



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

Θυρεοειδής Αδένας: Ενδοκρινολογική Προσέγγιση

Μαρίνα Μιχαλάκη
Ενδοκρινολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια «Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας»
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
e-mail: mixmar@upatras.gr

Θέματα που θα μας απασχολήσουν

- Ιστορική αναδρομή
- Εμβρυολογία & ανατομία του θυρεοειδούς αδένα
- Φυσιολογία της θυρεοειδικής λειτουργίας
- Ιώδιο
- Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένα

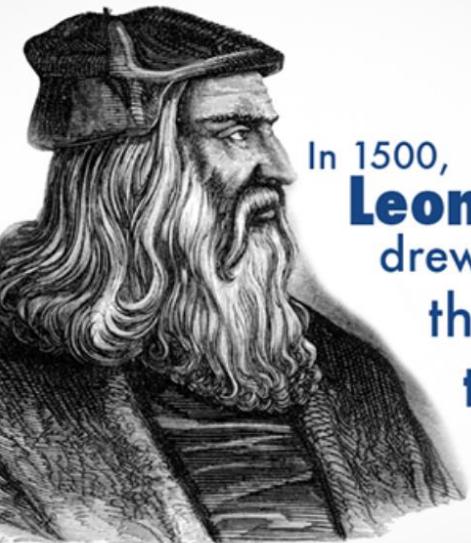
Υπο-Υπερθυρεοειδισμός

θυρεοειδιδίτιδες

Όζος θυρεοειδούς

Καρκίνος θυρεοειδούς

Ιστορική αναδρομή

A black and white engraving-style portrait of Leonardo da Vinci, showing him from the chest up, wearing a beret and a textured coat. He is looking slightly to his left.

In 1500,
Leonardo da Vinci
drew what is thought to be
the first depiction of
the thyroid

► *The History of Medicine*

 ColumbiaDoctors
Department of Surgery

Leonardo Da Vinci (1452–1519): 1^η απεικόνιση Θυρεοειδούς

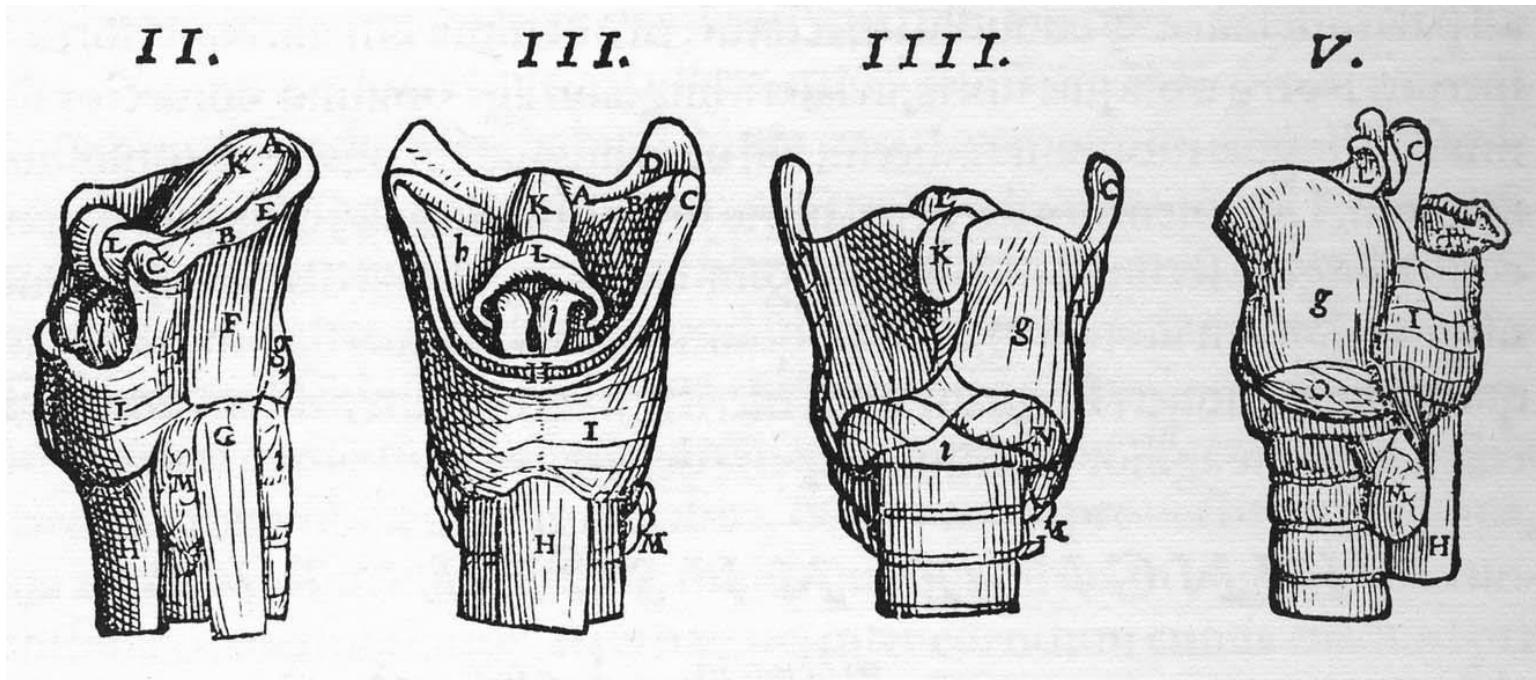


Trachea, esophagus, organs of voice
– Anat. Ms. A, fol. 3 r



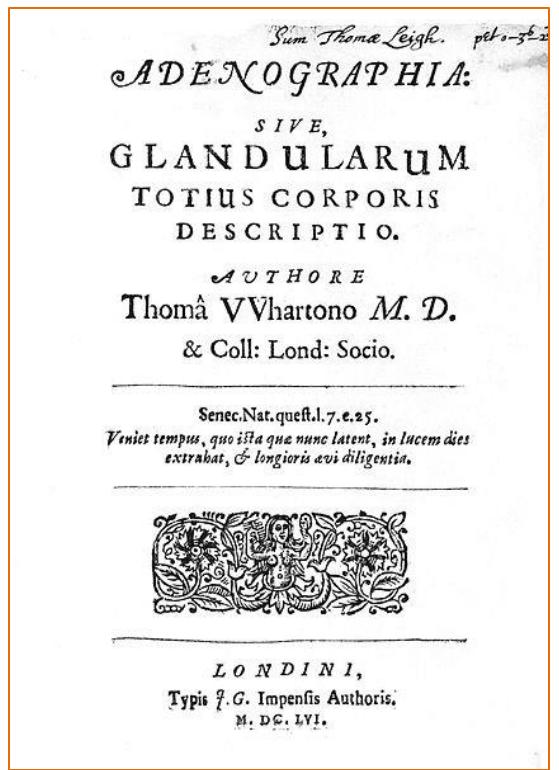
Fig. 1. A drawing of the larynx and thyroid gland thought to represent the first depiction of the thyroid gland. The gland is likely a nonhuman thyroid.

Andreas Vesalius: 1^η ανατομική περιγραφή του θυρεοειδούς στο βιβλίο του
«De Humani Corporis Fabrica»
(published in 1543 with another edition in 1555).

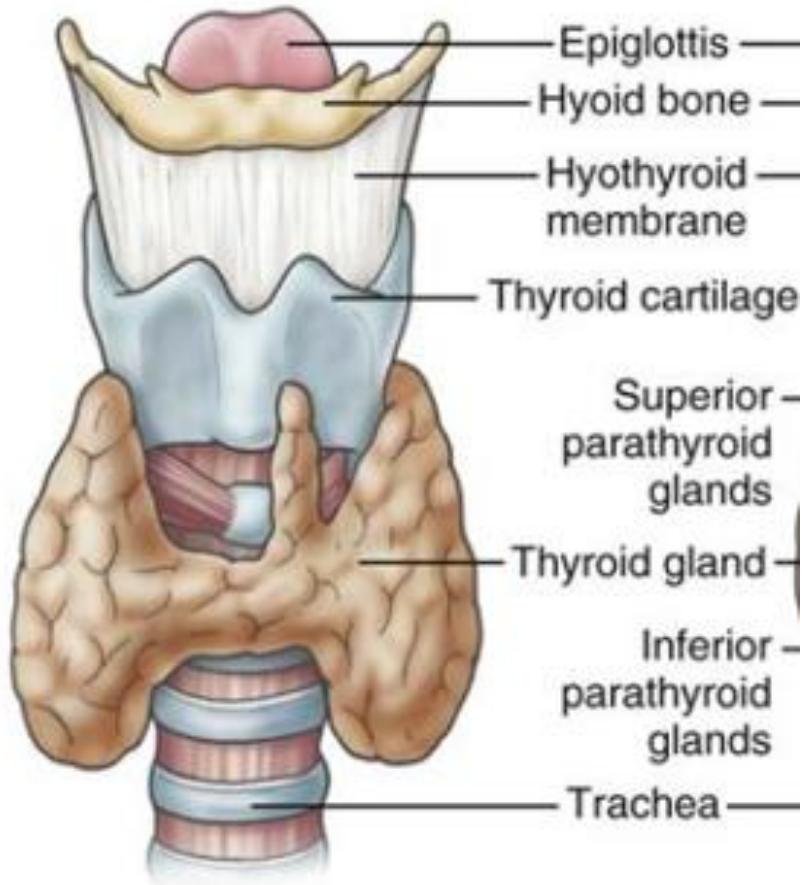


Thyroid gland from the **Fabrica**. Note the globular, non-human appearance of the thyroid gland labeled m.

Thomas Wharton: ο 1^{ος} που ονόμασε τον αδένα, «θυρεοειδή» (επειδή βρισκόταν δίπλα στον θυρεοειδή χόνδρο. Ο χόνδρος έμοιαζε με "θυρεό" -μεγάλη αρχαιοελληνική ασπίδα) και τον περιέγραψε ανατομικά και λειτουργικά, στο βιβλίο του *Adenographia* (1656).



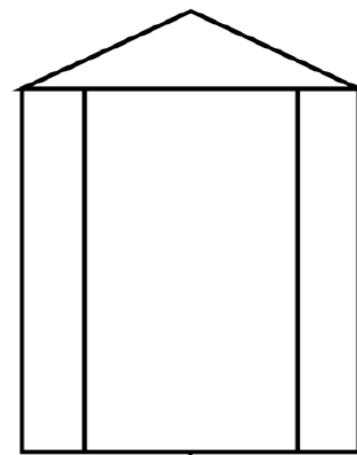
ANTERIOR



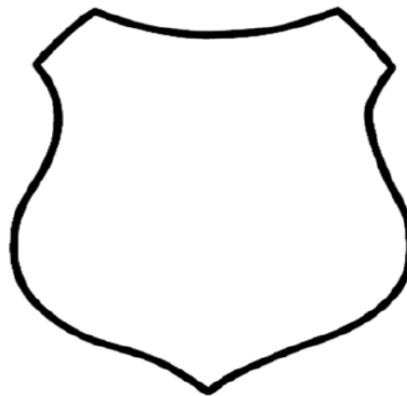
Θυρεοειδής: Ετυμολογία

Η λέξη «θυρεοειδής» (θυρεός + είδος) είναι επίθετο που σημαίνει ότι κάτι έχει σχήμα θυρεού. Ο «θυρεός» αναφέρεται σε ασπίδα με σχήμα επιμήκους πόρτας (θύρα). Κατά τον Μεσαίωνα, η λέξη «θυρεός» απέκτησε και την έννοια του εθνόσημου. Δεν είναι απολύτως σαφές αν η ονομασία του θυρεοειδούς αναφέρεται στο σχήμα του αδένα ή στον χόνδρο που βρίσκεται πάνω από αυτόν

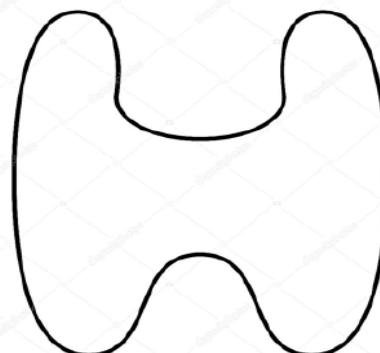
Figure 1. Schematic representation of thyra (door), thyreos (shield, emblem) and the thy(r)eoid gland



Thýra (door)
Thýroid (door-shaped)



Thyreós (shield, emblem)
Thyreóid (shield-shaped)



Thyr(e)oïd gland

Thyroid or thyreoid?

It can be assumed that anatomists and physicians of the time perceived the word as directly derived from *thýra* "door," rather than from *thyreós*. This led to coining the term thyroid instead of the etymologically accurate term “thyreoid”.

The Thyroidologist

Issue 2, Winter 2022

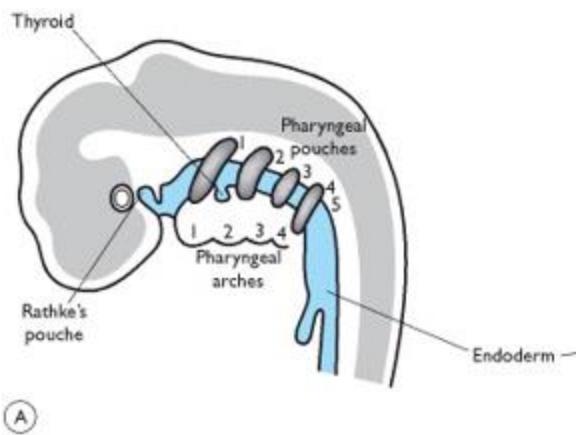


The Magazine of the European Thyroid Association

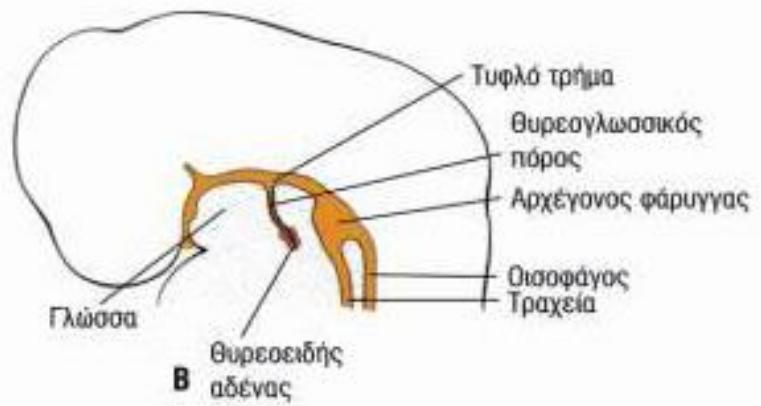
Issue 2, Winter 2022

Εμβρυολογική προέλευση του θυρεοειδούς αδένα

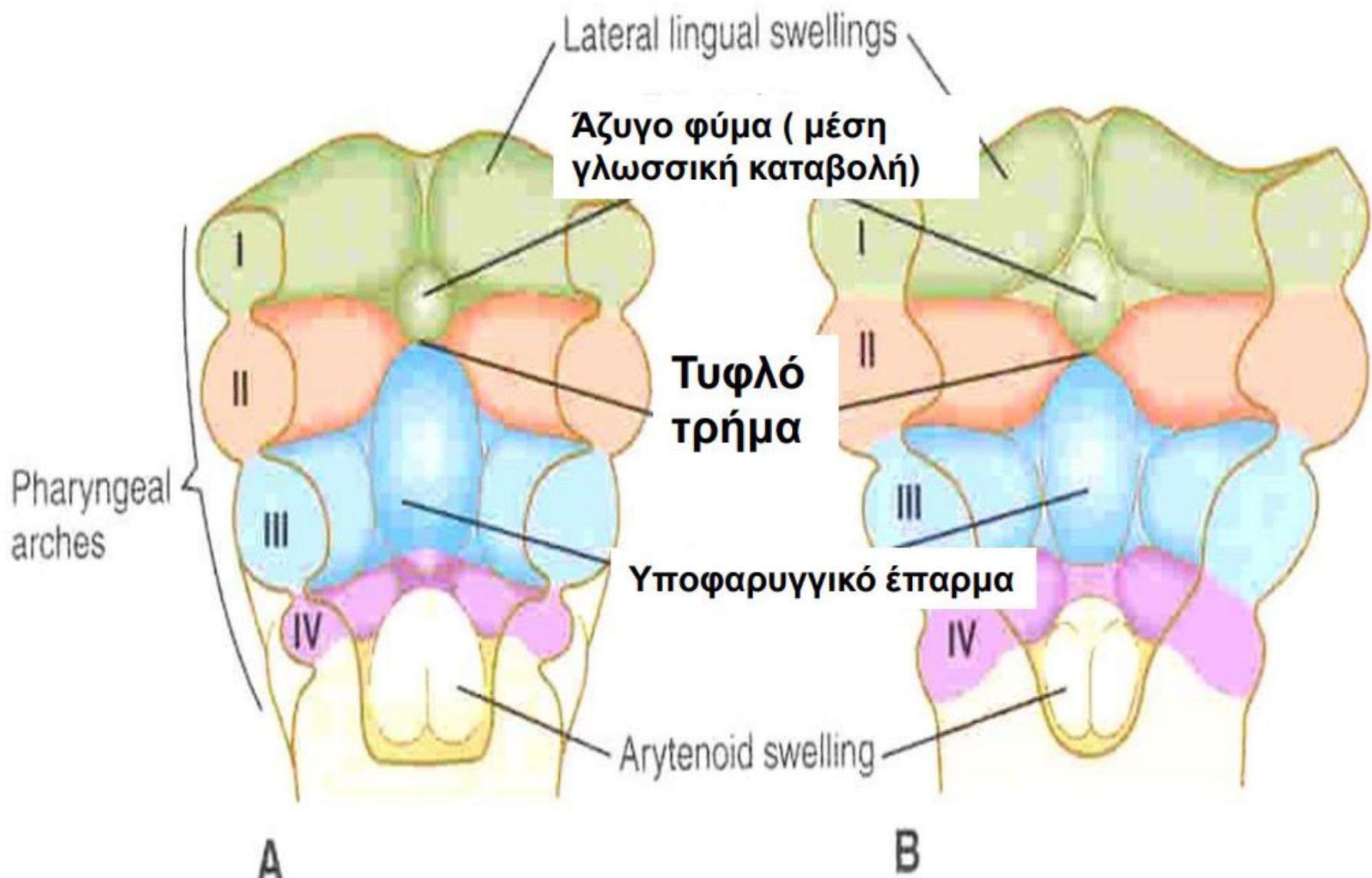
4η εμβρυική εβδομάδα



7η εμβρυική εβδομάδα

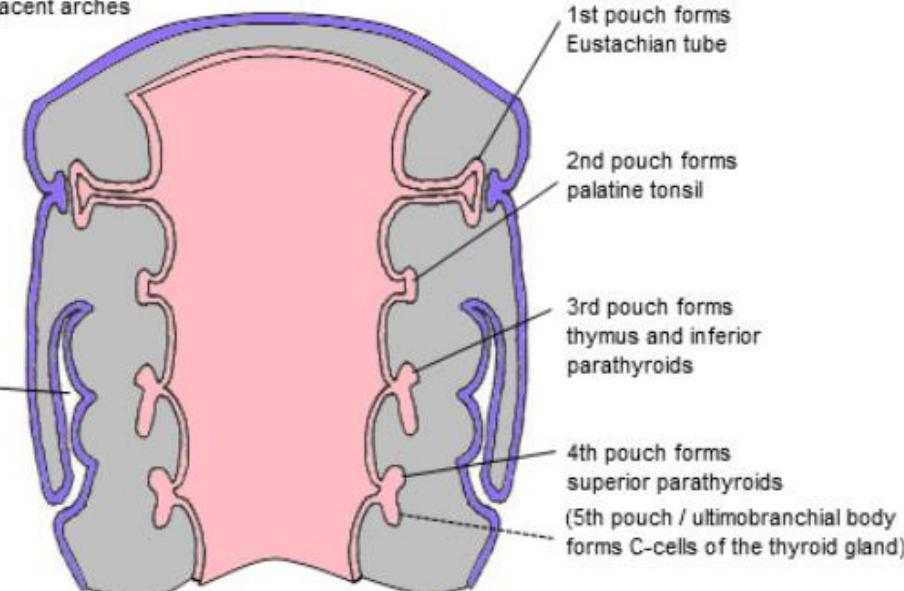
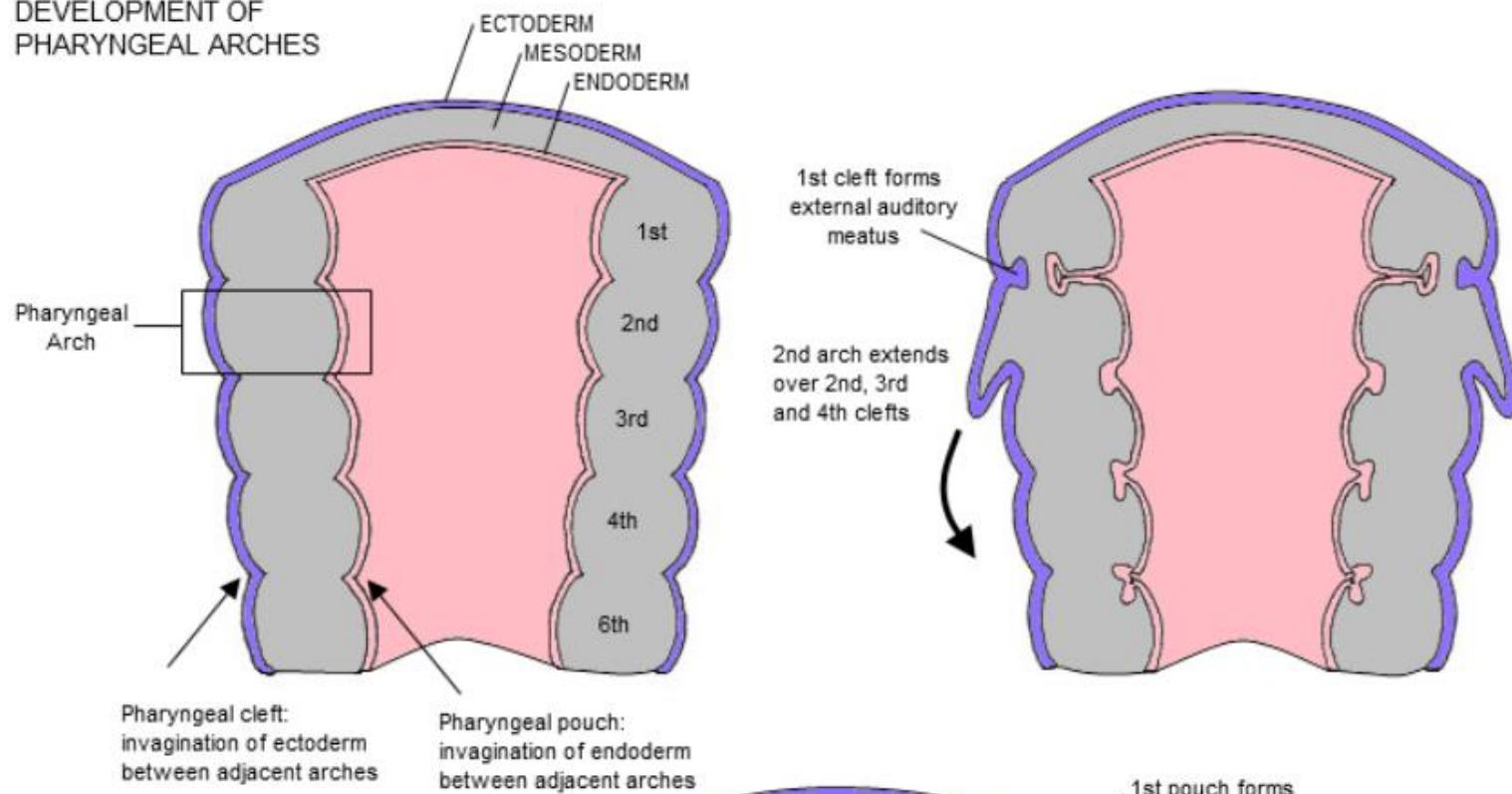


Μετά την 10^η-12^η εβδομάδα το έμβρυο ξεκινά η συνθεση των ΘΟ .



Β. Μπράβου

DEVELOPMENT OF PHARYNGEAL ARCHES



Θυρεοειδής αδένας

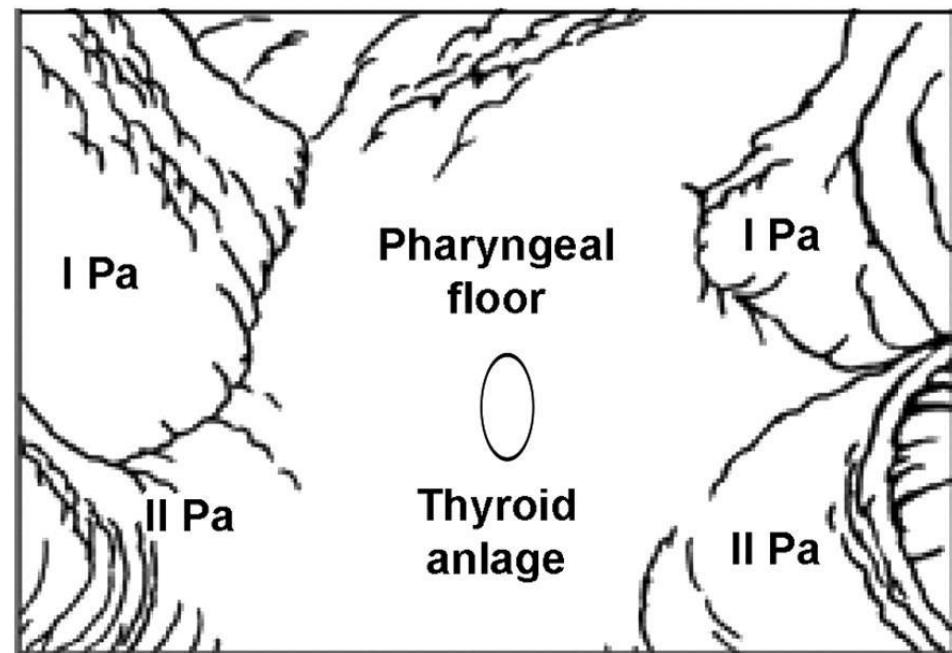
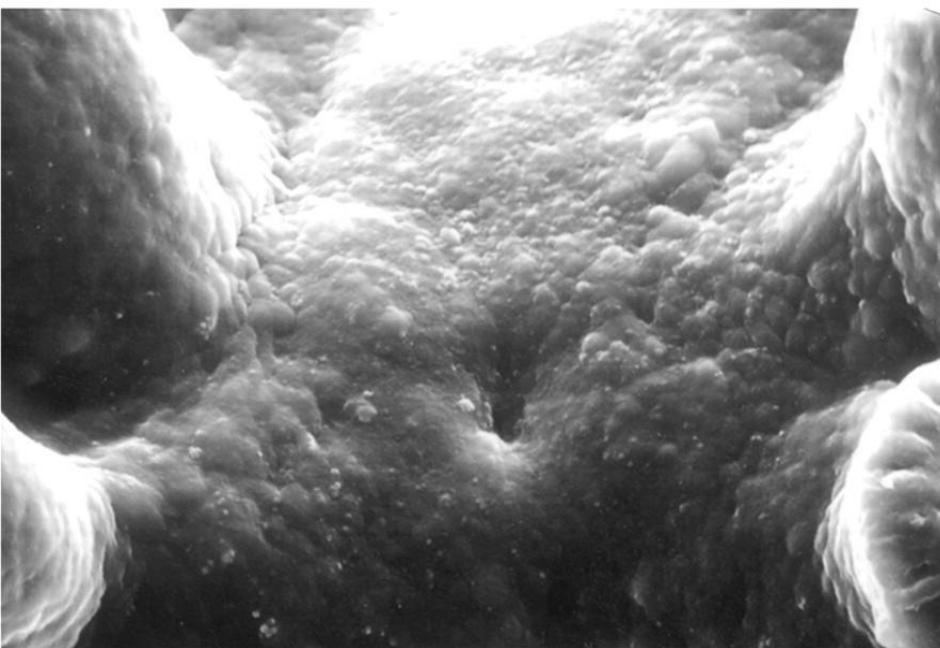
Εμβρυϊκή ανάπτυξη

Το τυφλό τρήμα εντοπίζεται μεταξύ δύο κύριων δομών του εδάφους του αρχέγονου φάρυγγα:

Του **άζυγου φύματος** (μέση γλωσσική καταβολή) που σχηματίζεται στο πρώτο φαρυγγικό τόξο

Του **υποφαρυγγικού επάρματος** από το οποίο θα προέλθει το οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας

B. Μπράβου



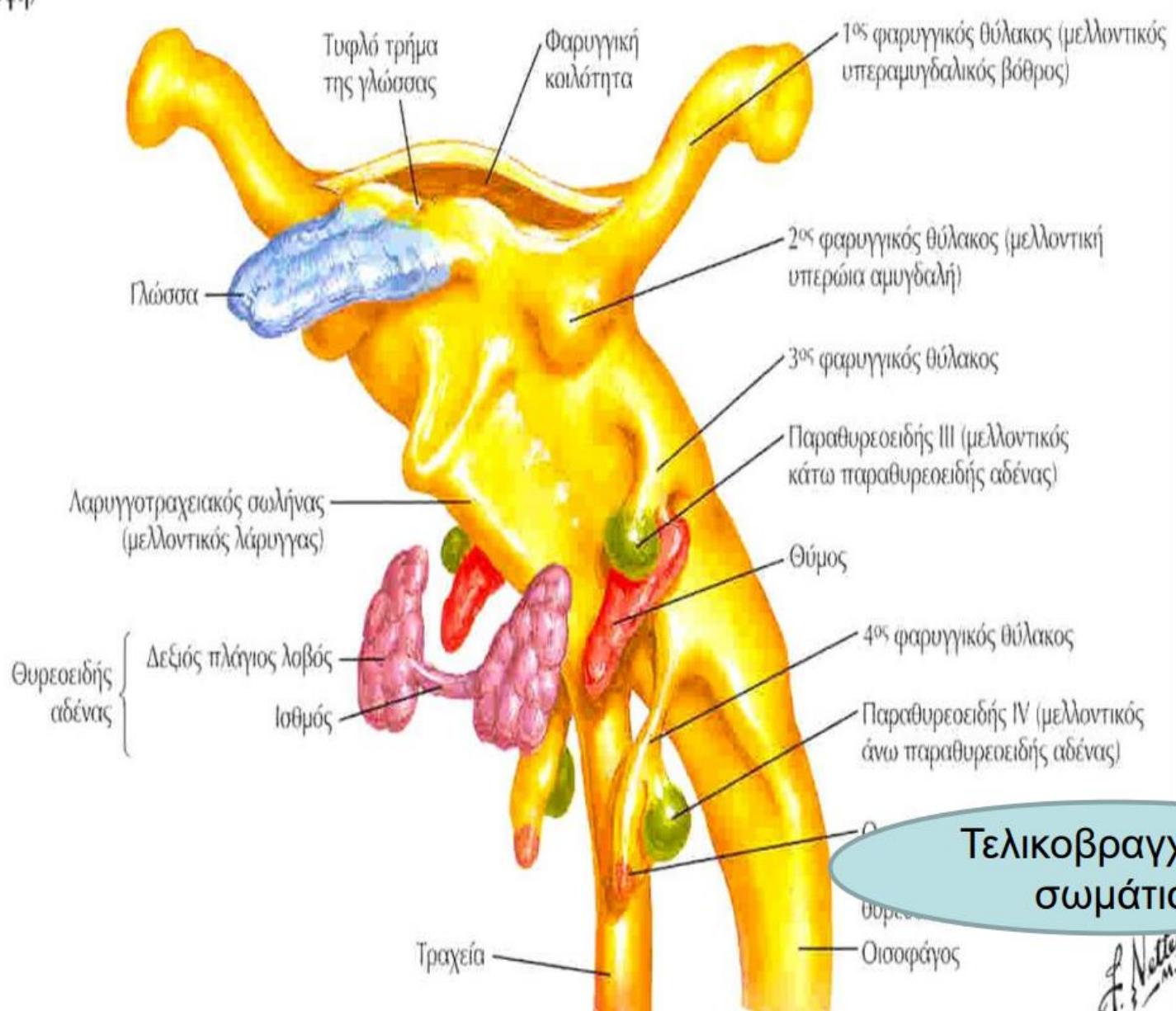
B. Μπράβου

Θυρεοειδής αδένας

Εμβρυϊκή ανάπτυξη

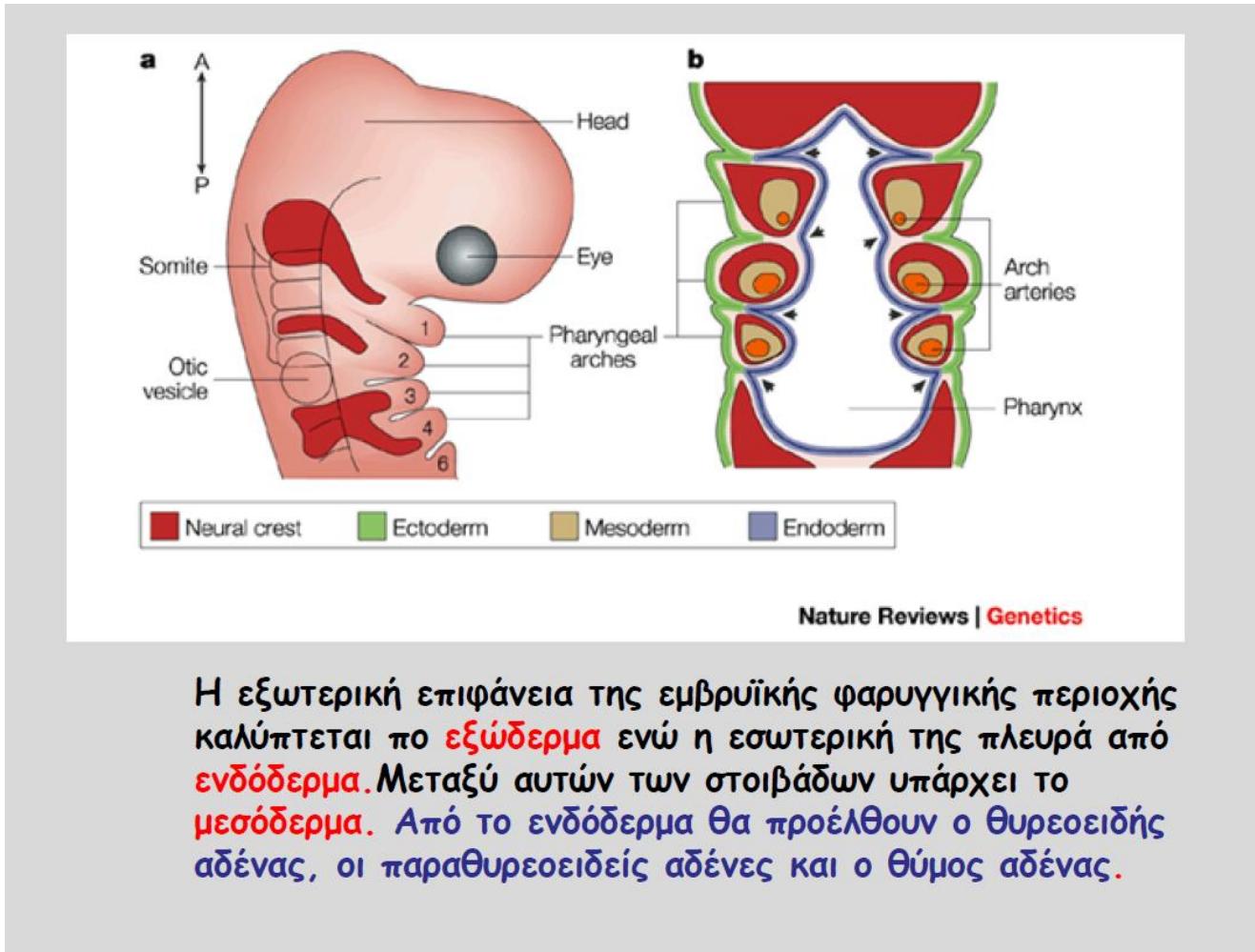
- Ενδοδερμικής προέλευσης.
- Ο πρώτος ενδοκρινής αδένας που αναπτύσσεται στο έμβρυο . Η ανάπτυξη του αρχίζει αργά την 4^η εμβρυϊκή εβδομάδα
- Μεσαία και δύο πλάγιες καταβολές.
- Η μεσαία καταβολή θα δώσει την κύρια μάζα του θυρεοειδούς –θυλακικά κύτταρα.
- Οι πλάγιες καταβολές θα δώσουν τα παραθυλακικά κύτταρα C.

λάρυγγας (λοξή αριστερή όψη)



J. Netter
© 2009

Μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας στο 3 & 4^o βραγχιακό τόξο. Από εκεί θα προέλθουν τα κύτταρα C.

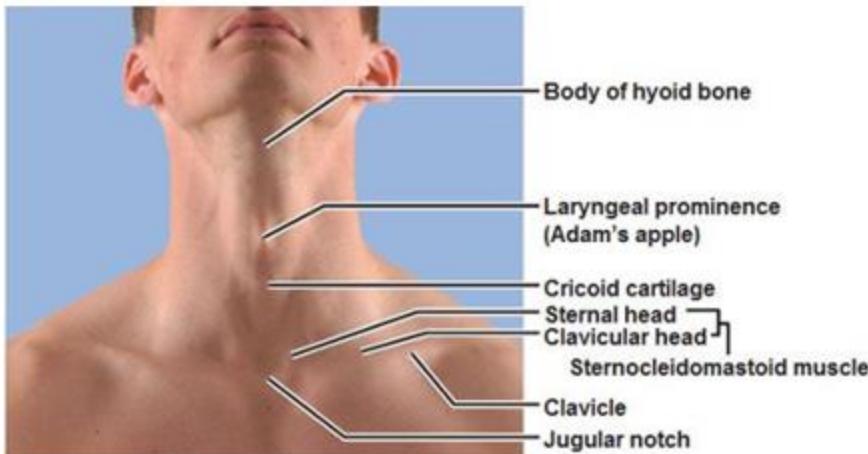
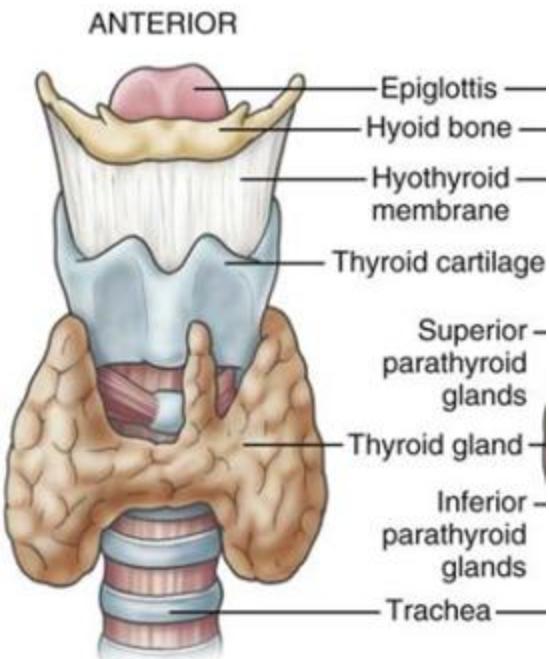
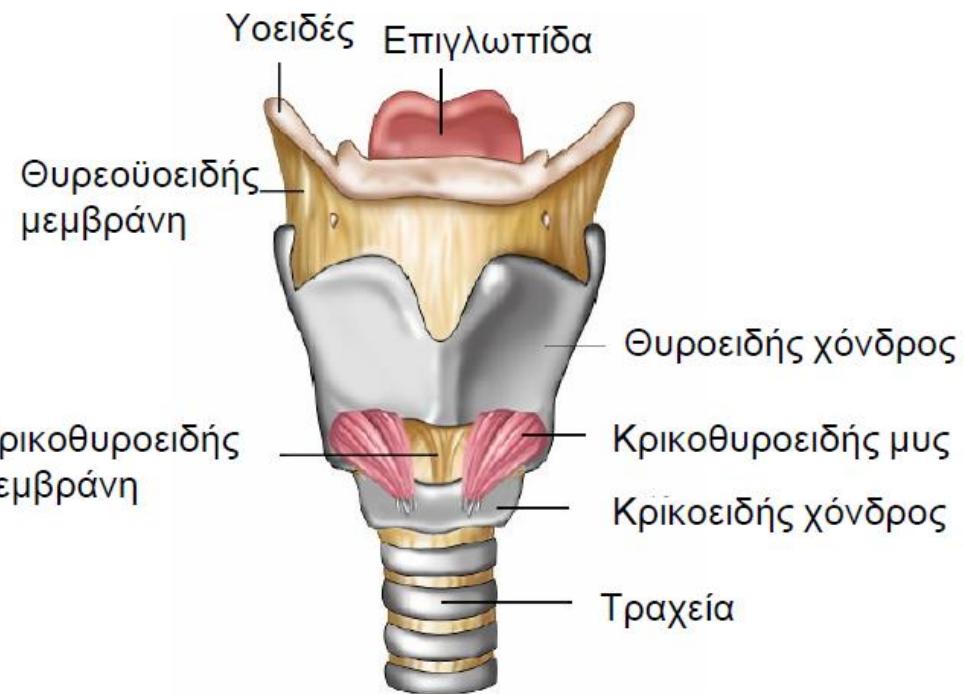


Θυρεοειδής αδένας

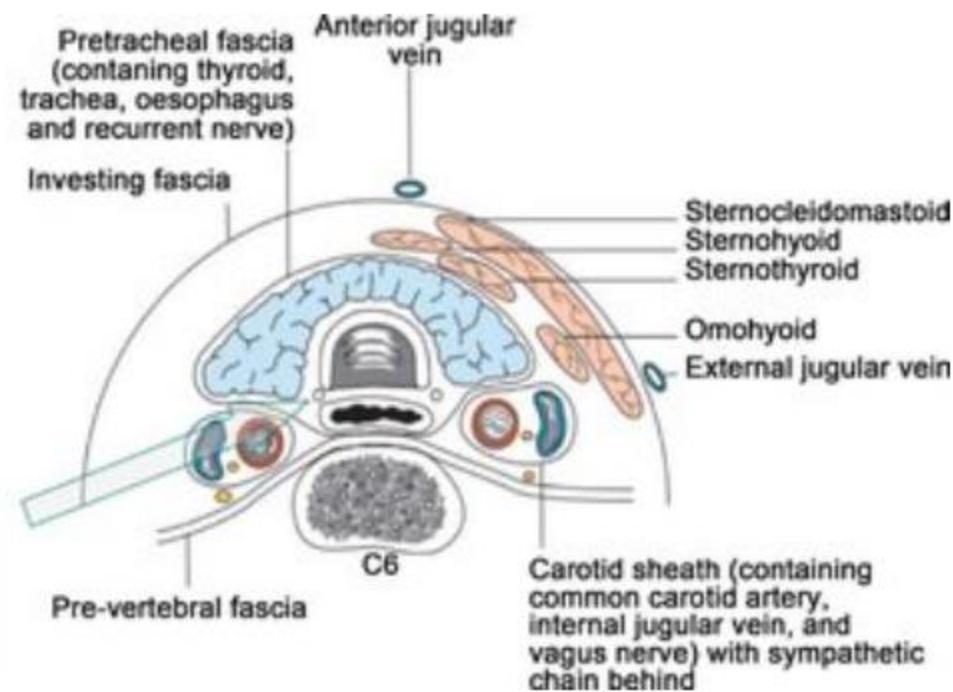
Εμβρυική ανάπτυξη

Οι πλάγιες καταβολές προέρχονται από τα τελικοβραγχιακά σωμάτια (Ultimobranchial bodies, UBB), τα οποία με τη σειρά τους προέρχονται από τους IV-V φαρυγγικούς θυλάκους. Μεταναστεύουν από το έδαφος του φάρυγγα μαζί με την καταβολή του παραθυρεοειδούς αδένα IV (άνω). Την 7-8^η εβδομάδα αποχωρίζονται από παραθυρεοειδή και φάρυγγα και την 8-9^η εβδομάδα συνενώνονται με τους πλάγιους λοβούς της μέσης καταβολής του θυρεοειδούς αδένα. Πριν την συνένωση στα UBB μεταναστεύουν κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας που θα δώσουν τα κύτταρα C. Από την 9^η εβδομάδα της συνένωσης αρχίζει η υποστροφή τους-αποτελούνται αρχικά από μια κεντρική πολύστιβη επιθηλιακή κύστη και από τα κύτταρα C τα οποία είναι διάχυτα ανάμεσα στα θυλάκια. Μετά την γέννηση η επιθηλιακή κύστη εξαφανίζεται-υπόλειμμα συμπαγείς κυτταρικές φωλεές (solid cell nests).

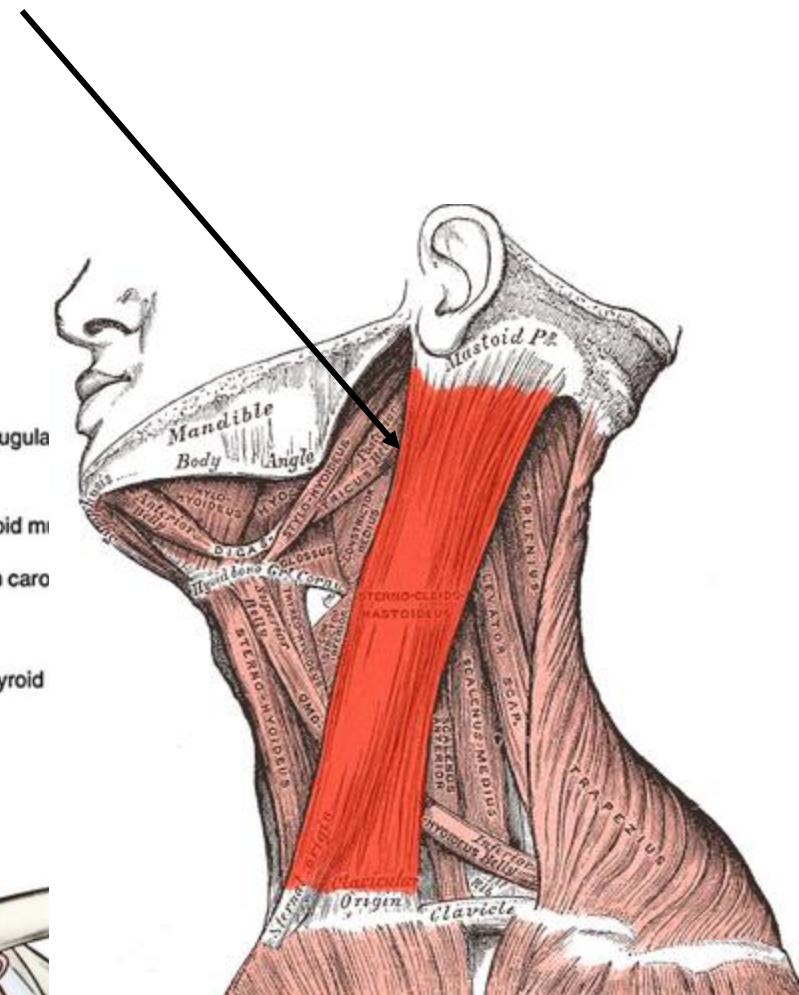
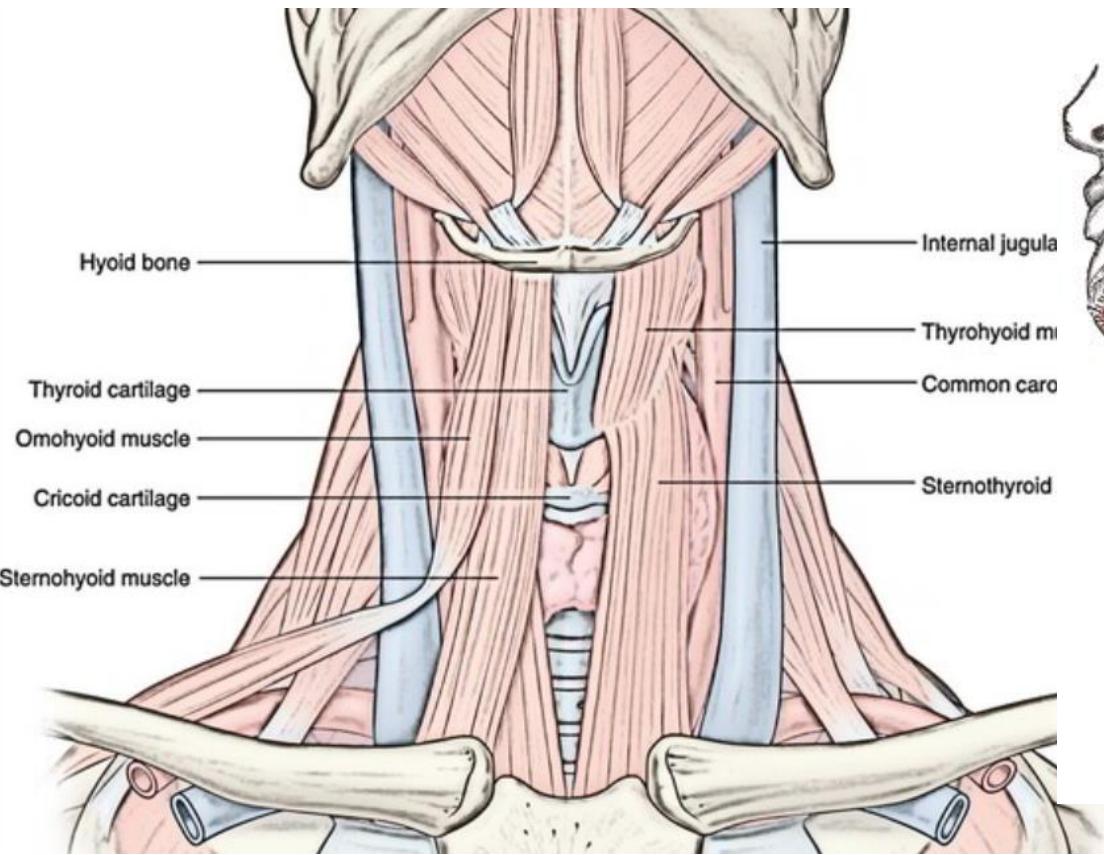
Anatomία



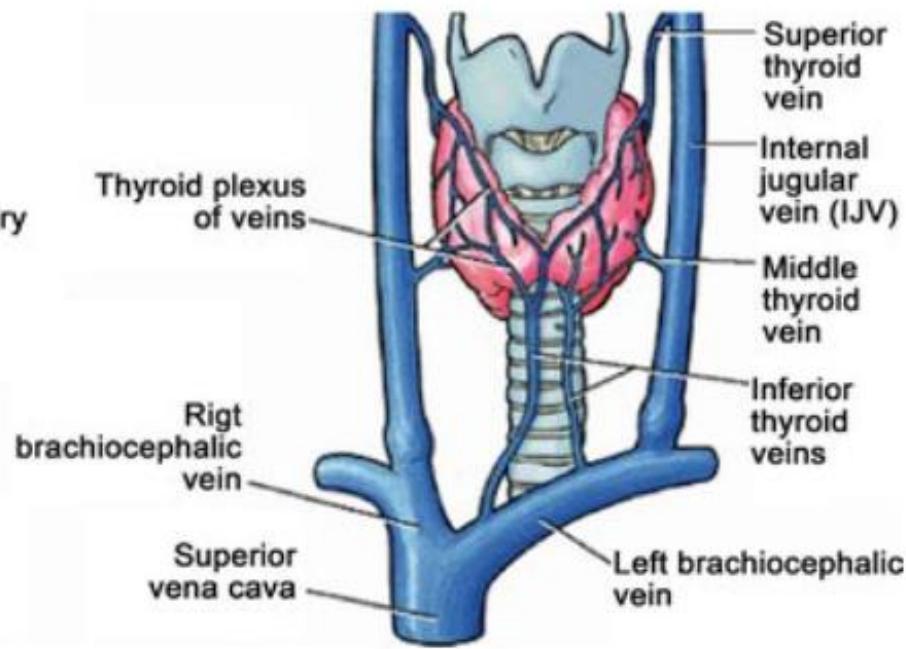
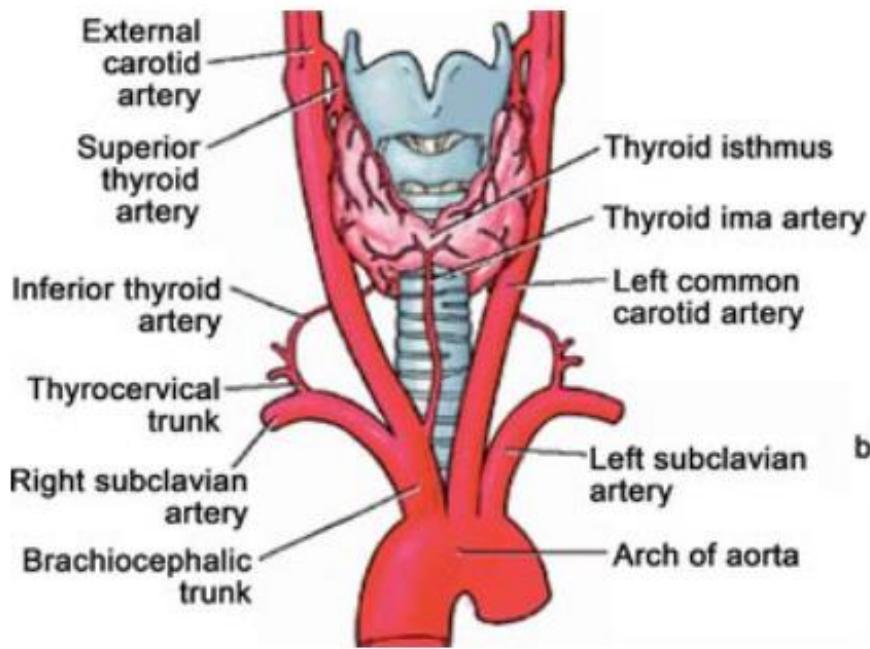
O θυρεοειδής αδένας και οι γύρω ανατομικές δομές



Strap muscles (μύες κάτωθεν του υοειδούς) και στερνοκλειδομαστοειδής μυς



Αιμάτωση & φλεβική παροχέτευση του θυρεοειδούς αδένα



Ανω θυρεοειδική αρτηρία

Κάτω θυρεοειδική αρτηρία

Κατώτερη θυρεοειδική αρτηρία

Ανω θυρεοειδική φλέβα

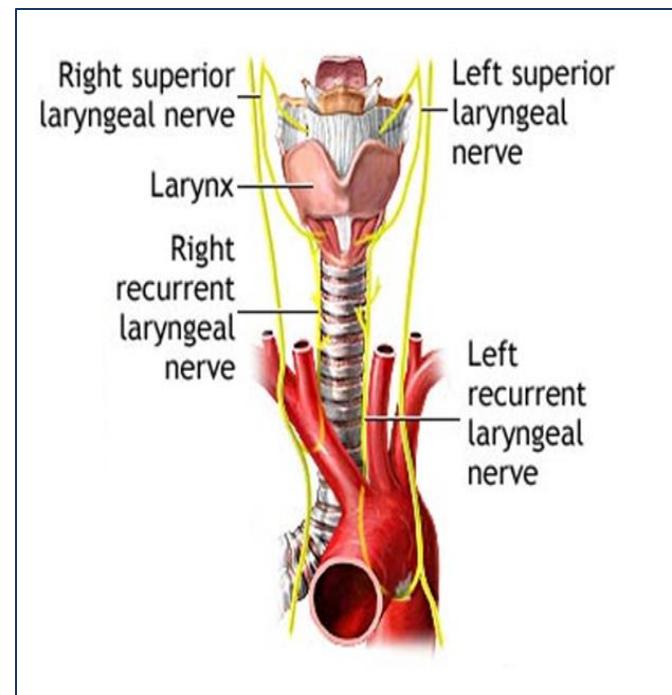
Μέση θυρεοειδική φλέβα

Κάτω θυρεοειδική φλέβα

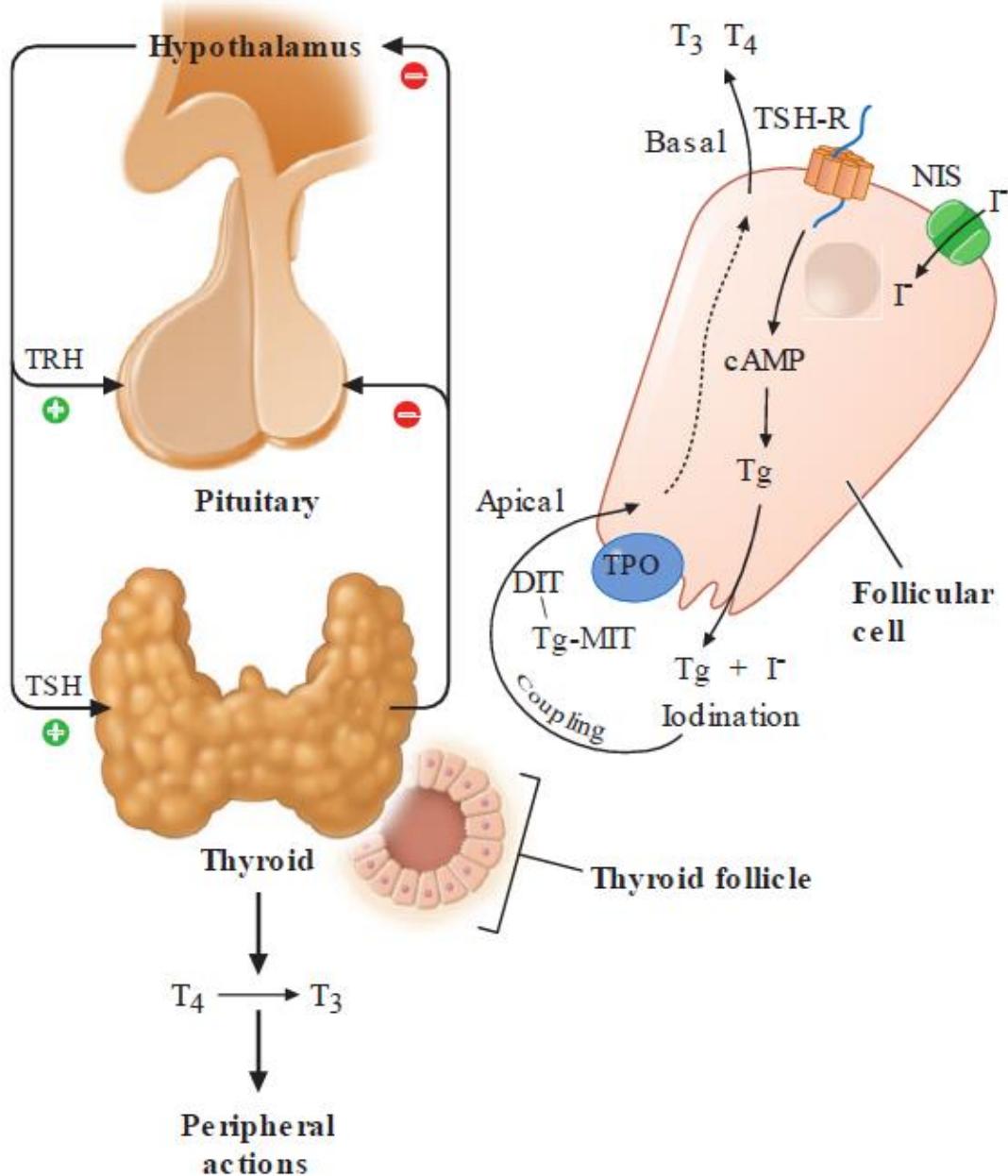
Τα λαρυγγικά νεύρα σε σχέση με τον θυρεοειδή αδένα

Τα λαρυγγικά ν (ανω και κάτω ή παλίνδρομο) είναι κλάδοι του πνευμονογαστρικού ν. και νευρώνουν τους μυς του λάρυγγα, συμπεριλαμβανομένων των μυών που κινούν τις φωνητικές χορδές. Διέρχονται εντός της τραχειοοισοφαγικής αύλακας, πισω από τον αδένα.

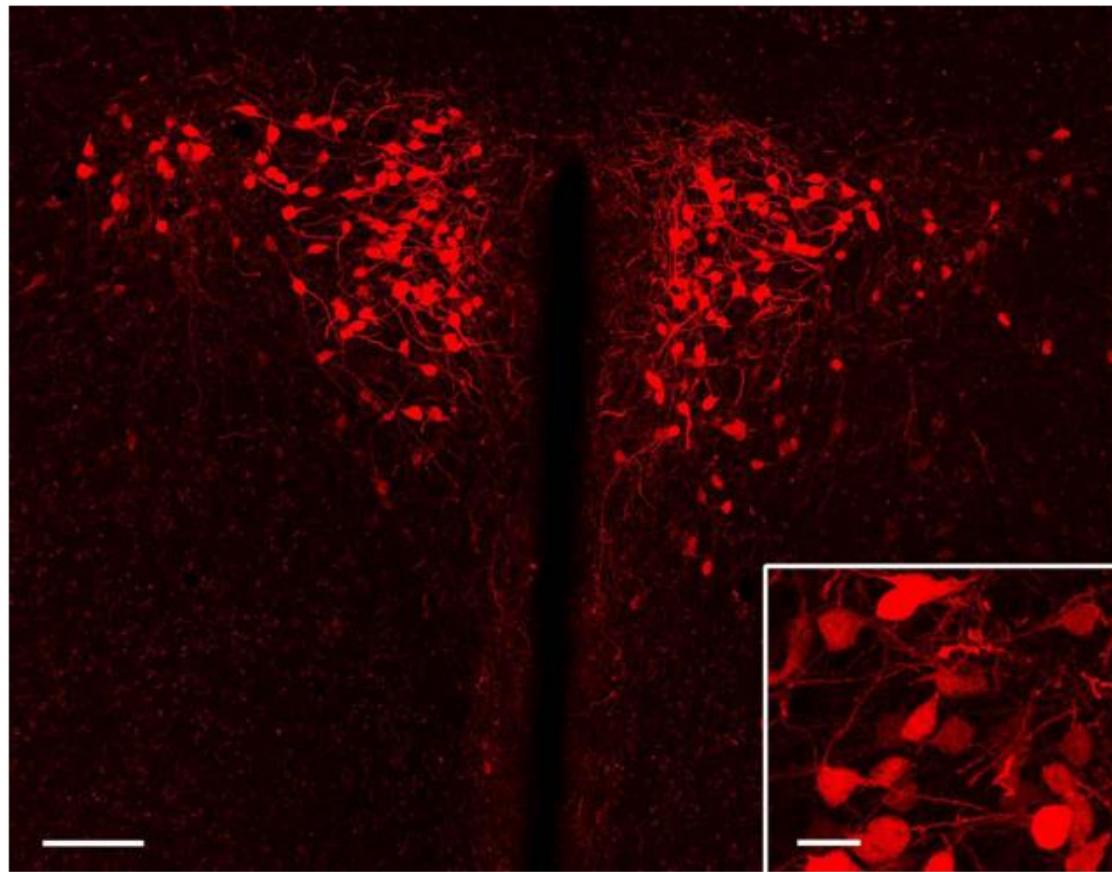
Επιπλοκή της θυρεοειδεκτομής είναι η κάκωση των νεύρων αυτών. Σε ετεροπλευρη βλάβη έχουμε βράγχος φωνής ενώ σε αμφοτεροπλευρη καθήλωση των φωνητικών χορδών σε μέση ή παράμεση θέση και απόφραξη της αναπνευστικής οδού.



Ρύθμιση του θυρεοειδικού άξονα
Παράδειγμα αρνητικής
παλίνδρομης δράσης



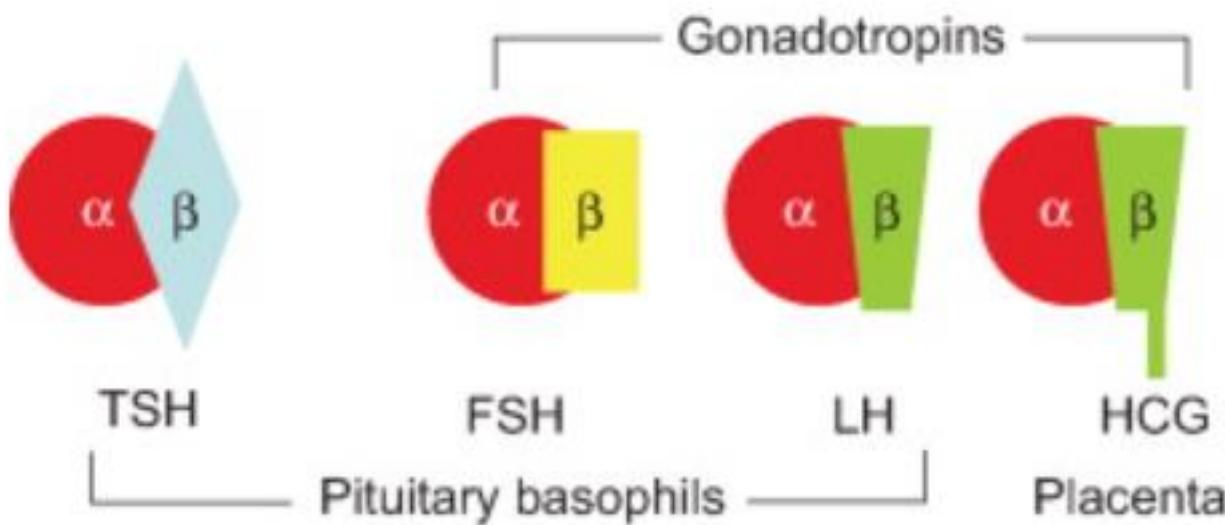
TRH neurons



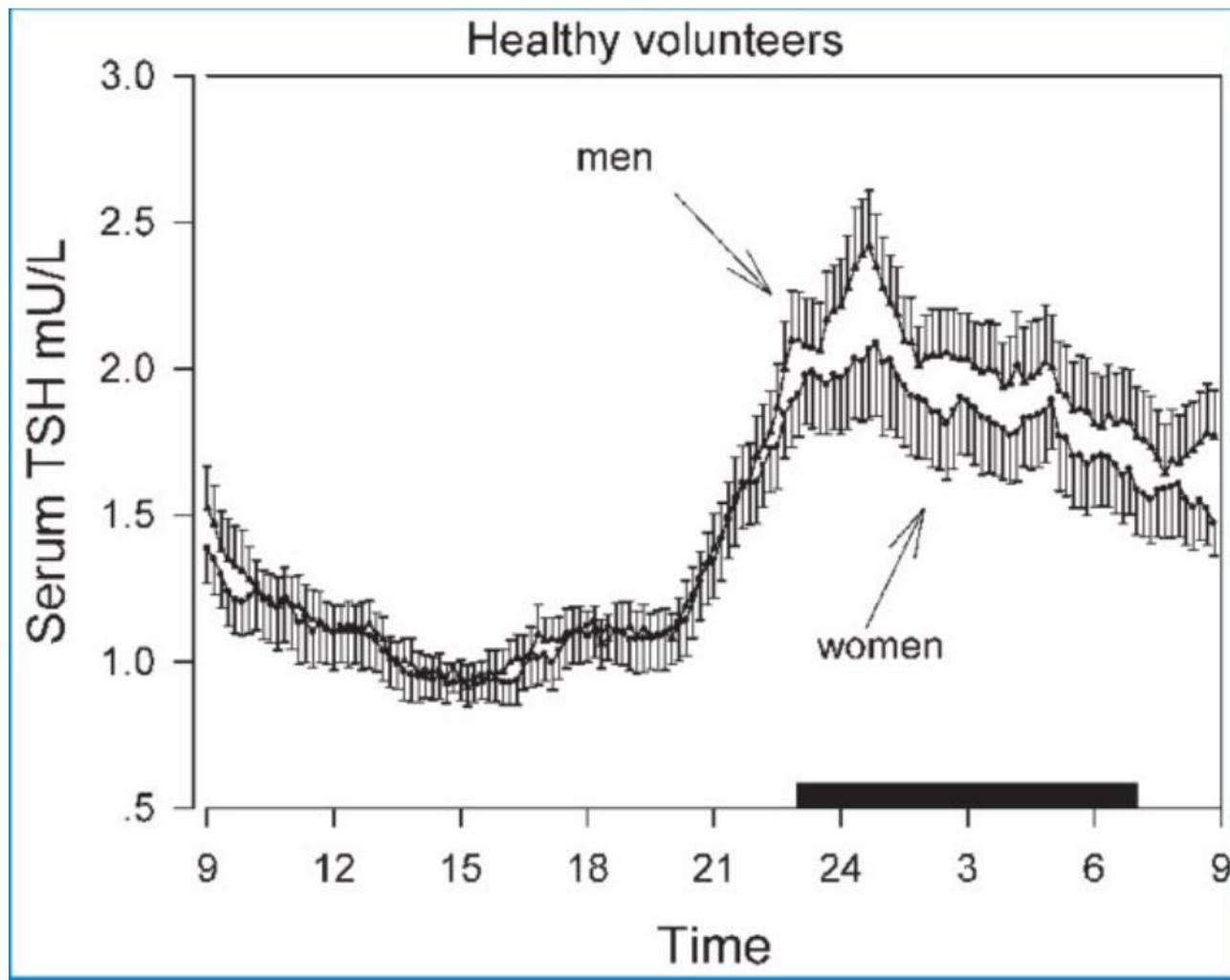
The image illustrates the TRH neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in TRH-IRES-tdTomato transgenic mice (Varga et al. Thyroid 2019). The TRH neurons are labelled with the tdTomato fluorescent protein that was visualized using a sheep anti-tdTomato antibody (Varga et al. Thyroid 2019). Inset shows higher magnification of the TRH neurons. Scale bar = 100 µm and 20 µm on the inset.

Courtesy of Drs. Andrea Kádár and Csaba Fekete, Institute of Experimental Medicine, Budapest, Hungary.

H TSH είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 2 υποομάδες



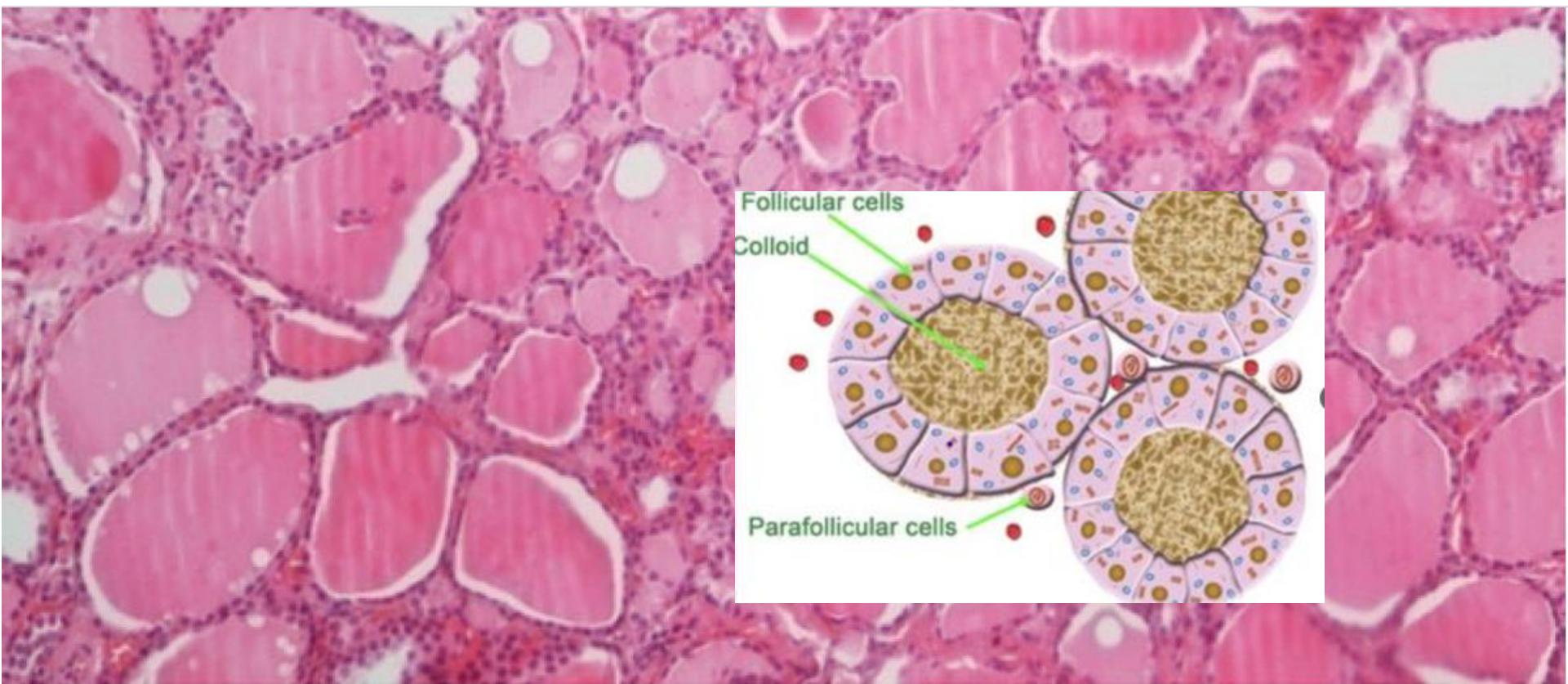
Κιρκάδιος ρυθμός έκκρισης της TSH



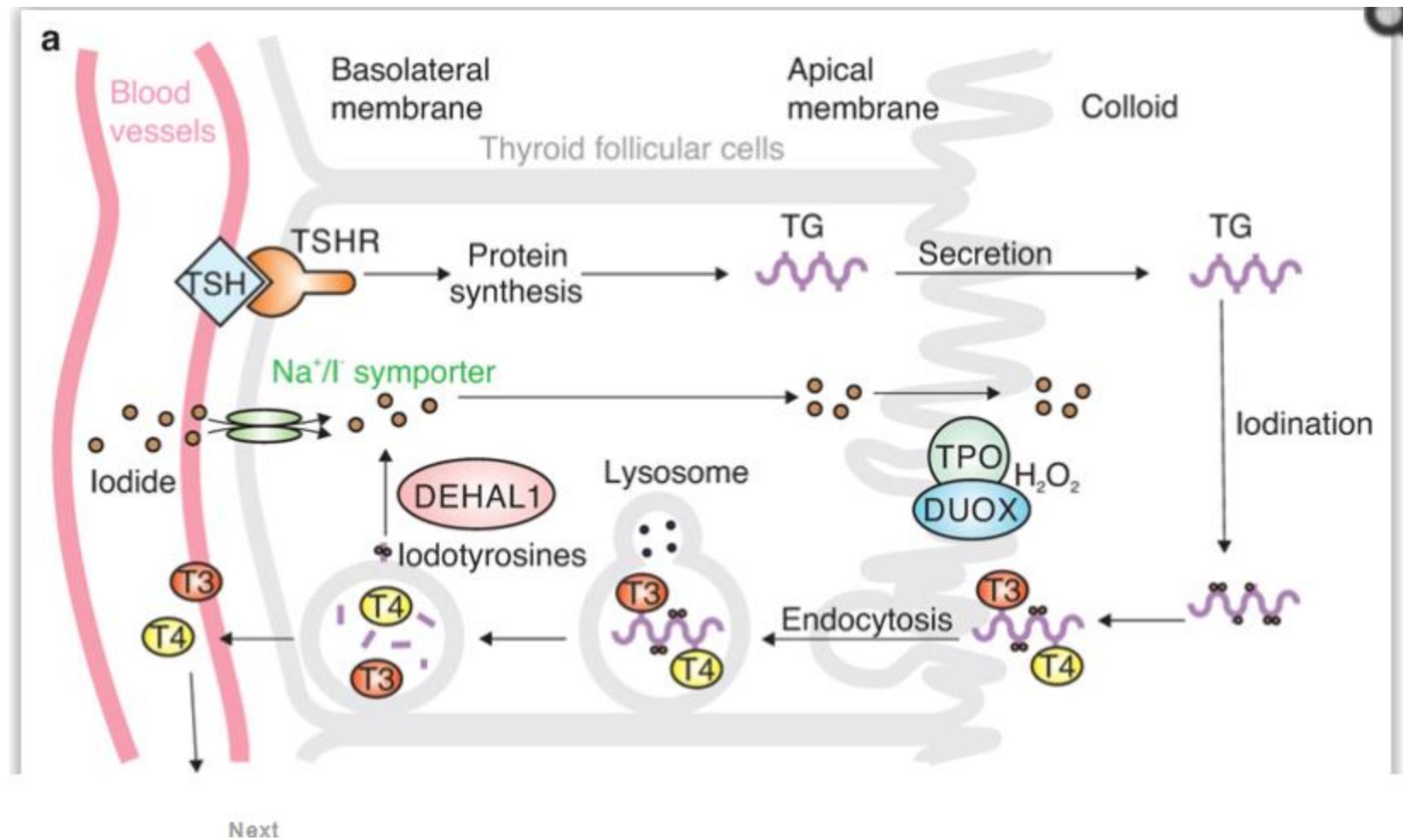
Δράσεις της TSH

- Δρα μέσω του υποδοχέα της (TSHR)
- Πρόκειται για ένα GPCR (συνδεδεμένο με τις G πρωτεΐνες) και η ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος γίνεται με την οδό του cAMP
- Η TSH προκαλεί υπερπλασία και πολλαπλασιασμό των θυλακιωδών κυττάρων και επάγει την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (ΘΟ).

Ιστολογική εικόνα Θυρεοειδούς



Σύνθεση των Θυρεοειδικών ορμονών

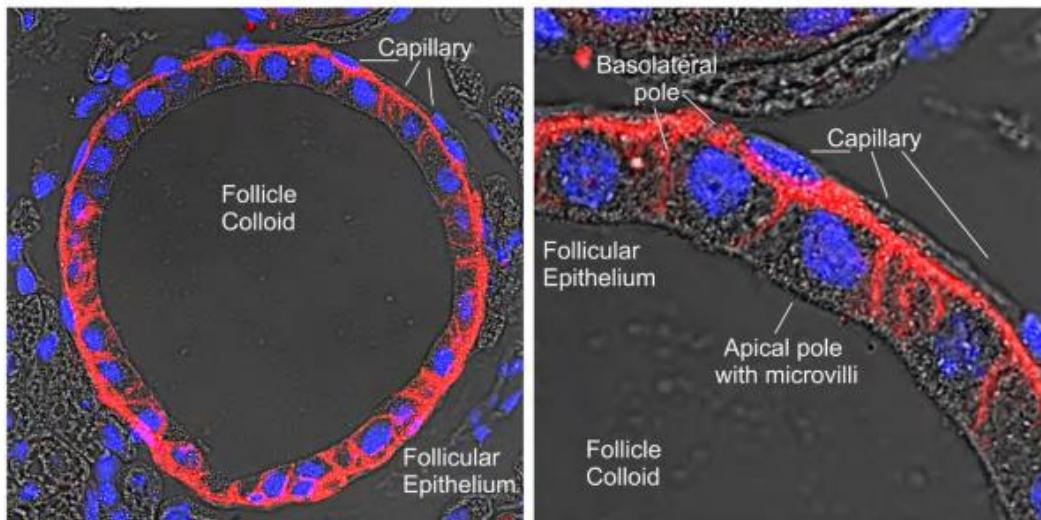
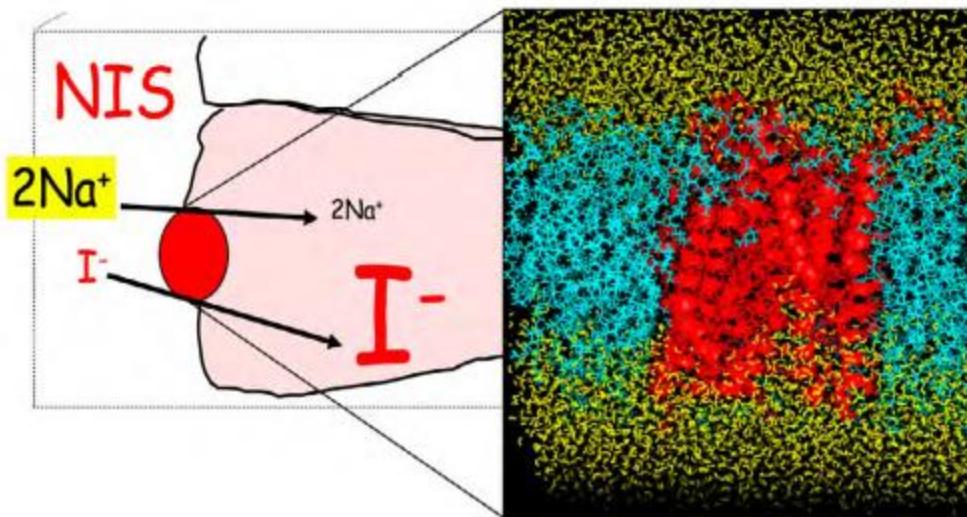


1^ο βήμα στη σύνθεση των ΘΟ, η είσοδος I⁻ στο θυλακιώδες κύτταρο



Nancy Carrasco is cloning
of the sodium/iodide
symporter (NIS) in 1997

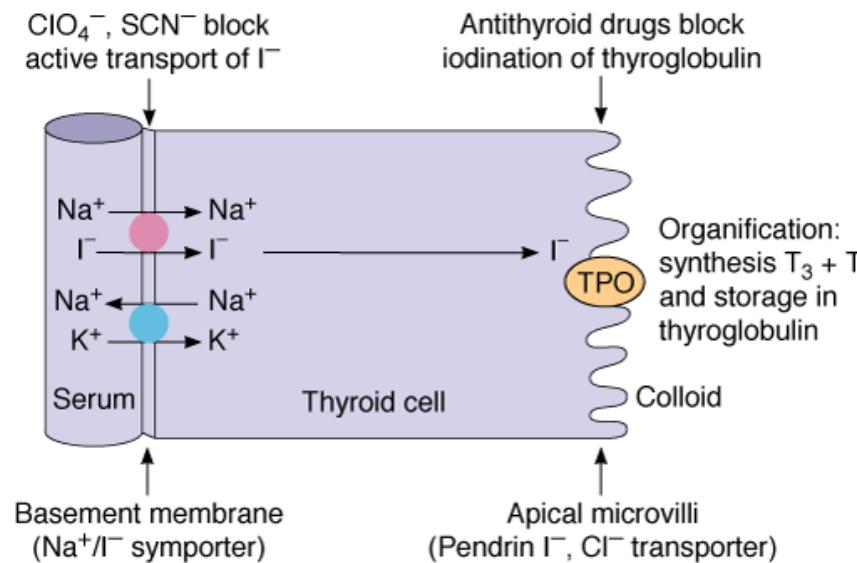
Συμμεταφορέας Na/I (NIS):



Sodium/Iodide symporter (NIS) in a thyroid follicle.
Enhanced NIS (red) expression after ten days of mild hypothyroidism. Nuclei are in blue. Expressed at the cytoplasm, NIS is concentrated at the plasma membrane of the basolateral pole of the follicular epithelium, in contact with the capillary.

(Credits Jesuina Graça-Fonseca, Alberto Pradilla-Dieste, Clara V Alvarez, CIMUS, Santiago de Compostela).

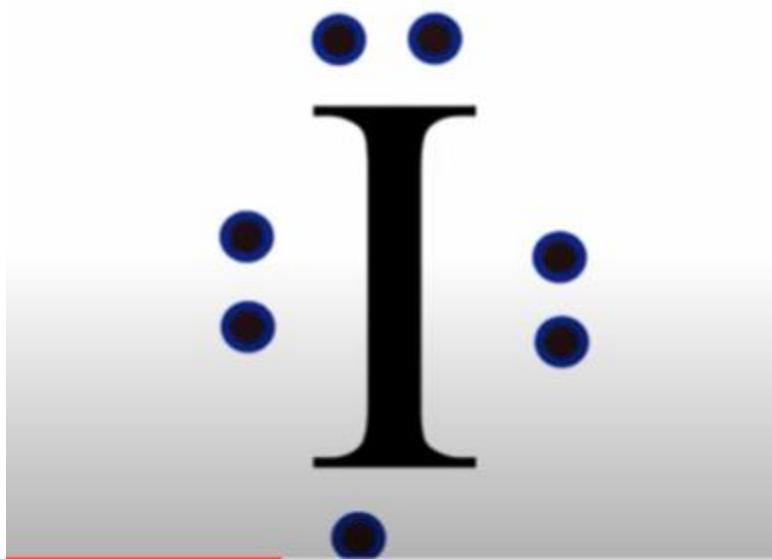
Συμμεταφορέας Να/Ι (NIS): εισάγει το I^- στο θυλακιώδες κύτταρο ενάντια στην ηλεκτροχημική κλίση του αντλώντας ενέργεια από την κλίση του Na^+



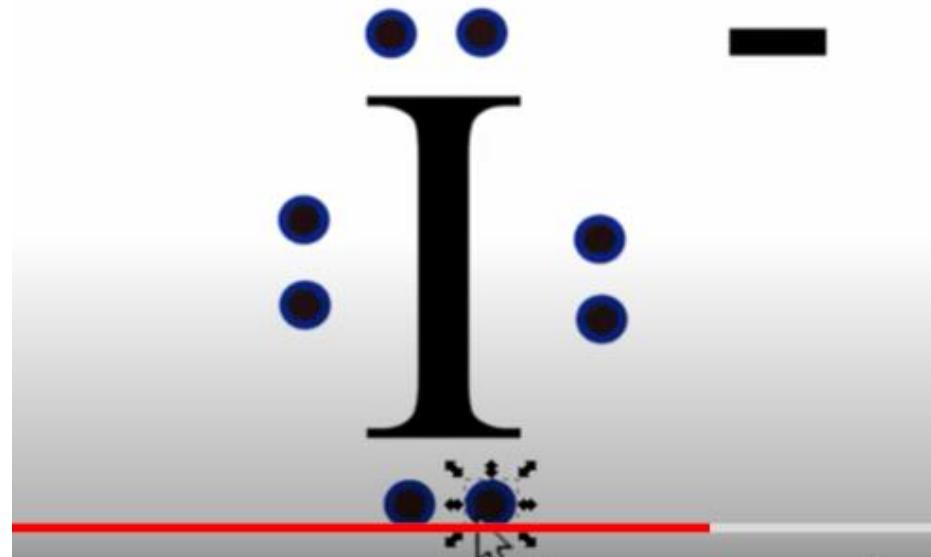
- Η ΤΣΗ διεγείρει έκφραση NIS

Iodine and iodide ion

Iodine I₂

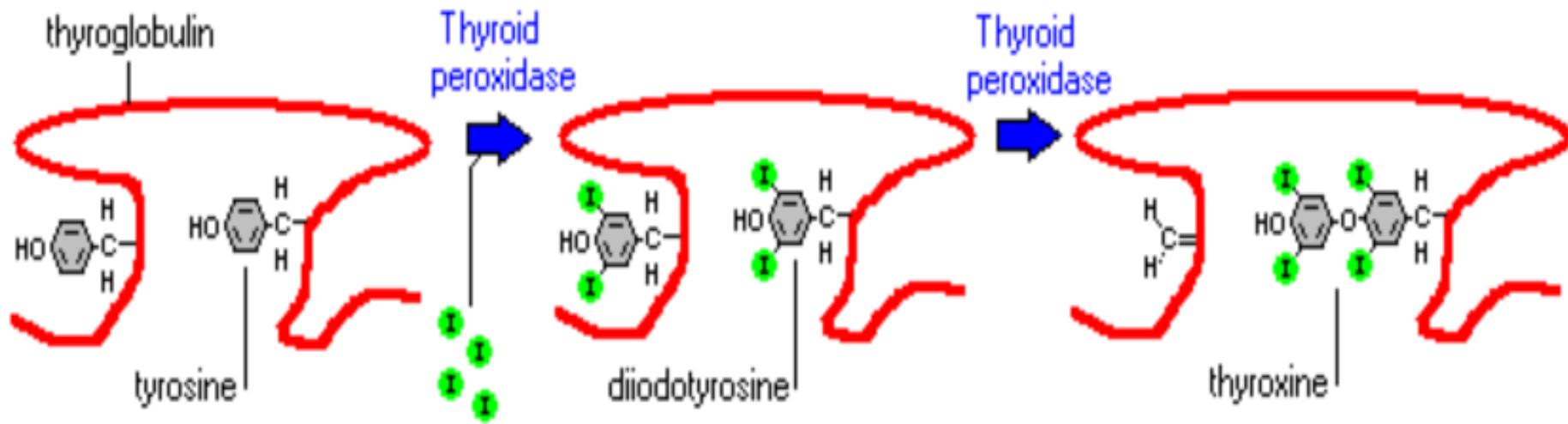


Iodide Ion I⁻



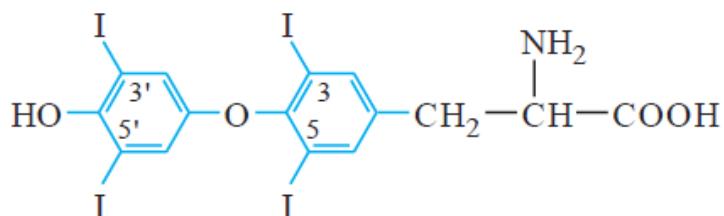
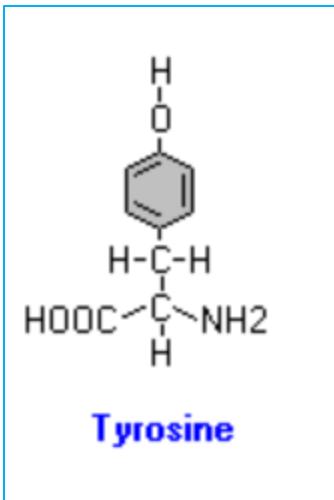
- The thyroid gland traps iodide (I^-), which is then oxidized and bound to thyroglobulin

Η σύνθεση της T4 & T3 γίνεται στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης στο εσωτερικό των θυλακίων



Θυρεοειδικές ορμόνες, T4 & T3

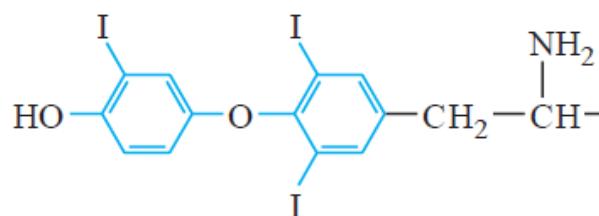
(ιωδιούχο παράγωγα του αμινοοξέως τυροσίνη-iodinated compounds)



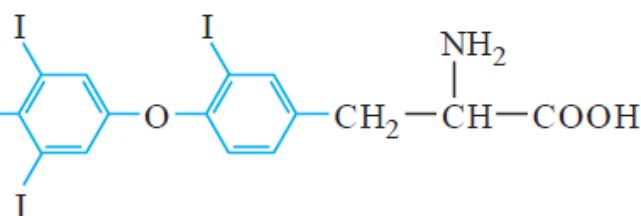
Thyroxine (T₄)
3,5,3',5'-Tetra iodothyronine

De iordinase 1 or 2
(5'-De iordination)

De iordinase 3>2
(5-De iordination)



Triiodothyronine (T₃)
3,5,3'-Triiodothyronine



Reverse T₃ (rT₃)
3,3',5'-Triiodothyronine

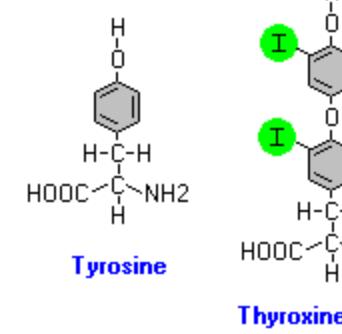
Έκκριση και μεταβολισμός των ΘΟ

- Η T4 εκκρίνεται κατά 100% από τον θυρεοειδή αδένα.
- Η T3 εκκρίνεται κατά 20% από τον θυρεοειδή αδένα και κατά 80% από περιφερική μετατροπή της T4 (μέσω του ενζυμου της αποιωδινάσης).
- Η βιολογικά δραστική ορμόνη είναι η T3
- Η ανάστροφη T3 (rT3) είναι βιολογικά ανενεργή.

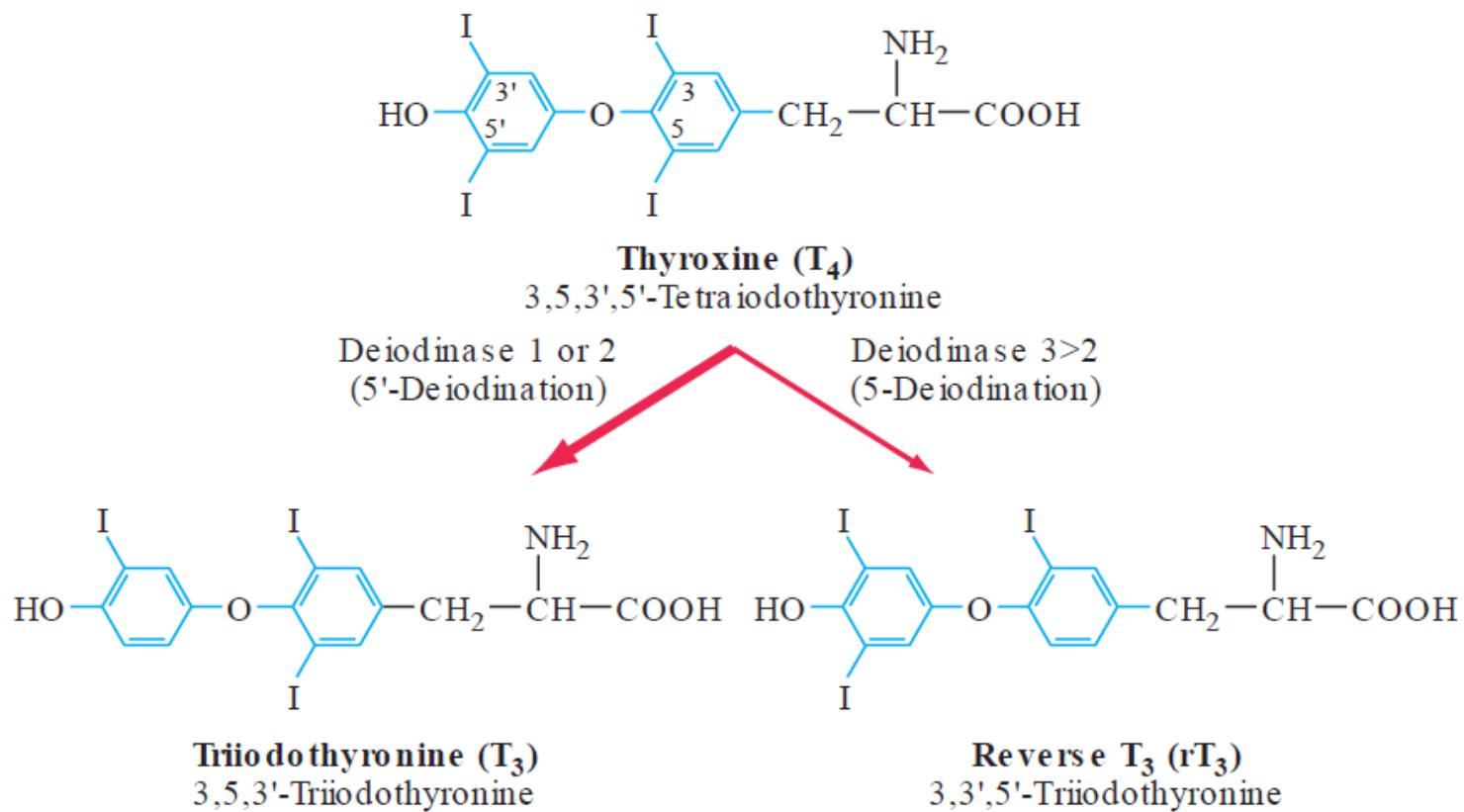
Αποϊωδινάσες

ισοένζυμα που απομακρύνουν άτομα ιωδίου από τις ιωδοθυρονίνες

Type	D1	D2	D3
	T4 ↖ ↗ T3 rT3 ↖ ↗ T2	T4 ↖ T3 rT3 ↖ T2	T4 ↖ T3 rT3 ↖ T2
Tissues, e.g.	liver, kidney, thyroid	brain, pituitary skeletal muscle, heart (?)	brain, placenta fetal tissues
Substrates	rT3 » T4 ≈ T3	T4 > rT3	T3 > T4
Km values	≈0.1-10 μM	≈1 nM	≈10 nM
Function	plasma T3 production	local T3 production	T3 degradation
Inhibitors (IC ₅₀ , μM)			
PTU	≈5	>1000	>1000
IAC	≈2	≈1000	≈1000
GTG	≈0.05	≈1	≈5
Hypothyroidism	decrease	increase	decrease
Hyperthyroidism	increase	decrease	increase

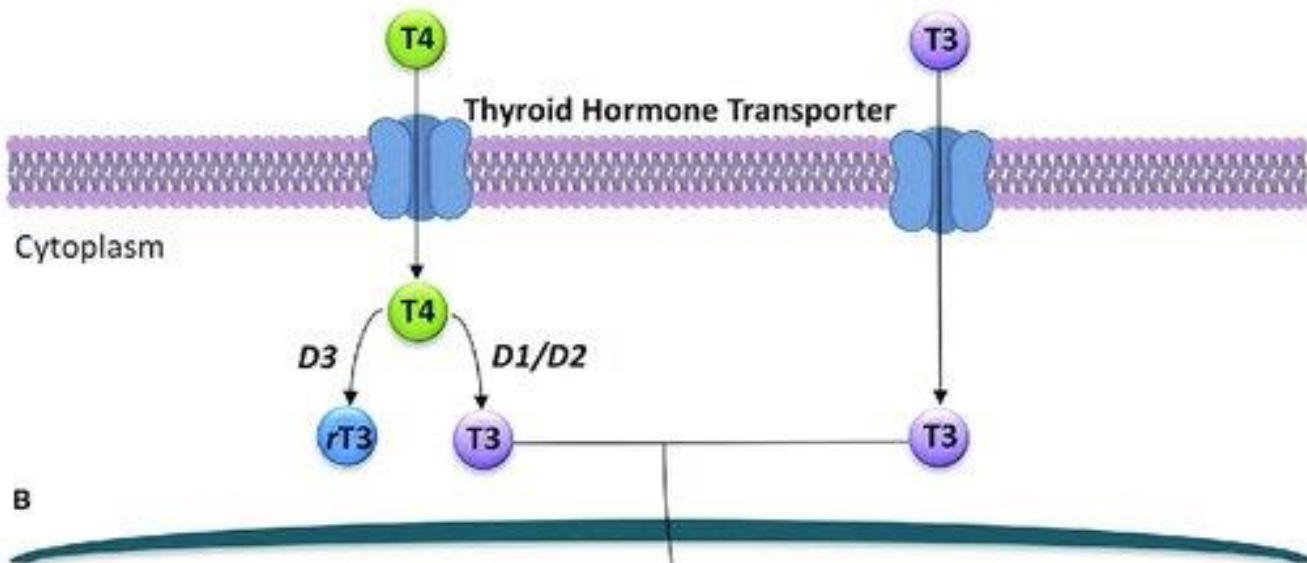
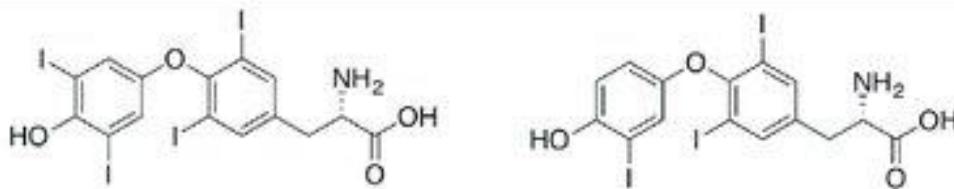


Η αποϊωδινάση τύπου 1 βρίσκεται στο ήπαρ και ευθύνεται σχεδόν εξολοκλήρου για την εξωθυρεοειδική παραγωγή της Τ3



Τρόπος δράσης των θΟ

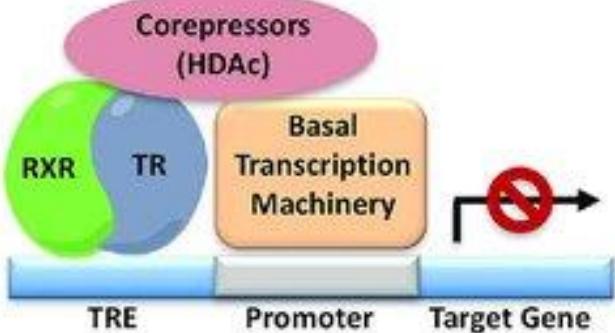
A



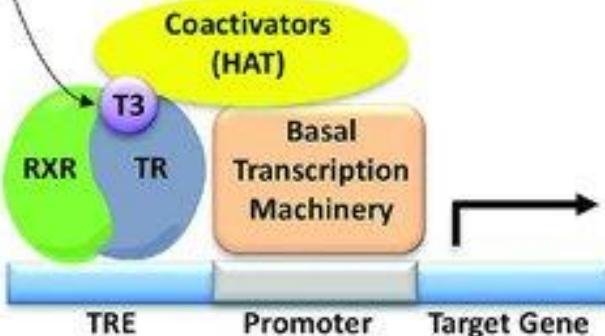
B

Nucleus

Repression



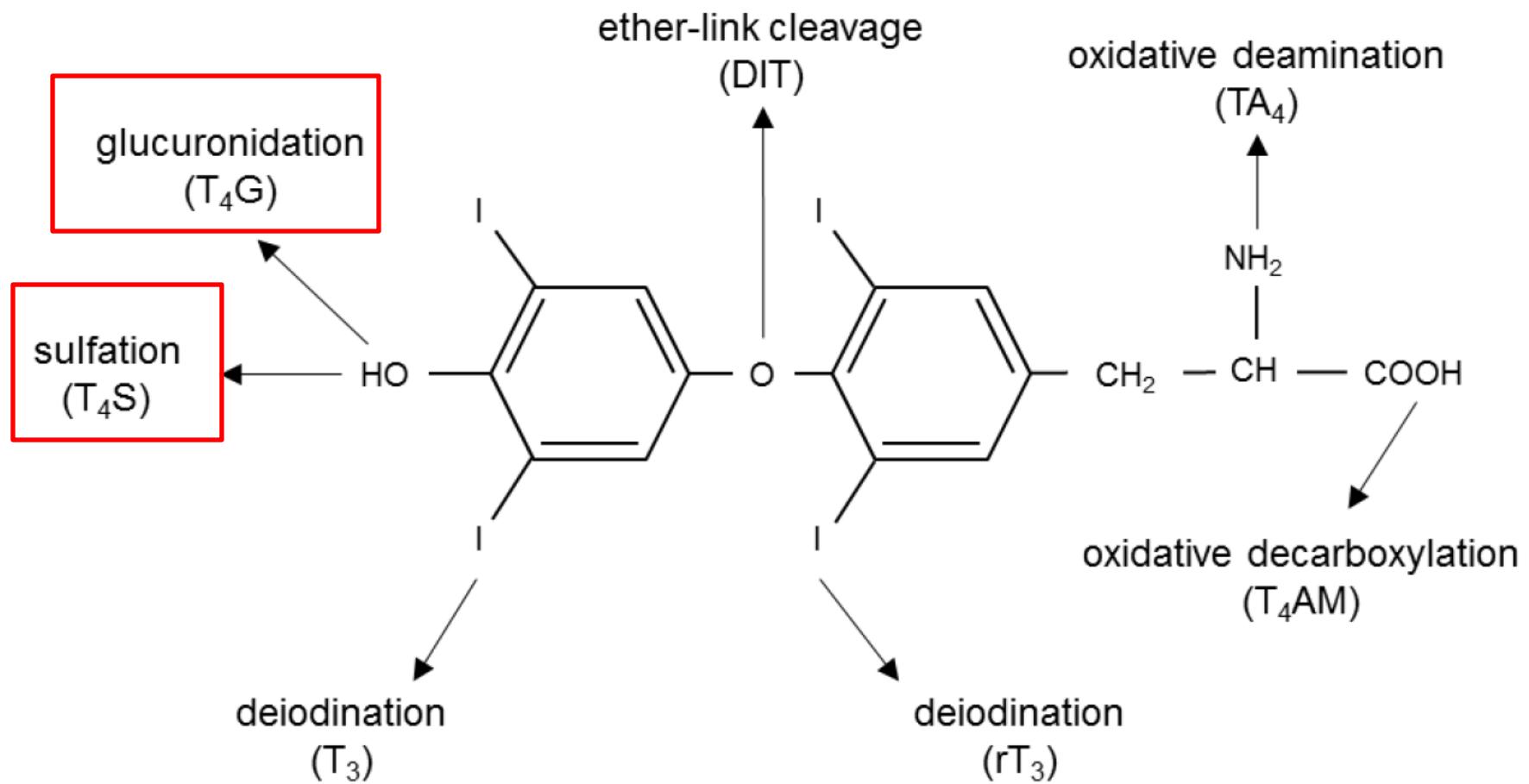
Activation



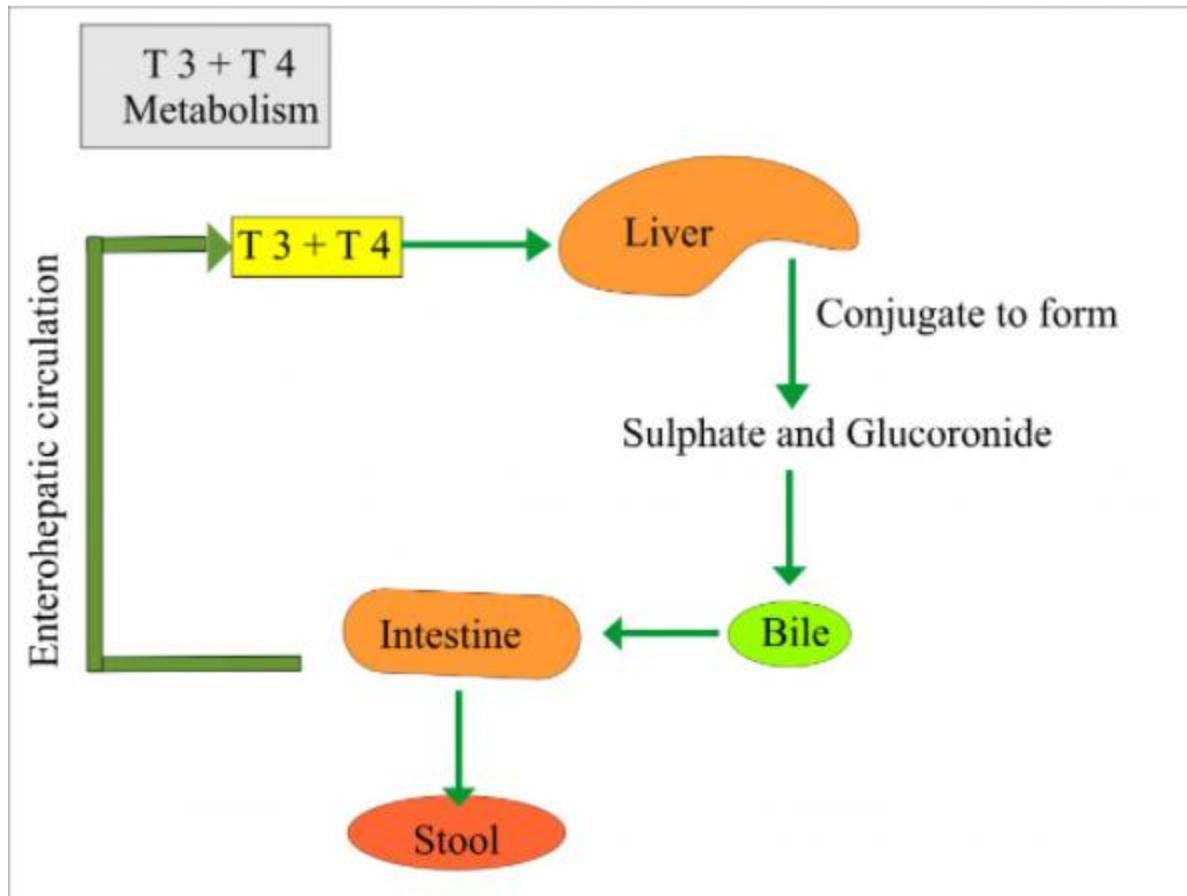
Δράσεις των Θ.Ο.:

- Συντελούν στην ωρίμανση και ανάπτυξη όλων των ιστών και κυρίως του νευρικού συστήματος και του σκελετού κατά την εμβρυική ζωή.
- Αυξάνουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό
- Παίζουν σημαντικό ρόλο στη καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, στην οστική αναδόμηση κ.α.
- Αυξάνουν την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Οδοί μεταβολισμού των ΤΟ

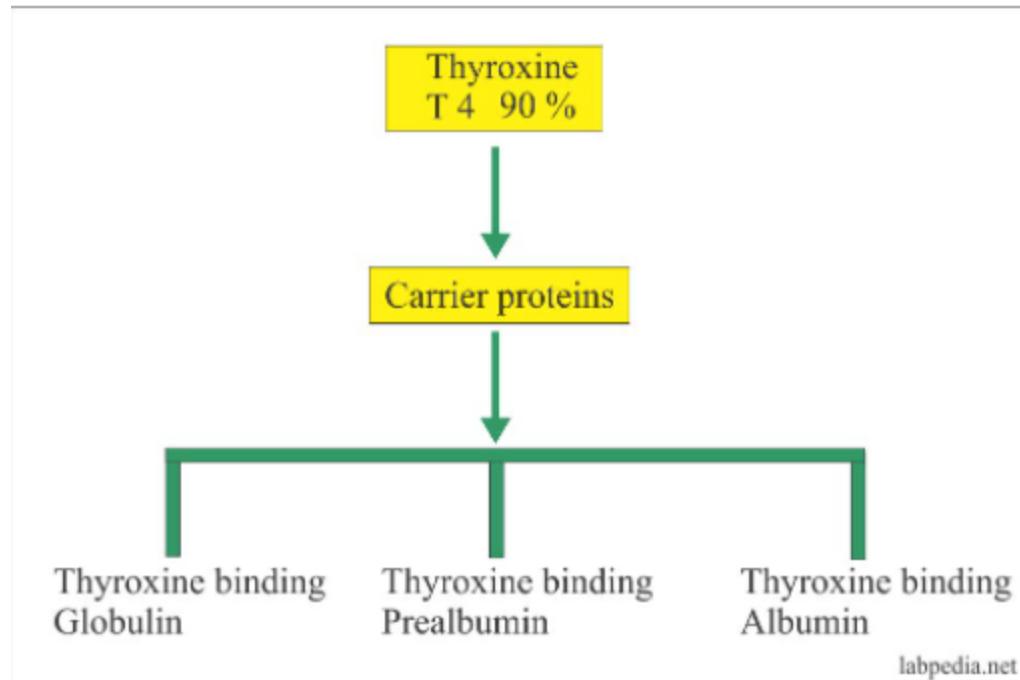


Εντεροηπατικός κύκλος

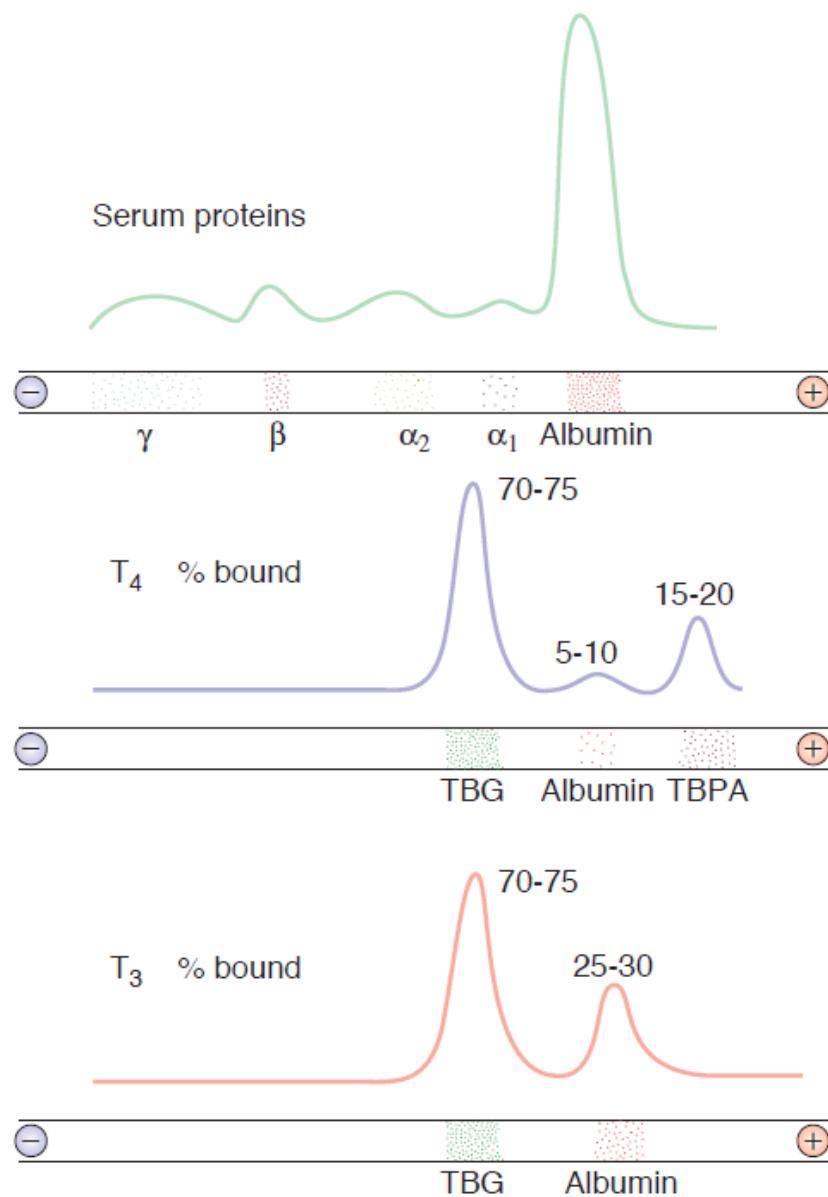


Μεταφορά ΘΟ στο πλάσμα

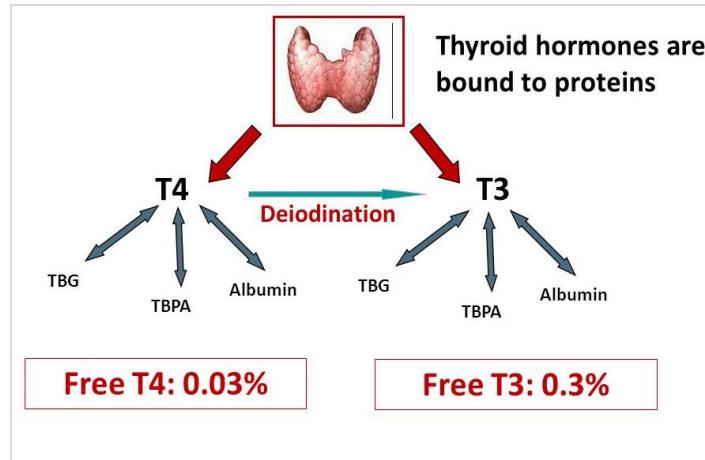
- > 99,5% των ΘΟ μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεδεμένο με πρωτεΐνες



Μεταφορά ΘΟ στο πλάσμα



TBG, thyroid hormone-binding globulin
TBPA, thyroxine-binding- prealbumin



Θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (TBG): 70-75% των T_4 και T_3
Τρανσθυρετίνη: 15-20% της T_4
Αλβουμίνη: 25-30% της T_3 και 5-10% της T_4

Καταστάσεις που αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα της TBG
και ψευδώς αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα της ολικής T4
στο πλάσμα

↑TBG: οιστρογόνα, η κύηση, η κίρρωση ήπατος και
οι ηπατίτιδες

↓TBG: ανδρογόνα, κορτιζόλη

Ιώδιο

- Το ιώδιο είναι ιχνοστοιχείο απαραίτητο για την σύνθεση των Θ.Ο. και προσλαμβάνεται με τις τροφές.
- Οι ημερήσιες ανάγκες για τους ενήλικες είναι περί τα 150μγ .
- Τόσο η έλλειψη ιωδίου (ιωδοπενία) όσο και η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων (φαρμακολογικές δόσεις) ιωδίου μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Location of Iodine in the Periodic Table

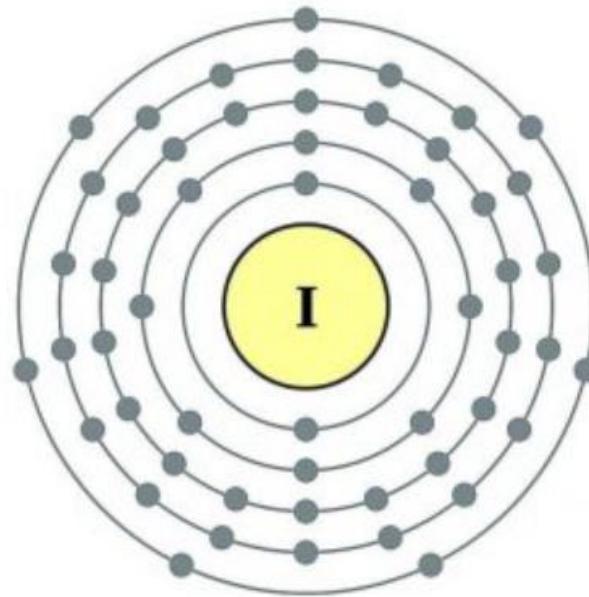
The periodic table below shows the location of Iodine (I). Iodine is located in Group 17 (the halogen group), Period 5, and has the atomic number 53.

1	1 H Hydrogen 1.008	2	3 Li Lithium 6.941	4 Be Beryllium 9.012		5 B Boron 10.811	6 C Carbon 12.011	7 N Nitrogen 14.007	8 O Oxygen 15.999	9 F Fluorine 18.998	10 Ne Neon 20.183	18 He Helium 4.003						
1	11 Na Sodium 22.990	12 Mg Magnesium 24.310	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
4	19 K Potassium 39.098	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.956	22 Ti Titanium 47.867	23 V Vanadium 50.942	24 Cr Chromium 51.996	25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.932	28 Ni Nickel 58.693	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.631	33 As Arsenic 74.922	34 Se Selenium 78.911	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 84.788
5	37 Rb Rubidium 81.904	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.906	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.906	42 Mo Molybdenum 95.94	43 Tc Technetium 98.907	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 102.908	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.868	48 Cd Cadmium 112.418	49 In Indium 114.818	50 Sn Tin 118.711	51 Sb Antimony 121.768	52 Te Tellurium 127.6	53 I Iodine 126.904	54 Xe Xenon 131.298
6	55 Cs Cesium 132.905	56 Ba Barium 137.326	57-71 * Hf Hafnium 178.49	72 Ta Tantalum 180.998	73 W Tungsten 183.85	74 Re Rhenium 186.207	75 Os Osmium 190.23	76 Ir Iridium 192.22	77 Pt Platinum 191.00	78 Au Gold 196.967	79 Hg Mercury 200.59	80 Tl Thallium 204.385	81 Pb Lead 207.2	82 Bi Bismuth 208.982	83 Po Polonium 209.982	84 At Astatine 209.982	85 Rn Radon 222.018	
7	87 Fr Francium 223.029	88 Ra Radium 226.029	89-103 *** Rf Rutherfordium (261)	104 Db Dubnium (262)	105 Sg Seaborgium (263)	106 Bh Berkelium (264)	107 Hs Hassium (265)	108 Mt Meitnerium (268)	109 Ds Darmstadtium (269)	110 Unknow Roentgenium (270)	111 Rg Copernicium (272)	112 Cn Nihonium (286)	113 Unknow Fl Flerovium (289)	114 Unknow Mc Moscovium (289)	115 Unknow Lv Livermorium (293)	116 Unknow Ts Tennessee (294)	117 Unknow Og Oganesson (294)	

Lanthanide Series*	57 La Lanthanum 138.903	58 Ce Cerium 140.174	59 Pr Praseodymium 140.908	60 Nd Neodymium 144.243	61 Pm Promethium 144.913	62 Sm Samarium 150.88	63 Eu Europium 151.904	64 Gd Gadolinium 157.25	65 Tb Terbium 158.825	66 Dy Dysprosium 162.708	67 Ho Holmium 164.939	68 Er Erbium 167.258	69 Tm Thulium 168.914	70 Yb Ytterbium 173.033	71 Lu Lutetium 174.927
Actinide Series**	89 Ac Actinium 132.048	90 Th Thorium 133.088	91 Pa Protactinium 131.088	92 U Uranium 138.908	93 Np Neptunium 138.908	94 Pu Plutonium 144.908	95 Am Americium 144.908	96 Cm Curium 144.908	97 Bk Berkelium 243.028	98 Cf Californium 243.088	99 Es Einsteinium 257.091	100 Fm Fermium 257.091	101 Md Mendelevium 258.091	102 No Nobelium 259.091	103 Lr Lawrencium (261)

53: Iodine

2,8,18,18,7



Iodine Atomic Structure (Bohr Model)

Atomic structure^[8]

– Number of Electrons

53

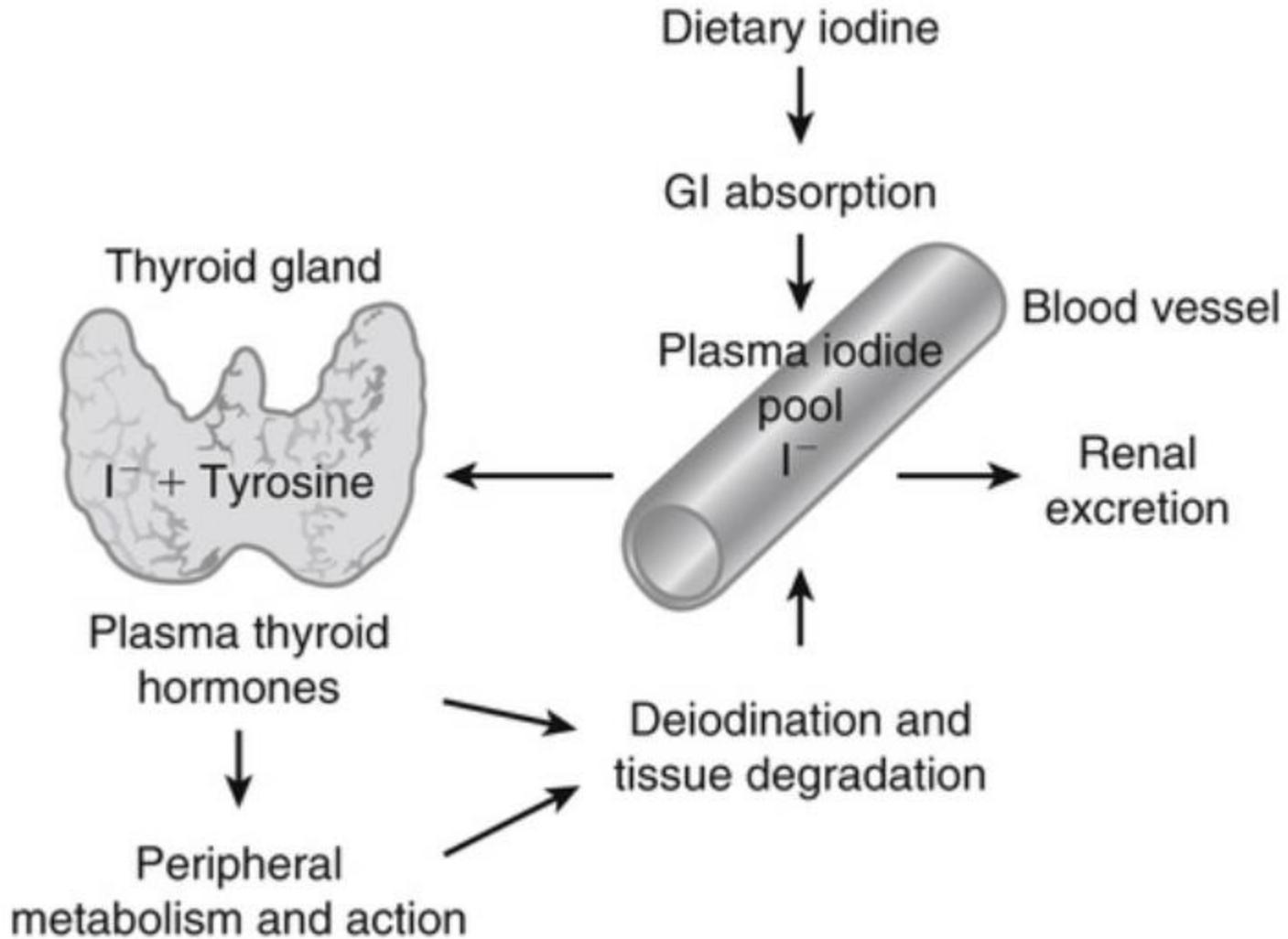
– Number of Neutrons

74

– Number of Protons

53

Κύκλος του ιωδίου



Κύκλος του Ιωδίου

- Η απορρόφηση του ιωδίου γίνεται στο λ. έντερο μέσω του NIS.
Απορροφάτε το 99% του διατροφικού ιωδίου.
- Ο οργανισμός έχει 50-80mg ιωδίου με το 80% να βρίσκεται στο θυρεοειδή αδένα.
- Σε φυσιολογικά άτομα ο θυρεοειδής αδένας προσλαμβάνει το 10-25% της απορροφούμενης ποσότητας ιωδίου.
- Περί τα 2/3 της ημερήσιας πρόσληψης αποβάλλεται στα ούρα, και για αυτό το ιώδιο ούρων ισούται με την διαιτητική πρόσληψη ιωδίου.
- Η συγκέντρωση του ιωδίου στο πλάσμα είναι 4-10mg/dl και είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (protein bound iodine, PBI)

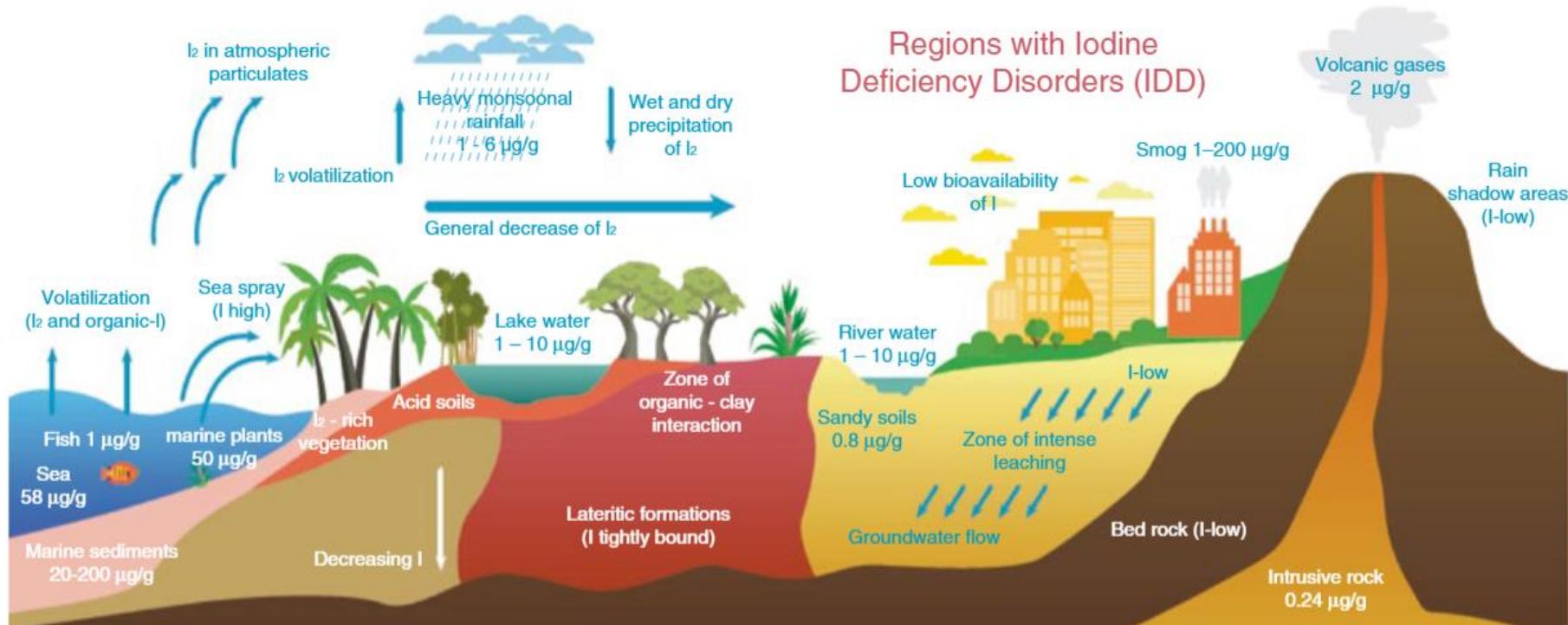
Ημερήσιες ανάγκες ιωδίου

- Ενήλικες και Έφηβοι : **150 mcg / ημέρα**
- Κύηση και Θηλασμός: **250 mcg / ημέρα**

Διατροφικές πηγές ιωδίου

- Θαλασσινά, μουρουνέλαιο (συκωτι μπακαλιαρου), φύκια κ.α.
- Γάλα (iodine content is influenced by animal feed supplements)
- Συσκευασμένα τρόφιμα
- Ιωδιούχο άλας

Ο κύκλος του ιωδίου στη φύση.
 Η περιεκτικότητα του εδάφους σε ιώδιο μειώνεται όσο πιο μακριά από τη θάλασσα

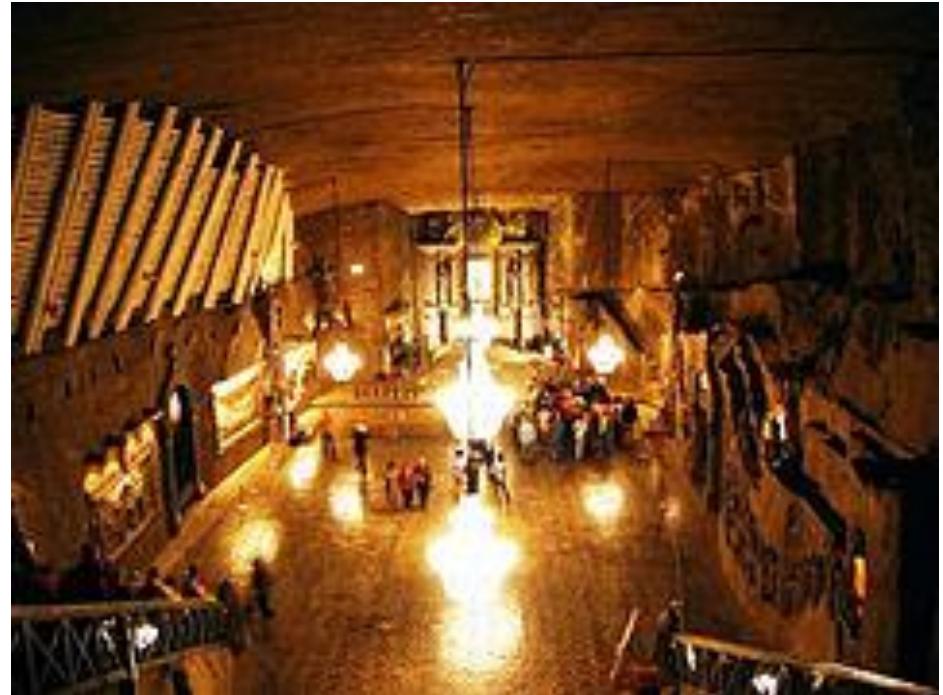


Το αλάτι, η ιωδίωση και η εξάλειψη της ιωδοπενίας

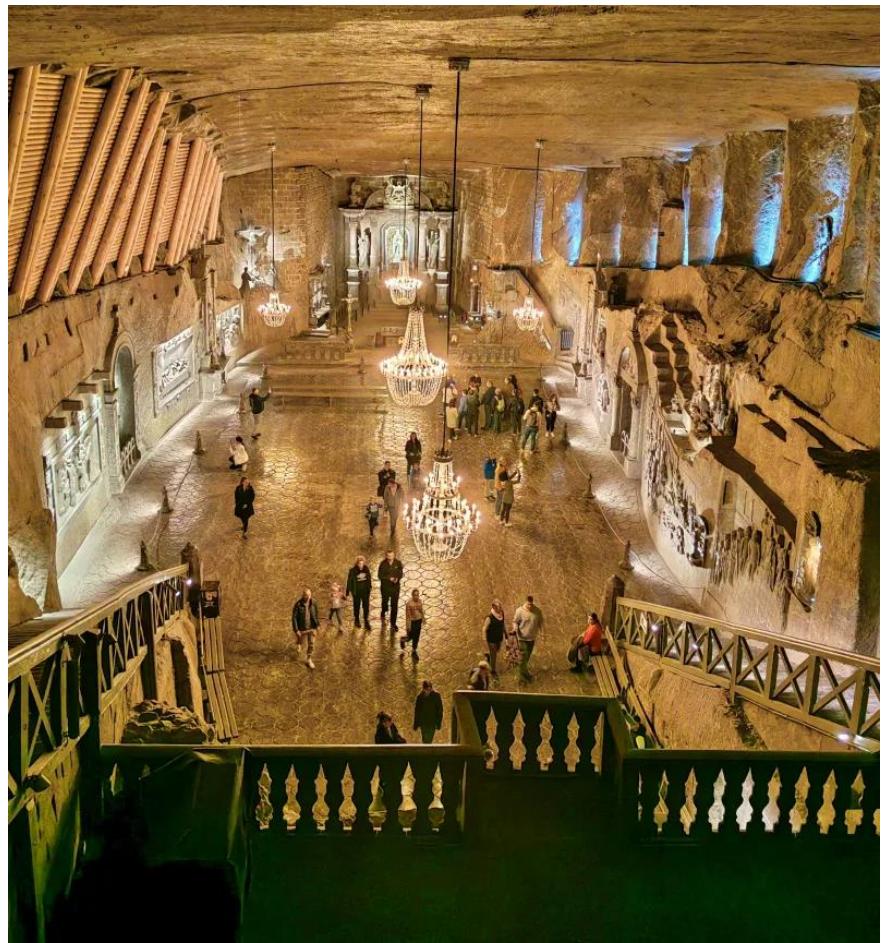
Μνημείο Παγκόσμιας
Κληρονομιάς της UNESCO

Αλατωρυχείο Βιελίτσκα

Το αλάτι προέρχεται από ορυκτό αλάτι (αλατωρυχεία) ή εξάτμιση του θαλασσινού νερού (αλυκές). Η περιεκτικότητα τους σε ιώδιο είναι χαμηλή.



Το αλατωρυχείο Wieliczka στην Κρακοβία, Πολωνία



Το αλάτι Ιμαλαΐων είναι ορυκτό άλας

Από το Πακιστάν, το οποίο διάφορες εταιρείες στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία άρχισαν να πωλούν στις αρχές του 21ου αιώνα. Δεν περιέχει ιώδιο.

Η ιωδίωση του άλατος εξάλειψε την ιωδοπενία

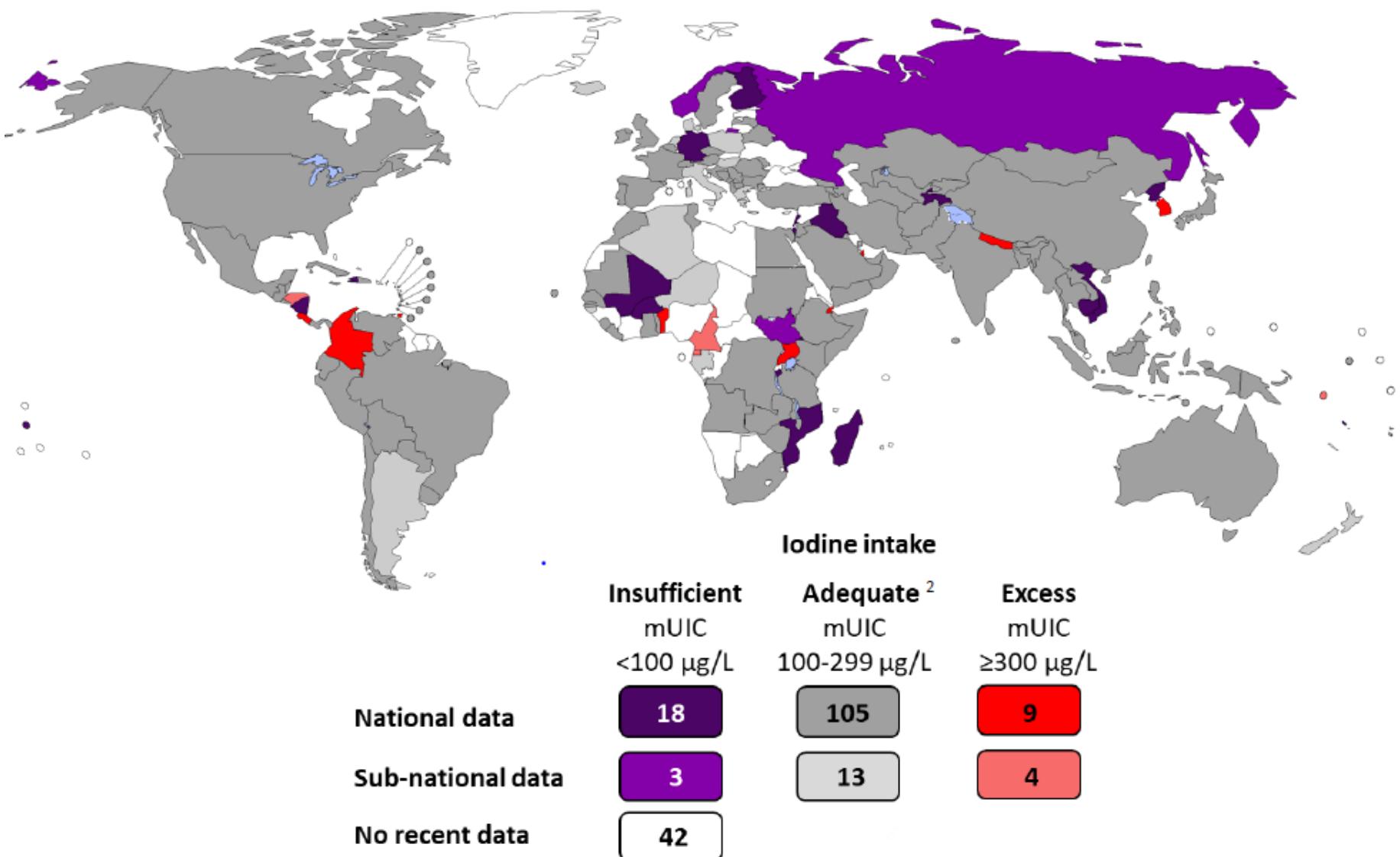
- Ο εμπλουτισμός του αλατιού με ιωδιούχο κάλιο ή νάτριο.
- The World Health Organization indicates that iodine added to salt should be estimated on the basis of the salt consumed by the population: **14 mg/Kg** if salt intake is high (14g/day), **65 mg/Kg** when it is low (3g/day). It is important to remember that the iodine content in the iodized salt may differ from reported content due to exposure to humidity.
- Το άλας των αλυκών περιέχει <1mg iodine/Kg of salt

Today, despite increased salt iodization programs on a global scale, approximately 2 billion people worldwide are classified as having ‘iodine’ deficiency and about 50 million develop clinical symptoms.

Global scorecard of iodine nutrition in 2021

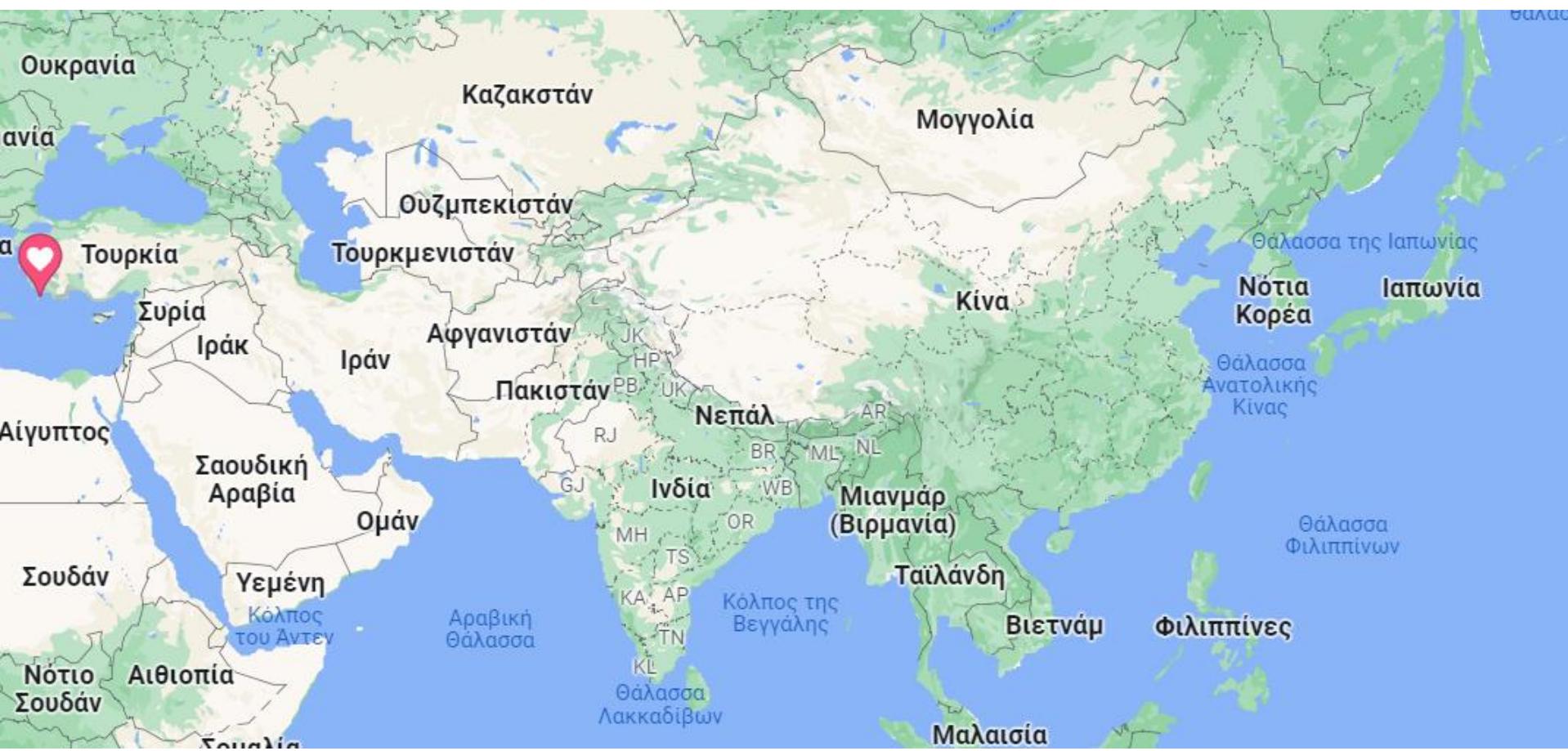
Iodine intake in the general population assessed by median urinary iodine concentration (mUIC) in school-age children (SAC)¹

Studies conducted in 2005-2020



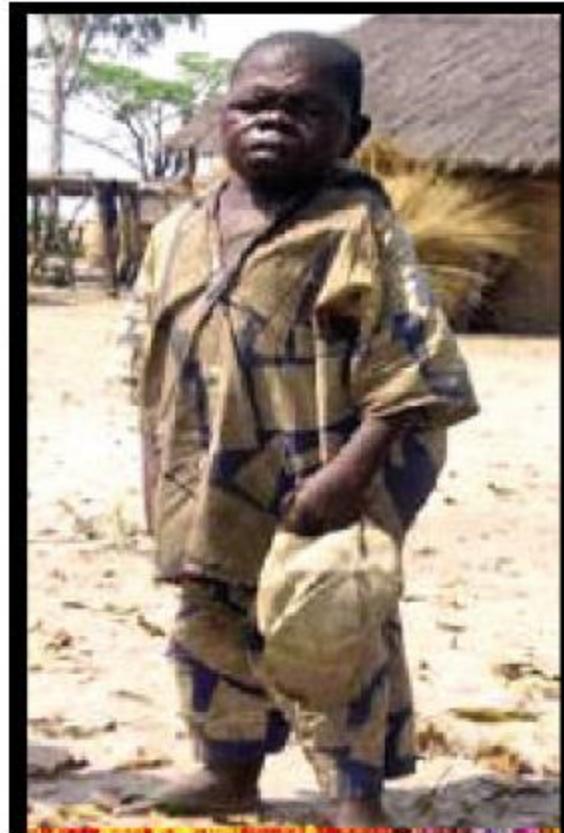






Ιωδοπενία και ιωδοπενικές διαταραχές
(iodine deficiency disorders IDDs)

Ενήλικας κρετίνος στο Κονγκό



Η ιωδοπενία βλάπτει την υγεία.
Οι ιωδοπενικές διαταραχές ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία έκθεση στην
ιωδοπενία.

Table 1 Iodine deficiency in age groups.

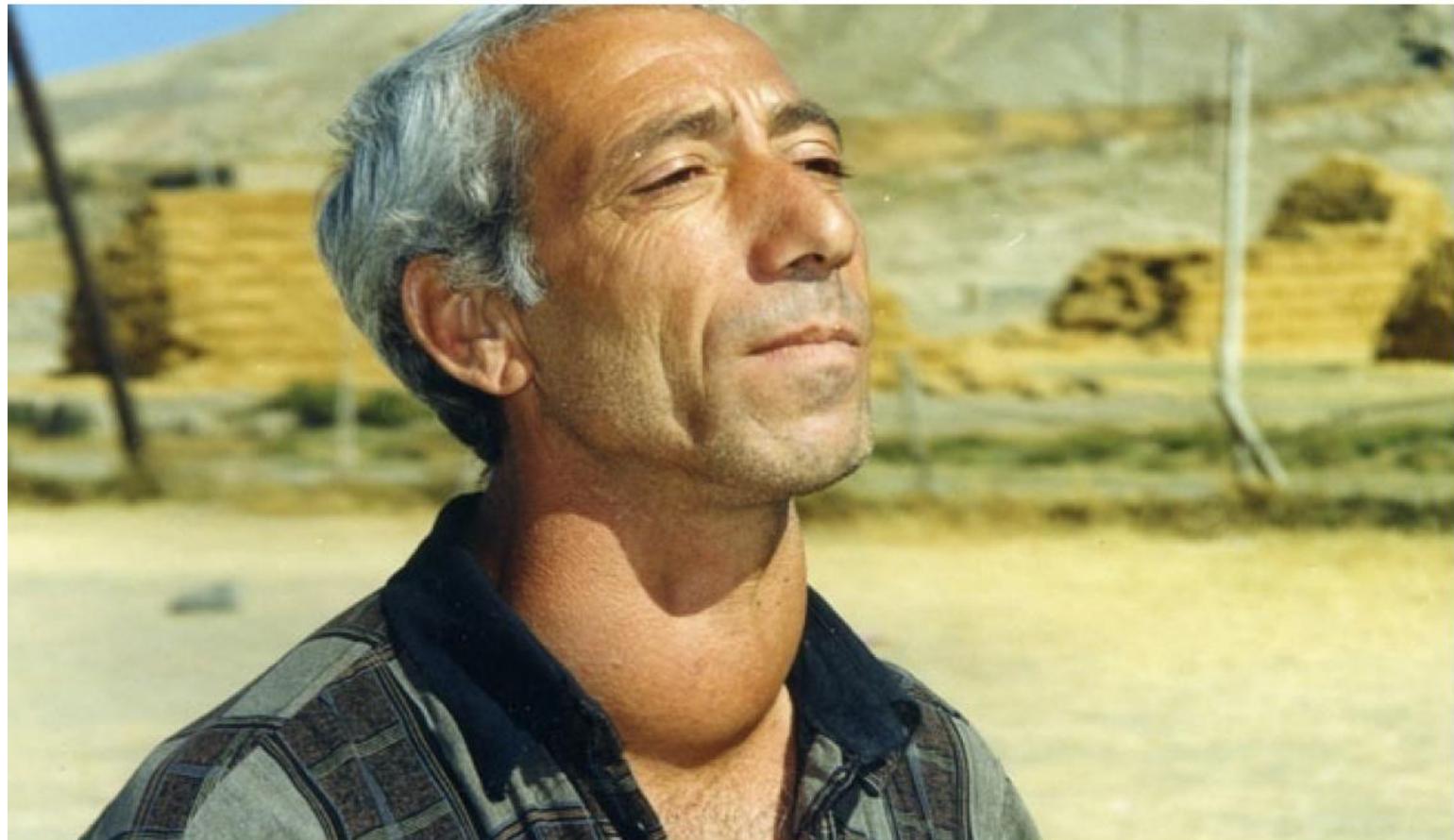
Age group	Effects of iodine deficiency
Fetuses	Spontaneous abortions, stillbirths, congenital anomalies, perinatal mortality Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation
Neonates	Neonatal hypothyroidism, endemic cretinism
Children and adolescents	Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation Goiter, hypothyroidism, or hyperthyroidism Impaired mental function, delayed growth, and puberty
Adults	Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation Goiter with its complications, hypothyroidism Infertility, impaired mental function Decreased work capability Spontaneous hyperthyroidism in the elderly Iodine-induced hyperthyroidism Higher ratio of the more aggressive follicular to papillary thyroid cancers Increased susceptibility of the thyroid gland to nuclear radiation

Adapted from: Zimmermann, M.B. Iodine Deficiency. *Endocr. Rev.* 2009, 30, 376–408 (12).

Ιωδοπενία και ιωδοπενικές διαταραχές (iodine deficiency disorders IDDs)

- Ενήλικες: βρογχοκήλη και σε σοβαρότερη έλλειψη υποθυρεοειδισμός.
- Εγκύους: αποβολές και ενδομήτριος θάνατος.
- Η παροδική ενδομήτρια ιωδοπενία τις πρώτες εβδομάδες της κύησης προκαλεί “νευρολογικό κρετινισμό” (νοητική υστέρηση & κώφωση) ενώ εάν αυτή παρατείνεται και στη νεογνική ηλικία τότε προκαλείται ο “μυξοιδηματικός κρετινισμός” που επιπλέον συνοδεύεται από κοντό ανάστημα και υποθυρεοειδισμό.
- Σήμερα, ελάχιστες ιωδοπενικές περιοχές υπάρχουν. Η Ελλάδα είναι ιωδοεπαρκής χώρα.
- Η ιωδοπενία παραμένει το συχνότερο αίτιο αναστρέψιμης νοητικής υστέρησης.

Μελέτες πεδίου (field studies) του καθηγητή Κ. Μάρκου, στο Αζερμπαϊτζάν.



Εικόνα 1. Κάτοικος του Αζερμπαϊτζάν (Δική μας περίπτωση).

Ενδημική βρογχοκήλη



Η φόρτιση του οργανισμού με πολύ υψηλές δόσεις
ιωδίου (φαρμακολογικές δόσεις) μπορεί να
προκαλέσει υπερ ή υποθυρεοειδισμό σε άτομα με
παθολογικό θυρεοειδή

Φαρμακολογικές δόσεις ιωδίου έχουν τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά τα οποία χρησιμοποιούνται στις αξονικές τομογραφίες και το αντιαρρυθμικό φάρμακο αμιοδαρόνη.

Πως προστατεύεται ένας φυσιολογικός θυρεοειδής από τις φαρμακολογικές (πολύ υψηλές) δόσεις ιωδίου

- Υπάρχει ένας αυτορυθμιστικός μηχανισμός στον οποίο η φόρτιση με ιώδιο αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση ΘΟ από τον αδένα μέσω αναστολής της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (Wolff-Chaikoff effect)
- Το φαινόμενο αυτό είναι παροδικό και η θυρεοειδική λειτουργία επανέρχεται σε λίγες μέρες, γιατί αναστέλλεται και ο NIS και έτσι μειώνεται η ενδοθυρεοειδική συγκέντρωση ιωδίου (escape from Wolff-Chaikoff effect) και αίρεται η αναστολή της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης

Αυτορρύθμιση του φυσιολογικού θυρεοειδή στην φόρτιση με ιώδιο
 Wolff-Chaikoff effect and escape (in 1948, they reported that injection of iodine in rats almost completely inhibited organification (thyroglobulin iodination) in the thyroid gland.)

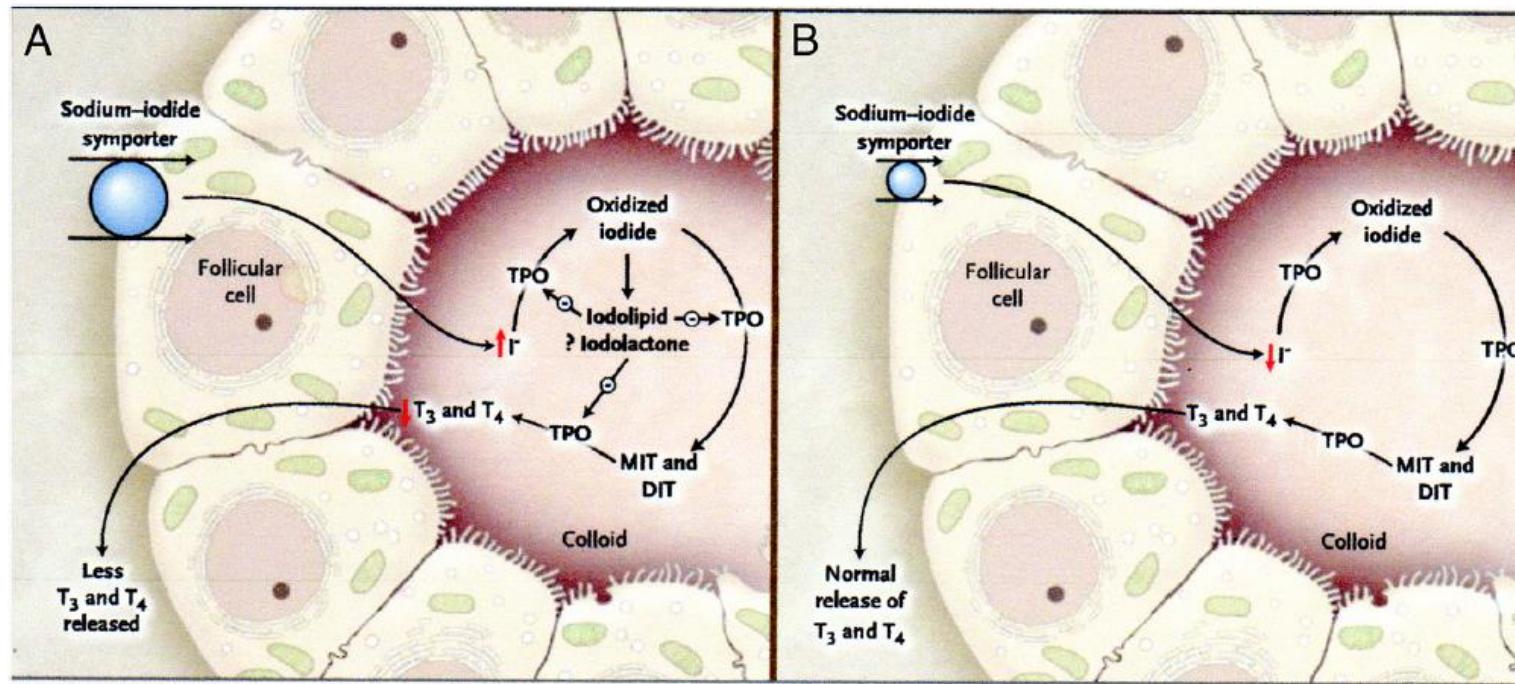
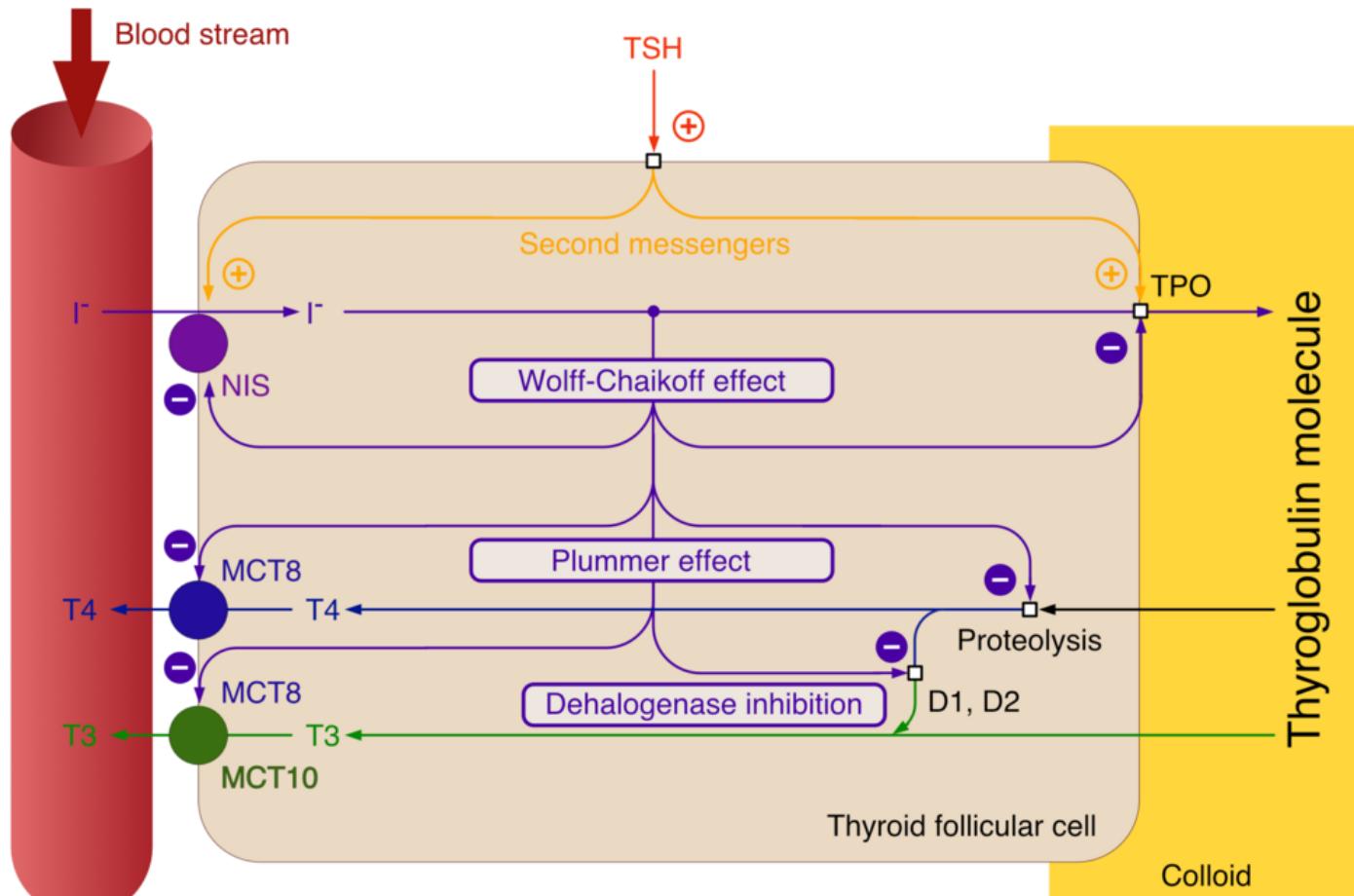


Figure 1. The Wolff-Chaikoff Effect.

Panel A shows a proposed mechanism of the acute Wolff-Chaikoff effect. During the first day of iodine exposure, the sodium-iodide symporter transports the excess iodine into the thyroid, resulting in transient inhibition of thyroid peroxidase (TPO) and a decrease in thyroid hormone synthesis. Panel B shows the mechanism that turns off the acute Wolff-Chaikoff effect: a dramatic decrease in sodium-iodide symporter expression results in decreased iodine transport and the subsequent resumption of thyroid hormone synthesis. DIT denotes diiodotyrosine, I iodide, MIT monolodotyrosine, T_3 triiodothyronine, and T_4 thyroxine.

Reprinted from P. Pramyothisin et al: Clinical problem-solving. A hidden solution. *N Engl J Med.* 2011;365:2123–2127 (26), with permission. ©

Δράσεις φαρμακολογικών δόσεων ιωδίου στο θυρεοειδή



By Jwdietrich2 - Own work, CC BY 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=120968346>

Σε παθολογικές καταστάσεις η φόρτιση με φαρμακολογικές δόσεις
ιωδίου μπορεί να προκαλέσει υπερ ή υποθυρεοειδισμό

- δεν δουλεύει το Wolff-Chaikoff → υπερθυρεοειδισμός
- δεν δουλεύει η διαφυγή από το Wolff-Chaikoff → υποθυρεοειδισμός

Table 2. Risk Factors for Iodine-Induced Thyroid Dysfunction

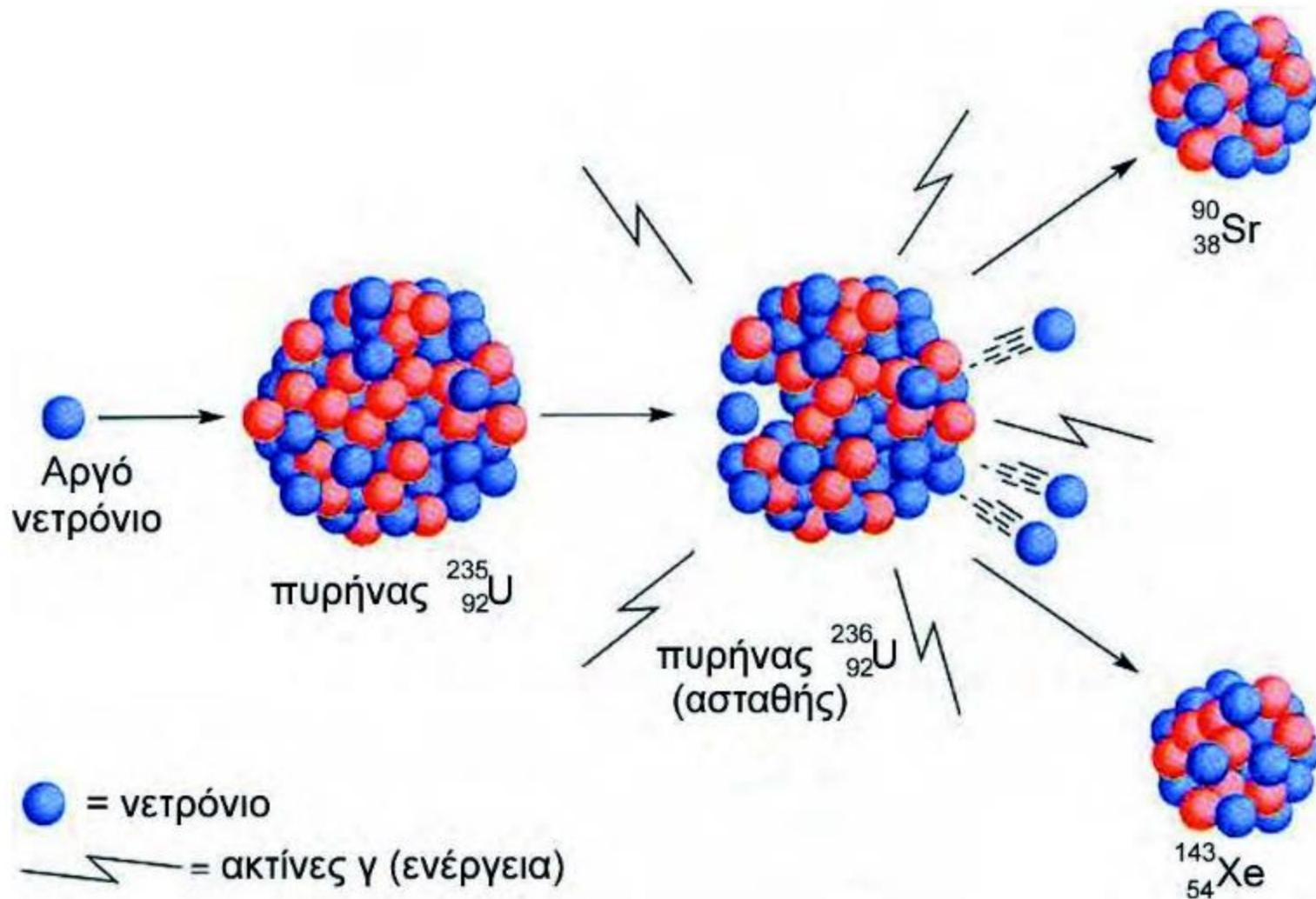
- Iodine-induced hyperthyroidism
 - Nontoxic nodular goiter
 - Latent Graves' disease
 - Long-standing iodine deficiency
- Iodine-induced hypothyroidism
 - Hashimoto's thyroiditis
 - Euthyroid Graves' disease previously treated with surgery, radioactive iodine, or antithyroid drug therapy
 - History of partial thyroidectomy
 - History of postpartum lymphocytic thyroiditis or subacute thyroiditis
 - History of interferon- α therapy
 - History of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis
 - Fetus or neonates

Jod-Basedow φαινόμενο

Η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων ιωδίου σε
άτομα με πολυοζώδη τοξική βρογχοκήλη ή ν.
Graves οδηγεί σε ανεξέλεγκτη υπερπαραγωγή
θυρεοειδικών ορμονών



Η περίπτωση πυρηνικού ατυχήματος και η προφύλαξη του θυρεοειδούς αδένα



ΣΧΗΜΑ 5.6 Τεχνητή σχάση του ουρανίου 235, η οποία αποτελεί τη βάση της ατομικής βόμβας που έπεσε στη Χιροσίμα το 1945.

Dispersion of radioactive clouds in the period from 27 April to 6 May 1986
due to the accident at the Chernobyl nuclear power plant



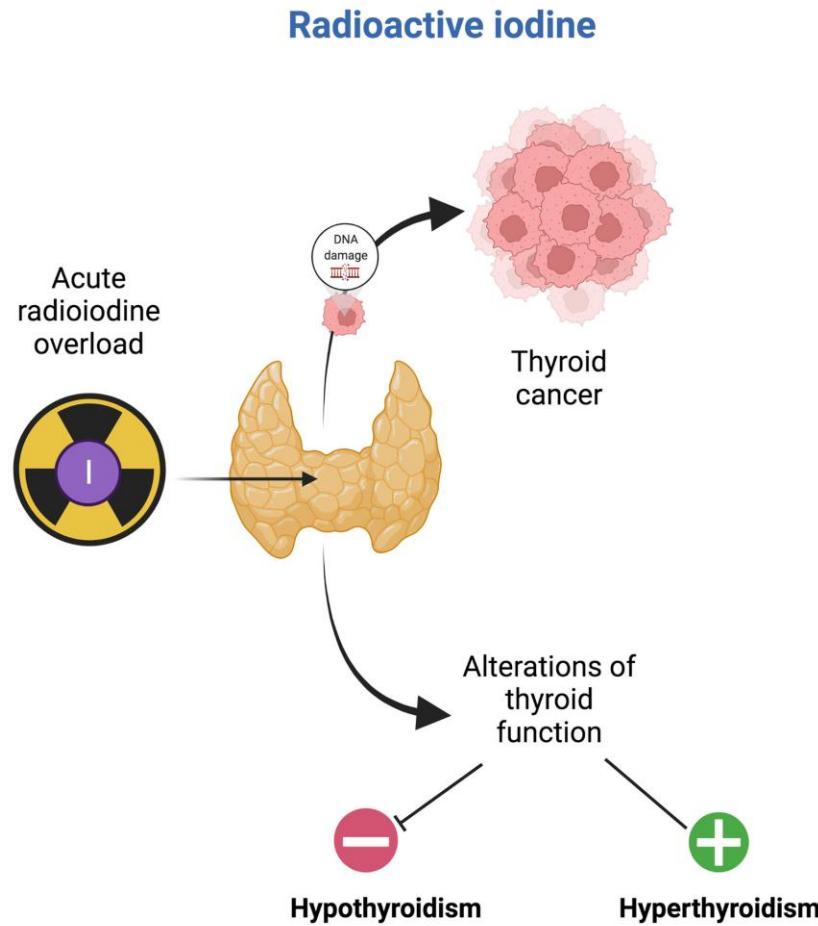
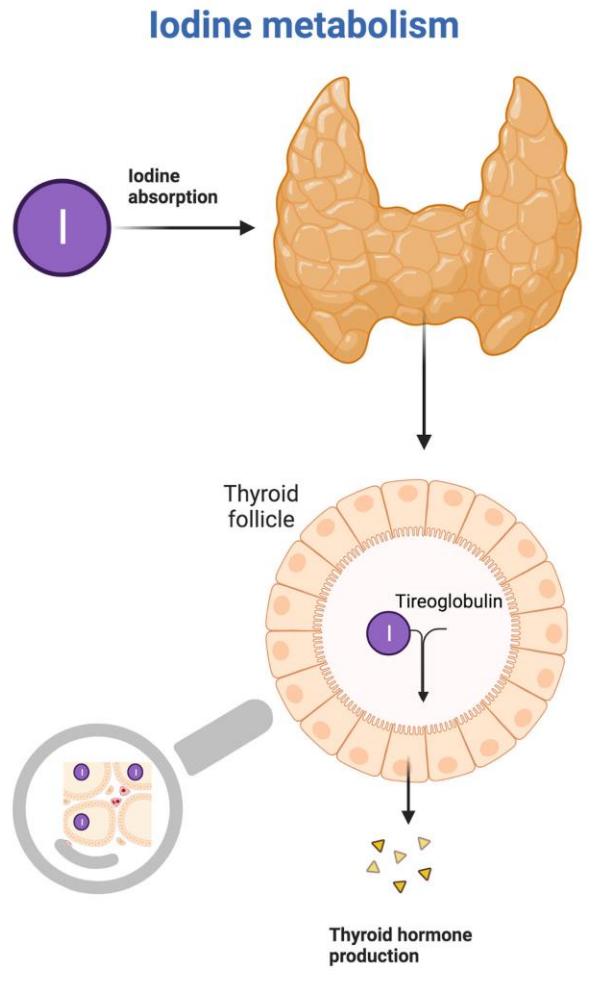
ΡΑΔΙΟ-ΙΣΟΤΟΠΑ/ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΙΔΙΑ

- Ισότοπα είναι στοιχεία που έχουν τον ίδιο ατομικό αριθμό (Z) = αριθμός πρωτονίων του πυρήνα, και έχουν ίδιες (κυρίως) χημικές ιδιότητες.
- Τα πιο ασταθή νουκλίδια (αυξημένη ενέργεια στον πυρήνα τους) τείνουν να διασπώνται ώστε να φθάσουν σε πιο σταθερή κατάσταση και παραμένουν είτε το ίδιο 'χημικό' στοιχείο είτε και αλλάζουν σε άλλο στοιχείο.
- Κατά την διάσπασή τους παράγουν ακτινοβολία.

Τα ραδιοϊσότοπα του ιωδίου

	I-131	I-123	I-124	I-125
Production	Nuclear reactor	Cyclotron	Cyclotron	Nuclear reactor
Decay mode	β^- decay	Electron capture	β^+ decay	Electron capture
Physical half life	8.02 days	13.22 hours	4.18 days	59.39 days
Gamma energy (keV)	364	159	511	35
β energy (keV)	606 (maximum)	-	-	-
Typical administered activity, mCi (MBq)	Imaging: 1-5 (37-185) Treatment: 30-200 (1,110-7,400)	0.4-5 (15-185)	(19-74)	-
Advantages	- Low costs - Availability for treatment	- Good image quality - No stunning effect	- Suitability for positron emission tomography - Superiority for dosimetry	- Availability for <i>in vitro</i> assays - Availability for brachytherapy
Disadvantages	- Poor image quality - Stunning effect - Necessity of radiation safety for caregivers	- High costs - Relatively short half life	- High costs	- Limited for use in whole-body imaging

Radioiodine impact on the thyroid disorders



Η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνει στις περιοχές που έχουν δεχτεί ιονίζουσα ακτινοβολία.

- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για παιδιά <10 ετών, μικρότερος για 10-20 ετών ενώ δεν φαίνεται να αυξάνει για ηλικίες >40 ετών
- Ο κίνδυνος είναι ανάλογος της απορροφούμενης δόσης.(0-2Sv)
- Ενδεικτικά στην περιοχή του Bellarus, η επίπτωση ήταν $1/10^6/\text{έτος}$ και εκτοξεύθηκε στο $100/10^6/\text{έτος}$ σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών

<https://www.youtube.com/watch?v=Pn1ajLxqEWg>



Αναπαραγωγή (k)

FUKUSHIMA NUCLEAR DISASTER



0:10 / 2:38



The 9th of March 2022

War in Ukraine: WENRA and HERCA conclusions on the consequences of a nuclear accident

- In case of a core-melt accident without loss of containment, it might be necessary to evacuate the population up to 5 km around the damaged nuclear power plant and shelter the population together with iodine ingestion up to 20 km;
- In case of an accident similar to Fukushima Daiichi, where containment integrity was lost, these zones would be increased to around 20 km and around 100 km respectively.

Γιατί θα πρέπει να χορηγήσουμε ιώδιο;
Η χορήγηση στοιχειακού ιωδίου σε μεγάλη συγκέντρωση ανταγωνίζεται το ραδιενεργό στην εισοδο του στο θυλακιωδες κύτταρο μεσω του NIS

Iodine thyroid blocking

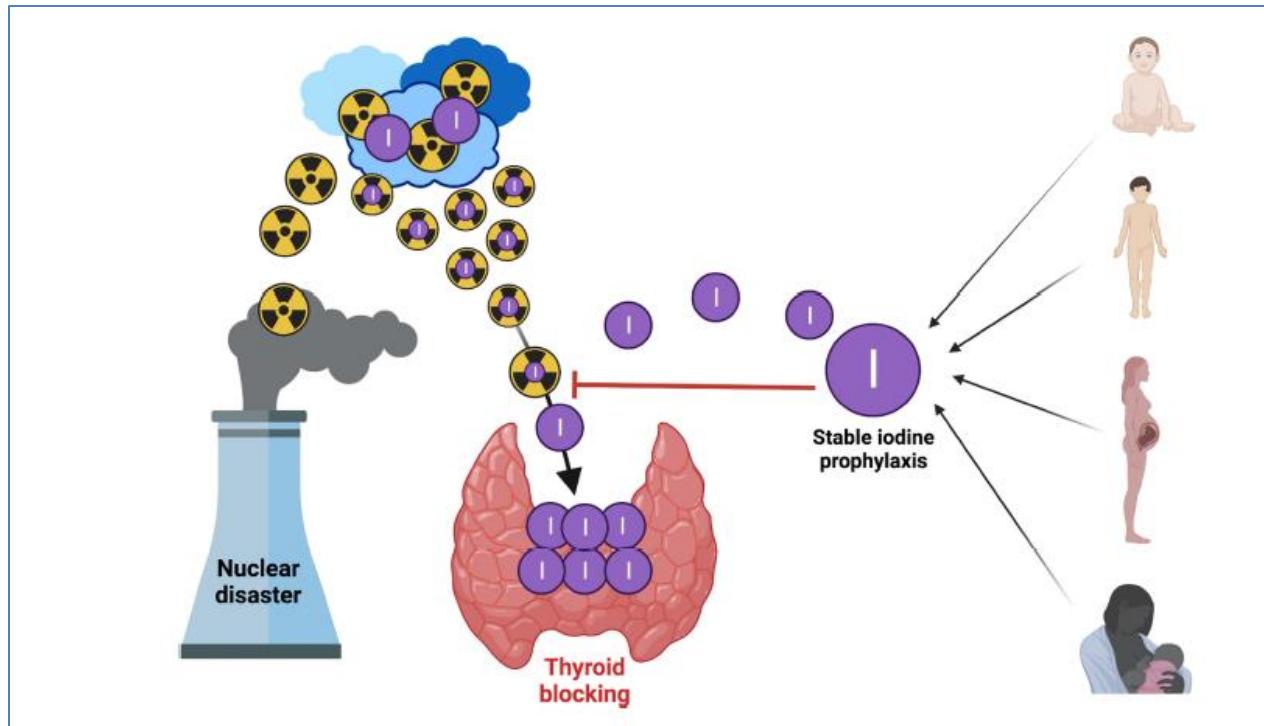
Guidelines for use in planning for and responding
to radiological and nuclear emergencies

Age group	Mass of iodine, mg	Mass of KI, mg	Mass of KIO_3 , mg	Fraction of a tablet containing 100 mg of iodine	Fraction of a tablet containing 50 mg of iodine
Neonates (birth to 1 month)	12.5	16	21	1/8	1/4
Infants (1 month to 3 years)	25	32	42	1/4	1/2
Children (3 to 12 years)	50	65	85	1/2	1
Adults and adolescents (over 12 years)	100	130	170	1	2

The optimal period of administration of stable iodine is less than 24 hours prior to, and up to two hours after, the expected onset of exposure

Adverse reactions to stable iodine are rare and include iodine-induced transient hyper or hypothyroidism, and allergic reactions

Η προφύλαξη του θυρεοειδούς από το ^{131}I σε πυρηνικά ατυχήματα, με μη ραδιενεργό ιώδιο, επιτυγχάνεται μέσω της ισοτοπικής αραίωσης, δρώντας ως υπόστρωμα και αραιώνοντας το κυκλοφορούν ραδιενεργό ιώδιο στο σώμα που είναι διαθέσιμο για πρόσληψη από τον θυρεοειδή, και μέσω του κορεσμού της ενεργής μεταφοράς ιωδίου, που μεσολαβείται από τον NIS (Νάτριο-Ιωδιούχο Συμμεταφορέα) που βρίσκεται στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων. Ένας άλλος μηχανισμός είναι το Wolff-Chaikoff effect



Νοσήματα του Θυρεοειδούς αδένα

- Λειτουργικές διαταραχές (Υπό ή Υπερλειτουργία)
- Μορφολογικές διαταραχές (βρογχοκήλη/όζος)
- Μεικτές διαταραχές (υποθυρεοειδισμός και βρογχοκήλη)
- Φάρμακα που βλάπτουν την θυρεοειδική λειτουργία (αμιοδαρόνη, λίθιο, ογκολογικά φάρμακα κ.α.)

Υποθυρεοειδισμός (κλινικός και υπο-κλινικός)

- Οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση θυρεοειδικών ορμονών
- Απαντά στο 0.2-5% ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετάται
- Διακρίνεται σε πρωτοπαθή (εάν πάσχει ο θυρεοειδής αδένας) με υψηλή TSH και δευτεροπαθή-κεντρικό (πάσχει η υπόφυση/υποθάλαμος) με χαμηλή TSH
- Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός διακρίνεται
 - κλινικό: τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών είναι χαμηλά & TSH υψηλή
 - υποκλινικό: τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών είναι φυσιολογικά & TSH υψηλή

Αίτια Υποθυρεοειδισμού

Πρωτοπαθής

Αυτοανοσία: Θ. Hashimoto

Ιωδοπενία

Ιατρογενής (π.χ. μετά από χορήγηση I¹³¹ ή θυρεοειδεκτομή)

Φάρμακα: λιθιο, αμιοδαρώνη, σουνετινιμπη, ιντερφερόνη α κλπ

Συγγενής υποθυρεοειδισμός

Παροδικός

Διάφορες θυρεοειδιτίδες, π.χ. Υποξεία (De Quervain) και σιωπηλή

Δευτεροπαθής

Νόσοι υποφύσεως και υποθαλάμου

Διάγνωση Υποθυρεοειδισμού

Πρωτοπαθής

Κλινικός υποθυρεοειδισμός: ↑TSH (συνήθως $>10\mu\text{U/mL}$) & ↓ FT4/T4

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός: ↑TSH & φ.τ. FT4/T4

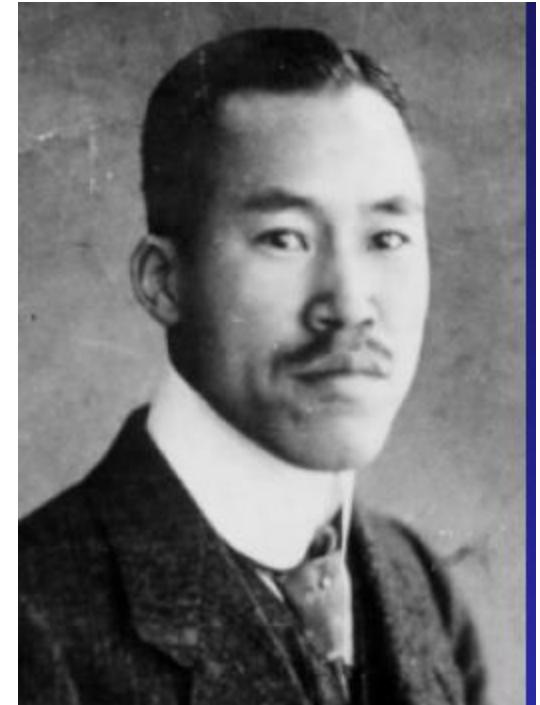
Δευτεροπαθής

↓TSH & ↓ FT4/T4 (υποφυσιακή ανεπάρκεια)

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

ή χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα

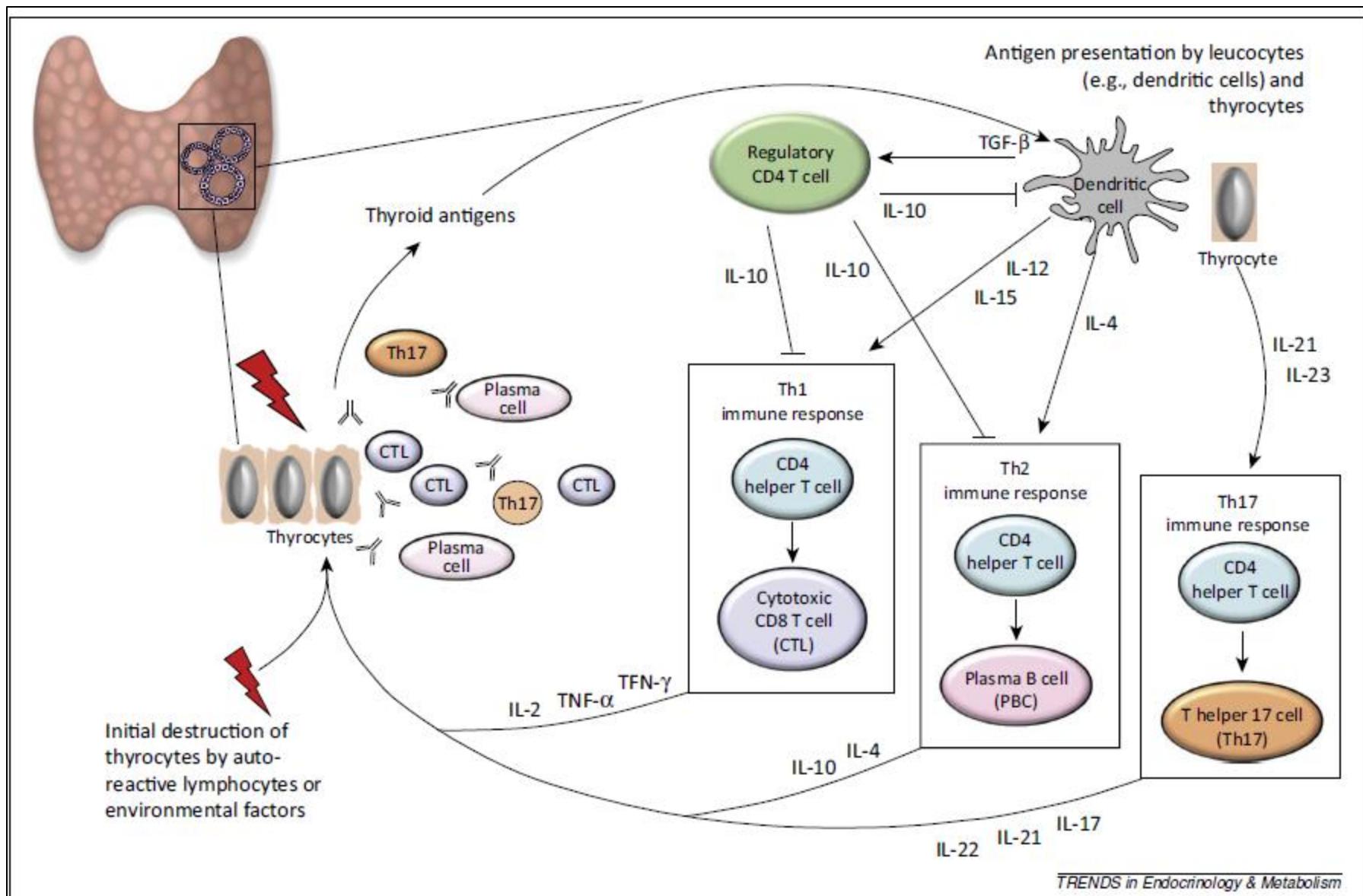
- Το συχνότερο αίτιο υποθυρεοειδισμού
- Οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα
- Συχνότερη στις γυναίκες
- Περιεγράφηκε, το 1912 από τον Ιάπωνα Hakaru Hashimoto, ο οποίος ήταν χειρουργός και παθολογοανατόμος.
- Κατά τα αρχικά στάδια παρατηρείται διόγκωση του αδένα (βρογχοκήλη) και αργότερα επέρχεται ατροφία. Ιστολογικά παρατηρείται διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση από Β και Τ λεμφοκύτταρα, ίνωση και ατροφία του παρεγχύματος που οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό.



Παθογένεια της Θ.Hashimoto

- Κατάργηση της ανοσολογικής ανοχής έναντι «ίδιων» αντιγόνων
- Ενεργοποίηση αυτοδραστικών κλώνων Τ λεμφοκυττάρων κατά θυρεοειδικών αντιγόνων (θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και θυρεοσφαιρίνης) με αποτέλεσμα την κυτταρική και χυμική ανοσοαντίδραση και καταστροφή των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς.
- Ανευρίσκονται θετικά τα αντισώματα κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (90-100% anti-TPO) και της θυρεοσφαιρίνης (90% anti-Tg)

Η αυτοάνοση αντίδραση στη Θ. Hashimoto



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Συμπτώματα και σημεία υποθυρεοειδισμού

Συμπτώματα

- Κόπωση, αδυναμία
- Ξηρό δέρμα
- Αίσθημα κρύου
- Απώλεια τριχών
- Αδυναμία συγκέντρωσης
- Κακή μνήμη
- Δυσκοιλιότης
- Ανορεξία, αύξηση βάρους
- Βράγχος φωνής
- Διαταραχές Ε.Ρ.
- Παραισθησίες
- Βαρηκοία

Σημεία

- Ξηρό, τραχύ δέρμα
- Κρύα άκρα
- Οιδηματώδες προσωπείο, άκρα
- Διάχυτη αλωπεκία
- Βραδυκαρδία
- Οίδημα
- Καθυστερημένη χάλαση τενοντίων
- Σύνδρομο καρπιάίου σωλήνα
- ορογονίτιδες

PRIMARY MYXEDEMA

HAIR DRY, BRITTLE

LETHARGY, MEMORY IMPAIRMENT,
SLOW CEREBRATION (PSYCHOSES
MAY OCCUR)

EDEMA OF FACE AND EYELIDS

THICK TONGUE
SLOW SPEECH

DEEP COARSE VOICE

SENSATION OF COLDNESS

DIMINISHED PERSPIRATION

HEART ENLARGED,
POOR HEART SOUNDS,
PRECORDIAL PAIN (OCCASIONAL)

HYPERTENSION (FREQUENTLY)

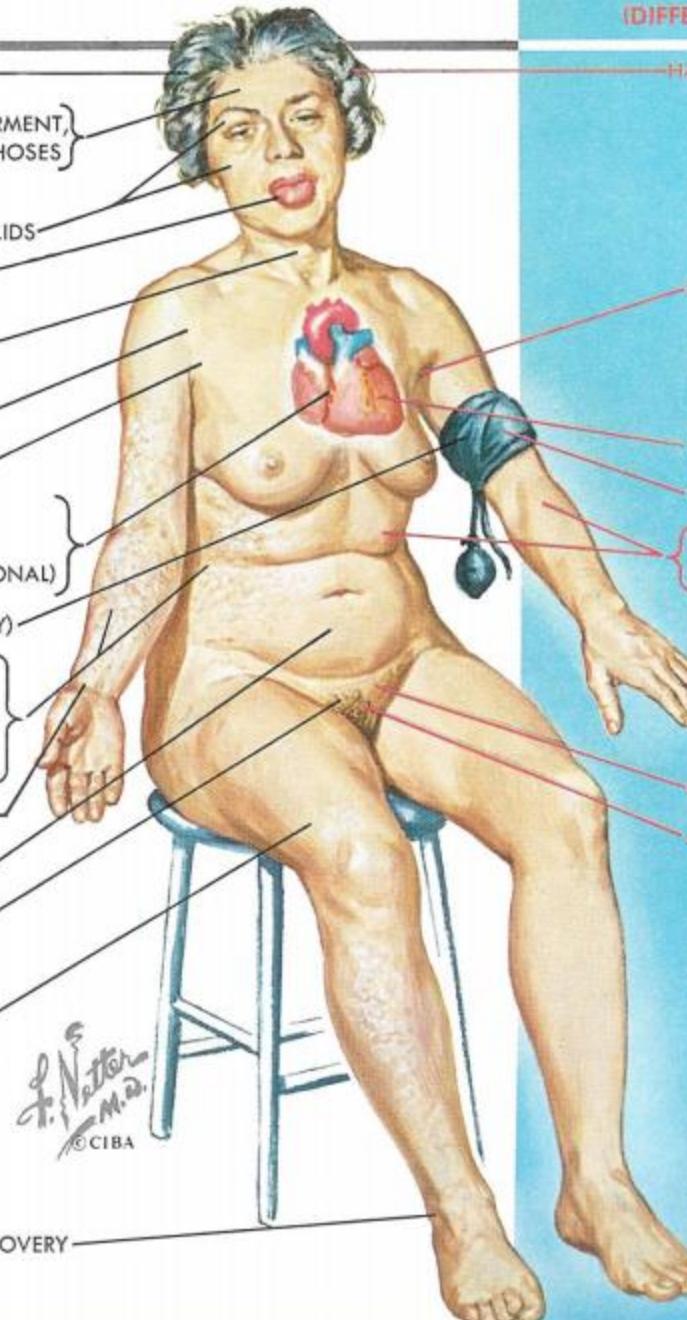
SKIN COARSE, DRY,
SCALING, COLD
(FOLLICULAR KERATOSIS),
YELLOWISH (CAROTENEMIA)

PULSE SLOW

ASCITES

MENORRHAGIA
(AMENORRHEA MAY
OCCUR LATE IN DISEASE)

WEAKNESS



PITUITARY MYXEDEMA
(DIFFERENTIAL FEATURES)

HAIR FINER, SOFTER

LOSS OF AXILLARY HAIR

HEART SMALL

HYPOTENSION

SKIN LESS DRY
NOT SCALY

LOSS OF PUBIC HAIR

AMENORRHEA



7.66 Hypothyroidism is not always clinically obvious. This patient shows some facial features, with a generalised pallor, puffiness and coarsening of the features, and coarse, uncontrollable hair. She was grossly hypothyroid on biochemical testing.

7.67 Gross clinical hypothyroidism produces characteristic non-pitting oedematous changes in the skin of the face, giving rise to a characteristic clinical appearance. Note the dry, puffy facial appearance and the coarse hair. This patient was admitted with hypothermia. Her skin was cold and she showed mental apathy.



Αξιολόγηση της χαλάρωσης του αντανακλαστικού του Αχιλλείου τένοντα στην κλινική εξέταση του υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού

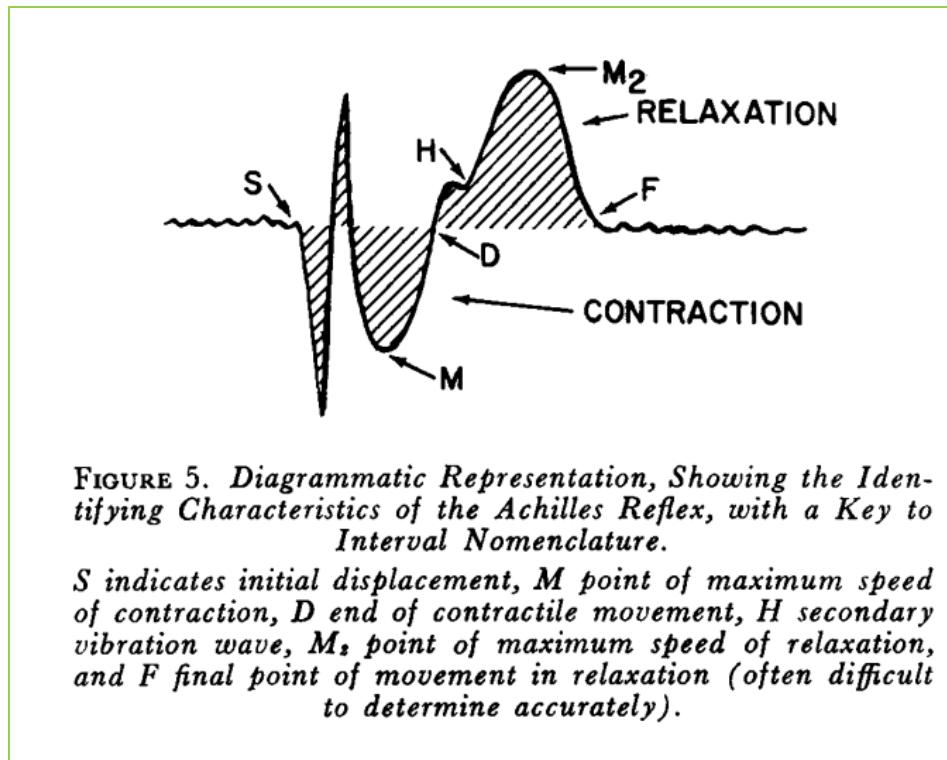
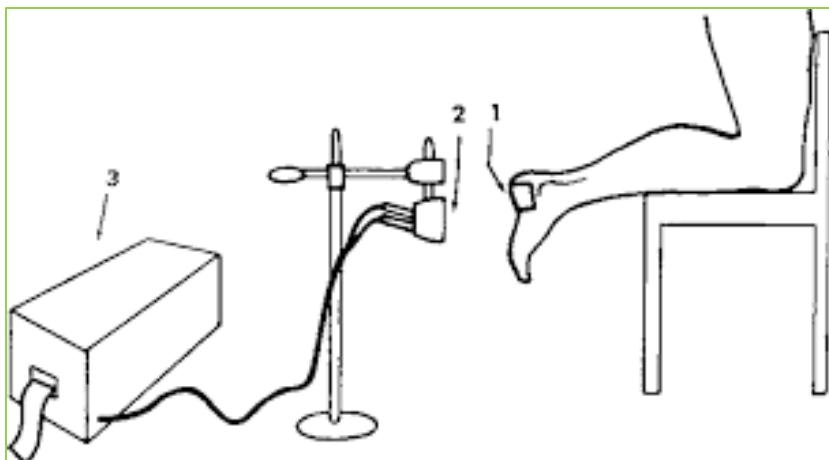


FIGURE 5. Diagrammatic Representation, Showing the Identifying Characteristics of the Achilles Reflex, with a Key to Interval Nomenclature.

S indicates initial displacement, M point of maximum speed of contraction, D end of contractile movement, H secondary vibration wave, M₂ point of maximum speed of relaxation, and F final point of movement in relaxation (often difficult to determine accurately).

Τυπικά αχίλλεια αντανακλαστικά σε υπο & υπερθυρεοειδισμό

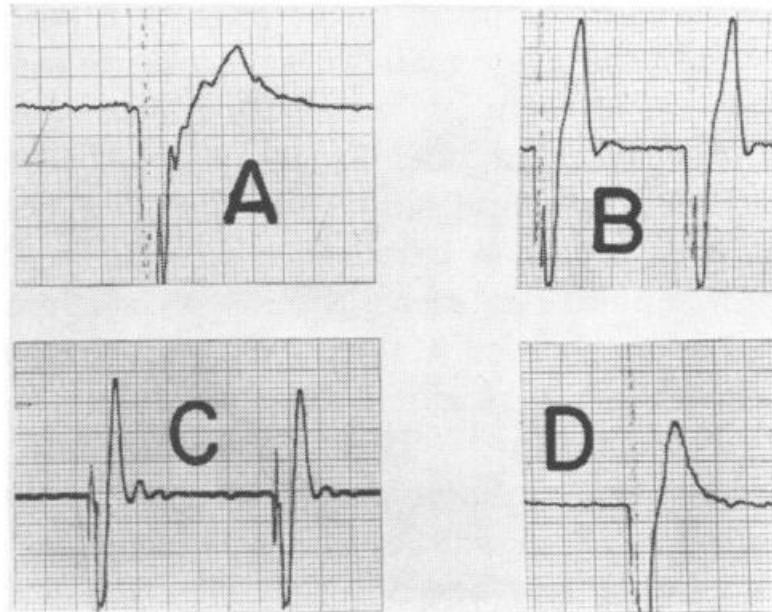


FIGURE 6. *Reflexes Typical of Hypothyroidism and Hyperthyroidism.*

A=typical hypothyroid reflex before treatment. B=same as A after treatment. C=typical hyperthyroid reflex before treatment. D=same as C after treatment.

Περίπτωση με σοβαρό υποθυρεοειδισμό ($TSH \geq 100 \text{ mU/L}$) χωρίς μυξοίδημα

18/11/2022



Η ίδια γυναίκα μετά από 4
μέρες θεραπείας με
θυροξίνη

22/11/2022



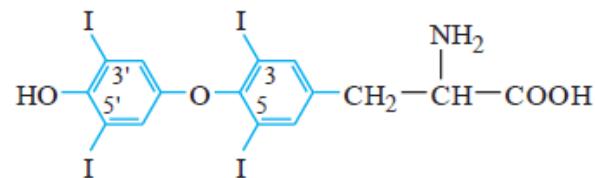


**Σοβαρός υποθυρεοειδισμός
(TSH \cong 100mU/L) χωρίς μυξοίδημα**

Θεραπεία Υποθυρεοειδισμού ανεξάρτητα από το αίτιο

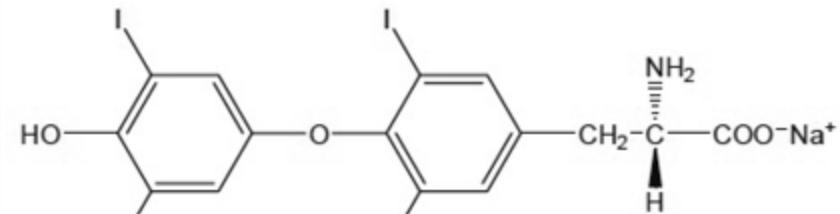
- Η κλασική Θεραπεία του υποθυρεοειδισμού είναι η χορήγηση λεβιθυροξίνης (LT4) με την μορφή δισκίων. Η LT4 είναι το νατριούχο άλας της θυροξίνης. Ο συνδυασμός T4 & T3 δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει της μονοθεραπείας με T4 ωστόσο ενίοτε δοκιμάζεται πειραματικά.
- Η συνήθης δοσολογία σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς με μηδενική θυρεοειδική λειτουργία είναι 1.6μg/ανα kg ΒΣ.
- Προσοχή στην συνύπαρξη φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, γιατί σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να προηγείται η έναρξη της θεραπείας με κορτιζόλη. (κίνδυνος Αδισωνικής κρίσης)

Η λεβιθυροξίνη είναι το νατριούχο άλας της θυροξίνης



Thyroxine (T₄)
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine

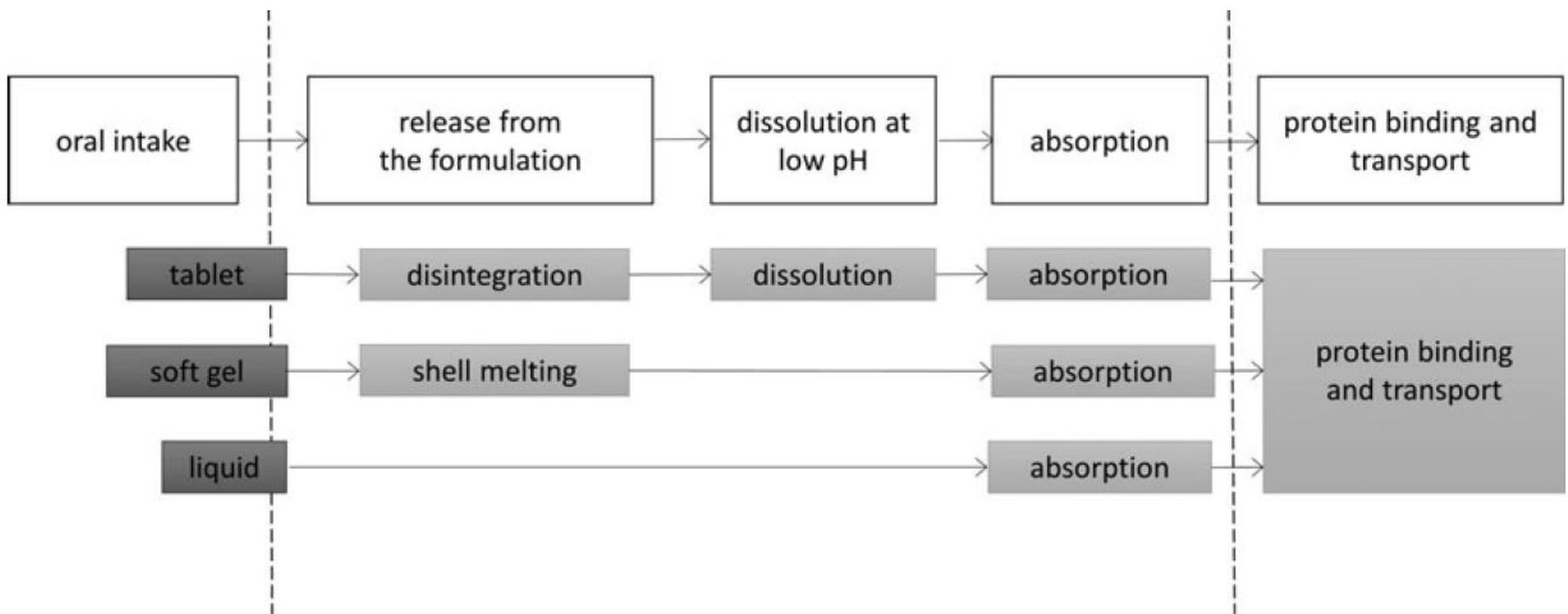
Λεβιθυροξίνη



Θεραπεία Υποθυρεοειδισμού

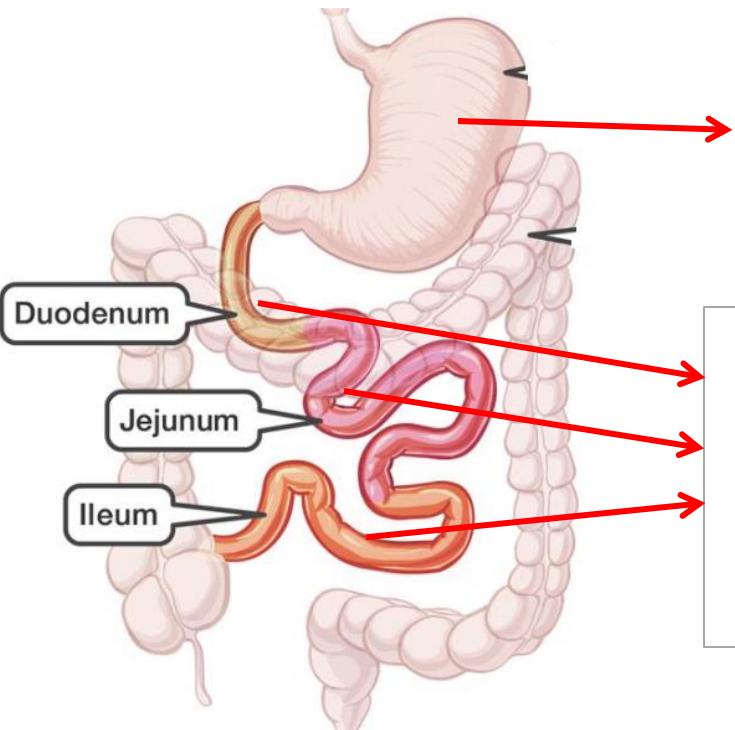
- Η τιτλοποίηση της δόσης υποκατάστασης σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό γίνεται ανάλογα με τις τιμές της TSH (στόχος: 0,4-4,2 μU/ml) ανά 2 μήνες ενώ σε δευτεροπαθή σύμφωνα με τις τιμές της FT4 (στόχος: στα ανώτερα φυσιολογικά- και η αιμοληψία πριν την λήψη της LT4 ή 4 ώρες μετά)
- Χορηγείται το πρωί σε νηστεία και συστήνεται λήψη καφέ ή άλλης τροφής 30-60λ αργότερα
- Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα δισκια υπάρχουν και τα διαλύματα λεβιθυροξίνης. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις δυσαπορρόφησης.

“The destiny of swallowed LT4”



Nagy et al, Thyroid 2020

Απορρόφηση δισκίων LT4



Διάλυση δισκίου-απαιτείται όξινο pH
Χρόνος διελευσης: 35±30'

Απορροφάται το 60-80% της χορηγούμενης δόσης

12/λο: 15±5%, Χρόνος διελευσης: 7±3'

Νήστιδα: 29±14%, Χρόνος διελευσης: 31±8'

Ειλεός: 29±11%,

μέσω των MCT8, MCT10 & OATP₁A2 και ελάχιστα με παθητική διάχυση

Περιπτώσεις δυσαπορρόφησης LT4

Table 1. Endogenous and exogenous factors interfering with L-T4 absorption

Foods	Gastrointestinal Diseases	Drugs
✓ Food intake	✓ H. pylori infection	✓ Proton Pump Inhibitors
✓ Dietary fiber	✓ Lactose intolerance	✓ Ferrous sulfate
✓ Coffee	✓ Celiac Disease	✓ Calcium carbonate
✓ Pompelmo Juice	✓ Jejunoileal bypass or other bowel resection	✓ Sucralfate
✓ Soya	✓ Inflammatory Bowel Disease ✓ Chronic Autoimmune Gastritis ✓ Biliary cirrhosis	✓ Sevelamer and other phosphate binders (e.g. Lanthanum carbonate) ✓ Cholestyramine ✓ Ciprofloxacin ✓ Raloxifene ✓ Aluminium hydroxide ✓ Orlistat

Μυξοίδημα (βαρύς υποθυρεοειδισμός)

- Μύξα+Οίδημα
- Το μυξοίδημα περιεγράφηκε από τον William Miller Ord (1878) ως η κλινική κατάσταση που οφείλεται στην άθροιση κάποιου είδους γέλης (μύξας) στον συνδετικό ιστό που προκαλεί οίδημα.

Medico-Chirurgical Transactions, vol. 61 (1878), p. 71

Μυξοίδημα

- Σοβαρός υποθυρεοειδισμός με εκπτωση του επιπέδου συνείδησης αλλά όχι απαραίτητα κωμα.
- Παρατηρείται συνήθως σε ηλικιωμένες γυναίκες, με αδιάγνωστο υποθυρεοειδισμό ή μη συμμόρφωση στη θεραπεία σε γνωστό υποθυρεοειδισμό και συνήθως συνυπάρχει λοίμωξη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλο νόσημα. Η έκθεση στο ψύχος
- Πολύ σπάνιο άλλα έχει υψηλή θνητότητα (20-60%).
- Χαρακτηριστικά εκδηλώνεται με ακραία υποθερμία (έως και 27°C).
- Χορηγούνται υψηλές δόσεις T4 με ή χωρίς T3 εάν είναι δυνατόν ενδοφλεβίως. Επίσης χορηγούνται υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών.

Μυξοίδημα: κλινικά χαρακτηριστικά

- Έκπτωση επιπέδου συνείδησης-σπάνια κώμα
- Υποθερμία ($<32^{\circ}\text{C}$ έως και 27°C)-προσοχή μπορεί να υποκρύπτεται λοίμωξη
- Βραδυκαρδία
- Υπονατριαιμία
- Υπογλυκαιμία
- Γενικευμένο οίδημα χωρίς εντύπωμα
- Υπόταση
- Σημεία και συμπτώματα υποθυρεοειδισμού
- Εκλυτικός παράγων

Clinical features of myxedema coma

Decreased mental status

Hypothermia

Bradycardia

Hyponatremia

Hypoglycemia

Hypotension

Precipitating illness

UpToDate®

Table 4
Diagnostic Scoring System for Myxedema Coma^a

Thermoregulatory dysfunction (temperature, °C)		Cardiovascular dysfunction	
>35	0	Bradycardia	
32-35	10	Absent	0
<32	20	50-59	10
Central nervous system effects		40-49	20
Absent	0	<40	30
Somnolent/lethargic	10	Other EKG changes ^b	10
Obtunded	15	Pericardial/pleural effusions	10
Stupor	20	Pulmonary edema	15
Coma/seizures	30	Cardiomegaly	15
Gastrointestinal findings		Hypotension	20
Anorexia/abdominal pain/constipation	5	Metabolic disturbances	
Decreased intestinal motility	15	Hyponatremia	10
Paralytic ileus	20	Hypoglycemia	10
Precipitating event		Hypoxemia	10
Absent	0	Hypercarbia	10
Present	10	Decrease in GFR	10
Abbreviations: EKG = electrocardiogram; GFR = glomerular filtration rate.			
^a A score of 60 or higher is highly suggestive/diagnostic of myxedema coma; a score of 25 to 59 is suggestive of risk for myxedema coma, and a score below 25 is unlikely to indicate myxedema coma.			
^b Other EKG changes: QT prolongation, or low voltage complexes, or bundle branch blocks, or nonspecific ST-T changes, or heart blocks.			

Treatment of myxedema coma

Draw serum for T4, TSH, and cortisol.
Administer levothyroxine 200 to 400 mcg intravenously, followed by daily doses of 50 to 100 mcg, and triiodothyronine 5 to 20 mcg intravenously, followed by 2.5 to 10 mcg every eight hours.*
Change to an appropriate oral dose of levothyroxine when the patient can tolerate oral medications. (Oral dose is approximately the intravenous dose divided by 0.75).
Hydrocortisone 100 mg intravenously every eight hours until exclusion of possible adrenal insufficiency.
Supportive measures: Mechanical ventilation Fluids and vasoconstrictor drugs to correct hypotension Passive rewarming Intravenous dextrose Consider empirical antibiotic treatment Monitor for arrhythmias and treat when indicated

T4: thyroxine; TSH: thyroid-stimulating hormone.

* The lower end of the dose ranges is preferred in lower weight and older patients and those at risk for cardiac complications. Refer to accompany UpToDate topic on myxedema coma.

UpToDate®

Hypothyroidism in hibernating brown bears



- Brown bears hibernate to reduce energy expenditure during winter months in order to survive prolonged periods of food scarcity. A study by Frøbert and colleagues has shown that hibernating bears have reduced levels of serum thyroid hormones (T4 and T3) and show physiological features similar to those seen in humans with overt hypothyroidism, including reduced basal metabolic rate, bradycardia, hypothermia, constipation, and fatigue. Authors suggest that decreased thyroid hormone signalling is a key mediator of hibernation physiology in brown bears.

ΥΠΟ κλινικός Υποθυρεοειδισμός

- $\text{TSH} > 4.0 \mu\text{U/mL}$ με το 90% $< 10 \mu\text{U/mL}$ και φυσιολογικές θυρεοειδικές ορμόνες.
- Επανάληψη TSH, FT4&Ab-TPO σε 2- 3 μήνες προς αποκλεισμό παροδικού υποθυρεοειδισμού (ανάρρωση από θυρεοειδίτιδες)
- Επιπολασμός 4-15%. Συχνότερο αίτιο η θ. Hashimoto
- Χωρίς συμπτώματα (ηλικιωμένοι) ή άτυπη συμπτωματολογία ενδεικτική υποΘ, όπως καταβολή, ξηρό δέρμα, δυσκοιλιότητα γνωσιακές διαταραχές.

Μετάβαση σε κλινική νόσο

- Εξαρτάται από τα αρχικά επίπεδα TSH (η πιθανότητα αυξάνει όταν η TSH > 12 to 15 mU/L) και + anti-TPO antibodies
- Whickham Survey: 1700 γυναίκες με υψηλή TSH & AbTPO, με 20ετη παρακολούθηση, **4.3% ανά έτος εκδήλωσαν κλινικό υποθ** (**cumulative incidence 55%**) (Clin Endocrinol (Oxf). 1995)
- 82 women were observed for 9.2 years, the cumulative incidence of overt hypothyroidism was **0 percent** for subjects with initial **TSH concentrations of 4 to 6mU/L** (Huber G et al, JCEM 2002)
- Επαναφορά στο φυσιολογικό στο 46%

Επιπτώσεις του ΥΠΟκλινικού Υποθυρεοειδισμού

- Αυξημένη συνολική και Καρδιαγγειακή θνητότητα
- Αυξημένο κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο.
- Αυξημένο κίνδυνο για Καρδιακή Ανεπάρκεια

Θυρεοτοξίκωση & Υπερθυρεοειδισμός

Θυρεοτοξίκωση: η κλινική κατάσταση λόγω περίσσειας

θυρεοειδικών ορμονών

Υπερθυρεοειδισμός: υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα

που οδηγεί σε θυρεοτοξίκωση

Υπερθυρεοειδισμός

(κλινικός και υπο-κλινικός)

- Ο υπερθυρεοειδισμός είναι λιγότερο συχνός από τον υποθυρεοειδισμό και απαντά έως στο 1,3% του πληθυσμού.
- Ο υπερθυρεοειδισμός διακρίνεται σε:

Κλινικό: Υψηλά Θ.Ο. & κατεσταλμένη TSH

Υποκλινικό: Φυσιολογικά επίπεδα Θ.Ο. & κατεσταλμένη TSH

Αίτια Θυρεοτοξίκωσης

Υπερθυρεοειδισμός

Νόσος Graves

Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη

Τοξικό αδένωμα

Θυρεοτοξίκωση χωρίς υπερθυρεοειδισμό

Υποξεία θυρεοειδιτιδα deQuervain

Καταστροφή του θυρεοειδούς π.χ. αμιοδαρόνη ή ακτινοβολία

Λήψη μεγάλων ποσοτήτων θυρεοειδικών ορμονών

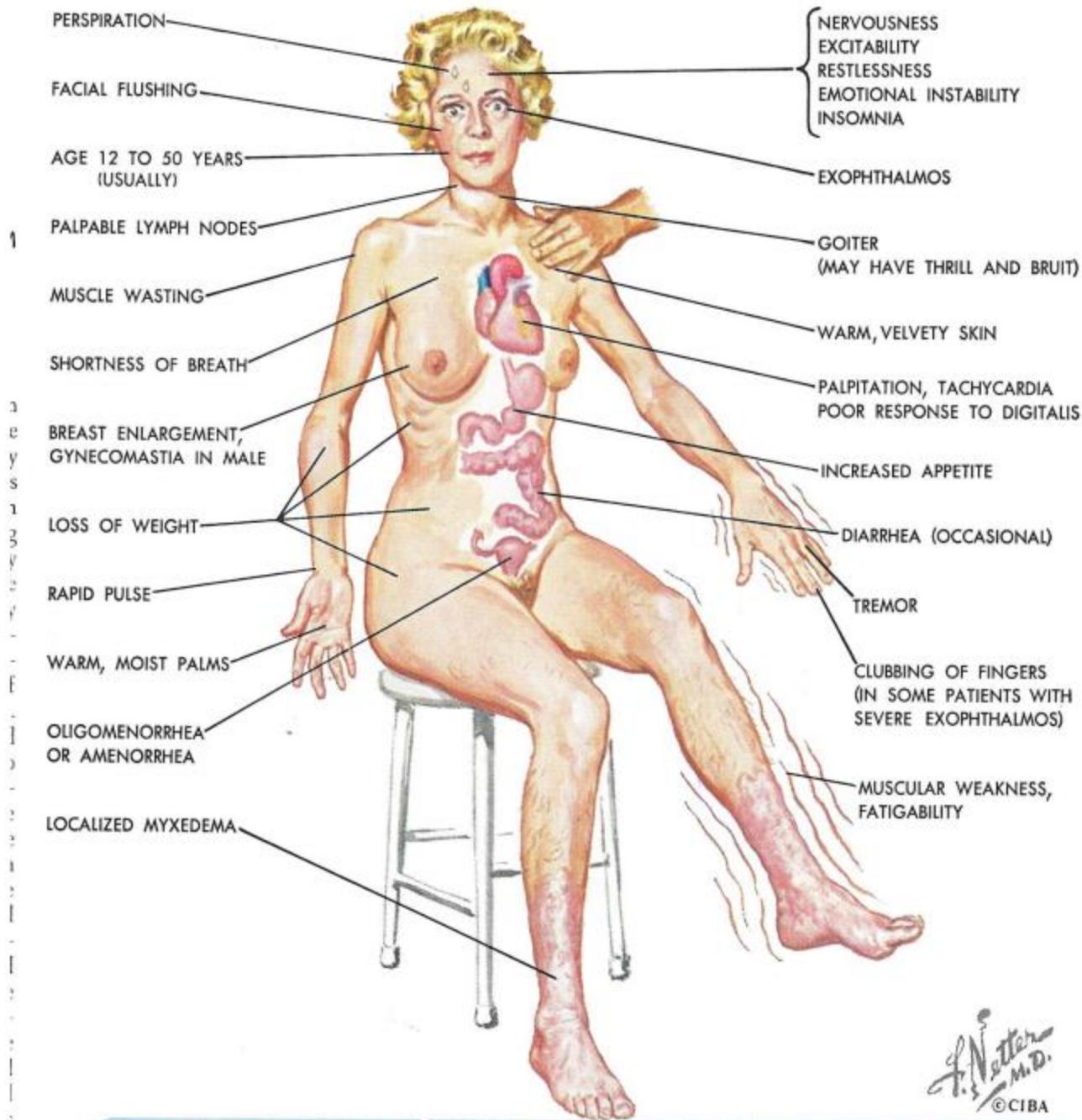
Συμπτώματα και σημεία θυρεοτοξίκωσης

Συμπτώματα

- Υπεραντιδραστικότητα
- Ευερεθιστότητα
- Δυσφορία
- Δυσανεξία ζέστης
- Εφίδρωση
- Αίσθημα παλμών
- Κόπωση, αδυναμία
- Απώλεια βάρους με όρεξη
- Διάρροια
- Πολυουρία
- Ολιγομηνόρροια
- libido

Σημεία

- Ταχυκαρδία (κολπική μαρμαρυγή)
- Τρόμος
- Βρογχοκήλη
- Θερμό, υγρό δέρμα
- Αλωπεκία
- Μυική αδυναμία
- Εγγύς μυοπάθεια
- Σύσπαση άνω βλεφάρου (λάμπον όμμα)
- Γυναικομαστία
- Ονυχόλυση



Αξιολόγηση της χαλάρωσης του αντανακλαστικού του Αχιλλείου τένοντα στην κλινική εξέταση του υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού

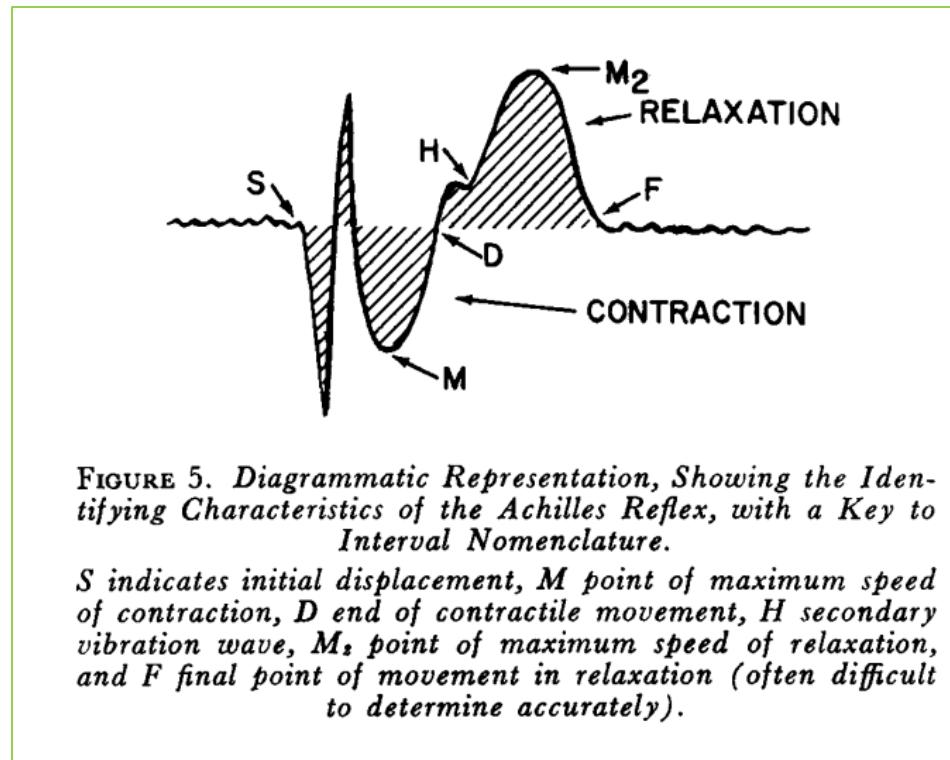
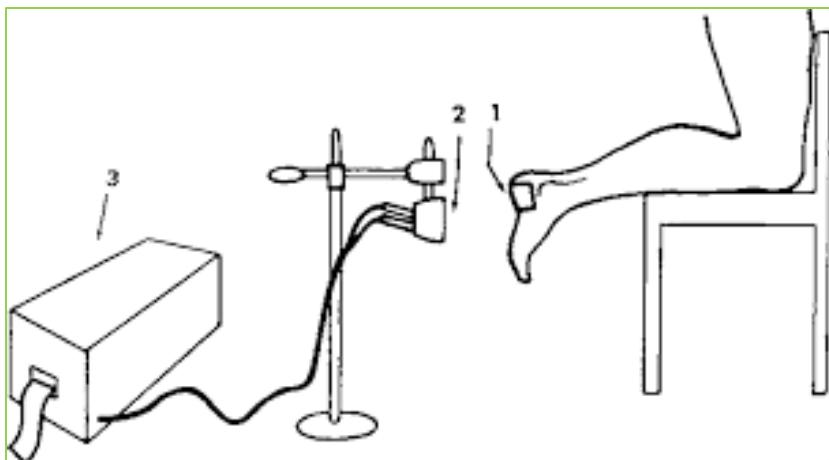


FIGURE 5. Diagrammatic Representation, Showing the Identifying Characteristics of the Achilles Reflex, with a Key to Interval Nomenclature.

S indicates initial displacement, M point of maximum speed of contraction, D end of contractile movement, H secondary vibration wave, M₂ point of maximum speed of relaxation, and F final point of movement in relaxation (often difficult to determine accurately).

Τυπικά αχίλλεια αντανακλαστικά σε υπο & υπερθυρεοειδισμό

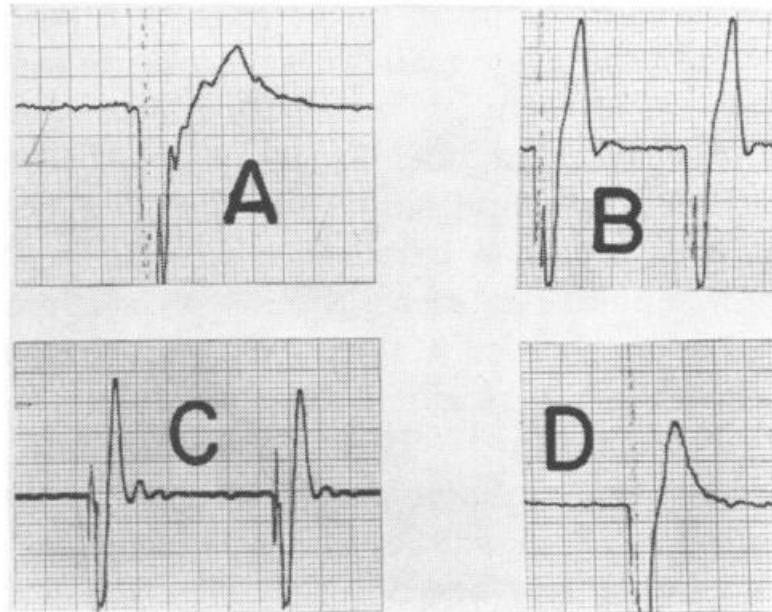
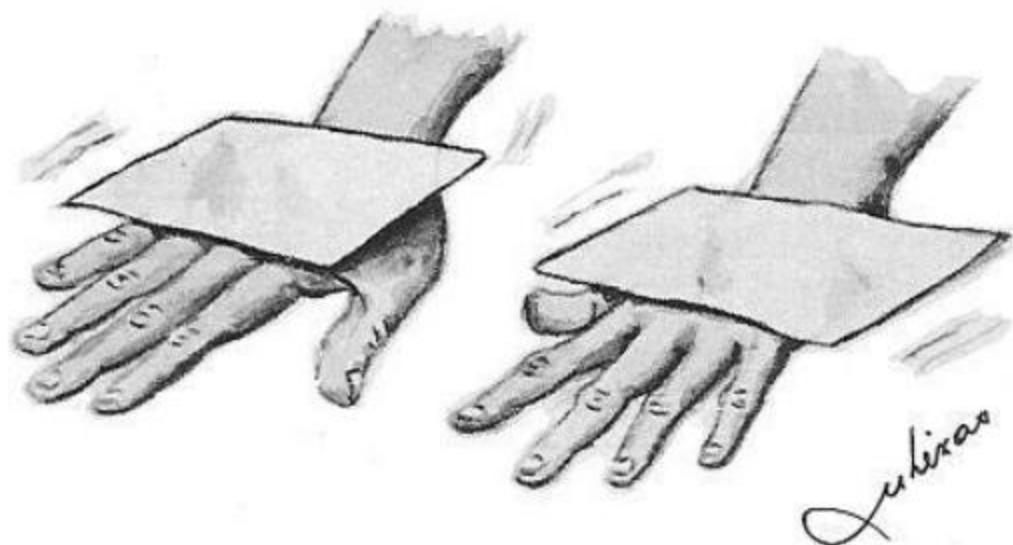


FIGURE 6. *Reflexes Typical of Hypothyroidism and Hyperthyroidism.*

A=typical hypothyroid reflex before treatment. B=same as A after treatment. C=typical hyperthyroid reflex before treatment. D=same as C after treatment.



Σχ. 69 – Τρόμος τῶν χειρῶν

Διάγνωση Υπερθυρεοειδισμού

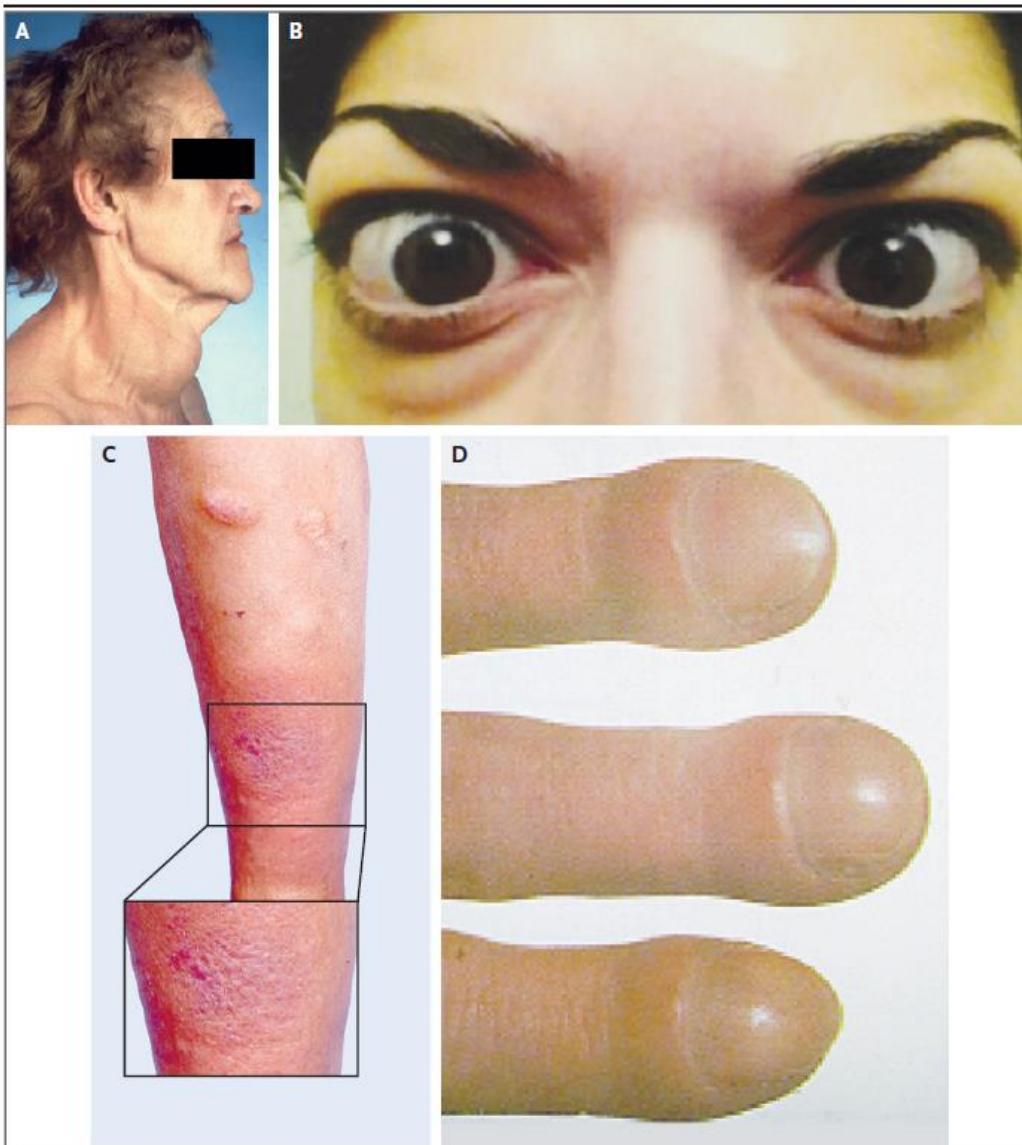
Κλινικός υπερθυρεοειδισμός: ↓TSH ($\leq 0,4 \mu\text{U/mL}$) & ↑T3/FT3 ή και FT4/T4

Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός: ↓TSH & φ.τ. FT4/T4 & T3/FT3

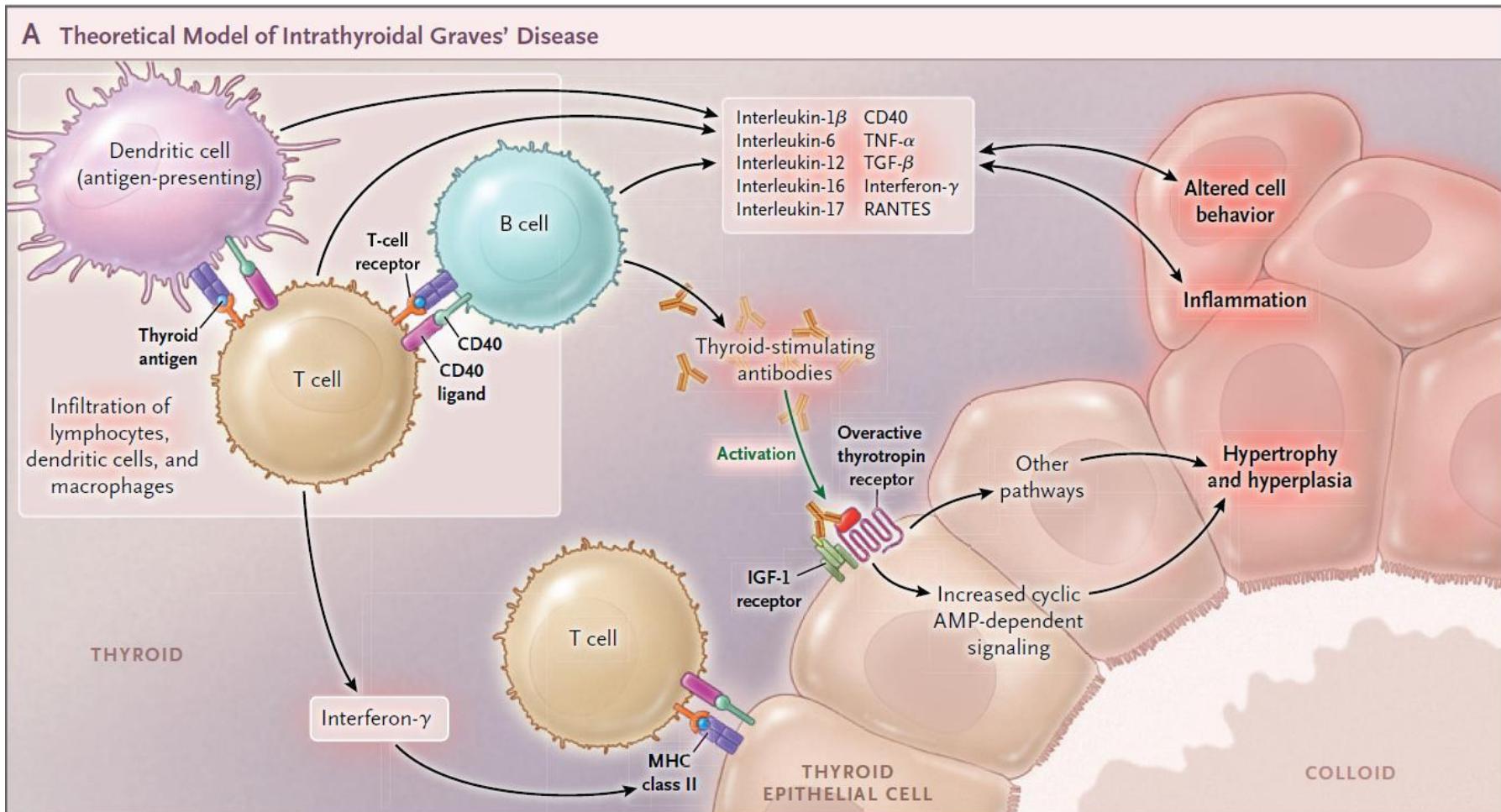
Νόσος του Graves

- Συχνότερο αίτιο υπερθυρεοειδισμού (60-80%) απαντά κυρίως στις γυναίκες
- Αυτοάνοσο νόσημα. Διεγερτικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH (TSI: thyroid stimulating antibodies). Στο 80% ανευρίσκονται θετικά και τα αντισώματα Ab-TPO αλλά δεν αποτελούν το αίτιο της νόσου
- Ο θυρεοειδής αδένας είναι διογκωμένος (Χ2-3 του φυσιολογικού) και μπορεί να ακούγεται φύσημα
- Συνυπάρχουν εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις :
 - Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια
 - Θυρεοειδική δερματοπάθεια

Κλινικές εκδηλώσεις της v.Graves



Παθογένεια της v. Graves

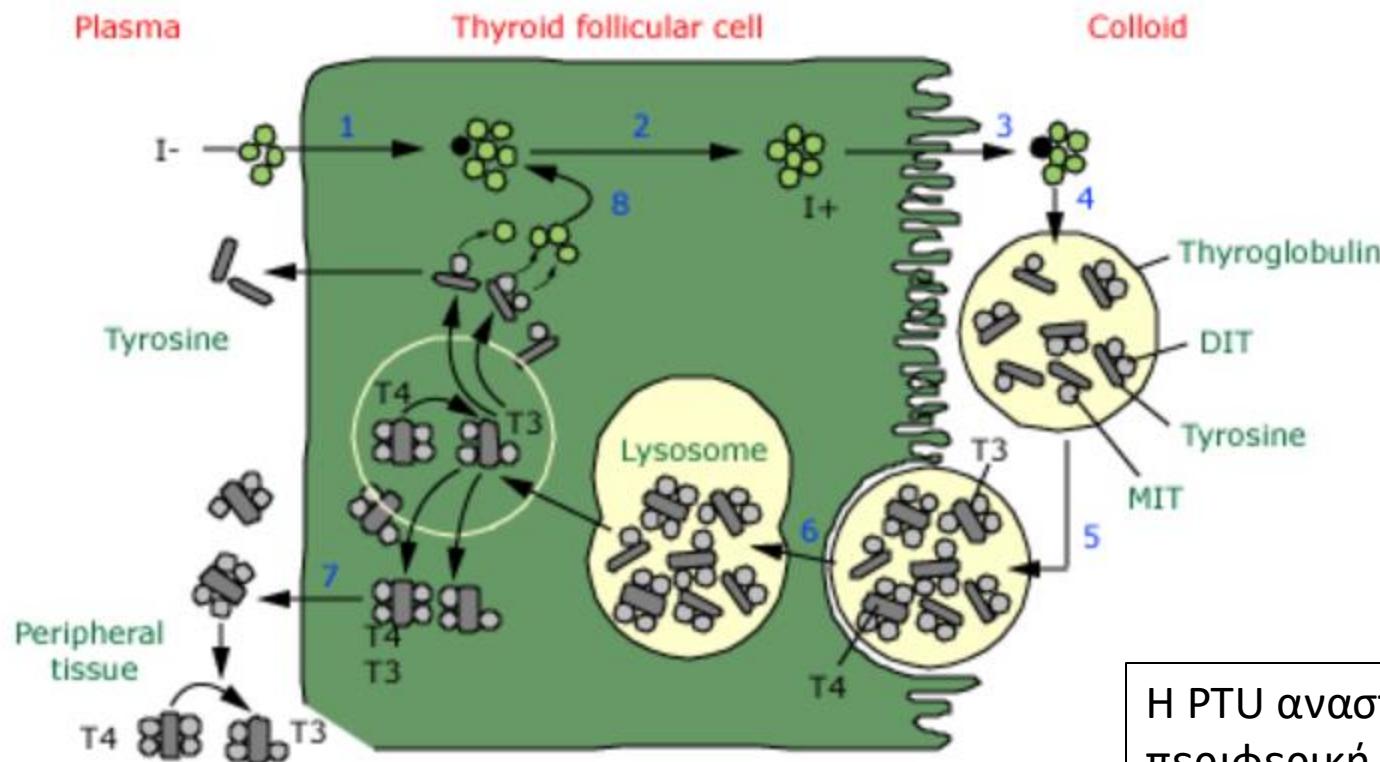


Θεραπεία υπερθυρεοειδισμού

- Αντιθυρεοειδικά φάρμακα, αναστέλλουν τη συνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (θειοναμίδες: Καρβιμαζόλη, Μεθιμαζόλη και προπυλθειοουρακίλη).
Παρενέργειες: ακκοκιοκυταραιμία-ηπατοτοξικότητα
- Ραδιενεργό ιώδιο- Παρενέργειες: επιδείνωση θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας
- Θυρεοειδεκτομή: Επιπλοκές – Υποπαραθυρεοειδισμός και κάκωση κ.
λαρυγγικού νεύρου

Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα αναστέλλουν τη συνθεση των ΘΟ (βήματα 4 και 5)

Thyroid hormone biosynthesis



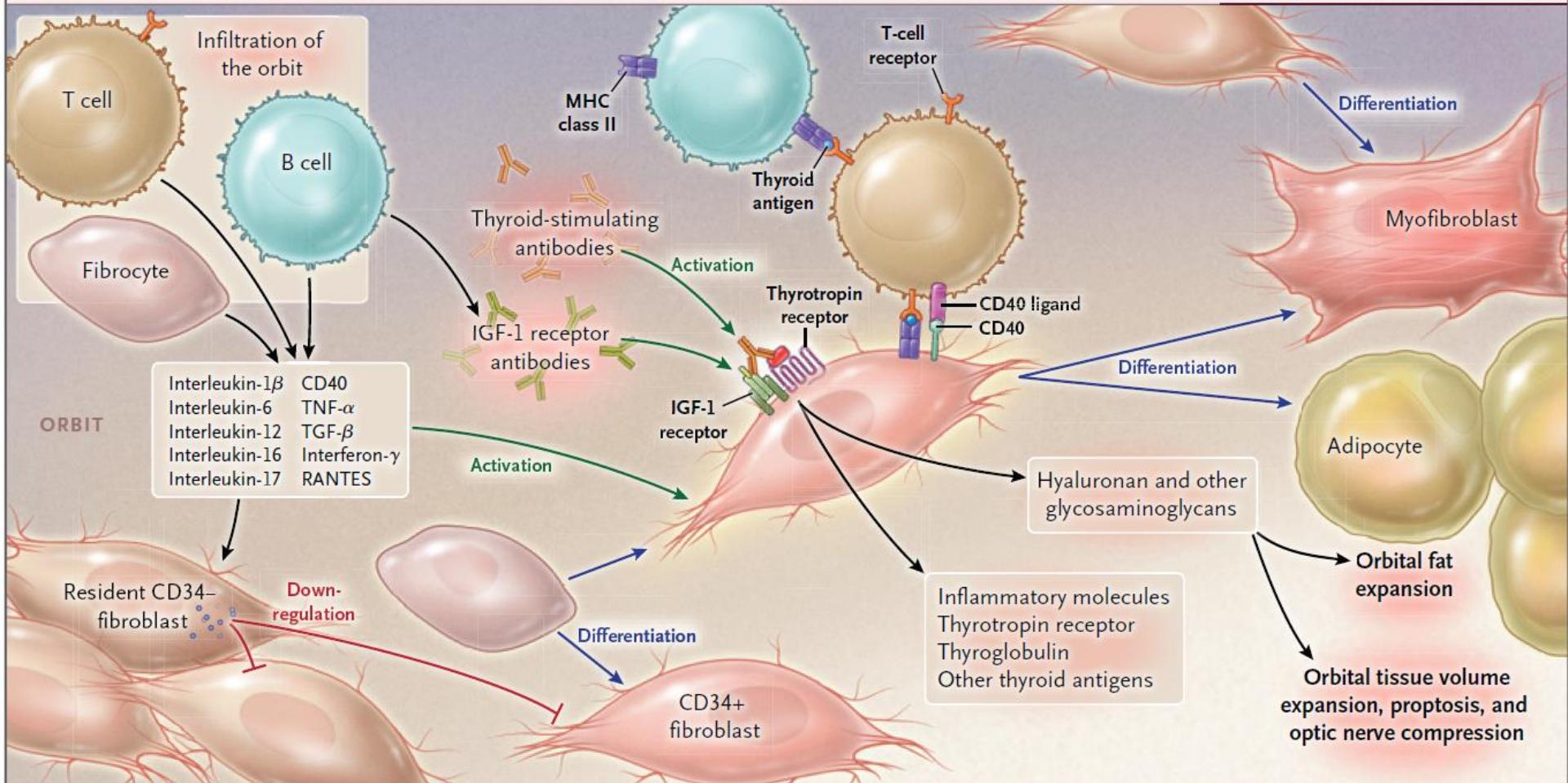
Η PTU αναστέλλει και την περιφερική μετατροπή της T₄ σε T₃

Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (ΘΟ)

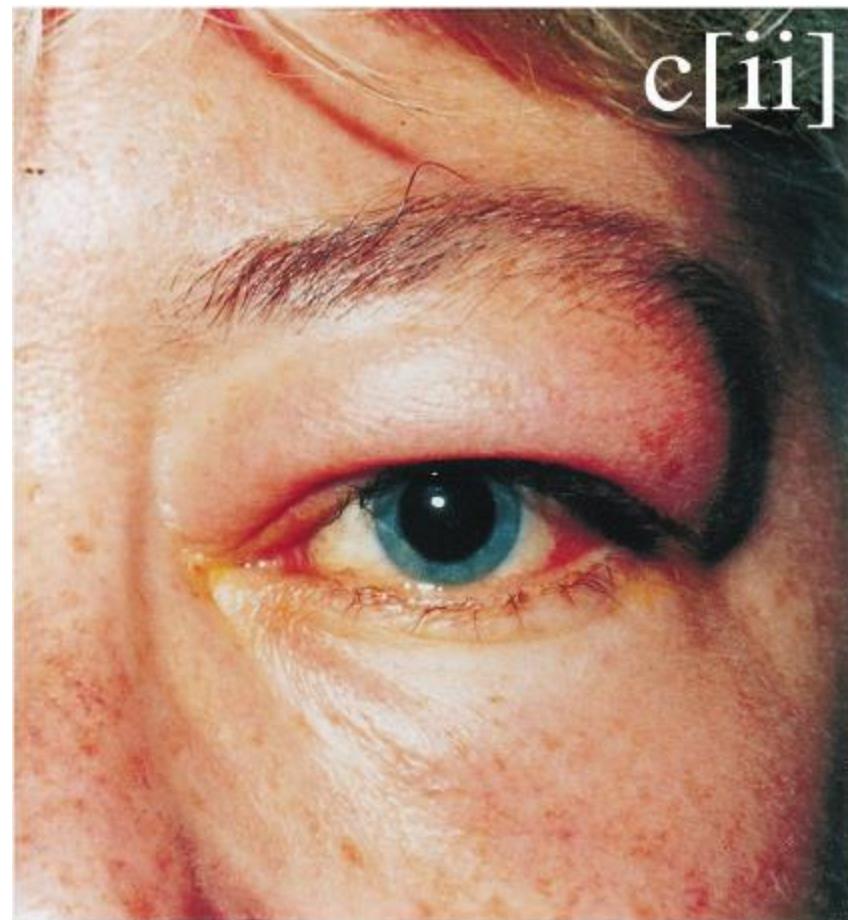
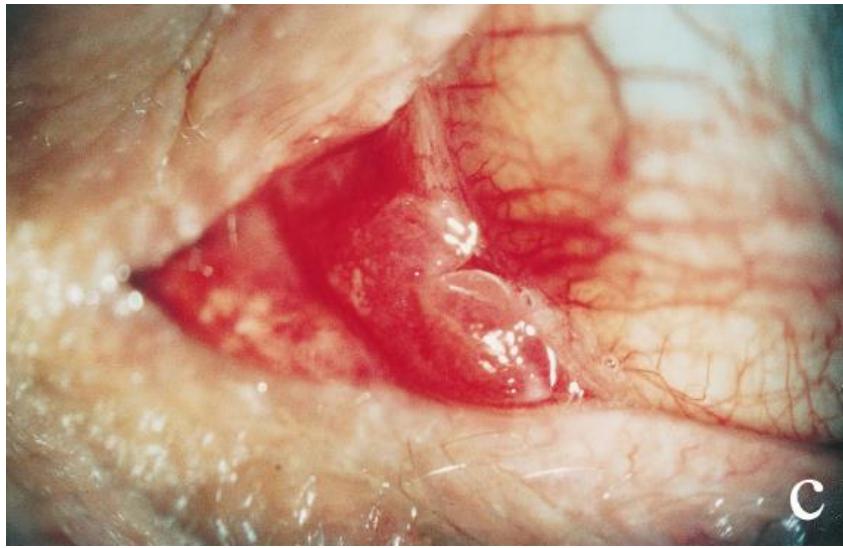
- Αποτελεί τη συχνότερη εξωθυρεοειδική εκδήλωση της ν. Graves (\cong 20-25% των ασθενών με ν. Graves)
- Είναι αυτοάνοση διαταραχή
- Χαρακτηρίζεται από αύξηση του όγκου των εξοφθάλμων μυών καθώς και του οπισθοβολβικού λιπώδους και συνδετικού ιστού .
- Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας το κάπνισμα αλλά και η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (ως θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού)

Παθογένεια της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας

B Theoretical Model of the Pathogenesis of Thyroid-Associated Ophthalmopathy





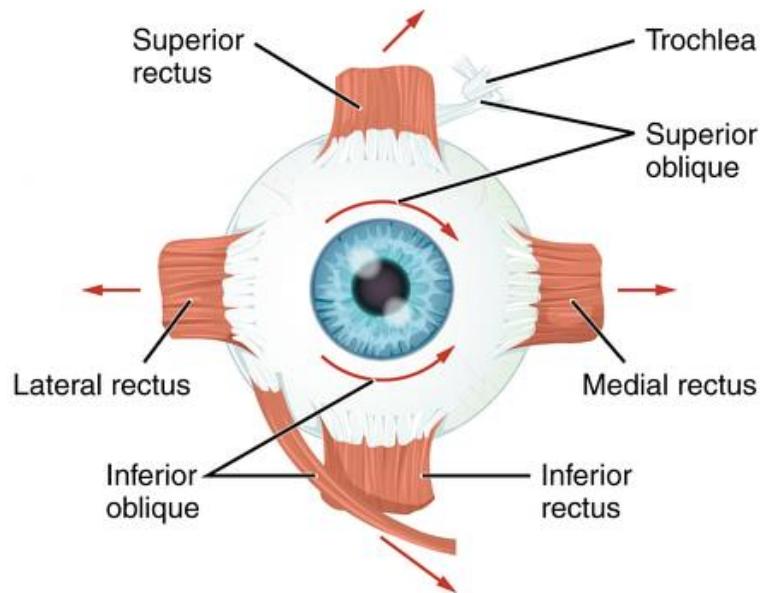


Συμπτώματα και σημεία ΘΟ

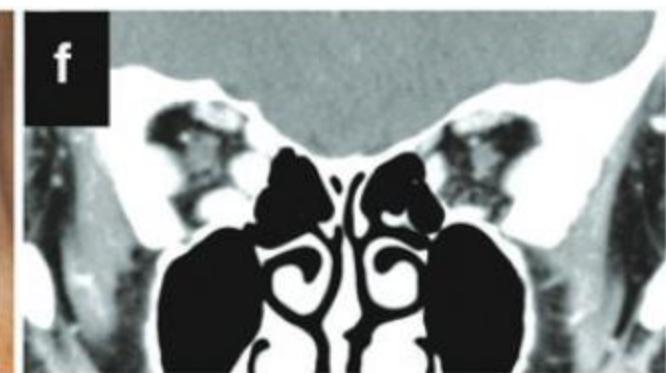
- Εξόφθαλμος
- Αίσθημα ξένου σώματος
- Δακρύρροια
- Φωτοφοβία
- Περιοφθαλμικό οίδημα
- Οιδημα επιπεφυκότα (chemosis)
- Σπεραίμια επιπεφυκότα
- Διόγκωση εγκανθίδας
- Άλγος κατά την κίνηση των οφθαλμών
- Διπλωπία
- Απώλεια όρασης

Πάχυνση οφθαλμοκινητικών μυών





Anterior view of the right eye

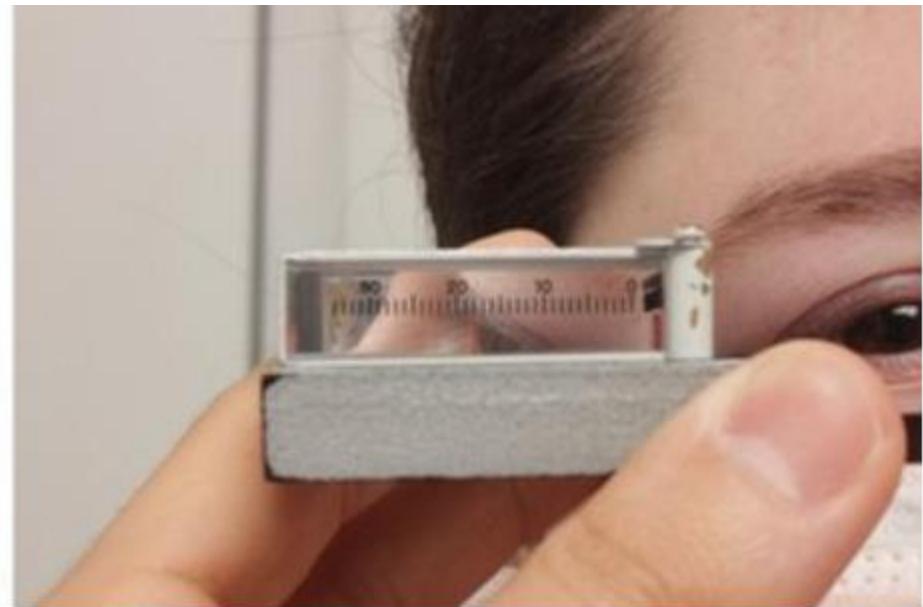


Μέτρηση του εξόφθαλμου με το εξοφθαλμόμετρο του Hertel

Εικ. 1 Εξοφθαλμόμετρο



Μέτρηση του εξόφθαλμου με το εξοφθαλμόμετρο του Hertel



Εκτίμηση της δραστηριότητας (φλεγμονής) της νόσου

Assessment of activity

1. Spontaneous retrobulbar pain
2. Pain on attempted upward or down gaze
3. Redness of eyelids
4. Redness of conjunctiva
5. Swelling of caruncle or plica
6. Swelling of eyelids
7. Swelling of conjunctiva (chemosis)

Σημεία και συμπτώματα

- Αυτόματο οπισθοβολβικό άλγος
Άλγος κατά την κίνηση των οφθαλμών
Ερύθημα βλεφάρων
Υπεραιμία επιπεφυκότα
Εγχύμωση
Διόγκωση εγκανθίδας
Οίδημα βλεφάρων

Assessment of activity by the clinical activity score (CAS)*. CAS < 3 = inactive GO; CAS ≥ 3 = active GO

Εκτίμηση της βαρύτητας της Θ.O

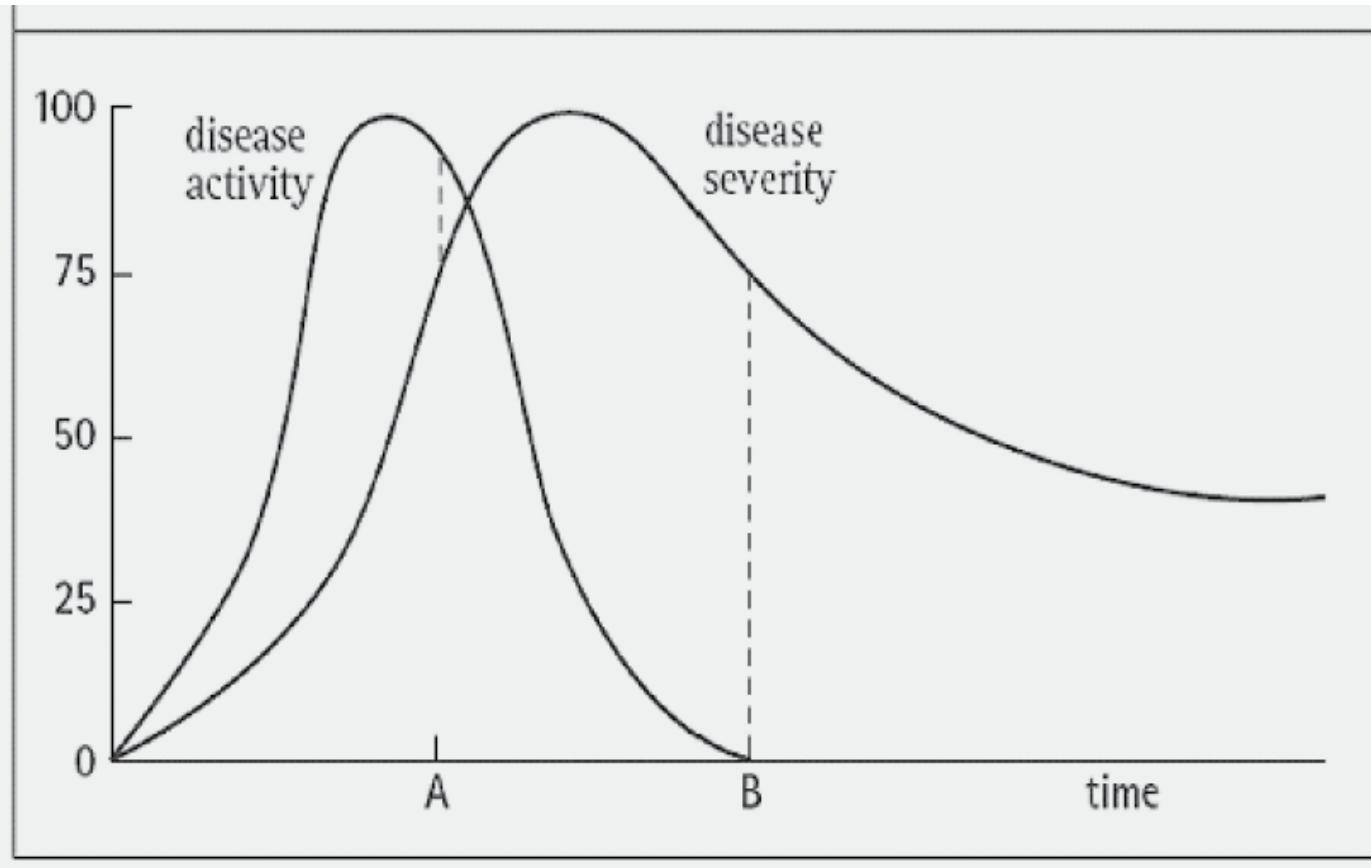
© 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Graves' orbitopathy severity assessment^[1-4]

Grade*	Lid retraction	Soft tissues	Proptosis ¶	Diplopia	Corneal exposure	Optic nerve status
Mild	<2 mm	Mild involvement	<3 mm	Transient or absent	Absent	Normal
Moderate	≥2 mm	Moderate involvement	≥3 mm	Inconstant	Mild	Normal
Severe	≥2 mm	Severe involvement	≥3 mm	Constant	Mild	Normal
Sight threatening	-	-	-	-	Severe	Compression

Upper limits of normal

Black populations	F/M = 23/24 mm
White populations	F/M = 19/21 mm
Asian populations	F/M = 16/17 mm (Thai) or 18.6 mm (Chinese)



Eikόva 1. Hypothetical relationship between disease activity and disease severity in the natural history of Graves' ophthalmopathy

Θεραπεία της ΘΟ

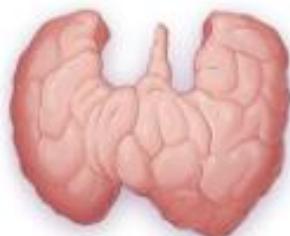
- Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το βαθμό της φλεγμονής & την βαρύτητα της νόσου
- Τα γενικά μέτρα που προτείνονται είναι: αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού, διακοπή καπνίσματος και χορήγηση σεληνίου (semed)
- Τοπικές θεραπείες (η χρήση γυαλιών ηλίου για τη φωτοφοβία, χρήση τεχνητών δακρύων ή αλοιφών , εάν υπάρχει λαγόφθαλμος συνιστάται το σκέπασμα των οφθαλμών στη διάρκεια του ύπνου για να αποφεύγεται η νυκτερινή ξηρότητα του κερατοειδούς , η γουανεθιδίνη και οι οφθαλμικές σταγόνες β-ανταγωνιστών έχουν χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της ανάσπασης του άνω βλεφάρου
-

Θεραπεία της ΘΟ

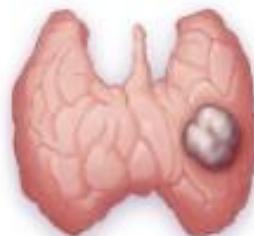
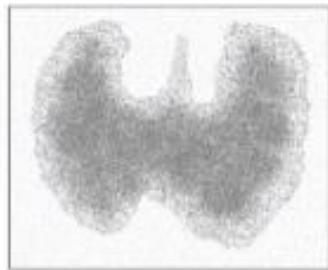
- Σε μέτρια προς σοβαρή ενεργή οφθαλμοπάθεια προτείνεται η IV χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών ή ανοσοκατασταλτικών βιολογικών παραγόντων.
- Όταν απειλείται η όραση, συμπίεση του οπτικού v. ή έλκος κερατοειδούς συστήνεται χειρουργική αποσυμπίεση του οφθαλμικού κόγχου

Τοξικό αδένωμα και πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη

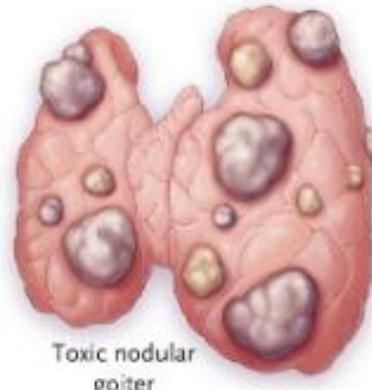
B



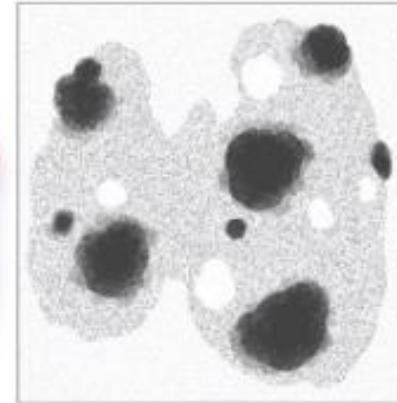
Graves' disease



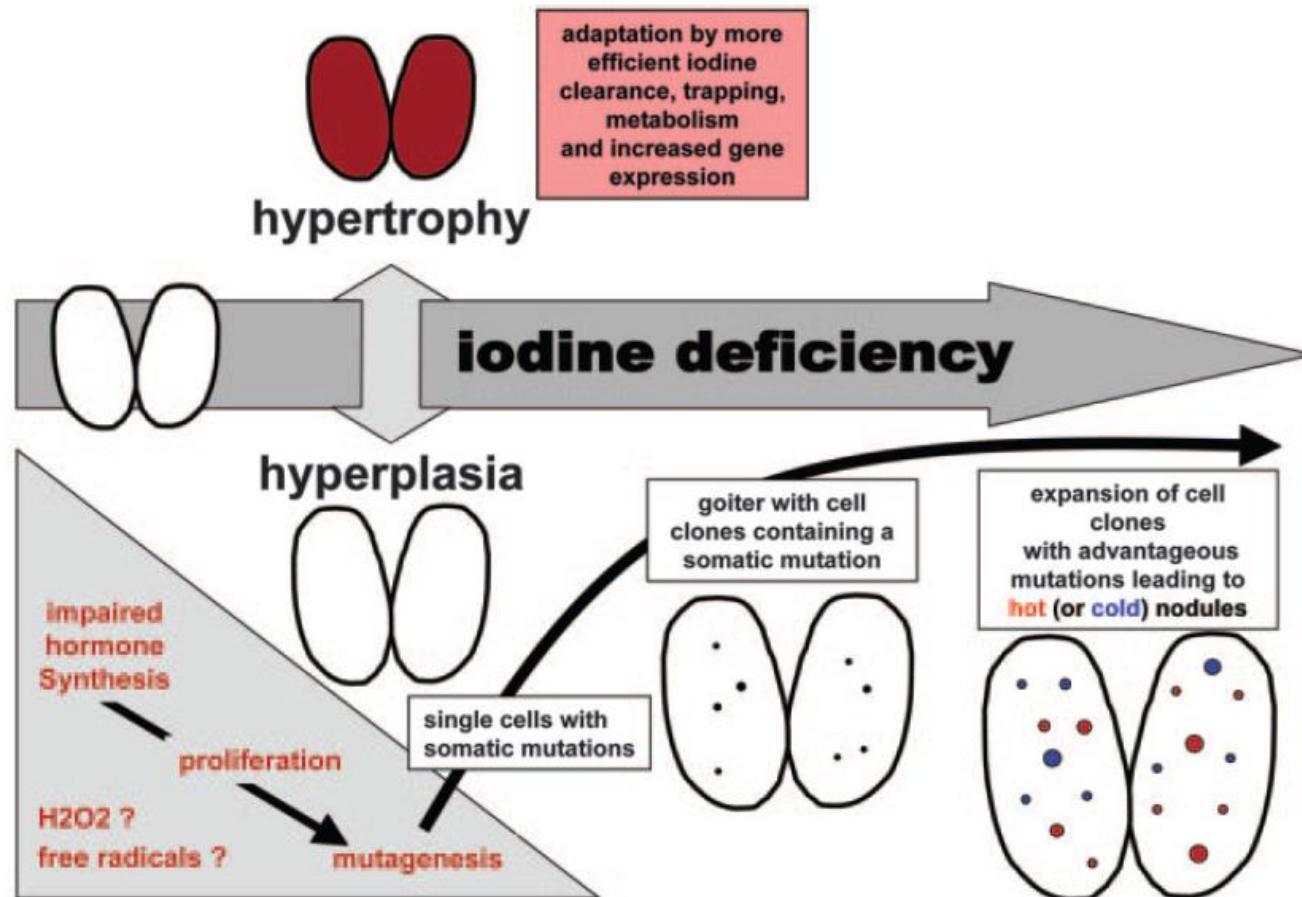
Toxic adenoma



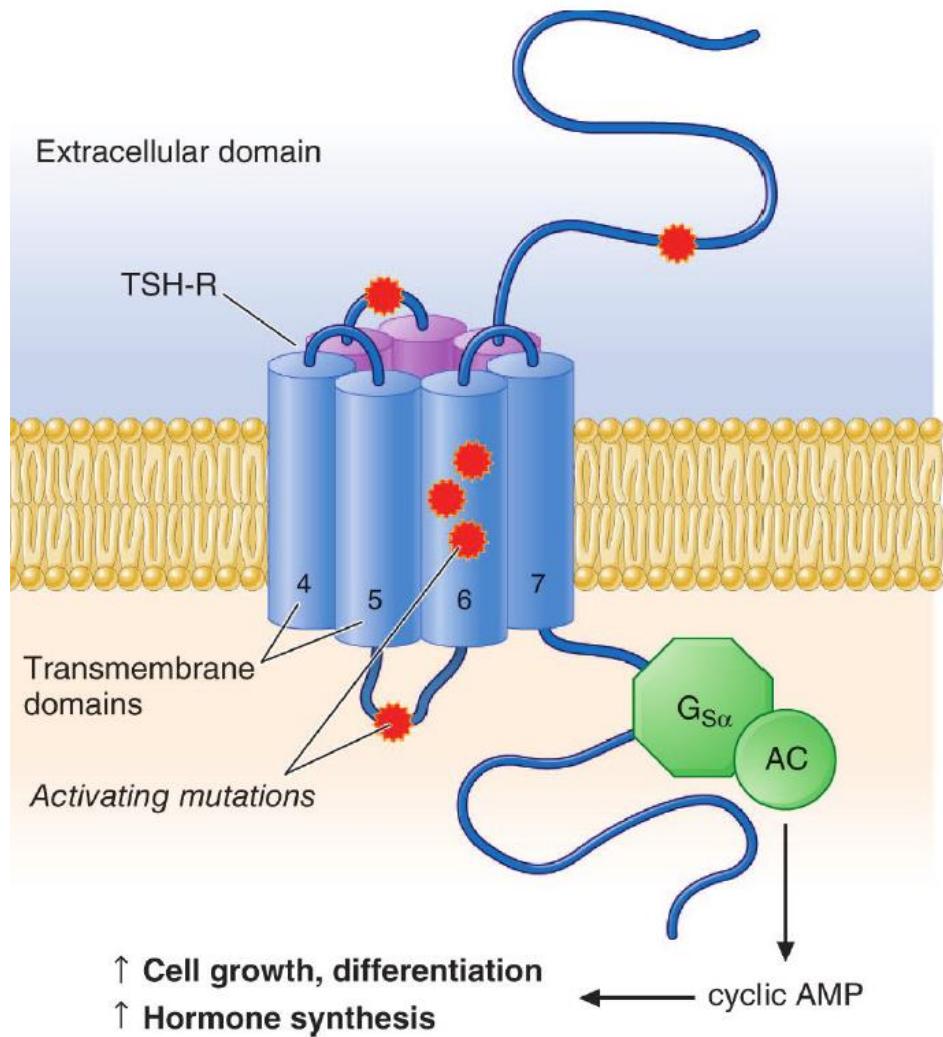
Toxic nodular goiter



Μοντέλο σχηματισμού βρογχοκήλης και θυρεοειδικών όζων
Το βρογχοκηλογόνο ερέθισμα στο παράδειγμα είναι η ιωδοπενία



Τοξικό αδένωμα



- Τα τοξικά αδενώματα, είναι μονοκλωνικά και οφείλονται σε σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλαγές του TSHR ή των G_{sa}
- Ήπια θυρεοτοξίκωση
- Θεραπεία: αντιθυρεοειδικά, χορήγηση ραδιενεργού ιαδίου ή θυρεοειδεκτομή

Υπο Κλινικός Υπερθυρεοειδισμός

- 0.6-16%
- Ενδογενής ή ιατρογενής
- 200 εκατομμύρια λαμβάνουν LT4 παγκόσμια, εκ των οποίων έως και το 25% έχουν χαμηλή TSH (Taylor PN et al, JAMA Intern Med. 2014)
- Ασυμπτωματικοί ή έχουν ήπια/άτυπα συμπτώματα υπερΘ
- Για διάγνωση χρειάζεται επανάληψη της TSH, T3 & FT4 σε 1-3 μήνες.
- Θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα αίτια χαμηλής TSH, όπως φάρμακα
- Με τη διάγνωση θα πρέπει να ανευρεθεί το αίτιο.

Επιπτώσεις του ΥΠΟκλινικού Υπερθυρεοειδισμού

- Αυξάνει την γενική και ΚΑΓ θνητότητα
- Αυξάνει την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας
- Εξέλιξη σε κλινική νόσο (0,5 έως 8% ανά έτος, ανάλογα με το βαθμό και το υποκείμενο νόσημα)
- Αυξάνει την επίπτωση της οστεοπόρωσης και τα κατάγματα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Ίσως προδιαθέτει σε άνοια

Θυρεοειδίτιδες

Ο όρος Θυρεοειδίτιδες είναι γενικός και περιλαμβάνει διαφορετικά νοσήματα που προσβάλουν το θυρεοειδή αδένα.

Οι διάφορες θυρεοειδίτιδες - ετερογενη αίτια τους

Type	Synonyms
Hashimoto's thyroiditis	Chronic lymphocytic thyroiditis Chronic autoimmune thyroiditis Lymphadenoid goiter
Painless postpartum thyroiditis	Postpartum thyroiditis Subacute lymphocytic thyroiditis
Painless sporadic thyroiditis	Silent sporadic thyroiditis Subacute lymphocytic thyroiditis
Painful subacute thyroiditis	Subacute thyroiditis de Quervain's thyroiditis Giant-cell thyroiditis Subacute granulomatous thyroiditis Pseudogranulomatous thyroiditis
Suppurative thyroiditis	Infectious thyroiditis Acute suppurative thyroiditis Pyrogenic thyroiditis Bacterial thyroiditis
Drug-induced thyroiditis (amiodarone, lithium, interferon alfa, interleukin-2)	
Riedel's thyroiditis	Fibrous thyroiditis

ΔΔ Θυρεοειδίτιδες

Table 2. Characteristics of Thyroiditis Syndromes.*

Characteristic	Hashimoto's Thyroiditis	Painless Postpartum Thyroiditis	Painless Sporadic Thyroiditis	Painful Subacute Thyroiditis	Suppurative Thyroiditis	Riedel's Thyroiditis
Age at onset (yr)	All ages, peak 30–50	Childbearing age	All ages, peak 30–40	20–60	Children, 20–40	30–60
Sex ratio (F:M)	8–9:1	—	2:1	5:1	1:1	3–4:1
Cause	Autoimmune	Autoimmune	Autoimmune	Unknown	Infectious	Unknown
Pathological findings	Lymphocytic infiltration, germinal centers, fibrosis	Lymphocytic infiltration	Lymphocytic infiltration	Giant cells, granulomas	Abscess formation	Dense fibrosis
Thyroid function	Hypothyroidism	Thyrotoxicosis, hypothyroidism, or both	Thyrotoxicosis, hypothyroidism, or both	Thyrotoxicosis, hypothyroidism, or both	Usually euthyroidism	Usually euthyroidism
TPO antibodies	High titer, persistent	High titer, persistent	High titer, persistent	Low titer, or absent, transient	Absent	Usually present
ESR	Normal	Normal	Normal	High	High	Normal
24-Hour ^{123}I uptake	Variable	<5%	<5%	<5%	Normal	Low or normal

* Information is from Farwell and Braverman.¹ TPO denotes thyroid peroxidase, ESR erythrocyte sedimentation rate, and ^{123}I iodine-123.

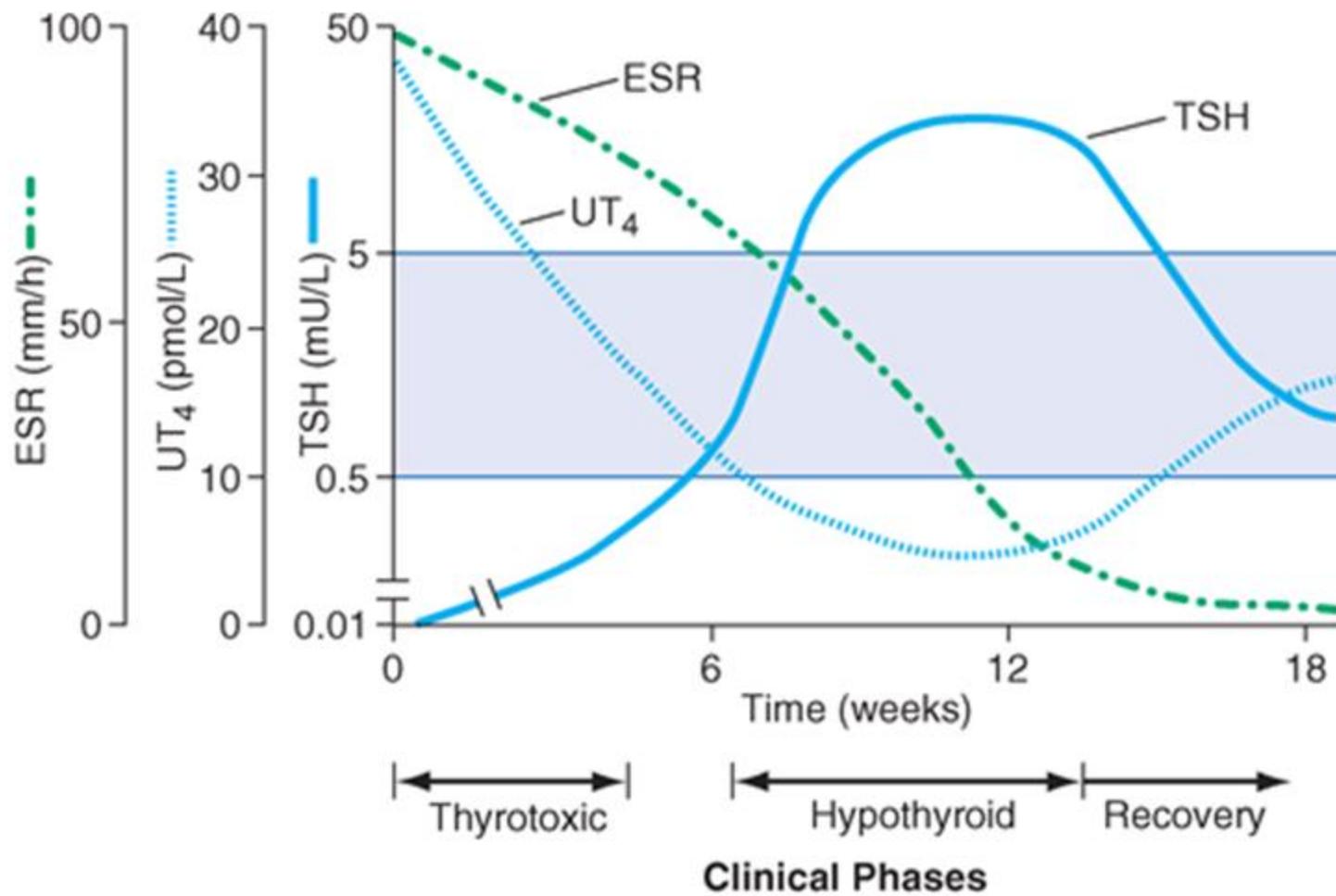
Υποξεία Θυρεοειδίτιδα (ή De Quervain ή Granulomatous)

- Φλεγμονή του θυρεοειδούς και καταστροφή των θυλακιωδών κυττάρων του αδένα με αποτέλεσμα την έκλυση των ήδη σχηματισμένων θυρεοειδικών ορμονών (Τ4 και Τ3) και θυρεοτοξίκωση.
- Επώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς, εμπύρετο, κακουχία, μυαλγίες, αρθραλγίες και συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Ο αδένας είναι διογκωμένος και σκληρός και ιδιαίτερα επώδυνος στην ψηλάφηση και ο πόνος μπορεί να αντανακλά μέχρι την γωνία της κάτω γνάθου.
- Η διάγνωση συχνά διαλάθει επειδή η κλινική εικόνα προσομοιάζει με φαρυγγίτιδα
- Ενίστε μεταναστευτική
- Τριψήφια ΤΚΕ/υψηλή CRP/μηδενική πρόσληψη του ρ/φ (ραδιενεργό ιώδιο ή τεχνήτιο) στο σπινθηρογράφημα

Υποξεία Θυρεοειδίτιδα (ή De Quervain ή Granulomatous)

- Η νόσος ακολουθεί 3 στάδια:
 - **1^ο στάδιο:** Θυρεοτοξίκωση
 - **2^ο στάδιο:** υποθυρεοειδισμός
 - **3^ο στάδιο:** αποκατάσταση (σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών η βλάβη δεν αποκαθίσταται και παραμένει μόνιμος υποθυρεοειδισμός)
- Η θεραπεία περιλαμβάνει αρχικά χορήγηση ασπιρίνης και προπρανολόνης (β-αποκλειστής) και σε μη ανταπόκριση αντικατάσταση της ασπιρίνης από κορτιζόνη

Υποξεία Θυρεοειδίτιδα- πορεία



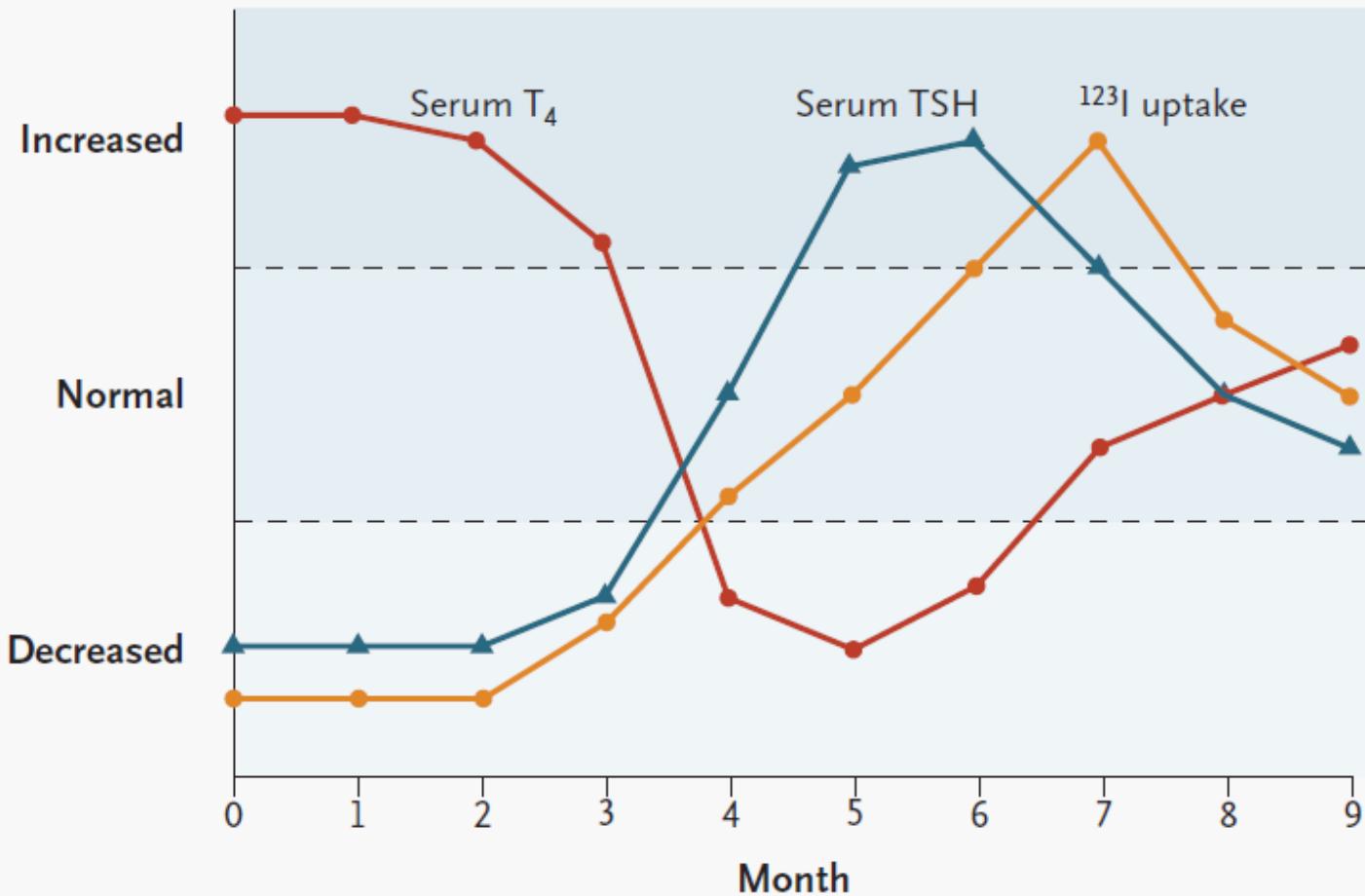
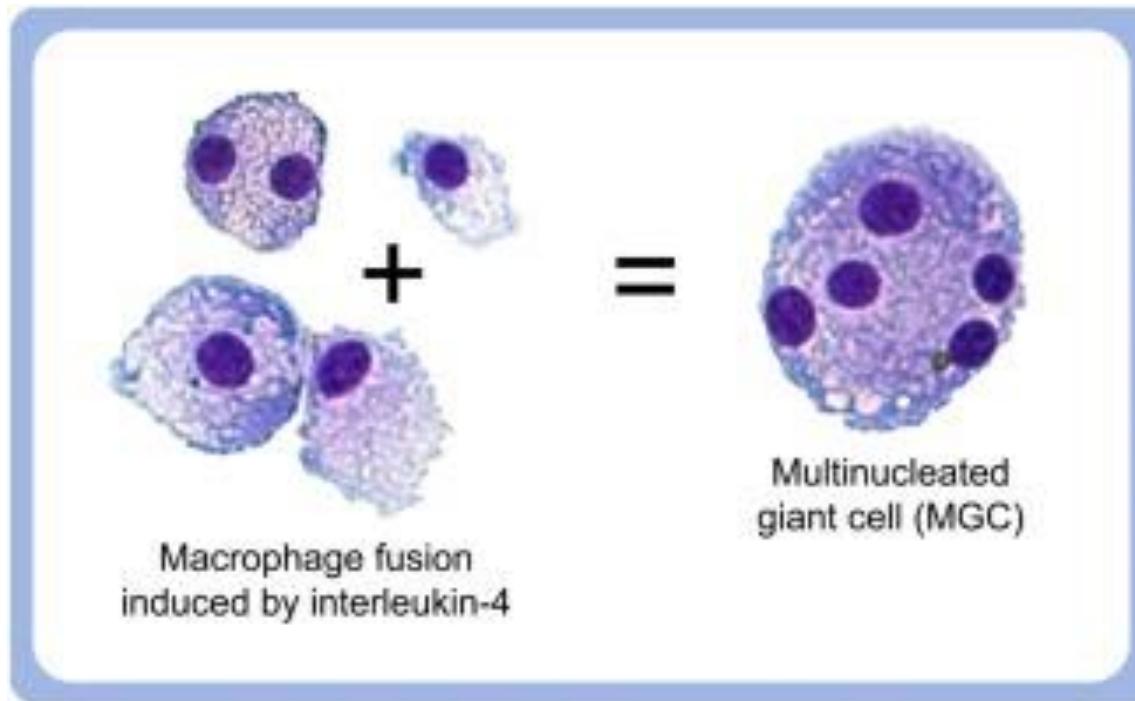


Figure 2. Clinical Course of Painful Subacute Thyroiditis, Painless Postpartum Thyroiditis, and Painless Sporadic Thyroiditis.

Measurements of serum thyrotropin (TSH) and iodine-123 (¹²³I) uptake show thyrotoxicosis during the first three months, followed by hypothyroidism for three months and then by euthyroidism. T₄ denotes thyroxine.

Υποξεία Θυρεοειδίτιδα (De Quervain ή Granulomatous)

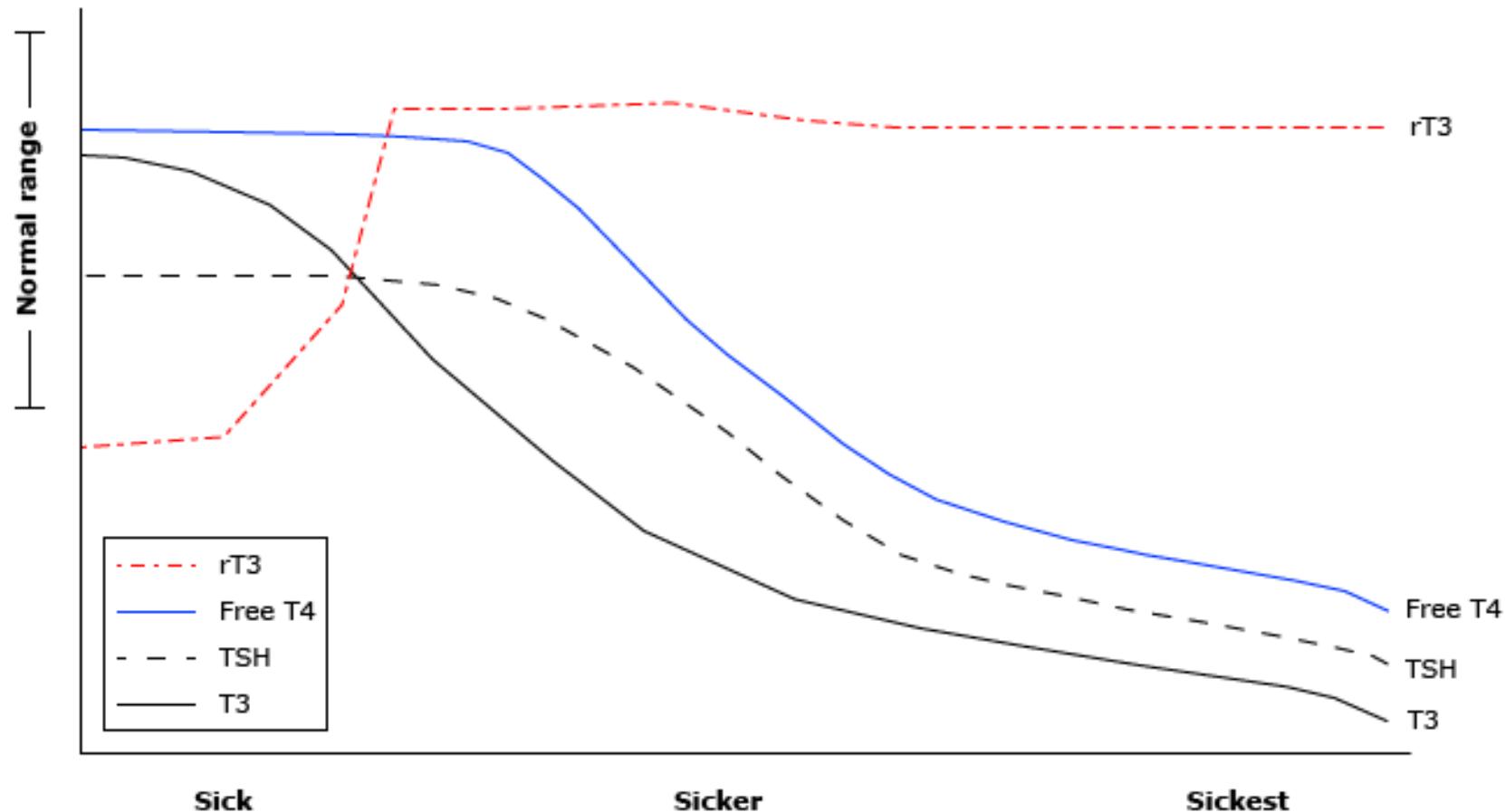
Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από τα γιγαντοκύτταρα



Σύνδρομο νοσουντος ευθυρεοειδικού (*non-thyroidal illness syndrome*)

- Παρατηρείται σε ευθυρεοειδικά άτομα που νοσούν για οποιοδήποτε λόγο
- Χαρακτηριστικά μειώνονται τα επίπεδα της T3 και είναι τόσο χαμηλότερα όσο πιο απειλητικό για τη ζωή είναι το νόσημα
- Σε πολύ σοβαρές καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί επίσης πτώση της T4 και TSH, δίνοντας την εικόνα δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού
- Η αιτιολογία του είναι πολύπλοκη και εν μέρει αδιευκρίνιστη. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η αναστολή της δράσης της αποϊωδινάσης | ενώ επάγεται η III, ετσι σχηματίζεται η μη δραστική rT3
- Δεν απαιτεί θεραπεία και οι μεταβολές των θυρεοειδικών παραμέτρων επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την ανάρρωση

Thyroid function tests in nonthyroidal illness



Schematic representation of the changes in thyroid function tests in patients with nonthyroidal illness of increasing severity.

rT3: reverse triiodothyronine; T4: thyroxine; TSH: thyroid-stimulating hormone; T3: triiodothyronine.

UpToDate®

Γυναίκα 53 ετών στη ΜΕΘ χωρίς ιστορικό θυρεοειδικού νοσήματος

Ημ. Εγκρισης: 27/09/2021 12:00

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Περιγραφή εξέτασης	Ενρεθείσα Τιμή	Τιμές Αναφοράς Ενηλίκων
T3 (Τριιωδοθυρονίνη)	< 0,20 ng/ml	0,8 - 2,0
TSH (Θυρεοειδοτρόπος)	1,640 mIU/L	0,270 - 4,2
FT4 (Ελεύθερη T4)	0,70 ng/dl	0,8 - 2,0

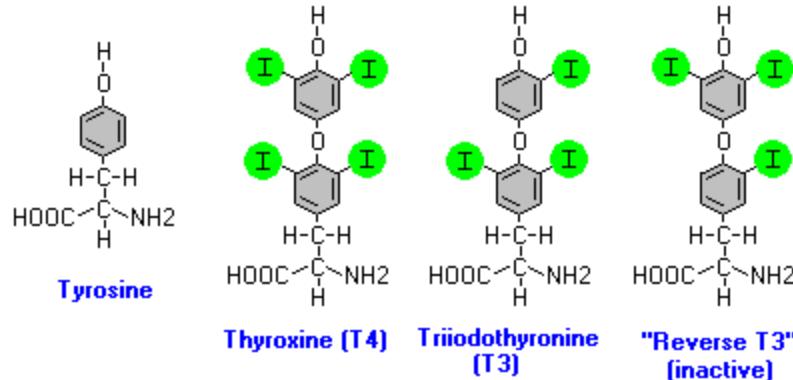
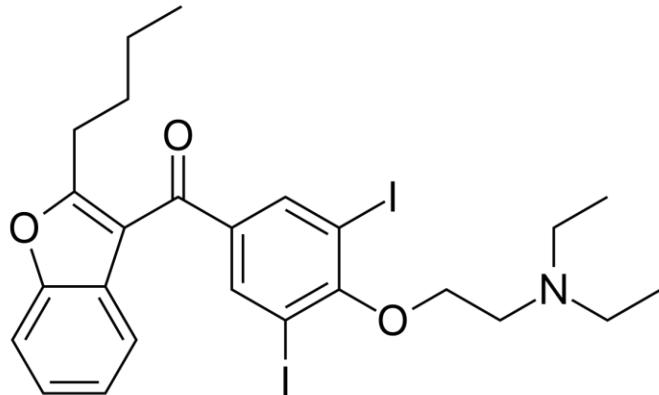
Ημ. Εγκρισης: 13/08/2021 12:56

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Περιγραφή εξέτασης	Ενρεθείσα Τιμή	Τιμές Αναφοράς Ενηλίκων
T3 (Τριιωδοθυρονίνη)	1,13 ng/ml	0,8 - 2,0
TSH (Θυρεοειδοτρόπος)	1,70 mIU/L	0,270 - 4,2
FT4 (Ελεύθερη T4)	1,19 ng/dl	0,8 - 2,0

Αμιοδαρόνη και Θυρεοειδής

Αμιοδαρόνη



- type III antiarrhythmic agent
- Το μόριο της μοιάζει με τις θυρεοειδικές ορμόνες και περιέχει ιώδιο, το οποίο αποτελεί το 39% του μοριακού της βάρους
- Συνήθεις δόσεις των 200 mg/d έχουν σας αποτέλεσμα την φόρτιση του οργανισμού με φαρμακολογικές δόσεις ιωδίου
- Αποθηκεύεται στο λίπος και έτσι παραμένει > 6 μήνες μετά την διακοπή της

Δράσεις της αμιοδαρόνης στο θυρεοειδή

- Το μόριο της μπορεί να είναι τοξικό για τα θυλακιώδη κύτταρα
- Αναστέλλει τις αποϊωδινάσες
- Εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητας της σε ιώδιο προκαλεί υπερθυρεοειδισμό εξ ιωδιούχων (Jod-Basedow φαινόμενο) αλλά και υποθυρεοειδισμό σε επιλεγμένες περιπτώσεις

Διαταραχές της Θυρεοειδικής λειτουργίας από αμιοδαρόνη

Table 3. Features of Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction.

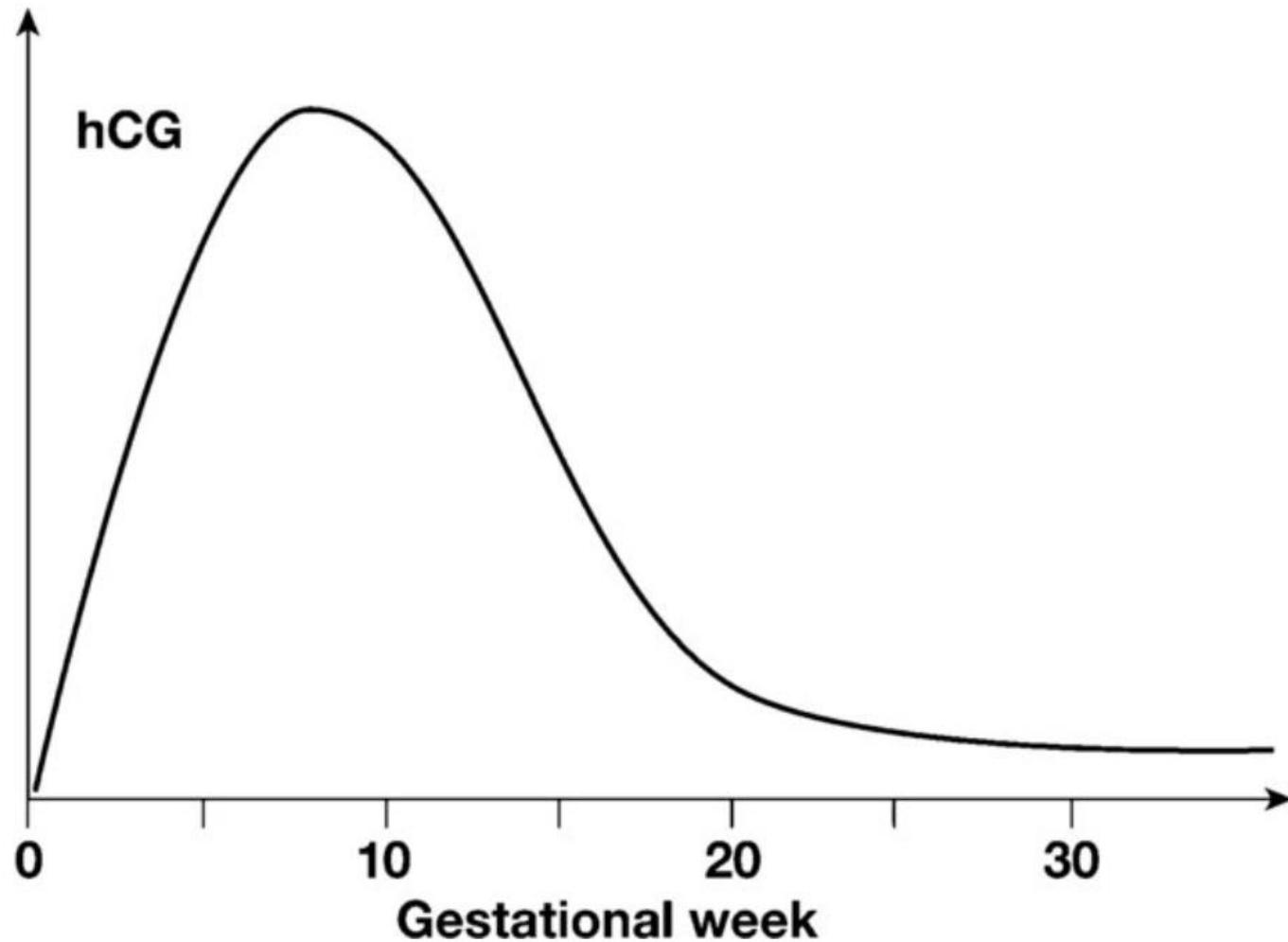
Feature	Type I Thyrotoxicosis	Type II Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
Mechanism	Excess iodine (common in iodine-deficient areas)	Destructive inflammatory thyroiditis	Excess iodine (common in iodine-sufficient areas)
Thyroid antibodies	Often present	Usually absent	Often present
Thyroid function	Thyrotoxicosis	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
24-Hour ^{123}I uptake*	Low in iodine-sufficient regions but may be normal or increased in iodine-deficient areas	<5%	Usually low in iodine-sufficient regions
Findings on color Doppler ultrasonography	Hypervascularity	Reduced blood flow	Variable
Therapy	High-doses of antithyroid drugs — possibly potassium perchlorate, or iodine	High doses of corticosteroids, iopanoic acid	Levothyroxine sodium

- Έχει σημασία γιατί η αντιμετώπιση είναι διαφορετική !!
- SOS: Ελεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας πριν την έναρξη θεραπείας με αμιοδαρόνη και στην συνέχεια ανά 3μηνο

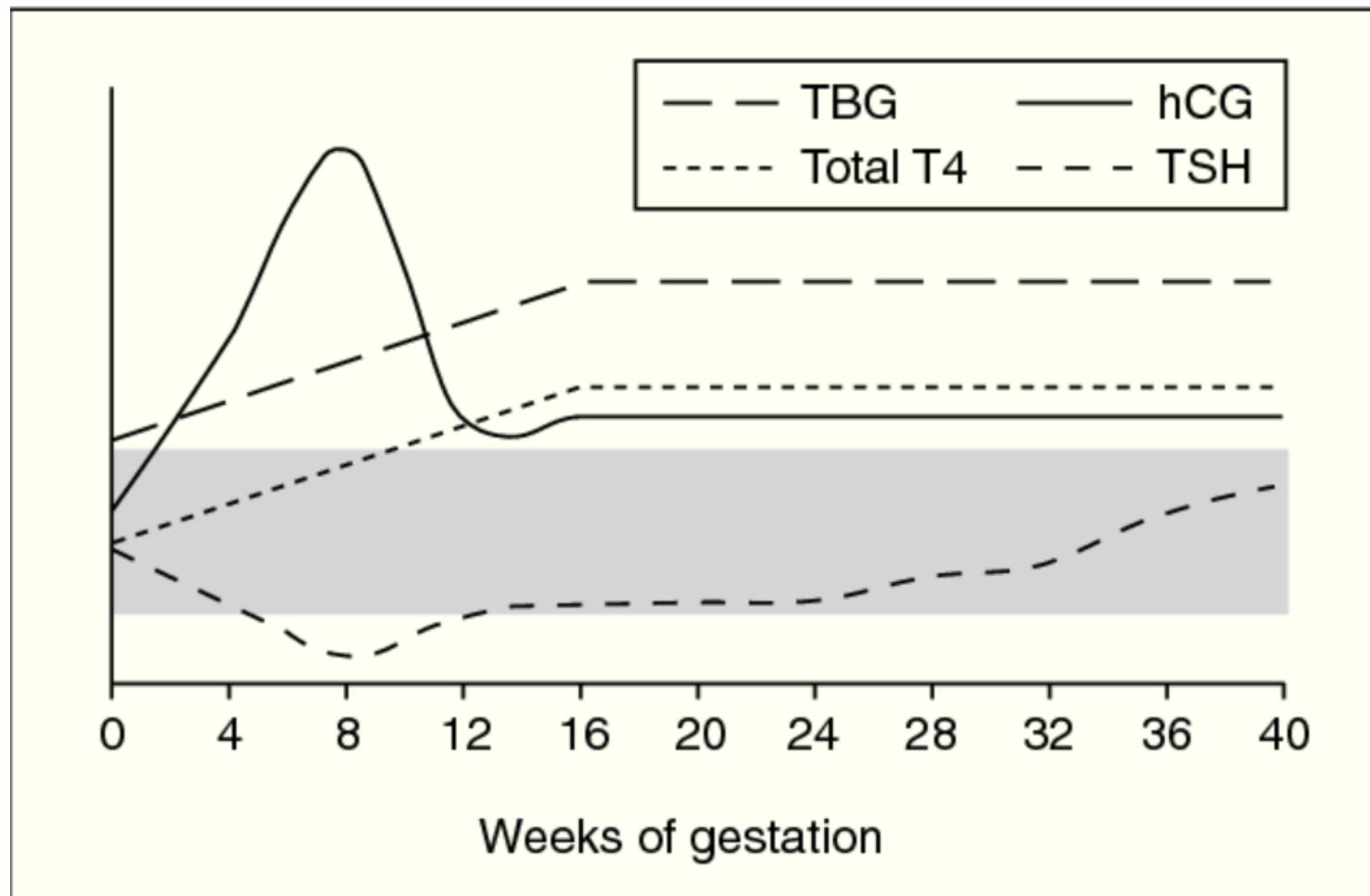
Επίδραση της κύησης στη θυρεοειδική λειτουργία

1. Η β-χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG) παράγεται από τον πλακούντα και αυξάνεται στην κύηση με μέγιστη τιμή στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου. Η hCG έχει την ίδια α-υποομαδα με την TSH και συνδέεται με τον υποδοχέα της και έτσι μπορεί να προκαλέσει παροδικό υπερθυρεοειδισμό.
2. Πολύ υψηλά επίπεδα hCG προκαλούν υπερέμεση της κύησης και προκαλούν ήπιο υπερθυρεοειδισμό.
3. Τα οιστρογόνα αυξάνουν τα επίπεδα της TBG και έτσι παρατηρούνται υψηλές τιμές T4 και T3 ενώ τα ελεύθερα κλάσματα παραμένουν στο φυσιολογικό
4. Αυξημένη νεφρική απέκκριση ιωδίου οπότε σε περιοχές με ιωδοανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί υποθυρεοειδισμός και βρογχοκήλη

Η μεγάλη αύξηση της hCG στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου κύησης



Αλλαγές των θυρεοειδικών παραμέτρων στην κύηση



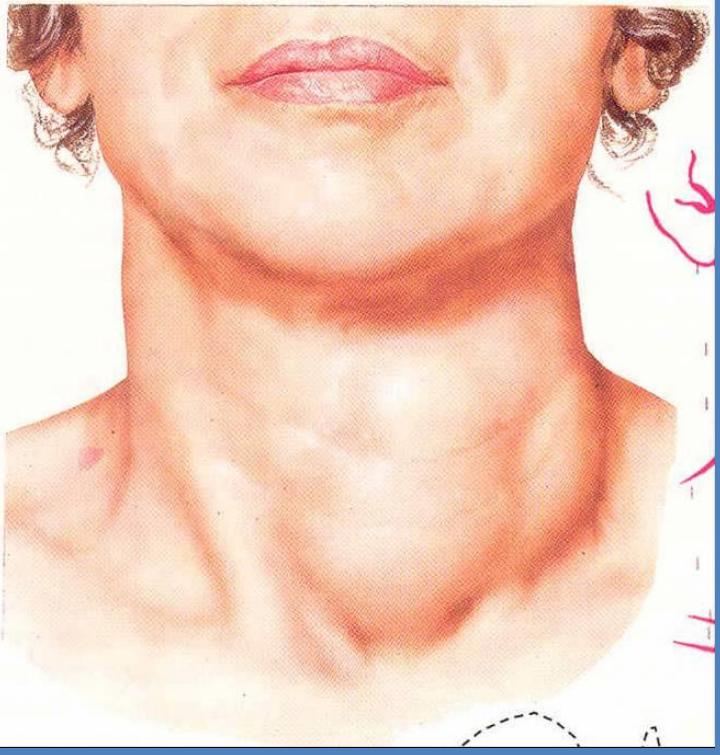
Βρογχοκήλη και οζώδης θυρεοειδική νόσος

Απλή βρογχοκήλη

Ομοιογενής αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα.

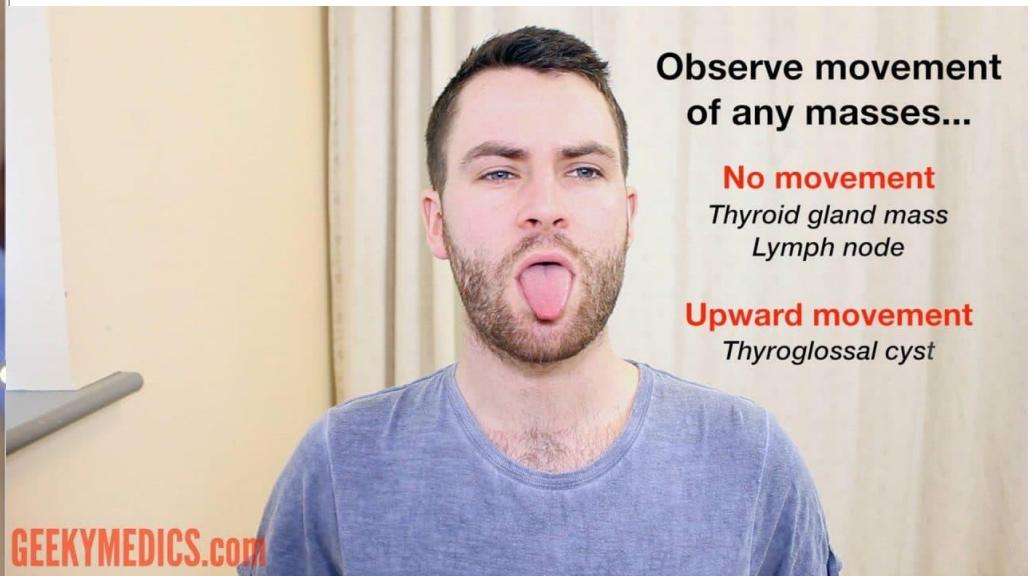
- Αίτια: Ιωδοπενία, αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, ελλαττωματική σύνθεση ΘΟ, θειοκυανικά, σταυρανθή λαχανικά
- Συνήθως ασυμπτωματική ενώ εάν είναι πολύ μεγάλη πιέζει τον οισοφάγο και τραχεία.
- Όσον αφορά τη θεραπεία της γίνεται χορήγηση ιωδίου σε ιωδοπενία, ή αντιμετωπίζεται χειρουργικά σε περίπτωση που ασκεί πιεστικά φαινόμενα.

Τραχηλική διόγκωση



- θυρεοειδικός όζος (καλοήθης ή κακοήθης)
- Τραχηλικός λεμφαδένας (αντιδραστικός /καλοήθης ή διηθημένος/ κακοήθης)
- Κύστη θυρεογλωσικού πόρου (κεντρικά)
- Βραγχιακή κύστη (πλάγια)
- Παραθυρεοειδική κύστη ή αδένωμα
- Παραγαγγλίωμα

Κύστη Θυρεογλωσικού πόρου



Observe movement
of any masses...

No movement
*Thyroid gland mass
Lymph node*

Upward movement
Thyroglossal cyst

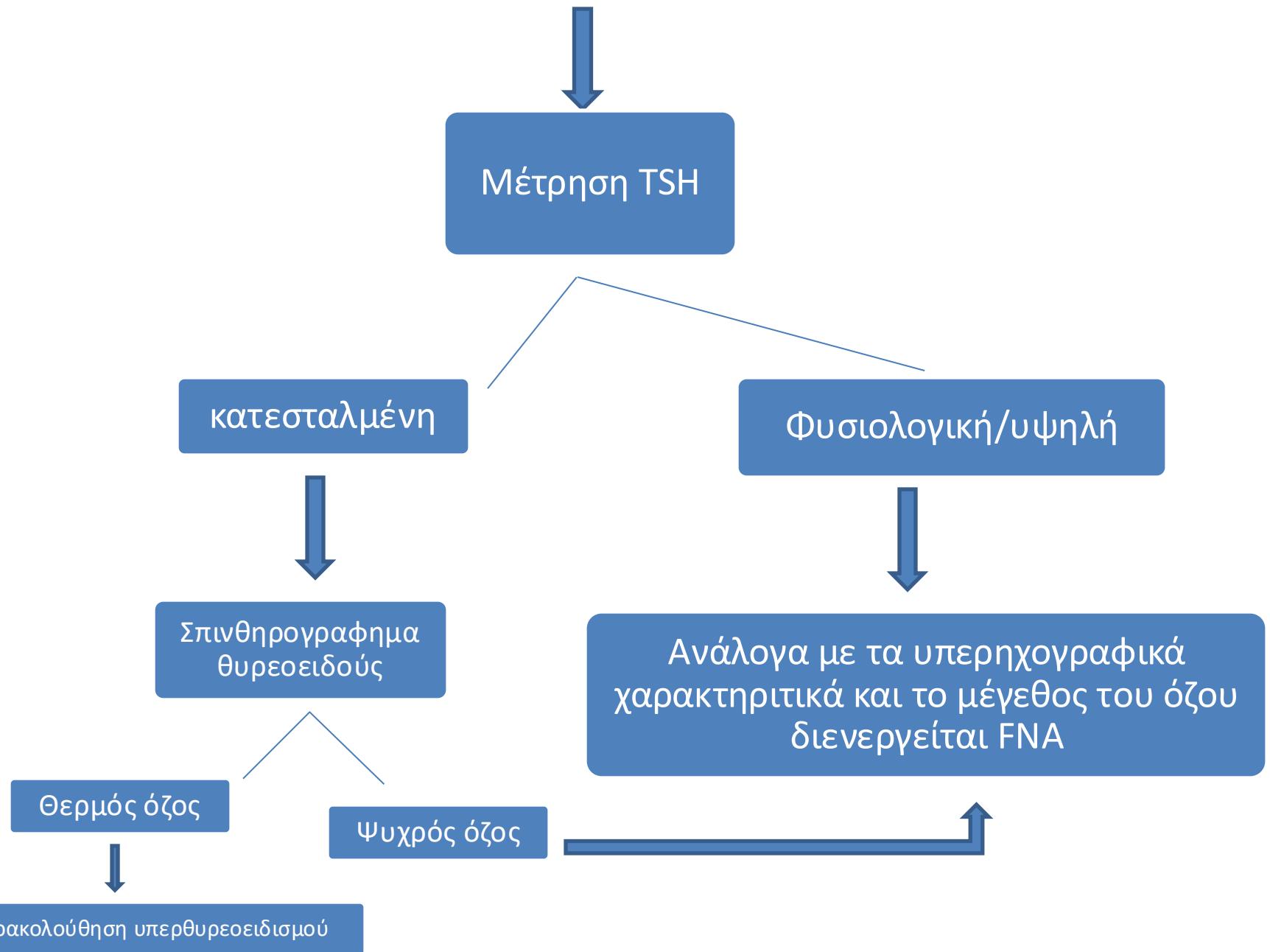
Ανίχνευση και αντιμετώπιση θυρεοειδικού όζου

- Όζος είναι μία διακριτή απεικονιστική αλλοίωση εντός του παρεγχύματος.
- Είναι πολύ συχνοί (έως και 60% των ενηλίκων φέρει ένα όζο)
- Η συχνότητα τους αυξάνει με την ηλικία και είναι συχνότεροι στις γυναίκες.

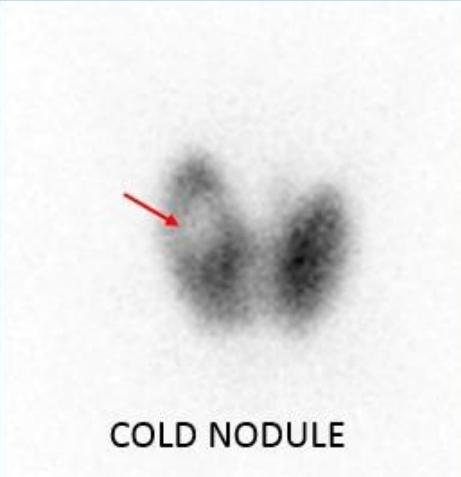
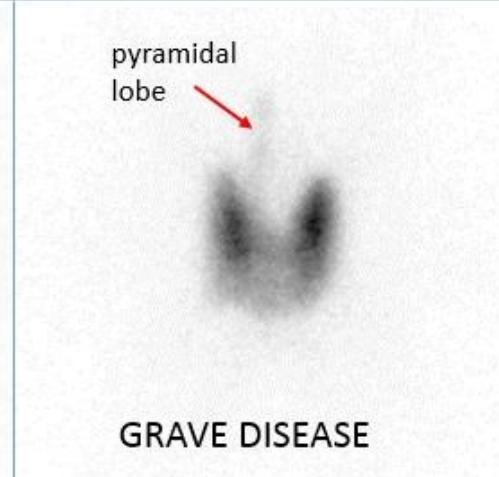
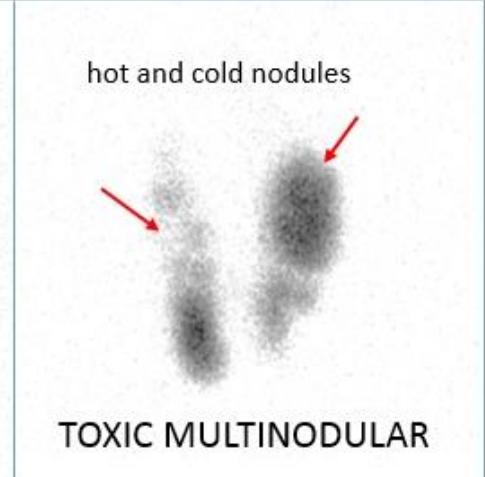
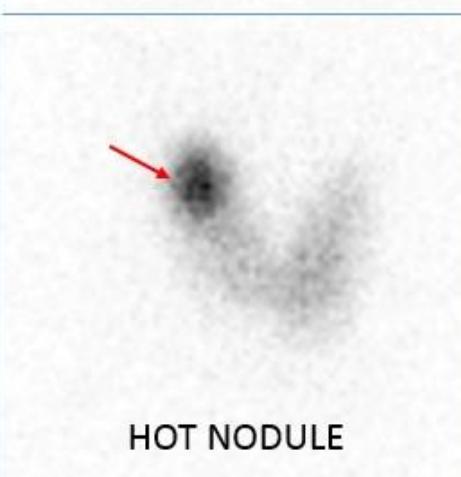
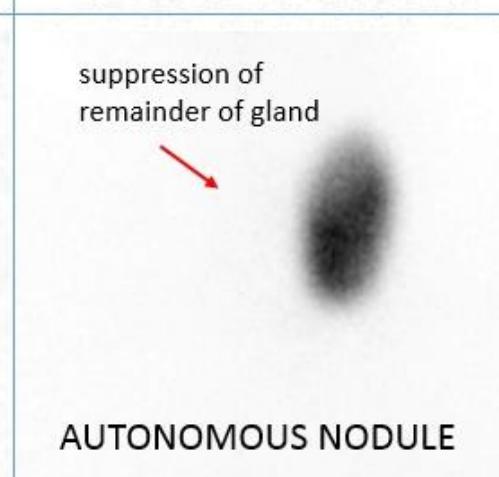
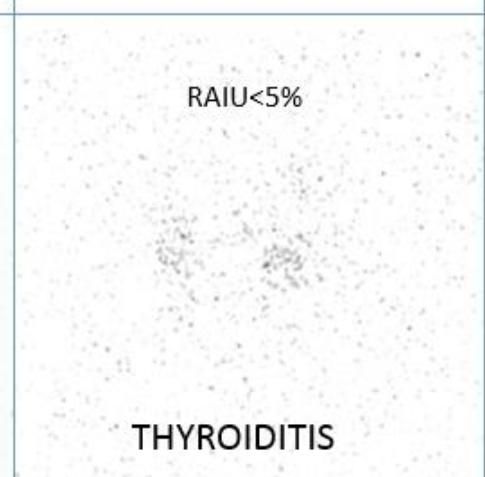
Το κλινικό πρόβλημα των θυρεοειδικών όζων

- Ο αποκλεισμός της κακοήθειας.
- Η πιθανότητα των όζων, συλλήβδην, για κακοήθεια είναι 1-5%. Ωστόσο, συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των όζων αυξάνουν την πιθανότητα αυτή στο 90%.
- Το 50% των θυρεοειδικών καρκίνων είναι μικρά αθώα νεοπλάσματα τα οποία ενδεχομένως δεν έχουν κλινική σημασία, τα οποία όμως απαξ και ανερευθούν χειρουργούνται και αυξάνεται έτσι η νοσηρότητα.
- Επίσης η πρώιμη ανίχνευση μικροκαρκινωμάτων δεν έχει οδηγήσει σε περεταίρω μείωση της ήδη μικρής θνητότητας από τον καρκίνο του θυρεοειδούς
- Για τους παραπάνω λόγους δεν συστήνεται υπερηχογραφικό screening του θυρεοειδούς

Αξιολόγηση του θυρεοειδικού όζου



Σπινθηρογραφήματα

 COLD NODULE	 pyramidal lobe GRAVE DISEASE	 hot and cold nodules TOXIC MULTINODULAR
 HOT NODULE	 suppression of remainder of gland AUTONOMOUS NODULE	 RAIU<5% THYROIDITIS

Ποιους ψυχρούς όζους παρακεντούμε;

- Συνήθως όζους >1-1,5 εκ
- Όζους < 1εκ, συνήθως δεν τους παρακεντούμε εκτός και έχουν πολλά ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά για κακοήθεια, διαπιστώνονται διηθημένοι τραχηλικοί λεμφαδένες ή έχουν εξωθυρεοειδική επέκταση

Ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά

Characteristic	Benign	Malignant
Composition	Cystic	Solid
Echogenicity	Hyper/isoechoic, anechoic (cyst)	Hypoechoic
Shape	Wider than tall	Taller than wide
Margins	Smooth, indistinct	Irregular
Echogenic foci	None, comet-tail	Punctate echogenic foci (PEFs), disrupted coarse Ca ²⁺



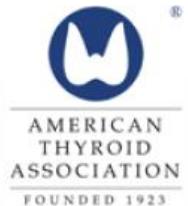
AMERICAN
THYROID
ASSOCIATION
FOUNDED 1923

NO FNA

BENIGN

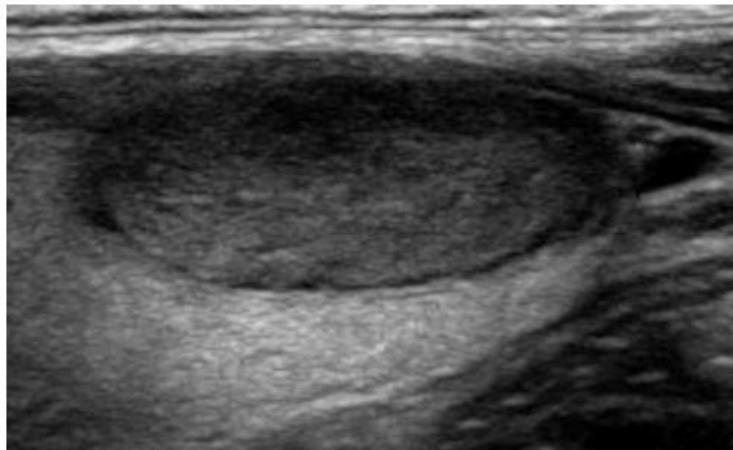
**TI-RADS 1
Cystic (0)**





INTERMEDIATE Suspicion

TI-RADS 4



Hypoechoic (2) solid (2) with regular margins (0)

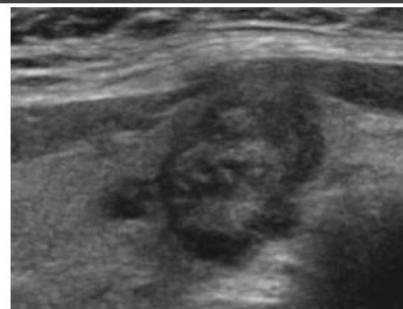
FNA $\geq 1\text{ cm}$

HIGH Suspicion

FNA $\geq 1\text{cm}$

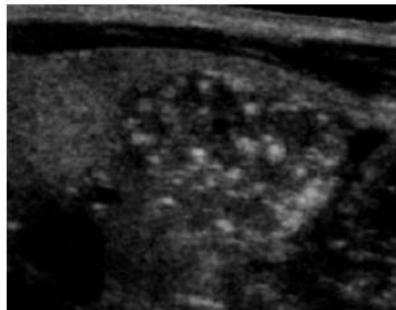


If markedly hypoechoic (3)
TR5

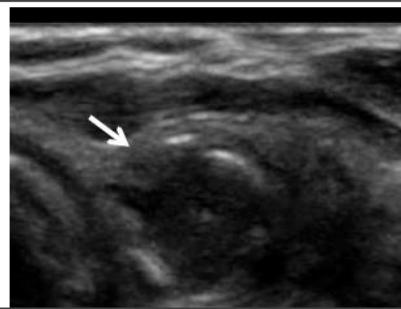


Hypoechoic(2), irreg margin(2)
TR4

All Solid (2)



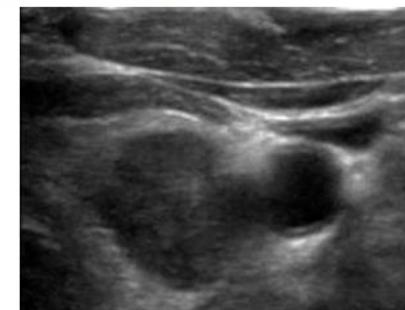
Hypoechoic(2), irreg margin(2)
punctate echogenic foci(3) TR5



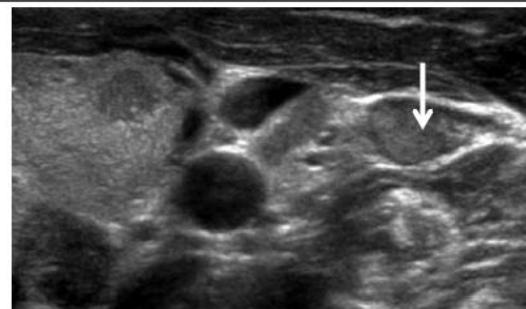
Hypoechoic(2), interrupted rim
calcification(1) with soft tissue
extrusion (irreg margin 2) TR5

TI-RADS 4/5

FNA $\geq 1\text{cm}$



Hypoechoic(2), irreg margin(2),
taller than wide(3) TR5



suspicious left lateral lymph
node

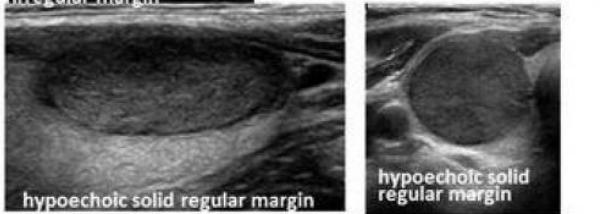
Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των όζων

ATA Nodule Sonographic Pattern Risk of Malignancy

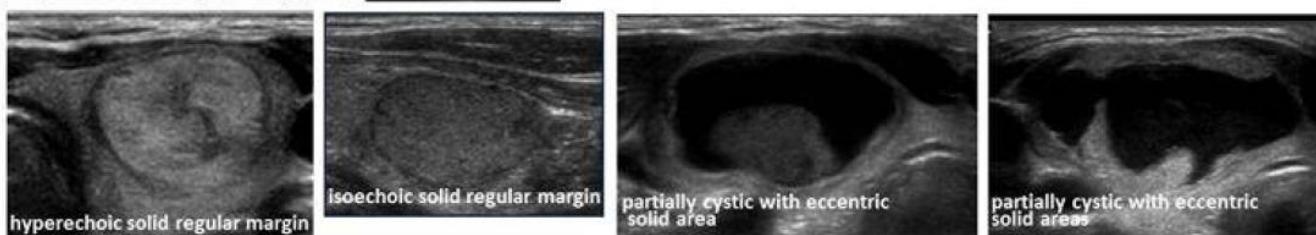
High
Suspicion
70-90%



Intermediate
Suspicion
10-20%



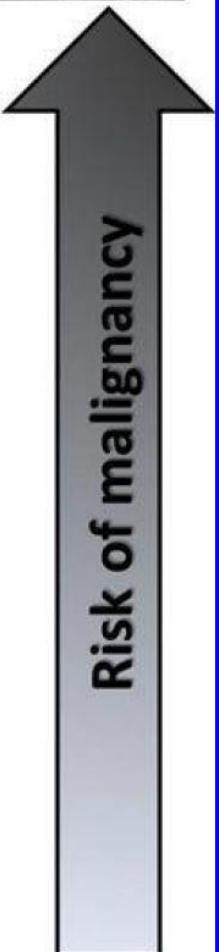
Low
Suspicion
5-10%



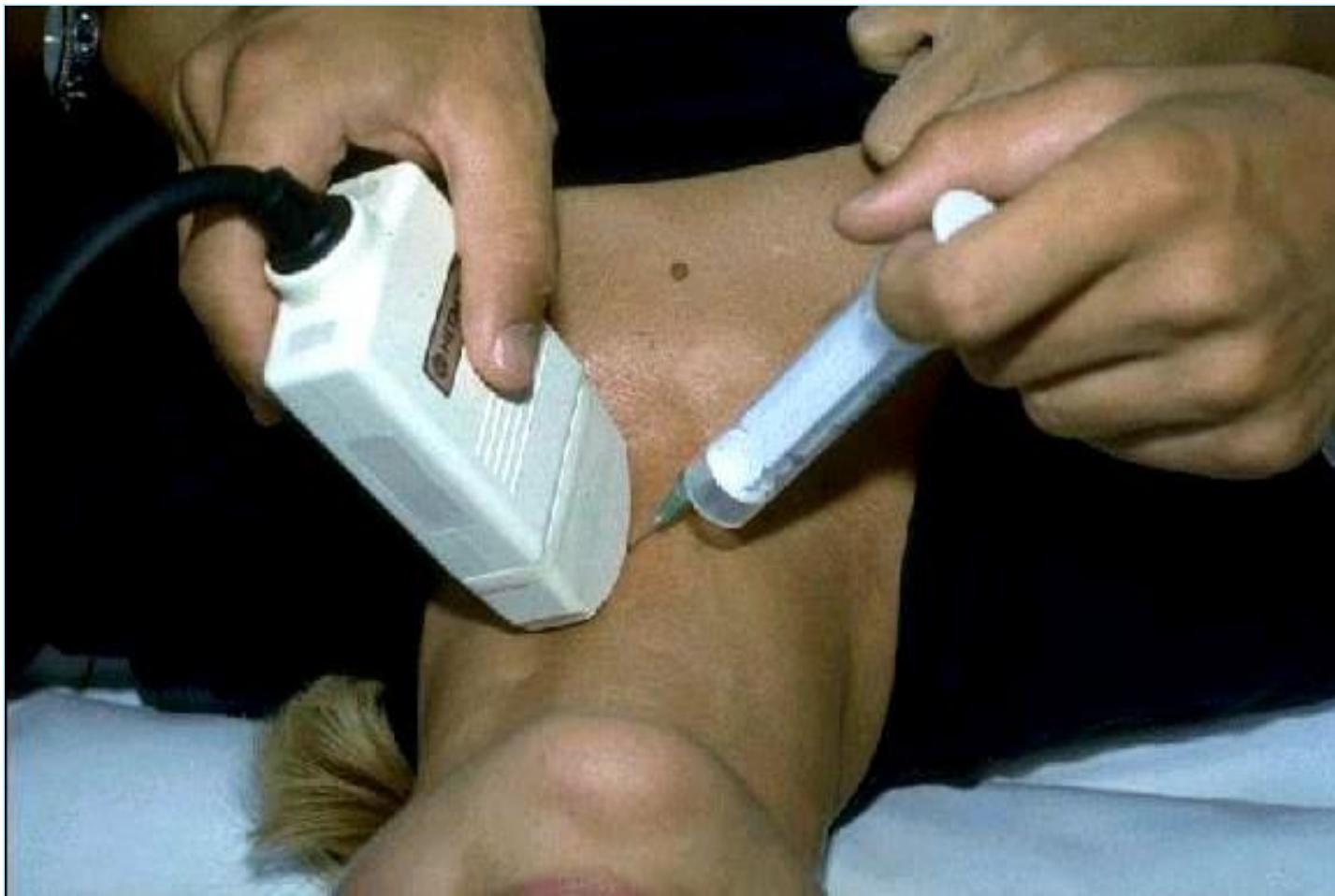
Very low
Suspicion
<3%



Benign
<1%



FNA (fine needle aspiration)- Βιοψία με λεπτή βελόνη



1. Με Ψηλάφηση
2. Με υπερηχογραφική καθοδήγηση

Αποτελέσματα FNA

Κατηγορία	Αποτέλεσμα %	Πιθανότητα κακοήθειας %
Καλοήθεια (αρνητική)	65	< 1
Κακοήθεια (θετική)	5	> 99
Μη-διαγνωστική (μη-ικανοποιητική)	20	<3
Υποπτη (indeterminate)	10	20

THYROID

Volume 19, Number 11, 2009

© Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2009.0274

ARTICLE

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Edmund S. Cibas¹ and Syed Z. Ali²

Κυταρολογική ταξινόμηση των όζων κατά Bethesda

Reporting thyroid cytopathology

Bethesda class	Diagnostic category	Cancer risk
I	Nondiagnostic (unsatisfactory)	5 to 10%
II	Benign	0 to 3%
III	Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	10 to 30%
IV	Follicular neoplasm (or suspicious for follicular neoplasm)	25 to 40%
V	Suspicious for malignancy	50 to 75%
VI	Malignant	97 to 99%

Data from: Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341.

UpToDate®

Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά τραχηλικών λεμφαδένων

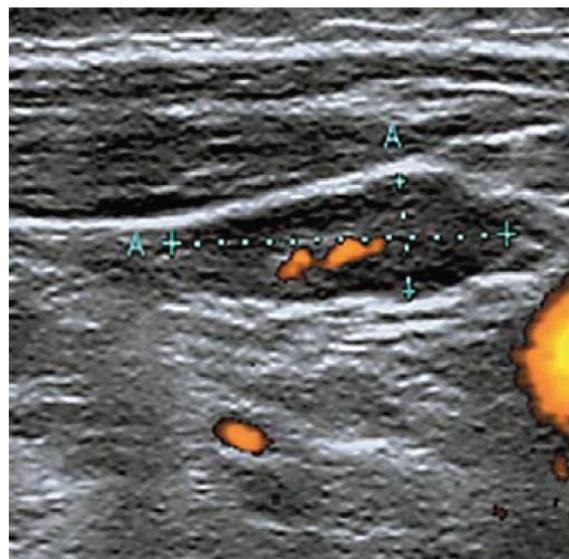


Fig. 3. Normal lymph node.

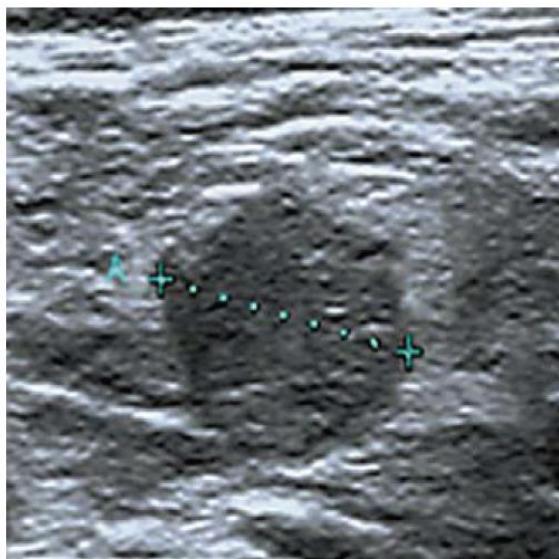


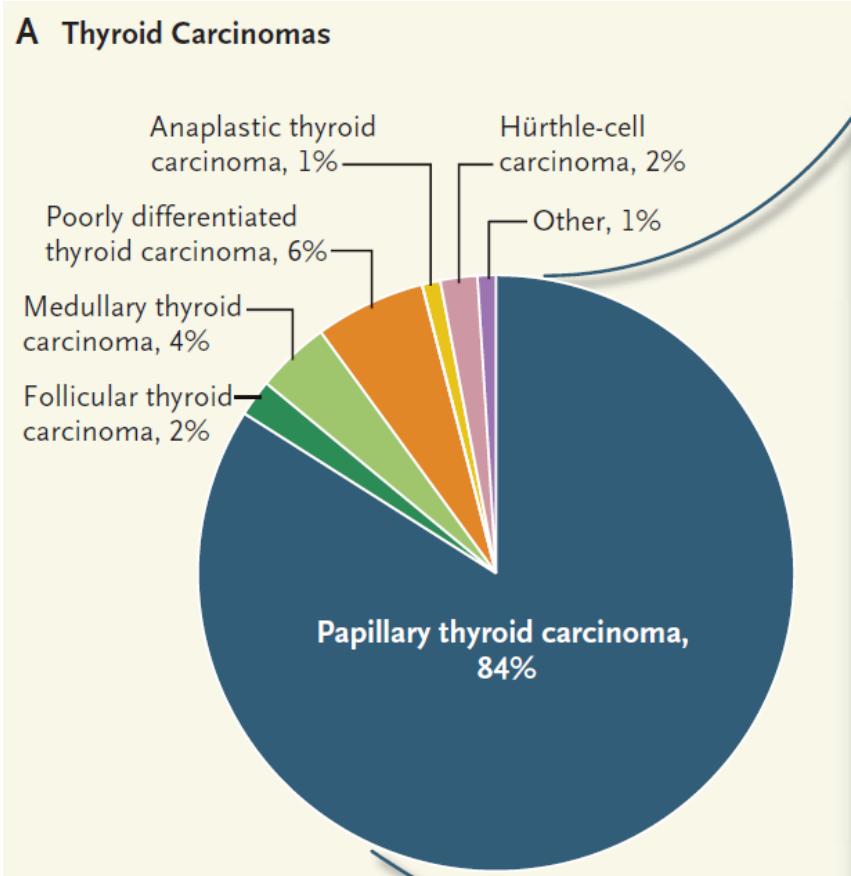
Fig. 4. Indeterminate cervical lymph node: absence of hilum and round shape.



Fig. 5. Cervical lymph node metastasis.

Τύποι καρκίνου του Θυρεοειδούς

- Θηλώδες καρκίνωμα (84%)
- Φτωχά διαφοροποιημένος (6%)
- Μυελοειδές καρκίνωμα (4%)
- Καρκίνωμα από κ.Hurthle (2%)
- Θυλακιώδες καρκίνωμα (2%)
- Αναπλαστικό καρκίνωμα (1%)
- Άλλα (1%): λέμφωμα non-Hodgkin, μεταστάσεις κ.α.



Διαφοροποιημένος καρκίνος Θυρεοειδούς

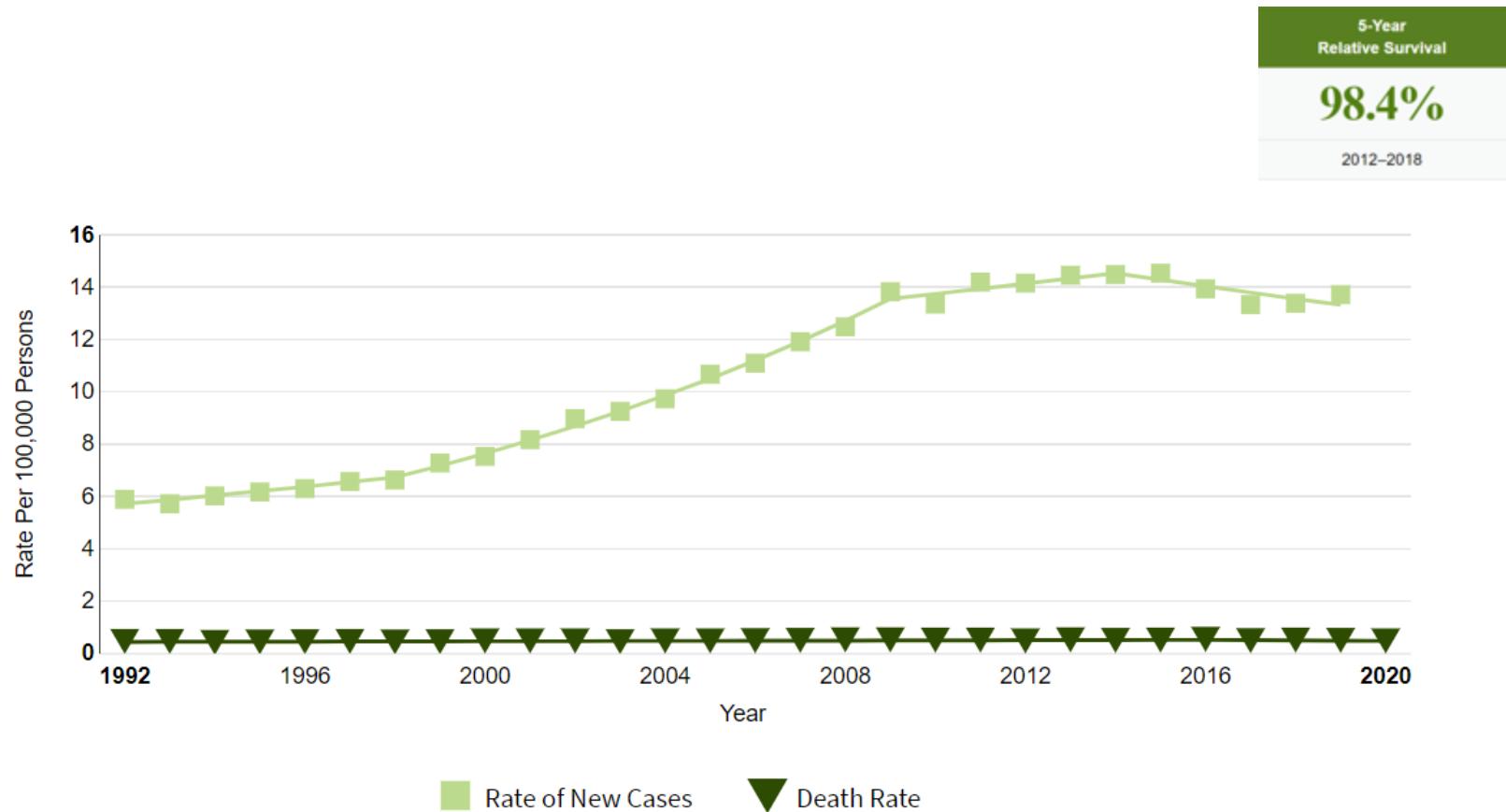
- Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς μαζί με το θηλώδες αποτελούν το διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα καρκινικά κύτταρα διατηρούν τις ιδιότητες του φυσιολογικού θυλακιώδους κυττάρου, έτσι μπορούν να προσλαμβάνουν ιώδιο και να συνθέτουν θυρεοσφαιρίνη.
- Το ΔΚΘ έχει καλή βιολογική συμπεριφορά με την πλειοψηφία των ασθενών να ανήκει στο στάδιο I, με επιβίωση στη 10ετια 98-100%.

Επιδημιολογικά στοιχεία θηλώδους καρκινώματος

- Η επίπτωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς αυξάνει παγκοσμίως τα τελευταία 20 έτη, ιδιαίτερα στις γυναίκες 25-65 ετών.
- Η αύξηση αυτή αφορά κυρίως τα μικροθηλώδη καρκινώματα και η θνητότητα παραμένει σταθερή οδηγώντας στο συμπέρασμα, ότι η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στην ευρεία χρήση των υπερηχογραφημάτων του θυρεοειδούς και στην ανίχνευση ασυμπτωματικών όγκων.

Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>



New cases come from SEER 13. Deaths come from U.S. Mortality.

Θεραπεία του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς

- Παλαιότερα, όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ολική θυρεοειδεκτομή, μετεγχειρητική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (RAI) και στην συνέχεια θεραπεία με θυροξίνη ώστε η TSH να είναι κατεσταλμένη ($<0.1\mu\text{U}/\text{mL}$).
- Σήμερα, η θεραπεία του θηλώδους και θυλακιώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς (Διαφοροποιημένος καρκίνος) εξατομικεύεται, ανάλογα με την πιθανότητα υποτροπής ή θανάτου.
- Το φάσμα της θεραπείας περιλαμβάνει την ενεργή παρακολούθηση (όχι χειρουργείο) για τα low-risk μικροθηλώδη, την λοβεκτομή ή ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό. Η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (RAI) γίνεται επιλεκτικά.

Η σύγχρονη προσέγγιση για την αντιμετώπιση των μικροθηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς χαμηλού κινδύνου (low-risk papillary thyroid carcinoma δηλαδη χωρίς διηθημένους τραχηλικούς λεμφαδένες και εξωθυρεοειδική επέκταση)

- Ενεργή παρακολούθηση (Active Surveillance): Για μικρού μεγέθους (μικρότερα από 1 cm) και χαμηλού κινδύνου μικροθηλώδη καρκινώματα χωρίς ενδείξεις επιθετικότητας, η παρακολούθηση χωρίς άμεση χειρουργική επέμβαση είναι μια εναλλακτική στρατηγική. Αυτή περιλαμβάνει τακτική παρακολούθηση με υπερηχογραφήματα.
- Εάν προχωρήσουμε σε χειρουργείο τότε συστήνεται λοβεκτομή
- Αποφυγή ραδιενεργού ιωδίου (RAI) ως ablation

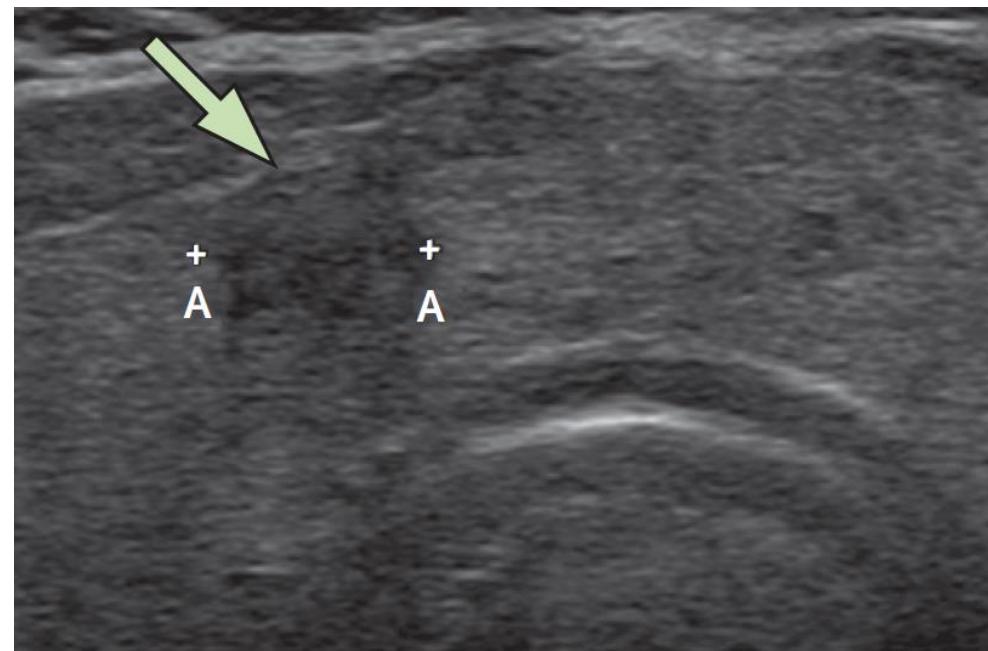
Μικροθηλώδη (Θηλώδη <1εκ) χαμηλού κινδύνου αντί λοβεκτομής

- Ενεργή παρακολούθηση
- ultrasound-guided minimally invasive treatments (MITs)

surveillance possible



surveillance non-recommandée



Ο ιδανικός υποψήφιος με μικροθηλώδες για παρακολούθηση αντί για χειρουργείο

The ideal patient is usually **older than 60 years** of age with a thyroid nodule with **well-defined borders and surrounding normal thyroid parenchyma** who is **willing** to accept an observational management program under the guidance of an experienced thyroid cancer management team that uses **high quality neck ultrasonography**. Since thyrotropin (**TSH**) is a growth stimulant to thyroid cancer, levothyroxine is used as necessary to achieve a normal TSH at MSK. At Kuma Hospital, patients are given the option of levothyroxine therapy to achieve mild suppression in an effort to decrease further the likelihood of disease progression.

Brito et al, "A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma
THYROID 26; 1, 2016

What is the natural history of low-risk mPTC if left untreated?

The systematic review included data collected from 1993 to 2017 from 4 active surveillance cohorts in Japan (Kuma Hospital and Cancer Institute Hospital), South Korea (multicenter), and North America (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), with a total of 2256 patients

- Αύξηση του μεγέθους >3χιλ: 1-15%
- Τραχηλικές ΛΝ μεταστάσεις: 1-6%
- Καμία απομακρυσμένη μετάσταση κανένας θάνατος

Θεραπεία του άλλων τύπων (εκτός του ΔΚΘ) καρκίνου του θυρεοειδούς

- Ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό.
- Σε προχωρημένες περιπτώσεις χορηγούνται αναστολείς των τυροσινικών κινασών (ΤΚΙς)



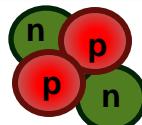
1497 by Albrecht Dürer

Οι ακτινοβολίες που έχουν την δυνατότητα να αποσπούν ένα ηλεκτρόνιο από ένα άλλο άτομο (και έτσι να προκαλούν ιονισμό) ονομάζονται ιοντίζουσες ακτινοβολίες (ionizing radiation).

2 ΚΥΡΙΑ ΕΙΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗ

α-σωματιδια (α-emitters)



Πυρήνας Ηλίου

ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΗ

γ-ακτινοβολία (γ-emitters)



β-ακτινοβολία (β-emitters)



Ηλεκτρόνια Auger

ΜΟΝΑΔΕΣ

Ενεργότητα (ACTIVITY): αριθμός διασπάσεων ενός ραδιονουκλιδίου/sec
(A) $1 \text{ Curie} = 3.7 \times 10^{10}$ διασπάσεις / sec
SI units $1 \text{ Bq} = 1 \text{ διάσπαση/sec}$
 $1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$

Απορροφούμενη δόση (Gy): η ενέργεια που μεταφέρει-αποθέτει στην ύλη η
ακτινοβολία (D)
SI units $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/kg}$
 $1 \text{ rad} = 100 \text{ erg/gr} = 0.01 \text{ Gy}$
 $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$

Από πλευράς απορροφούμενης δόσης $10 \text{ mCi}^{99mTc} \neq 10 \text{ mCi}^{131I}$

Ισοδύναμος δόση: Το βιολογικό αποτέλεσμα της απορροφούμενης δόσης σε ένα ιστό-
όργανο εξαρτάται: από το είδος της ακτινοβολίας (α, β, γ) =
(H) παράγων ποιότητας ακτινοβολίας Q.

$H = D \times Q$ Μονάδα μέτρησης Sv (Sievert) συνήθως το mSv

Για ακτ. α, γ, β $Q = 1$ $\rightarrow 2 \text{ Sv}$
για α $Q = 20$ $\rightarrow 40 \text{ Sv}$ έτσι ένας ιστός που απορρόφησε 2 Gy

Ενεργός Δόση (Eff) Σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης βλαπτικού αποτελέσματος από την ακτινοβολία και επηρεάζεται από την ακτινοευαισθησία του κάθε ιστού έναν παράγοντα βαρύτητας ιστού W.
Είναι το άθροισμα των γινομένων της $H \times W$ για κάθε ιστό

Μονάδα
mSv

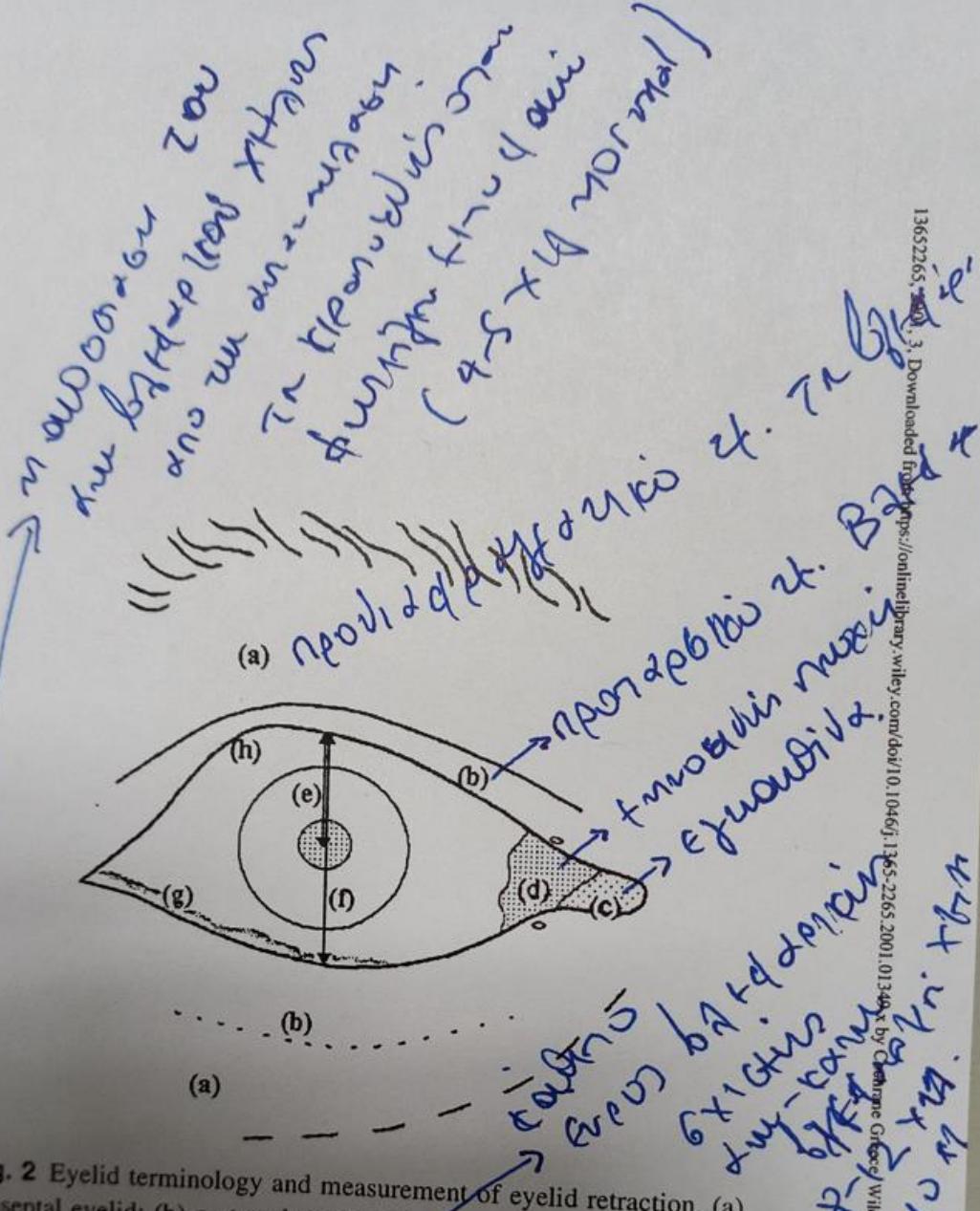


Fig. 2 Eyelid terminology and measurement of eyelid retraction. (a) Preseptal eyelid; (b) pretarsal eyelid; (c) caruncle; (d) plica; (e) marginal reflex distance; (f) palpebral aperture (fissure width); (g) conjunctivochalasis; and (h) lateral flare.

Xanthochromia (xanthochromia)
transilluminable swelling