυτό το 7χρονο παιδί (δεξιά) είναι μικροκαμωμένο για την ηλικία του εξαιτίας υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα

Αιτιολογία

Υπάρχουν τέσσερις ομάδες αιτίων που προκαλούν συγγενή υποθυρεοειδισμό:

1. Η δυσγενεσία του θυρεοειδούς (75%)
2. Οι κληρονομικές ενζυμικές ανεπάρκειες (10%)
3. Η ανεπάρκεια TSH υποθαλαμικής ή υποφυσικής αιτιολογίας (5%)
4. Ο παροδικός υποθυρεοειδισμός, προκαλούμενος από τη λήψη ιωδιούχων φαρμάκων ή αντισωμάτων της μητέρας (10%).

Η δυσγενεσία του θυρεοειδούς είναι η πιο συχνή αιτία συγγενούς υποθυρεοειδισμού και περιλαμβάνει την απλασία, την εκτοπία και την υποπλασία του αδένα. Είναι δύο φορές πιο συχνή στα θήλεα από ότι στα άρρενα νεογνά. Η διαταραχή θεωρείται τυχαία διαμαρτία διάπλασης του αδένα και δεν υπάρχει κανένα υπεύθυνο γνωστό αίτιο. Οι μητέρες αυτών των νεογνών παρουσιάζουν υψηλότερο τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, τα οποία όμως δεν θεωρούνται υπεύθυνα για τη διαταραχή.

Στην **εκτοπία του αδένα**, ο θυρεοειδής είναι γλωσσικός ή υπογλώσσιος, σε 75% δε των περιπτώσεων δεν υπάρχει υγιής ιστός στη θέση του. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι οι αδένες αυτοί έχουν αυξημένη συχνότητα εξαλλαγής σε κακοήθεια. Η TSH του ορού είναι αυξημένη, ενώ η T₄ είναι ελαττωμένη ή στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού.

Η δεύτερη κατηγορία αιτίων περιλαμβάνει τις **κληρονομικές ενζυμικές ανεπάρκειες (δυσορμονογένεση)**, οι οποίες μεταβιβάζονται κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και στις οποίες υπάρχει διαταραχή σύνθεσης των T₃ και T₄. Το νεογνό εμφανίζεται με υποθυρεοειδισμό, μετά ή άνευ βρογχοκήλης, αλλά είναι δυνατόν να υπάρχει και ευθυρεοειδισμός με βρογχοκήλη (**Πίνακας 3.8**). Η διάγνωση στηρίζεται στη διαπίστωση της βρογχοκήλης και σε ειδικές δοκιμασίες των διαφόρων σταδίων σύνθεσης της θυροξίνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.8: Κληρονομικές διαταραχές σύνθεσης και δράσης των θυρεοειδικών ορμονών

Διαταραχή	Κληρονομικότητας	Βρογχοκήλη	Πλάσμα T ₄ TSH	Πρόσληψη ¹³¹ I	Άλλοι χαρακτήρες
Ελάττωση μεταφορός κωδίου	Υπολειπόμενος σωματικός	+	↓ κφ ή ↓	↓	Έλλειψη κωδίου στο σialo-στόμαχο Έλλειψη απάντησης στην TSH
Διαταρ. οργανοποίησης (έλλειψη υπεροξειδάσης)	-	+	κφ ή ↓ κφ ή ↓	↑	Θετική δοκιμασία υπερχλωρικών Πνευματική καθυστέρηση
Σύνδρομο Pendred (1-3/100.000 παιδιά)	-	+	κφ ή ↓ κφ ή ↓	↑	Ήπια διαταραχή οργανοποίησης Κώφωση από βλάβη νεύρου
Έλλειψη οιοκωδινάσης κωδοτυροσινών	-	+	κφ ή ↓ κφ ή ↓	↑	Ένεση ¹³¹ IOT και ¹³¹ MIT- Αυτοόσια αποβολή στα ούρα Κίνδυνος εξαλλαγής
Διαταραχή σύνθεσης-μεταφορός θυρεοσφαιρίνης	-	+	κφ ή ↓ κφ ή ↓	↑	Διάγνωση εξ αποκλεισμού PBI ορού > T ₄ ορού
Έλλειψη απάντησης στην TSH	- (-)	όχι	↓ ↑	↓	Έλλειψη απάντησης στην TSH Πνευματική καθυστέρηση
Αντίσταση στη θυροξίνη	- (-)	+	↓ κφ	↑	Γενικευμένη ιστική αντίσταση Εκλεκτική υποφυσιακή ή περιφερική Αύξηση T ₃ T ₄ και TSH

Από πρακτικής πλευράς, οι δύο παραπάνω ομάδες αιτίων καταλήγουν σε υποθυρεοειδισμό που απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης με T₄ και φαινομενικά δεν υπάρχει ανάγκη ακριβούς διάγνωσης. Εντούτοις, η πρώτη κατηγορία αιτίων, της δυσγενεσίας του θυρεοειδούς είναι τυχαία συγγενής διαμαρτία τη διάπλασης του αδένου, ενώ η δεύτερη αφορά κληρονομούμενες διαταραχές, για τις οποίες χρειάζεται γενετική καθοδήγηση από τον θεράποντα ιατρό.

Η οργανική ανεπάρκεια της TSH είναι σπάνια, παρατηρείται με συχνότητα 1:50.000 έως 1:150.000, και οφείλεται σε ανώμαλη ανάπτυξη του υποθαλάμου και/ή της υπόφυσης, σε λειτουργικό υποϋποφυσισμό, σε μεμονωμένη ανεπάρκεια της TSH, σε οικογενή απλασία της υπόφυσης, σε οικογενή έλλειψη του τουρκικού επιπέου, σε οικογενή πανυποφυσισμό και σε οικογενή ανεπάρκεια της TSH. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούν χαμηλή T₄ ορού με ελαττωμένη TSH ορού. Η ανεύρεση χαμηλής ελεύθερης T₄ αποκλείει το ενδεχόμενο ανεπάρκειας της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη, ως αίτιο υποθυροξιναιμίας. Η σύγχρονη μέτρηση GH και ACTH/κορτιζόλης θα δείξει τον πανυποφυσισμό, κύρια κλινική εκδήλωση του οποίου είναι η υπογλυκαιμία. Η αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού είναι ίδια, όπως του πρωτοπαθούς, με την προσθήκη των άλλων υποφυσιακών ορμονών ή των ορμονών των περιφερικών αδένων.

Ο παροδικός υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει διάφορες καταστάσεις που φαίνονται στον **Πίνακα 3.9**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.9: Παροδικός υποθυρεοειδισμός στο νεογνό

-
1. Παροδική υποθυροξιναιμία (υποθαλαμική ανωριμότητα ή προωρότητα)
 2. Παροδικός υποθυρεοειδισμός
 - α) παροδική ιωδιοπενία του νεογνού
 - β) βρογχοκηλογόνα φάρμακα
 - γ) αντισώματα κατά του υποδοχέα TSH
 3. Παροδική υπερθυρεοτροπιναιμία (αύξηση TSH)
-

Η παροδική υποθυροξιναιμία οφείλεται σε ατελή ωρίμανση του υποθαλάμου, παρατηρείται σε 25% όλων των πρόωρων και χαρακτηρίζεται από χαμηλή T_4 και φυσιολογική TSH. Η ελεύθερη T_4 των φυσιολογικών νεογνών είναι διπλάσια των ενηλίκων, ενώ στα πρόωρα είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Ειδική θεραπευτική αγωγή δεν χορηγείται, διότι η διαταραχή αποκαθίσταται αυτομάτως.

Η λήψη βρογχοκηλογόνων φαρμάκων από τη μητέρα, ιωδιούχων ή θειοναμικών, πρέπει πάντοτε να εξετάζεται στις περιπτώσεις που το νεογνό παρουσιάζει βρογχοκήλη. Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς δείχνει αυξημένη πρόσληψη, ενώ δεν απεικονίζει τον αδένα, κατά τη λήψη ιωδιούχων από τη μητέρα. Η υπόνοια αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της TSH εγείρεται στις περιπτώσεις που η μητέρα πάσχει από αυτοάνοση πάθηση του θυρεοειδούς. Η ανίχνευση τους στο αίμα της μητέρας ή του νεογνού θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Ο παροδικός υποθυρεοειδισμός διαρκεί 1-2 εβδομάδες, στις περιπτώσεις λήψης φαρμάκων και 1-4 μήνες στις περιπτώσεις ύπαρξης αντισωμάτων, η ημιπερίοδος ζωής των οποίων είναι περίπου εβδομάδες.

Κλινική εικόνα

Η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών κατά την ενδομήτρια ζωή και κατά το πρώτο έτος ζωής ασκεί καθοριστική ανασταλτική επίδραση στην αύξηση και ανάπτυξη του ανθρώπινου εγκεφάλου. Κατά την περίοδο αυτή λαμβάνει χώρα η ανάπτυξη των εγκεφαλικών κυττάρων και η επακόλουθη ψυχοσωματική ωρίμανση. Η πνευματική ανάπτυξη των παιδιών με συγγενή υποθυρεοειδισμό εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια της έλλειψης θυρεοειδικών ορμονών μετά τη γέννηση.

Πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι μικρές ποσότητες θυροξίνης διέρχονται φυσιολογικά από τη μητέρα στο νεογνό και είναι επαρκείς για να διατηρήσουν τα επίπεδα T_4 στον ορό αθυρεωτικών νεογνών στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού, διατηρούνται δε μόνο μια εβδομάδα. Η χορήγηση ως εκ τούτου θυροξίνης πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατό, τουλάχιστον μέσα στους πρώτους 3 μήνες ζωής.

Παιδιά τα οποία έλαβαν θυροξίνη σε αυτό το διάστημα ανέπτυξαν 10 υψηλότερο του 90 ενώ παιδιά που έλαβαν αγωγή μετά τους 3 πρώτους μήνες είχαν χαμηλότερο. Είναι σημαντικό ότι η καθυστερημένη χορήγηση θυροξίνης αποκαθιστά σε μεγάλο βαθμό τη σωματική καθυστέρηση, ενώ δε μπορεί να διορθώσει την πνευματική.

Το τελικό αποτέλεσμα της διανοητικής ανάπτυξης θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα και τη διάρκεια της έλλειψης θυροξίνης. Το τελείως αθυρεωτικό παιδί, στην ηλικία των 5-7 χρόνων θα παρουσιάζει διανοητική έκπτωση που θα είναι τόσο μικρότερη όσο νωρίτερα άρχισε η χορήγηση θυροξίνης.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η έλλειψη θυροξίνης δεν είναι πλήρης και η διανοητική έκπτωση προλαμβάνεται πλήρως εάν η θυροξίνη χορηγηθεί μέσα στους πρώτους τρεις μήνες.

Η κλινική διάγνωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού μπορεί να είναι δύσκολη. Κλινικά χαρακτηριστικά είναι η παράταση της κύησης, το μεγάλο μέγεθος των νεογνών, η μεγάλη οπίσθια πηγή (διάμετρος >1 απ), η αναπνευστική δυσχέρεια, η υποθερμία, η περιφερική κυάνωση, η ελαττωμένη κινητικότητα, η μεγάλη γλώσσα, οι δυσκολίες διατροφής, το βραχνό κλάμα, η δυσκοιλιότητα, η διάταση της κοιλιάς με εμετούς, ο παρατεταμένος ίκτερος (υπερχολερυθριναιμία > 7 ημέρες) και το ξηρό δέρμα. Τον πρώτο μήνα θα διαπιστωθεί ότι το νεογνό δεν αυξάνει σε μήκος και παρουσιάζει ελαττωμένη δραστηριότητα. Κάθε μωρό που δsn κλαίει και πρέπει να το ξυπνήσουν για να φάει είναι ύποπτο για υποθυρεοειδισμό.

Η κλινική εικόνα του κρετίνου ολοκληρώνεται με την πάροδο του χρόνου και ο ασθενής μετατρέπεται βαθμιαία σε νάνο με κοντά άκρα. Η μύτη είναι πλατιά, τα βλέφαρα οιδαλέα και ρυτιδωμένα, η γλώσσα παχιά, η φωνή είναι βραχνή και το μέτωπο πλατύ. Τα δόντια εμφανίζονται αργά και οι πληγές κλείνουν καθυστερημένα. Το δέρμα είναι τραχύ και ξηρό και οι τρίχες της κεφαλής είναι αραιές και ξηρές. Η κοιλιά είναι προπετής και υπάρχει συχνά ομφαλοκήλη. Η πνευματική καθυστέρηση συνήθως είναι βαριά. Οι κρετίνοι αργούν να καθίσουν και να σταθούν, οι δε κινήσεις τους είναι αργές.

Δύο σπάνια σύνδρομα που παρατηρούνται σε υποθυρεοειδικά παιδιά είναι των Kocher-Debre-Semelaigne και της ισοφυλετικής πρώιμης ήβης

Θεραπεία

Η θεραπευτική αγωγή αρχίζει αμέσως μόλις ολοκληρωθεί ο εργαστηριακός έλεγχος, που δεν πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 2 έως 5 ημέρες.

Δεδομένου ότι είναι γνωστό σήμερα ότι περίπου 70% της T_3 του φλοιού του εγκεφάλου προέρχεται από την ενδοκυττάρια μετατροπή της T_4 σε T_3 , το σκεύασμα το οποίο προτιμάται είναι η νατριούχος $L-T_4$. Η αρχική δόση πρέπει να επιτυγχάνει

ταχεία αποκατάσταση των τιμών της T_4 στα φυσιολογικά όρια και προκειμένου να εξασφαλισθούν τέτοια επίπεδα σε όλα τα νεογνά επιδιώκεται η διατήρηση των τιμών της T_4 ορούς το ανώτερο ήμισυ του εύρους των φυσιολογικών τιμών, δηλαδή 10 έως 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$

Η αρχική δόση T_4 υπολογίζεται σε 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ημερησίως, που για ένα παιδί βάρους 3-4,5 Kg είναι 50 μg ημερησίως. Η δόση αυτή αυξάνει την T_4 ορού στο ανώτερο ήμισυ του φυσιολογικού εύρους μέσα σε 1-2 εβδομάδες και εάν υπολογίσουμε ότι, κατά μέσον όρο, προηγήθηκε ένα διάστημα 6 εβδομάδων για την έναρξη της θεραπείας, τότε προκύπτει ότι οι φυσιολογικές τιμές T_4 επιτυγχάνονται κατά τον 3^ο μήνα ζωής του νεογνού.

Η TSH του ορού στα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία παραμένει αυξημένη, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα T_4 ή ελεύθερης T_4 ορού και ως εκ τούτου η καταστολή της TSH δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο επαρκούς θεραπείας. Η αύξηση της TSH είναι πιο έκδηλη τους πρώτους μήνες θεραπείας, αλλά μπορεί να παραμείνει μέχρι και τη δεύτερη δεκαετία ζωής. Εάν η T_4 ορού διατηρείται μεταξύ 10-16 $\mu\text{U}/\text{dl}$, η TSH θα βρίσκεται κάτω των 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$, ενώ αν η T_4 είναι κάτω από αυτά τα όρια, η TSH θα είναι υψηλότερη από 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Η δόση της θυροξίνης προσαρμόζεται ανά 4 έως 6 εβδομάδες, κατά τους πρώτους 6 μήνες, με βάση τη μέτρηση της T_4 του ορού, η οποία πρέπει να βρίσκεται μεταξύ των ορίων 10-16 $\mu\text{U}/\text{dl}$. Η θεραπευτική αγωγή έχει ως συνέπεια τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη των παιδιών και την ωρίμανση της οστικής ηλικίας στα φυσιολογικά όρια στην ηλικία 1 έως 12 χρόνων. Χαμηλές τιμές IQ στην ηλικία 5-7 ετών, παρατηρήθηκαν σε παιδιά με πολύ χαμηλή T_4 ορού, κατά την αρχική διάγνωση. Δεν είναι όμως γνωστό αν η αδυναμία αποκατάστασης στο φυσιολογικό, οφείλεται σε εγγενή βλάβη του εγκεφάλου ή σε ανεπαρκή δοσολογία. Η κριτική επανεξέταση του προβλήματος κλίνει υπέρ της άποψης ότι ο κύριος παράγοντας είναι η σχετικά ανεπαρκής αρχική δόση T_4 .

3.14 Μη Τοξική Βρογχοκήλη

Μη τοξική (ή απλή) βρογχοκήλη λέγεται η θυρεοειδική διόγκωση που δεν συνοδεύεται από υπερθυρεοειδισμό και που δεν οφείλεται σε νεοπλασία ή φλεγμονή. Βρογχοκήλη γενικά σημαίνει θυρεοειδική διόγκωση και οι λέξεις «μη τοξική» αποκλείουν φυσικά τον υπερθυρεοειδισμό.

Ο όρος βρογχοκήλη αναφέρεται από τον αρχαίο Έλληνα Ιατρό Γαληνό (129 - 199 π.Χ.), ο οποίος πίστευε ότι η διόγκωση αφορούσε "κήλη των βρόγχων". Ο όρος θυρεοειδής χρησιμοποιήθηκε επίσης από τον Γαληνό για το θυρεοειδή χόνδρο του λάρυγγα (όχι για τον αδένα), λόγω του σχήματος θυρεού (ασπίδας), τελικά όμως ο όρος χρησιμοποιήθηκε και στην ονομασία

του αδένου.

Αιτιολογία

Σε παγκόσμια κλίμακα, ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας στη δημιουργία της μη τοξικής βρογχοκήλης είναι η ιωδιοπενία. Η έλλειψη ιωδίου και η ανεπαρκής παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών προκαλούν αντιρροπιστική έκκριση της TSH από την υπόφυση, η οποία θα διεγείρει το σχηματισμό T₃/T₄ και θα αποκαταστήσει την επιθυμητή ισορροπία.

Η υπερέκκριση όμως της TSH θα προκαλέσει παράλληλα διόγκωση του αδένου, η οποία τελικά θα οδηγήσει σε βρογχοκήλη. Ανεξάρτητα με τον αρχικό αιτιολογικό παράγοντα που προκαλεί τον ανεπαρκή σχηματισμό θυρεοειδικών ορμονών, η έκκριση της TSH, σε όλες τις περιπτώσεις, είναι η απαραίτητη προϋπόθεση για τη διόγκωση του αδένου.

Τα τελευταία χρόνια έχουν απομονωθεί κλάσματα ανοσοσφαιρινών, τα οποία θεωρούνται ως παράγοντες αύξησης της μάζας του θυρεοειδούς και βρέθηκαν στον ορό ασθενών με μη τοξική βρογχοκήλη. Η απόδειξη ότι η βρογχοκήλη οφείλεται σε αυξημένη έκκριση της TSH βασίστηκε σε μελέτες ενδημικής βρογχοκήλης. Η TSH του ορού σε κατοίκους περιοχών όπου ενδημεί η βρογχοκήλη, βρίσκεται σαφώς αυξημένη. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι τα ίδια επίπεδα TSH βρίσκονται και σε άτομα της ίδια περιοχής τα οποία δεν έχουν βρογχοκήλη. Αυτό σημαίνει ότι η TSH, στην δεύτερη κατηγορία ασθενών, επιτυγχάνει να διατηρεί ευθυρεοειδισμό χωρίς τη δημιουργία βρογχοκήλης. Έγινε μια έρευνα στη Σαουδική Αραβία για να γίνει εκτίμηση της επικράτησης της βρογχοκήλης σε παιδιά σχολικής ηλικίας σε μεγάλο και χαμηλό υψόμετρο της περιοχής Asir. Η έρευνα έγινε σε 940 μαθητές φύλου αρσενικού από 12 σχολεία δύο περιοχών, από την Tamnia (μεγάλο υψόμετρο 3.150μ.) και Al-Soda (χαμηλό υψόμετρο 500μ.) πάνω από το επίπεδο της θάλασσας. Σε όλους έγινε κλινική εξέταση θυρεοειδούς. Η επικράτηση βρογχοκήλης κυμάνθηκε στο 24% και για τις δύο περιοχές.

Συγκεκριμένα η εμφάνιση της βρογχοκήλης ήταν αισθητά μεγαλύτερη στο μεγάλο υψόμετρο (27%) σε σχέση με το χαμηλό υψόμετρο (13%). Τα παιδιά που βρίσκονταν σε μεγάλο υψόμετρο είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν βρογχοκήλη σε σχέση με τα άλλα παιδιά στα χαμηλά υψόμετρα. Η ενδημική βρογχοκήλη, όπως προκύπτει από τα παραπάνω, είναι πιο γενικευμένη σε ορεινές περιοχές.

Προφανώς υπάρχει ακόμη ένας παράγοντας, ο οποίος πρέπει να είναι η ευαισθησία των θυρεοειδικών κυττάρων στην TSH. Ο μηχανισμός τον οποίο δεχόμαστε ότι διέπει τη φυσική εξέλιξη της νόσου είναι ο ακόλουθος: στα αρχικά στάδια υπάρχει ανεπαρκής παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, η οποία προκαλεί την αυξημένη έκκριση TSH με επακόλουθο την υπερτροφία και

υπερπλασία του θυρεοειδούς. Η παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών αποκαθίσταται και αυτό έχει ως συνέπεια την καταστολή της TSH στα φυσιολογικά όρια.

Ως ενδημική χαρακτηρίζεται η βρογχοκήλη η οποία απαντά σε ποσοστό 10% του πληθυσμού μιας περιοχής και οφείλεται στη χαμηλή περιεκτικότητα του ιωδίου στο νερό και στις τροφές. Οι μέσες ημερήσιες ανάγκες σε ιώδιο κυμαίνονται στα διάφορα άτομα μεταξύ 100-500 μg, τιμές δε κάτω των 50 μg ημερησίως συνιστούν ιωδιοπενία. Ως δείκτης της πρόσληψης του ιωδίου είναι η απέκκριση στα ούρα 24ώρου, δεδομένου ότι η πρόσληψη του ιωδίου είναι ίδια με την απέκκριση του.

Η κύρια, λοιπόν, αιτία δημιουργίας της ενδημικής βρογχοκήλης και για ένα ποσοστό τουλάχιστο της σποραδικής είναι η ελαττωμένη πρόσληψη ιωδίου με τις τροφές. Άλλες αιτίες είναι οι βρογχοκηλογόνες ουσίες, οι διαταραχές τα ορμονοσύνθεσης (δυσορμονογένεση) και οι διάφοροι παράγοντες που βρέθηκαν τα τελευταία χρόνια (ανοσοσφαιρίνες G.S.I., επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και διάφορα άλλα πεπτιδία και ορμόνες). Όποια και αν είναι τις περισσότερες φορές η αιτία, η παθοφυσιολογία της νόσου είναι η ίδια. Στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει φυσιολογική τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, υπερεκκρίνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) από την υπόφυση με αποτέλεσμα την υπερπλασία του θυρεοειδούς και τη δημιουργία βρογχοκήλης. Σε ορισμένες περιοχές της γης, όπως στην οροσειρά των Ιμαλαΐων, στην περιοχή των Άνδεων στη Νότια Αμερική, σε χώρες της Κεντρικής Αφρικής, στη Νέα Γουινέα, στην Ινδονησία και στις Φιλιππίνες υπάρχει βαριά ιωδιοπενία η οποία έχει ως συνέπεια την εμφάνιση βρογχοκήλης, σε μεγάλη αναλογία του πληθυσμού, αλλά και υποθυρεοειδισμού και κρετινισμού. Η βαρύτητα της ιωδιοπενίας συμβαδίζει με τη φυσική και διανοητική καθυστέρηση των προσβεβλημένων ατόμων μιας κοινότητας.

Βρογχοκηλογόνες ουσίες που λαμβάνονται με την τροφή είναι σπάνια αίτια βρογχοκήλης και η συχνότερη είναι το ίδιο το ιώδιο. Μεγάλες δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων χορηγούνταν στο παρελθόν στη θεραπεία ορισμένων πνευμονικών παθήσεων και υπάρχουν δημοσιεύσεις που αναφέρουν την ανάπτυξη ευμεγέθους βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού, μετά λήψη μεγάλων ποσοτήτων. Τέτοια σκευάσματα δεν χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη θεραπευτική και οι περιπτώσεις βρογχοκήλης έχουν γίνει σπάνιες. Το ανθρακικό λίθιο χρησιμοποιείται στη θεραπεία των μανιοκαταθλιπτικών ψυχώσεων και παρατεταμένη χορήγηση του προκαλεί την εμφάνιση βρογχοκήλης.

Άλλα φυτικά βρογχοκηλογόνα είναι οι θειογλυκοσίδες, οι οποίες περιγράφηκαν σε ορισμένα λαχανικά και στα θειοκυανικά άλατα. Ο ακριβής ρόλος αυτών των ουσιών στη δημιουργία βρογχοκήλης δεν είναι σαφής. Στο Ζαΐρ της Κεντρικής Αφρικής, ως βρογχοκηλογόνο έχει ενοχοποιηθεί το φυτικό προϊόν

Κασάβα, το οποίο υδρολύεται στο έντερο και μετατρέπεται από το ήπαρ σε θειοκυανικά άλατα, τα οποία προκαλούν αυξημένη απώλεια ιωδίου στα ούρα.

Μικρή διόγκωση του θυρεοειδούς παρατηρείται κατά την εμμηναρχή, την κύηση και τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων. Κύριος παθογενετικός μηχανισμός της βρογχοκήλης κατά την κύηση είναι η απώλεια ιωδίου προς το έμβρυο, η αυξημένη αποβολή ιωδίου από τους νεφρούς της εγκύου γυναίκας, και τέλος η απώλεια με το θηλασμό. Αντίθετα, στις άλλες καταστάσεις δεν είναι γνωστή η παθογένεια της διόγκωσης του θυρεοειδούς. Σημαντικός αριθμός από αυτές τις νέες γυναίκες πάσχει από χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, η οποία μπορεί να διαγνωσθεί με αναζήτηση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό.

Η μη τοξική βρογχοκήλη μπορεί να δημιουργηθεί ως αποτέλεσμα κληρονομικής διαταραχής της βιοσύνθεσης των- θυρεοειδικών ορμονών. Η γενετική αυτή διαταραχή μπορεί να είναι πλήρης ή μερική και η κλινική εικόνα της βρογχοκήλης με υποθυρεοειδισμό μπορεί να είναι βαριά (κρετινισμός) ή μερική. Διακρίνονται οι εξής τύποι:

- Αδυναμία συγκέντρωσης του ιωδίου από των εξωκυττάριο χώρο μέσα στα κύτταρα.
- Ανεπάρκεια του ενζύμου υπεροξειδάση, με αποτέλεσμα την ατελή οξειδωση του ανόργανου ιωδίου και την αδυναμία ενσωμάτωσης στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης (διαταραχή οργανικοποίησης).
- Το σύνδρομο του Pendred οφείλεται σε μερική διαταραχή της οργανικοποίησης. Κλινικώς εκδηλώνεται με κώφωση οφειλόμενη σε βλάβη του ακουστικού νεύρου ασαφούς αιτιολογίας, βρογχοκήλη, πνευματική καθυστέρηση αφορά δε 1-3/100.000 παιδιά σχολικής ηλικίας.
- Έλλειψη πλήρης ή μερική της αποϊωδινάσης των ιωδοτυροσινών με αποτέλεσμα οι μη αποϊωδιωμένες ιωδοτυροσίνες να διαχέονται από το θυρεοειδή και να αποβάλλονται στα ούρα.
- Διαταραχή σύνθεσης και μεταφοράς της θυρεοσφαιρίνης προκαλεί ιωδίωση της λευκωματίνης καθώς και έξοδο αυτής στην κυκλοφορία.
- Έλλειψη απάντησης στην TSH και παραγωγής ενδοκυττάριας cAMP χωρίς βρογχοκήλη.

Στις υπόλοιπες καταστάσεις, πλην της τελευταίας, η ελαττωμένη παραγωγή T₃/T₄ έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση TSH και την πρόκληση βρογχοκήλης.

Παθογένεια

Η μη τοξική βρογχοκήλη είναι το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης περισσότερων παραγόντων, ενδογενών και εξωγενών, οι οποίοι δρουν στο θυρεοειδή και προκαλούν τη διόγκωση του. Στους περισσότερους

ασθενείς υπάρχει συνδυασμός ιωδιοπενίας, μερικής διαταραχής της βιοσύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, θυρεοειδίτιδας Hashimoto ή λήψης βρογχοκηλογόνων ουσιών.

Ο μηχανισμός δημιουργίας της διάχυτης και της οζώδους μη τοξικής βρογχοκήλης είναι ενιαίος, παρά το ότι στην οζώδη αναπτύσσονται όζοι που έχουν αυτόνομη λειτουργία. Η οζώδης παραλλαγή αποτελεί εξελικτικό στάδιο της διάχυτης βρογχοκήλης. Η κατανόηση του μηχανισμού δημιουργίας της βρογχοκήλης, στηρίζεται στη διαπίστωση ότι τα θυλακιώδη κύτταρα του υγιούς θυρεοειδούς δεν είναι ομοιογενή. Διαφέρουν σημαντικά στην ικανότητα σύνθεσης και ιωδίωσης της θυρεοσφαιρίνης, στην περιεκτικότητα σε υπεροξειδάσης, στην ενδοκύττωση και στο δυναμικό των κυττάρων για αύξηση.

Τα κύτταρα του θυρεοειδούς, από πλευράς προέλευσης, θεωρούνται πολυκλωνικά και όχι μονοκλωνικά, που σημαίνει ότι φέρουν τους γενετικούς δείκτες περισσότερων κυττάρων του ενός.

Κύριος αυξητικός παράγοντας, υπεύθυνος για την ανάπτυξη της βρογχοκήλης είναι η TSH. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει επιπλέον μια ποικιλία τοπικών παραγόντων, όπως ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης-Ι (IGF-Ι), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών, που διεγείρουν απευθείας την αύξηση των θυρεοειδικών κυττάρων. Εκτός τούτων, στον ορό ασθενών με μη τοξική οζώδη βρογχοκήλη ανευρέθησαν ανοσοσφαιρίνες αυξητικού τύπου, οι οποίες δρουν επάνω στον υποδοχέα της TSH στην κυτταρική μεμβράνη, χωρίς όμως να διεγείρουν την παραγωγή cAMP και χωρίς να αυξάνουν τη λειτουργικότητα των κυττάρων.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της μη τοξικής βρογχοκήλης είναι ποικίλη και πρέπει να γίνει σαφής διάκριση μεταξύ της ενδημικής και της σποραδικής.

α) Ενδημική βρογχοκήλη

Σε περιοχές μεγάλης ιωδιοπενίας, πρακτικώς όλοι οι κάτοικοι ενός χωριού ή μιας περιοχής γενικότερα, παρουσιάζουν βρογχοκήλη ανεξαρτήτως φύλου. Σε λιγότερο προσβεβλημένες περιοχές, η βρογχοκήλη εμφανίζεται κυρίως στην εφηβεία και είναι πιο συχνή στα κορίτσια. Μετά την εφηβεία, η βρογχοκήλη υποχωρεί στους άνδρες, ενώ παραμένει στις γυναίκες, χωρίς να είναι γνωστός ο λόγος αυτής της διαφοράς. Η χώρα μας περιλαμβάνεται στις χώρες με αυξημένη συχνότητα βρογχοκήλης, εκτεταμένες δε κλινικοεργαστηριακές έρευνες έχουν μελετήσει το φαινόμενο (**Εικόνα 3.17**).



Εικόνα 3.17 Νέα γυναίκα από το Nepalese χωριό της Waspra η οποία έχει σοβαρή έλλειψη ιωδίου και υψηλό ποσοστό εμφάνισης ενδημικής βρογχοκήλης

• Κρετινισμός

Στις χώρες με βαριά ιωδιοπενία, ο κρετινισμός εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να αποτελεί μείζον κοινωνικό πρόβλημα. Ως κρετινισμός ορίζεται μόνιμη νευρολογική και σκελετική καθυστέρηση που προκλήθηκε από έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών κατά την ενδομήτρια και νεογνική ζωή, η οποία στην προκειμένη περίπτωση οφείλεται στην έλλειψη ιωδίου.

Οι κρετίνοι αυτών των ενδημικών περιοχών παρουσιάζουν νευρολογικές διαταραχές, ιδίως σπαστική διπληγία, πνευματική καθυστέρηση, κώφωση,

αλαλία, νανισμό και υποθυρεοειδισμό, σε ποικίλους συνδυασμούς. Διακρίνονται δύο τύποι κρετινισμού, ο μυξοδηματικός και ο νευρολογικός.

Ο μυξοδηματικός χαρακτηρίζεται από υποθυρεοειδισμό, ποικίλου βαθμού πνευματική καθυστέρηση, νανισμό και δυσγενεσία των επιφύσεων. Ο νευρολογικός τύπος χαρακτηρίζεται από πνευματική καθυστέρηση, σπαστική διπληγία, αταξικό βάδισμα, στραβισμό και κωφαλαλία (Πίνακας 3.10). Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις οι οποίες είναι ενδιάμεσες μεταξύ των διακριτών αυτών τύπων και χαρακτηρίζονται από συνδυασμό διαφόρων συμπτωμάτων και σημειολογικών ευρημάτων. Η συχνότητα του κρετινισμού ποικίλλει κατά περιοχές και στην εμφάνιση του συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, όπως η γενικότερη διατροφή της μητέρας και η λήψη βρογχοκηλογόνων ουσιών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.10:Κλινικοί χαρακτήρες του νευρολογικού και υποθυρεοειδικού κρετινισμού

Χαρακτηριστικό	Κρετινισμός	
	Νευρολογικός	Υποθυρεοειδικός
Πνευματική	Έκδηλη	Λιγότερο έκδηλη
Κωφαλαλία	Συχνή	Απούσα
Εγκεφαλική	Συχνή	Απούσα
Άνάστημα	Φυσιολογικό	Καθυστέρηση
Γενικά	Όχι	Τυπική όψη υποθυρεοειδισμού
Αντανακλαστικά	Υπερβολικώς	Βραδεία χάλαση
ΗΓΚ	Φυσιολογικό	Χαμηλό βολτάζ QRS, άλλες
Α/φίες άκρων	Φυσιολογικές	Δυσγενεσία επιφύσεων
Επίδραση T ₄	Καμία	βελτίωση

Η πρόληψη του κρετινισμού στηρίζεται στην προσθήκη ιωδίου στη δίαιτα και ο καλύτερος τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται σήμερα είναι η ιωδίωση του αλατιού, η οποία γίνεται με την προσθήκη ενός μέρους ιωδιούχου άλατος σε 50.000 μέρη αλατιού, που αντιστοιχεί σε 33,7 mg ιωδιούχου άλατος/Kg αλατιού. Η ημερήσια λήψη 10ς αυτού του αλατιού εξασφαλίζει μέση ημερήσια πρόσληψη περίπου 200 μg ιωδίου.

Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι χρησιμοποιήθηκε για τον ίδιο σκοπό η ενδομυϊκή χορήγηση 1 ml ιωδιωμένου ελαίου που περιέχει 480 mg ιωδίου ανά 1 ml (Neohygiol). Τόσο η ιωδίωση του αλατιού όσο και η ένεση ιωδιωμένου ελαίου έχουν θεαματική επίδραση στην πρόληψη νέων περιπτώσεων βρογχοκήλης, στην υποχώρηση των ήδη υφισταμένων και στην εκρίζωση του κρετινισμού.

β) Σποραδική βρογχοκήλη

Η κλινική εικόνα της σποραδικής βρογχοκήλης είναι απλή και περιορίζεται στη διόγκωση του τραχήλου. Πέραν τούτου δεν υπάρχουν άλλα σημεία και συμπτώματα πλην των νευροφυτικών διαταραχών οι οποίες συνοδεύουν κατά

κανόνα τη διάγνωση. Η νόσος είναι πιο συχνή στις γυναίκες από τους άνδρες, σε αναλογία 10:1 και αφορά κυρίως νέες γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Ο αδένας ψηλαφάται διάχυτα και ομότιμα διογκωμένος, με την πάροδο δε του χρόνου καθίσταται ολοένα μεγαλύτερος και οζώδης. Σε παραμελημένες περιπτώσεις μπορεί να προσλάβει μεγάλες διαστάσεις και να προκαλεί πιεστικά φαινόμενα ή να καταδύεται οπισθοστερνικώς.

Η εργαστηριακή διερεύνηση δείχνει ευθυρεοειδισμό. Οι T₃/T₄ και TSH είναι φυσιολογικές. Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς δείχνει συνήθως ομοιογενή κατανομή του ισοτόπου, σε οζώδεις όμως βρογχοκήλες θα υπάρχουν "θερμές" εστίες, σε γειτονιά με "ψυχρές".

Διάγνωση

Η διάγνωση θα στηριχθεί καταρχήν στο ιστορικό και στην κλινική εξέταση με τα οποία θα αποκλεισθεί η τοξική φύση της βρογχοκήλης. Ο αδένας ψηλαφάται ανώμαλος, οζώδης με όζους διαφόρου μεγέθους, συμμετρικά ή ετερόπλευρα διογκωμένος, χωρίς ροίζο και φύσημα. Εάν η βρογχοκήλη είναι καταδυόμενη είναι δυνατόν να προκαλεί πιεστικά φαινόμενα και σύνδρομο άνω κοίλης με επίφλεβο που εκτείνεται στο άνω ημιθώρακιο.

Πολύ συχνά υπάρχει πρόσφατη διόγκωση ενός τμήματος της βρογχοκήλης, γεγονός που τρομοκρατεί τον ασθενή και τον αναγκάζει να προσφύγει στο γιατρό. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για κυστική εκφύλιση ενός αδενωματώδους όζου που έχει ως αποτέλεσμα τη συλλογή οροαιματηρού υγρού και προϊούσα διόγκωση του τμήματος αυτού του αδένου. Υποβοηθητικό στοιχείο είναι η μακρά πορεία της βρογχοκήλης και η καλή γενική κατάσταση του ατόμου. Τα συνήθη ενοχλήματα είναι νευροφυτικές διαταραχές, όπως το πνίξιμο και σφίξιμο στο λαιμό, αίσθημα παλμών, δυσφορία, κ.α. καθώς και η εντύπωση ότι το άτομο βάζει βάρος χωρίς να τρώει αναλόγως.

Η εργαστηριακή μελέτη περιλαμβάνει το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς με ⁹⁹Tc το οποίο θα δείξει ανομοιογενή πρόσληψη του ισοτόπου στους δύο λοβούς του αδένου ή ψυχρές περιοχές που αντιστοιχούν στους πιο προέχοντες όζους. Το υπερηχογράφημα θα δείξει ότι ο αδένας έχει πολυοζώδη εμφάνιση, με όζους ποικίλου μεγέθους, συμπαγείς ή κυστικούς. Η κατάδυση της βρογχοκήλης οπισθοστερνικώς δεν μπορεί να απεικονισθεί στο σπινθηρογράφημα ή στο υπερηχογράφημα, αλλά στην ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία.

Ο προσδιορισμός του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό πρέπει να διενεργείται σε όλες τις περιπτώσεις. Αύξηση του τίτλου των αντιθυρεοσφαιρινικών και αντιμικροσωματικών αντισωμάτων παρατηρείται σε ποσοστό 90% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Η38ⁱⁱⁱηοίο. Η εξέταση όμως που συμβάλλει αποφασιστικά στην εδραίωση της διάγνωσης είναι η

κυτταρολογική εξέταση του αναρροφήματος το οποίο ελήφθη κατόπιν παρακέντησης ενός ή περισσότερων όζων με λεπτή βελόνη. Η αξία της εξέτασης είναι ότι μπορεί να αποκλείσει σε ικανό βαθμό τον καρκίνο του θυρεοειδούς.

Πρόγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η φυσική εξέλιξη της οζώδους βρογχοκήλης είναι η βραδεία διόγκωση του αδένα και η ανάπτυξη μικρών και μεγαλύτερων όζων. Οι όζοι αυτοί δεν υφίστανται νεοπλασματική εξαλλαγή και η συχνότητα του καρκίνου στις πολυοζώδεις βρογχοκήλες είναι μικρή, συνήθως κάτω του 1%. Ορισμένοι όζοι θερμοί ή ψυχροί μπορούν να παρουσιάσουν κυστική εκφύλιση που πρακτικώς ισοδυναμεί με ίαση. Η βρογχοκήλη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto συνήθως υποχωρεί με τη χορήγηση T_4 επί μακρόν, αν και πολλές φορές δεν επηρεάζεται λόγω της ανάπτυξης ίνωσης.

Θεραπεία

Η θεραπεία συνιστάται σε χορήγηση θυροξίνης για αόριστο χρονικό διάστημα, εκτός από τη βρογχοκήλη της εφηβείας και της κύησης, όπου χορηγείται μέχρις ότου υποχωρήσει.

Η θεραπεία αποσκοπεί στην καταστολή των επιπέδων της ενδογενούς TSH, που θα έχει ως συνέπεια την υποστροφή της βρογχοκήλης. Εάν η αιτία της βρογχοκήλης δεν είναι η ιωδιοπενία οι πιθανότητες σμίκρυνσης περιορίζονται σημαντικά. Η καταστολή της TSH θα μετατρέψει την υπερπλαστική βρογχοκήλη σε κολλοειδή, με αποτέλεσμα να μην επέρχεται ποτέ πλήρης υποχώρηση της μάζας του αδένα, εκτός εάν η διόγκωση είναι διάχυτη, μικρή και πρόσφατη.

Ο λόγος για τον οποίο πρέπει να θεραπεύεται η απλή βρογχοκήλη είναι η αναστολή της φυσικής εξέλιξης της νόσου και η πρόσληψη του σχηματισμού όζων, θερμών ή ψυχρών, για τους οποίους μπορεί να χρειασθεί εγχείρηση. Χορηγείται T_4 σε δόση 0,1-0,15 ήτις ημερησίως, ενώ η χορήγηση T_3 δεν συνιστάται διότι δεν παρέχει κανένα πλεονέκτημα και έχει ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η βραχύτερη ημιπερίοδο ζωής, τις μεγάλες διακυμάνσεις της συγκέντρωσης στο αίμα, και την πιθανή επιβάρυνση του κυκλοφορικού συστήματος σε άτομα με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Όταν η βρογχοκήλη είναι διάχυτη και σχετικώς μαλακή, κατά κανόνα υποχωρεί μετά από 6 έως 12 μήνες συνεχούς λήψης της T_4 . Αντίθετα, όταν είναι οζώδης, με ανώμαλη επιφάνεια και σχετικώς στερεά σύσταση, σπανίως υποχωρεί. Ο λόγος είναι ότι σε βρογχοκήλες που υφίστανται από μακρού υπάρχουν εστίες με αιμορραγία, νέκρωση και ανάπτυξη ινώδους ιστού, στοιχεία τα οποία εμποδίζουν τη σμίκρυνση του αδένα.

Πρέπει να τονισθεί ότι οι σχετικώς μεγάλες αυτές δόσεις T₄ μπορεί να προκαλέσουν ιατρογενή θυρεοτοξίκωση ή να προστεθούν στην αυτόνομη έκκριση ενός βραδέως αυξανόμενου θερμού όζου, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σημείων θυρεοτοξίκωσης, από τα οποία τα πιο σημαντικά προέρχονται από το κυκλοφορικό σύστημα. Ο κίνδυνος αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός, διότι τα συμπτώματα του ασθενούς μπορεί να χαρακτηρισθούν ως νευροφυτικές διαταραχές, αφού η βρογχοκήλη θεωρείται "μη τοξική" από μακρού.

Ένδειξη χειρουργικής θεραπείας προκύπτει μόνο για τις μεγάλες οζώδεις βρογχοκήλες που προκαλούν πιεστικά φαινόμενα ή και αισθητικά προβλήματα, καθώς και για τις οπισθοστερνικές καταδυσόμενες οι οποίες δεν υποχωρούν ποτέ με τη συντηρητική θεραπεία.

3.15 Θυρεοειδίτιδες

Ο όρος θυρεοειδίτις περιλαμβάνει ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες έχουν κοινό σημείο την φλεγμονώδη αντίδραση του θυρεοειδή αδένου.

Πέραν τούτου, η αιτιολογία και η παθογένεση αυτών των καταστάσεων είναι διαφορετικές και δεν έχουν άλλη σχέση μεταξύ τους. Στον Πίνακα 3.11, φαίνεται το σύνολο των καταστάσεων που προκαλούν γενικευμένη και εστιακή φλεγμονώδη αντίδραση. Οι θυρεοειδίτιδες που συνοδεύουν τα νεοπλάσματα, η εστιακή θυρεοειδίτις της μη τοξικής οζώδους βρογχοκήλης, η σαρκοείδωση και η αμυλοείδωση δε θα αναπτυχθούν ιδιαίτερω.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.11: Ταξινόμηση θυρεοειδίτιδων

-
1. Φλεγμονώδης διαπυητική θυρεοειδίτις.
 - * *Μικροβιακή, μυκητιασική, παρασιτική*
 2. Υποξεία θυρεοειδίτις
 - * *Υποξεία ψευδοκοκκιωματώδης (De Quervain)*
 - * *Υποξεία λεμφοκυτταρική (ανώδυνη ή σιωπηλή)*
 3. Αυτοάνοση θυρεοειδίτις
 - * *Θυρεοειδίτις Hashimoto*
 - * *Νεανική λεμφοκυτταρική*
 - * *Μετά τοκετόν*
 - * *Χρόνια θυρεοειδίτις (ινώδης παραλλαγή)*
 - * *Ιδιοπαθές μυξοίδημα (ατροφική θυρεοειδίτις)*
 - * *Ατροφική ασυμπτωματική*
 4. Θυρεοειδίτις που συνοδεύει άλλες παθήσεις του θυρεοειδούς
 - * *Εστιακή θυρεοειδίτις της μη τοξικής βρογχοκήλης*
 - * *Εστιακή θυρεοειδίτις που περιβάλλει τα νεοπλάσματα*
 - * *Νόσος Graves*

5. Θυρεοειδίτις εξ ακτινοβολίας
6. Τραυματική θυρεοειδίτις (περιλαμβάνει την εκ ψηλάφησης)
7. Θυρεοειδίτις του Riedel
8. Διάφορα - Σαρκοειδωση, αμυλοειδωση, φάρμακα

3.15.1 Φλεγμονώδης Διαπυητική Θυρεοειδίτις

Αιτιολογία

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια νοσολογική οντότητα που αφορά οξεία, υποξεία ή χρόνια φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα. Τα συνηθέστερα παθογόνα μικρόβια είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, το κολοβακτηρίδιο, ο πνευμονιόκοκκος και η σαλμονέλλα. Η λοίμωξη είναι αιματογενής ή εξ επινέμησης. Στο παρελθόν περιγράφηκαν επίσης χρόνιες λοιμώξεις από φυματίωση και σύφιλη. Πρόσφατα περιγράφηκαν περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας οφειλόμενες σε *pneumocystis carinii* σε ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV).

Κλινική εικόνα

Κύριο σύμπτωμα είναι ο πόνος στην περιοχή του θυρεοειδούς αδένα, ο οποίος διογκώνεται, είναι θερμός και επώδυνος κατά την ψηλάφηση. Ο ασθενής δεν μπορεί να εκτείνει το λαιμό του προς τα πίσω και κάθετα με το κεφάλι γερμένο προς τα εμπρός, νομίζοντας ότι έτσι θα ελαττωθεί η πίεση στον θυρεοειδή αδένα.

Υπάρχουν συνοδό ενοχλήματα, γενικά και τοπικά, όπως ρίγος, πυρετός, κακουχία, δυσφαγία, δυσφωνία, τοπική ερυθρότητα και ευαισθησία. Η φλεγμονή μπορεί να εξελιχθεί σε απόστημα του θυρεοειδούς που ενδέχεται να παροχετευθεί αυτόματα προς την τραχεία. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν λευκοκυττάρωση, με πολυμορφωπυρήνωση και αυξημένη ΤΚΕ ενώ οι τιμές Τ3/Τ4 ορού είναι φυσιολογικές.

Η απομόνωση του υπεύθυνου μικροβιολογικού παράγοντα γίνεται με παρακέντηση του αδένα και καλλιέργεια του αναρροφήματος. Η θυρεοειδίτις που περιγράφηκε σε ασθενείς με AIDS χαρακτηρίζεται από πόνο και διάχυτη διόγκωση του αδένα 3-4 φορές μεγαλύτερη του φυσιολογικού. Η πορεία της θυρεοειδίτιδας μοιάζει περισσότερο με την αντίστοιχη της υποξείας και χαρακτηρίζεται από βραδεία θυρεοτοξική φάση με ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου ακολουθούμενη από υποθυρεοειδισμό.

Θεραπεία

Η θεραπεία κατά κανόνα είναι η χειρουργική παροχέτευση του αποστήματος και η χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού. Η πρόγνωση είναι καλή και η θυρεοειδική λειτουργία παραμένει φυσιολογική. Η θεραπεία της θυρεοειδίτιδας με *pneumocystis carinii* γίνεται με πενταμιδίνη και τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλης.

3.15.2 Υποξεία Θυρεοειδίτις

Ο όρος υποξεία θυρεοειδίτις χρησιμοποιήθηκε τα προηγούμενα χρόνια για να περιγράψει τις περιπτώσεις πρωτοπαθούς επώδυνης φλεγμονώδους διόγκωσης του θυρεοειδούς, η οποία οφείλεται σε ιό.

Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι υπάρχει μια ακόμη μορφή θυρεοειδίτιδας, η οποία έχει υποξεία πορεία μερικών εβδομάδων ή ολίγων ημερών. Ως εκ τούτου υπό τον όρο υποξεία θυρεοειδίτις θα περιγραφούν δύο παθολογικές οντότητες. Η πρώτη είναι η υποξεία ψευδοκοκκιωματώδης θυρεοειδίτις του De Quervain και η δεύτερη η υποξεία λεμφοκυτταρική ή σιωπηλή ή ανώδυνη θυρεοειδίτις.

3.15.3 Υποξεία Ψευδοκοκκιωματώδης Θυρεοειδίτις

Η μορφή αυτή της θυρεοειδίτιδας περιγράφηκε από τον De Quervain το 1904 και για πολλά χρόνια περιγράφονταν με διάφορα ονόματα. Πρόκειται για σχετικώς σπάνια νόσο, η οποία όμως τα τελευταία χρόνια γίνεται ολοένα και πιο συχνή στη χώρα.

Αιτιολογία

Η νόσος θεωρείται ότι είναι ιογενούς αιτιολογίας, χωρίς όμως να έχει βρεθεί ένας ιός υπεύθυνος για την ανάπτυξη της. Η λοιμώδης φύση της νόσου προκύπτει από πολλές συγκλίνουσες ενδείξεις:

- Η υποξεία θυρεοειδής πολλές φορές ακολουθεί μια λοίμωξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών ή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια μιας ιογενούς επιδημίας.
- Υπάρχει πρόδρομη φάση που χαρακτηρίζεται από μυϊκούς πόνους, κακουχία και κόπωση.
- Δεν υπάρχει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση.
- Η νόσος υποχωρεί αυτόματα μετά πορεία μερικών εβδομάδων ή μηνών.
- Στη βιβλιογραφία περιγράφονται ασθενείς με θυρεοειδίτιδα από τους θυρεοειδείς αδένες των οποίων απομονώθηκε ο ιός της παρωτίτιδας,

χωρίς οι ίδιοι να πάσχουν από παρωτίτιδα.

Η σχέση της νόσου με ιογενή λοίμωξη ενισχύεται και από την εμφάνιση της σε συνδυασμό με πολλές ιογενείς νόσου, όπως ιλαρά, παρωτίτιδα, γρίπη, λοιμώδη μονοπυρήνωση, κοινό κρουολόγημα, λοίμωξη με αδενοϊούς ή Coxsackie, κ.α.

Μελέτες του τίτλου των αντισωμάτων στον ορό των πασχόντων απέβησαν θετικές για πολλούς κοινούς ιούς, όπως αδενοϊούς, Coxsackie, γρίπης, παρωτίτιδας, όχι όμως για έναν ειδικό ιό. Είναι επίσης περίεργο ότι ποτέ δεν απομονώθηκαν από τομές θυρεοειδούς έγκλειστα σωματία ιών κατά την πορεία της νόσου. Με βάση τα παραπάνω, η υποξεία θυρεοειδίτις θεωρείται ότι μπορεί να προκληθεί από οποιονδήποτε ιό και ότι η νόσος είναι μια στερεότυπη φλεγμονώδης αντίδραση σε μια ποικιλία ιών.

Ιστοπαθολογία

Η φλεγμονώδης εξεργασία αρχίζει με εκτεταμένη κυτταρική καταστροφή, έτσι ώστε τα θυλακιώδη κύτταρα πρακτικώς εξαφανίζονται. Τα θυλάκια διηθούνται από πολυμορφοπύρρηνα, μεγάλα μονοπύρρηνα και λεμφοκύτταρα και εμφανίζονται μεγαλύτερα, με απώλεια του κολλοειδούς και διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης.

Χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση γιγαντοκυττάρων, τα οποία θεωρούνται ψευδή, διότι αποτελούνται από κεντρική μάζα κολλοειδούς που περιβάλλεται από μεγάλο αριθμό ιστιοκυττάρων, δίνοντας την εντύπωση του γιγαντοκυττάρου. Τα γιγαντοκύτταρα βρίσκονται μέσα στα θυλάκια και στο διάμεσο ιστό, ο οποίος περιέχει επιπλέον ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα.

Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις κατανέμονται ανομότιμα σε ένα λοβό ή σε ολόκληρο αδέν. Κατά τη φάση ανάνηψης είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ίνωση ποικίλου βαθμού, ενώ παράλληλα παρατηρείται αναγέννηση των θυλακίων, δεν παρατηρείται όμως ποτέ τυροποίηση, αιμορραγία ή επασβέστωση. Η ιστολογική αποκατάσταση του θυρεοειδούς είναι πλήρης και πολύ σπανίως η καταστροφή του θυρεοειδικού παρεγχύματος είναι μόνιμη, ώστε ο ασθενής να εμφανίσει μόνιμο υποθυρεοειδισμό.

Κλινική εικόνα

Η νόσος παρουσιάζει σημαντική ποικιλία στην εισβολή και στη βαρύτητα. Ο πόνος στην περιοχή του θυρεοειδούς μπορεί να είναι ισχυρός, μέτριος ή να απουσιάζει τελείως. Ανάλογη είναι και η ευαισθησία του αδέν, ο οποίος μπορεί να είναι πολύ ή λίγο ευαίσθητος.

Ο θυρεοειδής μπορεί να έχει φυσιολογικό μέγεθος αλλά συνήθως είναι μέτρια διογκωμένος, έως διπλάσιος, στερεάς σύστασης και ευαίσθητος. Εάν ο αδένας είναι πολύ μεγαλύτερος, η διάγνωση της υποξείας ψευδοκοκκιωματώδους θυρεοειδίτιδας θεωρείται απίθανη. Προσβάλλονται ο ένας ή και οι δύο λοβοί συγχρόνως, πολλές φορές δε τα συμπτώματα αρχίζουν από τον

ένα λοβό και μεταναστεύουν στον άλλο (έρπουσα θυρεοειδίτις). Ο πυρετός φθάνει πολλές φορές έως 40°0 και συνοδεύεται από νυκτερινούς ιδρώτες, γενικά φαινόμενα, καταβολή, αδυναμία, στα οποία προστίθενται η δυσκαταποσία και ο πόνος στην περιοχή του θυρεοειδούς. Ο πόνος έχει ποικίλη ένταση και μπορεί να καταστεί οξύς, είναι αμφοτερόπλευρος ή ετερόπλευρος και συνήθως επεκτείνεται στη γωνία της κάτω γνάθου ή στο αυτί. Στην κλινική εξέταση ο αδένας ψηλαφάται ομότιμα διογκωμένος, αλλά και ετερόπλευρα ψηλαφητός, είναι δε τόσο ευαίσθητος ώστε ο ασθενής μόλις ανέχεται την απλή ψηλάφηση.

Σε μια αρχική φάση της νόσου ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει σημεία παροδικού υπερθυρεοειδισμού, ο οποίος οφείλεται στην έκχυση των θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, από την καταστροφή των θυρεοειδικών θυλακίων. Στην αποδρομή της νόσου είναι δυνατόν να παρουσιασθεί συμπτωματολογία του υποθυρεοειδισμού, που οφείλεται στην εξάντληση των T₃/T₄ από τον αδένα, από την προηγηθείσα φλεγμονώδη εξεργασία. Τελικώς, η θυρεοειδική λειτουργία αποκαθίσταται στο φυσιολογικό.

Θεραπεία

Αιτιολογική θεραπεία δεν υπάρχει και η θεραπευτική αγωγή στρέφεται κατά των φλεγμονωδών φαινομένων. Εάν ο πόνος και ο πυρετός έχουν ήπια διαδρομή, η κατάσταση αντιμετωπίζεται με μικρές δόσεις ασπιρίνης. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις απαιτείται χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών για 5-6 ημέρες. Η δόση αυτή ελαττώνεται ταχέως στην ελάχιστη δυνατή, η οποία ελέγχει τα συμπτώματα του πόνου και του πυρετού και χορηγείται για ενάμισυ μήνα.

Περίπου 25% των ασθενών θα υποτροπιάσουν περί το τέλος αυτής της χρονικής περιόδου, οπότε χορηγείται η αμέσως προηγούμενη δόση που έλεγχε τα συμπτώματα. Στο σημείο αυτό πρέπει να αποφευχθεί η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα, διότι η νόσος μπορεί να παραταθεί για αρκετούς μήνες και ο ασθενής να παρουσιάσει σημεία Cushingoid (οιδαλέο πρόσωπο, υπερτρίχωση, κ.α). Η καλύτερη λύση είναι η χορήγηση μικρών δόσεων 5 ή 10 mg) εφάπαξ το πρωί, συνδυαζόμενες με αναλγητικά φάρμακα.

Εάν τα συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού της αρχικής φάσης, είναι έντονα, συνιστάται η χορήγηση μικρών δόσεων προπρανολόλης, 20 mg τρεις φορές ημερησίως, για βραχύ διάστημα 20-30 ημερών. Αντιθυρεοειδικά φάρμακα δεν χορηγούνται, διότι ο υπερθυρεοειδισμός δεν οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών, αλλά σε απελευθέρωση τους στην κυκλοφορία από την καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων.

Στην αποδρομή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποθυρεοειδική φάση, η οποία είναι παροδική, συνήθως ασυμπτωματική και δεν απαιτεί θεραπεία

υποκατάστασης.

3.15.4 Υποξεία Λεμφοκυτταρική Θυρεοειδίτις (Σιωπηλή - Ανώδυνη)

Η μορφή αυτή της θυρεοειδίτιδας είναι σπάνια και αναγνωρίστηκε τα τελευταία χρόνια, αφορά δε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης με μικρή ανώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς και ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από τον αδένα.

Αιτιολογία - Παθογένεια

Η αιτιολογία της νόσου και η σχέση της με τις άλλες μορφές θυρεοειδίτιδας είναι ασαφής. Στις τυπικές περιπτώσεις, οι ασθενείς θα εμφανίσουν ήπια θυρεοτοξίκωση, η οποία θα μεταπέσει αυτόματα σε ευθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό. Από την άποψη αυτή, η πορεία της νόσου είναι ίδια με της υποξείας ψευδοκοκκιωματώδους θυρεοειδίτιδας. Οι ιστολογικοί όμως χαρακτήρες είναι διαφορετικοί και η βιοψία του θυρεοειδούς δίνει ευρήματα ίδια με της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, κυρίως δε εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση, με καταστροφή των θυρεοειδικών θυλακίων. Απουσιάζουν όμως τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα από τον ορό των ασθενών, που χαρακτηρίζουν τη θυρεοειδίτιδα του Hashimoto.

Παρά ταύτα, η σιωπηλή θυρεοειδίτις θεωρείται ως άτυπη μορφή αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς. Η θυρεοτοξίκωση προκαλείται από καταστροφή των θυλακιδίων κυττάρων από τη φλεγμονώδη εξεργασία και έκχυση της T₄ στην κυκλοφορία. Η ίδια φλεγμονώδης εξεργασία εμποδίζει την πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου. Τα κατεστραμμένα θυλάκια για ένα διάστημα δε μπορούν να σχηματίσουν θυροξίνη, μέχρις ότου αναγεννηθούν πλήρως, με αποτέλεσμα η θυρεοτοξίκωση να υποχωρεί αυτομάτως και να ακολουθείται από βραχεία φάση υποθυρεοειδισμού, μέχρι πλήρους αποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης, όπως απώλεια βάρους, νευρικότητα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται μικρή διόγκωση του αδένα, συμμετρική, ανώδυνη χωρίς ροίζο και φύσημα. Εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις, όπως η οφθαλμοπάθεια και το προκνημιαίο μυξοίδημα απουσιάζουν. Η υπερθυρεοειδική φάση διαρκεί 2 έως 4 μήνες ή και περισσότερο.

Η σιωπηλή θυρεοειδίτις παρατηρείται μερικές φορές κατά τους επόμενους μήνες μετά τον τοκετό, γεγονός που τη συνδέει με τη μορφή της θυρεοειδίτιδας που θεωρείται παραλλαγή της Hashimoto.

Διάγνωση - Θεραπεία

Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα και στη χαμηλή πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από τον αδένα και στις αυξημένες τιμές T_3/T_4 στον ορό.

Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα στον ορό είναι αρνητικά ή σε πολύ χαμηλούς τίτλους. Η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου 24 ωρών είναι ελαττωμένη, συνήθως 1-2% και αυτό αποτελεί το καθοριστικό διαφορικό διαγνωστικό εύρημα που την ξεχωρίζει από τις άλλες μορφές θυρεοτοξίκωσης. Ανάλογη χαμηλή πρόσληψη με ασαφή απεικόνιση του αδένα παρατηρείται και στο σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς που διενεργείται με ραδιενεργό τεχνήτιο.

Η ακριβής διάγνωση είναι απαραίτητη, διότι η αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης είναι διαφορετική από της νόσου Graves ή της τοξικής οζώδους βρογχοκήλης. Με βάση του μηχανισμό που αναπτύχθηκε παραπάνω, η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων ή ραδιενεργού ιωδίου δεν ενδείκνυται και η θυρεοτοξίκωση αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, προπρανολόλη 10-40 mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως. Σε περιπτώσεις που δεν απαντούν στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί πρεδνιζολόνη, σε δόσεις ανάλογες με την υποξεία ψευδοκοκκιωματώδη θυρεοειδίτιδα. Η πρόγνωση της νόσου είναι καλή και οι υποτροπές συχνές.

3.15.5 Αυτοάνοση Θυρεοειδίτις του Hashimoto

Η θυρεοειδίτις του Hashimoto περιγράφηκε από τον ομώνυμο ερευνητή το 1912, καλείται λεμφοκυτταρική ή αυτοάνοση, είναι η πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού σε παιδιά και ενήλικες και είναι πιο συχνή σε γυναίκες παρά σε άνδρες.

Αιτιολογία

Η νόσος θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας, γεγονός που ενισχύεται από πολλές ενδείξεις. Οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων, αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων διαταραχών όπως τη νόσο Addison, το σακχαρώδη διαβήτη, τη μεγαλοβλαστική αναιμία και τη βαρεία μυασθένεια. Ιστοπαθολογικώς χαρακτηρίζεται από διήθηση του θυρεοειδούς από λεμφοκύτταρα.

Η νόσος απαντά σε δύο μορφές που καταλήγουν σε υποθυρεοειδισμό, τη μορφή με βρογχοκήλη και την ατροφική χωρίς βρογχοκήλη, που είναι η αιτία του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού ή μυξοιδήματος. Η κύρια παθοφυσιολογική διαφορά είναι η παρουσία στον ορό αντισωμάτων που αποκλείουν τη δράση της TSH στους υποδοχείς των θυρεοειδικών κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τη διόγκωση του αδένα. Προφανώς, το αντίσωμα αυτό

απουσιάζει από τους ασθενείς με βρογχοκήλη.

Η Θυρεοειδίτις του Hashimoto παρουσιάζει γενετικές και παθοφυσιολογικές ομοιότητες με τη νόσο του Graves, παρά τη διαφορά τους στην τελική κλινική έκφραση. Η θυρεοτοξίκωση του Graves καταλαμβάνει τη μια άκρη του φάσματος των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς, με αντισώματα που διεγείρουν τον υποδοχέα της TSH, ενώ η Θυρεοειδίτις του Hashimoto προκαλείται από ποικιλία ανοσολογικών διεργασιών που οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό, καταλαμβάνοντας την αντίθετη άκρη.

Το κοινό σημείο είναι η ανοσολογική διαταραχή, η οποία τελικά στρέφεται κατά του θυρεοειδούς, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του. Οι ομοιότητες και οι διαφορές των δύο καταστάσεων φαίνονται στον Πίνακα 3.12.

Πίνακα 3.12. Ομοιότητες και διαφορές νόσου Graves και θυρεοειδίτιδας Hashimoto

	Νόσος Graves	Θυρίτις Hashimoto
Λεμφοκυτταρική διήθηση θυρ/δούς	Συχνή	Πάντοτε
Ανοσοσφαιρίνες στο θυρ/κό στρώμα	Ναι	Ναι
Τύπος λεμφοκυττάρων θυρεοειδούς	B, T και απροσδιόριστα	B, T και απροσδιόριστα
Ανοσοσυμπλέγματα στην κυκλοφορία	Συχνά	Συχνά
Διόγκωση θύμου	Συχνή	Συχνή
Σχετική λεμφοκυττάρωση	Συχνή	-
Υπεργαμμασφαιριναιμία	-	Συχνή
Απάντηση σε κορτικοστεροειδή	Ναι	Ναι
Αντισώματα διεγείροντα το θυρεοειδή	Πάντοτε	Ασυνήθη
Εξόφθαλμος	Συχνός	Ενίοτε
Ενδείξεις κυτταρικής ανοσίας	Ναι	Ναι
Ενδείξεις διαταραχής T κατασταλτικών λεμφοκυττάρων	Ναι	Ναι
Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις	Ναι	Ναι
Θυρεοειδικά αντισώματα σε συγγενείς HLA (Λευκοί)	50% HLA-B8, HLA-DR3	50% Ατροφική :HLA-B8, HLA-DR3 Βρογχοκήλη: HLA-DR5

Η θυρεοειδίτις του Hashimoto χαρακτηρίζεται από διαταραχή της χημικής ανοσίας, η οποία οφείλεται σε γενετική διαταραχή της λειτουργικότητας των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα δεν καταστέλλονται και καθίστανται ικανά να ενεργοποιούνται και να συνεργάζονται με ορισμένα B λεμφοκύτταρα.

Τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα τα οποία αντιδρούν με θυρεοειδικά αντιγόνα. Τέτοια αντισώματα είναι τα αντιμικροσωμιακά (κατά της υπεροξειδάσης), τα αντιθυρεοσφαιρινικά και άλλα τα

οποία αναστέλλουν τη δέσμευση της TSH στα κύτταρα του θυρεοειδούς ή αναστέλλουν τη δραστικότητα της αδενυλκυκλάσης των θυρεοειδικών κυττάρων ή διεγείρουν την αύξηση των κυττάρων αλλά όχι την παραγωγή αδενυλκυκλάσης. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων καθορίζει τελικά τη φύση της λειτουργικής διαταραχής.

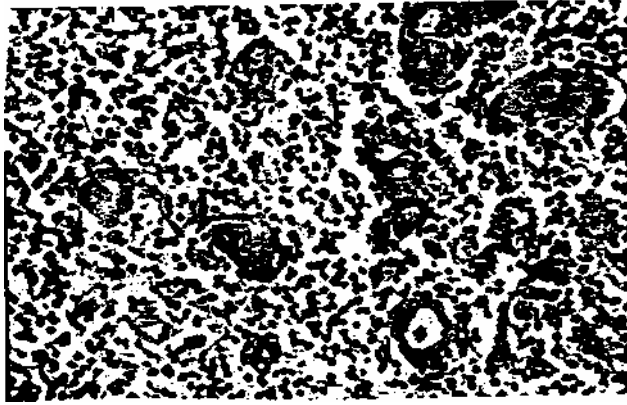
Εκτός από τη διαταραχή της χημικής ανοσίας υπάρχει και διαταραχή της κυτταρικής. Ο θυρεοειδής αδένας παρουσιάζει εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση, έχει δεχθεί δε ότι τα T λεμφοκύτταρα υφίστανται βλαστική μεταμόρφωση όταν έρχονται σε επαφή με αντιγόνα του θυρεοειδούς και παράγουν ιντερλευκίνες και άλλες κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων από αντιγόνα B λεμφοκυττάρων και των T λεμφοκυττάρων τα οποία ενεργοποιούνται ανεξάρτητα από το αντιγόνο.

Ασκούν επίσης την κυτταροτοξική ή κατασταλτική δράση των κατασταλτικών CD8+ λεμφοκυττάρων επάνω στα μη λεμφικά κύτταρα και ενεργοποιούν τα φυσικά κύτταρα φανείς. Ένας τρίτος μηχανισμός είναι ο συνδυασμός των παραπάνω, ότι δηλαδή τα αντιθυρεοειδικά αυτοαντισώματα διεγείρουν την κυτταροτοξική δράση των λεμφοκυττάρων.

Παθολογική ανατομία

Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση και εστίες υπερπλασίας των θυρεοειδικών θυλακίων. Τα θυλακιώδη κύτταρα διατίθενται κατά μάζες, με κενοτοπιώδες και έντονα ηωσινόφιλο κυπαρόπλασμα (κύτταρα του Hurthle ή Askanazy), το οποίο οφείλεται σε αυξημένο αριθμό μιτοχονδρίων. Υπάρχει μαζική λεμφοκυτταρική διήθηση, τα δε λεμφοκύτταρα διατίθενται σε βλαστικά κέντρα.

Η πλειοψηφία αυτών των κυττάρων είναι T λεμφοκύτταρα, αλλά δεν είναι σαφές αν αυτά τα κύτταρα μεταναστεύουν στο θυρεοειδή (δευτεροπαθής ανοσιακή αντίδραση) ή αν είναι το αποτέλεσμα της ωρίμανσης επιλεγμένων κυττάρων του ιδίου του θυρεοειδικού ιστού. Παρατηρείται επίσης μεγάλος αριθμός πλασμοκυττάρων. Η ίνωση είναι διάχυτη και πιο έντονη στην ατροφική μορφή **(Εικόνα 3.18)**.



Εικόνα 3.18: Θυρεοειδίτιδα

Μέσα στην πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση διακρίνονται θυλάκια με μεταπλαστικά οξύφιλα επιθήλια

- **Αντιθυρεοειδικά αντισώματα**

Αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα. Σε παλιότερα εγχειρίδια διατυπώνονταν η άποψη ότι η παραγωγή αυτών των αντισωμάτων στηριζόταν στη διαρροή της θυρεοσφαιρίνης από τα ραγέντα θυλάκια στην κυκλοφορία και την επακόλουθη ευαισθητοποίηση του οργανισμού. Η άποψη αυτή δεν ισχύει σήμερα, διότι είναι γνωστό ότι η θυρεοσφαιρίνη κυκλοφορεί στο αίμα υπό φυσιολογικές συνθήκες ακόμη και κατά την ενδομήτρια ζωή.

Τα αντισώματα αυτά κυκλοφορούν σε 60-70% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ιδιοπαθές μυξοίδημα, περίπου 30% των ασθενών με νόσο Graves και σε μικρή αναλογία στον καρκίνο του θυρεοειδούς και άλλες παθήσεις.

Τα αντιμικροσωμιακά αντισώματα στρέφονται αφενός κατά του ενζύμου υπεροξειδάση και αναστέλλουν τη δραστηριότητα του, αφετέρου δεσμεύουν το συμπλήρωμα και επιφέρουν κυτταροτοξικότητα από τα φυσικά κύτταρα φονείς. Ο τίτλος των αντισωμάτων αυτών συμβαδίζει με τις ιστολογικές βλάβες της θυρεοειδίτιδας καθώς και με τη θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ανιχνεύονται πρακτικώς σε όλους τους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σε υψηλό ποσοστό στο ιδιοπαθές μυξοίδημα και στη νόσο Graves, όχι όμως σε άλλες καταστάσεις.

Άλλα αντισώματα. Σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν βρεθεί επίσης αντισώματα κατά του κολλοειδούς και κατά των θυρεοειδικών ορμονών, τα οποία δεν επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία. Επίσης, ανευρίσκονται αντισώματα που διεγείρουν ή αναστέλλουν την αύξηση των θυρεοειδικών κυττάρων, καθώς και αντισώματα κατά των υποδοχέων της TSH. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων, σε ποικίλους συνδυασμούς, θα διαμορφώσει την τελική μορφή της θυρεοειδικής λειτουργίας.

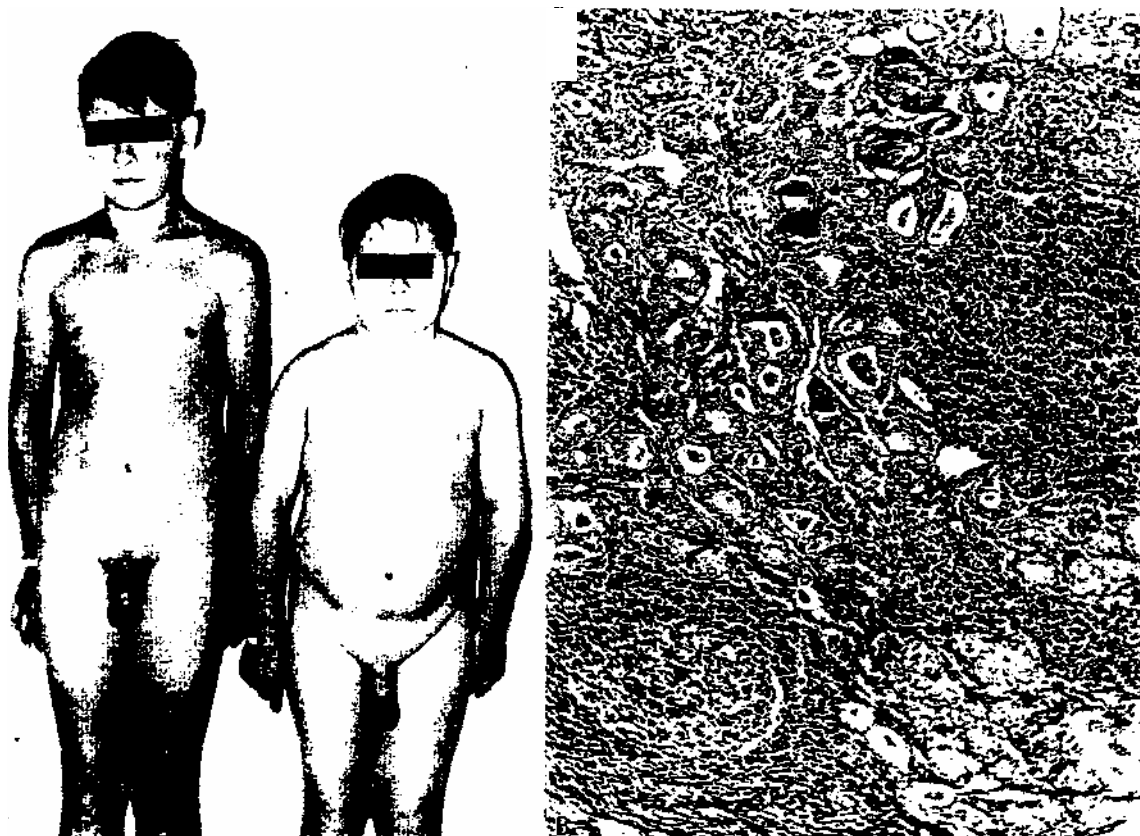
Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα παρουσιάζει ποικιλία εκδηλώσεων. _Μπορεί να εμφανισθεί ως διάχυτη ή οζώδης βρογχοκήλη με ευθυρεοειδισμό, ως θυρεοτοξίκωση και κυρίως ως υποθυρεοειδισμός. Τέλος, ικανός αριθμός, κυρίως ηλικιωμένων ατόμων, μπορεί να παρουσιάζει υποκλινική μορφή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό. Η νόσος είναι πιο συχνή στις γυναίκες (4:1) και η βρογχοκήλη μπορεί να επιταθεί ιδίως μετά τη λήψη ιωδιούχων.

Η βρογχοκήλη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto έχει ορισμένους τυπικούς χαρακτήρες. Ο αδένας είναι στερεός, με τάση να σχηματίζει οζώδη διόγκωση των δύο λοβών και συχνή διόγκωση του πυραμιδοειδούς λοβού. Σπανίως η βρογχοκήλη μπορεί να παρουσιάζει ευαισθησία στην ψηλάφηση, η διόγκωση της να είναι σχετικώς ταχεία και ο τίτλος των αντισωμάτων ιδιαίτερα αυξημένος. Περίπου 70% των ασθενών με βρογχοκήλη είναι ευθυρεοειδικοί κατά την αρχική διάγνωση, η νόσος όμως θα εξελιχθεί βαθμιαίως σε υποθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται με την τυπική κλινική εικόνα ή μπορεί να είναι υποκλινικός και να διαγιγνώσκεται από τον εργαστηριακό έλεγχο.

Η τρίτη κλινική εκδήλωση, η θυρεοτοξίκωση, αναφέρεται συχνά ως Hashitoxicosis και μπορεί να οφείλεται σε απλή συνύπαρξη της νόσου Graves ή σπανιότερα να αποτελεί την αρχική κλινική εκδήλωση, βραχείας διάρκειας, η οποία σε διάστημα ολίγων εβδομάδων θα μεταπέσει σε υποθυρεοειδισμό. Πολύ σπανιότερο είναι τα αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή η υποχώρηση του υποθυρεοειδισμού και η ανάπτυξη υπερθυρεοειδισμού.

Στα παιδιά και στους εφήβους, η θυρεοειδίτις του Hashimoto αποτελεί την κύρια αιτία της βρογχοκήλης, περίπου στα δύο τρίτα των περιπτώσεων. Ο τίτλος των αντισωμάτων δεν είναι τόσο αυξημένος και η διάγνωση θα στηριχθεί στην κυτταρολογική εξέταση αναρροφήματος με λεπτή βελόνα (Εικόνα 3.19).



Εικόνα 3.19: Δίδυμα 12 ετών, τα οποία ανέπτυξαν θυρεοειδίτιδα του Hashimoto. Στο ένα αγόρι σταμάτησε η ανάπτυξη στην ηλικία των 8 χρόνων και ήταν υποθυρεοειδικός. Δίπλα φαίνεται η βιοψία του ενός διδύμου, οι οποία δείχνει θυλάκια ίνωσης και λεμφοκυτταρική διήθηση

Διάγνωση

Η κλινική υπόνοια τίθεται οσάκις διαπιστώνεται η ύπαρξη βρογχοκήλης, διάχυτης στερεάς σύστασης, μεγαλοοζώδους αν και δεν αποκλείεται να εμφανισθεί ως ευμεγέθης μονήρης όζος. Η κυτταρολογική εξέταση υλικού που αναρροφήθηκε κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνα μπορεί να δείξει την ύπαρξη λεμφοκυττάρων, κυττάρων Hurthle και πλασμοκυττάρων.

Η κύρια εξέταση, όμως, που θέτει τη διάγνωση στην καθημερινή κλινική πράξη είναι ο προσδιορισμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό. Τα αντιμικροσωματικά αντισώματα ανευρίσκονται συχνότερα από τα αντιθυρεοσφαιρινικά και συμβαδίζουν καλύτερα με τη θυρεοειδική δυσλειτουργία. Όταν ο τίτλος είναι υψηλότερος από 1:2.000, η διάγνωση είναι σαφής. Χαμηλότεροι τίτλοι μπορεί να συνδυάζονται με τοπικές διηθήσεις λεμφοκυττάρων του θυρεοειδούς.

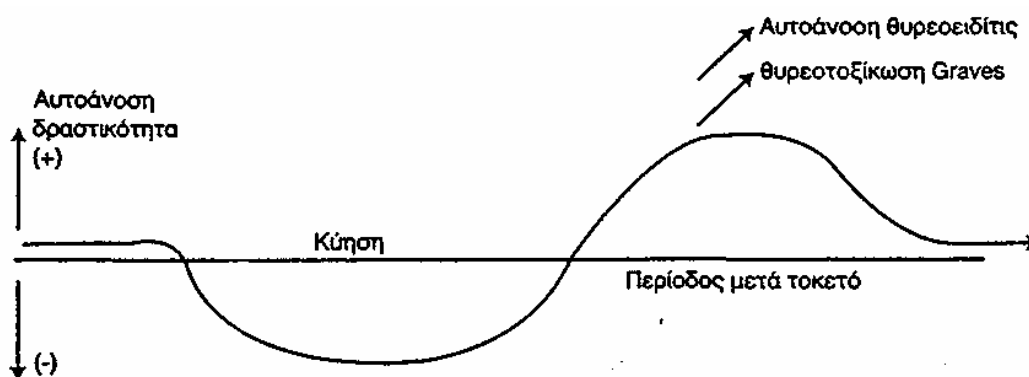
Υπάρχουν περιπτώσεις διάχυτης θυρεοειδίτιδας του Hashimoto που έχουν χαμηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων και μικρό ποσοστό ασθενών που δεν έχει καθόλου αντισώματα. Χαμηλούς τίτλους επίσης εμφανίζουν τα παιδιά και οι έφηβοι με τη νόσο, καθώς και άλλες θυρεοειδοπάθειες, χωρίς η ανεύρεση τους να σημαίνει θυρεοειδίτιδα.

Θεραπεία

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση θυροξίνης σε δόσεις 0,1-0,15 Γης L-T₄, ημερησίως. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει εγκατεστημένος υποθυρεοειδισμός η θεραπευτική χορήγηση θα ακολουθήσει τις αρχές που περιγράφηκαν στο σχετικό κεφάλαιο. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει βρογχοκήλη και ευθυρεοειδισμός, η θυροξίνη χορηγείται αφενός για να μικρύνει τη βρογχοκήλη και αφετέρου διότι 20% περίπου αυτών των ασθενών θα αναπτύξει υποθυρεοειδισμό κατά τα επόμενα χρόνια. Εάν η βρογχοκήλη είναι σχετικά πρόσφατη και δεν έχει αναπτυχθεί εκτεταμένη ίνωση, η χορήγηση της L-T₄ έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της, σε διάστημα ολίγων μηνών.

3.15.6 Θυρεοειδίτις μετά Τοκετό

Η κύηση ασκεί ουσιαστική επίδραση στην πορεία πολλών αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτις, η βαριά μυασθένεια και η θρομβοπενική πορφύρα. Οι παθήσεις αυτές παρουσιάζουν ύφεση κατά τη διάρκεια της κύησης και έξαρσης τους επόμενους μήνες μετά τον τοκετό. Το φαινόμενο παρατηρείται επίσης στις αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς, οι οποίες επιδεινώνονται μετά τον τοκετό ή εμφανίζονται για πρώτη φορά σε γυναίκες οι οποίες μέχρι τότε ήταν υγιείς (Εικόνα 3.20).



Εικόνα 3.20: Σχέση της κύησης με την αυτοάνοση δραστηριότητα σε γυναίκες με αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η νόσος Graves παρουσιάζουν έξαρση στη χρονική περίοδο μετά τον τοκετό

Οι πρώτες παρατηρήσεις έγιναν στα μέσα της δεκαετίας του 1970 και έκτοτε δημοσιεύθηκε ικανός αριθμός επιδημιολογικών και κλινικο-εργαστηριακών εργασιών οι οποίες τεκμηρίωσαν αφενός την κλινική οντότητα της θυρεοειδίτιδας

μετά τον τοκετό αφετέρου τη σχέση της θυρεοτοξίκωσης Graves με την κύηση. Η θυρεοειδίτιδα παρατηρείται σε μεγάλη συχνότητα, που κυμαίνεται από 4 έως 75 σε υγιείς γυναίκες μετά τον τοκετό και η διαταραχή αυτή σε μεγάλο ποσοστό είναι παροδική.

Κλινική εικόνα

Στις τυπικές περιπτώσεις υπάρχει μια αρχική θυρεοτοξική φάση η οποία είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική και συνήθως διαφεύγει της προσοχής. Οι γυναίκες παραπονούνται για κόπωση, ζάλη και μικρή απώλεια βάρους. Η φάση αυτή διαρκεί λίγες εβδομάδες και στη συνέχεια ακολουθείται από την υποθυρεοειδική φάση που συνοδεύεται από βρογχοκήλη. Τα συμπτώματα είναι ήπια, όπως κόπωση, αύξηση του σωματικού βάρους και ελαττωμένη ενεργητικότητα, όχι όμως αίσθημα ψύχους, ξηρό δέρμα και δυσκοιλιότητα.

Στο σύνολο, η συμπτωματολογία μπορεί να αποδοθεί στο θηλασμό και στην κούραση που δημιουργεί η φροντίδα του νεογέννητου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η νόσος αρχίζει απευθείας με βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό, ο οποίος κατά κανόνα είναι μόνιμος. Εργαστηριακώς υπάρχει σταθερή αύξηση του τίτλου των αντιμικροσωματικών αντισωμάτων, οι δε τιμές των T_3/T_4 και TSH είναι συμβατές με υποθυρεοειδισμό. Η νόσος μπορεί να διαρκέσει ολίγους μήνες και κατά κανόνα υποτροπιάζει κατά τις επόμενες κυήσεις. Η διαφορική διάγνωση από την υποξεία κοκκιωματώδη και τη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα φαίνεται στον Πίνακα 3.13.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.13: Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των διαφόρων τύπων θυρεοειδίτιδας

Παράμετρος	Υποξεία θυρεοειδίτις	Σιωπηλή θυρεοειδίτις	Μετά τοκετό θυρεοειδίτις
Φύλο	Θ > Α	Θ = Α	Γυναίκες
Θερμοκρασία	Αυξημένη	Απυρεξία	Απυρεξία
ΤΚΕ-Λευκά	ΤΚΕ ↑ Λευκά κ.φ.	κ.φ. ή ± ↑	κ.φ.
Θυρεοειδής	Επώδυνος, μεγάλος, σκληρός	Ανώδυνος, συνήθως μεγάλος	Ανώδυνος, συνήθως μεγάλος
Πρόσληψη ¹³¹ I στη θυρεοτοξική φάση	< 5%	< 5%	Συνήθως ελαττωμένη
Αντιθυρεοειδικά αντισώματα	Ελαττωμένος τίτλος ή απουσιάζουν	Ελαττωμένος τίτλος ή απουσιάζουν	Τίτλος αυξάνει βαθμιαίως
Αυτόματη υποχώρηση	Ναι	Ναι	Ενίοτε υποχωρεί ή παραμένει για 1-2 χρόνια
Υποτροπή μετά από αυτόματη υποχώρηση	Ναι	Ναι	Σε κάθε κύηση
Ιστοπαθολογική εικόνα	Κοκκίωμα, διήθηση από γιγαντοκύτταρα	Λεμφοκυτταρική διήθηση	Λεμφοκυτταρική διήθηση

Θεραπεία

Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση θυροξίνης για διόρθωση του υποθυρεοειδισμού, σε δόσεις 0,1-0,15 mg ημερησίως. Η χορήγηση διακόπτεται μετά την παρέλευση ενός έτους, προκειμένου να εκτιμηθεί εάν ο υποθυρεοειδισμός είναι μόνιμος. Σε περίπτωση που κριθεί ότι η θυρεοειδική λειτουργία αποκαταστάθηκε, η χορήγηση θυροξίνης διακόπτεται και η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για το ενδεχόμενο ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού στο μέλλον.

Εάν η παρακολούθηση δεν είναι εφικτή, είναι προτιμότερο η χορήγηση της θυροξίνης να παραμείνει έπ' αόριστον.

3.15.7 Θυρεοειδίτις εξ ακτινοβολίας

Η Θυρεοειδίτις εξ ακτινοβολίας αποτελεί σπάνια επιπλοκή ορισμένων ιατρικών εφαρμογών. Η έκταση της βλάβης του θυρεοειδούς εξαρτάται από τον τύπο και τη δόση της ακτινοβολίας. Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από νέκρωση του επιθηλίου των θυρεοειδικών θυλακίων, καταστροφή της αρχιτεκτονικής, διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα, τοπικό οίδημα καθώς και αγγειακές αλλοιώσεις, όπως αιμορραγία και θρόμβωση. Οι χρόνιες αλλοιώσεις συνίστανται σε ίνωση, ατροφία των θυλακίων, λεμφοκυτταρική διήθηση και υαλινοποίηση των αρτηριδίων. Υπάρχουν δύο τύποι ακτινοβολίας, από τη χορήγηση ραδιοϊσοτόπων και από την εξωτερική ακτινοθεραπεία.

Θεραπεία με ραδιοϊσότοπα

Η θεραπευτική χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου-131 για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού ή του καρκίνου του θυρεοειδούς, μπορεί σπανίως να προκαλέσει οξέως φλεγμονώδη φαινόμενα με πόνο και ευαισθησία του θυρεοειδούς καθώς και έξαρση του υπερθυρεοειδισμού. Τα φαινόμενα εκδηλώνονται την πρώτη εβδομάδα μετά τη λήψη του ραδιενεργού ιωδίου και διαρκούν 3-4 εβδομάδες.

Σε αντίθεση με τα οξέα φαινόμενα, η μακροχρόνια επίδραση του I στη θυρεοτοξίκωση είναι η βαθμιαία νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων και ο υποθυρεοειδισμός. Η χορήγηση του I δεν προκαλεί ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς, διότι η νέκρωση των θυλακιδίων κυττάρων δεν επιτρέπει τη νεοπλασματική εξαλλαγή. Εξωτερική ακτινοβολία

Η εξωτερική ακτινοβολία του αδένα μπορεί να προκαλέσει βρογχοκήλη, καρκίνο του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμό και νόσο του (3Γ3νθ5. Η βρογχοκήλη και ο καρκίνος περιγράφηκαν κυρίως στις ΗΠΑ, σε άτομα στα οποία χορηγήθηκε κατά την παιδική ηλικία μικρή δόση ακτινοβολίας <1000 rad, για τη θεραπεία του διογκωμένου θύμου, αμυγδαλών ή ακμής. Η ανάπτυξη του καρκίνου επήλθε 10 έως 40 χρόνια μετά την έκθεση στην ακτινοβολία. Οι θεραπευτικές αυτές εφαρμογές δε χρησιμοποιούνται σήμερα.

Ασθενείς με νόσο του Hodkin, οι οποίοι υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα νόσων του θυρεοειδούς, οι οποίες εμφανίζονται έως και 25 χρόνια μετά την εφαρμογή της θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα από το γενικό πληθυσμό καρκίνο του θυρεοειδούς, νόσο του Graves και υποθυρεοειδισμό.

3.15.8 Θυρεοειδίτις του Riedel

Είναι εξαιρετικώς σπάνια μορφή θυρεοειδίτιδας που απαντά κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση του αδένα, ο οποίος ψηλαφάτε σκληρός, πετρώδους σύστασης και καθηλωμένος στους παρακείμενους ιστούς. Μπορεί να συνοδεύεται από τοπικά φαινόμενα, όπως βρόγχος φωνής, διήθηση του λαρυγγικού νεύρου και δυσφαγία.

Από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται ως παραλλαγή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto , χωρίς όμως η άποψη αυτή να έχει γίνει "Καθολικά δεκτή. Κατά άλλη άποψη θεωρείται επέκταση προς το θυρεοειδή ενός συνδρόμου γενικότερης ίνωσης, όπως η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και η διάμεση σκληρυντική χολαγγειίτις.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες του θυρεοειδούς, η ΤΚΕ και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα είναι φυσιολογικά αλλά το σπινθηρογράφημα δείχνει εκτεταμένες ψυχρές εστίες αντίστοιχα με τις προσβλημένες περιοχές. Η

θεραπεία συνίσταται σε θυροειδεκτομή και σε χορήγηση θυροξίνης ως θεραπείας υποκατάστασης.

3.16 Όζοι του θυρεοειδούς και καρκίνος

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς, σε ποσοστό 95% των περιπτώσεων, εμφανίζεται ως μονήρης όζος και το γεγονός αυτό προσδίδει ιδιαίτερη βαρύτητα στην ύπαρξη ενός μονήρους όζου. Αντίθετα, ο καρκίνος σπανίως εμφανίζεται ως πολυοζώδης βρογχοκήλη, η τελευταία, δε δεν συνιστά προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης του. Ως εκ τούτου, ο μονήρης όζος αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης μελέτης, διότι θα πρέπει από τον αυξημένο αριθμό ασθενών που τον εμφανίζουν να επιλεγούν ασθενείς που θα χειρουργηθούν.

Συχνότητα

Οι όζοι του θυρεοειδούς είναι πολύ συχνοί, ιδίως στις γυναίκες. Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε 4% στη επιδημιολογική μελέτη Framingham των ΗΠΑ. Σε ανάλογη μελέτη στο Wickham της βορειοανατολικής Αγγλίας βρέθηκε ότι 0,8% των ανδρών και 5,3% των γυναικών, του πληθυσμού που εξετάσθηκε, παρουσίαζαν μονήρη όζο του θυρεοειδούς και το ποσοστό ανέβαινε σε 9,1% σε γυναίκες μεγαλύτερες από 75 ετών. Ο γενικός μέσος όρος υπολογίσθηκε σε 3,2%. Σε νεκροτομικές σειρές, το ποσοστό των ατόμων που παρουσιάζει όζους ανέρχεται από 50 έως 75% εκ των οποίων 12% εμφανίζουν μονήρη όζο.

Υπερηχογραφικές μελέτες σε άτομα χωρίς πάθηση του θυρεοειδούς, δείχνουν ότι 15-40% των ατόμων παρουσιάζουν όζους οι οποίοι δεν ψηλαφώνται. Υπάρχει επομένως μια διάσταση μεταξύ της αληθινής συχνότητας των όζων του θυρεοειδούς και των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης. Οι όζοι πρέπει να φθάσουν σε διάμετρο 1cm για να αναγνωρισθούν ψηλαφητικώς αν και αυτό εξαρτάται από την εντόπιση του όζου στον αδένα και την ανατομία του τραχήλου.

Σε αντίθεση με την αυξημένη συχνότητα των όζων, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του θυρεοειδούς κατ¹ έτος είναι πολύ μικρή, μόλις 0,004%, οι δε θάνατοι από καρκίνο του θυρεοειδούς αντιστοιχούν μόνο σε 0,4% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο. Είναι επομένως σαφές ότι οι περισσότεροι όζοι του θυρεοειδούς είναι καλοήθεις και απαιτείται ειδική διαγνωστική μεθοδολογία για να εντοπισθούν οι κακοήθειες.

Κύρια εξέταση είναι το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς στο οποίο το καρκίνωμα απεικονίζεται ως μη προσλαμβάνουσα περιοχή, "ψυχρή". Εντούτοις πρέπει να τονισθεί ότι το καρκίνωμα σπανίως μπορεί να παρουσιασθεί σε λειτουργούντες θερμούς όζους, καθώς και ότι ως ψυχροί εμφανίζονται μια

ποικιλία παθολογικών καταστάσεων που αναφέρεται παρακάτω.

Αιτιολογία όζων του θυρεοειδούς

Σαν μονήρη διόγκωση του θυρεοειδούς θα μπορούσαμε να ορίσουμε την ύπαρξη μιας ψηλαφητής διόγκωσης σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό αδενικό ιστό. Παράλληλα, εκτός από το θυρεοειδικό ιστό και μια άλλη σειρά από όργανα ή ιστούς μπορούν να δώσουν διογκώσεις στο λαιμό, όπως οι παραθυρεοειδείς, οι σιελογόνοι, ο νευρικός, ο λεμφοποιητικός, ο μυϊκός, ο συνδετικός ιστός και τα αγγεία.

Η μονήρης διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα μπορεί να οφείλεται σε ποικιλία παθολογικών καταστάσεων και η διαφορική διάγνωση επικεντρώνεται στη διάκριση των καλοηθών από τους κακοήθεις (**Εικόνα 3.21**), Πίνακας 3.14,.

Η πιο συχνή αιτία είναι τα θυλακιώδη αδενώματα, τα οποία είναι είτε κολλοειδή (μακροθυλακιώδη) είτε απλά και αποτελούν τον προέχοντα όζο μιας πολυοζώδους βρογχοκήλης ή είναι πραγματικά μονήρη (**Εικόνα 3.22**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.14: Αιτιολογία όζων του θυρεοειδούς

1. Καλοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς

A. Θυλακιώδες αδένωμα

Κολλοειδές (μακροθυλακιώδες) - Απλό -

Εμβρυϊκό (μικροθυλακιώδες)

Εμβρυονικό - Κυττάρων Hurthle

B. Διάφορα : Τεράτωμα, λίπωμα, δερμοειδής κύστης

2. Κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς

A. Θηλώδες καρκίνωμα -

B. Θυλακιώδες καρκίνωμα

Γ. Μυελοειδές καρκίνωμα

Δ. Αναπλαστικό καρκίνωμα

E. Μεταστατικό καρκίνωμα (μελάνωμα, νεφρών, βρογχογενές, μαστού, λέμφωμα) Στ. Σάρκωμα Ζ.

Λέμφωμα

3. Άλλες ανωμαλίες του θυρεοειδούς

A. Θυρεοειδίτις

B. Κύστης του θυρεοειδούς

Γ. Ημιαγενεσία του θυρεοειδούς

Δ. Φλεγμονές, κοκκιωματώδεις νόσοι (π.χ. σαρκοείδωση)

4. Μη - Θυρεοειδικές παθήσεις

A. Λεμφαδενοπάθεια

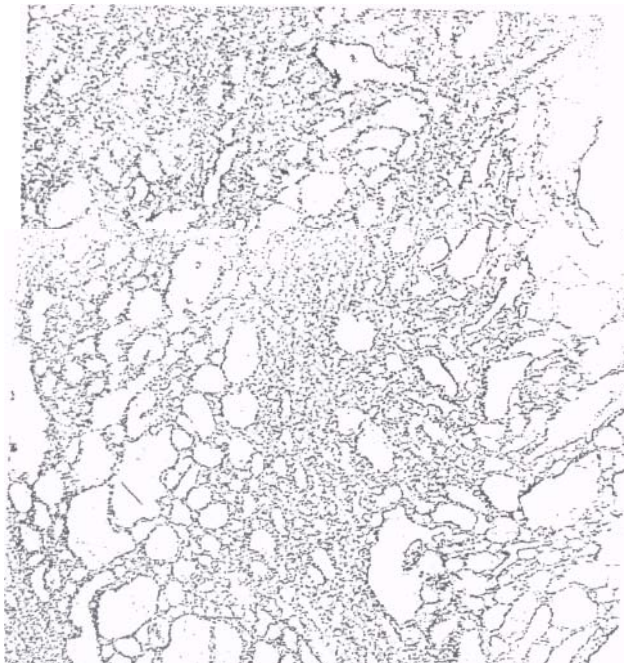
B. Κύστης του θυρεογλωσσικού πόρου

Γ. Παραθυρεοειδείς αδένες: κύστης, αδένωμα

Δ. Λαρυγγοκήλη

Ε. Κυστικό ύγρωμα

Εικόνα 3.21: Κακοήθης βρογχοκήλη σε άνδρες και γυναίκες



Εικόνα 3.22: Πολυοζώδης βρογχοκήλη. Διάφορου μεγέθους όζοι και θυλάκια με αραιοχρωματικό κολλοειδές ιστολογική τομή (Αιμ.-ηωσική χ 25)

Άλλες παραλλαγές είναι το εμβρυϊκό και εμβρυονικό, καθώς και το αδένωμα από κύτταρα Hurthle. Ο βασικός χαρακτηρισμός και η διάκριση των αδενωμάτων γίνονται με το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς, στο οποίο φαίνονται ως "ψυχροί" ή "θερμοί" όζοι. Τα ψυχρά αδενώματα δεν μπορούν να προσλάβουν το ιώδιο και να το οργανοποιήσουν, ενώ ποσοστό 15-20% παρουσιάζουν αυξημένη ικανότητα πρόσληψης και εμφανίζονται θερμά. Τα θερμά αδενώματα παρουσιάζουν υπερέκκριση θυροξίνης και προκαλούν^θυρεοτοξίκωση όταν η διάμετρος τους υπερβεί τα 3 απ. Στα κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς περιλαμβάνεται το θηλώδες καρκίνωμα, το θυλακιώδες, το αναπλαστικό και το μυελοειδές.

Διαφορική διάγνωση των καλοηθών από τους κακοήθεις όζους του θυρεοειδούς

Η κλινική εκτίμηση ενός ασθενούς με μονήρη όζο του θυρεοειδούς επιβάλλει την αξιολόγηση των παρακάτω παραγόντων.

Ηλικία - Φύλο

Οι περισσότερες παθήσεις που μπορούν να υποδυθούν μονήρη όζο του θυρεοειδούς είναι πιο συχνές στις γυναίκες σε αναλογία γυναικών προς άνδρες 9:1.

Ως εκ τούτου, ο μονήρης όζος που παρατηρείται σε άνδρες έχει περισσότερες πιθανότητες να οφείλεται σε καρκίνο από ό,τι σε γυναίκες. Οι περισσότεροι ξένοι συγγραφείς θεωρούν ότι η αναλογία του καρκίνου είναι μεγαλύτερη στην παιδική ηλικία, όχι λόγω απολύτου αύξησης του καρκίνου αλλά λόγω σπανιότητας των άλλων παθήσεων.

Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η αυξημένη αυτή αναλογία είναι πιο σημαντική στις ΗΠΑ, όπου κατά περίοδο 1950-1960 έγινε κατάχρηση της εξωτερικής ακτινοβολίας της περιοχής του τραχήλου της εξωτερικής ακτινοβολίας της περιοχής του τραχήλου για διάφορους λόγους, όπως διόγκωση του θύμου, αμυγδαλίτις, ακμή, τραχηλική αδενίτις, κ.α., κάτι που έχει παύσει να γίνεται προ πολλού. Σημειώνεται ότι στη χώρα μας η ανεύρεση καρκίνου του θυρεοειδούς στην παιδική ηλικία είναι σπάνια και οι περισσότερες διογκώσεις της περιοχής του θυρεοειδούς προέρχονται από τις άλλες αιτίες που αναφέρθηκαν.

Η ανεύρεση όζων καλοήθους αιτιολογίας είναι συχνότερη στις γυναίκες και μάλιστα της αναπαραγωγικής ηλικίας. Αντίθετα, η πρώτη εμφάνιση μονήρους

όζου σε υπερήλικες γυναίκες έχει πολλές πιθανότητες κακοήθειας. Σημειώνεται ότι οι πιθανότητες καρκίνου είναι μεγάλες σε μονήρη υπερηχογραφικώς όζο, ενώ σε πολυοζώδη βρογχοκήλη οι πιθανότητες είναι λιγότερες.

Ιστορικό

Η διαβίωση του ατόμου σε περιοχή ενδημικής βρογχοκήλης συνηγορεί υπέρ καλοήθειας. Αντίθετα, η ταχεία διόγκωση ενός συμπαγούς όζου, η παρουσία πιεστικών φαινομένων ή το οικογενές ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου συνηγορεί υπέρ κακοήθειας. Τονίζεται ότι η μακρά παρουσία ενός μονήρους όζου, ακόμη και για μερικά χρόνια, δεν αποκλείει την κακοήθεια, διότι ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς μπορεί να έχει μακρά και καλοήθη πορεία.

Ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της κεφαλής και του τραχήλου

Η εξωτερική ακτινοβολία της κεφαλής ή του τραχήλου στην παιδική ηλικία αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μετά παρέλευση πολλών ετών. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η σχετική πείρα προέρχεται από τις ΗΠΑ, όπου κατά την περίοδο 1950-1960 εχορηγείτο ακτινοβολία σε παιδιά για θεραπεία διαφόρων καταστάσεων. Η εμφάνιση του καρκίνου είναι συνάρτηση της δόσης ακτινοβολίας και η χαμηλότερη δοσολογία που περιγράφεται είναι τα 6,5 rads/αδένα (Πίνακας 3.15).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.15: Παθήσεις του θυρεοειδούς και εξωτερική ακτινοβολία

Περιοχές ακτινοβολίας	Δόση στον αδένα (rads)	Συχνότητα %	
Οζώδης βρογχοκήλη		Καρκίνος	
Τριχωτό	6,5	-	0,11
Θύμος	120-400	2-7,5	0,8-5,0
Τράχηλος			
Θώρακας	180-1.500	25,57	5-7,0
Πυρηνική	<50		0,4
	>50	...	7,0
	700-1.400	40	6,0
Θεραπεία με ¹³¹ I	10.000	0,17	0,08

Μεγαλύτερη ποσότητα εχορηγείτο κατά την ακτινοβολία του θύμου, ο δε θυρεοειδής ελάμβανε 100-400 rads με ανάλογη αύξηση της συχνότητας καρκίνου, 0,8 έως 5,0% των ακτινοβοληθέντων παιδιών. Ακτινοθεραπεία του θώρακα και του τραχήλου για ακμή, αμυγδαλίτιδες, υπερτροφικές αδενοειδείς εκβλαστήσεις, μέση ωτίτιδα ή δερματικές βλάβες έδινε 200-

1.500 rads στο θυρεοειδή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση βρογχοκήλης σε ποσοστό 27% και καρκίνου 5-7% των ακτινοβοληθέντων ατόμων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι όγκοι αυτοί παρουσιάστηκαν μετά από 10 έως 40 χρόνια μετά την ακτινοβολία. Τέλος, τα ραδιενεργά κατάλοιπα πυρηνικών εκρήξεων, με δόση στον αδένα 700-1.400 rads, περιγράφηκε ότι προκάλεσαν οζώδη βρογχοκήλη σε 40% και καρκίνο σε 6%. Φαίνεται ότι η συσχέτιση δοσολογίας και καρκίνου διατηρείται μέχρι τα 2.000 rads, ενώ η καρκινογένεση είναι σπάνια για δόσεις πάνω από αυτήν.

Η προστατευτική επίδραση των μεγαλύτερων δόσεων οφείλεται στη νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων. Αυτό συμβαίνει κατά τη θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για υπερθυρεοειδισμό, όπου η δόση ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς δεν βρέθηκε αυξημένη σε μεγάλες κλινικές σειρές. Η χορήγηση επίσης ^{131}I για σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς, σε δόσεις 30-50 μCi , δεν αυξάνει τη συχνότητα του καρκίνου.

Το σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων των όγκων που περιγράφηκαν αφορούσαν θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και ελάχιστες περιπτώσεις ήταν θυλακιώδης ή ακόμη σπανιότερα μυελοειδής ή αναπλαστικός. Η φυσική εξέλιξη, η πρόγνωση και κατά συνέπεια η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των όγκων είναι ίδια με τους όγκους που εμφανίζονται αυτόματα, χωρίς να έχει προηγηθεί εξωτερική ακτινοβολία.

Κλινική εικόνα

Κανένα σημειολογικό εύρημα δεν είναι παθογνωμονικό του καρκίνου του θυρεοειδούς. Το πιο χαρακτηριστικό είναι η διαπίστωση ενός μονήρους και σχετικά σκληρού όζου. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η πετρώδης σκληρία και η σχετική ευαισθησία παρατηρείται σε αδενωματώδεις όζους που έχουν υποστεί κυστική εκφύλιση και αιμορραγία. Η ανεύρεση διογκωμένων τραχηλικών λεμφαδένων, η καθήλωση του αδένα και η παράλυση των φωνητικών χορδών συνηγορούν υπέρ κακοήθειας, αν και τα τελευταία είναι σχετικώς σπάνια.

Θεραπεία καταστολής με θυροξίνη

Κατά τα προηγούμενα χρόνια, πριν από τη γενίκευση της κυτταρολογικής εξέτασης κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνα, εχορηγείτο θυροξίνη σε δόσεις 0,15-0,2 mg για καταστολή της TSH και επακόλουθη σμίκρυνση των μονήρων όζων. Η λογική της χορήγησης ήταν ότι οι κακοήθεις μονήρεις όζοι δεν έχουν κυτταρικούς υποδοχείς της TSH σε αντίθεση με τους καλοήθεις. Το αποτέλεσμα θα ήταν οι κακοήθεις να μην υποχωρούν με τη συντηρητική θεραπεία ενώ οι καλοήθεις σε ορισμένες περιπτώσεις να υποχωρούν.

Με βάση την παρατήρηση έχουν γίνει πολλές κλινικές μελέτες, στις οποίες

υπάρχει πάντα ένα μικρό ποσοστό όζων που ελαττώνονται μετά μακρά, συνήθως πολύμηνη, χορήγηση θυροξίνης. Εντούτοις, τα κριτήρια με τα οποία ορίζεται η ελάττωση του μεγέθους του όζου δεν είναι ομοιόμορφα ούτε πάντοτε αντικειμενικά. Εξάλλου υπάρχει πάντα η πιθανότητα να έχει επέλθει κάποια μικρή υποχώρηση του αδένου να συμπαρασύρει τον όζο και δίνει την ψευδή εντύπωση της υποχώρησης, ενώ ο όζος παραμένει αναλλοίωτος.

Τακτική αντιμετώπισης των μονήρων ψυχρών όζων

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μονήρη όζο του θυρεοειδούς υποβάλλονται καταρχήν σε σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς. Εάν ο όζος είναι θερμός τότε τίθεται η διάγνωση του θυλακιώδους αδενώματος και ο ασθενής παραπέμπεται για εγχείρηση, συνήθως λοβεκτομή. Εάν ο όζος είναι ψυχρός, διενεργείται υπερηχογράφημα και παρακέντηση του όζου και το αναρρόφημα εξετάζεται κυτταρολογικώς.

Εάν ο όζος είναι συμπαγής και η διάγνωση είναι κακοήθης ή τύπου θυλακιώδους αδενώματος, τότε ο ασθενής παραπέμπεται για εγχείρηση. Εάν το υπερηχογράφημα δείχνει πολλαπλούς όζους στους δύο λοβούς, εκφυλισμένους ή μη, χορηγείται θυροξίνη και ο ασθενής τίθεται υπό μακρά παρακολούθηση.

Εάν ο όζος είναι κυστικός, γίνεται παρακέντηση και αφαίρεση του περιεχομένου, το οποίο εξετάζεται κυτταρολογικώς. Οι κυστικοί όζοι κατά κανόνα είναι καλοήθεις, αν και δεν αποκλείεται κυστική εκφύλιση ενός κακοήθους όγκου. Η συντριπτική πλειοψηφία των κυστικών όζων προέρχεται από συμπαγείς που υπέστησαν κυστική εκφύλιση, ενώ φαίνεται ότι οι πραγματικά μονήρεις κύστεις του θυρεοειδούς είναι σπάνιες. Εάν η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική και η κύστης δεν ξανασχηματισθεί μετά την παρακέντηση, η περίπτωση θεωρείται ιαθείσα και ο ασθενής λαμβάνει θυροξίνη επ' αόριστον. Σε περίπτωση υποτροπής είναι προτιμότερη η εγχείρηση.

Η κατανομή των κύριων αιτιών που προβάλλονται ως μονήρης όζος του θυρεοειδούς φαίνεται στον Πίνακα 3.16. Είναι σαφές ότι 80% των ασθενών παρουσιάζουν συμπαγή όζο και από αυτούς 70% έχουν καλοήθες αδένωμα, είτε ως προβάλλοντα όζο οζώδους βρογχοκήλης είτε ως αληθινό μονήρες αδένωμα. Περίπου 10% των μονήρων συμπαγών όζων και 1-2% των κυστικών υποκρύπτουν κακοήθεια, ενώ το υπόλοιπο 18% των κυστικών είναι εκφυλισθέντα καλοήθη αδενώματα καθώς και διάφορες καλοήθεις καταστάσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.16: Μονήρης όζος του θυρεοειδούς

Αίτια	Συχνότητα %
Συμπαγής	
Καρκίνωμα	100
Αδένωμα	30
Οζώδης βρογχοκήλη	40
Κυστικός	

Καρκίνωμα	1-2
Εκφύλιση όζου, αδενώματος, κ.α	18
ΣΥΝΟΛΟ	100

3.17 Καρκίνος θυρεοειδούς

Οι συγγραφείς έχουν υποθέσει ότι το διαιτητικό ιώδιο (έλλειψη ή αύξηση), που σχετίζεται, με την ανάπτυξη γαστρικών, και γεννητικών καρκίνων, είναι κοινώς γνωστά για τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα κύτταρα του θυρεοειδούς φυλογενετικά προέρχονται από τα βλαστικά γαστρεντερικά κύτταρα, τα οποία κατά την εξέλιξη τους μεταναστεύουν και ειδικεύονται στη λήψη και αποθήκευση του ιωδίου.

Το στομάχι, το στήθος και ο θυρεοειδής μοιράζονται μια σημαντική ικανότητα συγκέντρωσης και μια δραστηριότητα υπεροξειδική, η οποία μεταφέρει ηλεκτρόνια από τα κατιόντα ιωδίου στο υπεροξείδιο του υδρογόνου και έτσι προστατεύει τα κύτταρα από ζημιά που θα προκαλούνταν από λιπιδική υπεροξειδωση. Οι ειδικοί προτείνουν ότι τα κατιόντα ιωδίου μπορεί να έχουν αντιοξειδωτική λειτουργία.

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελείται από τέσσερις τύπους, με σαφείς ιστοπαθολογικές διαφορές και διαφορετική συμπεριφορά. Ορισμένοι τύποι έχουν πολύ βραδεία εξέλιξη, ενώ ένας τύπος, ο αναπλαστικός, παρουσιάζει ίσως την ταχύτερη εξέλιξη που μπορεί να εμφανίσει κακοήθεια στο ανθρώπινο σώμα. Ο ρυθμός ανάπτυξης του καρκίνου είναι καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας και το γεγονός αυτό επιβάλλει τη σωστή ταξινόμηση των όγκων.

Ταξινόμηση

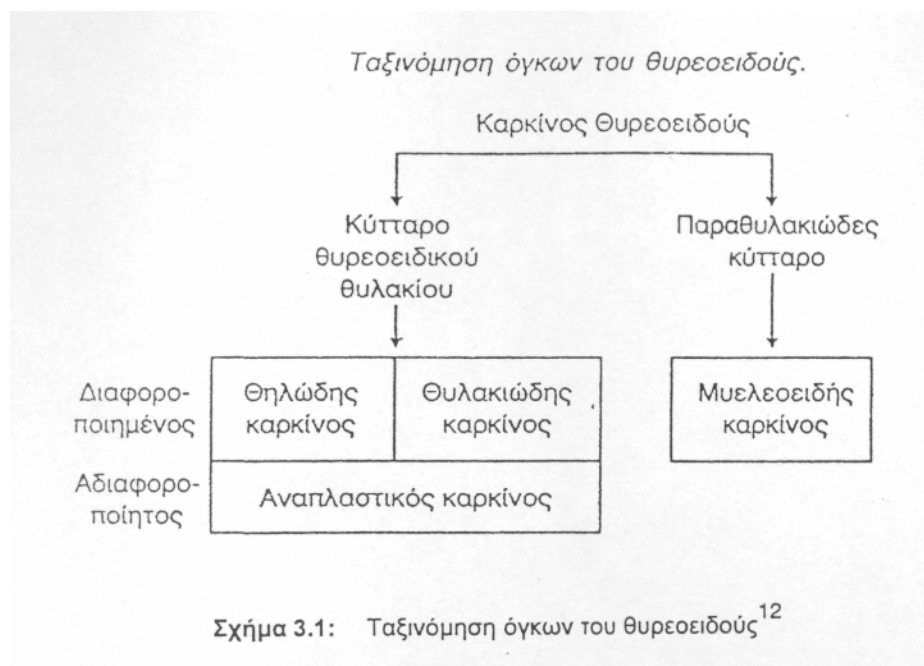
Ο θυρεοειδικός αδένας αποτελείται από τα επιθηλιακά κύτταρα των θυρεοειδικών θυλακίων, τα παραθυλακιώδη ή Ο κύτταρα, τα κύτταρα του συνδετικού ιστού όπως οι ινοβλάστες, το αγγειακό ενδοθήλιο και ποικίλο αριθμό λεμφοκυττάρων, ιδίως στις ηλικιωμένες γυναίκες. Οι σημαντικότεροι πρωτοπαθείς όγκοι προέρχονται από:

- α) τα επιθηλιακά κύτταρα των θυρεοειδικών θυλακίων
- β) τα παραθυλακιώδη ή Ο κύτταρα και
- γ) τα κύτταρα του λεμφικού ιστού.

Τα καρκινώματα των θυλακιωδών κυττάρων εμπίπτουν σε δύο ομάδες: τα διαφοροποιημένα και τα αδιαφοροποίητα.

Τα διαφοροποιημένα υποδιαιρούνται σε δύο κατηγορίες, το θηλώδες και το θυλακιώδες, ενώ το αδιαφοροποίητο συνήθως ονομάζεται αναπλαστικό. Το καρκίνωμα που προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα καλείται μυελοειδές και έχει σημαντική διαβάθμιση κακοήθειας (Σχήμα 3.1). Η διαίρεση των διαφοροποιημένων καρκινωμάτων σε θηλώδη και θυλακιώδη στηρίζεται

στον τύπο της κυτταρικής οργάνωσης, η οποία προσλαμβάνει τη μορφή θηλών ή θυλακίων, συγχρόνως όμως έχει και βιολογική σημασία.



Το καρκίνωμα του θυρεοειδούς είναι σχετικώς σπάνια νόσος. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ διαγιγνώσκεται μια περίπτωση ανά 27.000 κατοίκους ετησίως. Ο καθορισμός της ακριβούς συχνότητας δυσχεραίνεται από την παρουσία του μικρού, λανθάνοντος θηλώδους καρκινώματος, διαμέτρου κάτω του 1,5 ση, το οποίο φαίνεται ότι είναι πολύ συχνό νεκροτομικό εύρημα και σε διάφορες μεγάλες δημοσιευμένες σειρές κυμαίνεται από 6 έως 28%. Η βιολογική συμπεριφορά του εν λόγω καρκίνου είναι καλοήθης και σπανίως αποτελεί αίτιο θανάτου. Υπάρχει ως εκ τούτου σαφής διάσταση μεταξύ του καρκίνου ως αιτίου θανάτου και του ευρήματος στις χειρουργικές επεμβάσεις στο θυρεοειδή. Η θνητότητα από καρκίνο ανέρχεται σε 0,8 θανάτους στις γυναίκες ανά 100.000 κατ' έτος και 0,4 θανάτους στους άνδρες, ανά 100.000 κατ' έτος.

Καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος και εγκυμοσύνη

Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν τρεις παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου:

Το καρκίνωμα αυτό καθ' αυτό (μετάσταση στο έμβρυο)

Η χορηγούμενη θυροξίνη

Η δράση του χορηγούμενου στην μητέρα

Σχετικά με τον πρώτο παράγοντα, ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός διότι υπάρχει ο πλακούντιος φραγμός.

Ο δεύτερος δεν έχει καμία επίδραση στο έμβρυο, δεδομένου ότι κατά το τελευταίο τρίμηνο το έμβρυο παράγει αρκετή ποσότητα θυροξίνης για τις

ανάγκες του.

Ως προς τον τρίο παράγοντα, δεδομένου ότι η νόσος είναι βραδέως εξελισσόμενη, χορηγούμε το μετά τον τοκετό ούτως ώστε να αποφύγουμε την επίδραση της ακτινοβολίας στο έμβρυο

3.17.1 Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Συχνότητα

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι το συχνότερο αλλά και καλοηθέστερο από τους τέσσερις τύπους, απαντά σε όλες τις ηλικίες, κυρίως στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής και συνιστά 75% του συνόλου των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς.

Είναι σχετικώς συχνότερο στα νέα άτομα, κυρίως διότι είναι σπάνιες οι άλλες μορφές. Παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες, σε περιοχές όπου υπάρχει περίσσεια ιωδίου, καθώς και σε άτομα τα οποία υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε εξωτερική ακτινοβολία της περιοχής του τραχήλου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ο όγκος εμφανίζεται συνήθως ως μονήρης ψυχρός όζος και σπανιότερα ως μονήρης ή πολλαπλή διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων, ιδίως στα νέα άτομα. Ο όγκος σχεδόν ποτέ δεν παρουσιάζει περιφερικές μεταστάσεις κατά την πρώτη διαπίστωση του όζου, αλλά ευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στο θυρεοειδή.

Στις περιπτώσεις αυτές το καρκίνωμα είναι μικρό <1,5 cm και καλείται λανθάνον. Ο όγκος σπανίως μπορεί να εκδηλωθεί με φαινόμενα πίεσης και διήθησης των παρακείμενων οργάνων.

Ιστοπαθολογία

Το θυλώδες καρκίνωμα έχει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά από το θυλακιώδες και θεωρείται ως διακριτή νοσολογική οντότητα. Πολύ συχνά ο όγκος περιέχει θυλακιώδη στοιχεία, στην πράξη όμως αυτά δεν αρκούν για να τροποποιήσουν την αδυναμία πρόσληψης του από τον όγκο, ο οποίος χαρακτηρίζεται πάντοτε θηλώδης.

Η μακροσκοπική εμφάνιση ποικίλει και συνήθως είναι όγκοι συμπαγείς ασαφώς περιγεγραμμένοι, σπανιότερα δε κυστικοί. Οι όγκοι δεν περιβάλλονται από κάψα και ενδέχεται να διηθούν το θυρεοειδικό παρέγχυμα και την κάψα του αδένα, οπότε επεκτείνονται στους πέριξ ιστούς. Μικρό μόνο ποσοστό, περίπου 5% περιβάλλεται από κάψα και έχει καλύτερη πρόγνωση. Το μέγεθος του όγκου έχει καθοριστική προγνωστική σημασία, καθόσον μικροί όγκοι κάτω από 1,0 cm που αποτελούν την πλειονότητα, παρά το γεγονός ότι μεθίστανται συχνά στους τραχηλικούς λεμφαδένες, έχουν καλοήθη

πρόγνωση και πρακτικώς ουδέποτε προκαλούν το θάνατο του ασθενούς.

Η μικροσκοπική εμφάνιση του θηλώδους καρκινώματος έχει δύο ιδιαίτερα γνωρίσματα: τις θηλές και τους χαρακτηριστικούς πυρήνες.

Οι θηλές είναι λεπτές και επιμήκεις, σύνθετες και δενδροειδώς διακλαδιζόμενες, με κεντρικό αγγειοσυνδετικό άξονα που επαλείφεται από νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα σε έναν ή περισσότερους στοίχους. Συνήθως το θηλώδες καρκίνωμα δεν αποτελείται αμιγώς από θηλές αλλά από συνδυασμό θηλών με νεοπλασματικά θυλάκια, τα κύτταρα των οποίων έχουν τους ίδιους μορφολογικούς χαρακτήρες με τα κύτταρα των θηλών. Η αναλογία των θηλών και θυλακίων ποικίλλει από περίπτωση σε περίπτωση και όταν το νεόπλασμα αποτελείται εξ ολοκλήρου από θυλάκια υπάγεται στην κατηγορία του θηλώδους καρκινώματος θυλακιώδους τύπου.

Οι πυρήνες των κυττάρων του θηλώδους καρκινώματος είναι πολύ χαρακτηριστικοί και αποτελούν παθογνωμονικό διαγνωστικό γνώρισμα. Είναι στρογγυλοί ή ωειδείς, διπλάσιοι στο μέγεθος του πυρήνα του φυσιολογικού θυλακιώδους κυττάρου και εμφανίζουν πολλές ανωμαλίες. Οι πυρήνες αυτοί περιγράφονται ως άδειοι, διαφανείς, διαυγείς, δίκην θρυμματισμένης ύαλου (orphan Annie-eyed).

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του πυρήνα είναι η **πυρηνική πτυχή** (nuclear ridge or crease or grooves), η οποία αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο για τη διάγνωση του θηλώδους καρκινώματος. Αποτελεί επιμήκη γραμμοειδή πάχυνση της πυρηνικής μεμβράνης, η οποία χρώνυται βαθέως κυανή με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και φέρεται κατά τον επιμήκη άξονα του κυττάρου. Ένα άλλο γνώρισμα των πυρήνων είναι τα ενδοπυρηνικά κυτταροπλασματικά **έγκλειστα**, που αποτελούν κατάδυση της πυρηνικής μεμβράνης, και εμφανίζονται στο κοινό μικροσκόπιο σαν ένα μεγάλο κενοτόπιο, αφοριζόμενο από παχειά πυρηνική μεμβράνη.

Τα κύτταρα του θηλώδους καρκινώματος δεν εμφανίζουν μιτώσεις ή είναι πολύ σπάνιες, γεγονός που συμβαδίζει με τη βραδεία ανάπτυξη και την καλή εξέλιξη της νόσου. Το κυτταρόπλασμα είναι μέτριο και ελαφρώς ηωσινόφιλο, ενίοτε δε είναι διαυγές ή λεπτοκοκκιώδες λόγω της παρουσίας πολλών μιτοχονδρίων.

Ένα άλλο γνώρισμα είναι τα **ψαμμώδη σωμάτια** τα οποία αποτελούνται από συγκεντρικές εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου με πεταλοειδή διάταξη, πέριξ πυκνωτικής εστίας, παρατηρούνται δε σε ποσοστό 50% των θηλωδών καρκινωμάτων.

Το καρκίνωμα παρουσιάζει συχνά λεμφοκυτταρική διήθηση που μπορεί να είναι εστιακή ή γενικευμένη και δίνει την εικόνα της θυρεοειδίτιδας. Ο όγκος μπορεί να είναι εντοπισμένος σε ένα σημείο του αδένου αλλά σε ποσοστό 20% έως 80% βρίσκονται διάσπαρτες εστίες, αποτέλεσμα ενδοαδενικών μεταστάσεων. Το στοιχείο αυτό έχει προγνωστική σημασία. Ο όγκος έχει την

ιδιότητα να μεταπίπτει σε αναπλαστικό καρκίνωμα, γεγονός που μεταβάλλει δραστικά την πρόγνωση της νόσου.

Η ύπαρξη μεταστάσεων σε άλλα όργανα εκτός του τραχήλου είναι σπάνια, μόνο 1% κατά την αρχική διάγνωση του όγκου ενώ κατά τα επόμενα χρόνια ανέρχεται σε 5-10%, συνήθως στους πνεύμονες και στα οστά.

Οι μεταστάσεις στον πνεύμονα μπορεί να είναι μεγάλες ή δίκην νιφάδων χιονιού, λόγω της λεμφαγγειακής διασποράς του όγκου. Η ύπαρξη των πνευμονικών μεταστάσεων επιβαρύνει την τελική πρόγνωση, στην πράξη όμως οι ασθενείς αυτοί μπορούν να ζήσουν πολλά χρόνια αν οι εστίες προσλάβουν το ραδιενεργό ιώδιο. Το καρκίνωμα μπορεί σπανίως να αναπτυχθεί μέσα στο θυρεογλωσσικό πόρο, οπότε συνήθως είναι μικρό και καλοήθους προγνώσεως.

Διάφοροι τύποι θηλώδους καρκινώματος

Η ιστολογική εικόνα που περιγράφηκε αποτελεί το συνήθη τύπο θηλώδους καρκινώματος και καλύπτει το 75% του συνόλου των περιπτώσεων. Εκτός από τη θηλώδη ανάπτυξη υπάρχουν και άλλες μορφές ή παραλλαγές που έχουν διακριτή βιολογική συμπεριφορά. **Θηλώδες μικροκαρκίνωμα ή λανθάνον (occult)** έχει διάμετρο <1 cm και είναι τυχαίο εύρημα σε νεκροτομές ή θυρεοειδοτομές. Μεθίσταται στους τοπικούς λεμφαδένες σε ποσοστό 20-60%, ενώ 20% είναι πολυεστιακό. Η γενική πρόγνωση είναι καλοήθης.

Εγκυστωμένο (encapsulated). Περίπου 10% των θηλωδών καρκινωμάτων περιβάλλονται από κάψα. Πρόγνωση καλοήθης. **Θυλακιώδες καρκίνωμα.** Όγκος μη εγκυστωμένος με μικροθυλακιώδη μορφή, με τελείως όμως διαφορετική βιολογική συμπεριφορά από το αμιγές Θυλακιώδες καρκίνωμα. Η διάγνωση στηρίζεται στην πυρηνική ατυπία, ήτοι την πυρηνική πτυχή, τα ενδοπυρηνικά έγκλειστα και τους διαυγείς πυρήνες. Η γενική πρόγνωση είναι ίδια με εκείνη του θηλώδους καρκινώματος.

Καρκίνωμα υψηλών κυττάρων. Μεγαλύτερος όγκος (διάμετρος >5 cm) με μονήρη υψηλά κύτταρα, με άφθονα μιτοχόνδρια και πολλές μιτώσεις. Έχει επιθετική βιολογική συμπεριφορά, με εξωθυρεοειδική διήθηση, περιφερικές μεταστάσεις και αυξημένη θνητότητα.

Καρκίνωμα κυλινδρικών κυττάρων. Σπάνια μορφή όγκου, που θεωρείται παραλλαγή του καρκινώματος υψηλών κυττάρων με ανάλογη επιθετική βιολογική συμπεριφορά και κακή πρόγνωση.

Διάχυτο σκληρυντικό καρκίνωμα. Προσβάλλει κυρίως παιδιά και νέους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη διήθηση τους ενός ή αμφοτέρων των λοβών, με πυκνή σκλήρυνση, άφθονα ψαμμώδη σωματίδια και εστίες

πλακώδους μεταπλασίας. Συνοδεύεται από μεταστάσεις λεμφαδενικές και πνευμονικές.

Οξυφίλων κυττάρων (Hurthle). Σπάνια μορφή με κύτταρα με οξύφιλη μεταπλασία και διάταξη θηλώδους. Συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό τοπικών και περιφερικών μεταστάσεων, επιθετική βιολογική συμπεριφορά και αυξημένη θνητότητα.

Διαυγών κυττάρων. Η εμφάνιση των κυττάρων οφείλεται σε συσσώρευση διογκωμένων μιτοχονδρίων, γλυκογόνου, θυρεοσφαιρίνης ή λιπιδίων. Βιολογική συμπεριφορά ανάλογη με του συνήθους τύπου.

Δοκιδώδες ή συμπαγές. Σπάνιο καρκίνωμα. Δυνατόν να βρεθούν σε θηλώδη καρκινώματα συμπαγείς περιοχές ή μακροθυλάκια στερούμενα κολλοειδούς.

Νησιδιακό. Χαρακτηρίζεται από περιοχές συμπαγών κυττάρων που διαχωρίζονται από διατεταμένα τριχοειδή, με επιθετική κλινική πορεία και αυξημένη θνητότητα.

Διάγνωση

Συνήθως διαγιγνώσκετε ως μονήρης συμπτωματικός ψυχρός όζος, σκληρός και διακριτός ή καταλαμβάνει πλήρως τον έναν λοβό του θυρεοειδούς. Σπανιότερα μπορεί να ανευρεθεί σε διογκωμένους τραχηλικούς λεμφαδένες, χωρίς να υπάρχει εμφανής όζος στο θυρεοειδή ή ακόμη να προκαλέσει τοπικά συμπτώματα, όπως πόνο, βράγχος φωνής, δυσφαγία ή αιμόπτυση από διήθηση των παρακείμενων οργάνων. Σε αντίθεση με το θυλακιώδες καρκίνωμα, δεν εμφανίζεται σχεδόν ποτέ ως περιφερική μετάσταση.

Η κλινική εξέταση θα πλαισιωθεί από το σπινθηρογράφημα και το υπερηχογράφημα που θα δείξουν ψυχρό και συμπαγή όζο, η διάγνωση όμως θα επιβεβαιωθεί από την κυτταρολογική εξέταση του υλικού που αναρροφάται μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνα του όζου. Η κυτταρολογική εξέταση είναι καθοριστική για την παραπέρα αντιμετώπιση του ασθενούς, διότι επιτρέπει το σωστό προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης.

Πρόγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρόγνωση είναι καλή και η επιβίωση μακρά. Με την εφαρμογή της σύγχρονης θεραπείας, η θνητότητα κατά τα επόμενα 10 χρόνια είναι μικρότερη από 10%. Εντούτοις, είναι δυνατόν να εμφανισθούν υποτροπές της νόσου και μετά την πάροδο της δεκαετίας. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του

όγκου είναι κυρίως η ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος του όγκου και ο βαθμός επέκτασης κατά την αρχική διάγνωση.

Η πρόγνωση είναι καλύτερη σε νέα άτομα κάτω των 40 ετών, σε μικρότερους όγκους διαμέτρου κάτω από 1,5 cm και όταν ο όγκος δεν έχει επεκταθεί έξω από το θυρεοειδή. Υπάρχει σχέση μεταξύ της ηλικίας κατά τη διάγνωση και της θνητότητας, η οποία αυξάνει όσον η ηλικία των ασθενών πλησιάζει τα 60. Οι παράγοντες οι οποίοι ευνοούν την κλινική πορεία της νόσου φαίνονται στον Πίνακα 3.18. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που δεν αναφέρονται στον πίνακα, έχουν σχέση με τα βιολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, όπως είναι ο τύπος του καρκινώματος με υψηλά κύτταρα και όγκοι με μεγάλη αναλογία DNA ανευπλοειδικών κυττάρων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.18: Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την πρόγνωση του θηλώδους καρκινώματος (κατά E. L. Mazzaferri)

Πολύ κακή πρόγνωση

Μεγάλος αρχικός όγκος (διάμετρος >2,5-3,0 cm)

Διήθηση του τραχήλου

Πρωτοπαθής όγκος με κλινικούς χαρακτήρες επέκτασης και διήθησης των πέριξ ιστών

Μετάπτωση σε αναπλαστικό καρκίνωμα

Ηλικία > 40 κατά τη διάγνωση

Απώτερες μεταστάσεις: α. οστά

β. μεγάλες μονήρεις στον πνεύμονα

γ. μεταστάσεις που δεν συγκεντρώνουν

Μέτρια πρόγνωση

Πρωτοπαθής όγκος ενδιάμεσου μεγέθους (1,5-2,5 cm)

Μικροσκοπικοί πολυκεντρικοί πρωτοπαθείς όγκοι

Μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες

Άρρενες ασθενείς (ελαφρά περιοχή)

Όγκος που εμφανίζεται μετά ακτινοβολία κεφαλής - τραχήλου

Πνευμονικές μεταστάσεις διάχυτες που προσλαμβάνουν

Καλή πρόγνωση

Μικρός πρωτοπαθής όγκος (< 1,5 cm) Νέοι ασθενείς

(ηλικίας 10-40 ετών) Αρχικός όγκος περιβαλλόμενος

από κάψα Όγκος θυρεογλωσσικού πόρου

Το DNA που περιέχεται στα φυσιολογικά κύτταρα ανέρχεται σε 6 pg/πυρήνα και παριστάνει το φυσιολογικό συστατικό των 46 χρωμοσωμάτων. Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κύκλου αύξησης του κυττάρου, η τιμή αυτή διπλασιάζεται σε 12 pg/πυρήνα. Έτσι το φυσιολογικό κυτταρικό DNA κυμαίνεται από 6 έως 12 pg/κύτταρο, και περιλαμβάνει τα φυσιολογικά

διπλοειδικά και τετραπλοειδικά ποσά του DNA .

Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν ανευπλοειδικό περιεχόμενο DNA, π.χ. αριθμό χρωμοσωμάτων, ο οποίος δεν είναι πολλαπλάσιος του φυσιολογικού ποσού DNA των χρωμοσωμάτων, που καλείται ευπλοειδία. Η παρουσία παθολογικού περιεχομένου DNA θεωρείται από πολλούς παθογνωμονική της νεοπλασία. Ασθενείς με όγκους που έχουν ανευπλοειδική ποσότητα DNA έχουν χειρότερη πρόγνωση από ότι ασθενείς με ευπλοειδικό περιεχόμενο DNA .

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την εγχείρηση, τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 και τη χορήγηση θυροξίνης. Παρά το γεγονός ότι η εγχείρηση είναι η αρχική θεραπεία εκλογής, εντούτοις υπάρχουν σημαντικές διαφορές απόψεων για την έκταση του αδένα που πρέπει να αφαιρεθεί.

Μετά την ευρεία εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης, με την οποία τίθεται προεγχειρητικώς η διάγνωση, το είδος της εγχείρησης μπορεί να καθοριστεί εκ των προτέρων, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη για μελλοντική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 και τους παράγοντες οι οποίοι διαμορφώνουν την πρόγνωση.

Εάν ο όγκος είναι μικρός <1,0 cm και το άτομο νέο συνιστάται σύστοιχη λοβεκτομή και ισθμεκτομή. Εάν ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 1,0 cm συνιστάται σχεδόν ολική λοβεκτομή, ισθμεκτομή και σχεδόν ολική λοβεκτομή ετερόπλευρα, όπου αφήνεται ακέραιη η οπίσθια κάψα του αδένα. Τέλος, σε εκτεταμένη διήθηση του αδένα και του τραχήλου επιβάλλεται η διενέργεια ολικής, θυρεοειδεκτομής και χειρουργικός καθαρισμός του τραχήλου, με διατήρηση του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός. Οι εγχειρήσεις αυτές έχουν ως πιθανή επιπλοκή το μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό από τρώση των παραθυρεοειδών αδένων ή της αιμάτωσής τους.

Η επιπλοκή αυτή είναι σπανιότερη όταν διατηρείται η οπίσθια κάψα του θυρεοειδούς. Η σχεδόν-ολική και η ολική θυρεοειδεκτομή έχουν περιορίσει σε σημαντικό ποσοστό τις τοπικές υποτροπές και τις περιφερικές μεταστάσεις και έχουν αυξήσει την επιβίωση. Προϋποθέτουν όμως ικανή πείρα του χειρουργού για να αποφευχθούν επιπλοκές, όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός και η τρώση του κάτω λαρυγγικού νεύρου.

Ραδιενεργό ιώδιο

Η χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου-131 μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, εξυπηρετεί δύο στόχους. Πρώτον, τη νέκρωση του κολοβώματος στην κοίτη του αδένα που παρέμεινε μετά την αρχική εγχείρηση και δεύτερον τη νέκρωση των περιφερικών μεταστάσεων, οι οποίες θα ανιχνευθούν στο ολοσωματικό σπινθηρογράφημα.

Στο σημείο αυτό απαιτείται μια διευκρίνιση. Η απόφαση της χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου λαμβάνεται σε συνάρτηση με το είδος της χειρουργικής επέμβασης που θα διενεργηθεί. Αν κριθεί ότι ο όγκος είναι μικρός, μονήρης και η γενική πρόγνωση καλή ώστε οι πιθανότητες χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου μικρές, τότε επιλέγεται η λοβεκτομή και η σύστοιχη ισθμεκτομή. Ο λόγος είναι ότι το παραμένον υγιές τμήμα του θυρεοειδούς δεν θα επιτρέπει την ανίχνευση μικρών περιφερικών μεταστατικών εστιών, διότι θα προσλαμβάνει πλήρως οποιαδήποτε ιχνηθέτιδα δόση χορηγηθεί.

Στην περίπτωση που ο αρχικός όγκος είναι σχετικά μεγάλος και η γενική εκτίμηση είναι ότι η εγχείρηση θα συμπληρωθεί με χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, τότε διενεργείται η σχεδόν ολική ή ολική θυρεοειδεκτομή. Στην περίπτωση αυτή προγραμματίζεται η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου 131 ως εξής. Αμέσως μετά την εγχείρηση χορηγείται στον ασθενή T3 σε δόση 25 μ g, τρεις ημερησίως, ώστε να κατασταλεί η έκκριση της TSH που ενδεχομένως θα ευνοούσε την εμφύτευση νεοπλασματικών κυττάρων από το χειρουργικό πεδίο. Μετά την παρέλευση δύο μηνών, η χορήγηση της T₃ διακόπτεται για δύο εβδομάδες, ενώ εφιστάται στον ασθενή η προσοχή να μην έλθει σε επαφή με ιώδιο. Στο διάστημα των δύο εβδομάδων ο ασθενής γίνεται υποθυρεοειδικός και τη TSH του ορού ανεβαίνει >30 μ U/ml, αρκετή για να διεγείρει μεταστάσεις ώστε να προσλάβουν το ραδιενεργό ιώδιο. Χορηγούνται 2-5 mCi και διενεργείται ολοσωματικό σπινθηρογράφημα μετά 24 και 72 ώρες, το οποίο κατά κανόνα απεικονίζει ένα μικρό κολόβωμα του θυρεοειδούς, στην κοίτη του αδένα και ενδεχομένως εστίες περιφερικών μεταστάσεων.

Η απεικόνιση του κολοβώματος οφείλεται στο γεγονός ότι στην πράξη είναι αδύνατο να διενεργηθεί ολική θυρεοειδεκτομή. Στη φάση αυτή αποφασίζεται η νέκρωση του κολοβώματος με ραδιενεργό ιώδιο. Εάν βεβαίως έχει παραμείνει ολόκληρος ο υγιής λοβός, από κακή αρχική εκτίμηση, αποφασίζεται η διενέργεια δεύτερης χειρουργικής επέμβασης προς αφαίρεση του. Η χορήγηση ως εκ τούτου του ραδιενεργού ιωδίου στη φάση αυτή στοχεύει στη νέκρωση του μικρού κολοβώματος του υγιούς θυρεοειδούς και μπορεί να επιτευχθεί με μέτριες δόσεις, περίπου 30mCi.

Η παραπέρα χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου θα εξαρτηθεί από την ύπαρξη περιφερικών μεταστάσεων. Η απαιτούμενη δόση για νέκρωση αυτών των εστιών είναι μεγαλύτερη, διότι έχουν μικρότερη ικανότητα συγκέντρωσης του I από το υγιές κολόβωμα, η οποία και ανέρχεται σε 100-200 mCi.

Η επιτυχία της θεραπείας είναι συνάρτηση της πρόσληψης του ραδιοϊσοτόπου από τον όγκο. Η πιο συχνή εστία περιφερικών μεταστάσεων είναι οι πνεύμονες και τα οστά, σπανιότερα δε το μεσαύλιο, ο εγκέφαλος και το ήπαρ. Περίπου τα τρία τέταρτα των υποτροπών και των

μεταστάσεων έχουν την ικανότητα συγκέντρωσης του ραδιενεργού ιωδίου. Οι πιο συχνές εστίες τοπικών υποτροπών είναι ο στερνοϋοειδής και ο στερνοθυρεοειδής μυς, η τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, ο οισοφάγος και ο λάρυγγας.

Σε περίπτωση που οι νεοπλασματικές εστίες προσλαμβάνουν το ^{131}I , η θεραπευτική απάντηση είναι πλήρης και η πρόγνωση πολύ καλή. Στις τοπικές υποτροπές του όγκου, που δεν προσλαμβάνουν, χορηγείται εξωτερική ακτινοβολία. Από τις περιφερικές μεταστάσεις, καλύτερη απάντηση στη θεραπεία έχουν οι διάσπαρτες πνευμονικές μεταστάσεις, ενώ αντίθετα τη μικρότερη απάντηση έχουν οι μονήρεις όγκοι του πνεύμονα και οι μεταστάσεις στα οστά.

Οι κίνδυνοι από τη χορήγηση του ^{131}I είναι μικροί. Σε μεταστάσεις στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό μπορεί να παρατηρηθεί οίδημα και αιφνίδια αιμορραγία μέσα στον όγκο, μια εβδομάδα μετά τη χορήγηση του. Μεγάλες δόσεις, άνω των 150 mCi, σε ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική ίνωση. Άλλες επιπλοκές είναι η σιαλαδενίτις και μικρή ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Εάν οι νεοπλασματικές εστίες προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο, η θεραπευτική χορήγηση του επαναλαμβάνεται ανά 6 μήνες, προσέχοντας ώστε η ολική δόση να μην υπερβεί στα μέν παιδιά τα 500 mCi, στους δε ενήλικες τα 800 mCi, άνω των οποίων υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης λευχαιμίας και καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Στην πράξη, όμως, σπανίως χορηγούνται τόσο μεγάλες δόσεις, διότι οι νεοπλασματικές εστίες συνήθως νεκρώνονται από τις πρώτες δόσεις.

Η παρακολούθηση των ασθενών εξαρτάται από την έκταση και την κακοήθεια του νεοπλασματος και συνίσταται σε περιοδική κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος, ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με και προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης του ορού. Οι εξετάσεις αυτές διενεργούνται ανά 6 ώρες έως 12 μήνες. Βασική εξέταση είναι η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης, διότι οι τιμές στον ορό γίνονται απροσδιόριστες αμέσως μετά την εγχείρηση, τυχόν δε αύξηση τους σημαίνει ότι προέρχονται από υποτροπή του καρκίνου, οπότε και διενεργείται ολοσωματικό σπινθηρογράφημα.

Η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη θυροξίνης και είναι ευνόητο ότι έχει μικρότερη ψυχολογική επίπτωση στον ασθενή απ' ό,τι η διαδικασία του ολοσωματικού σπινθηρογραφήματος. Η θυρεοσφαιρίνη του ορού βρέθηκε ότι είναι καλύτερος δείκτης των περιφερικών μεταστάσεων παρά των τοπικών υποτροπών. Η χορήγηση της θυροξίνης αρχίζει αμέσως μετά τη θεραπευτική χορήγηση του ^{131}I , σε μεγάλες δόσεις $2,5 \pm 0,5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, οι οποίες καταστέλλουν την TSH ορού σε επίπεδα κάτω των φυσιολογικών. Η χορήγηση της T_4 ελαττώνει τις υποτροπές της νόσου, αλλά μάλλον δεν επηρεάζει τη θνητότητα. Οι μεγάλες δόσεις T_4 χορηγούμενες επί πολλά χρόνια ενοχοποιούνται

για την επιτάχυνση της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη μακρά παρακολούθηση.

3.17.2 Θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Επιδημιολογία - Παθογένεση

Το Θυλακιώδες καρκίνωμα είναι σχετικά σπάνιο, συνιστά 15% των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς και είναι τρεις φορές πιο συχνό στις γυναίκες από τους άνδρες. Απαντά πιο συχνά στη μέση και μεγάλη ηλικία και λιγότερο στα παιδιά. Σε αντίθεση με το λανθάνον θηλώδες καρκίνωμα, το Θυλακιώδες δεν ανευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στο θυρεοειδή. Διάφορες επιδημιολογικές παρατηρήσεις συνέδεσαν την εμφάνιση του με την ιωδιοπενία και την ενδημική βρογχοκήλη, χωρίς όμως η παρατήρηση αυτή να γίνει καθολικά αποδεκτή.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την εξέλιξη του θυλακιωδούς αδενώματος σε καρκίνωμα. Πρώτον, τα θυλακιώδη καρκινώματα έχουν μονοκλωνική προέλευση. Δεύτερον η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου *ras* είναι συχνή στα θυλακιώδη αδενώματα και καρκινώματα, γεγονός που πιθανολογεί τη συμμετοχή του στην ογκογένεση. Τρίτον, κυτταρογενετικές ανωμαλίες και γενετικές απώλειες είναι συχνές στο θυλακιώδη καρκίνο, γεγονός που δείχνει ότι σε μια πρώιμη φάση σημειώθηκε απώλεια ενός ή περισσοτέρων κατασταλτικών ογκογονιδίων.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται ως μονήρης ψυχρός όζος ή σπανιότερα ως βρογχοκήλη υφιστάμενη από μακρού, που διογκώθηκε πρόσφατα ή ως περιφερική μετάσταση. Περίπου 205 των ασθενών έχουν συγχρόνως περιφερικές μεταστάσεις κατά την εποχή της διάγνωσης. Σε αντίθεση με το θηλώδες, το θυλακιώδες καρκίνωμα δεν διηθεί τους τραχηλικούς λεμφαδένες αλλά έχει την τάση να μεθίσταται περιφερικώς, κυρίως στους πνεύμονες, στα οστά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

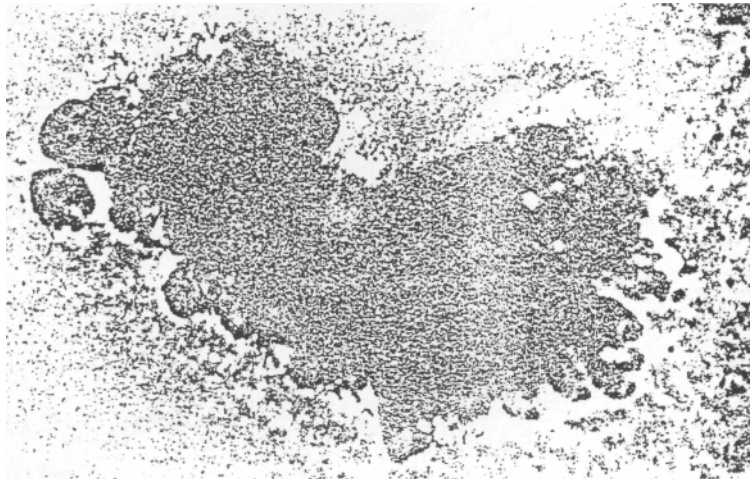
Ιστοπαθολογία

Η ιστολογική εικόνα του θυλακιωδούς καρκινώματος παρουσιάζει ομοιότητες με του αδενώματος και η διάκριση τους είναι δυσχερής. Το θυλακιώδες καρκίνωμα ταξινομείται ως ελάχιστα, μέτρια ή έντονα διηθητικό. Το ελάχιστα διηθητικό είναι περιγεγραμμένο, περιβάλλεται από κάψα και δεν διηθεί τον περίξ υγίη ιστό. Η διαφορά του από το αδένωμα εντοπίζεται στη διήθηση της κάψας τους και λιγότερο των αγγείων.

Οι διηθητικοί όγκοι είναι λιγότερο διαφοροποιημένοι, παρουσιάζουν μικρή ή εκτεθειμένη διήθηση της κάψας και πληθώρα δορυφορικών νεοπλασματικών

εστιών στο υγιές παρέγχυμα, πέριξ του όγκου. Τα καρκινώματα αυτά δεν παρουσιάζουν τάση για νέκρωση και κυστική εκφύλιση. Μικροσκοπικώς οι όγκοι είναι συμπαγείς, με μεγάλη κυτταροβρίθεια και αποτελούνται από μικρά θυλάκια, διαφραγμάτια και συμπαγείς μάζες κυττάρων.

Το θυλακιώδες καρκίνωμα σπανίως αποτελείται από θυλάκια μέσου ή μεγάλου μεγέθους που χαρακτηρίζουν το αδένωμα και στις περιπτώσεις αυτές η πρόγνωση είναι καλύτερη. Τα κύτταρα έχουν βαθυχρωματικούς πυρήνες, ομοιόμορφους σε σχήμα, μέγεθος και εντόπιση, οι οποίοι όμως δεν μπορούν να αναγνωρισθούν στην κυτταρολογική εξέταση με λεπτή βελόνα ως καρκινωμάτωσης (**Εικόνα 3.23**).



Εικόνα 3.23: Θυλακιώδες νεόπλασμα

Ιστολογικός αδένωμα. Μικροβιοψία αποτελούμενη από καλά διατηρημένα θυλάκια με συνοχή. Γενικά παρατηρούνται πλήρη θυλάκια καλυπτόμενα με βασική μεμβράνη, που εκπροσωπούν καλοήγη αλλοίωση του θυρεοειδή. FNA βιοψία, χρώση MGG.

Μια παραλλαγή του καρκινώματος είναι αυτή που αποτελείται μερικώς ή ολικώς από οξύφιλα κύτταρα, που ονομάζονται Hurthle ή Askanazy και χαρακτηρίζονται από οξύφιλο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, με πολλά μιτοχόνδρια. Μερικοί θεωρούν ότι οι όγκοι αυτοί είναι διαφορετικοί από τα θυλακιώδη καρκινώματα, ανεξαρτήτως όμως τούτου η πρόγνωση είναι ίδια.

Το θυλακιώδες καρκίνωμα έχει τάση για περιφερικές μεταστάσεις ανεξάρτητα με το μέγεθος του αρχικού όγκου. Σε αντίθεση με το θηλώδες καρκίνωμα ακόμη και μικροί όγκοι μπορούν να κάνουν πολλαπλές μεταστάσεις και τα μέγεθος του όγκου δεν φαίνεται να είναι ουσιώδης επιβαρυντικός παράγοντας, αν και όγκοι μεγαλύτεροι από 5 άτι φαίνεται ότι έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Διάγνωση

Το θυλακιώδες καρκίνωμα κλινικώς εμφανίζεται ως μονήρης ψυχρός όζος του θυρεοειδούς. Η προεγχειρητική διάγνωση πρακτικώς είναι ανέφικτη, διότι στην κυτταρολογική εξέταση κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνα, τα κύτταρα του καρκινώματος δεν διαφέρουν από του αδενώματος.

Το ίδιο διαγνωστικό πρόβλημα υφίσταται για το καρκίνωμα τύπου Hurthle, τα κύτταρα του οποίου, δεν διαφέρουν από το αδένωμα. Στις περιπτώσεις αυτές, η οριστική διάγνωση θα προέλθει από την ιστολογική εξέταση του όγκου. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, ο θυλακιώδες καρκίνωμα μπορεί να προκαλέσει ευμεγέθεις μεταστάσεις, οι οποίες υπερλειτουργούν και προκαλούν θυρεοτοξίκωση.

Πρόγνωση

Η θνητότητα του θυλακιώδους καρκινώματος κυμαίνεται μεταξύ 20-50% κατά τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση και εξαρτάται από το βαθμό διήθησης της κάψας, των αγγείων του θυρεοειδούς και των άλλων οργάνων του τραχήλου (Πίνακας 3.19).

Οι μεταστάσεις είναι συχνότερες στις περιπτώσεις διηθητικών όγκων, όταν ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 cm και στα καρκινώματα κυττάρων Hurthle. Η πρόγνωση είναι χειρότερη όταν το άτομο είναι μεγαλύτερο από 40 χρονών, στους άνδρες και σε περιπτώσεις όπου τα κύτταρα του όγκου παρουσιάζουν έκδηλη κυτταρική ατυπία. Η πρόγνωση είναι ακόμη χειρότερη εάν στην ιστολογική εξέταση του όγκου παρατηρηθούν εστίες αναπλαστικού καρκινώματος. Εάν υπάρχουν περιφερικές μεταστάσεις, η επιβίωση είναι 10 και 15 ετών ελαττώνεται σε 30% και 10% αντίστοιχα.

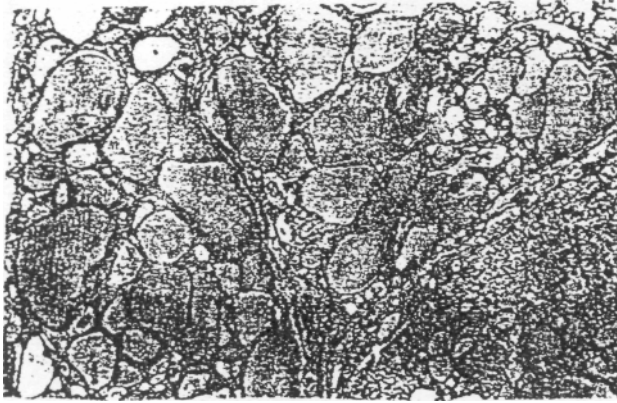
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.19: Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την πρόγνωση του θυλακιώδους καρκινώματος (κατά E. L. Mazzaferri)

Κακή πρόγνωση

- Μεγάλος αρχικός όγκος (διάμετρος > 5 cm)
- Διήθηση του τραχήλου
- Μέτρια ή εκτεταμένη διήθηση της κάψας και των αγγείων
- Οξύφυλλος όγκος (καρκίνωμα κυττάρων Hurthle)
- Μετάπτωση σε αναπλαστικό καρκίνο ή έκδηλη κυτταρική ατυπία
- Ηλικία \geq 40 χρονών την εποχή της διάγνωσης
- Άρρενες ασθενείς (ελαφρά υπεροχή)
- Περιφερικές μεταστάσεις

Καλή πρόγνωση

- Όγκος με θυλάκια μέσου ή μεγάλου μεγέθους (**Εικόνα 3.24**)
- Μικρή διήθηση των αγγείων και της κάψας του όγκου



Εικόνα 3.24: Ιστολογική εικόνα οζώδους υπερπλασίας Μεγαλοθυλακιώδης αρχιτεκτονική (βέλος) με θέσεις μικροθυλακιώδους (κεφαλή βέλους) .

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του θυλακιώδους καρκινώματος ακολουθεί σε γενικές γραμμές τις αρχές που αναπτύχθηκαν στο κεφάλαιο του θηλώδους καρκινώματος. Περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς, τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 για τη νέκρωση του κολοβώματος και των περιφερικών μεταστάσεων και την ισόβια χορήγηση θυροξίνης.

Εγχείρηση

Σε αντίθεση με το θηλώδες καρκίνωμα, όπου η λοβεκτομή και η σχεδόν-ολική θυρεοειδεκτομή επαρκούς για τους μικρούς όγκους, στις περιπτώσεις του θυλακιώδους καρκινώματος η επέμβαση εκλογής είναι η ολική θυρεοειδεκτομή. Σε περιπτώσεις όπου διενεργήθηκε λοβεκτομή, διότι η αρχική νόσος θεωρήθηκε καλοήθης, συνιστάται η διενέργεια δεύτερης εγχείρησης η οποία θα ολοκληρώσει την ολική θυρεοειδεκτομή. Η επέμβαση είναι προτιμότερο να διενεργείται τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Όλοι οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία καταστολής με θυροξίνη.

Νέκρωση του κολοβώματος

Μετά πάροδο δύο μηνών από τη θυρεοειδεκτομή διενεργείται ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με 2-5 mCi. Εάν το κολόβωμα παρουσιάζει ικανή πρόσληψη του ισοτόπου συνιστάται η νέκρωση του, διότι έτσι θα καταστραφεί η εστία μελλοντικής ανάπτυξης νέων όγκων και θα επιτραπεί η ανίχνευση περιφερικών μεταστάσεων με ραδιενεργό ιώδιο-131 και με προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης.

Θεραπεία περιφερικών μεταστάσεων

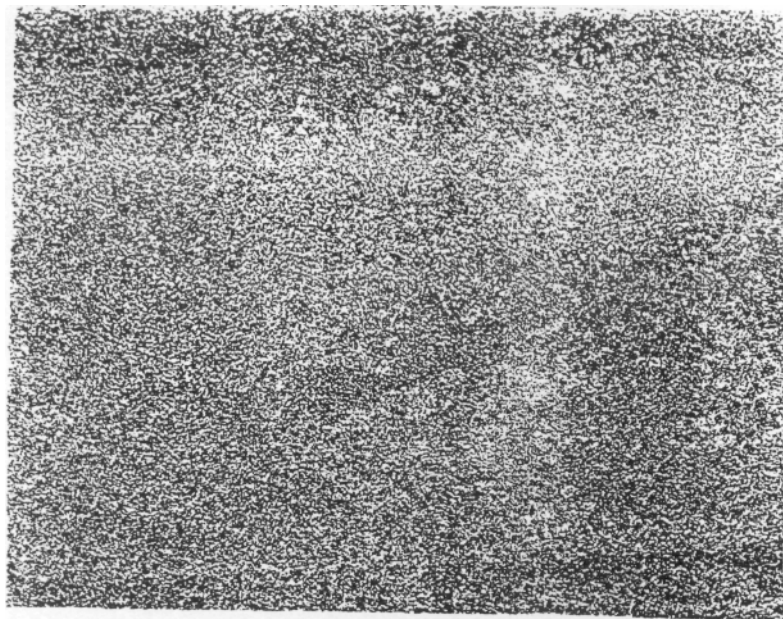
Οι περιφερικές μεταστάσεις παρατηρούνται σχετικά συχνά στο

θυλακιώδες καρκίνωμα. Περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών θα παρουσιάσει μεταστάσεις στα οστά, πνεύμονες, εγκέφαλο, ήπαρ και μεσαύλιο. Η πρόγνωση βελτιώνεται όταν οι μεταστάσεις προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο.

Οι μεταστάσεις του πνεύμονα προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο σε 50% των περιπτώσεων. Οι μεταστάσεις στα οστά δεν απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία ακόμη και όταν προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο. Εάν η μεταστατική εστία δεν προσλαμβάνει το ^{131}I ή δεν απαντά στη χορήγηση του, μπορούν να δοκιμασθούν άλλες θεραπείες, όπως η εξωτερική ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία με αδριαμυκίνη, η αποτελεσματικότητα των οποίων είναι περιορισμένη.

3.17.3 Καρκίνωμα κυττάρων Hurthle

Το καρκίνωμα από κύτταρα τύπου Hurthle είναι σπάνιο και καταλαμβάνει 3-6% των περιπτώσεων διαφοροποιημένου καρκίνου. Τα κύτταρα Hurthle καλούνται ογκοκύτταρα, οξύφυλλα ή κύτταρα Askanzy, είναι μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα με πλειομορφικούς, υπερχρωματικούς πυρήνες και ηωσινόφιλο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα που περιέχει άφθονα μιτοχόνδρια με οξειδωτικά ένζυμα. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι κακοήθεις όγκοι κυττάρων Hurthle υπάγονται στα θυλακιώδη καρκινώματα οξύφυλλου τύπου (**Εικόνα 3.25**).



Εικόνα 3.25: Χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα
Σε υπόστρωμα από λεμφοκύτταρα ομάδες κυττάρων Hurthle. Απουσία κολλοειδούς
FNA βιοψία .

Κλινικώς το καρκίνωμα εμφανίζεται όπως το θυλακιώδες, ως μονήρης όζος, είναι συχνότερο στις γυναίκες και αφορά κυρίως τους ενήλικες. Ιστοπαθολογικώς παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες με το αδένωμα κυττάρων Hurthle, από το οποίο διαφέρει στη διήθηση της κάψας και των αγγείων του όγκου. Τα καρκινώματα αυτά έχουν μεγαλύτερη τάση διήθησης των λεμφαδένων του τραχήλου κατά την πορεία της νόσου.

Η κυτταρολογική εξέταση επιτρέπει ευχερώς τη διάγνωση των κυττάρων Hurthle, αδυνατεί όμως να διακρίνει την καλοήγη από την κακοήγη μορφή του όγκου και η τελική διάγνωση στηρίζεται στην ιστολογική εξέταση. Τα κύτταρα του όγκου χαρακτηρίζονται από DNA ανευπλοειδία, η οποία, σε αντίθεση με το θυλακιώδες καρκίνωμα, θεωρείται επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας.

Η θεραπεία είναι καθαρά χειρουργική και η ενδεικνυόμενη εγχείρηση είναι η ολική θυρεοειδεκτομή. Σε περίπτωση όπου γίνει αφαίρεση του ενός λοβού μόνο, συνιστάται όπως διενεργηθεί δεύτερη επέμβαση προς ολοκλήρωση της ολικής θυρεοειδεκτομής.

Περιφερικές μεταστάσεις εμφανίζονται στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών. Η χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου-131 δεν επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα, ακόμη και αν οι περιφερικές μεταστάσεις συγκεντρώνουν το 131. Η γενική πρόγνωση θεωρείται ότι είναι χειρότερη από το θηλώδες και θυλακιώδες καρκίνωμα και η 1 θετής επιβίωση ανέρχεται σε 65%. Αν όμως υπάρχουν περιφερικές μεταστάσεις, η δετής επιβίωση ανέρχεται μόλις σε 20%. Η κακή γενική πρόγνωση αποδίδεται στην έλλειψη απάντησης στο ραδιενεργό ιώδιο-131.

3.17.4 Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Το μυελοειδές καρκίνωμα είναι κακοήθεια των Ο ή παραθυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς και συνιστά 5-10% των καρκινωμάτων του αδένου. Υπάρχει σε δύο μορφές, τη σποραδική και την κληρονομική. Στην κληρονομική, το καρκίνωμα είναι ένα στοιχείο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN) που περιλαμβάνει νεοπλασίες της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων και των παραθυρεοειδών και υποδιαιρείται σε τρεις κατηγορίες.

Το πρώτο σύνδρομο καλείται τύπου 2A αποτελείται από αμφοτερόπλευρο μυελοειδές καρκίνωμα, υπερπαραθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε διάχυτη υπερπλασία των παραθυρεοειδών και αμφοτερόπλευρο φαιοχρωμοκύτωμα. Το δεύτερο καλείται τύπου 2B και αποτελείται από αμφοτερόπλευρο μυελοειδή καρκίνο, αμφοτερόπλευρο

φαιοχρωμοκύττωμα και ανώμαλο φαινότυπο, πολλαπλά βλεννογόνια νευρινώματα και γαγγλιονευριωμάτωση του γαστρεντερικού συστήματος, μυοσκελετικές ανωμαλίες και σωματική κατασκευή τύπου M3Γί3η. Τρίτο σύνδρομο είναι το οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα χωρίς τα άλλα στοιχεία της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας.

Ο τύπος 2A κληρονομείται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα, ο τύπος 2B κληρονομείται κατά τον ίδιο τρόπο, αλλά μπορεί να είναι σποραδικός. Ο τρίτος τύπος είναι οικογενής, αλλά παρατηρείται πολύ σπάνια και δεν συνοδεύεται από άλλους ενδοκρινείς όγκους. Τα σύνδρομα μεταβιβάζονται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα με διαφορά στη διεισδυτικότητα του γονιδίου.

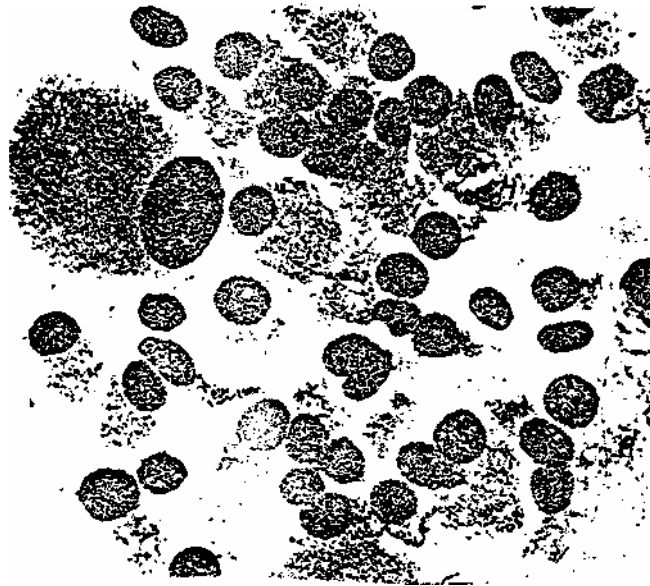
Συχνότητα

Το μυελοειδές καρκίνωμα αποτελεί 10% των κακοηθών όγκων του θυρεοειδούς. Περίπου 80-90% ανήκει στο σποραδικό τύπο και το υπόλοιπο 10-20% είναι μέρος του συνδρόμου της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας. Η μέση ηλικία εμφάνισης του σποραδικού τύπου είναι 52 χρονών, ενώ του οικογενούς τα 21 χρόνια. Το οικογενές καρκίνωμα παρατηρείται με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα, ενώ το σποραδικό έχει αναλογία θήλεος/άρρενος 1,5:1.

Ιστοπαθολογία

Στις τυπικές περιπτώσεις, ο όγκος αποτελείται από πολυγωνικά κύτταρα που περιβάλλονται από αμυλοειδές και άφθονο κολλαγόνο. Οι μισοί περίπου όγκοι παρουσιάζουν επασβεστώσεις. Ανοσοϊστοχημικώς διαπιστώνεται η παρουσία καλσιτονίνης στα κύτταρα του όγκου:

Μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες παρατηρούνται πρώιμα στην πορεία της νόσου. Στις περιπτώσεις του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, η ιστολογική εικόνα ποικίλλει από μεμονωμένες εστίες υπερπλαστικών κυττάρων έως μεγάλους αμφοτερόπλευρους πολυκεντρικούς όγκους, οι οποίοι συνήθως παρατηρούνται στα ανώτερα τμήματα των λοβών του θυρεοειδούς (**Εικόνα 3.26**).



Εικόνα 3.26: Μυελοειδές καρκίνωμα

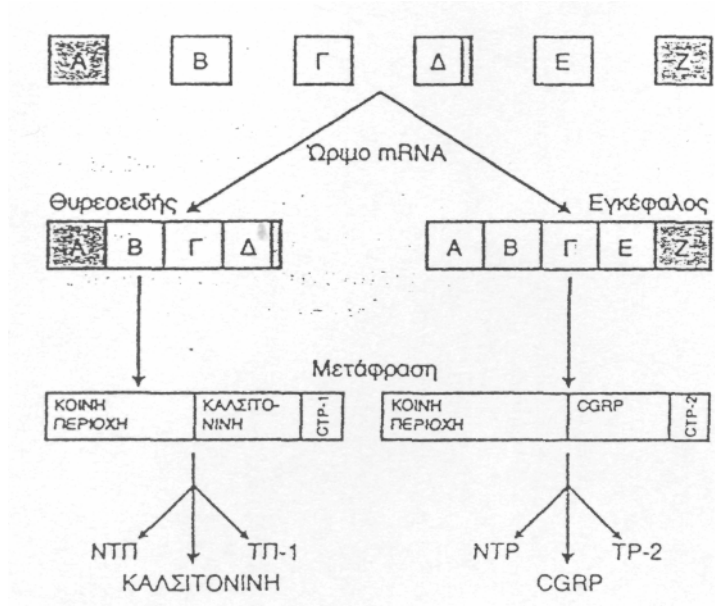
Διάσπαρτα κύτταρα με έκκεντρους πυρήνες, κυλινδρικό ή επιμηκυομένο κυτταρόπλασμα το οποίο έχει κοκκίωση. Μερικά μονοπύρρηνα γιγαντοκύτταρα συνιστούν μέρος του μυελοειδούς καρκινώματος FNA βιοψία

Κλινικά χαρακτηριστικά - Διάγνωση

Το σποραδικό μυελοειδές καρκίνωμα εμφανίζεται συνήθως ως μονήρης όζος του θυρεοειδούς, με ανώμαλη επιφάνεια, ο οποίος έχει την τάση να επεκτείνεται τοπικώς στους μύες του τραχήλου, στα λεμφαγγεία, στους λεμφαδένες και τελικώς να διασπείρεται στους πνεύμονες και στα σπλάχνα. Σπανιότερο ο όγκος είναι ευμεγέθης, διηθητικός και έχει την τάση να προκαλεί πόνο, δυσφαγία και βρόγχος φωνής.

Στις οικογενείς μορφές είναι δυνατόν να υπάρχει ο φαινότυπος του συνδρόμου 2B. ο όγκος εμφανίζεται ως μονήρης, ψυχρός και συμπαγής όζος. Κύριο χαρακτηριστικό είναι ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα, σε αντίθεση με τα άλλα καρκινώματα του θυρεοειδούς, διατηρούν την εκκριτική λειτουργία, δηλαδή την παραγωγή καλσιτονίνης και καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου, που χρησιμεύουν ως βιοχημικοί δείκτες της νόσου.

Η μελέτη του γονιδίου της καλσιτονίνης αποκάλυψε ότι το κύτταρο έχει την ικανότητα να συνθέτει ένα ακόμη πεπτίδιο που ονομάζεται "πεπτίδιο συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης", το οποίο προέρχεται από το μοριακό μηχανισμό που καλείται εναλλακτικό μάτισμα ή συναρμολόγηση. Η εξεργασία αυτή είναι ιδιότητα του ιστού όπου βρίσκεται το 0-κύτταρο, έτσι ώστε στο φυσιολογικό θυρεοειδή παράγεται κατά 99% καλσιτονίνη, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν είτε καλσιτονίνη, είτε το πεπτίδιο που συνδέεται με το γονίδιο της **(Εικόνα 3.27)**.



Εικόνα 3.27: Μοριακή δομή του γονιδίου της καλσιτονίνης. Το γονίδιο υφίσταται εναλλακτική εξεργασία, η οποία είναι ειδική του RNA των ιστών. Εις το θυρεοειδή αδένα το γονίδιο εκφράζεται ως καλσιτονίνη, ενώ εις τον εγκέφαλο δίνει γένεση στο πεπτίδιο που συνδέεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calsitonin Gene Related Peptide, CGRP). Τα A B Γ Δ E Z παριστάνουν εξόνια. Τα εξόνια τα οποία δεν κωδικοποιούνται παριστάνονται με διαγράμμιση. NTP = N-τελικό πεπτίδιο, OTP-1 = O-τελικό πεπτίδιο¹²

Η πρόδρομη μορφή της καλσιτονίνης δίνει γένεση και σε άλλα πεπτίδια από το αμινικό και από το καρβοξυλικό άκρο του μορίου (κατακαλσίνη). Το αποτέλεσμα είναι ότι το μυελοειδές καρκίνωμα μπορεί να παράγει πληθώρα πεπτιδικών ουσιών (Πίνακας 3.20).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.20: Ουσίες που παράγονται από το μυελοειδές καρκίνωμα¹²

Ορμόνες	Ένζυμα	Άλλες
Καλσιτονίνη	Ειδική νευρονική	Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο
Κατακαλσίνη	ενολάση	
Πεπτίδιο συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης	Ισταμινάση	Αυξητικός παράγοντας νεύρων
β-ενδονεφρίνη	Αποκαρβοξυλάση της DOPA	Συναπτοφυσίνη
β-MSH		Χρωμογρανίνη A
Ουσία -P		
Σωματοστανίνη		
Νευροτενσίνη		
ACTH		
Σεροτονίνη		

Μια άλλη σπάνια ορμονική εκδήλωση είναι το σύνδρομο Cushing το οποίο προκαλείται από έκτοπη παραγωγή φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) ή εκλυτικής ορμόνης της φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH) ή συνδυασμένη παραγωγή των δύο

ουσιών από τον όγκο. Το σύνδρομο Ουδλίη9 αποδόθηκε επίσης σε έκκριση βομβεζίνης από τον όγκο, η οποία διεγείρει την παραγωγή ΟΡΗ. Η αφαίρεση του μυελοειδούς καρκίνου προκαλεί υποχώρηση του συνδρόμου Cushing .

Σε αντίθεση με τον οξεία χορήγηση καλσιτονίνης, η οποία έχει άμεση βιολογική επίδραση, όπως υπασβεστιαμία και αναστολή της οστικής απορρόφησης, η χρόνια υπερέκκρισή της δεν ασκεί βιολογικές επιδράσεις στα οστά και στους νεφρούς. Η μέτρηση της καλσιτονίνης στον ορό είναι βιοχημικός δείκτης του όγκου και τα επίπεδα της συσχετίζονται με το μέγεθος του.

Μικροί όγκοι ή υπερπλασία των 0-κυττάρων, που προηγείται της ανάπτυξης των αμφοτεροπλεύρων όγκων του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, έχουν χαμηλά επίπεδα καλσιτονίνης.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος είναι χειρότερη από του θηλώδους και θυλακιδώδους και η θνητότητα της νόσου είναι τα επόμενα δέκα χρόνια από την αρχική διάγνωση ανέρχεται σε 35%. Η πρόγνωση είναι επιβαρυνμένη σε ασθενείς με σποραδική μορφή, με μεταστάσεις κατά την εποχή της διάγνωσης, με το φαινότυπο 2B και σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών. Η πρόγνωση είναι καλύτερη στο φαινότυπο 2A και στον οικογενή μυελοειδή καρκίνο χωρίς το υπόλοιπο σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας.

Στους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν τον καρκίνο ως μέρος του συνδρόμου, η γενική πρόγνωση καθορίζεται από την ηλικία του ατόμου κατά την αρχική διάγνωση και το χρόνο της εγχείρησης. Εάν η θυρεοειδεκτομή διενεργηθεί πρώιμα, όταν ο όγκος βρίσκεται στη φάση της κυτταρικής υπερπλασίας, επέρχεται πλήρης ίαση. Αντίθετα, εάν η εγχείρηση γίνει σε πιο προχωρημένη μορφή της νόσου, η αφαίρεση του όγκου ποτέ δεν είναι πλήρης, όπως φαίνεται από τη διατήρηση αυξημένων επιπέδων καλσιτονίνης στον ορό.

Θεραπεία

Η θεραπεία του σποραδικού και του οικογενούς μυελοειδούς καρκινώματος είναι χειρουργική και η εγχείρηση πρέπει να διενεργείται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Κάθε περίπτωση σποραδικού καρκινώματος πρέπει να διερευνάται προσεκτικά μήπως αποτελεί μέρος του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας.

Η διάκριση των δύο μορφών είναι πιο δύσκολη από ότι φαίνεται εκ πρώτης όψεως, διότι ούτε το ιστορικό ούτε τα ιστολογικά ευρήματα του όγκου επιτρέπουν ασφαλή διάγνωση. Μόνο 60% των ασθενών με γνωστή κληρονομική μορφή θα παρουσιάσει το κλινικό σύνδρομο έως την ηλικία των 70 χρόνων.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι προτιμότερο να διενεργείται ολική θυρεοειδεκτομή ακόμη και σε ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελούν μέρος του συνδρόμου. Δεδομένου ότι ο όγκος μεθίσταται

πρώιμος στους λεμφαδένες του τραχήλου, συνιστάται να αφαιρούνται οι λεμφαδένες που βρίσκονται γύρω από το θυρεοειδή. Ριζικός καθαρισμός των πλαγίων λεμφαδένων του τραχήλου συνιστάται όταν υπάρχει διήθηση του στερνοκλειδομαστοειδούς ή της σφαγίτιδας φλέβας. Σε ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους ή υποτροπιάζουσα νόσο, μπορεί να χορηγηθεί εξωτερική ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με αδριμυκίνη με πενιχρά αποτελέσματα.

Κλινική πορεία της νόσου μετά τη θυρεοειδεκτομή

Περίπου 95% των ασθενών που υποβλήθηκαν έγκαιρα σε θυρεοειδεκτομή παραμένουν ασυμπτωματικοί για όλη την υπόλοιπη ζωή τους. Το πιο δύσκολο πρόβλημα που συνδέεται με την αντιμετώπιση του σποραδικού και κληρονομικού μυελοειδούς καρκινώματος είναι ο ασθενής με την επίμονα αυξημένη τιμή καλσιτονίνης μετά από ολική θυρεοειδεκτομή, η οποία είχε χαρακτηριστεί πλήρης.

Η αυξημένη καλσιτονίνη δηλώνει την ύπαρξη όγκου που στην πράξη είναι δύσκολο να εντοπισθεί με κλινικές και εργαστηριακές μεθόδους. Ο ασθενής ερευνάται με υπερήχους, αξονική ή μαγνητική τομογραφία του τραχήλου, θώρακος ή κοιλιάς και σπινθηρογράφημα.

Εφόσον ο έλεγχος δεν αποδείξει την ύπαρξη άλλης εστίας, αποφασίζεται η επανεγχείριση προς ολοκλήρωση της θυρεοειδεκτομής. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία, η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 και η χημειοθεραπεία έχουν περιορισμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα και η εφαρμογή τους συνιστάται μόνο σε τελικές καταστάσεις.

Σε γενικευμένες μεταστάσεις, οι οποίες προκαλούν συμπτώματα όπως εξάψεις και διάρροιες, μπορεί να χορηγηθεί οκτρεοτίδη με δόσεις 100 μg, τρεις ημερησίως, υποδορίως, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων, χωρίς να επηρεάζει το μέγεθος των μεταστάσεων.

Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με μυελοειδές καρκίνωμα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο, για το ενδεχόμενο ύπαρξης μυελοειδούς καρκίνου που θα μπορεί να είναι μέρος του συνδρόμου MEN-2. Ο έλεγχος γινόταν στο παρελθόν με προσδιορισμό της καλσιτονίνης ορού πριν και μετά τη χορήγηση πενταγαστρίνης ή συνδυασμού ασβεστίου και πενταγαστρίνης. Η δυνατότητα ανίχνευσης της μετάλλαξης του RET ογκογονιδίου τείνει να υποκαταστήσει τις παλαιότερες μεθόδους. Υπολογίζεται ότι 90% των ατόμων με σημειακή μετάλλαξη του RET-πρωτοογκογονιδίου θα αναπτύξουν καρκίνωμα στις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής.

3.17.5 Αναπλαστικό Καρκίνωμα Θυρεοειδούς

Το αναπλαστικό αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του θυρεοειδούς προέρχεται συνήθως από προϋπάρχον καλώς διαφοροποιημένο

καρκίνωμα. Είναι εξαιρετικά σπάνιος όγκος και αφορά λιγότερο από 5% του συνόλου των κακοηθών όγκων του αδένου. Σε αντίθεση με το θηλώδες και το θυλακιδώδες είναι από τα πιο κακοήγη νεοπλασμάτα του σώματος, με μέση επιβίωση μόλις 6-9 μήνες.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, αν και δεν αποκλείεται η εμφάνιση του σε νεότερα, σε αναλογία θηλέων : άρρενες 1,5:1. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η ταχεία διόγκωση μιας μάζας στον τράχηλο, η οποία δεν υπήρχε προηγουμένως ή την ταχεία διόγκωση υπάρχουσας βρογχοκήλης. Κατά την κλινική εξέταση του θυρεοειδούς διαπιστώνεται ευμεγέθους μάζα, καθηλωμένη που δεν παρακολουθεί τις καταποτικές κινήσεις του λάρυγγα, στερρός έως πετρώδους σύστασης, με μαλακότερες περιοχές που αντιστοιχούν σε εστίες νέκρωσης. Το δέρμα που υπέρκειται του όγκου μπορεί να υποστεί νέκρωση και να αποκαλύψει την ύπαρξη μιας προέχουσας μάζας.

Οι λεμφαδένες του τραχήλου είναι διογκωμένοι. Οι μεγάλοι όγκοι συνήθως διηθούν την τραχεία και μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη, η οποία μπορεί να χρειασθεί τραχειοστομία. Η διήθηση των φωνητικών χορδών και του κάτω λαρυγγικού νεύρου προκαλεί παράλυση των φωνητικών χορδών. Άλλα συμπτώματα είναι η δυσφαγία, πιεστικά φαινόμενα και η αιμόπτυση. Η κλινική εικόνα, σε αρχική φάση, χαρακτηρίζεται από ταχεία διόγκωση και ευαισθησία του αδένου, που μπορεί να εκληφθεί ως θυρεοειδίτις, από την οποία όμως διαφέρει σε πολλά σημεία.

Η διάγνωση του αναπλαστικού καρκινώματος γίνεται με κλινικά κριτήρια και επιβεβαιώνεται με την κυτταρολογική εξέταση υλικού που λαμβάνεται κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνα.

Ιστοπαθολογία

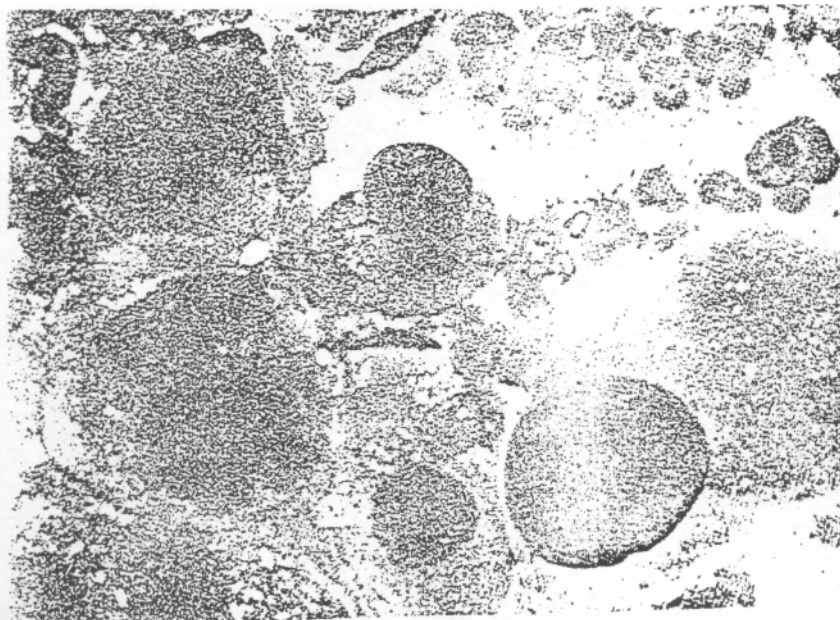
Το αναπλαστικό καρκίνωμα είναι όγκος στερρός, χωρίς κάψα με έντονη τάση διήθησης ολόκληρου του αδένου και των πέριξ μαλακών μορίων του τραχήλου.

Μικροσκοπικούς διαπιστώνεται ποικιλία ιστολογικών τύπων που μπορεί να μιμηθούν οιοδήποτε τύπο σαρκώματος μαλακών ιστών ή κακώς διαφοροποιημένου καρκινώματος με εστίες κερατινοποίησης, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία που να θυμίζουν την προέλευση του όγκου από το θυρεοειδή. Περιγράφονται τρεις ιστολογικοί τύποι, με γιγαντοκύτταρα, ατρακτοειδή κύτταρα και κύτταρα που μοιάζουν με πλακώδες επιθήλιο, οι οποίοι όμως έχουν την ίδια βιολογική συμπεριφορά και θεωρούνται κλινικός ως ενιαία ομάδα νεοπλασμάτων.

Κοινά χαρακτηριστικά των αναπλαστικών καρκινωμάτων είναι οι αυξημένες μιτώσεις, η φλεγμονώδης διήθηση, η εκτεταμένη νέκρωση και η τάση για διήθηση των αγγείων και η αντικατάσταση του μυϊκού τοιχώματος των μέσου μεγέθους

αρτηριών και φλεβών από νεοπλασματικά κύτταρα. Το τελευταίο στοιχείο διακρίνει τα αναπλαστικά καρκινώματα από τα σαρκώματα.

Σε σημαντικό ποσοστό παρατηρείται συνύπαρξη εστιών καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος, θηλώδους ή θυλακιώδους, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι τα δύο καρκινώματα μπορούν να μεταπέσουν σε αναπλαστικό (**Εικόνα 3.28**).



Εικόνα 3.28: Αναπλαστικό καρκίνωμα

Διπύρρηνα και μονοπύρρηνα κακοήθη γιγαντοκύτταρα FNA βιοψία – χρώση MGC²⁶

Θεραπεία

Η θεραπεία είναι απογοητευτική και πρακτικώς ανέφικτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διόγκωση έχει γίνει σε φάση όπου δεν επιδέχεται εγχείρηση. Επιχειρείται η μεγαλύτερη δυνατή αφαίρεση του όγκου και στη συνέχεια χορηγείται εξωτερική ακτινοβολία, σε δόσεις 4.000-5.000 rads. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο συνδυασμός εγχείρησης, εξωτερικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας με αδριαμυκίνη, έχει περιγραφεί ότι παρατείνει τη ζωή του ασθενούς, αλλά η τοπική υποτροπή και οι περιφερικές μεταστάσεις θεωρούνται αβέβαιες.

3.17.6 Λεμφώματα

Το λέμφωμα μπορεί να προσλάβει το θυρεοειδή πρωτοπαθώς ή να διηθήσει τον αδέντα στα πλαίσια συστηματικής νόσου. Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια πάθηση, η ακριβής συχνότητα της οποίας στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή. Στη διεθνή βιβλιογραφία η συχνότητα κυμαίνεται από 1 έως 8% των

καρκινωμάτων του θυρεοειδούς.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η νόσος παρατηρείται σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα, άνω των 60 ετών, σε αναλογία θηλέων : άρρενες 4:1 και σε νεότερα, σε αναλογία 1,5:1. Κλινικώς ο ασθενής εμφανίζεται με πρόσφατη μονήρη ή πολυοζώδη διόγκωση και ενδεχομένως συνοδό πιεστικά φαινόμενα, όπως βρόγχος φωνής, δύσπνοια, δυσφαγία και σπανίως πόνο. Ο αδένας είναι καθηλωμένος και δεν παρακολουθεί τις καταποτικές κινήσεις. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με την κυτταρολογική εξέταση υλικού που λαμβάνεται κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνα.

Ιστοπαθολογία

Ο αδένας διηθείται μερικώς ή ολικώς από το λέμφωμα, το οποίο μπορεί να επεκταθεί στους γειτονικούς ιστούς. Μη διηθημένες περιοχές του αδένου μπορεί να εμφανίζονται υγιείς ή αλλοιωμένες από αλλοιώσεις θυρεοειδίτιδας.

Η πλειονότητα των λεμφωμάτων του θυρεοειδούς είναι μη-Hodgkin λεμφώματα που κατατάσσονται στα ιστιοκυτταρικά και μερικές φορές χαρακτηρίζονται ως ανοσοβλαστικά.

Μακροσκοπικός τα λεμφώματα αναγνωρίζονται από την τάση να αναπτύσσονται μεταξύ των θυλακίων ή να διηθούν το θυρεοειδικό παρέγχυμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν παρουσιάζουν την ποικιλία των φυσιολογικών κυττάρων, η οποία παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας. Το λέμφωμα αναπτύσσεται σχηματίζοντας οζίδια ή προκαλώντας διάχυτη διήθηση του αδένου. Υπάρχουν άφθονες μιτώσεις και περιοχές με εστίες νέκρωσης.

Η ιστολογική εικόνα ποικίλλει από περιοχές πλήρους εξάλειψης έως διατήρησης της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των θυλακίων του αδένου. Κατά κανόνα ανευρίσκονται αλλοιώσεις λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας, όπως κύτταρα τύπου Hurthle και λεμφοπλασματοκυτταρικές διηθήσεις με αντιδραστικά βλαστικά θυλάκια. Η διήθηση των αγγειακών τοιχωμάτων και των ιστών πέριξ του θυρεοειδούς επιτρέπει τη διάκριση του λεμφώματος από τη χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα.

Ιστολογικός, η εικόνα συγχέεται με τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του θυρεοειδούς, στα οποία περιλαμβάνεται η σπάνια μορφή του αναπλαστικού και τα κακώς διαφοροποιημένα θυλακιώδη ή μυελοειδή καρκινώματα. Στις περιπτώσεις αυτές, η διαφορική διάγνωση μπορεί να γίνει ανοσοϊστοχημικώς με αντισώματα που αναγνωρίζουν τα λεμφοκύτταρα, διακρίνοντας τα λεμφώματα από πρωτοπαθείς μεταστατικούς ή κακώς διαφοροποιημένους όγκους.

Διάφορες κλινικοεργαστηριακές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρόνια

λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα του Hashimoto με την εμφάνιση του λεμφώματος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπολογίσθηκε ότι είναι 67 έως 80 φορές μεγαλύτερος, απ' ότι στους μάρτυρες. Δεν είναι γνωστό αν τα λεμφοειδή κύτταρα του θυρεοειδούς παρέχουν απλώς το υπόστρωμα στο οποίο αναπτύσσεται το λέμφωμα, όπως συμβαίνει στους λεμφαδένες, ή εάν τα ανοσιακό σύστημα διεγείρεται συνεχώς από τη θυρεοειδίτιδα και ο συνεχής πολλαπλασιασμός των λεμφοειδών κυττάρων προδιαθέτει στην εμφάνιση ενός κλώνου κακοηθών κυττάρων.

Πρόγνωση - Θεραπεία

Η πρόγνωση εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση, είναι δε καλή όταν η νόσος περιορίζεται στον αδένα και κακή όταν διηθεί τον τράχηλο ή έχει διασπαρεί στο υπόλοιπο σώμα. Η θεραπεία είναι συνδυασμένη εφαρμογή εγχείρησης, εξωτερικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας.

Τέλος ακολουθούν κάποιοι πίνακες όσον αφορά τις διαταραχές του θυρεοειδή αδένα σχετικά με τα διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα (Πίνακας 3.21), την οικογενειακή κατάσταση (Πίνακας 3.22), την έκβαση της νοσηλείας (Πίνακας 3.23), τις ομάδες επαγγελματιών (Πίνακας 3.24) και την ηλικία (Πίνακα 3.25).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλλαγή του τρόπου ζωής που σημειώθηκε τα τελευταία 30-40 χρόνια τροποποίησε καθοριστικά τη βαρύτητα και συχνότητα της ιωδοπενίας. Η εμφάνιση θυρεοειδοπάθειας αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας και συνιστάται στο κοινό να συμμορφώνεται με τις συμβουλές διατροφής που του παρέχονται από τα εντεταλμένα πρόσωπα.

Η πρόσληψη ιωδίου πρέπει να είναι καθορισμένη ώστε να μην υπερβαίνει ή βρίσκεται σε ανεπαρκή ποσότητα στον οργανισμό. Το ιώδιο είναι ένα απαραίτητο συστατικό για την παραγωγή των ορμονών του θυρεοειδή και απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδή, καθώς οι ορμόνες είναι υπεύθυνες για το βασικό μεταβολικό ρυθμό, δηλαδή την ενέργεια του οργανισμού.

Η ποσότητα, λοιπόν, του ιωδίου και οι ορμόνες πρέπει να είναι στη σωστή ποσότητα ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση θυρεοειδοπάθειας. Οι θυρεοειδοπάθειες δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της αυξημένης ή μειωμένης πρόσληψης ιωδίου, αλλά και άλλων παραγόντων όπως το κάπνισμα, η κληρονομικότητα και η χρήση βρογχοκηλογόνων ουσιών. Η διάγνωση των θυρεοειδοπαθειών είναι σχετικά εύκολη και η αντιμετώπιση στηρίζεται κυρίως σε φαρμακευτική αγωγή και λιγότερο σε χειρουργική επέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δημόπουλος Ι., Ηλιόπουλος Γ. "Ανόργανη Χημεία" Οργανισμός εκδόσεων διδακτικών βιβλίων, Αθήνα 1996.
2. Σακελαρίδης Π. "Χημεία", τόμος Γ', Εκδόσεις Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα 1995.
3. Leonard Mervyn "Βιταμίνες και μεταλλικές ουσίες", Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων, 1998.
4. Rasmussen L., Ovesen L., Bulow I., Jorgensen T., Knudsen N., Laurberg P., Perrild H., "European Journal of Clinical Nutrition", Περιοδικό 2001.
5. Kapil U., Shama NC. Ramachandran S., Nayar D., Vashisht M. "Indian Journal Pediatr", Περιοδικό 1998.
6. Παπαηλίου Α. "Επιβίωση. Βασικός οδηγός διατροφής", Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων, Αθήνα 1990.
7. "International council for control of Iodine deficiency disorders".
8. Remer T., Neubert A., Manz F. "Br Journal Nutrition", Περιοδικό, 1999.
9. Ζηλίδης Χ. "Διατροφή και δημόσια υγεία", University Studio Press, Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων και περιοδικών, Θεσσαλονίκη 1995.
10. Δερμεντζόγλου Φ., Φριλίγγου Α., Σταματελάτος Ι. "Ελληνική Ογκολογία", Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων, Αθήνα 1986.
11. Verger P., Aurengo A., Geoffroy B., Le Guen B. "Thyroid", Περιοδικό 2001.
12. Χαρσούλης Φ. "Κλινική Ενδοκρινολογία", University Studio Press, Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων και περιοδικών, 1998.
13. Κούτρας Δ., Αδαμόπουλος Δ., Ράπτης Σ., Σουβατζόγλου Α. "Βασική Ενδοκρινολογία", Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Μ. 1994.
14. Θαλασσινός Ν. "Βασικές αρχές Ενδοκρινολογίας", Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων, Αθήνα 1994.
15. Κασίμος Χ., Κασίμος Δ. "Διατροφή – Υγιεινή ανάπτυξη και διαβίωση του ανθρώπου", Εκδόσεις Χριστάκη Αθήνα 1991.
16. Andersen S., Pedersen K., Pedersen I., Laurberg P., "European Journal Endocrinology", Περιοδικό 2001.
17. Κουτσαμπέλας Κ. "Νοσήματα Θυρεοειδούς – Διάγνωση – Θεραπεία", Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 1986.

- 18.Μπατρίνου Μ. "Σύγχρονη Ενδοκρινολογία", Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης 1994.
- 19.Andres Goth "Ιατρική φαρμακολογία", Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 1987.
- 20.Καλτσάς Θ. "Ελληνική Ιατρική", Ιατρικό Περιοδικό 1986.
- 21.Jagirdar P., Trivedi D. "Indian Journal of Medical Science", Περιοδικό 2000.
- 22.Harvey R., Champe P. "Φαρμακολογία", Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανός Γ. , Αθήνα 1995.
- 23.Χαριζάνη Φ. "Η επίδραση του καπνίσματος στην επίπτωση και επιδημιολογία των Θυρεοειδοπαθειών σε σχέση με την ποσότητα του Ιωδίου και των Θειοκυανικών της τροφής", Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1998.
- 24.Matsabayashi S., Mukuta T., Watanabe H., Fuchigami H., Taniguchi C., Ninomiya H., Sasaki H. "Eat Weight Disord", Περιοδικό 1998.
- 25.Abu-Eshy S, Abolfotouh M, Al-Naggar Y. "Saudi Medical Journal", Περιοδικό 2001.
- 26.Βαϊνάς Η., Καλδρυμίδης Φ. "Οι κακοήθεις όγκοι του θυρεοειδούς αδένος", Εκδόσεις Επιστημονικών βιβλίων, Αθήνα-Θεσσαλονίκη 1994.
- 27.Σπηλιώτης Ι. "Ιατρική", Περιοδικό 1987.
- 28.Venturi S., Donati F., Venturi A., Venturi M., Grossi L., Guidi A. "Advanced Clinical Pathology", 2000.
- 29."Στατιστική Επετηρίδα Ελλάδος", 1999.

LigaSure versus clamp-and-tie thyroidectomy for benign nodular disease

Ioannis E. Petrakis, MD, PHD*, Nektarios'E. Kogerakis, MD, Kostas G. Lasithiotakis, MD, Nikolaos Vrachassotakis, MD, PHD, Georgios E. Chalkiadakis, MD, PHD

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ. 2 - πρόλογος

κεφάλαιο 1 Λειτουργία του θυρεοειδούς

Σελ.3 - 1.1 Ανατομία

Σελ. 5 - 1.2 Εμβρυολογία

Σελ.7 -1.3 Ιστολογία

Σελ.8 - 1.4 Φυσιολογία

Σελ.8 - 1.5 Κύκλος του ιωδίου στη φύση

Σελ.9 - 1.6 Μεταβολισμός του ιωδίου

Σελ.11 - 1.7 Σύνθεση Θυρεοειδικών Ορμονών

Σελ.18 - 1.8 Αύξηση δεσμευτικής ικανότητας ορού

Σελ.19 - 1.9 Ελάττωση δεσμευτικής ικανότητας ορού

Σελ.20 - 1.10 Ισορροπία θυρεοειδικών ορμονών με τις πρωτεΐνες
πλάσματος

Σελ.21 - 1.11 Μεταβολισμός θυρεοειδικών ορμονών

Σελ.23 - 1.12 Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών: Φυσιολογικές-
Βιοχημικές

Σελ.27 - 1.13 Η ρύθμιση της Θυρεοειδικής Λειτουργίας

Σελ.30 - 1.14 Αυτορύθμιση της Θυρεοειδικής λειτουργίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΙΩΔΙΟ

Σελ.42 - 2.1 Πηγές Ιωδίου

Σελ.44 - 1.2 Λειτουργίες - Χρήσεις - Ανεπάρκεια – Τοξικότητα

Σελ.46 - 2.3 .Οι δυσλειτουργίες της έλλειψης ιωδίου

Σελ.49 - 2.4 Το ιώδιο είναι αναγκαίο για μια ομαλή ανάπτυξη

Σελ.50 - 2.5 Η μεγάλη διάρκεια έλλειψης ιωδίου μπορεί να είναι
σοβαρή

Σελ.52 - 2.6 Μόλυνση του ύδατος, των τροφών και του ανθρώπου
με Ιώδιο -131 από το ατύχημα του Τσερνομπίλ

Σελ.56 - 2.7 Πλεονεκτήματα και κίνδυνοι από τη χρήση του
ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΕΣ

Σελ.58 - 3.1 Υπερθυρεοειδισμός και Θυρεοτοξίκωση

Σελ.58 - 3.2 Νόσος Graves

Σελ.66 - 3.2.1 Οφθαλμοπάθεια Graves

Σελ.72 - 3.2.2 Προκνημιαίο μυζοίδημα (δερματοπάθεια της νόσου Graves)

Σελ.82 - 3.2.4 Νόσος Graves και κύηση

Σελ.85 - 3.2.5 Νεογνική νόσος Graves

Σελ.86 - 3.3 Τοξική Οζώδης Βρογχοκήλη

Σελ.90 - 3.4 Τοξικό Αδένωμα Θυρεοειδούς

Σελ.93 - 3.5 Υπερθυρεοειδισμός από Ιωδιούχα - Φαινόμενο J.Basedow

Σελ.95 - 3.6 Αμιοδαρόνη και δυσλειτουργία του θυρεοειδούς

Σελ.96 - 3.7 Θυρεοτοξίκωση από λήψη αμιοδαρόνης

Σελ.97 - 3.8 Υποθυρεοειδισμός και λήψη αμιοδαρόνης

Σελ.97 - 3.9 Θυρεοτοξίκωση οφειλόμενη σε Θυρεοειδίτιδα

Σελ.97 - 3.9.1 Υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτις του De Quervain

Σελ.98 - 3.9.2 Υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτις (ανώδυνη ή Σιωπηλή θυρεοειδίτις)

Σελ.99 - 3.9.3 Θυρεοειδίτις μετά τοκετό

Σελ.99 - 3.9.4 Θυρεοειδίτις Hashimoto – "Hashitoxicosis"

Σελ.99 - 3.10 Θυρεοτοξίκωση από αδένωμα της υπόφυσης εκκρίνον TSH

Σελ.100 - 3.10.1 Θυρεοτοξίκωση και υπερβολική παραγωγή
χοριονικής γοναδοτροπίνης

Σελ.100 - 3.10.2 Θυρεοτοξίκωση από μεταστατικό καρκίνο
Θυρεοειδούς

Σελ. 101 - 3.10.3 Εξωγενής λήψη θυρεοειδικών ορμονών

Σελ.101 - 3.11 Υποθυρεοειδισμός

Σελ.112 - 3.12 Μυξοιδηματικό κώμα

Σελ.113 - 3.13 Κρετινισμός - Συγγενής Υποθυρεοειδισμό

Σελ.119 - 3.14 Μη Τοξική Βρογχοκήλη

Σελ.128 - 3.15 Θυρεοειδίτιδες

Σελ.129 - 3.15.1 Φλεγμονώδης Διαπυητική Θυρεοειδίτις

Σελ.130 - 3.15.2 Υποξεία Θυρεοειδίτις

Σελ.130 - 3.15.3 Υποξεία Ψευδοκοκκιωματώδης Θυρεοειδίτις

Σελ.133 - 3.15.4 Υποξεία Λεμφοκυτταρική Θυρεοειδίτις (Σιωπηλή –
Ανώδυνη)

Σελ.134 - 3.15.5 Αυτοάνοση Θυρεοειδίτις του Hashimoto

Σελ.140 - 3.15.6 Θυρεοειδίτις μετά Τοκετό

Σελ.143 - 3.15.7 Θυρεοειδίτις εξ ακτινοβολίας

Σελ.144 - 3.15.8 Θυρεοειδίτις του Riedel

Σελ.145 - 3.16 Όζοι του θυρεοειδούς και καρκίνος

Σελ.152 - 3.17 Καρκίνος θυρεοειδούς

Σελ.154 - 3.17.1 Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Σελ.162 - 3.17.2 Θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Επιδημιολογία – Παθογένεση

Σελ.166 - 3.17.3 Καρκίνωμα κυτάρων Hurthle

Σελ.167 - 3.17.4 Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Σελ.172 - 3.17.5 Αναπλαστικό Καρκίνωμα Θυρεοειδούς

Σελ.174 - 3.17.6 Λεμφώματα

Επιδημιολογικά Στοιχεία – Πίνακες

Ερευνητικό