

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Α. ΤΖΙΟΥΦΑΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ

ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ Η ΕΠΑΓΩΓΗ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΑΚΛΑΜΑΝΟΥ ΜΙΧΑΗΛ

ΑΘΗΝΑ 2015

«Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα».


(Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, Ν. 5343/32)

ΕΘΜΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ Ο,ΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ. ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Στοιχεία διδακτορικής διατριβής:7

Βιογραφικό σημείωμα:8

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα:16

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Παθοφυσιολογία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας:25

i. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου:25

ii. Μηχανισμοί εξέλιξης της θυρεοειδικής αυτοανοσίας:32

iii. Η σημασία της απόπτωσης στη κλινική εκδήλωση της νόσου:33

Αγγειογένεση στο θυρεοειδή:39

i. Ανατομικά χαρακτηριστικά:39

ii. Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και αγγειογένεση:39

iii. Αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα και θυρεοειδική νεοαγγειογένεση.....47

Βιολογικοί παράγοντες θεραπείας ρευματολογικών νοσημάτων και

επαγόμενη αυτοανοσία:50

i. Βιολογικές θεραπείες ρευματολογικών νοσημάτων: ενδείξεις και

ανεπιθύμητες ενέργειες:50

ii. Ανοσολογικά σύνδρομα επαγόμενα από τις βιολογικές θεραπείες:64

iii. Η επίδραση των βιολογικών θεραπειών στη θυρεοειδική

λειτουργία και αυτοανοσία:68

Η συμβολή του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της αυτοάνοσης

θυρεοειδίτιδας:74

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εξετασθέντες πληθυσμοί:80

Υλικά και μέθοδοι:86

i. Χορήγηση βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών:86

ii. Βιοχημικές και ανοσολογικές μετρήσεις:87

iii. Υπερηχογραφική μελέτη:88

iv. Στατιστική ανάλυση:	89
Αποτελέσματα:	91
Μεταβολές θυρεοειδικής λειτουργίας:	91
i. Θυρεοειδική λειτουργία για το σύνολο των συμμετεχόντων:	91
ii. Θυρεοειδική λειτουργία στα άτομα με νεο-διαγνωσθείσα αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο:	95
iii. Θυρεοειδική λειτουργία σε άτομα υπό ταυτόχρονη αγωγή με στεροειδή: ..	98
Μεταβολές θυρεοειδικής αυτοανοσίας:	101
i. Συχνότητα αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου και ορομετατροπή στα άτομα με ρευματολογικά νοσήματα:	101
ii. Τίτλοι αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων για το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη:	104
Μεταβολές υπερηχογραφικών παραμέτρων:	107
ΣΥΖΗΤΗΣΗ:	111
ΠΕΡΙΛΗΨΗ:	120
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:	123
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:	125
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:	126

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- **Ημερομηνία αιτήσεως υποψήφιου Διδάκτορα Κακλαμάνου Μιχαήλ:** 23-06-2008
(Αριθμός πρωτοκόλλου: 10642/ 23-06-2008)
- **Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:** 24-02-2009
(Αριθμός πρωτοκόλλου: 6244/ 05-03-2009)
- **Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:** κ.κ. Γ. Καλτσάς (επιβλέπων), Μ. Βουλγαρέλης και Μ. Μανουσάκης
- **Ημερομηνία ορισμού αντικαταστάτη μέλους της τριμελούς:** 21-10-2011, ο κ. Δ. Πικάζης ορίσθηκε ως μέλος εις αντικατάσταση του κ. Μ. Μανουσάκη (Αριθμός πρωτοκόλλου: 1042/21-10-2011)
- **Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής:** 29-09-2009
- **Θέμα διδακτορικής διατριβής:** «Η επίδραση των βιολογικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και η συμβολή τους στην επαγωγή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας»
- **Ημερομηνία κατάθεσης έκθεσης πρώτης προόδου διδακτορικής διατριβής:** 19-05-2010 (Αριθμός πρωτοκόλλου: 8384/19-05-2010)
- **Ημερομηνία κατάθεσης έκθεσης δεύτερης προόδου διδακτορικής διατριβής:** 11-05-2012 (Αριθμός πρωτοκόλλου: 7241/11-05-2012)
- **Ημερομηνία κατάθεσης έκθεσης τρίτης προόδου διδακτορικής διατριβής:** 03-04-2015 (Αριθμός πρωτοκόλλου: 6955/03-04-2015)
- **Ημερομηνία ορισμού 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**
- **Μέλη επταμελούς επιτροπής:**
- **Ημερομηνία υποστήριξης:**
- **Βαθμός:**

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής :

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο	ΚΑΚΛΑΜΑΝΟΣ ΜΙΧΑΗΛ
Όνομα πατρός	Αναστάσιος
Όνομα μητρός	Αλεξάνδρα
Διεύθυνση οικίας	1) Μύρωνος 16, Τ.Κ. 173 43, Άγιος Δημήτριος, Αθήνα 2) 5 Richardson Way, Ramsgate CT12 5HF, Kent, England
Τηλέφωνα επικοινωνίας	210 7721638, 6944906867, +44(0)7708339649
E-mail	michailkaklamanos@hotmail.com
Τόπος γέννησης	Αθήνα
Ημερομηνία γέννησης	05/07/1975
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος Τέκνα: 2

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Φεβ'09-Σεπτ'15 Διδακτορική μελέτη με τίτλο: «Η επίδραση των βιολογικών παραγόντων θεραπείας ρευματικών νοσημάτων στη θυρεοειδική λειτουργία και η επαγωγή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας», Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων: αναπλ. Καθ. Γρηγόριος Καλτσάς)

Οκτ'00-Απρ'02 Απόκτηση τίτλου ισοτιμίας από το ΔΙΚΑΤΣΑ, με βαθμό 7,72 "λίαν καλώς" και άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος

Σεπτ'94-Σεπτ'00 Πτυχίο Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου "OVIDIUS", Κοσταντζα, Ρουμανία (αγγλόφωνο τμήμα), Βαθμός Διπλώματος 9/10

Σεπτ'87-Ιούλ'93 Αποφοίτησα από το 2^ο Γυμνάσιο και 2^ο Γενικό Λύκειο Αγίου Δημητρίου, Αττικής

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑ

25 Μαΐου '12-

Ειδικευόμενος στη Γηριατρική (National Training Nr:KSS/011/523/C)

Kent, Surrey & Sussex Deanery, England, UK

Training Programme Director: Dr Paul Reynolds

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

18 Οκτ '07- 28 Φεβ '12

Ειδικευόμενος στη Παθολογία (πλήρη ειδίκευση)

Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»

Δ/της: Κος Άγγελος Πεφάνης

01 Αυγ '07-23 Σεπτ '07

Ιατρός επί μισθώσει (locum Senior House Officer) σε Παθολογία και Νεφρολογία

The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, England, UK

02 Αυγ '06-31 Ιουλ '07

Ειδικευόμενος (Foundation Year 2 Doctor / Senior House Officer) στη Παθολογία/Γηριατρική,

Πλαστική Χειρουργική, Γενική Ιατρική

The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, England, UK

Υπεύθυνος Εκπαίδευσης : Dr Roger Jay

01 Φεβ '06-01 Αυγ '06

Εσωτερικός Βοηθός στη Παθολογία/Διαβητολογία (House Officer)

The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, England, UK

Υπεύθυνος Εκπαίδευσης : Dr Petros Perros

18 Σεπ '03-18 Δεκ '04

Υπηρεσία Υπαίθρου (Αγροτικό), Περιφερικό Ιατρείο Προυσσού Ευρυτανίας

Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Καρπενησίου

Δ/της : Κος Δαμιανός Τσιλίκας

03 Μαρ '02-04 Ιουλ '03

Στρατεύσιμος Σμηνίας (ΥΓ.ΙΑ) στην Ελληνική Αεροπορία

ΛΟΙΠΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΗ

09 Μαρ '05-09 Ιουν '05

Κλινική Πρακτική στη Παθολογία, Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσειο», Ελευσίνα
Δ/της : Κος Ανδρέας Αντωνόπουλος

05 Οκτ '01-30 Νοε '01

Κλινική Πρακτική στη Καρδιολογία, Καρδιολογική Κλινική/Μονάδα Εμφραγμάτων, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα
Δ/της : Κος Καρύδης

15 Νοε '99-23 Δεκ '99

Προαιρετική παρακολούθηση (elective course) στη Χειρουργική Ήπατος, Χοληφόρων, Πανκρέατος, General Surgical Department, University Hospital of Wales, Cardiff, UK
Δ/της : Mr M C A Puntis

ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- **Audit on assessment of orthostatic hypotension in elderly patients admitted with a history of falls or who had fallen in hospital in the East Kent NHS Foundation Trust**
Σεπτέμβριος 2014/Queen Elizabeth the Queen Mother Hospital, Kent, England
- **Depression and Emotionalism: assessment and treatment in post-stroke patients on Cherryburn & Wallington Rehabilitation wards**
Φεβρουάριος 2007/Rehabilitation Unit, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, England
- **Treatment of dyslipidaemiae in patients with Diabetes Mellitus Type 2 based on the FATS3 Guidelines in The Newcastle upon Tyne NHS Trust**
Αύγουστος 2006/Diabetes Centre, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, England
- **Διπλωματική Εργασία με τίτλο: “Up to date surgical treatment of the advanced cancers of the digestive tract”**
Σεπτέμβριος 2000/ Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου «Ovidius», Κοσταντσα, Ρουμανία
Βαθμός: Άριστα (10)

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ (προφορικές)

- **M Kaklamanos**
Clinical Audit Meeting-Audit on assessment of orthostatic hypotension in elderly patients admitted with a history of falls or who had fallen in hospital in the East Kent NHS Foundation Trust
Ιούλιος 2014/Queen Elizabeth the Queen Mother Hospital, Kent, England
- **Μ Κακλαμάνος, Δ Θωμάς, Α Ζήλος, Ι Μπανάκα, Π Ρουσσάκη, Δ Πικάζης, Γ Καλτσάς**
Η επίδραση του μονοκλωνικού αντισώματος rituximab στη θυρεοειδική αυτοανοσία και λειτουργία
Απρίλιος 2012/39^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, Αθήνα
- **M Kaklamanos, V Basilopoulos, D Katrinis, R Trigidou, A Pefanis, C Goritsas**
Granulomatous hepatitis and pneumonitis with negative RT-PCR in three patients treated with intravesical BCG instillations for bladder carcinoma
Οκτώβριος 2011/10th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Αθήνα, Ελλάδα
Μάιος 2011/37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα
- **Μ Κακλαμάνος**
Πολυοργανική ανεπάρκεια σε ασθενή με άτυπα ηπατικά κοκκιώματα: αναφορά περιστατικού
Μάρτιος 2011/ Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Αθήνα, Ελλάδα
- **Μ Κακλαμάνος, Σ Κούκη, Β Βενέτη, Π Αγγελής, Χ Μπιρμπίλης**
Αιτιολογικοί παράγοντες και δείκτης μάζας-σώματος σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα
Μάιος 2009/35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα
- **M Kaklamanos**
Morbidity & Mortality (M & M)
Ιανουάριος & Μάρτιος 2007/ Plastic Surgery, Audit Meeting, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ (αναρτημένες)

- **M Kaklamanos, N Iqbal, S Mukherjee**
The contribution of VitalPAC's Early Warning Score in identifying acutely deteriorating patients: assessing current clinical practice in a District General Hospital in South East England
Μάιος 2014/European Federation of Internal Medicine Annual Conference 2014, Geneva, Switzerland

- Γ Καραμανώφ, Χ Μπιρμπίλης, Γ Καλημέρης, **Μ Κακλαμάνος**, Α Πεφάνης
Οξεία παγκρεατίτιδα μετά από θεραπεία με εξετιμίμπη: αναφορά περιστατικού
Μάιος 2011/37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα
- **Μ Κακλαμάνος**, Θ Κάτσικας, Δ Θωμάς, Γ Καραμανώφ, Π Αγγελής
Η αξία των προγνωστικών δεικτών στη πρόβλεψη των επιλοκών της οξείας παγκρεατίτιδας
Σεπτέμβριος 2009/15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, Ελλάδα
- **Μ Kaklamanos**, D Thomas, K Alexandraki, E Zapanti, C Salla, P Chatzipantelis, I Karoumpalis, G Kaltsas
Correlation of the Ki-67 proliferative index obtained by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology with histopathological findings in pancreatic endocrine tumours
Ιούλιος 2009/The Endocrine Society's 91st Annual Meeting, Washington DC, USA
Μάρτιος 2009/6th Annual European NeuroEndocrine Tumour Society Conference, Granada, Spain
- Δ Θωμάς, Α Νικολάου, Γ Κανάκης, **Μ Κακλαμάνος**, Β Συρίου, Γ Καλτσάς
Ο επιπολασμός του πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με γαστρικά καρκινοειδή τύπου-I
Απρίλιος 2009/36^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα
- Π Τεμπερικήδης, Χ Μπιρμπίλης, **Μ Κακλαμάνος**, Α Νούση, Κ Γκορίτσας
Σοβαρή υπονατρίαμια σε νοσηλεύομενους ασθενείς
Μάιος 2008/34^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα
- C Birbilis, **Μ Kaklamanos**, K Kousi, K Karataraki, P Aggelis
The importance of differentiation of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in elderly patients with microcytosis
Απρίλιος 2008/Geriatrics 2008, Antalya, Turkey
- **Μ Kaklamanos**, P Perros
Milk-alkali syndrome without the milk
Νοέμβριος 2006/ 197th Meeting of the Society for Endocrinology, Kensington Town Hall, London, UK
- Χ Πάνου, Μ Μπριστιάνου, **Μ Κακλαμάνος**, Α Ρεμούνδος
1. Νομοθεσία και φυματίωση στην Ελλάδα στις αρχές του 20^{ου} αιώνα
2. Η Ουρολογία στην Ελλάδα στα τέλη του 19^{ου} αιώνα
Μάιος 2005/ 31^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα

ΒΡΑΒΕΙΑ

- **Μ Κακλαμάνος**, Ι Καρούμπαλης, Χ Σάλλα, Δ Θωμάς, Γ Κανάκης, Κ Αλεξανδράκη, Μ Τζιβράς, Γ Καλτσάς, Σ Σουγιουλτζής
1^ο Βραβείο για αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο: «Η προγνωστική αξία του Ki-67 LI στους νευροενδοκρινείς παγκρεατικούς όγκους: σύγκριση κυτταρολογικών και ιστολογικών δειγμάτων»
Νοέμβριος 2010/ 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, Ελλάδα

ΑΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **Kaklamanos M**, Thomas D, Pikazis D, Kaltsas G
Thyroid-specific changes following treatment with biological therapies in patients with rheumatic diseases *Endocrine* 2015; 50: 146-153
- **Kaklamanos M**, Thomas D, Pikazis D, Kaltsas G
The effect of rituximab on thyroid function and autoimmunity *Thyroid* 2013; 23: 1044-1045
- **Kaklamanos M**, Karoumpalis I, Salla C, Thomas D, Kanakis G, Alexandraki K, Sougioultzis S, Diakatu E, Kontogeorgos G, Kaltsas G
Diagnostic accuracy and clinical significance of the fine needle aspiration Ki-67 labelling index in pancreatic endocrine tumours *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: L1-L3
- **Kaklamanos M**, Vasilopoulos V, Katrinis D, Trigidou R, Pefanis A, Goritsas C
Granulomatous hepatitis and pneumonitis with negative RT-PCR in three patients treated with intravesical BCG instillations for bladder carcinoma *Eur J Intern Med* 2011; 22: S44
- **Kaklamanos M**, Hardavella G, Trigidou R, Dionellis G, Paissios N, Koulouris N, Goritsas C
Multi-organ failure with atypical liver granulomas following intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation *World J Hepatol* 2011; 3(1): 1-4
- Chatzipantelis P, Konstantinou P, **Kaklamanos M**, Apostolou G, Salla C
The role of cytomorphology and proliferative activity in predicting biological behavior of pancreatic neuroendocrine tumors *Cancer (Cytopathology)* 2009; 117 (3): 211-16
- **Kaklamanos M**, Perros P
Milk-alkali syndrome without the milk. *BMJ* 2007; 335 (7616): 397-8
- **Μ Κακλαμάνος**
AIDS-Η πανδημία που απειλεί την ανθρωπότητα Νοέμβριος 2004/Εφημερίδα «Ευρυνανικός Παλμός», Καρπενήσι

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- *Ιουν-Ιουλ '15/OSCE* εξεταστής φοιτητών ιατρικής 4^{ου} έτους, King's College, London
- *Απρ-Οκτ '15/Υπεύθυνος εκπαιδευτικού προγράμματος Foundation Year Doctors Year 1* στη γηριατρική (Geriatrics), St' Thomas's Hospital, London
- *Απρ-Οκτ '14/ Υπεύθυνος εκπαιδευτικού προγράμματος Core Medical Trainees* στην Επείγουσα Ιατρική (Acute Medicine), Queen Elizabeth The Queen Mother Hospital, Kent
- *Μαρ '08-Νοεμ '10/ Υπεύθυνος εκπαιδευτικού προγράμματος Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα*
- *Φεβ-Ιουν '08/ Υπεύθυνος Εκπαιδευτής των φοιτητών του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών* στη κλινική άσκηση στα πλαίσια του μαθήματος ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ Ι, Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- **European Resuscitation Council/Advanced Life Support (ALS)**
Απρίλιος 2012/"Mediterraneo Hospital", Αθήνα, Ελλάδα
- **Royal College of Physicians/Acute Medical Emergencies**
Απρίλιος 2007/Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, England
- **Resuscitation Council UK/Advanced Life Support (ALS)**
Ιούλιος 2006/Noble's Hospital, Isle of Man, United Kingdom
- **Pre Hospital Trauma Life Support (PHTLS) & Προχωρημένη ΚΑΡΠΑ**
Ιούνιος 2003/251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ/ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Lower Certificate in English (Cambridge). Γνώση Ρουμάνικης γλώσσας.
- Άδεια ναυσιπλοΐας (skipper)
- Άδεια οδήγησης I.X. αυτοκινήτου

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Χειρισμός λειτουργικών συστημάτων Windows (Word, Excel, Power Point), Internet Outlook, SPSS v.16

- Αθλήματα: wind-surfing, ski βουνού, τένις

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. **Κος Γρηγόριος Καλτσάς**, αναπλ. καθηγητής Ενδοκρινολογίας-Διαβητολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Παθολογική Φυσιολογία, Μικράς Ασίας 75, 11527, Αθήνα
Τηλ: 210-7462512, Fax: 210-7462664 **Email:** gakaltsas@endo.gr
2. **Dr Mark Kinirons**, Consultant Geriatrician, Department of Ageing and Health, 9th floor North Wing, St' Thomas's Hospital, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH
Τηλ: +44(0)2071882519, Fax: +44(0)2079282339 **Email:** mark.kinirons@gstt.nhs.uk
3. **Κος Κωνσταντίνος Γκορίτσας**, Παθολόγος-Ηπατολόγος, πρώην διευθυντής Ε.Σ.Υ. Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία», Αθήνα
Τηλ: 6938373191 **Email:** cpgor@otenet.gr

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο όρος αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος ή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ΑΘ) αναφέρεται στην οργανο-ειδική εκείνη εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου η οποία έχει ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένα η οποία μπορεί να εκφρασθεί ως υπολειτουργία, υπερλειτουργία ή ακόμη και συνδυασμό των δύο αυτών καταστάσεων [1]. Η μετάβαση από το ένα επίπεδο δραστηριότητας στο άλλο είναι πιθανή, αν και σχετικά σπάνια, δημιουργώντας έτσι ένα φάσμα διαφορετικών κλινικών φαινοτύπων αλλά και ποικίλων εργαστηριο-παθολογοανατομικών ευρημάτων [2]. Η διεθνώς αποδεκτή ταξινόμηση των κλινικών συνδρόμων ΑΘ περιλαμβάνει την χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), την ανώδυνη θυρεοειδίτιδα της κύησης και την ανώδυνη σποραδική θυρεοειδίτιδα, την αυτοάνοση ατροφική θυρεοειδίτιδα (πρωτοπαθές μυξοίδημα) και την νόσο Graves' (GD), με τις HT και GD να αποτελούν τις δύο ακραίες εκδηλώσεις ενός ευρέος κλινικού φάσματος (*Πίνακας 1*) [3, 4].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κλινικών συνδρόμων αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (μεταφρασμένο από Fountoulakis et al, 2003) [3].

Χαρακτηριστικό	Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto)	Ανώδυνη θυρεοειδίτιδα της κύησης	Ανώδυνη σποραδική θυρεοειδίτιδα	Αυτοάνοση ατροφική θυρεοειδίτιδα (πρωτοπαθές μυξοίδημα)	Νόσο Graves'
Ηλικία έναρξης της νόσου	όλες οι ηλικίες, κυρίως 30-50 ετών	αναπαραγωγική ηλικία	όλες οι ηλικίες, κυρίως 30-50 ετών	40-60 ετών, ηλικιωμένες γυναίκες	όλες οι ηλικίες, κυρίως 20-49 ετών
Φύλο (Γυναίκες/Ανδρες)	8-9:1	-	2:1	3-4:1	3-5:1
Όγκος θυρεοειδή & θυρεοειδική λειτουργία	βρογχοκήλη & υποθυρεοειδισμός	μικρότερη βρογχοκήλη & διαλείπων υπερ- και/ή υποθυρεοειδισμός	μικρότερη βρογχοκήλη & διαλείπων υπερ- και/ή υποθυρεοειδισμός	ατροφία θυρεοειδούς & υποθυρεοειδισμός	υπερτροφία θυρεοειδούς & υπερθυρεοειδισμός

Η ΑΘ είναι η συχνότερη οργανο-ειδική αυτοάνοση νόσος η οποία μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια και άλλων κλινικών συνδρόμων, όπως του αυτοάνοσου πολυενδοκρινικού συνδρόμου τύπου I (υποπαραθυρεοειδισμός, νόσο του Addison και καντιντίαση) και τύπου II (νόσος του Addison και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, και λιγότερο συχνά, με άλλα νοσήματα όπως πρωτοπαθής υπογοναδισμός, μυασθένεια Gravis και κοιλιοκάκη). Επίσης συνδέεται με το αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου III (σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, κακοήθης αναιμία με ή χωρίς την παρουσία κάποιας μη ενδοκρινικής, οργανο-ειδικής αυτοάνοσης νόσου) εν τη απουσία της νόσου του Addison [1].

Στις ιωδο-επαρκείς περιοχές, ασθενείς με διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας εμφανίζουν συχνότερα ΑΘ. Η ΑΘ απαντάται συχνά στον υγιή πληθυσμό είτε ως

ασυμπτωματική / ευθυρεοειδική νόσος ή ως μία κλινικά έκδηλη ή υποκλινική μορφή υπό- ή υπερθυρεοειδισμού. Είναι δε συχνότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες και ανευρίσκεται λιγότερο συχνά στις έγχρωμες φυλές [5, 6]. Γενικά, ο επιπολασμός του υποκλινικού και κλινικού υποθυρεοειδισμού κυμαίνεται μεταξύ 7.5-9.5% και 0.4-1.9%, αντίστοιχα, ενώ η επιδημιολογική μελέτη Whickham στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέδειξε τη συχνότητα της υποκλινικής νόσου στο 8% για τις γυναίκες και 3% για τους άνδρες, και του κλινικού υποθυρεοειδισμού στο 3.5% και 0.6%, αντίστοιχα [5, 6]. Η πιθανότητα για την ανάπτυξη οποιασδήποτε μορφής υποθυρεοειδισμού, αυξάνεται κυρίως στις γυναίκες που έχουν συγκεντρώσεις TSH (θυρεοτρόπου ορμόνης, thyroid stimulating hormone) ορού >2.0 mU/l και αυξημένο τίτλο anti-TPO (αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής περοξειδάσης, anti-thyroid peroxidase antibodies), με το ετήσιο ποσοστό εμφάνισης έκδηλου κλινικά υποθυρεοειδισμού να ανέρχεται στο 4% [5, 6]. Στο *πίνακα 2* αναφέρονται μερικές από τις κυριότερες επιδημιολογικές μελέτες καταγραφής των κλινικών μορφών υπό- και υπερθυρεοειδισμού.

Πίνακας 2. Κυριότερες επιδημιολογικές μελέτες καταγραφής επιπολασμού και συχνότητας του κλινικά έκδηλου (A) υποθυρεοειδισμού και (B) υπερθυρεοειδισμού (προσαρμοσμένο από Vanderpump, 2011) [6].

Μελέτη / Χώρα	n	Κριτήριο	Επιπολασμός (n/1000) άνδρες	Επιπολασμός (n/1000) γυναίκες	Διάρκεια μελέτης (έτη)	Συχνότητα (n/1000/έτος) άνδρες	Συχνότητα (n/1000/έτος) γυναίκες
Whickham (UK) ⁵	2,779	TSH, T4	(A) 0 (B) 0	(A) 3.3 (B) 4.7	20	(A) 0.6 (0.3-1.2) (B) <0.1	(A) 3.5 (2.8-4.5) (B) 0.8 (0.6-1.4)
Birmingham (UK) ⁷	1,210	TSH	(A) 7.8 (B) 0.9	(A) 20.5 (B) 1.0	1	(A) 11.1 (B) 1.5	-
Memphis (USA) ⁸	2,797	TSH, FT4	(A) 5.4 (B) 0.7	(A) 13.0 (B) 2.8	-	-	-
Tayside (UK) ⁹	390,000	(A) θεραπεία υποθυρεοειδισμού (B) θεραπεία υπερθυρεοειδισμού	-	-	4	(A) 1.1 (0.9-1.2) (B) 0.1 (0.1-0.2)	(A) 4.7 (4.5-5.1) (B) 0.9 (0.8-1.0)

Επεξήγηση: n: συμμετέχοντες σε κάθε μελέτη, TSH: θυρεοτρόπος ορμόνη, T4: θυροξίνη

Ο επιπολασμός του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού είναι 3% για άνδρες και γυναίκες με συχνότητα νόσου μεταξύ 5-8% [5, 6]. Ο κλινικός, δε, υπερθυρεοειδισμός απαντάται λιγότερο συχνά (επιπολασμός / συχνότητα: <1.0%/<0.1% στους άνδρες και 4.7%/0.8% στις γυναίκες) [5, 6].

Όσον αφορά την ασυμπτωματική ΑΘ, βιοψίες νεκροτομικού υλικού από άτομα χωρίς ιστορικό ενδεικτικό υποθυρεοειδισμού συνέδεσαν ιστολογικά την παρουσία χρόνιας ΑΘ στο 27% των γυναικών και 7% των ανδρών [6]. Επίσης, φαίνεται ότι η συχνότητα της θυρεοειδικής βρογχοκήλης μειώνεται κατά τη πάροδο των ετών, όπως έδειξε η επιδημιολογική μελέτη Whickham [5], από 23% σε 10% στις γυναίκες, και από 5% σε 2% στους άνδρες, αντίστοιχα, μετά τη πάροδο 20 ετών.

Επιπλέον, η ΑΘ συναντάται συχνά παράλληλα και με άλλες μη οργανο-ειδικές αυτοάνοσες παθήσεις, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) [10], η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) [11], το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren (πσS) [12], τη ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) [13] και, πιο σπάνια, τη γιγαντο-κυτταρική αρτηρίτιδα [14] (Πίνακας 3). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ΑΘ εκδηλώνεται κυρίως με τη μορφή του υποθυρεοειδισμού, και λιγότερο συχνά ως υπερθυρεοειδισμός [10-17]. Η παρουσία, δε, αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ΑΘΑ) είναι πιο συχνή σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, αφού αυτά μπορεί να ανευρίσκονται ακόμη και σε απουσία ΑΘ ή θυρεοειδικής δυσλειτουργίας [10-17].

Θήλυ άτομα μέσης ηλικίας φαίνεται να νοσούν συχνότερα λόγω ΣΕΛ, όμως η ίδια ηλικιακή ομάδα φαίνεται να προσβάλλεται και από ΑΘ, με αποτέλεσμα την αδυναμία σύνδεσης του ΣΕΛ ως ανεξάρτητου αιτιολογικού παράγοντα στη γένεση της ΑΘ [16]. Το πσS είναι δέκα φορές πιο συχνό σε άτομα με ΑΘ, ενώ και η ΑΘ είναι εννέα φορές πιο συχνή σε άτομα με πσS [17]. Αυτό υποδηλώνει μία πιθανή συνάφεια των δύο αυτοάνοσων εξεργασιών, αφού η αυτοάνοση απάντηση έναντι των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδή δύναται να εξαπλωθεί και στο επιθήλιο των σιελογόνων αδένων σε περιπτώσεις πσS [18]. Επίσης, άτομα με ΑΘ και θετικά ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα, anti-nuclear antibodies) φαίνεται να έχουν μία προδιάθεση στο να αναπτύξουν κάποιο άλλο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, ιδιαίτερα πσS (1/10

άτομα με ΑΘ και θετικά ANA αναπτύσσει πσS), αλλά και σύνδρομα ομοιάζοντα του ΣΕΛ [19]. Η αλληλοεπικάλυψη της ΑΘ με το πσS χαρακτηρίζεται επίσης και από το γεγονός ότι οι ασθενείς με πσS που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν θυρεοειδική δυσλειτουργία, είναι αυτοί με αυξημένο τίτλο ΑΘΑ ή με αυξημένο τίτλο ρευματοειδή παράγοντα και τίτλο anti-Ro/SSA (αντισώματα-έναντι του πυρηνικού αντιγόνου Ro) [12].

Πίνακας 3. Μελέτες καταγραφής του επιπολασμού της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας (Α) υποθυρεοειδισμού και (Β) υπερθυρεοειδισμού και της παρουσίας αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων (ΑΘΑ) σε ασθενείς με συνυπάρχουσα μη οργανο-ειδική αυτοάνοση νόσο (ΑΝ).

Μελέτη	ΑΝ	n	ΑΝ+θυρεοειδική νόσος, n (%)	ΑΝ+ΑΘΑ, n (%)	ΑΝ+ΑΘΑ +θυρεοειδική νόσος, n (%)
<i>Pyne et al</i> ¹⁰	ΣΕΛ	300	(Α) 17 (5.7%) (Β) 5 (1.7%)	42 (14.2%)	15 (5.0%)
<i>Shiroky et al</i> ¹¹	ΡΑ	119	(Α) 27 (22.7%) [†] (Β) 2 (1.7%) [†]	*	*
<i>D'Arbonneau et al</i> ¹²	πσS	137	(Α) 22 (16.0%) (Β) 8 (5.8%)	39 (28.5%)	21 (15.3%)
<i>Antonelli et al</i> ¹³	ΨΑ	80	(Α) 5 (6.2%) [§] (Β) 1 (1.2%) [§]	16 (20.0%)	6 (7.4%)

Επεξήγηση: ΣΕΛ: συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα, πσS: πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, ΨΑ: ψωριασική αρθρίτιδα, n: αριθμός ατόμων, [†] περιστατικά επιβεβαιωμένα είτε μέσω ιστορικού ή προηγούμενης ιστολογικής διάγνωσης, [§] υποκλινική θυρεοειδική δυσλειτουργία (TSH>3.5μU/ml, TSH<0.2μU/ml, FT4 και FT3 εντός φυσιολογικών ορίων), ^Δ συμπεριλαμβανομένου υποκλινικών περιπτώσεων, *δεν μετρήθηκαν ΑΘΑ

Στη κλινική πράξη, η διάγνωση της ΑΘ στηρίζεται στην κλινική παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων ενδεικτικών υπό- ή υπερθυρεοειδισμού, στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της TSH στον ορό, στην παρουσία ειδικών ΑΘΑ στον ορό, αλλά και στην υπερηχογραφική μελέτη του θυρεοειδή αδένα. Η σωματική εξάντληση, η δυσανεξία στο κρύο, η εμφάνιση ξηρού δέρματος δυσκοιλιότητας και μυϊκών πόνων, η αλλαγή της χροιάς της φωνής, η αύξηση του σωματικού βάρους, σε συνδυασμό με ανεύρεση βραδυκαρδίας και καθυστερημένης γάλασης των τενόντιων αντανακλαστικών, αποτελούν ενδεικτικά συμπτώματα και σημεία κλινικά έκδηλου υποθυρεοειδισμού (TSH>10 mU/L και χαμηλές συγκεντρώσεις του ελεύθερου κλάσματος της θυροξίνης, FT4) [20]. Αντίθετα, ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός (TSH<0.01 mU/L και αυξημένες συγκεντρώσεις FT4 και ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης ορού, FT3) χαρακτηρίζεται από τη παρουσία δυσανεξίας στη ζέστη, αυξημένης εφίδρωσης, απώλειας βάρους, τρόμου, διαρροϊών, ψυχωτικών εκδηλώσεων, ταχυκαρδίας, υπέρτασης, αυξημένων τενόντιων αντανακλαστικών, ακόμη και, οφθαλμοπάθειας σε ασθενείς με GD [21].

Η παρουσία ΑΘΑ, κυρίως των anti-TPO αλλά και των αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg), αποτελεί βασική προϋπόθεση για την διάγνωση της ΑΘ αν και σε ποσοστό περίπου 10% αυτά μπορεί να ελλείπουν (ορο-αρνητική θυρεοειδίτιδα) [5]. Επιπλέον, η παρουσία των διεγερτικών αντισωμάτων του υποδοχέα της TSH (TSI abs, thyroid stimulating immunoglobulin antibodies) και σπανιότερα, τα ανασταλτικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (anti-TSH-R abs, anti-thyrotropin-receptor antibodies), συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης άλλων μορφών ΑΘ, όπως της GD και της αυτοάνοσης ατροφικής θυρεοειδίτιδας [22, 23]. Στο *πίνακα 4* αναφέρονται στοιχεία για τον επιπολασμό των ΑΘΑ στον υγιή

πληθυσμό αλλά και σε ομάδες ατόμων με ή χωρίς διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας [1].

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της ΑΘ. Η μελέτη των Pedersen et al [24] έδειξε ότι περίπου 23% (58/256) των ασθενών με υπερηχογραφικά επιβεβαιωμένη, ελαττωμένη ηχογένεια θυρεοειδικού παρεγχύματος μπορεί να έχουν ιστολογική εικόνα συμβατή με ΑΘ παρά την απουσία ΑΘΑ (συγκεκριμένα anti-TPO). Παράλληλα, ποσοτικοί υπερηχογραφικοί δείκτες αγγείωσης του θυρεοειδή, όπως η μέγιστη συστολική ταχύτητα αιμάτωσης της αριστερής κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας (PSV- LITA, peak systolic velocity of left inferior thyroid artery) [25], ο δείκτης αγγείωσης του αριστερού θυρεοειδικού λοβού (LVI, left lobe vascularity index) [26], αλλά και ο ημι-ποσοτικός προσδιορισμός, με τη χρήση του Doppler, των επιμέρους αγγειακών ροών (spots) εντός του θυρεοειδή και της καταγραφής της μέσης ενδοπαρεγχυματικής PSV [27], έχουν συμβάλει σημαντικά στη μελέτη της ΑΘ.

Πίνακας 4. Επιπολασμός αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων (μεταφρασμένο από Brent et al, 2008) [1].

Ομάδα	TSI (%)	TgAb(%)	TPOAb(%)
Γενικός πληθυσμός	0	5-20	8-27
Νόσος Graves' (GD)	80-95	50-70	50-80
ΑΘ (κυρίως HT)	10-20	80-90	90-100
Συγγενείς ασθενών	0	40-50	40-50
Τύπου I διαβήτης	0	40	40
Εγκυμοσύνη	0	14	14

Επεξήγηση: TSI: διεγερτικά αντισώματα του υποδοχέα της TSH, TgAb: αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης, TPOAb: αντισώματα έναντι της θυροξειδικής περοξειδάσης, AΘ: αυτοάνοση θυροειδίτιδα, HT: Hashimoto's θυροειδίτιδα

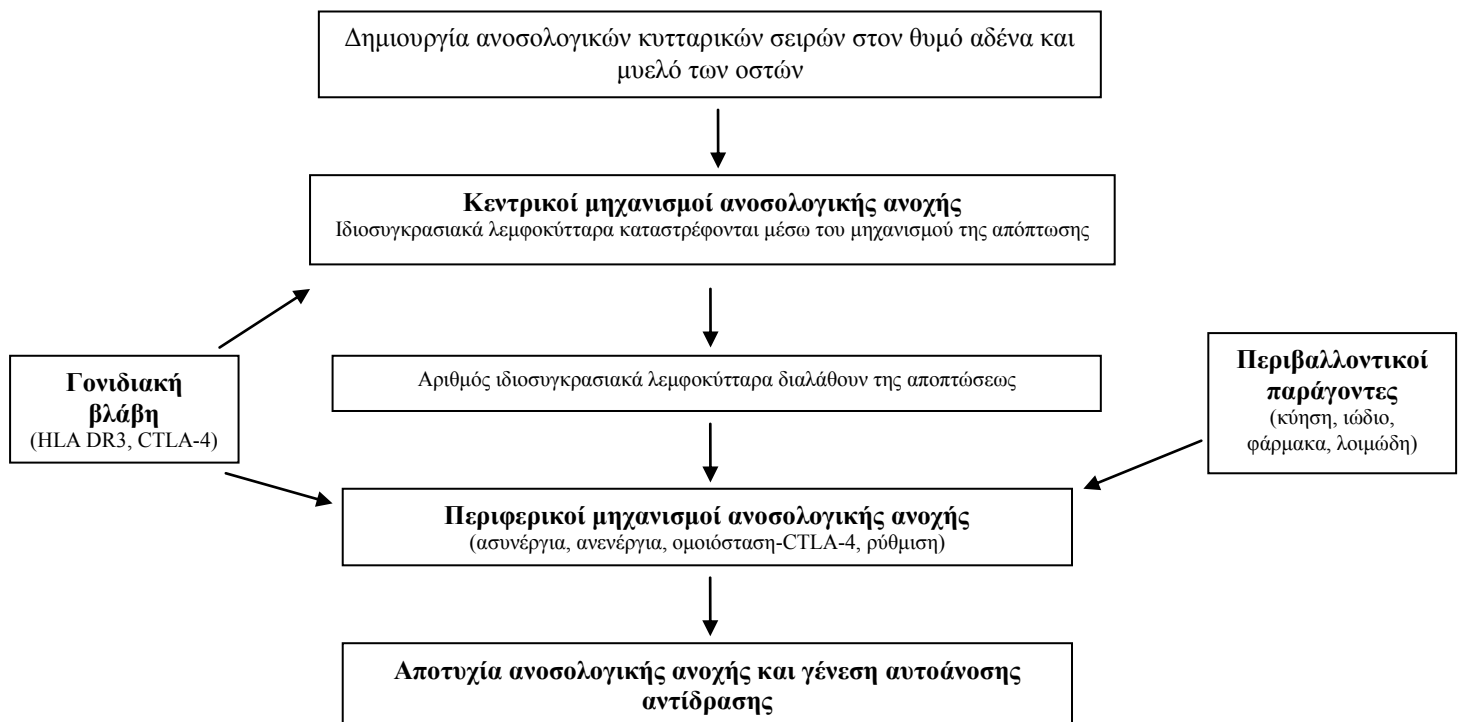
Οι μελέτες αγγείωσης παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση του θυροειδικού παρεγχύματος σε πρώιμο σχετικά στάδιο της ΑΘ, ακόμη και όταν η ηχογένεια και ομοιογένεια του θυροειδή αδένα παραμένουν αμετάβλητες [25, 26]. Η απουσία τυπικών υπερηχογραφικών ευρημάτων συμβατών με ΑΘ φάνηκε και από τη μελέτη των Vlachopapadopoulou et. Al. [28] σε παιδικό πληθυσμό, όπου η εμφάνιση χαρακτηριστικών υπερηχογραφικών μεταβολών συμβατών με ΑΘ, μπορεί να καθυστερήσει έως και 46 μήνες σε παιδιά διαγνωσμένα με HT. Ως εκ τούτου, η μελέτη της θυροειδικής αγγείωσης μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στην έγκαιρη διάγνωση ατόμων με ΑΘ όταν απουσιάζουν τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα συμβατά με ΑΘ.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

1. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου

Η γένεση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας φαίνεται να προσομοιάζει ιδιαίτερα με τα αυτοάνοσα φαινόμενα που παρατηρούνται σε άλλες παθήσεις και τούτο γιατί φαίνεται να εξαρτάται από ένα συνδυασμό διαφορετικών παραγόντων που μπορεί να προδιαθέσουν στην δημιουργία της, άλλοτε σε ποικίλο βαθμό και έκταση [29]. Ο κύριος μηχανισμός για την έναρξη της αυτοάνοσης θυρεοειδικής εξεργασίας είναι η διαταραχή των μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής (κεντρικών και περιφερικών) όπως αυτοί φαίνονται σχηματικά στο *Διάγραμμα 1*.

Διάγραμμα 1. Η επίδραση των γονιδιακών βλαβών και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην μεταβολή των κεντρικών και περιφερικών μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής (μεταφρασμένο από Weetman, 2003) [29].



1Α. Γενετικοί παράγοντες

Η παρουσία ΑΘΑ στο 50% των απογόνων ασθενών με ΑΘ [30] ανέδειξε τον σημαντικό ρόλο που έχει η γενετική προδιάθεση στην έναρξη της ΑΘ. Κατόπιν τούτου, αλληλόμορφα γονίδια της 2^{ης} τάξης του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC II; HLA-DR3) συνδέθηκαν με τη δημιουργία GD στους Καυκάσιους [31], όμως η παρουσία αυτών αποτελεί μη ειδικό εύρημα καθώς εμφανίζονται ως προδιαθεσικοί παράγοντες και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Φυσιολογικά, η σύνδεση των B7-1 και B7-2 επιτόπων των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (ΑΠΚ) με το T-λεμφοκυτταρικό κυτταρολυτικό αντιγόνο-4 (CTLA-4), το οποίο εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα ταυτόχρονα αλλά και ανταγωνιστικά με τον επίτοπο CD28, προκαλεί T-λεμφοκυτταρική ανενέργεια [29].

Απουσία του μηχανισμού αυτού ανενέργειας μπορεί να συνδέεται με την παθογένεια της ΑΘ [32], αλλά δεν αποτελεί μοναδικό φαινόμενο αφού μπορεί να υποκρύπτεται ως αιτιολογικός παράγοντας και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως στη νόσο του Addison, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και στη λεύκη.

Η μη αναγνώριση συγκεκριμένων, θυρεοειδικών γονιδιακών αλλαγών οδήγησε στην χρήση ευρέων γονιδιακών αναλύσεων κυρίως σε οικογένειες με ΑΘ. Στο Thyroid Genetics Consortium του 1996 [29] και μετά από μελέτη 558 οικογενειών με συνολικά 871 ζευγάρια απογόνων, αναδείχθηκε η αδυναμία συσχέτισης οποιασδήποτε γονιδιακής αλλαγής με την ΑΘ, με εξαίρεση το γονίδιο που κωδικοποιεί το CTLA-4 (2q33), το οποίο φαίνεται να συνδέεται με τη GD. Τα αποτελέσματα αυτά ίσως να σημαίνουν την απουσία ενός μοναδικού γονιδιακού επιτόπου υπεύθυνου για την παθογένεια της ΑΘ, και ότι είναι πιθανό η ΑΘ να είναι αποτέλεσμα πολλών γονιδιακών μεταλλάξεων.

1B. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

(i) Ιώδιο

Το ιώδιο αποτελεί σημαντικό παράγοντα που υπεισέρχεται στη παθογένεια της ΑΘ. Η εμφάνιση ΑΘΑ σε άτομα που διαβιούν σε ιωδο-ανεπαρκείς περιοχές μετά τον εμπλουτισμό ιωδίου στο άλας τους [33], καθώς και η επιτάχυνση της εκδήλωσης ΑΘ σε ζωικά μοντέλα με γενετική προδιάθεση μετά την αυξημένη πρόσληψη ιωδίου [34], συνηγορούν στο ρόλο που έχει το ιώδιο στην έναρξη αλλά και την εξέλιξη της ΑΘ. Έχουν περιγραφεί διάφοροι μηχανισμοί που συσχετίζουν το ιώδιο με την ΑΘ, όπως η στερεοχημική μεταβολή του μορίου της θυρεοσφαιρίνης μετά την ιωδίωση του που προκαλεί αυξημένη ανοσολογική απόκριση [35], η απευθείας τοξική δράση του ιωδίου στα θυρεοειδικά κύτταρα μέσω της δημιουργίας δραστικών ριζών του οξυγόνου [34] αλλά και η διεγερτική δράση του ιωδίου στα κύτταρα που εμπλέκονται στην γένεση της ΑΘ (μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, Β και Τ λεμφοκύτταρα) [36].

(ii) Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί ελάσσονα παράγοντα κινδύνου για την νόσο Graves' και μείζονα παράγοντα σχετιζόμενο με την εμφάνιση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας [37]. Η τελευταία συσχέτιση ίσως να οφείλεται στη σχετική υποξαιμία που παρατηρείται στους καπνίζοντες που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γλυκοσαμινογλυκάνων εκ των οπισθοβολβιαίων ινοβλαστών και την δημιουργία οιδήματος όπισθεν του οφθαλμού.

(iii) Φάρμακα & Θεραπείες

Εκτενή βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρονται στην απευθείας κυτταροτοξική βλάβη, αλλά και την έμμεση, δια της ανοσολογικής οδού, επίδραση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στον θυρεοειδή αδένα και τη λειτουργία του. Άτομα με προηγούμενο ιστορικό ΑΘ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποθυρεοειδισμού μετά τη λήψη αμιοδαρόνης ή λιθίου [38, 39]. Επιπλέον, η αμιοδαρόνη φαίνεται να προκαλεί θυρεοτοξίκωση (τύπου Ι, 23% των περιπτώσεων), κυρίως σε ιωδο-ανεπαρκείς περιοχές, λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας του μορίου της σε ιώδιο, αλλά και μέσω του μηχανισμού της καταστροφικής θυρεοειδίτιδας και της άμεσης απελευθέρωσης θυρεοειδικών ορμονών (τύπου ΙΙ) [40]. Η παρουσία, των ΑΘΑ φαίνεται ότι προδιαθέτει σημαντικά στην εμφάνιση της θυρεοτοξίκωσης από αμιοδαρόνη, ενώ ο τίτλος των ΑΘΑ αυξάνει, σε ποσοστό 10-33% σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο [41].

Το φαινόμενο της επαγωγής ΑΘ και της διαφοροποίησης της θυρεοειδικής λειτουργίας μετά από θεραπεία με βιολογικούς, ανοσοτροποποιητικούς, παράγοντες έχει περιγραφεί μετά τη χορήγηση ιντερλευκίνης-2 (IL-2) [42], αλλά κυρίως με την ιντερφερόνη-α (IFN-α) [43-45]. Η IFN-α είναι η πρώτη κυτταροκίνη η οποία παρήχθει με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA και για πολλά χρόνια αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για διάφορες κακοήθειες και μη παθήσεις, όπως το κακόηθες μελάνωμα, το νεφροκυτταρικό καρκίνο, το σάρκωμα Kaposi αλλά και τις ιογενής ηπατίτιδες Β και C. Αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατίτιδα C που λαμβάνουν θεραπεία με IFN-α έδειξαν ότι το 15% αυτών θα εμφανίσουν κλινικά θυρεοειδική νόσο [43], ενώ ΑΘΑ μπορεί να παρουσιασούν σε ποσοστό έως 40% [44]. Ο πίνακας 5 παρουσιάζει μία σύνοψη των κυριότερων μελετών σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης των ΑΘΑ και της κλινικής θυρεοειδικής νόσου σε ασθενείς με ηπατίτιδα C υπό αγωγή με IFN-α. Το κλινικό φάσμα της επαγόμενης θυρεοειδίτιδας

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

από την IFN-α ποικίλλει μεταξύ της αυτοάνοσης της μορφής, η οποία χαρακτηρίζεται είτε από τη παρουσία κλινικής νόσου και ΑΘΑ, ειδικότερα ΗΤ και/ή GD, ή από την παρουσία ΑΘΑ άνευ κλινικής νόσου, και της μη αυτοάνοσης μορφής της που χαρακτηρίζεται από καταστροφική θυρεοειδίτιδα και υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό με μη ανιχνεύσιμα ΑΘΑ [45].

Πίνακας 5. Συχνότητα ΑΘΑ και κλινικής θυρεοειδικής νόσου (αυτοάνοσης και μη) σε ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με IFN-α για 6-12 μήνες (μεταφρασμένο από Mandac et al, 2006) [45].

Χώρα (έτος) βιβλιογραφία	Θεραπεία με ριμπαβιρίν η	Ασθενείς (Α / Γ)	Εμφάνιση de novo ΑΘΑ (%)	Αύξηση ΑΘΑ κατά τη θεραπεία με IFN-α (%)	Αυξημένα ΑΘΑ και μετά τη διακοπή της θεραπείας (%)*	Κλινικά θυρεοειδική ή νόσος (%)	Εμμένουσα θυρεοειδική νόσος μετά τη διακοπή της θεραπείας (%)*
Γαλλία (1993) ⁴⁶	Όχι	68 (39/29)	5.9	ΔΚ	ΔΚ	11.8	0
Ιαπωνία (1994) ⁴⁷	Όχι	109 (77/32)	1.9	6.4	50	8.5	55.5
Ιαπωνία (1995) ⁴⁸	Όχι	58 (37/21)	10.3	3.4	ΔΚ	3.4	50
Ιταλία (1995) ⁴⁹	Όχι	75 (50/25)	34.6	6.6	50	6.6	20
Ιταλία	Όχι	78	40.0	6.4	ΔΚ	31.4	90.9

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

(1995) ⁴⁴							
Ισπανία (1996) ⁴³	Όχι	144 (95/49)	4.9	ΔΚ	0	3.5	0
Ιταλία (1996) ⁵⁰	Όχι	32 (26/6)	6.3	9.4	ΔΚ	15.6	ΔΚ
Ιταλία (2001) ⁵¹	Όχι	114 (79/35)	31.6	ΔΚ	72.2	10.5	25
Ιταλία (2002) ⁵²	Ναι	72	15.4	ΔΚ	ΔΚ	15.3	ΔΚ
Ιταλία (2002) ⁵²	Όχι	75	13.4	ΔΚ	ΔΚ	4.0	ΔΚ

Επεξήγηση: ΑΘΑ: αντι-θυρεοειδικά αντισώματα, ΔΚ: δεν καταγράφηκε, Α: άνδρες, Γ: γυναίκες, IFN-α: ιντερφερόνη-α. *Ποσοστά εξ αυτών που εμφάνισαν ΑΘΑ/αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αντίστοιχα.

Σημαντική επίσης είναι η παρατήρηση ότι ασθενείς με ηπατίτιδα C που έλαβαν IFN-α, εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά επαγόμενης θυρεοειδίτιδας και θυρεοειδικής λειτουργίας συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν την ίδια θεραπεία για ηπατίτιδα B, συνδέοντας έτσι τον ιό της ηπατίτιδας C με την εμφάνιση θυρεοειδίτιδας σε αυτό το υπόβαθρο [44].

Ο ακριβής μηχανισμός που σχετίζεται με την επαγωγή θυρεοειδίτιδας από την IFN-α δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και από ότι φαίνεται από τις έως τώρα μελέτες, είναι πιθανό να ευθύνονται διάφοροι παράγοντες που οδηγούν τελικά στην εμφάνιση της θυρεοειδίτιδας και θυρεοειδικής δυσλειτουργίας. Ανοσολογικοί μηχανισμοί όπως η

αυξημένη έκφραση αντιγόνων της 1^{ης} τάξης του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC I) στην επιφάνεια των θυρεοκυττάρων, η ενεργοποίηση κυτταροτοξικών T-κυττάρων, η αυξημένη έκφραση κυτταρικών παραγόντων συγκόλλησης (ICAM, B7-1), η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων (λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, μακροφάγων, ουδετερόφιλων και NK κυττάρων), η αυξημένη δράση της ιντερλευκίνης-6 και η επίδραση στη παραγωγή ανοσοσφαιρινών είναι μερικοί από τους πιθανούς μηχανισμούς που μπορεί να υποβοηθούν στη δημιουργία ενός ευοδωτικού για τη θυρεοειδίτιδα υποβάθρου από την IFN-α [53, 54]. Παρότι η IFN-α κατευθύνει την κυτταρική, ανοσολογική διεργασία μέσω της ενεργοποίησης των T-1 βοηθητικών κυττάρων (Th1), κάποιοι ασθενείς θα εμφανίσουν GD, η οποία είναι νόσος εξαρτώμενη κυρίως από τη δράση των T-2 βοηθητικών κυττάρων (Th2) [55]. Αυτό ίσως να εξηγείται μερικώς από τη μελέτη των Nagayama et al [56] στην οποία περιγράφεται ότι η έναρξη της GD εξαρτάται από τη δράση των Th1 κυττάρων.

Επίσης, η IFN-α φαίνεται να επηρεάζει απευθείας τη λειτουργία του θυρεοειδή αναστέλλοντας την επαγόμενη εκ της TSH έκφρασης των γονιδίων της θυρεοσφαιρίνης, της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και του συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου, ενώ μειώνει την οργανοποίηση του ιωδίου και την απελευθέρωση θυροξίνης [57, 58]. Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών για την παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και του τίτλου των ΑΘΑ σε όλους τους ασθενείς πριν, κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά τη θεραπεία με IFN-α, αφού η θυρεοειδίτιδα εμφανίζεται συνήθως 6-12 μήνες μετά τη θεραπεία [45, 59].

(iv) Λοιποί περιβαλλοντικοί παράγοντες

Διάφοροι λοιμογόνοι παράγοντες, εκτός του ιού της ηπατίτιδας C (π.χ. *Yersinia Enterocolitica*) έχουν συσχετισθεί με την επαγωγή ΑΘ μέσω της επίδρασης των παραγομένων αντισωμάτων με το θυρεοειδικό ιστό βάσει της θεωρίας περί μοριακής ταύτισης (“molecular mimicry”) [60]. Επίσης, το ψυχολογικό stress [61] και τα αναβολικά στεροειδή αποτελούν παράγοντες που ίσως να προδιαθέτουν στην δημιουργία, ακόμη και, στην εξέλιξη της ΑΘ.

2. Μηχανισμοί εξέλιξης της θυρεοειδικής αυτοανοσίας

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη δημιουργία της ΑΘ έχουν μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα και φαίνεται ότι αποτελούνται από διαφορετικά στάδια εξέλιξης [62]. Κατά την πρώιμη φάση, δύο ανοσολογικές διεργασίες λαμβάνουν χώρα. Αρχικά, ο αυξημένος αριθμός ΑΠΚ στο θυρεοειδή φαίνεται να σχετίζεται με την έναρξη της αυτοάνοσης αντίδρασης [63]. Διάφορα ερεθίσματα, όπως η καταστροφή ή νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων από παράγοντες όπως ιώδιο, φάρμακα, ιούς ή βακτηριακές λοιμώξεις, αλλά και αλλαγές στο μικρο-περιβάλλον των θυρεοειδικών κυττάρων, φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την εισροή των ΑΠΚ στο θυρεοειδή. Έπειτα, τα ΑΠΚ μεταναστεύουν στους εγγύς θυρεοειδικούς λεμφαδένες για να παρουσιάσουν τα θυρεοειδικά αυτοαντιγόνα τους στα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (Th).

Η επόμενη φάση χαρακτηρίζεται από την αντίδραση των Th κυττάρων με τα παρουσιαζόμενα αυτοαντιγόνα, κατά την οποία μεγάλη σημασία έχει η επαρκής συμβολή των περιφερικών μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής. Εάν οι μηχανισμοί αυτοί είναι ανεπαρκείς, τότε ενεργοποιούνται αντιγονο-ειδικά Th κύτταρα, και μέσω της παραγωγής κυτταροκινών ενεργοποιείται μία ειδική, κυτταρική και/ή χυμική ανοσολογική αντίδραση. Αρχικά, ο πολλαπλασιασμός των ενεργοποιημένων Th

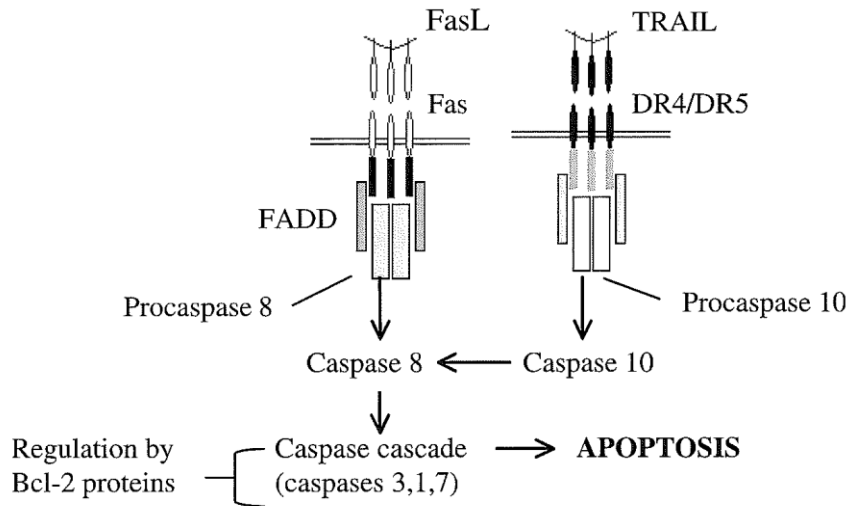
λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα στους τοπικούς λεμφαδένες, αλλά αργότερα εμφανίζεται επαγωγή λεμφικού ιστού εντός του θυρεοειδή. Τα θυρεοειδικά κύτταρα μπορούν και αυτά να δράσουν ως ΑΠΚ αφού, υπό προϋποθέσεις, μπορούν να εκφράσουν στην επιφάνεια τους MHC II αντιγόνα [64], που εξαρτάται από την παραγωγή IFN- γ από τα ενεργοποιημένα θυρεοειδικά Th λεμφοκύτταρα [65]. Επίσης, η έκφραση του B7-1 μορίου των θυρεοειδικών κυττάρων και η αλληλεπίδραση του με το CD28 μόριο των λεμφοκυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση αυτόνομων Th λεμφοκυττάρων [66]. Οι παραπάνω μηχανισμοί, και η παραγωγή διαφόρων χυμιοστακτικών παραγόντων, όπως IFN- γ , IL-1 α από τα θυρεοειδικά κύτταρα [67], βοηθούν στην εξέλιξη της ανοσολογικής αντίδρασης.

Το τελικό στάδιο περιλαμβάνει τη διήθηση του θυρεοειδικού παρεγχύματος από ενεργοποιημένα, αυτόνομα Th και B λεμφοκύτταρα, η συμμετοχή των οποίων καθορίζει τον κλινικό φαινότυπο της ΑΘ.

3. Η σημασία της απόπτωσης στη κλινική εκδήλωση της νόσου

Ως απόπτωση ορίζεται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος μέσω του μηχανισμού ενεργοποίησης συγκεκριμένων κυτταρολυτικών ενζύμων, τις κασπάσες (caspases). Η ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων γίνεται μέσω δύο μηχανισμών, του υποδοχέα 'θανάτου' και της μιτοχονδριακής οδού. Το σύστημα Fas/FasL αποτελεί το καλύτερα μελετημένο σύστημα επαγωγής κυτταρικής απόπτωσης μέσω της σύνδεσης του μορίου FasL με τον υποδοχέα Fas [68], ενώ και το μόριο TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) έχει δράση παρόμοια με τον FasL ενεργοποιώντας τους υποδοχείς TRAIL-R1(DR4) και R2 (DR5) [69] (Διάγραμμα 2).

Διάγραμμα 2. Μηχανισμοί ενεργοποίησης των υποδοχέων ‘θανάτου’ (‘death-receptors’) μέσω των FasL και TRAIL μορίων που οδηγούν στην κυτταρική απόπτωση. Τα Bcl-2 μόρια έχουν αντι-αποπτωτική λειτουργία (προσαρμοσμένο από Fountoulakis S & Tsatsoulis A, 2004) [3].



Τα θυρεοειδικά κύτταρα εκφράζουν τους υποδοχείς Fas στην επιφάνεια τους, όμως παρολαυτά, η ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης Fas/FasL δείχνει να αναστέλλεται υπό φυσιολογικές συνθήκες [70]. Η κατάσταση αυτή αλλάζει κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διεργασιών μέσω της δράσης διαφόρων κυτταροκινών. Συγκεκριμένα, η παρουσία IFN- γ σε συνδυασμό με IL-1 β ή TNF α , φαίνεται να ενεργοποιεί το μηχανισμό απόπτωσης Fas/FasL στα θυρεοειδικά κύτταρα [71]. Σημαντική είναι επίσης και η δράση της TSH, αφού η παρουσία της TSH αναστέλλει την Fas/FasL απόπτωση, ενώ έλλειψη αυτής επάγει τη θυρεοειδική απόπτωση [72]. Παρόμοια φαίνεται να είναι και η επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην ενεργοποίηση του μέσω TRAIL μηχανισμού [73].

Ειδικότερα για τη ΗΤ, η απόπτωση αποτελεί κεντρικό στοιχείο για την παθογένεση της, ενώ ο μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων που διηθεί τον αδένα, επηρεάζει τη βιωσιμότητα των θυρεοειδικών κυττάρων επάγοντας την απόπτωση μέσω

ανοσολογικών μηχανισμών [74, 75]. Σύμφωνα με τους Giordano et al [76], η ενεργοποίηση του Fas μηχανισμού, που υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται σε καταστολή, γίνεται μέσω της δράσης διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως IFN- γ , TNF α και IL-1 β) που εκκρίνονται από τα Th1 λεμφοκύτταρα που διηθούν το θυρεοειδή. Αντίστοιχη έκκριση κυτταροκινών φαίνεται να έχουν και τα περιφερικά CD4⁺ και CD8⁺ T λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HT [77], ενώ και ο μηχανισμός απόπτωσης TRAIL ενεργοποιείται από τις ίδιες κυτταροκίνες [73]. Επίσης, η έκλυση από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα ενός διαλυτού μορίου FasL [78] αλλά και η μειωμένη έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 από τα θυρεοειδικά κύτταρα [79], μπορεί επάγουν τους μηχανισμούς απόπτωσης σε ασθενείς με HT. Άλλοι ελάσσονες μηχανισμοί, όπως η δράση εξωκυττάρων κυτταρολυτικών ενζύμων (perforin, granzyme B) [80] και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος [81] φαίνεται να έχουν επικουρικό ρόλο στην εξέλιξη, αλλά και, διατήρηση της αυτοάνοσης θυρεοειδικής φλεγμονής στη HT.

Σε αντίθεση με τη HT, στη GD ο βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης του θυρεοειδή και ο ρυθμός της απόπτωσης των θυρεοειδικών κυττάρων, είναι χαμηλός [82]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη παρουσία δύο φαινοτυπικά διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων, HT και GD, που χαρακτηρίζονται από καταστροφή θυρεοκυττάρων και υποθυρεοειδισμό ή θυρεοκυτταρική υπερπλασία και υπερθυρεοειδισμό, αντίστοιχα (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των HT και GD (μεταφρασμένο από Fountoulakis S & Tsatsoulis A, 2004) [3].

Παράμετρος	HT	GD
Επαγωγικά μόρια	B7-1	B7-2
CD4+ πληθυσμός	Th1	Th2
Κυτταροκίνες	IL-2, TNF- α , IFN- γ	IL-4, 5, 6, 10
Θυρεοκύτταρα	Fas(+), Bcl-2(-), sFas(-), TRAIL (+)	Fas(-), Bcl-2(+), sFas(+), FasL(+), TRAIL (+)
Λεμφοκυτταρική διήθηση	+++	+
Θυρεοκυτταρική απόπτωση	+++	+

Επεξήγηση: «+» υποδηλώνει παρουσία, «-» υποδηλώνει απουσία

Η επικράτηση των Th2 κυτταροκινών στη GD, δημιουργεί θετικό περιβάλλον για την εξέλιξη της χυμικής ανοσίας εντός του θυρεοειδή και της παραγωγής αυτοαντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα [83, 84]. Τα αντισώματα αυτά (TSI) είναι της τάξης των IgG ανοσοσφαιρινών και δεσμεύονται με τον υποδοχέα της TSH προκαλώντας θυρεοκυτταρική υπερπλασία και υπερλειτουργία. Επιπλέον, όμως, φαίνεται ότι προστατεύουν τα θυρεοκύτταρα από το φαινόμενο της απόπτωσης, μειώνοντας τη θυρεοκυτταρική έκφραση του μορίου Fas σε ασθενείς με GD [85]. Η αυξημένη έκφραση του Bcl-2 αντι-αποπτωτικού μορίου, μέσω της επίδρασης των Th2 κυτταροκινών, προστατεύει περαιτέρω τα θυρεοκύτταρα [86]. Ο χαμηλός βαθμός λεμφοκυτταρικής διήθησης οφείλεται στην ενεργοποίηση των FasL ή TRAIL

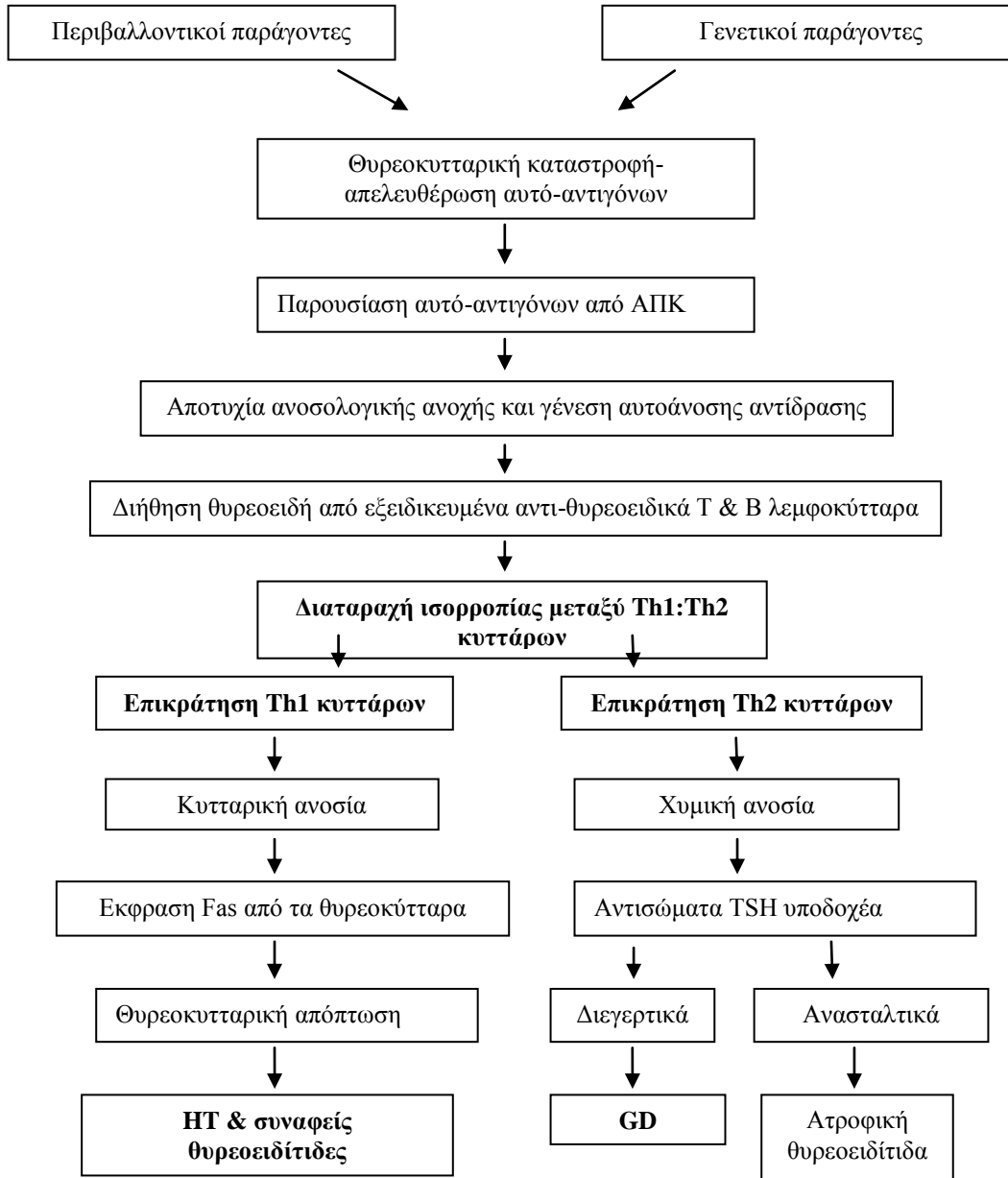
μονοπατιών από τα θυρεοκύτταρα, που οδηγούν τελικά στο θάνατο των λεμφοκυττάρων εντός του θυρεοειδή [73].

Ακριβώς αντίθετος από τη GD, φαίνεται να είναι ο μηχανισμός υπεύθυνος για την εμφάνιση της αυτοάνοσης ατροφικής θυρεοειδίτιδας, όπου τα σχετικά αντισώματα (anti-TSH-R) δρουν ανασταλτικά επί του υποδοχέα TSH, έχοντας ως αποτέλεσμα τη θυρεοκυτταρική απόπτωση, ατροφία του θυρεοειδούς και εμφάνιση υποθυρεοειδισμού [85]. Οι υπόλοιπες μορφές χρόνιας ΑΘ (της κύησης και η σποραδική) έχουν παρόμοια παθογένεση με τη ΗΤ, με προεξάρχων χαρακτηριστικό τη λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδικού παρεγχύματος [4]. Τυπικά, η αρχική φάση καταστροφής των θυρεοειδικών κυττάρων δημιουργεί προσωρινά υπερθυρεοειδισμό, ο οποίος ακολουθείται στη συνέχεια από τη φάση της αποκατάστασης και υποθυρεοειδισμό. Τελικά, η πλειονότητα των περιπτώσεων θα καταλήξει με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και ένα μικρό, μόνον, ποσοστό θα αναπτύξει ΗΤ.

Συνοπτικά, η ΑΘ αποτελεί ένα περίπλοκο φάσμα διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων, στη παθογένεση και εξέλιξη της οποίας εμπλέκονται πολλοί παράγοντες.

(Διάγραμμα 3).

Διάγραμμα 3. Σύνοψη της παθογένεσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (μεταφρασμένο από Fountoulakis S & Tsatsoulis A, 2004) [3].



Συντομογραφίες: ΑΠΚ: αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα, Th: T-helper κύτταρα, TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, HT: Hashimoto's thyroiditis, GD: Graves' disease.

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ

1. Ανατομικά χαρακτηριστικά

Το φυσιολογικό βάρος του θυρεοειδή αδένου στους ενήλικες είναι 15-20 γραμμάρια. Είναι δε το όργανο εκείνο με τη μεγαλύτερη αιμάτωση στον οργανισμό με μοναδική εξαίρεση το φλοιό των επινεφριδίων, αφού η ροή αίματος ανά λεπτό είναι περίπου πενταπλάσια του βάρους του, δηλαδή 5ml/γραμμάριο ιστού [87]. Οι αρτηρίες που τροφοδοτούν το θυρεοειδή είναι κατά κύριο λόγο η δεξιά και αριστερή άνω και κάτω θυρεοειδικές αρτηρίες. Αντίστοιχα, το φλεβικό δίκτυο άρδευσης του αδένου αποτελείται από τη δεξιά και αριστερή άνω και κάτω θυρεοειδικές φλέβες [87].

2. Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και αγγειογένεση

Ως αγγειογένεση ορίζεται η δημιουργία νέων αγγείων από προηγουμένως φυσιολογικά αγγεία και παρατηρείται σε καταστάσεις, όπως η εμβρυογένεση και η επούλωση τραυμάτων, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος και οι φλεγμονώδεις παθήσεις [88]. Η δημιουργία νέων αγγείων επιτυγχάνεται από τη συνεργασία διαφόρων παρακρινών ουσιών, όπως προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, καθώς και από τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων, την ανασυγκρότηση του μεσεγγύματος, την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων και τελικά τη σταθεροποίηση των νέων αγγείων [89].

Ο θυρεοειδής, λόγω της αυξημένης του αγγείωσης, αποτελεί σημαντικό παράδειγμα μελέτης του φαινομένου της αγγειογένεσης. Διάφοροι ευοδωτικοί και ανασταλτικοί

παράγοντες αγγειογένεσης έχουν αναγνωρισθεί στο θυρεοειδή, κυρίως σε περιπτώσεις θυρεοειδικής βρογχοκήλης, όπου η αύξηση των θηλακιωδών και ενδοθηλιακών κυττάρων πιθανώς να οφείλεται στην έκκριση κυτταροκινών από τα θηλακιώδη κύτταρα εις απάντηση των χαμηλών συγκεντρώσεων τρι-ιωδοθυρονίνης και της αυξημένης συγκέντρωσης TSH [90]. Η θρομβοσπονδίνη-1 και η αγγειοστατίνη αποτελούν αναστολείς της αγγειογένεσης [91, 92]. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της θρομβοσπονδίνης-1, ως φυσικού αναστολέα της αύξησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, φαίνεται να είναι ελαττωμένα σε ασθενείς με βρογχοκήλη εξαιτίας μάλλον της επίδρασης της TSH [91].

Ιδιαίτερη σημασία στην προαγωγή της αγγειογένεσης στο θυρεοειδή έχει ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF, vascular endothelial growth factor). Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη βάρους 46kDa με βασικές ιδιότητες την προσέλκυση και τον πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και την καθεαυτού αγγειογένεση και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων [93]. Η οικογένεια των VEGF αποτελείται από 4 μόρια, VEGF-A, -B, -C και -D, τα οποία παράγονται από ένα μοναδικό γονιδιακό τόπο με διαφορετική έκφραση σε ιστολογικό επίπεδο [93]. Τα μόρια αυτά δεσμεύονται από υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης (VEGFR-1, -2, -3- ή αλλιώς Flt-1, Flk/KDR, Flt-4, αντίστοιχα) στην επιφάνεια των κυττάρων [94]. Εξ αυτών, οι υποδοχείς VEGFR-1 και -2 εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ το μόριο VEGF-A φαίνεται να είναι το επικρατέστερο μέλος αυτής της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων [94]. Αρκετές μελέτες μέχρι τώρα έχουν συσχετίσει τη δράση του VEGF και των υποδοχέων του με τη GD [95], τη θυρεοειδίτιδα [96], τη βρογχοκήλη [97] και τον καρκίνο του θυρεοειδούς [98]. Η μελέτη των Klein et al [96] συνέκρινε δείγματα

ανθρώπινου θυρεοειδικού ιστού από 14 ασθενείς με ΗΤ, 24 ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή και 6 δείγματα φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού χρησιμοποιώντας τις μεθόδους της ανοσο-ιστοχημείας και της in-situ υβριδοποίησης. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν έντονη VEGF ανοσο-αντίδραση στα θυρεοειδικά θηλάκια περίξ των βλαστικών κέντρων (*Εικόνα 1Α*) σε άτομα με ΗΤ, ενώ σε μερικές περιπτώσεις, παρόμοια αντίδραση καταγράφηκε και σε λεμφοκύτταρα εντός των βλαστικών κέντρων. Καμία ανοσο-ιστοχημική αντίδραση για VEGF δεν παρατηρήθηκε στα μεσεγχυματικά και ενδοθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδή ατόμων με ΗΤ. Παράλληλα, με τη μέθοδο της in situ υβριδοποίησης αναδείχθηκε ότι όλα τα θυρεοκύτταρα σε άτομα με ΗΤ δύνανται να εκφράσουν VEGF mRNA (messenger ribonucleic acid), κυρίως δε τα κύτταρα περίξ των βλαστικών κέντρων (*Εικόνα 1Β*), φαινόμενο που δεν παρατηρείται στα μεσεγχυματικά και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η ίδια μελέτη επίσης κατέληξε ότι η θετική ανοσοχρώση για την πρωτεΐνη VEGF στα ενδοθηλιακά κύτταρα ορισμένων αιμοφόρων αγγείων ατόμων με ΗΤ, σε απουσία VEGF mRNA (in situ υβριδοποίηση), μάλλον σημαίνει ότι ο VEGF δεσμεύεται από κάποιους υποδοχείς επί των ενδοθηλιακών κυττάρων χωρίς όμως να παράγεται από αυτά [96]. Σημαντική, επίσης, είναι η παρατήρηση ότι η VEGF ανοσο-ιστοχημική χρώση λεμφοκυττάρων από τα βλαστικά θυρεοειδικά κέντρα, ίσως να οφείλεται στην έκφραση VEGF mRNA γονιδιόματος από τα περίξ θυρεοκύτταρα [96]. Αυξημένη είναι και η έκφραση του VEGF υποδοχέα Flt-1 στο θυρεοειδικό ιστό ατόμων με ΗΤ [95, 96].

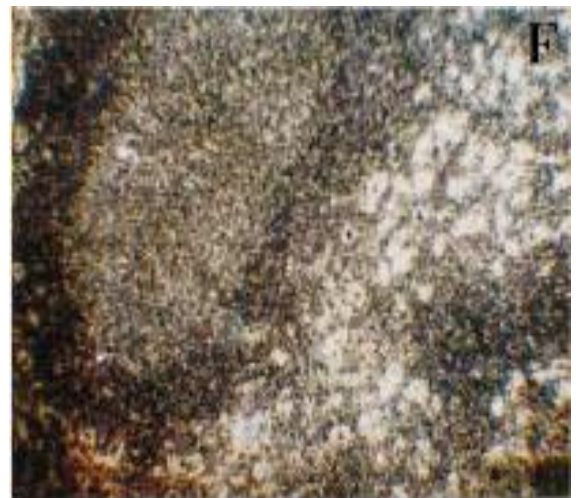
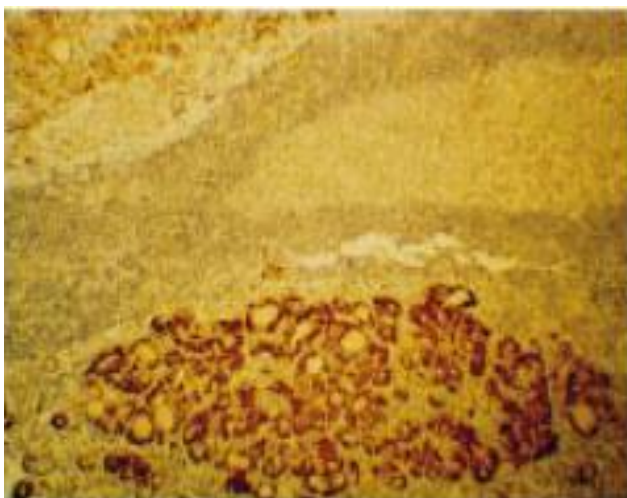
In vitro μελέτες θυρεοειδικού ιστού, έδειξαν ότι τα ανθρώπινα θυρεοειδικά θηλακιδώδη κύτταρα μπορούν να παράγουν και να εκκρίνουν VEGF-A, ενώ

παράλληλα αυξάνεται και η έκφραση του VEGF mRNA γονιδιόματος από παράγοντες, όπως η αυξημένη συγκέντρωση TSH και η παρουσία της IgG σε ασθενείς με GD [95, 99]. In vivo μελέτες, επιβεβαιώνουν την αυξημένη έκφραση VEGF mRNA και των VEGF υποδοχέων VEGFR-1, -2 σε ασθενείς με GD [95]. Η επίδραση της TSH ως προ-αγγειογενετικού παράγοντα ιδιαίτερα σε άτομα με HT, πάντως, δεν επαληθεύθηκε στη μελέτη των Klein et al [96], αφού μόνο ένα άτομο με HT είχε ήπιο υποθυρεοειδισμό (TSH=11.12mIU/l) παρά την αυξημένη ιστική VEGF έκφραση.

Εικόνα 1. (A) Ανοσο-ιστοχημεία: έντονη κυτταροπλασματική χρώση των θυρεοκυττάρων με anti-VEGF αντίσωμα σε άτομα με HT (μεγέθυνση x 290), (B) In situ υβριδοποίηση για την έκφραση του VEGF mRNA με τη χρήση ³⁵S-labeled antisense probe: έντονο σήμα παρατηρείται στα θυρεοκύτταρα ατόμων με HT (μεγέθυνση x 290) [προσαρμοσμένο από Klein et al, 1999] [96].

(A)

(B)

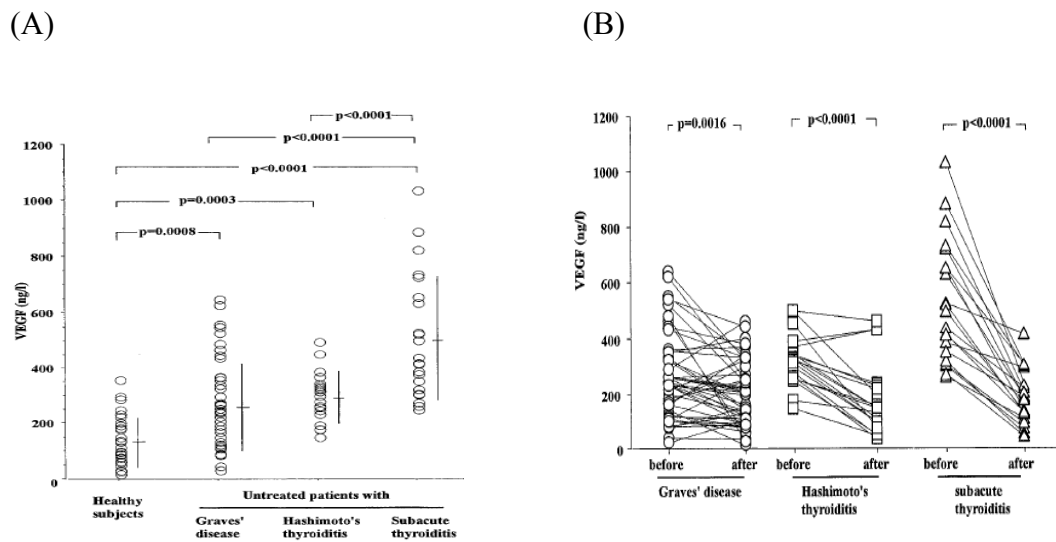


Παρά τη πλειοτροπική και προ-αγγειογενετική επίδραση της TSH στα θηλακιδώδη κύτταρα του θυρεοειδή, ο ρόλος της TSH στην αγγειογένεση του θυρεοειδή ίσως δεν είναι τόσο σαφής [95] [99], . Αυτό διαφαίνεται και από τις συγκεντρώσεις VEGF σε συνάρτηση με το δείκτη θυρεοειδικής αγγείωσης (ΔΘΑ) σε ασθενείς με GD και HT, με τη χρήση του color flow Doppler υπερηχογραφήματος (CFDUS) [100]. Αν και η μελέτη των Iitaka et al [100] ανέδειξε μία οριακή σημαντικότητα μεταξύ των επιπέδων VEGF ορού και της TSH ($p=0.045$), άλλες παράμετροι όπως τα επίπεδα FT3 και FT4, ο θυρεοειδικός όγκος, και τα επίπεδα των TSI αντισωμάτων, δεν βρέθηκε να σχετίζονται σημαντικά με τις συγκεντρώσεις VEGF στον ορό . Παρά τα δεδομένα από μελέτες [95, 101] που δείχνουν την αύξηση της αιματικής ροής στο θυρεοειδή μέσω της επίδρασης της ενδογενούς ή εξωγενούς TSH, οι ασθενείς με GD συνέχισαν να έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF ορού, συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα, ακόμη και μετά τη λήψη θεραπείας (Διάγραμμα 4) [100] [102]. Παράλληλα, οι ασθενείς με μη θεραπευθείσα GD ή HT φαίνεται να έχουν αυξημένο ΔΘΑ συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα (GD: 12.98 ± 9.02 vs. 0.24 ± 0.33 , $p < 0.0001$ · HT: 6.09 ± 7.22 vs. 0.24 ± 0.33 , $p < 0.0001$, αντίστοιχα), ο οποίος μειώνεται σημαντικά μετά την έναρξη θεραπείας για την ΑΘ [100] (Διάγραμμα 5). Καμία παράμετρος εκ των TSH, FT3, FT4, TSI, VEGF ορού όπως και ο όγκος του θυρεοειδή δεν σχετίζεται σταθερά με τον ΔΘΑ, [100].

Σημαντική συμβολή στη θυρεοειδική αγγειογένεση έχουν, επίσης, οι αγγειοποιητίνες (Ang-1, -2; 70 kDa) και ο υποδοχέας της τυροσινικής κινάσης της οικογένειας Tie-2

[103, 104]. Η Ang-1 αποτελεί σημαντικό συνδετικό μόριο του Tie-2 υποδοχέα, η ενεργοποίηση του οποίου προάγει την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων [104].

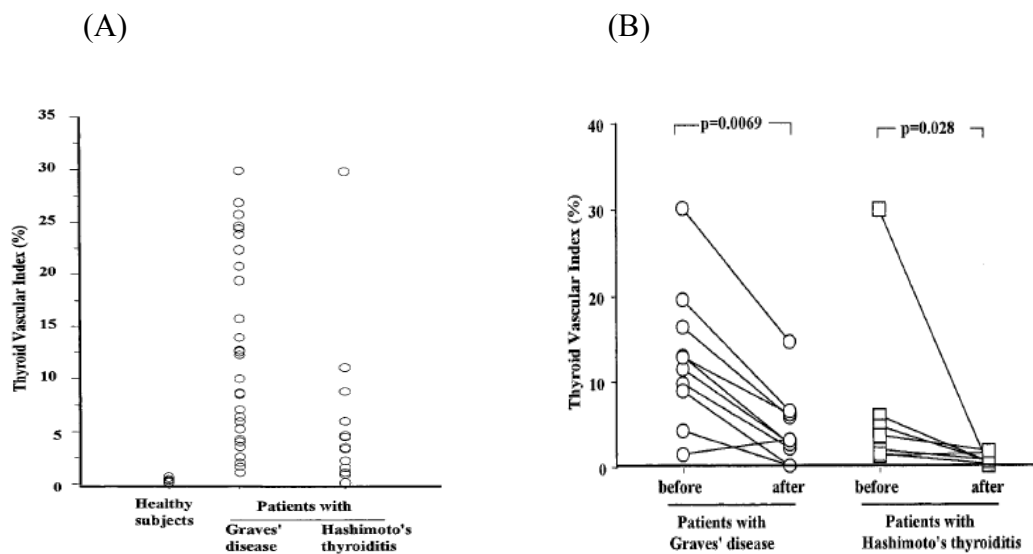
Διάγραμμα 4. (Α) Αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF ορού τόσο σε ασθενείς με GD (TSH<0.1mIU/L) όσο και σε ασθενείς με HT (TSH=58.6±65.3mIU/L), (Β) Μεταβολή των VEGF συγκεντρώσεων μετά την έναρξη θεραπείας (στο διάγραμμα φαίνονται και οι αντίστοιχες μεταβολές σε ασθενείς με υποξεία θυρεοειδίτιδα) (προσαρμοσμένο από Iitaka et al) [100].



Αντίθετα, η διέγερση του Tie-2 υποδοχέα από το μόριο της Ang-2 οδηγεί σε αποσταθεροποίηση των αγγειακών σχηματισμών [104], φαινόμενο που φαίνεται να αντιστρέφεται με την παρουσία VEGF προκαλώντας προ-αγγειογενετικές συνθήκες [105]. Αυτό επιβεβαιώνεται καθότι αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του διαλυτού υποδοχέα Tie-2 και του συνδετικού του μορίου Ang-2 βρέθηκαν σε άτομα με μη θεραπευθείσα GD όσο και σε άτομα με HT συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες [103]

(Διάγραμμα 6). Επίσης, αυξημένα επίπεδα Ang-1 ορού μετρήθηκαν σε άτομα με μη θεραπευθείσα GD, αλλά όχι και σε άτομα με HT, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.05$) [103].

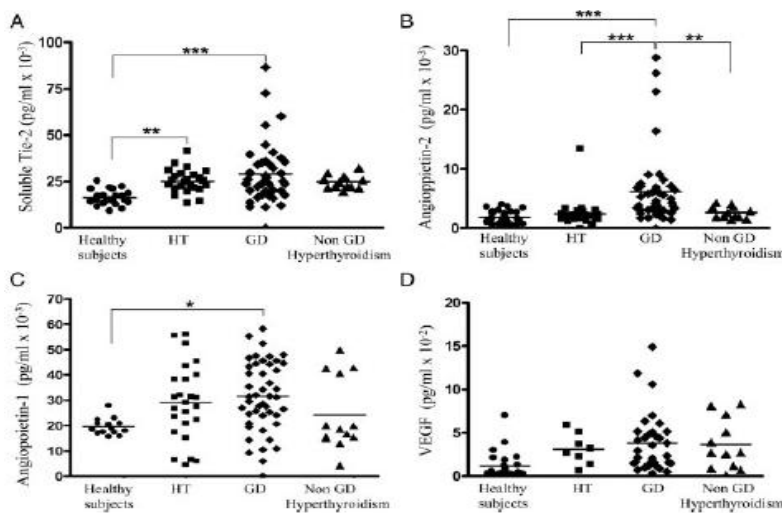
Διάγραμμα 5. (Α) Δείκτης θυρεοειδικής αγγείωσης (ΔΘΑ) σε άτομα με GD, HT και χωρίς θυρεοειδική νόσο. (Β) ΔΘΑ προ και μετά θεραπείας σε άτομα με GD και HT (προσαρμοσμένο από Iitaka et al) [100].



Ποσοτική ανάλυση με τη μέθοδο RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) σε δείγματα θυρεοειδικού ιστού ατόμων με GD, έδειξαν αυξημένα επίπεδα Tie-2 και Ang-2 mRNA που συνάδει με την αυξημένη έκφραση των συγκεκριμένων προ-αγγειογενετικών γονιδίων [103]. Η ίδια μελέτη ανέδειξε και τη σχέση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων του διαλυτού υποδοχέα Tie-2 και Ang-2 με τη παρουσία TSI αντισωμάτων, τα οποία φαίνεται ότι επάγουν τη παραγωγή των αγγειογενετικών παραγόντων Tie-2 και Ang-2 ανεξαρτήτως της θυρεοειδικής λειτουργίας [103]. Αυτό το εύρημα είναι ιδιαίτερος σημαντικό αφού καταδεικνύει τη

στενή αλληλεξάρτηση μεταξύ της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος, της παρουσίας φλεγμονώδους εξεργασίας και της αγγειογένεσης.

Διάγραμμα 6. Συγκεντρώσεις sTie-2, Ang-2, Ang-1 και VEGF ορού σε ασθενείς με ΑΘ. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ (προσαρμοσμένο από Figueroa-Vega et al) [103].



Άλλοι παράγοντες, όπως η οικογένεια των FGF (fibroblast growth factor) με κυριότερους εκπροσώπους τους FGF-1 και -2, αλλά και τον υποδοχέα FGFR-1, η έκφραση των οποίων από τα θηλακιώδη θυρεοειδικά κύτταρα φαίνεται να αυξάνει σε άτομα με πολυοζώδη βρογχοκήλη, ίσως να έχουν κι αυτοί κάποιο ρόλο στη θυρεοειδική αγγειογένεση μέσω της αύξησης των ενδοθηλιακών και θηλακιοδών κυττάρων [106]. Επιπλέον, η έκφραση μεσεγχυματικών μεταλλοπρωτεϊνών (matrix metalloproteinases) σε *in vitro* καλλιέργειες φυσιολογικών θυρεοειδικών και αναπλαστικών θυρεοειδικών καρκινικών κυττάρων, είναι σημαντική για το

σχηματισμό νέων αγγείων αφού βοηθούν στην αποδόμηση του εξωκυττάρου υποστρώματος και τη δημιουργία, με αυτό τον τρόπο, χώρου για την ανάπτυξη των νέων ενδοθηλιακών, αγγειακών κυττάρων [107]. Αγγειοδραστικοί παράγοντες, όπως η ενδοθηλίνη-1 (ET-1), και οι υποδοχείς αυτής –Α και –Β, παράγονται στο θυρεοειδή και οι συγκεντρώσεις τους αυξάνονται σε περιπτώσεις βρογχοκήλης [108]. Η ET-1 επάγει αγγειογένεση απευθείας ή μέσω του μηχανισμού της VEGF, αφού η ET-1 μπορεί να προκαλέσει τη παραγωγή VEGF [109].

3. Αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα και θυρεοειδική νεοαγγειογένεση

Η αγγειογένεση αποτελεί σημαντική διαδικασία για την έναρξη και εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας που παρατηρείται στα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα, όπως η ΡΑ, ο ΣΕΛ, η ΨΑ και η συστηματική σκλήρυνση (σκληροδέρμα) [110-112].

Η ΡΑ είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειογένεση και έχει ευρέως μελετηθεί [111]. Διάφοροι ευδοωτικοί της αγγειογένεσης παράγοντες, όπως οι αυξητικοί παράγοντες VEGF, FGF-2 και TGF-β (transforming growth factor-β), οι κυττοκίνες TNF-α, Ang-1, Ang-2 και Tie-2, οι χυμοκίνες ιντερλευκίνη-8 (IL-8), ENA-78 (epithelial neutrophil activating peptide-78) και η φρακταλκίνη, καθώς και αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως η ET-1, έχουν σαφώς περιγραφεί [113]. Το αποτέλεσμα της αγγειογενετικής τους δράσης είναι ο σχηματισμός ενός αγγειακού, φλεγμονώδους σχηματισμού που ονομάζεται ‘πάννος’. Η δράση αυτού σημάνει την έναρξη των καταστροφικών συνεπειών της διήθησης της υμενώδους μεμβράνης στα γειτνιάζοντα οστά και χόνδρους και την απαρχή της αυτοάνοσης διεργασίας της ΡΑ

[111]. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των ευοδωτικών και ανασταλτικών (ενδοστατίνη και τροπονίνη I) παραγόντων της αγγειογένεσης, με την επικράτηση των πρώτων, είναι που οδηγεί στο φαινόμενο της αυξημένης φλεγμονώδους αγγειογενετικής δραστηριότητας στη PA [113].

Ένα διαφορετικό μοντέλο αγγειογένεσης περιγράφεται στο σκληρόδερμα, όπου συνήθως παρατηρείται χαμηλή τριχοειδική συγκέντρωση και ανεπαρκής αγγειογένεση [112]. Διάφοροι ανασταλτικοί της αγγειογένεσης παράγοντες, όπως η ενδοστατίνη, η θρομβοσπονδίνη και η ιντερλευκίνη-4, φαίνεται ότι κυκλοφορούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό ατόμων με σκληρόδερμα και ίσως να είναι αυτό που ευθύνεται για την ανεπαρκή αγγειογένεση που παρατηρείται σε αυτά τα άτομα [113]. Παρόλαυτα, καταγράφεται αυξημένη έκφραση μεγάλου αριθμού προαγγειογενετικών παραγόντων, όπως sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), sICAM-1 (soluble intercellular cell adhesion molecule-1), E- και P-σελεκτίνης, και ET-1, και αυτό ίσως να οφείλεται στην απέλπιδα προσπάθεια του οργανισμού να δημιουργήσει νέα αγγεία [112].

Τα παραπάνω σαφώς καταδεικνύουν κοινά αγγειογενετικά μονοπάτια που σχετίζονται με τους μηχανισμούς της αυτοανοσίας είτε αυτοί αφορούν ρευματολογικά νοσήματα ή ακόμα και την ΑΘ. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην αυξημένη δράση του συστήματος Ang-2/Tie-2 που καταγράφεται σε διάφορες χρόνιες, φλεγμονώδης παθήσεις, όπως οι ηπατίτιδες Β και C, PA, ψωρίαση και ΨΑ [114-116], καθώς και στην ΑΘ [103]. Επίσης, η Ang-2 φαίνεται ότι μπορεί να επιδεινώσει την επερχόμενη φλεγμονώδη αντίδραση αυξάνοντας την αντίδραση των ενδοθηλιακών κυττάρων στους VEGF και TNF- α (tumour necrosis factor- α),

δημιουργώντας έτσι ένα κοινό φλεγμονώδες και αγγειογενετικό μονοπάτι [117]. Η φλεγμονώδης δράση των αγγειοποιητίνων, κυρίως του υποδοχέα Tie-2, φαίνεται και από το αποτέλεσμα της θεραπείας με το μονοκλωνικό αντίσωμα infliximab (INX) (παράγοντας anti-TNF α) σε άτομα με ψωρίαση, όπου παρατηρείται σημαντική μείωση των Tie-2 επιπέδων [118].

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

1. Βιολογικές θεραπείες ρευματολογικών νοσημάτων: ενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες

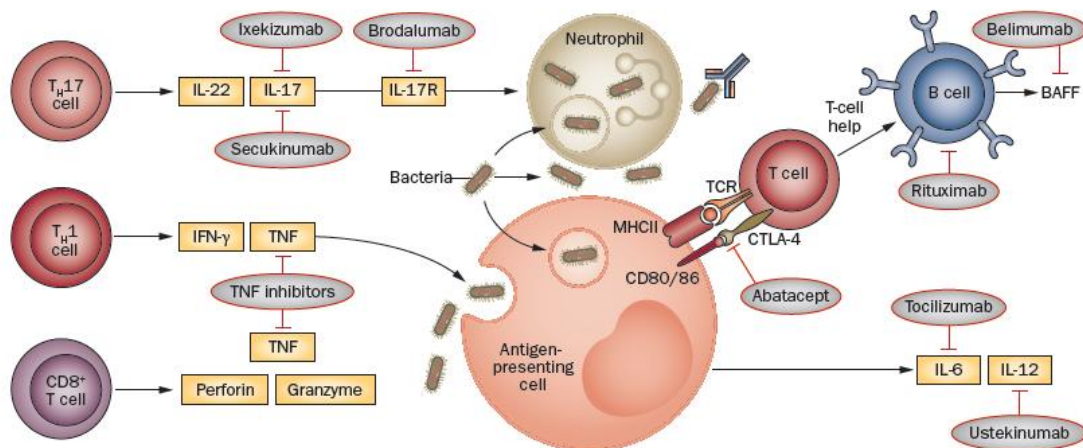
Η χρήση των βιολογικών θεραπειών στη σύγχρονη θεραπευτική αυτοάνοσων ρευματολογικών και μη ρευματολογικών παθήσεων είναι ευρέως διαδεδομένη. Οι περισσότερες θεραπείες εμφανίσθηκαν, αρχικά, στα πλαίσια αντιμετώπισης της ΡΑ, ενώ μετέπειτα η χρήση τους επεκτάθηκε και σε άλλα νοσήματα, όπως η ψωρίαση, η ΨΑ, η αγκυλοποιητική σπονδυλο-αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου [119-122]. Επίσης, ορισμένες βιολογικές θεραπείες όπως το rituximab (RTX, παράγοντας anti-CD20), χρησιμοποιήθηκαν αρχικά στην θεραπεία λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων πριν δοκιμασθούν με επιτυχία στη θεραπεία της ΡΑ [123]. Στο *Διάγραμμα 7* απεικονίζεται ο τρόπος δράσης μερικών εκ των κυριοτέρων βιολογικών θεραπειών.

Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν αποδείξει ότι οι βιολογικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στο να μειώνουν σημαντικά την αρθρική και συστηματική φλεγμονή, καθυστερούν σημαντικά την εξέλιξη της ακτινολογικής καταστροφής των εμπλεκόμενων αρθρώσεων, μειώνουν τη νοσηρότητα και βελτιώνουν την παραγωγικότητα σε ασθενείς με ΡΑ και άλλες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες [124, 125]. Λόγω του μικρού αριθμού διπλά τυχαιοποιημένων μελετών για κάθε ρευματολογική νόσο ξεχωριστά, είναι δύσκολο να συλλεχθούν επαρκή

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

στοιχεία για τη χρήση καθενός εκ των βιολογικών θεραπειών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η μελέτη της ασφαλούς χρήσης και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας αυτών των θεραπειών, να γίνεται με τη συλλογή δεξαμενής στοιχείων (pool safety data) από τη χρήση έκαστης βιολογικής θεραπείας για όλες τις πιθανές της ενδείξεις.

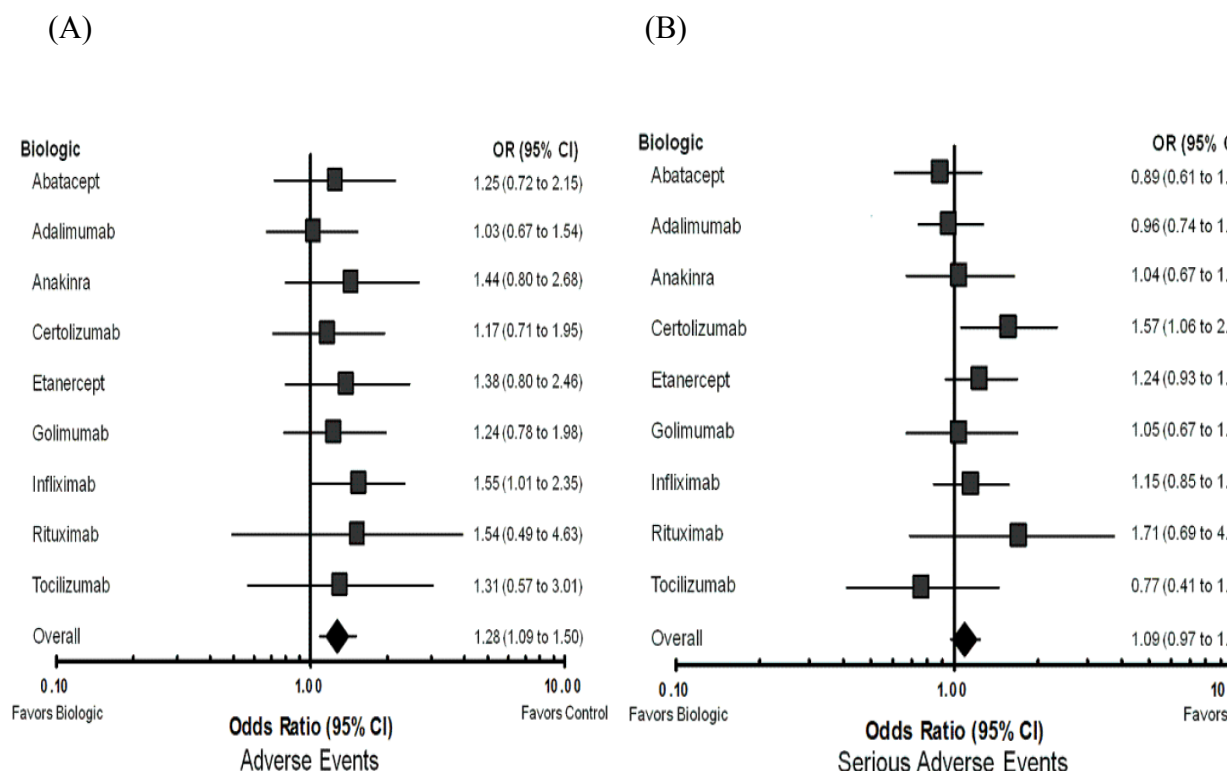
Διάγραμμα 7. Σχηματική απεικόνιση των βιολογικών θεραπειών και των ανοσολογικών τους στόχων. Οι βιολογικές θεραπείες μειώνουν την αποτελεσματικότητα της επίκτητης ανοσίας, αφού επιδρούν ποικιλοτρόπως στη λειτουργία των Th1 και Th17 κυττάρων, των κυττοτοξικών T-CD8⁺ και των B-κυττάρων. Έτσι, μειώνεται η ανοσολογική αντίδραση ενάντια στα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια αντιγόνα, οδηγώντας σε μία συστημική διάχυση της αντιγονικής προσβολής (προσαρμοσμένο από Boyman O et al, 2014) [126].



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Γενικά, οι βιολογικές θεραπείες χρησιμοποιούνται με ασφάλεια στα περισσότερα άτομα που τις λαμβάνουν (Διάγραμμα 8). Η ευρεία χρήση, όμως, αυτών των φαρμάκων έχει επιτρέψει τη καταγραφή αρκετών, άλλοτε συχνών και μερικές φορές προβλέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. Πιο συγκεκριμένα μεταξύ των ατόμων υπό βιολογική αγωγή, συνολικά 770 από 1000 άτομα παρουσίασαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια συγκριτικά με 724 από 1000 άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5% απόλυτος κίνδυνος, absolute harm), ενώ 127 και 118, αντίστοιχα, από 1000 άτομα (1% absolute harm) εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [127]. Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύουν τη χρήση των βιολογικών θεραπειών μπορεί να χωρισθούν σε άμεσες, συμπεριλαμβανομένου του φαινομένου των αντισωμάτων-έναντι του ίδιου του φαρμάκου (anti-drug antibodies; ADA), και σε καθυστερημένες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής αυτοάνοσων φαινομένων [126].

Διάγραμμα 8. Αποτελέσματα Cochrane μετα-ανάλυσης 160 RCT (Randomized Control Trials) και CCT (Controlled Clinical Trials), καθώς και 46 OLE (Open-Label Extensions) μελετών, των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν 9 από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες βιολογικές θεραπείες: (A) Forrest-plot του συνολικού αριθμού των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν καταγραφεί, (B) Forrest-plot των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου θανάτων, γεγονότων απειλητικά για τη ζωή, εισαγωγές σε νοσοκομεία ή παρατεταμένες νοσηλείες, νοσηρότητα και παρενέργειες, που αν δεν αντιμετωπίζονταν θα μπορούσαν, δυνητικά, να οδηγήσουν σε μόνιμη βλάβη (προσαρμοσμένο από Singh JA et al, 2011) [127].



1Α. Άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση του φαρμάκου δύναται να εμφανισθούν εντός μίας ώρας από την ενδοφλέβια χορήγηση του και συνήθως είναι μέτριας έντασης. Οι συχνότερες εκδηλώσεις που παρατηρούνται είναι πυρετός, ρίγη, μυαλγίες, ναυτία, έμετος, διάρροια και δερματικά εξανθήματα [128]. Σπανιότερα μπορεί να εμφανισθούν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καταπληξία, βρογχόσπασμος, αρρυθμίες αλλά και οξεία έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, [128].

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση του φαρμάκου άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες, πιθανώς, να οφείλονται στη παρουσία των ADA ή στην απελευθέρωση κυτταροκινών από την επίδραση των βιολογικών θεραπειών στα κύτταρα-στόχος [129]. Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί, ιδιαίτερα, σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με RTX για Β-κυτταρικό λέμφωμα [130]. Η μείωση των κυκλοφορούντων Β-κυττάρων λόγω της επίδρασης του RTX φαίνεται να ευθύνεται για την εξασθένηση αυτών των αντιδράσεων με τη συνέχιση της αγωγής [130].

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας δύνανται να εμφανισθούν επίσης κατά τη χορήγηση των επόμενων δόσεων του φαρμάκου. Συχνότερα, αυτές σχετίζονται με την παρουσία ειδικών ανοσοσφαιρινών (IgE ή IgG ADA) με συνέπεια τη διέγερση μαστοκυττάρων και βασεόφιλων και εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων όπως κνησμού, κνίδωσης και αγγειο-οιδήματος [131]. Σε αντίθεση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται μετά τη πρώτη χορήγηση του φαρμάκου, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι συνήθως βαρύτερες και μπορεί να εξελιχθούν ταχέως σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή, όπως οίδημα λάρυγγος, σοβαρό βρογχόσπασμο, αναπνευστική ανεπάρκεια, αναφυλακτική καταπληξία, οργανική ανεπάρκεια και

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

κώμα [131]. Αυξημένες συγκεντρώσεις IgE ορού, αλλά και θετικές ενδοδερμικές αντιδράσεις, έχουν παρατηρηθεί σε άτομα που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών, κυρίως INX [132]. Σπανίως, το αντίσωμα IgE προϋπάρχει της χορήγησης του φαρμάκου, όπως σε περιπτώσεις προηγούμενης ευαισθητοποίησης από δήγματα κρότωνα και παραγωγής IgE ADA, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αναφυλαξία κατά τη χορήγηση ακόμη και της πρώτης δόσης της θεραπείας Cetuximab (CTX, αναστολέας του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) [133].

Τα ADAs είναι συνήθως IgG, και λιγότερα συχνά IgE, ειδικά αντισώματα έναντι των βιολογικών φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν τόσο αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλά και άμεσες αντιδράσεις κατά την έγχυση του φαρμάκου [134]. Συχνότερα, όμως, η παρουσία των ADAs σχετίζεται με το φαινόμενο της εξουδετέρωσης της δράσης του βιολογικού φαρμάκου, όπως έχει ιδιαίτερος παρατηρηθεί στο 10-50% των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με INX (anti-TNFα παράγοντας) και στο 25-30% των περιπτώσεων που έχει χορηγηθεί θεραπεία με adalimumab (ADB, anti-TNFα παράγοντας) [135, 136]. Ειδικά ADAs έναντι διαφόρων βιολογικών φαρμάκων, όπως RTX, abatacept (ABA, anti-CTLA4 παράγοντας) και tocilizumab (TCB, αναστολέας υποδοχέα IL-6), έχουν επίσης καταγραφεί, όμως η επίδραση αυτών των αντισωμάτων στη δράση των συγκεκριμένων θεραπειών χρήζει περαιτέρω μελέτης [137, 138]. Στις περιπτώσεις όπου η εμφάνιση ειδικών έναντι του INX ADAs μειώνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλαγή της θεραπείας με ADB φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική και γίνεται καλώς ανεκτή σε ασθενείς με PA [139].

1B. Καθυστερημένες ανεπιθύμητες ενέργειες (εκτός των ανοσολογικών συνδρόμων)

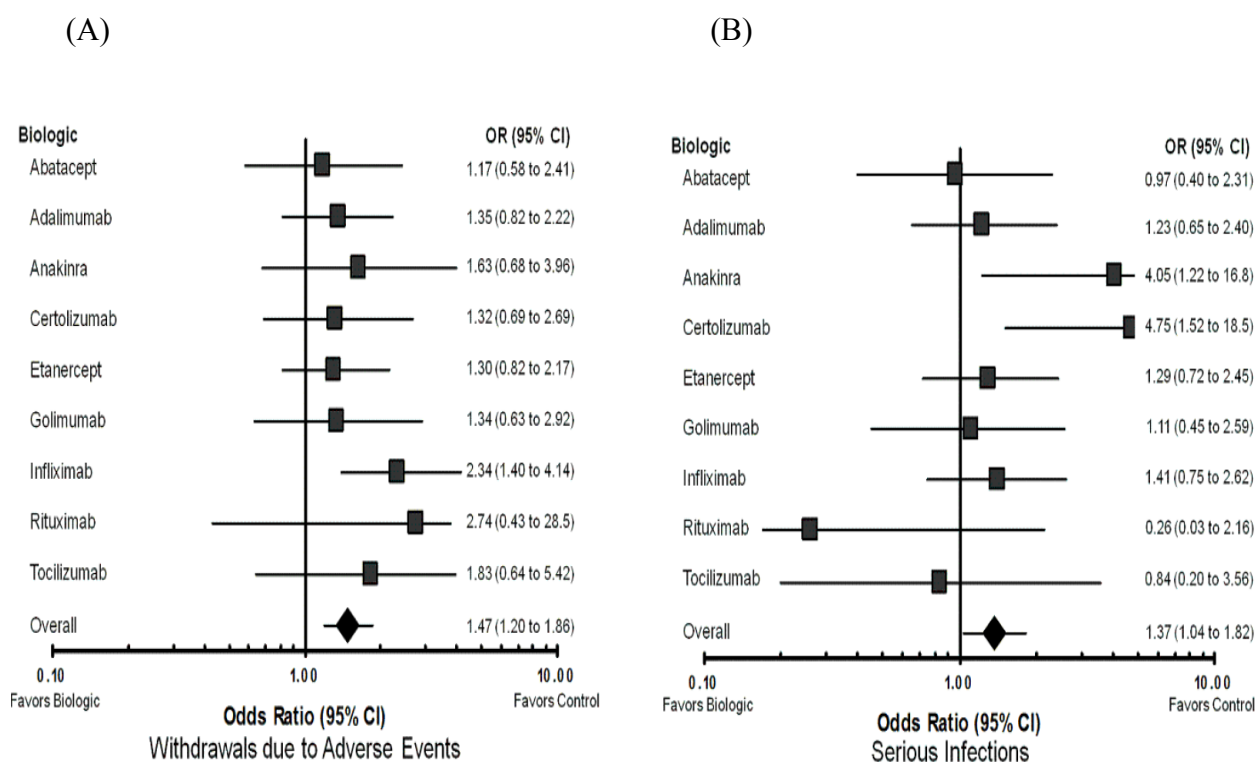
Η Cochrane μετα-ανάλυση των Singh et al [127] σε 160 RCT (randomized control trials, τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου) μελέτες με 48,676 συμμετέχοντες (διάμεση διάρκεια μελετών: 6 μήνες, εύρος: 1-63 μήνες) κατέδειξε ότι οι εξής 9, πλέον χρησιμοποιούμενες, βιολογικές θεραπείες INX, ADB, etanercept (ENT, anti-TNF α παράγοντας), certolizumab-pegol (CRB-P, anti-TNF α παράγοντας), golimumab (GMB, anti-TNF α παράγοντας), anakinra (AKA, anti-IL1 παράγοντας), ABA, RTX και TCB, σχετίζονται συχνότερα με την εμφάνιση συνολικά ανεπιθύμητων ενεργειών (Διάγραμμα 8), διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, σοβαρές λοιμώξεις (Διάγραμμα 9) και ενεργοποίηση λανθάνουσας φυματίωσης, συγκριτικά με μη-βιολογικές (control) θεραπείες.

Ο παράγοντας INX φαίνεται να σχετίζεται με ένα στατιστικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνολικά ανεπιθύμητων ενεργειών (odds ratio-OR, αναλογία πιθανοτήτων: 1.55, 95% CI 1.01-2.35; number needed to harm-NNTH, αριθμός θεραπευθέντων προτού παρουσιάσει ένας επιπλοκή=13, 95% confidence intervals-CI, διαστήματα εμπιστοσύνης 8-505) και διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (OR 2.34, 95% CI 1.40-4.14; NNTH=10, 95% CI 5-30) συγκριτικά με τους μάρτυρες [127]. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των βιολογικών θεραπειών όσον αφορά τις συνολικές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σχετιζόμενες με διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες [127]. Στον Πίνακα 7 αναφέρονται συνοπτικά οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα και βιολογική θεραπεία. Σοβαρές λοιμώξεις, όπως αυτές ορίζονται ως οι λοιμώξεις που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο, χρήση ενδοφλέβιων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

αντιβιοτικών, και που δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο, μπορεί να εμφανισθούν στα 35 από τα 1000 άτομα που λαμβάνουν οποιαδήποτε βιολογική θεραπεία (συγκριτικά με 26/1000 που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο-1% absolute harm-απόλυτος κίνδυνος) [127].

Διάγραμμα 9. Cochrane μετα-ανάλυση επί της (Α) συχνότερης διακοπής των βιολογικών θεραπειών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και (Β) συχνότερης εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε άτομα υπό βιολογική αγωγή, συγκριτικά με άτομα που λαμβάνουν μη-βιολογικές (control) θεραπείες (προσαρμοσμένο από Singh JA et al, 2011) [127].



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Ενώ, η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων εξαρτάται από τη βιολογική θεραπεία που χρησιμοποιείται, πιο συχνά περιγράφονται λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ουροποιητικού, και γαστρεντερικού συστήματος, σηπτικές αρθρίτιδες, οστεομυελίτιδες, δερματικές λοιμώξεις και επεισόδια σηψαιμίας [126, 127]. Οι TNFα-αποκλειστές προκαλούν μία διφασική κατανομή κλινικά σοβαρών λοιμώξεων, με αυξημένο τον κίνδυνο εμφάνισης τους κατά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, ο οποίος μειώνεται σημαντικά κατά το επόμενο διάστημα χορήγησης των φαρμάκων αυτών [140]. Υψηλού κινδύνου είναι τα άτομα άνω των 60 ετών, με χρόνια πνευμονική και/ή νεφρική νόσο, μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες, ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων και σε όσους συγχορηγούνται στεροειδή [140]. Επίσης, ο παράγοντας RTX, έχει συσχετισθεί με ένα μέσο κίνδυνο πρόκλησης σοβαρών λοιμώξεων (4-6 ανά 100 άτομα-χρόνια) όταν συγχορηγείται με μεθοτρεξάτη (MTX, methotrexate) [141]. Άτομα υπό μακροχρόνια θεραπεία με RTX εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα IgM (~22%) και IgG (~4%) ορού και άτομα με ανεπάρκεια IgG ορού έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων συγκριτικά με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα IgG [142]. Συνοπτικά, ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων αυξάνεται με τη συνδυασμένη θεραπεία βιολογικών φαρμάκων και άλλων ανοσοτροποποιητικών θεραπειών (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs) συγκριτικά με βιολογικές μονοθεραπείες, και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος κατά την έναρξη των θεραπειών αυτών [140].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Πίνακας 7. Καθυστερημένες ανεπιθύμητες ενέργειες βιολογικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων ρευματολογικών και άλλων ανοσολογικών παθήσεων (μεταφρασμένο από Boyman O et al, 2014) [126].

Βιολογική θεραπεία	Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά όργανο ή σύστημα					
	Δέρμα	Καρδιαγγειακό & Αναπνευστικό	Γαστρεντερικό	Αιμοποιητικό & Ανοσολογικό	Νευρικό	Λοιμώξεις
Abatacept*	Ψωρίαση (n=4)	Βήχας, παρόξυνση ΧΑΠ, παρόξυνση διάμεσης πνευμονοπάθειας (n>15)	Τρανσαμινα- σαιμία	Λευκοπενία, θρομβοπενία (σπάνια)	ΔΥΚ	Μέσος κίνδυνος υποτροπής λανθάνουσας TB
Anakinra**	Ψωρίαση (n=1)	ΔΥΚ	Τρανσαμινα- σαιμία	Λευκοπενία	ΔΥΚ	Υψηλός κίνδυνος σοβαρών κλινικά λοιμώξεων
Rituximab\$	Ψωρίαση (n=6), δερματική αγγειίτιδα (n=3), τοξική επιδερμόλυση , SJS	Διάμεση πνευμονοπάθεια (0.3-1%, n>175)	ΔΥΚ	Θρομβοπενία (σπάνια), υπογαμμα- σφαιριναίμια	PML	Ηπατική ανεπάρκεια λόγω αναζωπύρωσης HBV
TNFα ανταγωνιστές [infliximab, etanercept, adalimumab,	Ψωρίαση (n>200), δερματική αγγειίτιδα (n>125),	Διάμεση πνευμονοπάθεια (1%, n>120), πνευμονική αγγειίτιδα (n=3),	Τρανσαμινα- σαιμία	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία (0.1-2%), πανκυτοπενία (n=2	ΚΝΣ αγγειίτιδα (n=6), απομυελινο- τική νόσος,	Υψηλός κίνδυνος υποτροπής λανθάνουσας TB, αναζωπύρωση

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

<p>certolizumab pegol, golimumab]</p>	<p>δερματικός λύκος, σύνδρομο Sweet</p>	<p>σαρκοείδωση (n=46, 74% πνευμονική, 29% δερματική), σπανίως καρδιακή ανεπάρκεια</p>		<p>Etanercept), απλαστική αναιμία (n=1 Etanercept), ηπατο- σπληνικό λέμφωμα, θρομβο- εμβολική νόσος (n=7 Adalimumab), φλεγμονώδη οφθαλμοπάθεια (n>90), νεφρική αγγειίτιδα (n=18), αυτοάνοση ηπατίτιδα (n=19), μυοσίτιδα (n=5), ΑΦΣ (n=30-40), ΣΟΛ (0.1- 0.8%, n>140)</p>	<p>αγγειίτιδα περιφερικού νευρικού, υποτροπή σκλήρυνσης κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο GB</p>	<p>HBV, υψηλός κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων και σοβαρών κλινικά λοιμώξεων</p>
--	--	--	--	---	--	--

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Tocilizumab#	Ψωρίαση (n=1), ερυθρόδερμα (n=1)	Διάμεση πνευμονοπάθεια (1%, n>113)	Τρανσαμινα- σαιμία (10%) Διάτρηση εντέρου (σπάνια),	Ουδετεροπενία (4%), θρομβοπενία (1.7%)	ΔΥΚ	Μέσος κίνδυνος υποτροπής λανθάνουσας TB, υψηλός κίνδυνος σοβαρών κλινικά λοιμώξεων
---------------------	---	--	---	---	-----	--

Επεξήγηση: *CTLA-4 –Ig (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin fusion protein), **Interleukin-1 receptor antagonist, \$anti-CD20, #anti-Interleukin-6 receptor, SJS: Steven-Johnson Syndrome, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΑΦΣ: αντι-φωσφολιπιδικό σύνδρομο, ΣΟΛ: σύνδρομο-ομοιάζοντος του λύκου, PML: σταδιακή πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, GB: Guillain-Barre, TB: φυματίωση, HBV: ηπατίτιδα Β, ΔΥΚ: δεν υπάρχει καταγραφή, n: αριθμός ασθενών

Αντίστοιχα, οι βιολογικές θεραπείες ως θεραπευτική ομάδα, έχουν συνδεθεί με μία στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου αναζωπύρωσης της φυματίωσης (OR 4.68, 95% CI 1.18-18.60; NNTH=681, 95% CI 143-14706) συγκριτικά με τις ομάδες των μαρτύρων [127]. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερος έκδηλο στις περιπτώσεις που χορηγούνται TNFα-αποκλειστές αφού η τροποποιητική δράση τους τόσο στα επίπεδα του TNFα όσο και σε αυτά άλλων κυτταροκινών, αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων από ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια παθογόνα [126]. Εξ αυτών, οι βιολογικοί INX και ADB, ενέχουν το υψηλότερο κίνδυνο, ενώ ενδιάμεσο κίνδυνο για την αναζωπύρωση της φυματίωσης εμφανίζουν θεραπείες όπως ABT, ENT και TCB [127, 143]. Το RTX φαίνεται να μην προκαλεί αναζωπύρωση της φυματίωσης τόσο σε άτομα με PA όσο και άτομα με non-Hodgkin λέμφωμα [144].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Η χρήση των anti-TNFα θεραπειών, αλλά περισσότερο θεραπεία με τον anti-CD20 παράγοντα RTX, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης χρόνιων λοιμώξεων από ηπατίτιδα C (HCV), κυρίως όμως ηπατίτιδα B (HBV) [145]. Άτομα με χρόνια HBV (HBsAg, αντιγόνο επιφανείας-θετικό) αλλά και αποδραμούσα HBV λοίμωξη (HBsAg-αρνητικό/HBcAb, πυρηνικά αντισώματα-θετικά) είναι υψηλού κινδύνου για ενεργοποίηση της νόσου, κατά τη διάρκεια αλλά και μέχρι ένα χρόνο μετά τη θεραπεία με RTX, ιδιαίτερα αν αυτή χορηγηθεί χωρίς προφυλακτική αντιϊκή θεραπεία [146]. Ιδιαίτερη προσοχή χρήζει το γεγονός ότι οι ίδιες βιολογικές θεραπείες που ευθύνονται για την αναζωπύρωση αυτών των χρόνιων ιογενών λοιμώξεων, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιπλοκών των νόσων αυτών, όπως η κρουσφαιρινική και υπεργαμμασφαιρινική αγγειΐτιδα [147]. Επίσης, οι TNFα-αποκλειστές αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, κυρίως από ενδοκυττάρια παθογόνα όπως *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Coccidioides*, *Histoplasma capsulatum*, *Listeria monocytogenes* και μη-φυματιώδη μυκοβακτήρια με συχνότητα που ανέρχεται στα 150-200 ανά 100,000 άτομα [148]. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι 40% των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν ιογενής, κυρίως από διάφορους ερπητοϊούς και τον κυτταρομεγαλοϊό [148].

Η Cochrane μετα-ανάλυση των Singh et al [127] δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ των εννέα πιο συχνά χρησιμοποιούμενων βιολογικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένου των TNFα-αποκλειστών και του RTX, και ανεπιθύμητων ενεργειών εκ του καρδιαγγειακού συστήματος (καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο). Σε αντίθεση με τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, η εμφάνιση πνευμονικών επιπλοκών, κυρίως διάμεσων πνευμονοπαθειών όπως συνήθους και ασυνήθους διάμεσης πνευμονίας, και οργανωμένης πνευμονίας, είναι συχνές σε αυτή τη περίπλοκη και επιβαρυσμένη

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

κλινική ομάδα ατόμων με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα (6-7% σε άτομα με RA, 12-33% σε άτομα με RA που λαμβάνουν MTX) [149, 150]. Παρολαυτά, οι βιολογικές θεραπείες φαίνεται να μην συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση διάμεσων πνευμονοπαθειών, αλλά αυξάνουν τη πνευμονική τοξικότητα της MTX, ενώ και οι TCB και RTX, είναι σε θέση να προκαλέσουν παρόξυνση προϋπάρχουσας διάμεσης πνευμονοπάθειας [149].

Οι χρόνιας φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η RA και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων (νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων και λεμφώματα) [151]. Οι βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλές από αυτές τις νόσους δεν φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέων νεοπλασιών [127]. Παρολαυτά, ορισμένες μελέτες κατέδειξαν μία δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ των TNFα-αποκλειστών και της συχνότητας των νεοπλασιών σε άτομα με RA [152], αλλά και περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα που έλαβαν INX για RA ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [153]. Επίσης, ο παράγοντας ENT έχει συσχετισθεί με αύξηση της συχνότητας των συμπαγών καρκίνων σε άτομα με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα [154]. Όλες οι παραπάνω μελέτες και παρατηρήσεις είναι σημαντικές, όμως δεν μπόρεσαν να αναδείξουν με σαφήνεια τη πιθανή συμβολή των βιολογικών θεραπειών στη καρκινογένεση, ιδιαίτερα όταν στο υπόβαθρο μελετώνται αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα τα οποία σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα κακοηθειών [151]. Σίγουρα, παραπάνω μελέτες απαιτούνται για να μελετηθεί επακριβώς η όποια δόσο ή χρόνο-εξαρτώμενη σχέση μπορεί οι βιολογικές θεραπείες να έχουν στη συμβολή της καρκινογένεσης, αλλά και πιθανώς στην επαγωγή οργανο-ειδικής και/ή συστημικής φλεγμονής.

2. Ανοσολογικά σύνδρομα επαγόμενα από τις βιολογικές θεραπείες

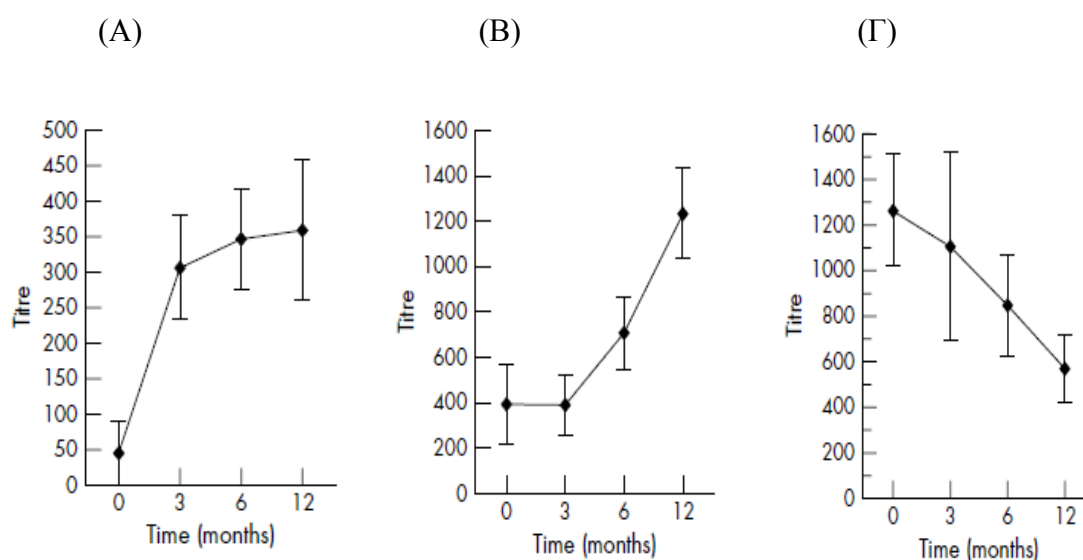
Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν επικεντρωθεί στη συλλογή και καταγραφή διαφόρων αυτοάνοσων φαινομένων που εμφανίζονται σε άτομα που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες [155, 156]. Τα επιφαινόμενα αυτά δύναται να προκαλέσουν μία οργανο-ειδική, ή ακόμη συχνότερα, συστηματική προσβολή η βαρύτητα της οποίας μπορεί να ποικίλλει από απλή ανοσολογική ορομετατροπή έως μία εκτεταμένη και απειλητική για τη ζωή, συστηματική αυτοάνοση φλεγμονώδη αντίδραση [156]. Στο *Πίνακα 7* περιλαμβάνονται οι σημαντικότερες οργανο-ειδικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που δύναται να σχετίζονται με την επαγωγή αυτοάνοσων φαινομένων από τις βιολογικές θεραπείες, όπως ΣΕΛ, σύνδρομα-ομοιάζοντος του λύκου, διάμεση πνευμονοπάθεια, αγγειΐτιδα με θετικά αντισώματα-έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA, anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies), σαρκοείδωση, μυοσίτιδα, κυτταροπενίες και αντι-φωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Η εμφάνιση νέων αυτοαντισωμάτων (μη οργανο-ειδική αυτοανοσία), κυρίως ANA και αντισώματα-έναντι της διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA, anti-double stranded DNA) αποτελεί συχνό φαινόμενο σε άτομα που λαμβάνουν TNF α -αποκλειστές [157-159] (*Διάγραμμα 10*). Ειδικότερα, άτομα που έχουν λάβει INX μπορεί να εμφανίσουν ANA και/ή anti-dsDNA σε ποσοστό 50-68% και 7-22% των περιπτώσεων, αντίστοιχα, σε αντίθεση με 20-26% και 0% των ατόμων, αντίστοιχα, με ρευματολογικά νοσήματα, κυρίως PA, που έλαβαν εικονικό φάρμακο [157-159]. Αυξημένους τίτλους αυτοαντισωμάτων (ANA/anti-dsDNA) εμφανίζουν και άτομα που έχουν λάβει θεραπεία με ENT (11%/15%) και ADB (12%/10-12%) [157-159]. Επίσης, οι TNF α -αποκλειστές έχουν συνδεθεί με τη παρουσία αυτοαντισωμάτων του αντι-φωσφολιπιδικού συνδρόμου σε 7-11% των περιπτώσεων [159].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Παρά την επαγωγή των ανωτέρω αυτοαντισωμάτων από τους TNFα-αποκλειστές, σπανίως παρατηρείται αυτοάνοση συστημακή νόσος σχετιζόμενη με αυτά τα αντισώματα, γεγονός που ίσως να οφείλεται στην επικρατέστερη εμφάνιση χαμηλής-συγγένειας IgM, έναντι των υψηλής-συγγένειας IgG, αυτοαντισωμάτων [157, 160]. Τα επαγόμενα από τους TNFα-αποκλειστές σύνδρομα-ομοιάζοντος του λύκου έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με τον υποξύ δερματικό ΣΕΛ, το χρόνια δερματικό ΣΕΛ ή το ΣΕΛ, και μπορούν να εμφανισθούν στο 0,1%-0,8% όσων λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες (κυρίως θήλεις ασθενείς 1-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (range: από 10 ημέρες μέχρι άνω των 4 ετών) [155]. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι πυρετός, κακουχία (29%), δερματικές εκδηλώσεις (29%-67%), αρθρίτιδα (31%-91%), ορογονίτιδα (12%-29%), στοματικά έλκη (4%-29%) και σπειραματονεφρίτιδα (7%) [155, 159]. Παράλληλα, άλλα αυτοαντισώματα όπως τα αντισώματα έναντι των ιστονών (57%), αλλά και αιματολογικές παράμετροι, όπως χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος (22%) και κυτταροπενίες (22%-29%), καταγράφονται συχνά στα άτομα που λαμβάνουν TNFα-αποκλειστές, ιδιαίτερα INX, και εκδηλώνουν κλινικά σημεία ΣΕΛ ή σύνδρομα-ομοιάζοντος του λύκου [155, 157, 159].

Διάγραμμα 10. Αυξημένες συγκεντρώσεις αυτοαντισωμάτων σε άτομα με ΡΑ που έλαβαν ΙΝΧ συγκριτικά με την έναρξη της θεραπείας: (Α) anti-dsDNA IgG ($p < 0.001$) και (Β) ANA ($p < 0.001$). Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις του ρευματοειδή παράγοντα (Γ) φαίνεται ότι φθίνουν με το χρόνο (προσαρμοσμένο από Eriksson et al, 2005) [157].



Επεξήγηση: ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΙΝΧ: infliximab, anti-dsDNA: αντισώματα-έναντι της διπλής έλικας του DNA, ANA: αντι-πυρηνικά αντισώματα, IgG: ανοσοσφαιρίνη G

Εκ των ατόμων που έλαβαν TNFα-αποκλειστές και εμφάνισαν χαρακτηριστικά κάποιων εκ των συνδρόμων-ομοιάζοντος του λύκου, 40% πληρούσαν άνω των 4 κριτηρίων για τη διάγνωση ΣΕΛ, 21% πληρούσαν 3 κριτήρια και τα υπόλοιπα άτομα λιγότερα των 2 κριτηρίων [155, 161]. Ο ακριβής μηχανισμός που ενέχεται στη παθογένεση των συνδρόμων-ομοιάζοντος του λύκου σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με TNFα-αποκλειστές δεν έχει επακριβώς προσδιορισθεί. Διάφοροι παράγοντες μπορεί, συνεργικά, να συμβάλλουν στην εμφάνιση νέων anti-dsDNA, όπως η αποπτωτική απελευθέρωση πυρηνικών μακρομορίων (αντιγόνων) από τα φλεγμονώδη κύτταρα που καταστρέφονται λόγω της επίδρασης των TNFα-αποκλειστών και η έκλυση μίας Β-κυτταρικής

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον τους [158]. Επίσης, η κατασταλτική επίδραση των TNFα-αποκλειστών στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ελαττώνει την απομάκρυνση των πυρηνικών αντιγόνων από τον ορό, ενώ η ανοσοκατασταλτική δράση αυτών των θεραπειών αυξάνει τη συχνότητα λοιμώξεων, που μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει και πάλι στην έκλυση μίας B-κυτταρικής ανοσολογικής αντίδρασης και της παραγωγής anti-dsDNA [158]. Επιπλέον, η δράση των TNFα-αποκλειστών φαίνεται ότι ευνοεί την έκφραση μίας Th2 ανοσολογικής αντίδρασης και, πιθανώς την παραγωγή IFNα, που αποτελούν σημαντικές παραμέτρους για την παθογένεση του ΣΕΛ [162].

Συνήθως, η διακοπή των βιολογικών θεραπειών οδηγεί σε αποδρομή των αυτοάνοσων συνδρόμων σε ποσοστά άνω των 85% των περιπτώσεων [155]. Πιο συγκεκριμένα, διακοπή της θεραπείας με TNFα-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση των συστηματικών ανοσολογικών φαινομένων (κυρίως συνδρόμων-ομοιάζοντος του λύκου, αγγειΐτιδας, σαρκοείδωσης και αντι-φωσφολιπιδικού συνδρόμου), αλλά και των οργανοειδικών εκδηλώσεων (αυτοάνοσης ηπατίτιδας και περιφερικής νευρίτιδας), σε ποσοστά 89%-99% [155]. Επιπλέον, 70%-75% των ψωριασικών δερματικών εκδηλώσεων και 63%-70% των περιπτώσεων διάμεσης πνευμονοπάθειας και απομυελινωτικής κεντρικής νευρικής νόσου, δύναται να αποδράμουν μετά τη διακοπή των βιολογικών θεραπειών [155]. Η θνησιμότητα λόγω των επαγόμενων-εκ των βιολογικών θεραπειών-αυτοάνοσων συνδρόμων ανέρχεται στο 1% περίπου των ατόμων που λαμβάνουν τέτοιες θεραπείες, και αυτές οι περιπτώσεις καταγράφονται συνήθως κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας, ενώ δυσμενέστερη πρόγνωση έχουν τα άτομα που αναπτύσσουν διάμεση πνευμονοπάθεια [155]. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις όπου η διακοπή των βιολογικών θεραπειών δεν ακολουθείται από ύφεση των επαγόμενων αυτοάνοσων συνδρόμων, χορηγούνται

στεροειδή (50%) και άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη G (15%), με ποικίλα αποτελέσματα [155]. Αυτό καταγράφηκε και στη μελέτη των Diaz et al [163] όπου χορηγήθηκε επιτυχώς RTX σε 3 ασθενείς με σύνδρομο-ομοιάζοντος του λύκου-επαγόμενα από TNF α -αποκλειστές. Επίσης, σε 54 άτομα που έλαβαν αγωγή με TNF α -αποκλειστές η θεραπεία διεκόπη για να επαναχορηγηθεί με το πέρας των αυτοάνοσων φαινομένων με σκοπό τον έλεγχο του βασικού υποκείμενου νοσήματος [155]. Έτσι αναδείχθηκε το «φαινόμενο της επαναπρόκλησης» (“rechallenge”) όπου τα επαγόμενα αυτοάνοσα φαινόμενα επανεμφανίσθηκαν σε ποσοστό 65% των περιπτώσεων που έλαβαν την ίδια βιολογική θεραπεία, συγκριτικά με μόλις 29% των ατόμων που έλαβαν διαφορετική βιολογική θεραπεία [155].

3. Η επίδραση των βιολογικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία

Λίγες μελέτες έως σήμερα έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση των βιολογικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία, με τις περισσότερες από αυτές απλά να συμπεριλαμβάνουν τη μελέτη των θυρεοειδικών παραμέτρων σε ένα ευρύ φάσμα μελέτης οργανο-ειδικής αυτοανοσίας.

Στη μελέτη των Coles et al [164], η χορήγηση του anti-CD52 μονοκλωνικού αντισώματος, έναντι των T-κυττάρων, Campath-1H, σε 27 άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων των T-κυττάρων (30%-40% συγκριτικά με τα προθεραπευτικά επίπεδα), την ακτινολογική και κλινική ύφεση της νόσου για 18 μήνες, αλλά και την εμφάνιση GD σε 33% των ατόμων που έλαβαν τη συγκεκριμένη θεραπεία. Τα άτομα που εμφάνισαν νεοδιαγνωσθείσα GD 6-31 μήνες μετά τη θεραπεία με Campath-1H είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις TSH, υψηλές συγκεντρώσεις FT4 και FT3,

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

θετικά TSI αντισώματα (7 στους 9), μία διάχυτα αυξημένη θυρεοειδική πρόσληψη technetium-99, ενώ σε 2 περιπτώσεις παρουσιάστηκε θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια [164]. Επίσης, 2 εκ των 9 ατόμων εμφάνισαν διαλείπουσα ΑΘ και θετικά anti-TPO 6-12 μήνες προ της εμφάνισης GD [164]. Αυτή είναι μία σημαντική παρατήρηση αφού η συχνότητα εμφάνισης GD στα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας άνευ αγωγής αλλά και στις περιπτώσεις θεραπείας με interferon beta 1b, είναι μόλις 1%-2% [165]. Κατόπιν τούτου, οι Coles et al [164] δημιούργησαν την υπόθεση εργασίας ότι μόνο τα άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας που λαμβάνουν θεραπεία με Campath-1H μπορεί να εμφανίσουν GD ως επιπλοκή της συγκεκριμένης θεραπείας, αφού σε άλλα 600 άτομα που έλαβαν Campath-1H για άλλες ενδείξεις, κανένας δεν εμφάνισε GD [164]. Τα παραπάνω, ίσως, να οφείλονται αφενός στην αμεσότερη αποκατάσταση των CD8 T-κυττάρων μετά τη χορήγηση του Campath-1H, και αφετέρου, στην αργή ανάκαμψη των CD4 κυττάρων μνήμης που καταστέλλουν την αυτοανοσία, και τα οποία φαίνεται να προάγουν τη θυρεοειδική αυτοανοσία και τη κατάλυση της αυτοανοχής (self-tolerance) [166].

Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που εξέτασαν εν προκειμένω την επίδραση των βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία (Πίνακας 8) περιορίζονται σημαντικά τόσο από το μικρό αριθμό ατόμων που περιλαμβάνουν [167] όσο και από τη μικρή διάρκεια μελέτης, αλλά και την απουσία ομάδων μαρτύρων προς σύγκριση [168]. Σημαντική, επίσης, είναι και η παρατήρηση ότι οι στις μελέτες αυτές συμμετείχαν άτομα με ήδη διαγνωσμένη ΑΘ [167, 168].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Πίνακας 8. Μελέτες επίδρασης των βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία. Αναφέρονται, επίσης, οι μελέτες καταγραφής οργανο-ειδικής αυτοανοσίας που περιλαμβάνουν την εμφάνιση νέων θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων.

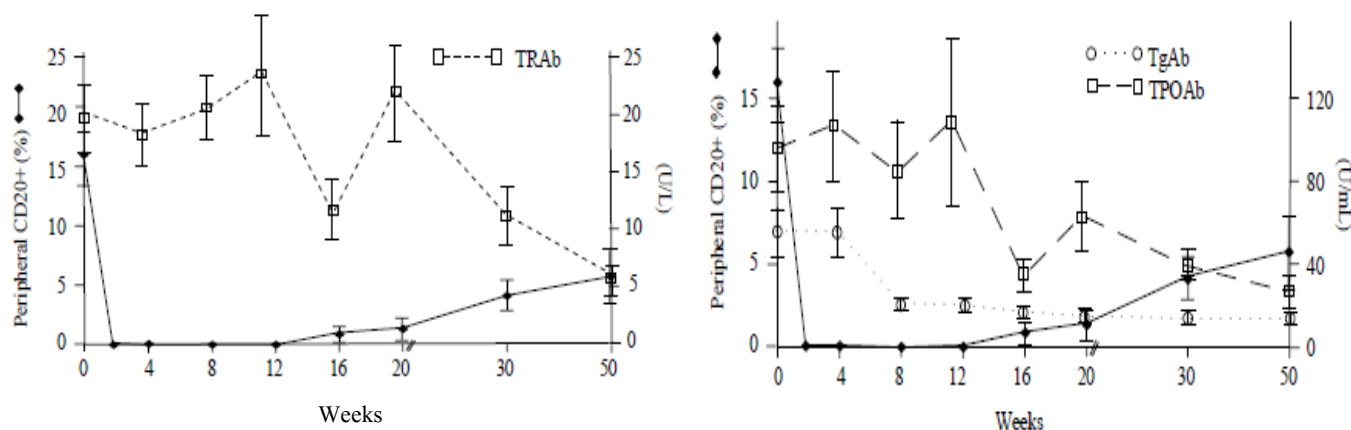
Συγγραφέας (έτος)	Αριθμός συμμετε- χόντων	Βιολογική θεραπεία	Νόσος	Διάρκεια μελέτης	Θυρεοειδική λειτουργία	Θυρεοειδικά αντισώματα	Κλινικό- βιοχημικό αποτέλεσμα
Rateman et al ¹⁶⁸ (2011)	138	Adalimumab	PA	6 μήνες	↓TSH (υποθυρ+ anti-TPO, p=0.043)	↓anti-TPO (p=0.048)	βελτίωση θυρεοειδικής λειτουργίας
Atzeni et al ¹⁶⁹ (2008)	20	Adalimumab	PA	6 μήνες	Δεν μελετήθηκε	Καμία μεταβολή	Δεν παρατηρήθηκε OE αυτοανοσία
Salvi et al ¹⁶⁷ (2007)	9	Rituximab	GD + ΘΟ	75 εβδομάδες	Καμία μεταβολή	Καμία μεταβολή	Βελτίωση ΘΟ
Caramaschi et al ¹⁷⁰ (2006)	54	Infliximab (43) / Etanercept (11)	PA	12 μήνες	Καμία μεταβολή	6 άτομα εμφάνισαν νέα ΑΘΑ [#]	OE+μη OE αυτοανοσία
Elkayam et al ¹⁷¹ (2005)	26	Infliximab	PA	14 εβδομάδες	Δεν μελετήθηκε	Καμία μεταβολή	μη OE αυτοανοσία

Επεξήγηση: GD: Graves' disease, ΘΟ: θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, OE: οργανο-ειδική, ΑΘΑ: αντι-θυρεοειδικά αντισώματα, υποθυρ: υποθυρεοειδικοί ασθενείς, TSH: thyrotropin stimulating hormone, anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibodies, #: καταγράφεται παρουσία νέων ΑΘΑ χωρίς κλινική εικόνα υπο- ή υπερθυρεοειδισμού, ενώ δεν αναφέρονται υπότυποι αντισωμάτων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Στη μελέτη των Salvi et al [167], οι μεταβολές στα επίπεδα των anti-Tg, anti-TPO και TSI Abs μετά τη χορήγηση RTX, δεν ήταν σημαντικές και δεν σχετιζόνταν με τη μείωση των CD20+ λεμφοκυττάρων (*Διάγραμμα 11*). Αυτό, ίσως, να οφείλεται στη συνεχή παραγωγή αυτοαντισωμάτων από τα Β-πλασματοκύτταρα, τα οποία δεν εκφράζουν στην επιφάνεια τους το CD20 αντιγόνο και συνεπώς δεν επηρεάζονται από τη δράση του RTX [172]. Επιπλέον, τα CD20+ λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι αρχίζουν να επανεμφανίζονται σταδιακά μετά τη 12^η εβδομάδα από τη χορήγηση του RTX μέχρι 4-5 μήνες μετά (*Διάγραμμα 11*) [167]. Αυτό, όμως, δεν φαίνεται να επηρεάζει το θετικό κλινικό αποτέλεσμα του RTX στη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, το οποίο φαίνεται να εμμένει και μετά την επανεμφάνιση των CD20+ λεμφοκυττάρων [167]. Αυτό συνάδει και με τη παρατήρηση από προηγούμενες μελέτες σε άτομα με ΣΕΛ όπου η κλινική απόκριση στο RTX ήταν ανεξάρτητη της πλήρους εξαφάνισης των Β-λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα [173]. Συμπερασματικά, η μελέτη των Salvi et al [167] κατέληξε ότι τα αυτοαντισώματα, μάλλον, δεν παράγονται από τα κυκλοφορούντα περιφερειακά Β-λεμφοκύτταρα, αλλά ίσως, από λεμφοκύτταρα στο θυρεοειδή ή άλλα λεμφογενή όργανα όπως ο μυελός των οστών και ο σπλήνας [174]. Ταυτόχρονα, θυρεοειδικό και λεμφαδενικό παθολογο-ανατομικό υλικό από ασθενή με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια μετά τη χορήγηση RTX, και κατά τη φάση της Β-λεμφοκυτταρικής επανεμφάνισης, έδειξε τη παρουσία βλαστικών κέντρων στο θυρεοειδή και τους λεμφαδένες, σε αντιδιαστολή με την απουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης περίξ του οφθαλμού [175].

Διάγραμμα 11. Μεταβολές ΑΘΑ σε σχέση με τη μείωση των CD20+ λεμφοκυττάρων μετά τη χορήγηση θεραπείας με RTX σε άτομα με GD και ενεργή θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (προσαρμοσμένο από Salvi et al, 2007) [167].



Επεξήγηση: GD: Graves' disease, ΑΘΑ: αντι-θυρεοειδικά αντισώματα, RTX: rituximab, TRAb: thyrotropin receptor (TSH) antibodies, TPOAb: thyroid peroxidase antibodies, TgAb: thyroglobulin antibodies.

Αντίθετα με τα παραπάνω αποτελέσματα και χρησιμοποιώντας μίας διαφορετικής τάξης βιολογική θεραπεία, τον TNFα-αποκλειστή ADB, οι Raterman et al [168] στη μελέτη τους έδειξαν μία στατιστικά οριακή πτώση των επιπέδων TSH ($p=0.043$) και των anti-TPO ορού ($p=0.048$), σε άτομα με PA και υποθυρεοειδισμό που έλαβαν ADB, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε άλλη βιολογική θεραπεία και/ή θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, 8 στα 10 άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση σε άλλη βιολογική θεραπεία και/ή θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη παρουσίασαν μείωση της TSH, και συνεπώς βελτίωση της θυρεοειδικής λειτουργίας, ενώ ένα άτομο εξ αυτών παρουσίασε σημαντική αύξηση των επιπέδων της TSH που αποδόθηκε στα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ADB λόγω αντισωμάτων κατά του φαρμάκου [168]. Παρολαυτά, μόνο 7 από τα 18 (20%) άτομα με PA και υποθυρεοειδισμό έγιναν ευθυρεοειδικοί μετά την

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

αγωγή [168]. Ως εκ τούτου θεωρήθηκε ότι το ADB, ως TNFα-αποκλειστής, μπορεί να μειώσει τη φλεγμονώδη επίδραση του TNFα μορίου στο θυρεοειδή και την επαγωγή αυτοάνοσης θυρεοειδικής βλάβης [168]. Η μελέτη όμως αυτή ελέγχεται λόγω των πολλών περιορισμών γιατί ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μόλις 6 μήνες και ως εκ τούτου μεταβολές στα επίπεδα της TSH και των anti-TPO ορού είναι δύσκολο να ερμηνευθούν με ακρίβεια, ενώ και η anti-TNFα δράση του ADB σε ιστικό επίπεδο είναι αδύνατο να αποδειχθεί εν τη απουσία βιοψιών του θυρεοειδή. Επίσης, στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν άτομα υπό θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, με χορήγηση στεροειδών και άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, ενώ σημαντική είναι και η απουσία ομάδων ελέγχου προς σύγκριση.

Τα παραπάνω καθιστούν την ανάγκη επαρκούς μελέτης της επίδρασης των βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία, απαραίτητη, τόσο λόγω της ευρείας χρήσης των θεραπειών αυτών όσο και λόγω της έλλειψης στοιχείων από έρευνες επαρκούς διάρκειας και κατάλληλου σχεδιασμού με τη χρήση ομάδων μαρτύρων για σύγκριση. Σε αυτά προστίθεται και το επιστημονικό ενδιαφέρον της έγκαιρης διάγνωσης της ΑΘ με τη χρήση υπερηχογραφήματος, για την οποία δεν υπάρχουν δεδομένα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη συγκεκριμένη ομάδα ατόμων με ρευματολογικά νοσήματα που έχουν αυξημένη προδιάθεση για την ανάπτυξη ΑΘ.

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αποτελεί μια εύκολη, χαμηλού κόστους, μη επεμβατική μέθοδο διαγνωστικής προσέγγισης της ΑΘ. Η εκτίμηση του όγκου του αδένου, της ηχογένειας του παρεγχύματος, καθώς και της αγγείωσης του αποτελούν βασικές παραμέτρους της υπερηχογραφικής προσέγγισης της ΑΘ.

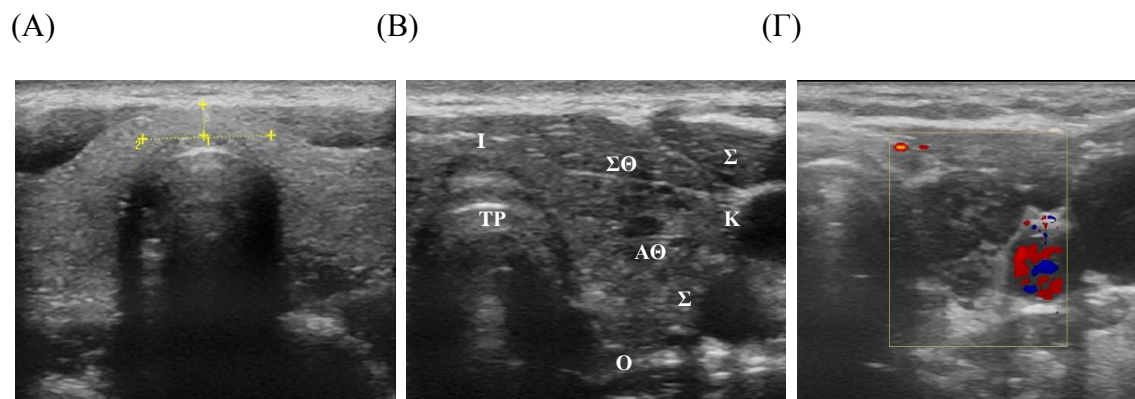
Η συγκέντρωση λεμφοκυττάρων, εστιακή ή διάχυτη, οδηγεί σε υποηχογένεια [176] και ανομοιογένεια του παρεγχύματος [177], ενώ άλλα αίτια της υποηχογένειας αποτελούν η αυξημένη ροή αίματος [178] καθώς και η μείωση του κολλοειδούς των θυλακίων [179]. Έτσι, αυξημένος βαθμός υποηχογένειας καταδεικνύει σημαντικό βαθμού λεμφοκυτταρική διήθηση και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων και δυσλειτουργία του αδένου [180]. Η διέγερση του αδένου είτε από την ίδια την TSH είτε από τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (TSI) οδηγεί σε αυξημένη αγγείωση [27], ενώ ρόλο στην αγγειογένεση φαίνεται να έχουν και οι διάφορες κυτταροκίνες που εκλύονται τοπικά [103, 181].

Η διάχυτα χαμηλή ηχογένεια αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη φλεγμονής του θυρεοειδικού παρεγχύματος, ακόμη και σε πρώιμα στάδια, όταν η νόσος είναι ακόμη υποκλινική [24, 182]. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης της παρουσίας ή μελλοντικής εμφάνισης ΑΘ [26, 180]. Μέχρι σήμερα, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ποιοτικές μέθοδοι εκτίμησης της ηχογένειας, οι οποίες τη συγκρίνουν με την αντίστοιχη των πέριξ μυϊκών ομάδων και του συνδετικού ιστού [24]. Έτσι, η υπερηχογραφική εικόνα ενός φυσιολογικού αδένου έχει ηχογένεια όμοια

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

με αυτή του συνδετικού ιστού, ενώ αντίθετα η υποηχογένεια του παρεγχύματος στην ΑΘ πλησιάζει αυτή των μυών (Εικόνα 2).

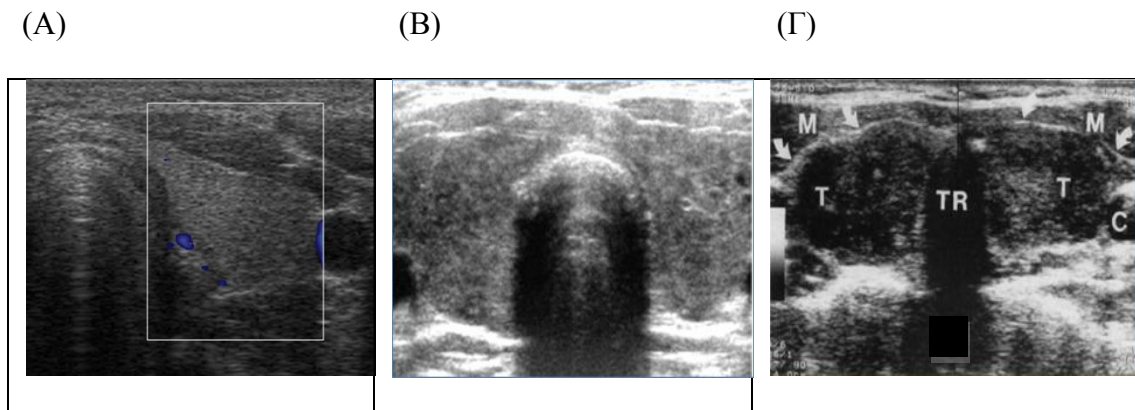
Εικόνα 2. (Α) Αυξημένη ηχογένεια (υπερηχογένεια), (Β) ισοηχογένεια, και (Γ) μειωμένη ηχογένεια (υποηχογένεια) θυρεοειδικού παρεγχύματος συγκριτικά με τις περίξ μυϊκές ομάδες και το συνδετικό ιστό (ΑΘ: αριστερός θυρεοειδικός λοβός, Ι: ισθμός, ΤΡ: τραχεία, Κ: καρωτίδα α., Σ: σφαγίτιδα φ., Ο: οισοφάγος, ΣΘ: στερνοθυρεοειδής μυς, Σ: στερνοειδής μυς).



Η υποηχογένεια του αδένου σε υπερηχογραφική τομή διακρίνεται συνήθως σε βαθμούς ως εξής: ήπια (βαθμού 1) όταν είναι ελαφρώς μειωμένη, σοβαρή (βαθμού 3) όταν είναι σημαντικά μειωμένη, ίσως και χαμηλότερη των μυών και μέτρια (βαθμού 2) όταν κατατάσσεται μεταξύ των βαθμών 1 και 3 (Εικόνα 3) [24]. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι παραμένει υποκειμενική και εξαρτώμενη από τον εξεταστή, τη συσκευή των υπερήχων και το λογισμικό της, γι' αυτό και μια ποσοτική μέθοδος εκτίμησης της υποηχογένειας θα ήταν διαγνωστικά πολύτιμη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

Εικόνα 3. Ταξινόμηση θυρεοειδικής υποηχογένειας σε (Α) ήπια (βαθμού 1), (Β) μέτρια (βαθμού 2) και (Γ) σοβαρή (βαθμού 3), συγκριτικά με την ηχογένεια των περίξ μύων (M: μυς, TR: τραχεία, C: καρωτίδα., T: θυρεοειδής).

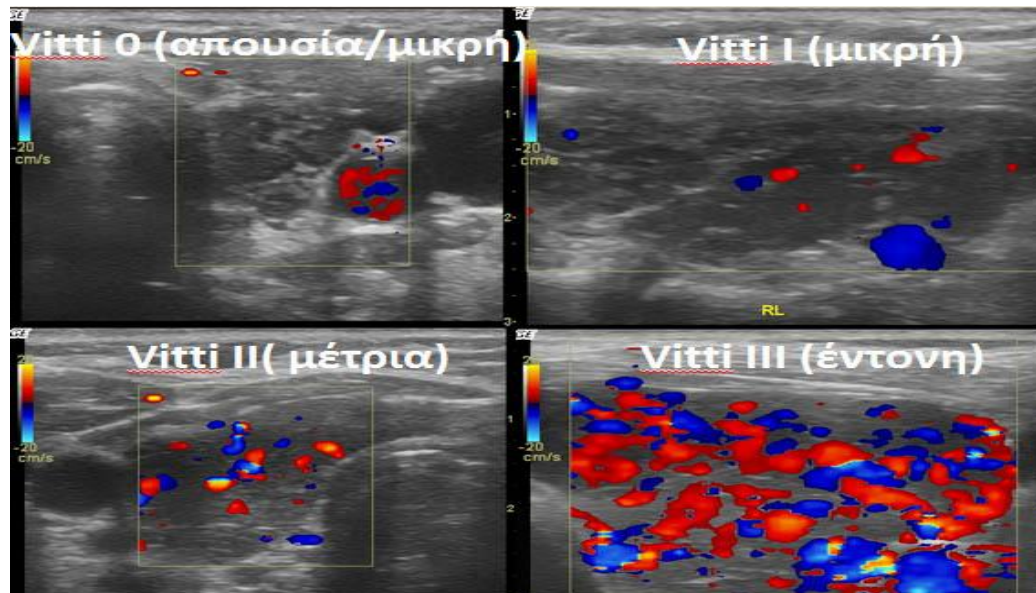


Η προγνωστική αξία της αιμάτωσης του παρεγχύματος του θυρεοειδούς με βάση το έγχρωμο υπερηχογράφημα ροής (Color Flow Doppler Sonography) για τη διάγνωση της ΑΘ έχει στοιχειοθετηθεί πλέον σε πολλές μελέτες [27, 183]. Η ΑΘ χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγείωση, ανεξάρτητα από την υπό ή υπερλειτουργία του αδένα [27]. Έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι ποιοτικής εκτίμησης του προτύπου αγγείωσης του παρεγχύματος, με πλέον διαδεδομένη αυτή που προτάθηκε από τους Vitti et al [184]: απουσία αγγείωσης ή μικρή αγγείωση στις περιφερικές θυρεοειδικές αρτηρίες ή στα υποκάψια αγγεία (κατηγορία 0), μικρή αγγείωση, ήπιας έντασης αγγείωση στο επίπεδο των περιφερικών θυρεοειδικών αρτηριών και παρουσία μικρής παρεγχυματικής αγγείωσης, με ανομοιογενή κατανομή (κατηγορία I), μέτρια αγγείωση, με σαφή παρεγχυματική αγγείωση και ανομοιογενή κατανομή των αγγειακών σημάτων σε όλο το παρέγχυμα (κατηγορία II) και έντονη αγγείωση, με πολύ αυξημένη αγγείωση του παρεγχύματος, με ομοιογενή συνήθως κατανομή, λόγω των μεγάλων αγγειακών σημάτων (κατηγορία III) (Εικόνα 4). Ωστόσο, η υποκειμενικότητα και η αδυναμία εκτίμησης μικρών διακυμάνσεων και μεταβολών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

της θυρεοειδικής αιμάτωσης παραμένουν σημαντικά μειονεκτήματα, καθώς η εκτίμηση κατά Vittti παραμένει εμπειρική.

Εικόνα 4. Ποιοτική ταξινόμηση της θυρεοειδικής αγγείωσης κατά Vittti et al [184].

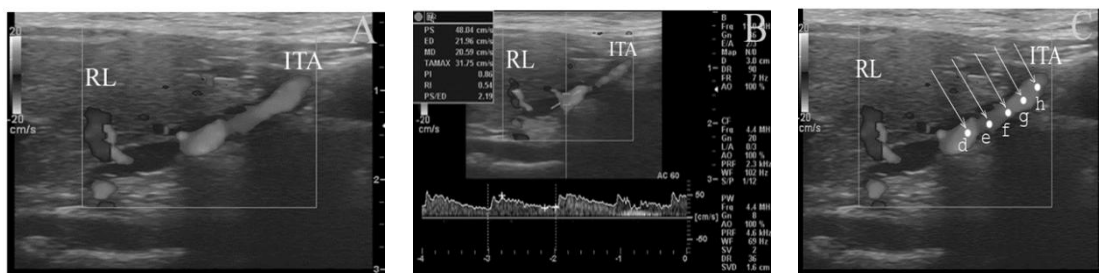


Κατά την αρχική υπερηχογραφική εκτίμηση του ασθενούς με πιθανή ΑΘ, ο υπολογισμός της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας (PSV ITA, peak systolic velocity of the inferior thyroid artery), που αποτελεί την κύρια αρτηρία που τροφοδοτεί με αίμα τον θυρεοειδή, αποτελεί μία ποσοτική μέθοδο προσδιορισμού της αγγείωσης. Αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το πρότυπο αγγείωσης του παρεγχύματος (που αποτελεί ποιοτική μέθοδο) ώστε να γίνει εφικτή η διαφοροποίηση των υπερλειτουργικών (GD) από τις υπολειτουργικές παθολογικές καταστάσεις (άλλες αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες) του θυρεοειδή [181] (Εικόνα 5). Η κάτω θυρεοειδική αρτηρία εκφύεται από το θυρεοαυχενικό στέλεχος της υποκλειδίου αρτηρίας, είναι εύκολα αναγνωρίσιμη και αντικατοπτρίζει τη λειτουργικότητα του αδένου με πιο ανεξάρτητο τρόπο. Σε ασθενείς

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

με GD, η PSV ITA είναι συνήθως μεγαλύτερη από 60cm/sec, ενώ σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό κυμαίνεται μεταξύ 30 και 65cm/sec [181]. Ωστόσο, με τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα δεδομένα, η μέθοδος καταγραφής της ταχύτητας ροής δεν μπορεί να θέσει τη διάγνωση από μόνη της, αφού δεν έχουν υπολογιστεί δείκτες προγνωστικής αξίας για τη μέθοδο.

Εικόνα 5. (Α) Μέτρηση μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV) ροής της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας (ITA) δεξιού θυρεοειδικού λοβού (RL), (Β) καταγραφή αρτηριακής κυματομορφής με έγχρωμο υπερηχογράφημα ροής, (Γ) σημεία διαδοχικών μετρήσεων (d, e, f, g, h).



Αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία και για την ορο-αρνητική ΑΘ, η οποία ανευρίσκεται ως αυτοάνοση διαταραχή περιορισμένη στον αδένα [185]. Ο ρόλος της υπερηχογραφικής διάγνωσης αυτής της οντότητας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα. Η εκτίμηση των διαφόρων υπερηχογραφικών παραμέτρων θα είχε ιδιαίτερη αξία σε αυτή την κατηγορία ατόμων.

Η ενδοπαρεγχυματική αγγείωση μπορεί να εκτιμηθεί ποσοτικά με το δείκτη αγγείωσης [26], ο οποίος ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός εικονοστοιχείων (pixels) των έγχρωμων αγγειακών σημάτων του λοβού προς τον αριθμό εικονοστοιχείων ολόκληρου του παρεγχύματος του λοβού (Εικόνα 6). Τιμές δείκτη αγγείωσης του

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ

αριστερού λοβού (LVI, left vascularity index) $>5,57\%$ έχουν 80,8% ευαισθησία και 85,3% ειδικότητα για τη διάγνωση της ΑΘ, ενώ ο δείκτης αγγείωσης του δεξιού λοβού (RVI, right vascularity index) $>14,75\%$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ GD και HT με ευαισθησία 84,6% και ειδικότητα 86,2% αντίστοιχα [26].

Εικόνα 6. Δείκτης αγγείωσης = συνολικός αριθμός pixels των έγχρωμων αγγειακών σημάτων του λοβού/αριθμό pixels ολόκληρου του παρεγχύματος του λοβού x 100 δηλ. $A1+A2+A3+A4/ALL \times 100$ (T: τραχεία, J: σφαγίτιδα, C: καρωτίδα., LL: αριστερός θυρεοειδικός λοβός, I: ισθμός, E: οισοφάγος).



Η ποσοτική εκτίμηση της παροχής αίματος στο θυρεοειδή αδένα γίνεται κυρίως με τη μέτρηση της PSV ITA [181]. Η κάτω θυρεοειδική αρτηρία χρησιμοποιείται στις μετρήσεις γιατί αναγνωρίζεται σχετικά εύκολα και δεν επηρεάζεται από στενώσεις (καρωτιδικές πλάκες που απαντώνται στις έξω καρωτίδες). Μέγιστη συστολική ταχύτητα ροής αίματος στην αριστερή ITA $>26,11\text{cm/sec}$ έχει ευαισθησία 92,1% και ειδικότητα 91,7% για τη διάγνωση της ΑΘ, ενώ PSV της αριστερής ITA $>61,65\text{cm/sec}$ έχει ευαισθησία 82,8% και ειδικότητα 86,9% αντίστοιχα για τη διαφορική διάγνωση της GD από τη HT [25].

ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Η στρατολόγηση ατόμων για αυτή τη μελέτη έγινε από τα Ρευματολογικά και Ενδοκρινολογικά Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», από το παράρτημα του Νοσοκομείου «Λαϊκό» της οδού Σεβαστουπόλεως και από την «Ευρωκλινική» Αθηνών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως προοπτική μελέτη κο-όρτης και έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου «Λαϊκό».

Για όλα τα άτομα τηρήθηκε πλήρες ιστορικό που καταχωρήθηκε σε έγγραφη και ηλεκτρονική μορφή (σε μορφή βάσης δεδομένων-πρόγραμμα Excel[©] Microsoft). Η επιλογή των ατόμων για τη συμμετοχή στα πρωτόκολλα της μελέτης βασίστηκε σε στοιχεία του ιστορικού, αλλά και σε εργαστηριακές παραμέτρους που καθορίστηκαν βάση αρχικού σχεδιασμού. Η αρχική ενημέρωση των συμμετεχόντων αφορούσε στη δέσμευση για την τήρηση της δεοντολογίας περί επαγγελματικού απόρρητου και της ανωνυμίας. Όλα τα άτομα συναίνεσαν γραπτώς για τη συμμετοχή τους στα πρωτόκολλα, σύμφωνα με την Ελληνική Επιτροπή Βιοηθικής και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Όλοι οι συμμετέχοντες συγκατέθεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, συμφωνώντας παράλληλα στη διενέργεια τακτικού τριμηνιαίου ή εξαμηνιαίου κλινικού ελέγχου, μέτρησης θυρεοειδικών ορμονολογικών παραμέτρων και θυρεοειδικών αντισωμάτων κατόπιν αιμοληψίας, καθώς και υπερηχογραφικού ελέγχου.

Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 134 άτομα χωρισμένα σε 4 ομάδες με παρόμοια ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας-σώματος (BMI, body-mass index= Kg/m^2) και συνολικό χρόνο παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια 30 μήνες, εύρος 24-40 μήνες). Παρόμοια

διάρκεια ρευματολογικής νόσου, όπως αυτή ορίστηκε από την έναρξη της διάγνωσης για κάθε άτομο, είχαν τα άτομα των ομάδων-1, 2, 3 που έπασχαν από διάφορων αιτιολογιών ρευματολογικές παθήσεις. Τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης αναγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 134 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Ομάδα-1 (n=36)	Ομάδα-2 (n=28)	Ομάδα-3 (n=21)	Ομάδα-4 (n=49)
Φύλο (Γ/Α)	28/8	20/8	17/4	38/11 ^Δ
Ηλικία (έτη; διάμεσος±S.D.)	46.0±17.3	53.9±17.5	57.4±14.0	46.2±14.3 ^Δ
BMI (kg/m ² ; διάμεσος±S.D.)	26.0±4.5	26.8±3.5	25.8±3.7	25.6±4.3 ^Δ
Ρευματολογική νόσος (n)	26 ^a / 6 ^b / 4 ^c	14 ^a /8 ^b /3 ^c /3 ^d	3 ^a /3 ^b /3 ^c /12 ^d	0
Διάρκεια νόσου [μήνες; διάμεσος-εύρος]	69 (6-384)	50 (26-444)	64 (30-224) ^Δ	0
Νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ (n)	7 (4 ^e , 6 ^f)	7 (4 ^e , 5 ^f)	4 (2 ^e , 3 ^f)	0 [□]

Επεξήγηση: BMI: body mass index, Γ: γυναίκες, Α: άνδρες, ΑΘ: αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα,

^a: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ^b: Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ^c: Ορο-αρνητική αρθρίτιδα,

^d: Πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, ^e: αυξημένα anti-TPO (anti-thyroid peroxidase) αντισώματα,

^f: αυξημένα anti-Tg (anti-thyroglobulin) αντισώματα, n: αριθμός ατόμων, S.D.: standard deviation,

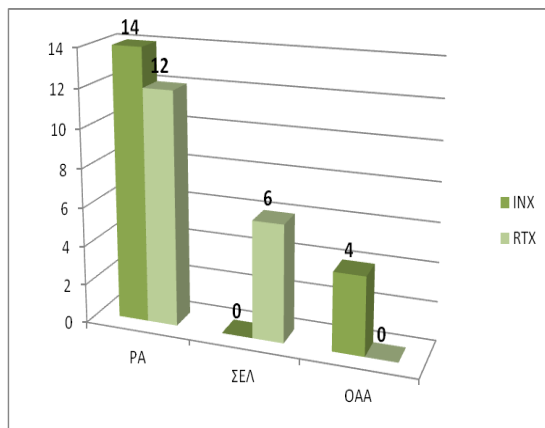
^Δ: P>0.05, [□]: P<0.001.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα που είχαν λάβει βιολογικές θεραπείες στο παρελθόν. Επιπλέον, δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτή άτομα με γνωστό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου ασχέτως της λήψης θυροξίνης ως θεραπείας υποκατάστασης. Κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν ελάμβανε κάποια άλλη φαρμακευτική αγωγή που είναι γνωστή στο να μεταβάλλει τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και/ή αυτοαντισωμάτων ή ακόμη ότι επάγει ΑΘ, όπως αμιοδαρόνη, λίθιο, ταμοξιφαίνη, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, αντισύλληψη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, σαλικυλικά και ΜΣΑΦ. Είκοσι επτά άτομα ελάμβαναν 5mg από του στόματος στεροειδή ως δόση συντήρησης για το υποκείμενο αυτοάνοσο ρευματολογικό τους νόσημα. Τα άτομα αυτά μελετήθηκαν ξεχωριστά λόγω της πιθανής επίδρασης των στεροειδών στα επίπεδα των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων [186]. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη προέρχονταν από ιωδο-επαρκείς περιοχές και είχαν σταθερή διαιτητική πρόσληψη ιωδίου.

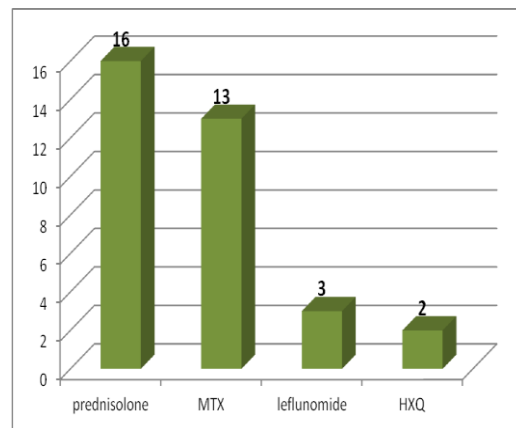
Η πρώτη ομάδα (ομάδα-1) αποτελείτο από 36 άτομα (28 γυναίκες) με σαφώς διαγνωσμένη αυτοάνοση ρευματολογική νόσο σύμφωνα με διεθνώς αποδεκτά κριτήρια και κατευθυντήριες οδηγίες [161, 187, 188]. Δέκα οχτώ άτομα έλαβαν θεραπεία με INX και 18 με RTX για πρώτη φορά. Στο *Διάγραμμα 12* φαίνονται αναλυτικά τα υποκείμενα ρευματολογικά νοσήματα και οι παράλληλες, μη-βιολογικές θεραπείες που ελάμβαναν τα άτομα της ομάδας-1. Ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με RTX είχαν προηγουμένως αποτυχημένη θεραπευτική απόκριση σε άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής. Επτά άτομα (19%) πρωτο-διεγνώστησαν με ΑΘ (HT) κατά την έναρξη της μελέτης βάσει των αυξημένων τίτλων των ΑΘΑ (*Πίνακας 9*).

Διάγραμμα 12. (Α) Υποκείμενα ρευματολογικά νοσήματα, (Β) παράλληλες, μη-βιολογικές θεραπείες των 36 συμμετεχόντων της ομάδας-1. Η δόση συντήρησης για τα στεροειδή ήταν 5mg ημερησίως και για τα 16 άτομα. Η διάμεση δόση της MTX ήταν 10mg (εύρος 7.5-15.0mg) ανά εβδομάδα, ενώ σταθερές δόσεις 20mg leflunomide και 200mg HXQ, ημερησίως, ελάμβαναν οι υπόλοιποι συμμετέχοντες της ομάδας.

(A)



(B)

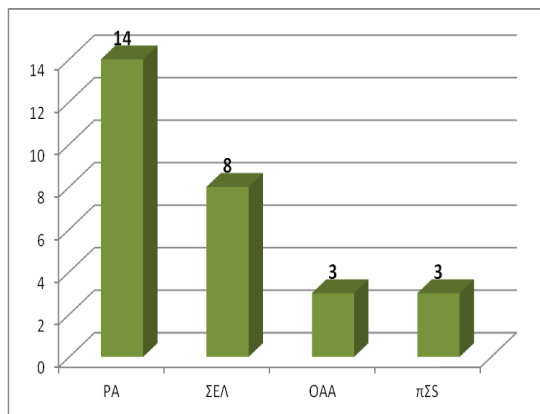


Επεξήγηση: INX: infliximab, RTX: rituximab, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ, συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, OAA: ορο-αρνητική αρθρίτιδα, MTX: methorexate, HXQ: hydroxychloroquine

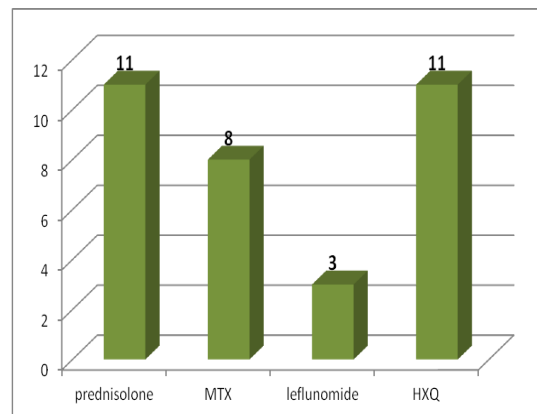
Η δεύτερη ομάδα (ομάδα-2) αποτελείτο από 28 άτομα (20 γυναίκες) με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα που ελάμβαναν αγωγή με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (DMARDs) με ή χωρίς στεροειδή. Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν είχε λάβει κάποια βιολογική θεραπεία είτε προ ή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επτά άτομα (25%) πρωτο-διεγνώστησαν με ΑΘ (HT) κατά την έναρξη της μελέτης βάσει των αυξημένων τίτλων των ΑΘΑ (Πίνακας 9). Στο Διάγραμμα 13 φαίνονται αναλυτικά τα υποκείμενα ρευματολογικά νοσήματα και οι μη-βιολογικές θεραπείες που ελάμβαναν τα άτομα της ομάδας-2.

Διάγραμμα 13. (Α) Υποκείμενα ρευματολογικά νοσήματα, (Β) μη-βιολογικές θεραπείες των 28 συμμετεχόντων στην ομάδα-2. Η δόση συντήρησης για τα στεροειδή ήταν 5mg ημερησίως και για τα 11 άτομα. Η διάμεση δόση της MTX ήταν 12.5mg (εύρος 7.5-15.0mg) ανά εβδομάδα, ενώ σταθερές δόσεις 20mg leflunomide και 200mg HXQ, ημερησίως, ελάμβαναν οι υπόλοιποι συμμετέχοντες της ομάδας.

(Α)



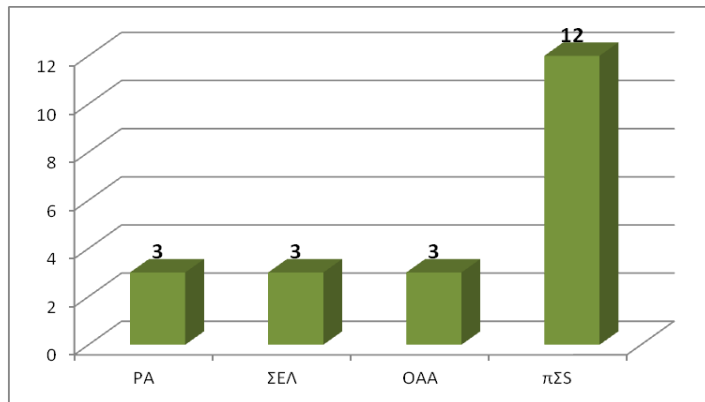
(Β)



Επεξήγηση: PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, OAA: οροαρνητική αρθρίτιδα, πΣΣ: πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjogren, MTX: methorexate, HXQ: hydroxychloroquine

Η τρίτη ομάδα (ομάδα-3) αποτελείται από 21 συμμετέχοντες (17 γυναίκες) με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα (Διάγραμμα 14) που δεν ελάμβαναν οποιαδήποτε αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών, αφού είτε είχαν λιγότερο ενεργή ή μη επιλεγμένη νόσο. Κανείς από τους ασθενείς της ομάδας-3 δεν είχε λάβει στο παρελθόν κάποια βιολογική θεραπεία. Τέσσερις συμμετέχοντες (19%) πρωτο-διεγνώστησαν με ΑΘ (HT) κατά την έναρξη της μελέτης βάσει των αυξημένων τίτλων των ΑΘΑ (Πίνακας 9).

Διάγραμμα 14. Αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα στους 21 συμμετέχοντες της ομάδας-3.



Επεξήγηση: ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ΟΑΑ: ορο-αρνητική αρθρίτιδα, πΣΣ: πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjogren

Η τέταρτη ομάδα (ομάδα-4) αποτελείτο από 49 υγιείς συμμετέχοντες (38 γυναίκες), χωρίς προηγούμενο ιστορικό αυτοάνοσων ρευματολογικών παθήσεων ή ΑΘ, που επισκέπτονταν τα Ενδοκρινολογικά Τακτικά Ιατρεία για παρακολούθηση οστεοπόρωσης και/ή δυσλιπιδαιμίας, και όλοι είχαν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και αρνητικά ΑΘΑ κατά την έναρξη της μελέτης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**1. Χορήγηση βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών**

Οι βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν το INX (Remicade[®] 100mg/10ml; Janssen Biotech Inc, Horsham, USA) και το RTX (MabThera[®] 100mg/10ml; Hoffman La Roche, Basel, Switzerland). Η χορήγηση του φαρμάκου για την πλειονότητα των συμμετεχόντων της ομάδας-1 διενεργήθηκε στο παράρτημα του Νοσοκομείου «Λαϊκό» της οδού Σεβαστουπόλεως. Συνολικά χορηγήθηκαν 358 ενδοφλέβιες συνεδρίες INX στη δόση των 3mg/Kg· 10 άτομα έλαβαν δόσεις των 200mg, 6 άτομα των 350mg και 2 άτομα των 500mg. Η διάρκεια έγχυσης κάθε συνεδρίας INX ήταν 2-4 ώρες. Συνολικά χορηγήθηκαν σαράντα οκτώ ενδοφλέβια σχήματα RTX,· 12 άτομα ελάμβαναν 2 κύκλους-έγχυσης των 1000mg (1^{ος} κύκλος, 1^η ημέρα-2^{ος} κύκλος, 15^η ημέρα) και 6 άτομα 4 εβδομαδιαίους κύκλους-έγχυσης των 500mg (1^{ος} κύκλος, 1^η ημέρα-2^{ος} κύκλος, 8^η ημέρα- 3^{ος} κύκλος, 15^η ημέρα-4^{ος} κύκλος, 22^η ημέρα). Η διάρκεια έγχυσης κάθε κύκλου RTX ήταν 2-4 ώρες. Σε όλα τα άτομα της ομάδας-1 χορηγήθηκε προληπτικά ενδοφλέβια χλωροφαινιραμίνη και παρακεταμόλη πριν από κάθε ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου. Σε κανένα άτομο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έγχυση των φαρμάκων, ενώ γι'αυτό το ενδεχόμενο υπήρχε ειδική πρόβλεψη με την παρουσία ιατρο-νοσηλευτικού προσωπικού εξειδικευμένου στη καρδιο-αναπνευστική αναζωογόνηση.

2. Βιοχημικές και ανοσολογικές μετρήσεις

Οι αιμοληψίες από τα άτομα της ομάδας-1 γίνονταν προ της χορήγησης των βιολογικών θεραπειών. Η βιοχημική και ανοσολογική ανάλυση των δειγμάτων της μελέτης έγινε εξολοκλήρου από το Ενδοκρινολογικό & Ορμονολογικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» (Συντονιστής Διευθυντής: κος Γ. Πιαδίτης, Υπεύθυνη Εργαστηρίου: κα Δ. Ράγκου). Από κάθε εθελοντή λαμβάνονταν 10ml αίματος το οποίο στη συνέχεια μοιράζονταν σε 2 φιαλίδια από 5ml. Κατόπιν τούτου, τα δείγματα φυγοκεντρώνταν και μέρος του προκύπτοντος ορού (περίπου 2 ml) κατευθύνονταν για ανάλυση στο Εργαστήριο μέσα σε ειδικό φορητό ψυγείο σταθερής θερμοκρασίας 0-4° C. Οι εναπομείναντες οροί φυλάσσονταν σε βαθιά ψύξη (-20° C) σε ειδικά διαμορφωμένο θάλαμο του τμήματος της Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την κάλυψη των τεχνικών αναγκών της μελέτης.

Η μέτρηση των ορμονολογικών και ανοσολογικών παραμέτρων της μελέτης, δηλαδή τα επίπεδα της TSH και της FT4 ορού, καθώς και οι συγκεντρώσεις των anti-TPO και anti-Tg ορού, έγινε με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (Chemilluminiscent Microparticle Immuno-Assay, CMIA; Architect i2000, Abbott Laboratories). Το εύρος των φυσιολογικών τιμών των ανωτέρω παραμέτρων καθορίστηκε ως: TSH 0.35-4.94 μ IU/ml, FT4 9.00-21.04 pmol/L, anti-Tg <4.11 IU/ml, anti-TPO <5.61 IU/ml. Μέτρηση των επιπέδων FT3 (CMIA; φυσιολογικό εύρος 2.63-5.70pmol/L) και TSI αντισωμάτων ορού γίνονταν κατ'εξάιρεση σε περιπτώσεις όπου η TSH ορού μετρούνταν σε χαμηλά επίπεδα (TSH<0.35 μ IU/mL).

3. Υπερηχογραφική μελέτη

Η υπερηχογραφική μελέτη του θυρεοειδούς έγινε με τη βοήθεια του υψηλής ευκρίνειας Logic-Book XP της General Electric Co (USA) χρησιμοποιώντας μία γραμμική κεφαλή των 6-11 MHz. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ελέγχθηκαν από τον ίδιο εξεταστή (Δρ Θωμάς Δημήτριος, Ενδοκρινολόγος) κατά την επίσκεψη τους στα Τακτικά Ενδοκρινολογικά Ιατρεία του Νοσοκομείου «Λαϊκό». Στον εξεταστή ήταν άγνωστα τόσο το ρευματολογικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου όσο και η πρότερη θυρεοειδική τους λειτουργία. Σε όλα τα άτομα διενεργήθηκε grey-scale μελέτη και εξέταση με έγχρωμο Doppler του θυρεοειδή, με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση με το λαιμό σε υπερέκταση.

Ο όγκος κάθε θυρεοειδικού λοβού υπολογίστηκε προσεγγιστικά με τη βοήθεια του τύπου του ελλειψοειδούς: $\pi/6 \times [\text{μήκος (cm)}] \times [\text{πλάτος (cm)}] \times [\text{ύψος (cm)}]$ και ο συνολικός όγκος εκφράστηκε σε cm^3 [189]. Η καταγραφή της θυρεοειδικής ηχογένειας έγινε είτε ως φυσιολογική ή ως ελαττωμένη (συγκριτικά με την ένταση του προερχόμενου σήματος από τις περίξ μυϊκές ομάδες) (Εικόνα 2 & 3) [24]. Η εκτίμηση της θυρεοειδικής ενδοπαρεγχυματικής αιματικής ροής έγινε με τη χρήση του υψηλής ευκρίνειας έγχρωμου Doppler. Από κάθε θυρεοειδικό λοβό λαμβάνονταν 6 τομές και για τον ποσοτικό υπολογισμό της αγγείωσης λαμβάνονταν υπόψιν η διάμεση μέτρηση των αγγειακών σημάτων (spots). Οι εικόνες αποθηκεύονταν στο σκληρό δίσκο της υπερηχογραφικής μονάδας για να ανασυρθούν ξανά μετά ώστε να μετατραπούν σε υψηλής ευκρίνειας (TIFF, tagged image file format) και να επεξεργασθούν περαιτέρω με ένα ειδικό πρόγραμμα ανάλυσης εικόνων (ImageJ, 1.42q, N.I.H., USA, <http://rsd.info.nih.gov/ij>). Ο δείκτης αγγείωσης κάθε

θυρεοειδικού λοβού (VI =συνολικός αριθμός pixels των έγχρωμων αγγειακών σημάτων του λοβού/αριθμό pixels ολόκληρου του παρεγχύματος του λοβού x 100) (Εικόνα 6) υπολογίζονταν βάση της μέσης τιμής του δείκτη αγγείωσης (%) από όλες τις εικόνες/μετρήσεις κάθε θυρεοειδικού λοβού ξεχωριστά και αυτή η τιμή χρησιμοποιούνταν για τη στατιστική ανάλυση. Τιμές $LVI > 5,57\%$ ήταν ενδεικτικές ΑΘ [26]. Επιπλέον, η αιματική ροή στο θυρεοειδή μελετήθηκε μέσω της καταγραφής, τουλάχιστον, 5 μετρήσεων έκαστης δεξιάς και αριστερής PSV ITA (Εικόνα 5). Τιμές αριστερής PSV ITA άνω των 26,11cm/sec θεωρήθηκαν ενδεικτικές ΑΘ [25].

4. Στατιστική ανάλυση

Για την ορθή στατιστική αξιολόγηση, καθώς και για τη παραγωγή συγκρίσιμων αποτελεσμάτων, στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 4 σημεία ανάλυσης (έναρξη, 2^η παρακολούθηση, 3^η παρακολούθηση, τέλος) συνολικά. Η διάρκεια των περιόδων παρακολούθησης ήταν 4 μήνες (διάμεση; εύρος: 3-6 μήνες). Αρχικά μελετήθηκαν όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη μαζί (ομάδες 1, 2, 3 και 4).

Η σύγκριση των μέσων συγκεντρώσεων των TSH και FT4 έγινε και για τα 4 σημεία ανάλυσης, ενώ η σύγκριση των μέσων συγκεντρώσεων των anti-TPO, anti-Tg, θυρεοειδικού όγκου, L VI και L ITA PSV έγινε μεταξύ του αρχικού και τελικού σημείου της μελέτης, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ANOVA (one-way analysis of variance). Η διαφοροποίηση αυτή κρίθηκε απαραίτητη αφού πιθανές διακυμάνσεις στις καταγραφείσες ενδιάμεσες τιμές δεν θα ήταν ικανές να παρουσιάσουν κάποιο κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα πριν από το τέλος της μελέτης, σε αντίθεση με τη σημασία δυνητικών διακυμάνσεων των επιπέδων TSH και FT4.

Οι πολλαπλές post hoc συγκρίσεις έγιναν με τη βοήθεια του test Scheffe, ενώ για την ομογενοποίηση των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η στατιστική ανάλυση του Levene. Όταν παρατηρούνταν στατιστικά σημαντική διαφορά με τη μέθοδο ομογενοποίησης του Levene σε κάποια από τις υπό μελέτη παραμέτρους, γινόταν στη συνέχεια μη παραμετρική ανάλυση ANOVA με τη μέθοδο Kruskal-Wallis.

Στη συνέχεια, έγινε μία ξεχωριστή στατιστική ανάλυση των βιοχημικών και υπερηχογραφικών στοιχείων των ατόμων στις ομάδες 1, 2, 3 και 4 βάσει της προσλαμβανόμενης βιολογικής θεραπείας (INX, RTX), της συγχορήγησης ή όχι στεροειδών αλλά και της νεο-διαγνωσθείσας ΑΘ. Επιπλέον, η μέθοδος του t-test ανά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των βιοχημικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων στην αρχή και το τέλος της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

Η μέθοδος του Chi-square συνέβαλε στην ολοκλήρωση των περιγραφικών στατιστικών στοιχείων, όπως των περιπτώσεων αδιάγνωστης ΑΘ και ηχογένειας.

Οι υπολογισμοί έγιναν μέσω του Number Cruncher Statistical System (NCSS/PASS 2000, Dawson Edition) και του Statistical Software for Social Sciences (SPSS, v.13.0). Τιμές $p < 0.05$ θεωρούνταν στατιστικά σημαντικές.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**1. Θυρεοειδική λειτουργία για το σύνολο των συμμετεχόντων**

Καμία μεταβολή στη θυρεοειδική λειτουργία δεν παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες όλων των ομάδων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αποτέλεσμα που αντικατοπτρίζεται στη μη στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων της TSH και/ή της FT4 σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στους *Πίνακες 10 & 11* αναφέρονται αναλυτικά οι τιμές TSH και FT4, αντίστοιχα, για τα 4 σημεία ελέγχου της μελέτης. Στην ανάλυση αυτή συμπεριλαμβάνονται τα άτομα εκείνα με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ αλλά και όσοι ελάμβαναν αγωγή συντήρησης με στεροειδή.

Πίνακας 10. Επίπεδα TSH ορού (mean±S.D., 95% C.I.) για τα άτομα (n=αριθμός ατόμων) όλων των ομάδων σε κάθε σημείο καταγραφής (έναρξη, 2^η καταγραφή, 3^η καταγραφή και τέλος) της μελέτης.

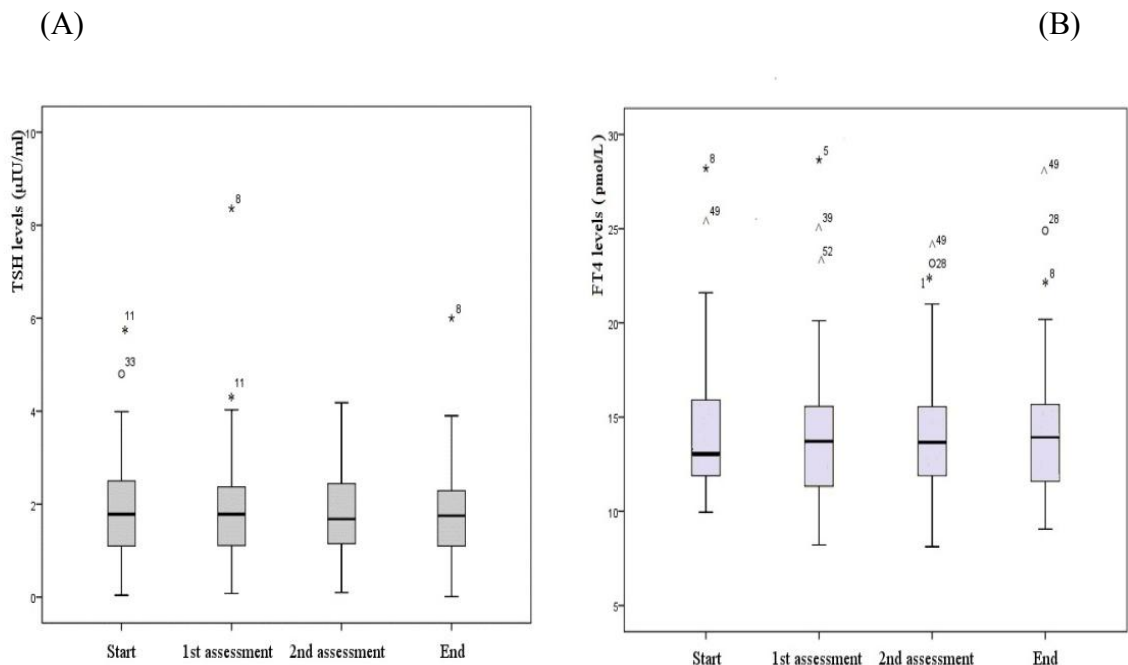
Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard Deviation	95% Confidence Intervals	p
TSH έναρξης	1	36	1.71	1.22	1.30-2.12	>0.05
	2	28	1.46	0.73	1.18-1.75	
	3	21	1.63	0.58	1.37-1.90	
	4	49	1.98	0.62	1.81-2.16	
	Σύνολο	134	1.75	0.85	1.60-1.89	
TSH 2 ^η καταμέτρηση	1	36	1.73	1.46	1.24-2.22	>0.05
	2	28	1.40	0.77	1.10-1.70	
	3	21	1.84	0.85	1.46-2.23	
	4	49	1.95	0.52	1.80-2.10	
	Σύνολο	134	1.76	0.96	1.59-1.92	
TSH 3 ^η καταμέτρηση	1	36	1.73	0.97	1.40-2.06	>0.05
	2	28	1.39	0.76	1.10-1.69	
	3	21	1.57	0.49	1.34-1.79	
	4	49	1.87	0.52	1.72-2.02	
	Σύνολο	134	1.68	0.73	1.56-1.81	
TSH τελική	1	36	1.82	1.19	1.42-2.22	>0.05
	2	28	1.43	0.74	1.14-1.72	
	3	21	1.58	0.52	1.34-1.81	
	4	49	3.23	8.75	0.72-5.75	
	Σύνολο	134	2.22	5.37	1.30-3.13	

Πίνακας 11. Επίπεδα FT4 ορού (mean±S.D., 95% C.I.) για τα άτομα (n=αριθμός ατόμων) όλων των ομάδων σε κάθε σημείο καταγραφής (έναρξη, 2^η καταγραφή, 3^η καταγραφή και τέλος) της μελέτης.

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard Deviation	95% Confidence Intervals	P
FT4 έναρξης	1	36	15.29	3.71	14.03-16.55	>0.05
	2	28	14.75	3.37	13.44-16.06	
	3	21	13.18	1.99	12.27-14.09	
	4	49	14.09	2.64	13.33-14.85	
	Σύνολο	134	14.41	3.09	13.88-14.94	
FT4 2 ^η καταμέτρηση	1	36	14.19	3.75	12.92-15.46	>0.05
	2	28	14.32	4.00	12.77-15.88	
	3	21	13.31	1.82	12.48-14.14	
	4	49	13.48	2.25	12.84-14.13	
	Σύνολο	134	13.82	3.08	13.30-14.35	
FT4 3 ^η καταμέτρηση	1	36	15.30	3.45	14.13-16.47	>0.05
	2	28	14.05	3.28	12.77-15.32	
	3	21	13.16	1.36	12.54-13.77	
	4	49	13.72	2.21	13.08-14.35	
	Σύνολο	134	14.12	2.82	13.64-14.60	
FT4 τελική	1	36	15.45	3.65	14.22-16.69	>0.05
	2	28	14.66	3.23	13.41-15.91	
	3	21	13.50	1.81	12.67-14.32	
	4	49	14.08	1.58	13.62-14.53	
	Σύνολο	134	14.48	2.74	14.01-14.95	

Τα παραπάνω αποτελέσματα απεικονίζονται παραστατικά στο *Διάγραμμα 15*.

Διάγραμμα 15. Box-plot ανάλυση των συγκεντρώσεων της TSH (A) και FT4 (B), αντίστοιχα, όλων των συμμετεχόντων των ομάδων 1, 2, 3, 4 και στα 4 σημεία ανάλυσης της μελέτης. (A) TSH: * αντιστοιχεί σε 2 άτομα της ομάδας-1 που έλαβαν αγωγή με RTX; ○ αντιστοιχεί σε ένα άτομο της ομάδας-1 που έλαβε INX. (B) FT4: * αντιστοιχεί σε 3 άτομα της ομάδας-1 που έλαβαν RTX, ○ αντιστοιχεί σε ένα άτομο της ομάδας-1 που έλαβε INX και ^ αντιστοιχεί σε 3 άτομα της ομάδας-2. Οι αριθμοί στο διάγραμμα αποτελούν τη ταυτότητα αναγνώρισης κάθε ατόμου στη βάση δεδομένων.



Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν ανάλογα με τον τύπο της βιολογικής θεραπείας (INX ή RTX) που χρησιμοποιήθηκε, αλλά και κατά τη σύγκριση μεταξύ των αρχικών και τελικών επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών (αρχή & τέλος) για κάθε ομάδα (1, 2, 3 ή 4) ξεχωριστά.

Κανείς από τους συμμετέχοντες σε κάποια ομάδα δεν παρουσίασε κλινικά χαρακτηριστικά υπο- ή υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της μελέτης. Προσδιορισμός FT3 ορού δεν διενεργήθηκε σε κανένα συμμετέχοντα στη μελέτη αφού σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε κλινική ή υπερηχογραφική εικόνα υπερθυρεοειδισμού.

2. Θυρεοειδική λειτουργία στα άτομα με νεο-διαγνωσθείσα αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο

Στη συνέχεια μελετήθηκαν ξεχωριστά τα άτομα εκείνα στα οποία μετρήθηκαν για πρώτη φορά αυξημένα επίπεδα ΑΘΑ. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH και της FT4 μεταξύ των ομάδων 1, 2, 3 & 4 δεν παρατηρήθηκε σε οποιοδήποτε σημείο ανάλυσης της μελέτης (*Πίνακας 12 & 13, αντίστοιχα*). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν η σύγκριση έγινε μεταξύ των αρχικών και τελικών TSH και FT4 επιπέδων για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

Πίνακας 12. Υπο-ανάλυση επιπέδων TSH ορού στα άτομα (n=αριθμός ατόμων) με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ (ομάδες 1, 2 & 3) συγκριτικά με τα επίπεδα TSH των υγιών μαρτύρων.

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard Deviation	95% Confidence Intervals	P
TSH έναρξης	1	7	1.14	0.78	0.42-1.87	>0.05
	2	7	1.47	0.89	0.65-2.29	
	3	5	2.09	1.10	0.72-3.47	
	4	49	2.22	0.88	1.96-2.47	
	Σύνολο	68	2.02	0.95	1.79-2.25	
TSH 2 ^η καταμέτρηση	1	7	2.05	2.82	0.55-4.67	>0.05
	2	7	1.59	0.95	0.71-2.47	
	3	5	1.80	0.47	1.23-2.38	
	4	49	2.21	0.82	1.97-2.44	
	Σύνολο	68	2.10	1.15	1.82-2.38	
TSH 3 ^η καταμέτρηση	1	7	1.31	1.00	0.38-2.24	>0.05
	2	7	1.81	0.90	0.98-2.64	
	3	5	1.57	0.57	0.86-2.28	
	4	49	2.18	0.84	1.93-2.42	
	Σύνολο	68	2.00	0.88	1.79-2.22	
TSH τελική καταμέτρηση	1	7	1.63	2.04	0.26-3.51	>0.05
	2	7	1.68	0.89	0.85-2.50	
	3	5	1.76	0.54	1.08-2.43	
	4	49	3.23	8.75	0.72-5.74	
	Σύνολο	68	2.80	7.47	0.99-4.61	

Πίνακας 13. Υπο-ανάλυση επιπέδων FT4 ορού στα άτομα (n=αριθμός ατόμων) με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ (ομάδες 1, 2 & 3) συγκριτικά με τα επίπεδα FT4 των υγιών μαρτύρων.

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard	95% Confidence	P
				Deviation	Intervals	
FT4 έναρξης	1	7	17.90	5.40	12.90-22.90	>0.05
	2	7	15.97	5.02	11.33-20.61	
	3	5	13.88	2.05	11.34-16.42	
	4	49	12.99	2.43	12.29-13.68	
	Σύνολο	68	13.86	3.47	13.02-14.71	
FT4 2 ^η καταμέτρηση	1	7	15.19	2.81	12.60-17.79	>0.05
	2	7	14.09	5.42	9.08-19.11	
	3	5	13.54	2.57	10.35-16.73	
	4	49	13.48	2.25	12.84-14.13	
	Σύνολο	68	13.73	2.76	13.06-14.40	
FT4 3 ^η καταμέτρηση	1	7	17.52	3.02	14.72-20.31	>0.05
	2	7	14.35	5.00	9.73-18.98	
	3	5	13.03	1.35	11.35-14.71	
	4	49	13.46	2.15	12.84-14.08	
	Σύνολο	68	13.94	2.84	13.25-14.63	
FT4 τελική καταμέτρηση	1	7	18.83	4.28	14.87-22.80	>0.05
	2	7	16.39	5.50	11.31-21.48	
	3	5	13.10	1.34	11.44-14.76	
	4	49	12.89	2.08	12.29-13.49	
	Σύνολο	68	13.88	3.40	13.06-14.70	

3. Θυρεοειδική λειτουργία σε άτομα υπό ταυτόχρονη αγωγή με στεροειδή

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH και της FT4 μεταξύ των ομάδων 1, 2, & 4 δεν παρατηρήθηκε σε οποιοδήποτε σημείο ανάλυσης της μελέτης (*Πίνακας 14 & 15, αντίστοιχα*) στα άτομα που ελάμβαναν στεροειδή παράλληλα με τις βιολογικές θεραπείες (ομάδα-1) και DMARDs (ομάδα-2). Αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της TSH και της FT4 για τα άτομα κάθε ομάδας ξεχωριστά.

Πίνακας 14. Υπο-ανάλυση επιπέδων TSH ορού στα άτομα (n=αριθμός ατόμων) με ρευματολογικές παθήσεις που ελάμβαναν στεροειδή (ομάδες 1 & 2) συγκριτικά με τα επίπεδα TSH των υγιών μαρτύρων.

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard	95% Confidence	P
				Deviation	Interval	
TSH έναρξης	1	16	1.57	1.34	0.86-2.28	>0.05
	2	11	1.22	0.71	0.74-1.69	
	4	49	2.22	0.88	1.96-2.47	
	Σύνολο	76	1.94	1.04	1.70-2.17	
TSH 2 ^η καταμέτρηση	1	16	1.93	2.01	0.86-3.00	>0.05
	2	11	1.30	0.81	0.76-1.85	
	4	49	2.21	0.82	1.97-2.44	
	Σύνολο	76	2.02	1.19	1.74-2.29	
TSH 3 ^η καταμέτρηση	1	16	1.72	1.06	1.15-2.28	>0.05
	2	11	1.32	0.65	0.89-1.76	
	4	49	2.18	0.84	1.93-2.42	
	Σύνολο	76	1.96	0.91	1.75-2.17	
TSH τελική καταμέτρηση	1	16	1.87	1.46	1.09-2.65	>0.05
	2	11	1.34	0.62	0.92-1.76	
	4	49	3.23	8.75	0.72-5.75	
	Σύνολο	76	2.67	7.08	1.05-4.29	

Πίνακας 15. Υποανάλυση επιπέδων FT4 ορού στα άτομα (n=αριθμός ατόμων) με ρευματολογικές παθήσεις που ελάμβαναν στεροειδή (ομάδες 1 & 2) συγκριτικά με τα επίπεδα FT4 των υγιών μαρτύρων.

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard	95% Confidence	P
				Deviation	Interval	
FT4 έναρξης	1	16	16.05	4.66	13.57-18.54	>0.05
	2	11	14.92	4.47	11.92-17.93	
	4	49	12.99	2.43	12.29-13.68	
	Σύνολο	76	13.91	3.53	13.10-14.72	
FT4 2 ^η καταμέτρηση	1	16	13.63	2.64	12.22-15.03	>0.05
	2	11	14.04	4.01	11.35-17.74	
	4	49	13.48	2.25	12.84-14.13	
	Σύνολο	76	13.59	2.61	13.00-14.19	
FT4 3 ^η καταμέτρηση	1	16	15.64	3.36	13.85-17.43	>0.05
	2	11	13.45	3.96	10.79-16.11	
	4	49	13.46	2.15	12.84-14.08	
	Σύνολο	76	13.92	2.85	13.27-14.57	
FT4 τελική καταμέτρηση	1	16	16.06	3.49	14.20-17.92	>0.05
	2	11	15.12	4.73	11.94-18.29	
	4	49	12.89	2.08	12.29-13.49	
	Σύνολο	76	13.88	3.17	13.16-14.61	

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ**1. Συχνότητα αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου και ορομετατροπή στα άτομα με ρευματολογικά νοσήματα**

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν την αυξημένη συχνότητα της ΑΘ σε άτομα με ρευματολογικές παθήσεις αφού 7 άτομα (19%) της ομάδας-1, 7 άτομα (25%) της ομάδας-2 και 4 άτομα (19%) της ομάδας-3, εμφάνισαν αυξημένους τίτλους ΑΘΑ κατά την έναρξη της παρακολούθησης (Πίνακας 16). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ της ομάδας-4 και των υγιής μαρτύρων ($p < 0.001$), τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της μελέτης, αφού κανένα άτομο από αυτή την ομάδα δεν παρουσίασε αυξημένο τίτλο ΑΘΑ.

Πίνακας 16. Θετικά αντι-θυρεοειδικά αντισώματα στην αρχή και το τέλος της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά (n=αριθμός ατόμων).

	Ομάδα-1		Ομάδα-2		Ομάδα-3		Ομάδα-4	
	Θετικά anti-TPO (n)	Θετικά anti-Tg (n)	Θετικά anti-TPO (n)	Θετικά anti-Tg (n)	Θετικά anti-TPO (n)	Θετικά anti-Tg (n)	Θετικά anti-TPO (n)	Θετικά anti-Tg (n)
Αρχή μελέτης	4	6	4	5	2	3	0	0
Τέλος μελέτης	4	5	4	5	2	4	0	0

Επτά άτομα (19%) της ομάδας-1, 7 άτομα (25%) της ομάδας-2 και 5 άτομα (24%) της ομάδας-3, παρουσίασαν αυξημένους τίτλους ΑΘΑ κατά το τέλος της παρακολούθησης

(Πίνακας 16). Δύο μόνον άτομα παρουσίασαν ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ένα άτομο της ομάδας-1 παρουσίασε οριακή μείωση των anti-Tg τίτλων (4.12 IU/mL σε 4.02 IU/mL) εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ ένα άτομο της ομάδας-3 παρουσίασε μία μικρή αύξηση των anti-Tg τίτλων (4.10 IU/mL σε 10.00 IU/mL) που προηγουμένως είχε φυσιολογικά επίπεδα ΑΘΑ.

Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στις μέσες συγκεντρώσεις των anti-TPO και anti-Tg ορού δεν παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση των δεδομένων μεταξύ των ατόμων των ομάδων 1, 2 και 3 με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ (Πίνακας 17).

Σε κανένα εθελοντή δεν μετρήθηκαν επίπεδα TSI αντισωμάτων ορού, αφού κανένας από τους συμμετέχοντες σε αυτή τη μελέτη δεν παρουσίασε κλινική, βιοχημική και/ή υπερηχογραφική εικόνα συμβατή με GD.

Πίνακας 17. Αναλυτική καταγραφή συγκεντρώσεων anti-TPO και anti-Tg ορού (mean±S.D., 95% C.I.) μόνο για τα άτομα των ομάδων 1, 2 και 3 με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης (n=αριθμός ατόμων).

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard Deviation	95% Confidence Interval	P
TPO abs έναρξης	1	4	36.80	44.94	34.70-108.31	>0.05
	2	4	731.31	681.24	352.70-1815.32	
	3	2	130.00	42.43	251.19-511.19	
	Σύνολο	10	333.25	523.67	41.37-707.86	
TPO abs τέλους	1	4	20.19	16.70	6.37-46.76	>0.05
	2	4	445.45	369.13	141.91-1032.82	
	3	2	130.00	35.35	187.65-447.65	
	Σύνολο	10	212.26	296.17	0.39-424.13	
Tg abs έναρξης	1	6	10.59	7.06	3.18-18.00	>0.05
	2	5	187.14	301.16	186.80-561.08	
	3	4	19.09	21.23	14.69-52.87	
	Σύνολο	15	71.71	182.15	29.16-172.58	
Tg abs τέλους	1	6	9.30	5.49	3.54-15.07	>0.05
	2	5	175.61	266.05	154.74-505.96	
	3	4	21.32	15.55	3.42-46.06	
	Σύνολο	15	67.94	162.85	22.24-158.13	

2. Τίτλοι αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων για το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις των anti-TPO και anti-Tg αντισωμάτων μεταξύ των ομάδων 1, 2, 3 και 4 καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (Πίνακας 18). Ταυτόχρονα, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των συνολικών συγκεντρώσεων των anti-TPO και anti-Tg αντισωμάτων από την έναρξη έως το τέλος, αντίστοιχα, και για τις 4 ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη (Διάγραμμα 16).

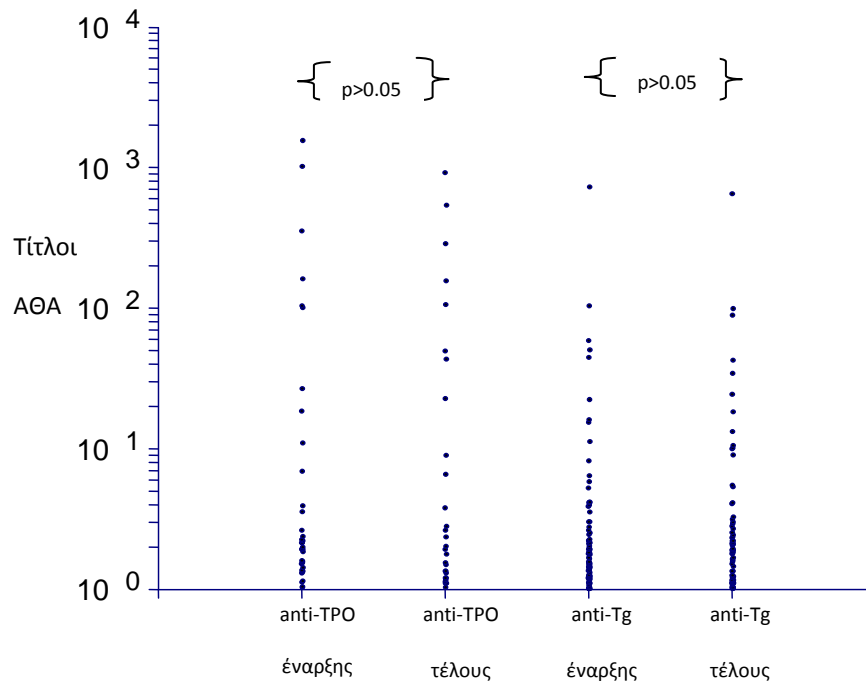
Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντιπροσωπευτικά για το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη συμπεριλαμβανομένου των ατόμων με αδιάγνωστη ΑΘ.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν ανάλογα με τον κάθε τύπο της βιολογικής θεραπείας (INX ή RTX) που χρησιμοποιήθηκε, αλλά και κατά τη σύγκριση μεταξύ των αρχικών και τελικών επιπέδων των ΑΘΑ για κάθε ομάδα (1, 2, 3 ή 4) ξεχωριστά.

Πίνακας 18. Αναλυτική καταγραφή συγκεντρώσεων anti-TPO και anti-Tg ορού (mean±S.D., 95% C.I.) για τα άτομα όλων των ομάδων μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης (n=αριθμός ατόμων).

Παράμετρος	Ομάδα	n	Mean	Standard Deviation	95% Confidence Intervals	P
TPO abs έναρξης μελέτης	1	36	4.73	17.49	1.19-10.64	>0.05
	2	28	105.10	345.46	28.86-239.05	
	3	21	13.32	39.94	4.86-31.50	
	4	49	0.69	0.51	0.55-0.84	
	Σύνολο	134	25.57	162.01	2.11-53.25	
TPO abs τέλους μελέτης	1	36	2.78	7.94	0.09-5.47	>0.05
	2	28	64.14	200.67	13.67-141.96	
	3	21	13.13	39.66	4.92-31.18	
	4	49	1.92	0.59	1.75-2.09	
	Σύνολο	134	16.91	95.06	0.67-33.15	
Tg abs έναρξης μελέτης	1	36	2.88	4.49	1.36-4.40	>0.05
	2	28	34.69	136.66	18.30-87.68	
	3	21	4.43	11.00	0.58-9.43	
	4	49	0.89	0.55	0.74-1.05	
	Σύνολο	134	9.04	63.18	1.75-19.84	
Tg abs τέλους μελέτης	1	36	2.76	3.73	1.50-4.02	>0.05
	2	28	32.52	122.89	15.13-80.17	
	3	21	4.77	10.20	0.12-9.41	
	4	49	0.83	0.53	0.68-0.99	
	Σύνολο	134	8.59	56.92	1.14-18.31	

Διάγραμμα 16. Dot-plot ανάλυση των συνολικών συγκεντρώσεων anti-TPO και anti-Tg αντισωμάτων και για τις 4 ομάδες κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης. Ο κάθετος άξονας αντιπροσωπεύει λογαριθμικά τους τίτλους των αντισωμάτων.



ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΥΠΕΡΗΧΩΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Στα άτομα της ομάδας-1 παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση των μέσων τιμών της αριστερής PSV ΙΤΑ μεταξύ του αρχικού και τελικού σταδίου της μελέτης ($p=0.005$), ενώ ταυτόχρονα αυτές οι τιμές ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες μετρήσεις των ατόμων των ομάδων 2, 3 και 4 (Πίνακας 19). Το ίδιο εύρημα δεν επαναλήφθηκε όταν η ανάλυση έγινε για τα άτομα της ομάδας-1 που ελάμβαναν στεροειδή, παράλληλα με τις βιολογικές θεραπείες. Οι μέσες τιμές της αριστερής ΙΤΑ PSV των ατόμων των ομάδων 1, 2 και 3 με ρευματολογικά νοσήματα παρέμειναν όμως στατιστικά υψηλότερες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες της ομάδας-4 (Πίνακας 20).

Πίνακας 19. Αποτελέσματα υπερηχογραφικών παραμέτρων για το σύνολο των 134 ατόμων που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

	Θυρεοειδικός όγκος (cc) (mean±sd)		Αριστερή ΙΤΑ PSV (cm/sec) (mean±sd)		VI αριστερού λοβού (%)(mean±sd)		Μειωμένη ηχογένεια (%)	
	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος
Ομάδα 1	8.4±2.6	8.6±2.7	25.5^a±14.1	29.8^a±11.1	3.2^b±3.2	5.4^b±3.6	36.1^c	52.8^c
Ομάδα 2	10.9±5.2	10.9±4.9	26.2±12.5	27.0±10.1	4.2^d±5.0	6.9^d±5.9	60.7^e	85.7^e
Ομάδα 3	9.9±4.6	9.7±3.2	26.0±11.4	24.5±11.6	2.6^f±1.3	4.0^f±2.8	57.1^g	71.4^g
Ομάδα 4	8.9±4.1	9.0±4.2	20.2±9.9	19.0±9.5	4.8±7.0	5.1±6.7	22.4	22.4
P	0.146	0.177	0.038	<0.001	0.422	0.205	0.003	<0.001

ΙΤΑ: inferior thyroid artery (κάτω θυρεοειδική αρτηρία), PSV: peak systolic velocity (μέγιστη συστολική ταχύτητα), VI: vascularity index (δείκτης αγγείωσης), τιμές P εντός των ομάδων: ^{a,f}0.005, ^{b,c,d,g}<0.001, ^e0.007

Παράλληλα, αυξημένες τιμές VI αριστερού λοβού μετρήθηκαν σε όλα τα άτομα των ομάδων 1, 2 και 3 κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό για καθεμιά από τις ομάδες 1, 2 και 3 ξεχωριστά ($p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$, αντίστοιχα), όχι όμως και όταν η σύγκριση έγινε μεταξύ όλων των ομάδων των συμμετεχόντων στην αρχή και το τέλος της μελέτης (Πίνακας 19). Το ίδιο εύρημα καταγράφηκε και για τα άτομα της ομάδας-1 στα οποία συγχωρηγούνταν από του στόματος στεροειδή ως θεραπεία συντήρησης (Πίνακας 20).

Πίνακας 20. Υπο-ανάλυση υπερηχογραφικών παραμέτρων βάσει της συγχωρήγησης στεροειδών (16 άτομα ομάδας-1, 11 άτομα ομάδας-2, 21 άτομα ομάδας-3 και 49 άτομα ομάδας-4).

	Θυρεοειδικός όγκος (cc) (mean±sd)		Αριστερή ΙΤΑ PSV (cm/sec) (mean±sd)		VI αριστερού λοβού (%)(mean±sd)		Μειωμένη ηχογένεια (%)	
	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος
Ομάδα 1	8.3±2.8	8.5±2.9	23.6±12.6	26.8±11.0	3.9^a±3.4	5.6^a±3.1	56.3	56.3
Ομάδα 2	9.2±3.9	9.1±2.9	30.8±8.3	32.1±7.7	2.9^b±4.0	6.6^b±6.0	45.5^c	100^c
Ομάδα 3	9.9±4.6	9.7±3.2	26.0±11.4	24.5±11.6	2.6^d±1.3	4.0^d±2.8	57.1^e	71.4^e
Ομάδα 4	8.9±4.1	9.0±4.2	20.2±9.9	19.0±9.5	4.8±7.0	5.1±6.7	22.4	22.4
P	0.695	0.832	0.003	<0.001	0.681	0.558	0.014	<0.001

ITA: inferior thyroid artery (κάτω θυρεοειδική αρτηρία), PSV: peak systolic velocity (μέγιστη συστολική ταχύτητα), VI: vascularity index (δείκτης αγγείωσης), τιμές P εντός των ομάδων: ^a0.002, ^b0.015, ^c <0.001 , ^d0.005

Τα άτομα της ομάδας-1, που έλαβαν βιολογικές αντι-ρευματικές θεραπείες, είχαν αυξημένες μετρήσεις των θυρεοειδικών παραμέτρων αγγείωσης (αριστερή ΙΤΑ PSV

και VI αριστερού λοβού), ανεξάρτητα από τα αντίστοιχα επίπεδα TSH αυτών, ενώ κανένας δεν παρουσίασε κλινικά έκδηλη εικόνα θυρεοειδικής νόσου.

Δεκαεννέα άτομα της ομάδας-1 εμφάνισαν μειωμένη ηχογένεια θυρεοειδικού παρεγχύματος στο τέλος της μελέτης, αφού 6 από αυτούς μετέβαλλαν τα επίπεδα ηχογένειας τους κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p < 0.001$) (Πίνακας 19). Σε 24 άτομα της ομάδας-2 και 15 άτομα της ομάδας-3, καταγράφηκε θυρεοειδική υποηχογένεια στο τέλος της μελέτης, αφού 7 άτομα της ομάδας-2 και 3 άτομα της ομάδας-3 μετέβαλλαν την ηχογένεια του παρεγχύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.007$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 19). Η μεταβολή της θυρεοειδικής ηχογένειας στα άτομα των ομάδων 1, 2 και 3 ήταν στατιστικά σημαντική συγκριτικά με τη μη μεταβολή της ηχογένειας στα υγιή άτομα μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης ($p = 0.003$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 19).

Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στην ηχογένεια του θυρεοειδικού παρεγχύματος των ατόμων της ομάδας-1 που ελάμβαναν στεροειδή δεν καταγράφηκε, αφού μόνο 9 άτομα παρουσίασαν θυρεοειδική υποηχογένεια κατά την έναρξη και το τέλος της παρακολούθησης (Πίνακας 20). Αντιθέτως, όλοι οι συμμετέχοντες της ομάδας-2 στους οποίους συγχορηγούνταν στεροειδή εμφάνισαν θυρεοειδική υποηχογένεια στο τέλος της μελέτης ($p < 0.001$). Παρ' όλα αυτά, η συγχορήγηση στεροειδών δεν διαφοροποίησε τη στατιστική σημαντικότητα της θυρεοειδικής υποηχογένειας σε άτομα με ρευματολογικές παθήσεις (ομάδων 2 και 3) συγκριτικά με τα υγιή άτομα στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης (Πίνακας 20).

Σε κανένα σημείο της παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές του συνολικού θυρεοειδικού όγκου, ακόμη και όταν η σύγκριση έγινε με τους υγιείς εθελοντές (Πίνακας 19 & 20). Οι μεταβολές στη θυρεοειδική ηχογένεια δεν

συνοδεύθηκαν από οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική μεταβολή στο συνολικό θυρεοειδικό όγκο και/ή τα επίπεδα της TSH ορού τόσο στην αρχή όσο και το τέλος της μελέτης.

Τέλος, μία ξεχωριστή ανάλυση του συνολικού θυρεοειδικού όγκου, της ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος, των δεικτών θυρεοειδικής αγγείωσης και των επιπέδων της TSH ορού, διενεργήθηκε στα άτομα με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ. Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε σε κάποια από τις παραπάνω παραμέτρους σε 7 άτομα της ομάδας-1, 7 άτομα της ομάδας-2 και 5 άτομα της ομάδας-3 (συμπεριλαμβανομένου του ενός ατόμου της ομάδας-3 που ορο-θετικοποίησε τα επίπεδα των anti-Tg αντισωμάτων) μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι ανεξαρτήτως του υποκείμενου ρευματολογικού νοσήματος και της παρουσίας ή μη ΑΘ (σε αυτή τη περίπτωση νεο-διαγνωσθείσας ΑΘ), οι βιολογικοί αντι-ρευματικοί παράγοντες INX και RTX, δεν φαίνεται να προκαλούν μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας και/ή επαγωγή θυρεοειδικής αυτοανοσίας, κατά τη διάρκεια μίας σημαντικής περιόδου παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια 30 μήνες), σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που έλαβαν τις συγκεκριμένες θεραπείες. Τα παραπάνω φαίνεται να ισχύουν ανεξαρτήτως του μηχανισμού δράσης κάθε μιας από τις υπό μελέτη βιολογικές θεραπείες. Ταυτόχρονα, καμία διαφοροποίηση στα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε ακόμη και όταν μελετήθηκαν ξεχωριστά τα άτομα που ελάμβαναν θεραπεία συντήρησης με στεροειδή, αλλά και όταν η ανάλυση έγινε για τα άτομα της κάθε ομάδας μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης. Η μελέτη αυτή, επίσης, επιβεβαιώνει το υψηλό ποσοστό παρουσίας της ΑΘ (HT) σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα (19-25%, ομάδες 1, 2 και 3) χωρίς ιστορικό θυρεοειδικής νόσου. Παρολαυτά, καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή τόσο σε επίπεδο θυρεοειδικών ορμονών, αλλά και ΑΘΑ, δε παρατηρήθηκε στο τέλος της μελέτης, ακόμα και στα άτομα με νεο-διαγνωσθείσα ΑΘ. Δύο μόνον άτομα παρουσίασαν μία οριακή ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (ποσοστό ορομετατροπής 1.5%), χωρίς όμως αυτό να συνδέεται με οποιαδήποτε βιοχημική και/ή κλινική μεταβολή.

Επίσης, η μελέτη αυτή ανέδειξε την επίταση της θυρεοειδικής αγγείωσης στα άτομα με ρευματολογικά νοσήματα (ομάδες 1, 2 και 3), όπως αυτή εκφράζεται από τις αυξημένες τιμές της αριστερής ITA PSV και του αριστερού θυρεοειδικού VI. Παρ' όλα αυτά, μόνο η μεταβολή της αριστερής ITA PSV στα άτομα της ομάδας-1 παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές της

μελέτης. Επιπλέον, τα άτομα που έλαβαν βιολογικές θεραπείες (ομάδα-1), εκτός της αυξημένης θυρεοειδικής αγγείωσης (αριστερή ΙΤΑ PSV και VI αριστερού λοβού), εμφάνισαν σαφώς μία στατιστικά σημαντική επιδείνωση των επιπέδων ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος. Αν και οι δύο αυτές παράμετροι θεωρούνται ότι αποτελούν πρώιμες μεταβολές ΑΘ, περαιτέρω παρακολούθηση και μελέτη απαιτείται για να αναδείξει την κλινική τους σημασία [24-26]. Η φυσική εξέλιξη της ΑΘ είναι μακροχρόνια [2] και έτσι η επακριβής μελέτη των γεγονότων που μπορεί να οδηγήσουν, αλλά και να συμβάλουν, στη μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας και/ή την επαγωγή αυτοάνοσων θυρεοειδικών αλλαγών μέσω της παρακολούθησης και καταγραφής των δεικτών αγγείωσης και/ή ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος, είναι εξαιρετικά δύσκολη, αλλά και αβέβαιη, ως προς το αποτέλεσμα.

Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις των δεικτών θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH, FT4) που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη δεν συνοδεύτηκαν από κάποια κλινικά σημαντική διαφοροποίηση. Αυτές οι μεταβολές στις μέσες συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών παραμέτρων ήταν μάλλον αναμενόμενο να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια μίας σημαντικής περιόδου παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια 30 μήνες), και ιδιαίτερα δε σε άτομα με ρευματολογικό υπόβαθρο, στα οποία ίσως να συνυπάρχει το σύνδρομο ευθυρεοειδικής νόσου (σύνδρομο χαμηλής T3) [190]. Η ευθυρεοειδική νόσος είναι αποτέλεσμα μεταβολών που συμβαίνουν σε όλα τα επίπεδα του υποθαλαμο-υποφυσιακο-θυρεοειδικού άξονα και μπορεί να εμφανισθεί έως και σε 60% των ατόμων με βαριά κλινική νόσο [191] (Πίνακας 21). Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών κυμαίνονται λόγω μεταβολών του μεταβολισμού τους στους περιφερικούς ιστούς, μεταβολών στους μηχανισμούς ρύθμισης της TSH, διαφοροποίησης του τρόπου δέσμευσης και μεταφοράς των στον ορό από τις

κατάλληλες πρωτεΐνες-μεταφορείς, και μεταβολών στους υπεύθυνους κυτταρικούς υποδοχείς και μηχανισμούς κυτταρικής απορρόφησης [191]. Κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν είχε κλινικά χαρακτηριστικά που να προδιέθεταν στην εμφάνιση ευθυρεοειδικής νόσου, πλην του αυτοάνοσου ρευματολογικού υποβάθρου των ατόμων των ομάδων 1, 2 και 3.

Επιπλέον, καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στα μέσα επίπεδα των ΑΘΑ (anti-TPO, anti-Tg) δεν παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε σημείο της μελέτης, ακόμη και στα άτομα με νεοδιαγνωσθείσα ΑΘ, παρά τις ήπιες διαφοροποιήσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρώσεις των αντισωμάτων. Μεταβολές στις συγκεντρώσεις των anti-TPO αντισωμάτων θα πρέπει να αναμένονται σε άτομα με ΣΕΛ και/ή ΡΑ λόγω του αυξημένου ρυθμού υποστροφής και καταβολισμού του IgG μορίου [192]. Τα anti-TPO ανήκουν στη τάξη των IgG αντισωμάτων και μπορεί να εμφανισθούν σε 4 υπότυπους (IgG 1-4) [193]. Επίσης, διακυμάνσεις στους τίτλους των anti-TPO αντισωμάτων στον ορό έχουν σαφώς περιγραφεί σε άτομα με υποθυρεοειδισμό λόγω ΑΘ της κύησης [194], αλλά και σε άτομα με GD και ΘΟ που έλαβαν θεραπεία με RTX [167]. Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης είναι σε συμφωνία και με αυτά των El Fassi *et al* [195] που παρατήρησαν ότι τα επίπεδα των ΑΘΑ (συγκεκριμένα TSI και anti-TPO αντισωμάτων) μειώνονταν σε ανάλογο βαθμό σε άτομα με GD ανεξαρτήτως της πρόσληψης ή όχι θεραπείας με RTX.

Πίνακας 21. (α) Μεταβολές θυρεοειδικών ορμονών και συσχέτιση με τη κλινική έκβαση της νόσου, (β) Επίπεδα TSH ορού κατά τη διάρκεια βαριάς κλινικής νόσου και πρόγνωση θυρεοειδικής νόσου (μεταφρασμένο από Economidou F et al, 2011) [191].

(α)

βαριά κλινική νόσος	T3	T4	TSH	κλινική συσχέτιση
οξεία φάση	↓	↑	~	βαρύτητα νόσου
χρόνια φάση	↓	↓	~/ ↓	φάση αποδρομής

(β)

	TSH (mU/L)	διάγνωση/πρόγνωση
μη ανιχνεύσιμη	<0.01	υπερθυρεοειδισμός ή EN*
ανιχνεύσιμη αλλά χαμηλή	>0.05 και <0.3	ευθυρεοειδισμός μετά τη φάση της ανάρρωσης
αυξημένη	<20	παροδικός (φάση ανάρρωσης) ή μόνιμος υποθυρεοειδισμός (σπανιότερα)
πολύ αυξημένη	>20	μόνιμος υποθυρεοειδισμός [#]

Επεξήγηση: *75% των ατόμων με EN και TSH<0.01 θα συνεχίσουν να έχουν υπερθυρεοειδισμό όταν αναρρώσουν πλήρως, [#]50% των ατόμων με TSH>20 θα εμφανίσουν μόνιμο υποθυρεοειδισμό μετά το πέρας της νόσου

Με αυτό τον τρόπο, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης τονίζουν τη σημασία χρήσης και άλλων διαγνωστικών μέσων, εκτός των βιοχημικών (ορμονικών και ανοσολογικών) θυρεοειδικών παραμέτρων, για την αναγνώριση πρώιμων σημείων ΑΘ. Αυτό είναι σημαντικό αφού η έγκαιρη διάγνωση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, κυρίως του υποθυρεοειδισμού, μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη συνολική νοσηρότητα ανεξαρτήτως από τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου [196]. Ιδιαίτερα για τις γυναίκες με ΡΑ και κλινικό υποθυρεοειδισμό, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται τουλάχιστον 4 φορές συγκριτικά με ευθυρεοειδικές γυναίκες που πάσχουν από ΡΑ [197]. Η χρήση του υπερηχογραφήματος θα μπορούσε θεωρητικά να βοηθήσει στο να ανιχνευθούν πρώιμες μεταβολές, ενδεικτικές μίας προϊούσας ΑΘ εξεργασίας, ειδικά αν ληφθεί υπόψη ότι διακυμάνσεις στη θυρεοειδική λειτουργία και/ή αυτοανοσία μπορεί να καταγραφούν σε άτομα διαφόρων ομάδων ακόμη και εν τη απουσία θυρεοειδικής νόσου. Έτσι, παρόλο ότι η υπερηχογραφική μελέτη συγκεκριμένων θυρεοειδικών δεικτών, η παρουσία των οποίων σε παθολογικά επίπεδα συνάδει με τη διάγνωση ΑΘ ακόμη και σε πρωϊμότερα στάδια της παραγωγής ΑΘΑ, οι μεταβολές των παραμέτρων θυρεοειδικής αγγείωσης και ηχογένειας που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη δεν συνοδεύτηκαν από αντίστοιχες αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία και/ή αυτοανοσία στη διάρκεια μίας σημαντικής περιόδου παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια 30 μήνες).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, καμία από τις βιολογικές θεραπείες που μελετήθηκαν δεν φαίνεται να επάγουν ΑΘ. Αυτό είναι ανεξάρτητο του μηχανισμού δράσης των θεραπειών σε κυτταρικό επίπεδο (INX: anti-TNFα, RTX: anti-CD20). Έτσι, προστίθενται σημαντικές πληροφορίες στη μελέτη των οργανο-ειδικών (θυρεοειδικών) επιδράσεων των βιολογικών θεραπειών, ειδικότερα

αν αυτές μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν μεταβολές στην ισορροπία και έκφραση των Th1/Th2 λεμφοκυττάρων, ευνοώντας με αυτό τον τρόπο την έκφραση ενός φαινοτύπου ΑΘ. Αυτό είναι σημαντικό αφού η επανεμφάνιση, αλλά και η επικράτηση, μίας εκ των δύο λεμφοκυτταρικών ομάδων μετά το πέρας της επίδρασης της βιολογικής θεραπείας μπορεί να αποτελέσει έναν από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες στη γένεση μίας ΑΘ διεργασίας. Το παραπάνω μπορεί να στηριχθεί τόσο από το υποθετικό μοντέλο των Nagayama et al [56] και τη προτεινόμενη «λεμφοκυτταρική αλλαγή» (“lymphocyte-switching”, Th1→Th2) που παρατηρείται σε άτομα με GD, όσο και από τη παρατήρηση των Coles et al [166] περί ταχείας ανάκαμψης των CD8 T-λεμφοκυττάρων που ευνοεί τη παθογένεια ΑΘ και GD. Έτσι, η παρούσα μελέτη συνδράμει στη κατανόηση των μηχανισμών που βοηθούν στην σταδιακή και χρόνια εξέλιξη των παρεγχυματικών εκείνων αλλαγών του θυρεοειδή που δυνητικά μπορεί να εξελιχθούν σε ΑΘ. Η κατανόηση αυτών των παθογενετικών αλλαγών, όπως της αυξημένης θυρεοειδικής αγγείωσης και υποηχογένειας, μπορεί να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας της ΑΘ, ακόμη και εν τη απουσία σημαντικών βιοχημικών και/ή κλινικών μεταβολών, ιδιαίτερα σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα όπου, δεδομένα, υπάρχει μία μεγαλύτερη τάση για την εμφάνιση ΑΘ.

Το φαινόμενο της αγγειογένεσης αποτελεί σημαντικό πυλώνα της παθογένειας και εξέλιξης των ρευματολογικών νοσημάτων, το οποίο οδηγεί σε μία διάχυτη, συστημακή φλεγμονώδη διεργασία [111, 113], πιθανώς με τη συμμετοχή και άλλων οργάνων-στόχων όπως ο θυρεοειδής αδένας. Αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF ορού, που μπορεί επίσης να παράγεται από τα θηλακιώδη θυρεοειδικά κύτταρα κατόπιν διεγέρσεως του TSH υποδοχέα [99], σχετίζονται με αυξημένες τιμές του δείκτη θυρεοειδικής αγγείωσης σε άτομα με μη θεραπευθείσα βρογχοκήλη HT ή

GD [100]. Βάσει του σχεδιασμού αυτής της μελέτης και εν τη απουσία βιοπτικού θυρεοειδικού υλικού, τα αποτελέσματα των ατόμων της ομάδας-1 με τη βαρύτερη, κλινικά, ρευματολογική νόσο η οποία αποδεικνύεται από το γεγονός της χρήσης βιολογικών θεραπειών, είχαν μία σημαντική διαφοροποίηση των παραμέτρων θυρεοειδικής αγγείωσης χωρίς σημαντική μεταβολή του θυρεοειδικού όγκου και/ή των επιπέδων TSH. Επιπλέον, η ελάττωση της ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος των ατόμων με ρευματολογικές νόσους (ομάδας-1, 2 και 3) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, αποτελεί πρόωμη ένδειξη ΑΘ (θετική και αρνητική προγνωστική αξία, 88.3% και 93%, αντίστοιχα) [24].

Παρόμοια αποτελέσματα, όσον αφορά τη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία, δημοσιεύθηκαν και από τους Salvi et al [167] σε μόλις 9 άτομα με GD και ΘΟ που παρακολούθηθηκαν για 75 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας με RTX. Στην ίδια μελέτη αναδείχθηκε ιδιαίτερα και το φαινόμενο της επανεμφάνισης των περιφερικών B-λεμφοκυττάρων μετά τη χορήγηση RTX σε άτομα με ΑΘ (GD) [167]. Αντιθέτως, οι Raterman et al [168], στηριζόμενοι στη μείωση των επιπέδων TSH ιδιαίτερα σε άτομα με ΑΘ και υποθυρεοειδισμό χωρίς θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο anti-TNFα παράγοντας (ADB) μπορεί να βελτιώσει τη θυρεοειδική λειτουργία μέσω καταστολής της γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης που εκλύεται από τον TNFα, και δυνητικά, μπορεί να εμπερικλείει και το θυρεοειδή (υποθετικός μηχανισμός).

Επιπλέον στη παρούσα εργασία μελετήθηκε για πρώτη φορά η βιολογική θεραπεία INX, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως σε άτομα με ανοσολογικά και μη νοσήματα, και ανήκει κι αυτή στη κατηγορία των anti-TNFα αποκλειστών. Με αυτό τον τρόπο καταγράφηκαν σημαντικά αποτελέσματα ως προς τη κατανόηση της θυρεοειδικής

αγγείωσης και μορφολογίας, ιδιαίτερα σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα, όπου δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες, και ακόμη περισσότερο όταν χορηγούνται βιολογικές θεραπείες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (INX ως anti-TNFα και RTX ως anti-CD20). Επίσης, η περίοδος παρακολούθησης της παρούσας μελέτης ήταν σαφώς μεγαλύτερη (διάμεση διάρκεια 30 μήνες, εύρος 24-40 μήνες) συγκριτικά με τις μελέτες των Salvi et al [167] και Raterman et al [168] (75 εβδομάδες και 6 μήνες, αντίστοιχα). Παράλληλα, η ταυτόχρονη μελέτη της επίδρασης του RTX βοήθησε στη καλύτερη κατανόηση της επίδρασης που μπορεί να έχει στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία η επανεμφάνιση των περιφερικών B-λεμφοκυττάρων, και αν αυτή μπορεί να συσχετισθεί με τις αγγειακές και μορφολογικές διαφοροποιήσεις που συνάδουν με πρώιμες μεταβολές, συμβατές με ΑΘ.

Στις ελλείψεις της παρούσας μελέτης, καταγράφονται η μη μελέτη θυρεοειδικών βιοψιών και ιστικών συγκεντρώσεων κυτταροκινών, καθώς και η μη καταγραφή κάποιου δείκτη ενεργότητας της ρευματολογικής νόσου, όπως DAS28 (Disease Activity Score 28) ή ACR (American College of Rheumatology score). Η διενέργεια βιοψιών του θυρεοειδή εμπεριείχε το κίνδυνο της αποθάρρυνσης ικανού αριθμού συμμετεχόντων στη μελέτη λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα της εξέτασης, ενώ παράλληλα η μελέτη ιστικών κυτταροκινών ήταν αδύνατη λόγω μη επαρκούς εργαστηριακής κάλυψης αλλά και κόστους. Οι δείκτες ενεργότητας της νόσου δεν ήταν διαθέσιμοι για όλους τους ασθενείς και γι'αυτό το λόγο δεν συμπεριελήφθησαν. Περαιτέρω μελέτες θα ήταν χρήσιμες ώστε να διευκρινισθούν τόσο οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της επανεμφάνισης των περιφερικών B-λεμφοκυττάρων στο θυρεοειδή, όσο και οι πιθανές επιδράσεις των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα.

Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι βιολογικές θεραπείες INX και RTX, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε άτομα με ρευματολογικές νόσους, συμπεριλαμβανομένου εκείνων με νέο-διαγνωσθείσα ΑΘ. Για πρώτη φορά μελετήθηκε παράλληλα, η θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία με παραμέτρους θυρεοειδικής αγγείωσης και μορφολογίας, ιδιαίτερα σε άτομα που έλαβαν βιολογικές θεραπείες και μάλιστα κατά τη διάρκεια μίας σημαντικής περιόδου παρακολούθησης 3 ετών. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, δεν κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και/ή αυτοανοσίας σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που λαμβάνουν τις συγκεκριμένες βιολογικές θεραπείες, τουλάχιστον για το διάστημα αυτό των 3 ετών, και σε αντιδιαστολή με προηγηθείσες κατευθυντήριες οδηγίες περί παρακολούθησης της θυρεοειδικής λειτουργίας σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με IFNα [45, 198]. Αυτό συνεισφέρει σημαντικά στη περίπλοκη θεραπεία και διαχείριση των ατόμων με ρευματολογικές νόσους, μειώνοντας πιθανώς τον αριθμό και το κόστος των παραπάνω εξετάσεων, αλλά και τη φυσική και ψυχική ταλαιπωρία των ατόμων. Η υπερηχογραφική μελέτη του θυρεοειδούς μπορεί να αποτελέσει μία αξιόπιστη, μη επεμβατική και οικονομικά συμφέρουσα λύση για την αναγνώριση ατόμων με προδιάθεση στην εμφάνιση ΑΘ, και μάλιστα σε πρώιμο στάδιο, η κλινική όμως σημασία αυτών των ευρημάτων μένει να καθορισθεί.

Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ορίζεται η οργανο-ειδική εκείνη εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου η οποία έχει ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένα η οποία μπορεί να εκφρασθεί ως υπολειτουργία, υπερλειτουργία ή ακόμη και συνδυασμό των δύο αυτών καταστάσεων. Είναι η συχνότερη οργανο-ειδική αυτοάνοση νόσος η οποία μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια και άλλων κλινικών, αυτοάνοσων συνδρόμων, ιδιαίτερα δε συνυπάρχει με ρευματολογικές παθήσεις, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος και το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. Η διάγνωση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας βασίζεται στην κλινική παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων ενδεικτικών υπό- ή υπερθυρεοειδισμού, στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και ειδικών θυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό, αλλά και στην υπερηχογραφική μελέτη του θυρεοειδή αδένα. Η παρουσία υποηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος, αλλά και η καταγραφή ποσοτικών υπερηχογραφικών δεικτών αγγείωσης του θυρεοειδούς (μέγιστη συστολική ταχύτητα αιμάτωσης της αριστερής κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας και ο δείκτης αγγείωσης του αριστερού θυρεοειδικού λοβού), δύνανται να συμβάλλουν σημαντικά στη μελέτη της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Η χρήση των βιολογικών θεραπειών στη σύγχρονη θεραπευτική αυτοάνοσων ρευματολογικών παθήσεων είναι ευρέως διαδεδομένη. Ταυτόχρονα, είναι γνωστό ότι βιολογικές θεραπείες, όπως η ιντερφερόνη-α και το anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα Campath-1H, επάγουν θυρεοειδική αυτοανοσία και μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία. Τα παραπάνω καθιστούν απαραίτητη την ανάγκη επαρκούς μελέτης της επίδρασης των βιολογικών αντι-ρευματικών θεραπειών στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία τόσο λόγω της ευρείας χρήσης των θεραπειών αυτών όσο και λόγω της έλλειψης στοιχείων από έρευνες επαρκούς διάρκειας και κατάλληλου σχεδιασμού με τη χρήση ομάδων μαρτύρων για σύγκριση. Σε αυτά προστίθεται και το επιστημονικό ενδιαφέρον της έγκαιρης διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας με τη χρήση του υπερηχογραφήματος, για την οποία δεν

υπάρχουν δεδομένα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη συγκεκριμένη ομάδα ατόμων με ρευματολογικά νοσήματα που έχουν αυξημένη προδιάθεση για την ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδικής φλεγμονής.

Στη μελέτη (συνολικός χρόνος παρακολούθησης: διάμεση διάρκεια 30 μήνες, εύρος 24-40 μήνες) συμμετείχαν 134 άτομα χωρισμένα σε 4 ομάδες: *ομάδα-1*, 36 άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες (16 infliximab και 16 rituximab, χωρίς να έχουν λάβει αντίστοιχη θεραπεία στο παρελθόν) *ομάδα-2*, 28 άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που λαμβάνουν άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, εκτός βιολογικών *ομάδα-3*, 21 άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που δεν λαμβάνουν οποιαδήποτε αγωγή, συμπεριλαμβανομένου στεροειδών, και *ομάδα-4*, 49 υγιής εθελοντές χωρίς προηγούμενο ιστορικό ρευματολογικών παθήσεων ή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας που παρακολουθούνταν για δυσλιπιδαιμία και οστεοπόρωση. Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε τακτικός τριμηνιαίος ή εξαμηνιαίος κλινικός έλεγχος με μέτρηση θυρεοειδικών ορμονών (θυρεοειδοτρόπου και ελεύθερου κλάσματος θυροξίνης) και θυρεοειδικών αντισωμάτων, καθώς και υπερηχογραφικός έλεγχος.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι ανεξαρτήτως του υποκείμενου ρευματολογικού νοσήματος και της παρουσίας ή μη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (σε αυτή τη περίπτωση νεο-διαγνωσθείσας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας), οι βιολογικοί αντι-ρευματικοί παράγοντες infliximab και rituximab, δεν φαίνεται να προκαλούν μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας και/ή επαγωγή θυρεοειδικής αυτοανοσίας, κατά τη διάρκεια μίας σημαντικής περιόδου παρακολούθησης (διάμεσης διάρκειας 30 μηνών), σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα που έλαβαν τις συγκεκριμένες θεραπείες. Τα παραπάνω φαίνεται να ισχύουν ανεξαρτήτως του μηχανισμού δράσης κάθε μιας από τις υπό μελέτη βιολογικές θεραπείες. Ταυτόχρονα, καμία διαφοροποίηση στα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε ακόμη και όταν μελετήθηκαν ξεχωριστά τα άτομα που ελάμβαναν θεραπεία συντήρησης με

στεροειδή, αλλά και όταν η ανάλυση έγινε για τα άτομα της κάθε ομάδας μεταξύ αρχής και τέλους της μελέτης. Η μελέτη αυτή, επίσης, επιβεβαιώνει το υψηλό ποσοστό παρουσίας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (συγκεκριμένα θυρεοειδίτιδας Hashimoto) σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα (19-25%, ομάδες 1, 2 και 3) χωρίς ιστορικό θυρεοειδικής νόσου. Παρολαυτά, καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή τόσο σε επίπεδο θυρεοειδικών ορμονών, αλλά και θυρεοειδικών αντισωμάτων, δε παρατηρήθηκε στο τέλος της μελέτης, ακόμα και στα άτομα με νεο-διαγνωσθείσα αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Δύο μόνον άτομα παρουσίασαν μία οριακή ορομετατροπή (αντι-θυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (ποσοστό ορομετατροπής 1.5%), χωρίς όμως αυτό να συνδέεται με οποιαδήποτε βιοχημική και/ή κλινική μεταβολή.

Επίσης, η μελέτη αυτή προσθέτει νέες πληροφορίες στη καταγραφή υπερηχογραφικών παραμέτρων ενδεικτικών αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, όπως της θυρεοειδικής αγγείωσης (μέγιστη συστολική ταχύτητα αριστερής κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας και δείκτης αγγείωσης αριστερού λοβού) και της ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος σε άτομα με ρευματολογικά νοσήματα (ομάδες 1, 2 και 3). Μόνο η μεταβολή της μέγιστης συστολικής ταχύτητας της αριστερής κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας στα άτομα της ομάδας-1 παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές της μελέτης. Τα άτομα που έλαβαν βιολογικές θεραπείες (ομάδα-1), εκτός της αυξημένης θυρεοειδικής αγγείωσης (μέγιστη συστολική ταχύτητα αριστερής κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας και δείκτης αγγείωσης αριστερού λοβού), εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική επιδείνωση των επιπέδων ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος (υποηχογένεια). Αν και οι δύο αυτές υπερηχογραφικές παράμετροι θεωρούνται ότι αποτελούν πρώιμες μεταβολές ενδεικτικές αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, περαιτέρω παρακολούθηση και μελέτη απαιτείται για να αναδείξει τη κλινική τους σημασία.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ 1

M Kaklamanos, D Thomas, D Pikazis, G Kaltsas

Thyroid-specific changes following treatment with biological therapies in patients with rheumatic diseases

Endocrine 2015; 50: 146-153 (IF: 3.878)

Abstract

Biological anti-rheumatic agents (BAA) may induce autoimmune phenomena. Evidence on thyroid-specific effects of these agents is relatively limited. We studied prospectively, over 3 years, 36 rheumatic patients treated with BAA (18 Infliximab and 18 Rituximab) and no prior exposure to biological therapies (group-1), with respect to their thyroid function, thyroid antibody titers, and thyroid ultrasonographic parameters, such as left inferior thyroid artery peak systolic velocity (ITA PSV), left thyroid lobe vascularity index (TL VI), and echogenicity. Twenty-eight rheumatic patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or glucocorticoids (group-2), 21 rheumatic patients not receiving any treatment (group-3), and 49 healthy individuals (group-4) were used for comparison. Thyroid function and autoantibody titers were not significantly altered at any stage irrespectively of the administered BAA, previously unknown autoimmune thyroid disease (AITD) status, and/or concomitant treatment with glucocorticoids. Left ITA PSV was significantly increased in group-1 patients (mean±SD start: 25.5±14.1 cm/s vs. end: 29.8±11.1 cm/s, p=0.038 and p=0.001, respectively). Six group-1, 7 group-2, and 3 group-3 patients developed reduced thyroid echogenicity during follow-up (start: p=0.003 and end: p=0.001). Left ITA PSV, left TL VI, and echogenicity changes were not related to alterations in thyroid volume, thyrotropin hormone levels, and/or underlying AITD. Infliximab and Rituximab do not cause

any alterations in thyroid function and/or autoimmunity, even in patients with previously undiagnosed AITD. Elevated left ITA PSV and reduced thyroid echogenicity may be early features signaling progression to AITD in patients treated with BAA.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ 2

M Kaklamanos, D Thomas, D Pikazis, S Christaki, G Kaltsas

The effect of rituximab in thyroid function and autoimmunity

Thyroid 2013; 23: 1044-1045 (IF: 4.493)

Γράμμα στον Εκδότη (Letter to the Editor)-Δεν υπάρχει περίληψη διαθέσιμη.

- Οι βιολογικές αντι-ρευματικές θεραπείες, infliximab και rituximab, φαίνεται ότι δεν επάγουν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και/ή μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία τουλάχιστον για το χρόνο διάρκειας της παρούσας μελέτης (συνολικός χρόνος παρακολούθησης: διάμεση διάρκεια 30 μήνες, εύρος 24-40 μήνες).
- 19-25% των ατόμων με ρευματολογικά νοσήματα που συμμετείχαν στη μελέτη διεγνώσθησαν με, προηγουμένως άγνωστη, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto).
- Το ποσοστό ορομετατροπής των θυρεοειδικών αντισωμάτων για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν 1.5%. Μόλις 2 άτομα παρουσίασαν μία οριακή ορομετατροπή (αντι-θυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, χωρίς όμως αυτό να συνδέεται με οποιαδήποτε βιοχημική και/ή κλινική μεταβολή.
- Οι μεταβολές στη μέγιστη συστολική ταχύτητα της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας (στατιστικά σημαντικές), στο δείκτη αγγείωσης του αριστερού λοβού (μη στατιστικά σημαντικές) και στην θυρεοειδική υποηχογένεια (στατιστικά σημαντικές), που καταγράφηκαν στα άτομα με ρευματολογικά νοσήματα υπό βιολογικές θεραπείες, πιθανώς να συνάδουν με πρώιμες αλλαγές αυτοάνοσης θυρεοειδικής φλεγμονής. Περαιτέρω παρακολούθηση και μελέτη απαιτείται για να αναδειχθεί η κλινική σημασία αυτών των χαρακτηριστικών.
- Οι βιολογικές αντι-ρευματικές θεραπείες, infliximab και rituximab, φαίνεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια και χωρίς να είναι απαραίτητη η κλινικο-εργαστηριακή παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας, τουλάχιστον για το διάστημα παρακολούθησης που καταγράφηκε από τη παρούσα μελέτη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brent GA, Larsen PR, Davies PF. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 11th edn. Saunders-Elsevier: Philadelphia, 2008; 377-409.
2. Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. N Engl J Med 1991; 325: 278-279.
3. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 397-409.
4. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Current concepts: Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348: 2646-2655.
5. Vanderpump MPJ, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community. A twenty year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 55-68.
6. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99: 39-51.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34: 77-83.
8. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. Arch Intern Med 2002; 162: 773-779.
9. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid

- Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 311-316.
10. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70-72.
 11. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 454-456.
 12. D'Arbonneau F, Ansart S, LeBerre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 804-809.
 13. Antonelli A, Sedie A, Fallahi P, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2026-2028.
 14. Dent GR, Edward OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 215-219.
 15. Baker JR Jr, Miller FW, Steinberg AD, Burman KD. Thyroid stimulating and thyrotrophin binding-inhibitory immunoglobulin activity in patients with systemic lupus erythematosus having thyroid function abnormalities. *Thyroid* 1991; 1: 229-234.
 16. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 321-330.
 17. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zeron Mdel P, Garcia-Carrasco M, Escarceqa RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1601-1606.

18. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-165.
19. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1159-1161.
20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-1235.
21. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.
22. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1253-1259.
23. Takasu N, Naka M, Mori T, Yamada T. Two types of thyroid function-blocking antibodies in autoimmune atrophic thyroiditis and transient neonatal hypothyroidism due to maternal IgG. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 345-355.
24. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251-259.
25. Banaka I, Thomas D, Kaltsas G. Value of the left inferior thyroid artery peak systolic velocity in diagnosing autoimmune thyroid disease. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 1969-1978.

26. Banaka I, Kaltsas G, Antoniou S, et al. Prognostic value of vascularity index for the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *JBR-BTR* 2011; 94: 185-190.
27. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 452-456.
28. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 339-344.
29. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 1-9.
30. Hall R, Owen SG, Smart GS. Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. *Lancet* 1964; ii: 187-188.
31. Bech K, Lumholtz B, Nerup J, Thomson M, Platz P, Ryder LP. HLA antigens in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 86: 510-516.
32. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 551-555.
33. Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M, et al. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999; 9: 279-283.
34. Bagchi N, Brown TR, Sundick RS. Thyroid cell injury is an initial event in the induction of autoimmune thyroiditis by iodine in obese strain chickens. *Endocrinology* 1995; 136: 5054-5060.

35. Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, Vladut-Talor M, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 297-302.
36. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 97-103.
37. Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 67-72.
38. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254.
39. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 594-598.
40. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
41. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-913.
42. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 1988; 318: 1557-1563.
43. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 635-642.

44. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2 α . *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 587-593.
45. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661-672.
46. Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 657-661.
47. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399-403.
48. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 922-926.
49. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44: 110-114.
50. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101: 482-487.
51. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1925-1929.

52. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 743-749.
53. Corssmit EP, de Metz J, Sauerwein HP, Romijn JA. Biologic responses to IFN-alpha administration in humans. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 1039-1047.
54. Krause I, Valesini G, Scrivo R, Shoenfeld Y. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. *Am J Med* 2003; 115: 390-397.
55. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4138-4144.
56. Nagayama Y, Mizuguchi H, Hayakawa T, Niwa M, McLachlan SM, Rapoport B. Prevention of autoantibody-mediated Graves'-like hyperthyroidism in mice with IL-4, a Th2 cytokine. *J Immunol* 2003; 170: 3522-3527.
57. Caraccio N, Giannini R, Cuccato S, et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter, and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1156-1162.
58. Yamazaki K, Kanaji Y, Shizume K, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of ¹²⁵I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1439-1441.
59. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon- α -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma. *Cancer* 2008; 112: 982-994.
60. Strieder TG, Wenzel BE, Prummel MF, Tijssen JG, Wiersinga WM. Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia Enterocolitica* virulence

- proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 278-282.
61. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 15-19.
 62. Ruwhof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001; 11: 427-436.
 63. Voorbij HA, Kabel PJ, de Haan M, et al. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 9-22.
 64. Sospedra M, Obiols G, Babi LF, et al. Hyperinducibility of HLA class II expression of thyroid follicular cells from Graves' disease. A primary defect? *J Immunol* 1995; 154: 4213-4222.
 65. Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldman M. Interferon- γ induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Clin Exp Immunol* 1985; 61: 265-273.
 66. Battifora M, Pesce G, Paolieri F, et al. B7-1 co-stimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, but not in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4130-4139.
 67. Kemp EH, Metcalfe RA, Smith KA, Woodroffe MN, Watson PF, Weetman AP. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 207-213.
 68. Nagata S, Goldstein P. The Fas death receptor. *Science* 1995; 267: 1449-1456.
 69. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science* 1997b; 276: 111-113.

70. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, et al. Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2199-2203.
71. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2002; 168: 2470-2474.
72. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 1996; 137: 3163-3169.
73. Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid dysfunction? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:1-11.
74. Arscott PL, Baker JR Jr. Short analytical review. Apoptosis and thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87: 207-217.
75. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995; 20: 231-236.
76. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its' ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275: 960-963.
77. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 383-388.
78. Martinez-Lorenzo MJ, Alava MA, Anel A, Pineiro A, Naval J. Release of preformed Fas ligand in soluble form is the major factor for activation-induced death of Jurkat T cells. *Immunology* 1996; 89: 511-517.

79. Giordano C, Richiusa P, Bagnasco M, et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 233-244.
80. Talanian RV, Yang X, Turbov J, et al. Granule-mediated killing: pathways for granzyme B-initiated apoptosis. *J Exp Med* 1997; 186: 1323-1331.
81. Tandon N, Yan SL, Morgan BP, Weetman AP. Expression and function of multiple regulators of complement activation in autoimmune thyroid disease. *Immunology* 1994b; 81: 643-647.
82. Tanimoto C, Hirakawa S, Kawasaki H, Hayakawa N, Ota Z. Apoptosis in thyroid diseases: a histochemical study. *Endocr J* 1995; 42: 193-201.
83. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1: 483-488.
84. Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, Alcalde L, Pujol-Borrell R, Jaraquemada D. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3290-3302.
85. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxoedema. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 434-439.
86. Nagayama Y, Mizuguchi H, Hayakawa T, Niwa M, McLachlan SM, Rapoport B. Prevention of auto-antibody-mediated Graves' like hyperthyroidism in mice with IL-4, a Th2 cytokine. *J Immunol* 2003; 170: 3522-3527.

87. Guyton AC, Hall JE. Thyroid metabolic hormones. In: Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of medical physiology, 11th ed. Saunders-Elsevier: Philadelphia, 2006; 931-932.
88. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-660.
89. Chen JX, Chen Y, DeBusk L, Lin W, Lin PC. Dual functional roles of Tie-2/angiopoietin in TNF- α -mediated angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H187-H195.
90. Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 2000; 166: 475-480.
91. Patel VA, Hill DJ, Eggo MC, Sheppard MC, Becks GP, Logan A. Changes in the immunohistochemical localisation of fibroblast growth factor-2, transforming growth factor- β 1 and thrombospondin-1 are associated with early angiogenic events in hyperplastic rat thyroid. *J Endocrinol* 1996; 148: 485-499.
92. Mak W, Eggo M, Burrow G. Thyrotropin regulation of plasminogen activator activity in primary cultures of ovine thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 633-640.
93. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung D. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13: 18-32.
94. Carmeliet P, Collen D. Molecular analysis of blood vessel formation and disease. *Am J Physiol* 1997; 273: H2091-H2104.
95. Viglietto G, Romano A, Manzo G, et al. Upregulation of the angiogenic factors PIGF, VEGF, and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene* 1997; 15: 2687-2698.

96. Klein M, Picard E, Vignaud J-M, et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1999; 161: 41-49.
97. Wang JF, Milosveski V, Schramek C, Fong GH, Becks GP, Hill DJ. Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *J Endocrinol* 1998; 157: 5-12.
98. Soh E, Duh Q, Sobhi S, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3741-3747.
99. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, et al. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Graves' immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the thyroid rat in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96: 1295-1302.
100. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3908-3912.
101. Connors JM, Huffman LJ, Hedge GA. Effects of thyrotropin on vascular conductance of the thyroid gland. *Endocrinology* 1988; 122: 921-929.
102. Wollman SH, Herveg JP, Zeligs JD, Ericson LE. Blood capillary enlargement during the development of thyroid hyperplasia in the rat. *Endocrinology* 1978; 103: 2306-2314.
103. Figueroa-Vega N, Sanz-Cameno P, Moreno-Otero R, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. Serum levels of angiogenic molecules in autoimmune thyroid diseases and their correlation with laboratory and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1145-1153.

104. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp Cell Res* 2006; 312: 630-641.
105. Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11205-11210.
106. Bidey SP, Hill DJ, Eggo MC. Growth factors and goitrogenesis. *J Endocrinol* 1999; 160: 321-332.
107. Aust G, Hofmann A, Laue S, Rost A, Kohler T, Scherbaum W. Human thyroid carcinoma cell lines and normal thyrocytes: expression and regulation of matrix metalloproteinase-1 and tissue matrix metalloproteinase inhibitor-1 messenger-RNA and protein. *Thyroid* 1997; 7: 713-724.
108. Colin IM, Nava E, Toussaint D, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation. *Endocrinology* 1995; 136: 5283-5290.
109. Pedram A, Razandi M, Hu R-M, Levin E. Vasoactive peptides modulate vascular endothelial cell growth factor production and endothelial cell proliferation and invasion. *J Biol Chem* 1997; 272: 17097-17103.
110. Liu J, Wang X, Yang X, Yan Q, Wang S, Han W. Investigating the role of angiogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24: 621-627.
111. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: S81-S90.
112. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002; 4: R11.

113. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: S3 pp 1-9.
114. Salcedo X, Medina J, Sanz-Cameno P, et al. The potential of angiogenesis soluble markers in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 696– 701.
115. Sanz-Cameno P, Martin-Vilchez S, Lara-Pezzi E, et al. Hepatitis B virus promotes angiopoietin-2 expression in liver tissue: role of HBV x protein. *Am J Pathol* 2006; 169:1215–1222.
116. Scott BB, Zaratina PF, Colombo A, Hansbury MJ, Winkler JD, Jackson JR. Constitutive expression of angiopoietin-1 and -2 and modulation of their expression by inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Rheumatol* 2002; 29: 230–239.
117. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12: 235–239.
118. Markham T, Mullan R, Golden-Mason L, et al. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1003–1012.
119. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
120. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of

- care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.
121. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
 122. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1381-1392.
 123. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf.)* 2011; 50: 2311-2313.
 124. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-229.
 125. Woolacott N, Bravo-Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-239.
 126. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 612-627.
 127. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD008794.
 128. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601–609.
 129. Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther* 2003; 1: 38–48.

130. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18: 465–471.
131. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti- infliximab IgE and non- IgE antibodies and induction of infusion- related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657–661.
132. Brennan PJ, Rodriguez-Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1259–1266.
133. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab- induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α - 1, 3- galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109–1117.
134. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 250–256.
135. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, et al. The frequency of anti- infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology (Oxf)* 2013; 52: 1245–1253.
136. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long- term follow- up. *JAMA* 2011; 305: 1460–1468.
137. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2365–2373.
138. Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, Ramirez F, Jahreis A, Schleypen J. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: Evaluation of an

- antidrug antibody ELISA using clinical adverse event- driven immunogenicity testing. *Clin Ther* 2010; 32: 1597–1609.
139. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open- label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti- infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1021–1028.
140. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time- dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914–1920.
141. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti- tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty- four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–2806.
142. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long- term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5- year follow- up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 72: 1496–1502.
143. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2968–2974.
144. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum* 2010; 39: 327–346.
145. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti- tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008; 35: 1944–1949.

146. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkins lymphoma: a randomised trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-853.
147. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M, et al. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 56-64.
148. Salmon- Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug- specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti- TNF therapy reported to the 3- year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 616–623.
149. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ. Non- infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50: 2297–2305.
150. Lateef O, Shakoore N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 723–730.
151. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 1119-1136.
152. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti- TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta- analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–2285.
153. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 926–934.

154. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1608–1618.
155. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 188-193.
156. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M, et al. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 56-64.
157. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 403-407.
158. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist- induced lupus- like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF α antagonists. *Int J Dermatol* 2011; 50: 619–625.
159. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti- tumour necrosis factor α therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:545–551.
160. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double- stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α : findings in open- label and randomized placebo- controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2383–2390.
161. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
162. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taieb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon- α in psoriasiform eruptions

- associated with antitumour necrosis factor- α treatments. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1081–1088.
163. Diaz JC, Vallejo S, Canas CA. Drug-induced lupus in anti-TNF-alpha therapy and its treatment with rituximab. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3315-3317.
164. Coles A, Wing M, Smith S, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1691-1695.
165. Rotondi M, Oliviero A, Profice P, et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 748-752.
166. Coles A, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 296-304.
167. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33-40.
168. Raterman HG, Jansen A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol* 2011; 38: 247-251.
169. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Organ-specific autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a prospective long-term follow-up. *Autoimmunity* 2008; 41: 87-91.
170. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006; 26: 209-214.
171. Elkayam O, Burke M, Vardinon N, et al. Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients during treatment with infliximab. *Autoimmunity* 2005; 38: 155-160.

172. Tsokos GC. B cells be gone-B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2546-2548.
173. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3580-3590.
174. Armengol MP, Juan M, Lucas-Martin A, et al. Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen-specific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers. *Am J Pathol* 2001; 159: 861-873.
175. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511-517.
176. Vitti P, Rago T, Barbesino G, et al. Thyroiditis: clinical aspects and diagnostic imaging. *Rays* 1999; 24: 301-314.
177. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al: The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 547-552.
178. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, et al. Color flow Doppler sonography in Graves' disease: "thyroid inferno". *Am J Roentgenol* 1988; 150: 781-784.
179. Muller HW, Schroder S, Schneider C, Seifert G. Sonographic tissue characterization in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 706-710.
180. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 79: 209-213.

181. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol* 2000; 36: 5-10.
182. Bennedbaek FN, Hegedus L. The value of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis. *Thyroid* 1997; 7: 45-50.
183. Ying M, Ng DK, Yung DM, Lee ES. A semi-quantitative approach to compare high-sensitivity power Doppler sonography and conventional power Doppler sonography in the assessment of thyroid vascularity. *Thyroid* 2009; 19: 1265-1269.
184. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, et al. Thyroid blood flow evaluation by color flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 857-861.
185. Baker JR, Saunderson MB, Wartofsky L, Tseng YC, Burman KD. Seronegative Hashimoto thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. *Ann Intern Med* 1988; 108: 26-30.
186. Butler WT, Rossen RD. Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest* 1973; 52: 2629-2640.
187. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al., The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
188. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.

189. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, Ohsawa N. Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3257–3260.
190. L. Wartofsky, K.D. Burman. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the « Euthyroid Sick Syndrome». *Endocr Rev* 1982; 3: 164–217.
191. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 117-124.
192. Levy J, Barnett EV, MacDonald NS, Klinenberg JR. Altered immunoglobulin metabolism in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1970; 49: 708–715.
193. Xie LD, Gao Y, Li MR, Lu GZ, Guo XH. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 172–176.
194. Jansson R, Thompson P, Clark F, McLachlan S. Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 80–86.
195. El Fassi D, Nielsen C, Bonnema S, Hasselbalch H, Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody Rituximab in Grave's disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1769–1772.
196. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011; 21: 837-843.

197. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, Simsek S, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 229-232.
198. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-a-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma. *Cancer* 2008; 112: 982–994.