



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
Τομέας Ιατρικών εργαστηρίων



## ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος των γενετικών, περιβαλλοντικών και άλλων παραγόντων στα  
αυτοάνοσα του θυρεοειδούς**

## UNDERGRADUATE THESIS

**The role of genetic, environmental and other factors in thyroid  
autoimmunity**

---

**Όνομα φοιτήτριας/Name of student:**

**Ευγενία Ευσταθίου**

**Eugenia Efstathiou**

**Όνομα Εισηγήτριας/ Name of Supervisor**

**Φραγκίσκη Ανθούλη**

**Fragiski Anthouli**



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Sector of medical laboratory



## UNDERGRADUATE THESIS

# The role of genetic, environmental and other factors in thyroid autoimmunity

---

**Name of student:**

Eugenia Efstathiou

Email: [evstevge96@gmail.com](mailto:evstevge96@gmail.com)

Registration number: 14016

**First Supervisor:**

Fragiski Anthouli

Fragkiski Anagnostopoulou  
Digitally signed by Fragkiski Anagnostopoulou  
Date: 2021.03.05 19:04:39 +02'00'

**Second Supervisor:**

Maria Venetikou

MARIA VENETIKOU  
Digitally signed by MARIA  
VENETIKOU  
Date: 2021.03.09 09:51:38 +02'00'

**Third Supervisor:**

Nikolaos Thalassinos

Nikolaos Thalassinos  
Digitally signed by Nikolaos  
Thalassinos  
Date: 2021.03.05 20:13:31 +02'00'



## Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ευγενία Ευσταθίου του Φωτίου, με αριθμό μητρώου 14016 φοιτητής/τρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία.

Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο.

Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 14/09/2021 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα

Ευγενία Ευσταθίου

Fragkiski

Anagnostopoulou

Digitally signed by Fragkiski  
Anagnostopoulou  
Date: 2021.03.06 17:02:56  
+02'00'



## Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση αυτής της της πτυχιακής εργασίας πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της υλοποίησης των σπουδών μου στο τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών και συγκεκριμένα στον τομέα Ιατρικών εργαστηρίων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την ψυχολογική αλλά και οικονομική υποστήριξη σε αυτούς τους δύσκολους καιρούς που διανύει η κοινωνία μας, που είχαν ως βασικότερο στόχο να με βοηθήσουν στο να ολοκληρώσω τις σπουδές μου. Οι γονείς μου είναι οι άνθρωποι αυτοί που με βοήθησαν να συνεχίσω παρά τις δυσκολίες που ξεπρόβαλαν κατά καιρούς. Είναι ένα ελάχιστο ευχαριστώ, μέσα σε λίγες γραμμές για να διατυπώσω την απέραντη ευγνωμοσύνη που αισθάνομαι.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτριά μου Φραγκίσκη Ανθούλη, εισηγήτρια της εργασίας αυτής, για την άμεση ανταπόκριση και βοήθειά της σε κάθε μου απορία και πρόβλημα που αντιμετώπιζα κατά την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας.



## Πρόλογος

Η πτυχιακή αυτή εργασία αποτελεί την τελευταία εργασία με σκοπό την ολοκλήρωση των σπουδαστικών μου υποχρεώσεων στο τμήμα Βιοϊατρικών επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Το θέμα αποτελείται από τον συνδυασμό των αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή με διάφορους παράγοντες όπως: περιβαλλοντικούς, γενετικούς και ορμονικούς και άλλους.

Μέσα από αυτήν την εργασία και την βιβλιογραφική ανασκόπηση που διενεργήθηκε για να ολοκληρωθεί επιτυχώς, μου δόθηκε η ευκαιρία να μάθω περισσότερα πράγματα για το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου, να ενημερωθώ για τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή που ταλαιπωρούν ολοένα και μεγαλύτερα μέρη του ανθρώπινου πληθυσμού αλλά και κατά πόσο επιδρούν ή εξελίσσουν τα νοσήματα αυτά παράγοντες όπως τα γονίδια, χημικές ουσίες του περιβάλλοντος και άλλα.

Όπως είναι γνωστό τα αυτοάνοσα νοήματα προκαλούνται από την λανθασμένη ή υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, απέναντι στον ίδιο μας τον οργανισμό. Κάτι τέτοιο έχει ως αποτέλεσμα το ίδιο μας το ανοσοποιητικό σύστημα να κάνει επίθεση στον οργανισμό μας καταστρέφοντάς του έτσι τα κύτταρα, τους ιστούς ή ακόμη και ζωτικά όργανα.

Στην εργασία αυτή γίνεται ανάλυση της ανατομίας του θυρεοειδή αδένα, των ορμονών που εκκρίνονται από αυτόν, του μηχανισμού του ανοσοποιητικού συστήματος γενικά, πως λειτουργεί και τι συμβαίνει σε περιπτώσεις αυτοανοσίας. Ακόμα αναλύονται κάποια από τα πιο συνηθισμένα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή όπως η νόσο Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, όπως αυτά συναντώνται στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα αναφέρονται τα συμπτώματα που εμφανίζονται, η παθογένεια και τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά.

Τέλος αναλύονται διάφοροι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ενός αυτοάνοσου νοσήματος του θυρεοειδή όπως για παράδειγμα περιβαλλοντικοί και γενετικοί μέσω μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί κατά καιρούς.



## Περίληψη

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου διαδραματίζει σπουδαίο και καθοριστικό ρόλο για την διατήρηση της καλής και ομαλής λειτουργίας του οργανισμού. Σε αρκετές όμως περιπτώσεις όπως σε αυτήν της αυτοανοσίας, το ανοσοποιητικό μας υπολειτουργεί με αποτέλεσμα να «διαβάξει» λανθασμένα και να θεωρεί ως εχθρούς του κύτταρα και ιστούς του οργανισμού μας με αποτέλεσμα να επιτίθεται σε αυτά και να τα καταστρέφει. Το αποτέλεσμα αυτής της δυσλειτουργίας είναι τα αυτόνοσα νοσήματα, από τα οποία δυστυχώς πάσχει ένα σημαντικό μέρος του ανθρώπινου πληθυσμού. Παρόλα αυτά η Ιατρική επιστήμη έχει κάνει σημαντικά βήματα προόδου με αποτέλεσμα την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που ταλαιπωρούν τους ασθενείς με αυτόνοσα νοσήματα.

Σε αυτήν την πτυχιακή εργασία γίνονται κατανοητά τα αυτόνοσα νοσήματα του θυρεοειδή, ως προς το πως καταφέρνουν να αναπτυχθούν μέσα από διάφορους παράγοντες της καθημερινότητάς μας όπως περιβαλλοντικούς ή και από άλλους παράγοντες όπως είναι οι γενετικοί, ορμονικοί και άλλοι. Αυτοί οι παράγοντες είναι ικανοί να επηρεάσουν αρνητικά όσους πάσχουν από αυτόνοσα αλλά και να προκαλέσουν εξάρσεις. Η πτυχιακή αυτή εργασία είναι βιβλιογραφική και ολοκληρώθηκε με έρευνα μέσα από επιστημονικά άρθρα.

### Λέξεις κλειδιά

Αυτόνοσα Νοσήματα Θυρεοειδή, Αυτοανοσία, Ατμοσφαιρική Ρύπανση, Γενετικές Επιδράσεις, Περιβαλλοντικές Επιδράσεις, Διατροφή, Μικροβίωμα, Ιώδιο, Κατάθλιψη, Διαταραχές Άγχους Θυρεοειδίτιδα Hashimoto, Νόσο Graves, Ιστορία, Haku Hashimoto, Ορμόνες, Οιστρογόνα, Ανοσοαπόκριση, Γονίδια, HLA, Βιταμίνη D, Ακτινοβολία, Τ Κανονιστικά Κύτταρα (Treg), Τ Βοηθητικά Κύτταρα Th17, Θυρεοειδής Αδένας, Παθολογία.

## **Abstract**

The human immune system plays an important and decisive role in maintaining the well-functioning of the body. However, in many cases, such as autoimmunity, the immune system is down-functioning, resulting in misrepresenting and seeing as enemies, cells and tissues of the organism, a fact that result in attacking and destroying them. The result of this dysfunction is the autoimmune diseases, of which a significant part of the population suffers. Nevertheless, medical science has made significant advances in coping with the symptoms that afflict patients.

In this dissertation we understand the autoimmune diseases of the thyroid, in terms of how they manage to develop through various factors of our daily life such as environmental or other factors such as genetic, hormonal and others. These factors are able to negatively affect those who suffer from autoimmune but also to cause flares. This dissertation is bibliographic and was completed with research through scientific articles.

### **Key words**

**Autoimmune Thyroid Diseases, Autoimmunity, Air Pollution, Genetic Influences, Environmental Influences, Diet, Microbiome, Iodine, Depression, Anxiety Disorders, Thyroiditis Hashimoto, Graves' Disease, History, Haku Hashimoto, Hormones, Estrogens, Immunosuppressive , Genes, Treg Cells, T Helper Th17, Thyroid Gland, Pathogenesis.**

## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας .....	I
Ευχαριστίες .....	III
Πρόλογος .....	V
Περίληψη .....	VI
Abstract.....	VII
Κατάλογος εικόνων.....	5
Κατάλογος πινάκων .....	6
Εισαγωγή .....	7
1. Ο θυρεοειδής αδένας.....	8
1.1 Ιστολογία θυρεοειδούς .....	11
1.2 Ιστολογία παραθυρεοειδών.....	12
1.3 Ορμόνες θυρεοειδούς.....	12
• Ο μεταβολισμός του ιωδίου .....	12
• Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών.....	13
• Η ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδή .....	14
• Κυκλοφορία και μεταβολισμός των ορμονών του θυρεοειδή .....	15
• Βιολογική δράση θυρεοειδικών ορμονών.....	16
2. Το ανοσοποιητικό σύστημα .....	18
2.1 Φραγμοί ενάντια στην μόλυνση .....	19
I. Φυσικοί φραγμοί .....	19
II. Χημικοί και περιβαλλοντικοί φραγμοί .....	20
III. Βιολογικοί φραγμοί .....	22
2.2 Τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος.....	22
I. Μη κοκκιώδη λευκοκύτταρα .....	23
II. Κοκκιώδη λευκοκύτταρα .....	24
2.3 Αυτοανοσία .....	25
3. Αυτοάνοσα του θυρεοειδούς.....	27
3.1. Νόσος Graves .....	27
3.2 Hashimoto .....	37
➤ Επιδημιολογία.....	41
➤ Κλινική εικόνα .....	42
➤ Παθογένεση.....	43

Κυτταρική ανοσία .....	44
4. Παράγοντες ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή .....	47
4.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	49
4.2 Γενετικοί παράγοντες.....	65
4.3 Ορμονικοί παράγοντες.....	75
4.4 Άλλοι παράγοντες .....	81
5. Θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή .....	83
Βιβλιογραφία.....	86

## **Συνομογραφίες/Abbreviations**

	<b>ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ/ ENGLISH MEANING</b>	<b>ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ/ GREEK MEANING</b>
<b>TSH</b>	Thyroid stimulating hormone	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
<b>TSH-R</b>	Thyroid stimulating hormone receptor	Υποδοχέας θυρεοειδοτρόπου ορμόνης
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
<b>T3</b>	Triiodothyronine	Τριωδοθυρονίνη
<b>T4</b>	Tetra iodothyronine/total thyroxine	Τετραϊωδοθυρονίνη/ Ολική θυροξίνη
<b>MIT</b>	Monoiodotyrosine	Μονοιωδοτυροσίνη
<b>DIT</b>	Diiodotyrosine	Διωδοτυροσίνη
<b>AMP</b>	Adenosine monophosphate	Μονοφωσφορική αδενοσίνη
<b>TRH</b>	Thyrotropin releasing hormone	Εγλητική ορμόνη θυρεοτροπίνης
<b>TBG</b>	Thyroxine-binding globulin	Σφαιρίνη δεσμεύουσα τη θυροξίνη
<b>rT3</b>	Reverse triiodothyronine	Ανάστροδη τριωδοθυρονίνη
<b>ΚΝΣ</b>	Central nervous system	Κεντρικό νευρικό σύστημα
<b>PH</b>	Potential of hydrogen	Δυναμικό υδρογόνου
<b>BCR</b>	B cell receptor	Υποδοχέας Β κυττάρων
<b>TCR</b>	T cell receptor	Υποδοχέας Τ κυττάρων
<b>PTP</b>	Protein tyrosine phosphatase	Πρωτεϊνικές φωσφατάσες τυροσίνης
<b>TH</b>	T helper (cells)	Τ βοηθητικά (κύτταρα)
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
<b>HLA</b>	Human leucocyte antigen	Σύστημα ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων
<b>HT</b>	Hashimoto	Χασιμότο
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor	Παράγοντας νέκρωσης όγκου
<b>CXCRs</b>	Chemokine receptor	Υποδοχέας χημειοκίνης
<b>NIS</b>	Sodium iodine symporter	Συμπορευτής ιωδιούχου νατρίου
<b>TG</b>	Thyroglobulin	Θυρεοσφαιρίνη
<b>TGAb</b>	Thyroglobulin antibodies	Αντισώματα θυρεοσφαιρίνης
<b>PCBs</b>	Polychlorinated biphenyl	Πολυχλωριωμένα διφαινύλια
<b>EBV</b>	Epstein Barr virus	Ιός Επστεϊν Μπαρ
<b>MC</b>	Mixed cryoglobulinemia	Μικτή κρυσφαιριναιμία
<b>IFN</b>	Interferon	Ιντερφερόνη
<b>HCV</b>	Hepatitis C virus	Ιός ηπατίτιδας C
<b>CHC</b>	Chronic Hepatitis C	Χρόνια ηπατίτιδα C



## Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 .....	8
Εικόνα 2 .....	11
Εικόνα 3 .....	25
Εικόνα 4 .....	29
Εικόνα 5 .....	30
Εικόνα 6 .....	32
Εικόνα 7 .....	39

## Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1 .....	70
Πίνακας 2 .....	77



## Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα τελευταία χρόνια εμφανίζουν μεγάλη συχνότητα με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται μαζί με άλλες παθήσεις ως τη μάστιγα της εποχής. Το σημαντικότερο θέμα σχετικά με τα νοσήματα αυτά δεν είναι μόνο οι αυξημένες επιπτώσεις που επιφέρουν, αλλά το γεγονός ότι η αιτιολογία της παθογένεσής τους παραμένει σε πολλά σημεία άγνωστη. Κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες ανάπτυξής τους όπως οι γενετικοί, οι περιβαλλοντικοί, οι ορμονικοί και άλλοι όπως οι ψυχολογικοί.

Μιας και σε αυτήν την πτυχιακή εργασία ασχολούμαστε συγκεκριμένα με τα αυτοάνοσα του θυρεοειδούς αδένα είναι βασικό να εξηγηθεί η ανατομία, η ιστολογία και η φυσιολογία του αδένα καθώς και οι ορμόνες που εκκρίνει. Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας αυτής είναι αυτά που αναπτύσσονται λοιπόν πρώτα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται μια πρώτη γνωριμία με το πως λειτουργεί το ανοσοποιητικό μας σύστημα και στην συνέχεια αναπτύσσεται παραπάνω με την ανάλυση της αυτοανοσίας.

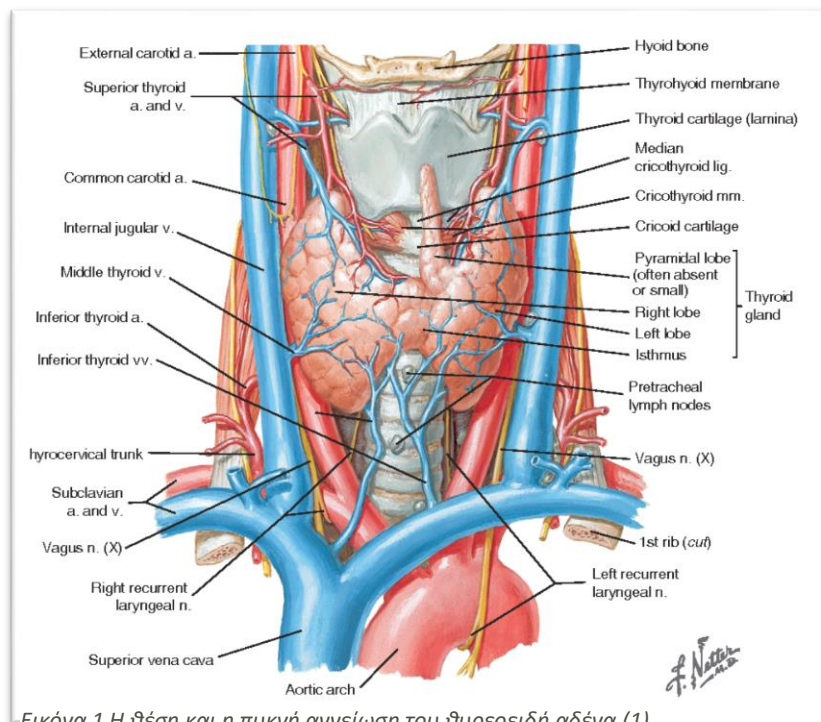
Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή αδένα, η νόσο Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Αναφέρονται οι ιστορικές τους αναδρομές, η επιδημιολογία τους, η κλινική τους εικόνα και η παθογένεση.

Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται η ανάλυση του κυρίως θέματος της πτυχιακής αυτής εργασίας, των παραγόντων δηλαδή που μπορούν να προκαλέσουν τα αυτοάνοσα του θυροειδή.

Τέλος στο πέμπτο και τελευταίο πλέον κεφάλαιο αυτής της πτυχιακής εργασίας γίνεται μία αναφορά ως προς τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται εναντίον αυτών των νοσημάτων.

## 1. Ο θυρεοειδής αδένας

Ο θυρεοειδής είναι ένας ενδοκρινής αδένας βάρους είκοσι γραμμαρίων που βρίσκεται στο μπροστινό μέρος της τραχείας στο κάτω μέρος των θυρεοειδικών κρικοειδών χόνδρων της. Το σχήμα του παρομοιάζεται με αυτό της ασπίδας. Αποτελείται από δύο λοβούς τον δεξιό και τον αριστερό οι οποίοι ενώνονται με έναν ισθμό (1). Περιβάλλεται από μία ινώδη κάψα από την οποία ξεκινούν διαφράγματα που φτάνουν ως το παρέγχυμα χωρίζοντάς το έτσι σε λοβία, ανάμεσα στα λοβία αυτά πορεύονται αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία (2).



Εικόνα 1 Η θέση και η πυκνή αγγείωση του θυρεοειδή αδένος (1)

Η αγγείωσή του, όπως και στους περισσότερους ενδοκρινείς αδένες, είναι πλούσια (**Εικόνα 1**), αυτό τον βοηθά να εξασφαλίσει επαρκή θρεπτικά στοιχεία για την σύνθεση και την μεταφορά των ορμονών (1).

Η λειτουργική μονάδα του θυροειδή είναι τα θυλάκιά του τα οποία ανευρίσκονται σε διάφορα μεγέθη στο παρέγχυμα του. Τα θυλάκια είναι γεμάτα με την θυρεοσφαιρίνη η οποία είναι η πρόδρομη ουσία των θυροειδικών ορμονών. Τα θυλάκια είναι πολύ κοντά το ένα με το άλλο. Στο κέντρο των θυλακίων εμφανίζεται μία κοιλότητα που ονομάζεται κολλοειδές (2). Η παραγωγή των ορμονών του θυροειδή θα εξαρτηθεί από την αποθήκευση της θυρεοσφαιρίνης στο κολλοειδές. Το θηλακικό επιθήλιο συγκεντρώνει ιώδιο από το αίμα και συνθέτει τις ορμόνες θυροξίνη και τριϊωδοθυρονίνη.

Ο θυροειδής έχει ενδοκρινή και εξωκρινή λειτουργία οι οποίες ρυθμίζονται από την ορμόνη TSH. Η εξωκρινής λειτουργία πραγματοποιεί τη σύνθεση θυρεοσφαιρίνης και την πρόσληψη του ιωδίου από το αίμα καθώς και την ενσωμάτωσή του σε κατάλοιπα τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης με τη δράση της θυροειδικής υπεροξειδάσης. Η πρόσληψη των ιόντων ιωδίου προωθείται από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) η οποία βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των θυλακικών κυττάρων, η ενεργητική αυτή μεταφορά του ιωδίου αναφέρεται ως παγίδευση ιόντων ιωδίου (iodine trap). Τα ιόντα ιωδίου που βρίσκονται ενδοκυττάρια κατευθύνονται εξωκυττάρια στο κολλοειδές.

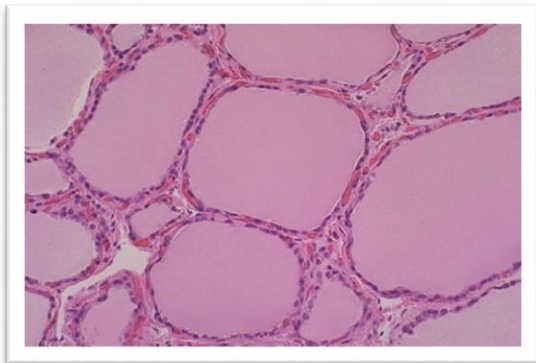
Τα δύο οργανίδια που εμπλέκονται στην σύνθεση αλλά και γλυκοζυλίωση της θυρεοσφαιρίνης είναι το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και η συσκευή Golgi. Η θυρεοσφαιρίνη είναι ιωδιούχος γλυκοπρωτεΐνη μεγέθους 66kd, συσκευάζεται σε εκκριτικά κυστίδια και απελευθερώνεται με εξωκυττάρωση στο κολλοειδές. Η θυροειδική υπεροξειδάση είναι ένζυμο και ευθύνεται για την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης και ενεργοποιείται κατά την διάρκεια της εξωκυττάρωσής της. Η ενεργοποιημένη πλέον θυροειδική υπεροξειδάση θα οξειδώσει τα ιόντα του ιωδίου σε ελεύθερο ιώδιο στο εσωτερικό του κολλοειδούς και στην συνέχεια θα μεταφερθεί στα κατάλοιπα τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης. Η δράση της θυροειδικής υπεροξειδάσης καθώς και η διεργασία ιωδίωσης αναστέλλονται από την προπυλοθειουρακίλη και την μεθυλομερκαπτοϊμιδαζόλη.

Η ενδοκρινής λειτουργία του θυρεοειδή αρχίζει με την ενδοκυττάρωση της ιωδιωμένης θυρεοσφαιρίνης στο εσωτερικό των θυλακικών κυττάρων η οποία ρυθμίζεται από την TSH. Τα σταγονίδια κολλοειδούς περιβάλλονται από ψευδοπόδια και μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυττάρου με ενδοκυττάρωση, στη συνέχεια μετατρέπονται σε κυστίδια που περιέχουν κολλοειδές. Τα συστατικά του κυτταροσκελετού θα καθοδηγήσουν τα σταγονίδια του κολλοειδούς στα λυσοσωμάτια και θα ενωθούν με αυτά. Τα ένζυμα των λυσοσωμάτων θα αποδομήσουν την ιωδοθυρεοσφαιρίνη και θα απελευθερωθεί T3, τριιωδοθυρονίνη, που είναι η ενεργή μορφή της ορμόνης, και T4, θυροξίνη, καθώς και άλλα ενδιάμεσα προϊόντα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες θα απελευθερωθούν μέσω του βασικού υμένα του θυρεοειδικού θυλακικού επιθηλίου και με αυτόν τον τρόπο θα αποκτήσουν πρόσβαση σε πρωτεϊνες φορείς του ορού στο εσωτερικό των τριχοειδών του θυρεοειδούς (3).

Στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς αδένα εντοπίζονται τέσσερις μικρές δομές 3x6 mm με βάρος 0,4 g η κάθε μία. Αυτές οι δομές είναι οι παραθυρεοειδείς αδένες. Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι συνήθως έγκλειστοι στην μεγάλη κάψα του θυρεοειδούς και ο καθένας από αυτούς περιβάλλεται από μία λεπτή κάψα, από την οποία ξεκινούν διαφράγματα προς τον θυρεοειδή. Τα ενδοκρινικά κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων είναι τα κύρια κύτταρα τα οποία είναι μικρά πολυγωνικά με σφαιρικό πυρήνα και και ελαφρά οξύφιλο κυτταρόπλασμα. Μέσα στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν κοκκία με ανώμαλο σχήμα τα οποία περιέχουν την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) η οποία ρυθμίζει τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα μας.

Με την πάροδο του χρόνου πολλά εκκριτικά κύτταρα θα αντικατασταθούν από λιποκύτταρα. Συχνά σε ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται στους παραθυρεοειδείς αδένες ένας πολύ μικρότερος πληθυσμός οξύφιλων κυττάρων, τα οποία είναι πολύ μεγαλύτερα από τα κύρια κύτταρα και έχουν οξύφιλο κυτταρόπλασμα γεμάτο με μιτοχόνδρια ανώμαλου σχήματος. Μερικά οξύφιλα κύτταρα έχουν μικρή σύνθεση PTH, αυτό υποδηλώνει ότι βρίσκονται στο μεταβατικό στάδιο από τα κύρια κύτταρα σε οξύφιλα (2).

## 1.1 Ιστολογία θυρεοειδούς



Εικόνα 2 Η φυσιολογική μορφή του θυρεοειδή αδένος στο μικροσκόπιο. Ο ιστός του αποτελείται από ωοθηλάκια που είναι επενδυμένα με κυβοειδή επιθήλιο, γεμάτο με ροζ ομοιογενές κολλοειδές. Τα θηλάκια του ποικίλουν σε μέγεθος. (38)

Κάθε λοβός του θυρεοειδούς αδένος αποτελείται από θηλάκια που όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελούν την λειτουργική μονάδα του αδένος, χωρίζονται από αραιό δικτυωτό συνδετικό ιστό, περιβάλλονται από μονόστιβο επιθήλιο (2). Ο θυρεοειδής αποτελείται από μονήρη στιβάδα κυβοειδών επιθηλιακών κυττάρων, το θηλακικό θυρεοειδικό επιθήλιο το οποίο περιβάλλει ένα κεντρικό αυλό, το κολλοειδές

(Εικόνα 2). Στο ανενεργό θηλάκιο το θηλακικό θυρεοειδικό επιθήλιο είναι μονόστιβο χαμηλό κυβοειδές ή πλακώδες ενώ κατά την ενεργό εκκριτική τους φάση τα κύτταρα μετατρέπονται σε κυλινδρικά.

Το θηλακικό θυρεοειδικό επιθήλιο περιέχει περίπου 10% διάσπαρτα παραθηλακικά κύτταρα, τα οποία καλούνται και ως κύτταρα C. Τα κύτταρα C προέρχονται από την νευρική ακρολοφία και περιέχουν κυτταροπλασματικά κοκκία τα οποία περιέχουν την καλσιτονίνη. Διακρίνονται από τα θηλακικά κύτταρα που τα περιβάλλουν εξαιτίας του αραιοχρωματικού τους κυτταροπλάσματος, δύο αποτελεσματικότερες μέθοδοι ανάγνωσης είναι η ανοσοϊστοχημεία στην οποία χρησιμοποιούνται αντισώματα έναντι της καλσιτονίνης και η ηλεκτρονική μικροσκοπία με την οποία γίνονται ορατά τα κυτταροπλασματικά τους κοκκία.

Όταν η διατροφή μας είναι φτωχή σε ιώδιο θυρεοειδής είναι υποενεργός, το θηλάκιο και το κολλοειδές διογκώνονται, η T3 και η T4 δεν συντίθενται και η TSH αυξάνεται και έτσι διεγείρεται η αύξηση του μεγέθους και η αγγείωσή του θυρεοειδούς με αποτέλεσμα να διογκώνεται.

Όταν ο θυρεοειδής αδένος είναι ενεργός τότε το θηλακικό επιθήλιο είναι κυλινδρικό, και τα κύτταρά του εμφανίζουν ψευδοπόδια και μικρολάχνες στο πάνω τμήμα τους. Ανάμεσα στα κύτταρα παρατηρούνται σταγονίδια κολλοειδούς.

Το θυρεοειδικό επιθήλιο περιβάλλεται από βασικό υμένα και δικτυωτές ίνες, στον συνδετικό ιστό ανάμεσα στα θυρεοειδικά θηλάκια παρατηρείται ένα δίκτυο από

αγγειοκινητικές και συμπαθητικές νευρικές ίνες καθώς και αιμοφόρα αγγεία που περιλαμβάνουν τα θυριδωτά τριχοειδή (3).

---

## 1.2 Ιστολογία παραθυροειδών

Οι παραθυροειδείς αδένες διαθέτουν στο παρέγχυμά τους δυο ειδών κύτταρα τα κύρια κύτταρα τα οποία ανευρίσκονται και σε μεγάλο αριθμό και τα οξεόφιλα κύτταρα. Τα κύτταρα των παραθυροειδών διατάσσονται σε χορδές ή θυλάκια.

Τα κύρια κύτταρα διαθέτουν κοκκία με παραθορμόνη μέσα στο κυτταρόπλασμα τους. Η παραθορμόνη είναι πεπτίδιο 84 αμινοξέων το οποίο προέρχεται από την προπροπαραθορμόνη η οποία θα δημιουργήσει την προπαραθορμόνη και εκείνη θα υποστεί πρωτεολυτική διάσπαση στη συσκευή Golgi και θα μετατραπεί σε παραθορμόνη, η οποία θα αποθηκευτεί σε εκκριτικά κοκκία.

Τα οξεόφιλα κύτταρα περιέχουν άθονα μιτοχόνδρια τα οποία δίνουν την τυπική χρώση του κυττάρου (ηωσινόφιλο και κοκκώδες κυτταρόπλασμα) (3).

---

## 1.3 Ορμόνες θυροειδούς

Οι κύριες ορμόνες του θυροειδή αδένος είναι η θυροξίνη T4 (τετραϊωδοθυρονίνη) και η τριϊωδοθυρονίνη T3. Αυτές οι ορμόνες είναι παράγωγα της τυροσίνης. Η απαραίτητη προϋπόθεση για την σύνθεση των θυροειδικών ορμονών είναι η επαρκής ποσότητα του ιωδίου, η ποσοτική και ποιοτική επάρκεια των ενζύμων που συμμετέχουν στην σύνθεσή τους και τέλος η δράση της TSH η οποία διεγείρει όλες τις διεργασίες για την σύνθεση των θυροειδικών ορμονών. (4)

- **Ο μεταβολισμός του ιωδίου**

Ο θυροειδής αδένος αποτελεί τη μεγάλη δεξαμενή ιωδίου του οργανισμού, περιέχει περίπου 8.000μg ιώδιο. Το ιώδιο είναι απαραίτητο για την σύνθεση των ορμονών του θυροειδούς και το λαμβάνουμε με τις τροφές που καταναλώνουμε. Το ιώδιο στην συνέχεια θα απορροφηθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα και θα κυκλοφορεί στον εξωκυττάριο χώρο με την μορφή ανόργανου ιοντικού ιωδίου. Ένα μέρος του ανόργανου ιοντικού ιωδίου θα χρησιμοποιηθεί από τον θυροειδή αδένος για να καλύψει της ανάγκες για ορμονοσύνθεση ενώ το υπόλοιπο μέρος απεκκρίνεται από τους νεφρούς. (4)

Η πρόσληψη του ιωδίου από τον εξωκυττάριο χώρο γίνεται με βάση τις ανάγκες του αδένου για τη σύνθεση των ορμονών του και τη διατήρηση του ενδοθυρεοειδικού ιωδίου σε σταθερά επίπεδα η οποία επιτυγχάνεται ως εξής: όταν αυξάνεται η εξωγενής προσφορά το ποσοστό της θυρεοειδικής πρόσληψης μειώνεται, ενώ όταν υπάρχει έλλειψη εξωγενούς πρόσφορας το ποσοστό πρόσληψης αυξάνεται.

Από τον θυρεοειδή αδένου κάθε μέρα απεκκρίνονται 70-80μg ιωδίου με την μορφή θυρεοειδικών ορμονών. (4)

- **Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών**

Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών πραγματοποιείται με την βιοσύνθεση της θυρεοσφαιρίνης, με τους μηχανισμούς πρόσληψης και οξείδωσης του ιωδίου, με την ιωδίωση των τυροσινών του μορίου της θυρεοσφαιρίνης και της δημιουργίας των ιωδοτυροσινών, τη σύζευξη των μορίων ιωδοτυροσινών και την τελική δημιουργία των θυρεοειδικών ορμονών, πάνω στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης και στη συνέχεια την αποθήκευση της θυρεοσφαιρίνης στο κολλοειδές του θυλακίου.

Τα κύτταρα του θυρεοειδή αδένου διαθέτουν ένα πλούσια αναπτυγμένο ενδοπλασματικό δίκτυο, αυτό τους δίνει την δυνατότητα της πρωτεϊνοσύνθεσης. Το τελικό προϊόν της πρωτεϊνοπαραγωγής είναι η γλυκοπρωτεΐνη θυρεοσφαιρίνη.

Η θυρεοσφαιρίνη θεωρείται το πρόδρομο μόριο των θυρεοειδικών ορμονών και είναι το κύριο συστατικό του κολλοειδούς. Στο μόριό της περιέχονται περίπου 110 δακτύλιοι τυροσίνης που τελικά ιωδιώνονται και σχηματίζουν τις θυρεοειδικές ορμόνες. Δηλαδή, οι ορμόνες του θυρεοειδή σχηματίζονται μέσα στο μόριο της σφαιρίνης και αποτελούν τμήματά της. Μετά την ιωδίωση το μόριο της θυρεοσφαιρίνης απεκκρίνεται με τον μηχανισμό της εξωκύτωσης προς τον αυλό του θυλακίου στο κολλοειδές όπου και αποθηκεύεται. (4)

Η διαδικασία της βιοσύνθεσης και εξωκύτωσης της θυρεοσφαιρίνης βρίσκεται κάτω από την δράση της TSH.

Για να δημιουργηθεί το ιωδιωμένο μόριο της θυρεοσφαιρίνης θα πρέπει τα κύτταρα του θυροειδούς να προσλάβουν το ιώδιο από τον εξωκυττάριο χώρο. Το ιώδιο που κυκλοφορεί σε ανόργανη μορφή δεσμεύεται με ενεργητικό μηχανισμό από τον αδένου, παρότι η συγκέντρωση του μέσα στο εσωτερικό του κυττάρου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος σε αναλογία 25:1. Στον μηχανισμό αυτό υπάρχουν ενδείξεις για την συμμετοχή ενζύμου  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και του μηχανισμού της αντλίας

$Na^+$  και  $K^+$ . Τον ίδιο μηχανισμό πρόσληψης ιωδίου έχουν και τα κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου και των σιελογόνων αδενών. Κάποια ιόντα  $SCN^+$ ,  $NO_3^-$ ,  $ClO_4^-$  δρουν ανταγωνιστικά προς το ιώδιο και αναστέλουν την πρόσληψή του. (4)

Από την στιγμή που θα εισέλθει το ανόργανο ιοντικό ιώδιο ( $I^-$ ) μέσα στο κύτταρο θα οξειδωθεί σε μοριακό  $I_2$  με την δράση ενός ενζύμου την θυρεοειδική υπεροξειδάση με παρουσία  $H_2O_2$ . Μετά την οξείδωση αυτή ακολουθεί η σύνθεση του ιωδίου σε θέσεις του δακτυλίου της τυροσίνης. Το ιώδιο ενώνεται στην τρίτη ή και πέμπτη θέση της τυροσίνης και σχηματίζονται μόρια ιωδοτυροσινών και συγκεκριμένα της μονοϊωδοτυροσίνης (MIT) και της διωδοτυροσίνης (DIT).

Η συνένωση των μορίων των ιωδοτυροσινών οδηγεί στη δημιουργία των μορίων των θυρεοειδικών ορμονών. Η σύζευξη δύο μορίων DIT καταλήγει στον σχηματισμό του μορίου τετραϊωδοθρονίνης (θηροξίνης), ενώ η συνένωση ενός μορίου DIT και ενός MIT σχηματίζει το μόριο της T3. (4)

- **Η ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδή**

Η λειτουργικότητα του θυρεοειδή ελέγχεται από την TSH της οποίας η σύνθεση και έκκριση ελέγχεται από την TRH, μια ορμόνη του υποθαλάμου. Η βιολογική δράση της TSH στον θυρεοειδή γίνεται με την σύνδεση του μορίου της στον ειδικό για αυτήν υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης και στην συνέχεια την ενεργοποίηση του συστήματος της αδενουκυκλάσης και την παραγωγή του ενδοκυττάρου δεύτερου αγγελιαφόρου του κυκλικού AMP. (4)

Η TSH δρα σε όλα τα στάδια της σύνθεσης και απέκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών και έτσι αυξάνει τη δραστηριότητα της αντλίας ιωδίου προάγοντας την πρόσληψη ιωδίου από τον εξωκυττάριο χώρο, διεγείρει την οργάνωση του ιωδίου στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης και την αποθήκευση του μορίου της στο κολλοειδές, αυξάνει την επαναρρόφηση του κολλοειδούς προς το κύτταρο και τελικά την απόσπαση από το μόριο της θυρεοσφαιρίνης των θυρεοειδικών ορμονών αι την απόδοσή τους στην κυκλοφορία και τέλος μπορεί να προκαλέσει υπερπλασία και υπερτροφία του αδένου, δηλαδή την κλινική εικόνα της βρογχοκήλης, λόγω της αυξημένης πρωτεϊνοσύνθεσης του θυρεοειδή αδένου κατα την μακροχρόνια έκκριση TSH.

Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται ανάπτυξη αντισωμάτων τα οποία διεγείρουν τον θυρεοειδή αδένου με τον ίδιο τρόπο που θα έκανε η TSH. Αυτά τα αντισώματα δρουν στους υποδοχείς της TSH και την ανταγωνίζονται. Σε αυτές τις



περιπτώσεις επειδή ο ρυθμιστικός υποθάλαμο-υποφυσιακός-θυρεοειδικός άξονας ο οποίος διατηρεί φυσιολογικά τα επίπεδα της θυρεοειδικής δραστηριότητας δεν λειτουργεί, η λειτουργία του αδένος είναι ανεξέλεγκτη με αποτέλεσμα την υπολειτουργία του αδένος, δηλαδή τον υποθυρεοειδισμό (νόσος Graves). (4)

- **Κυκλοφορία και μεταβολισμός των ορμονών του θυρεοειδή**

Ημερησίως εκκρίνονται από τον θυρεοειδή 80μg T4 και 5μg T3. Όπως καταλαβαίνουμε η κύρια εκκριτική ορμόνη του θυρεοειδή είναι η T4. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος, το ποσοστό εκείνο των ορμονών που δεν είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι και το ορμονικά δραστικό ποσοστό δηλαδή αυτό με το οποίο ασκείται η δράση στους ιστούς και η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της TSH και τέλος το κλάσμα αυτό είναι εκείνο που μεταβολίζεται.

Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τις θυρεοειδικές ορμόνες είναι η δεσμευτική σφαιρίνη της θηροξίνης (TBG), η δεσμευτική προαλβουμίνη της θηροξίνης (TBPA) και η αλβουμίνη. Η TBG δεσμεύει το 70-75% των μορίων των θυρεοειδικών ορμονών. Η δεσμευτική ικανότητα ως προς την T4 είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη για την T3 για αυτό το λόγο ο χρόνος ημιζωής της T4 είναι μεγαλύτερος από αυτόν της T3.

Η T4, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι η κύρια ορμόνη που εκκρίνεται από τον θυρεοειδή αδένος. Πραγματοποιείται η αποϊωδίωσή της στην περιφέρεια με την δράση των αποϊωδιασών. Η αποϊωδίωση είναι στην ουσία η απομάκρυνση ατόμων ιωδίου από την ορμόνη, αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του πλέον δραστικού μορίου της T3 και ενός βιολογικά αδρανούς μορίου, εκείνου της αναστροφής T3 (rT3). Το μεγαλύτερο ποσοστό της T4 μετατρέπεται στο 40% σε T3 και στο 40% σε rT3 ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μεταβολίζεται παραπέρα και αποβάλλεται, αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η T4 είναι προορμόνη της T3 η οποία αποτελεί και το δραστικό μέρος των θυρεοειδικών ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο. Σε φυσιολογικές συνθήκες η μεταβολή της T4 σε T3 και rT3 είναι ισοδύναμη, όμως σε μη φυσιολογικές συνθήκες όπως αιτία κάποιο χρόνιο νόσημα ή σε χρήση ορισμένων φαρμάκων υπερτερεί η μεταβολή της T4 σε rT3.

Ο μεταβολισμός των ορμονών του θυρεοειδούς αποτελείται από την αποϊωδίωσή, την σύνδεσή τους με ρίζες γλυκουρονικού καιθειϊκού οξέος στο ήπαρ και την τελική τους αποβολή από τα ούρα και τα κόπρανα. (4)

- **Βιολογική δράση θυρεοειδικών ορμονών**

Το ελεύθερο μόριο των θυρεοειδικών ορμονών, εκείνο το οποίο δεν είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς του ενδοπλασματικού δικτύου των κυττάρων έτσι αυξάνεται η συγκέντρωσή τους μέσα στο κυτταρόπλασμα. Στη συνέχεια το μόριο αυτό αποσπάται και δεσμεύεται σε νέους ειδικούς υποδοχείς του πυρήνα ή των μιτοχονδρίων του κυττάρου όπου και ασκείται η δράση των ορμονών. Επειδή οι ενδοκυττάριοι αυτοί υποδοχείς εμφανίζουν μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα προς την T3 απ'ότι στην T4, κύρια δραστική μορφή θυρεοειδικών ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο θεωρείται η T3.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μέσα στο κύτταρο επηρεάζουν διάφορες λειτουργίες του όπως:

- Δρουν στον πυρήνα του κυττάρου και αυξάνουν τον σχηματισμό του mRNA, αυτό τελικά οδηγεί σε αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση.
- Αυξάνεται η σύνθεση αλλά και η δραστικότητα διαφόρων ενζύμων που βρίσκονται μέσα στο κύτταρο.
- Αυξάνεται ο αριθμός, το μέγεθος και η λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων παράλληλα αυξάνεται η δραστικότητα των ενζυμικών συστημάτων τους, δηλαδή των οξειδωτικών και αναπνευστικών ενζύμων, και αυτό οδηγεί σε αύξηση των οξειδωτικών φωσφορυλιώσεων και της παραγωγής ATP.
- Αυξάνεται η δράση της  $Na^+ - K^+$  ATPάσης της κυτταρικής μεμβράνης που συνδέεται με την αντλία  $Na^+ - K^+$ . Η διεργασία αυτή απαιτεί μεγάλη ενέργεια και χρησιμοποίηση  $O_2$  και είναι η αιτία της αύξησης του βασικού μεταβολισμού που προκαλούν οι ορμόνες του θυρεοειδούς. (4)

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών δεν σταματάει εδώ καθώς εμπλέκονται και σε διάφορα άλλα συστήματα. Στο νευρικό σύστημα, οι ορμόνες του θυρεοειδούς είναι βασικές για την ανάπτυξη του ΚΝΣ του εμβρύου, ενώ η έλλειψή τους προκαλεί δυσλειτουργία του ΚΝΣ. Οι θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας δεν διαπερνούν τον πλακούντα οπότε τα επίπεδα των ορμονών αυτών στο έμβρυο εξαρτώνται από την παραγωγή τους από τον θυρεοειδή τους. Αφού ωριμάσει το ΚΝΣ οι ορμόνες αυτές ελέγχουν πνευματικές διεργασίες και το επίπεδο της εγρήγορσης. Ακόμα οι θυρεοειδικές ορμόνες προκαλούν κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς και τη θερμιδογένεση επειδή

αυξάνουν την κατανάλωση του  $O_2$  από σχεδόν όλους τους ιστούς και αποδίδουν την ενέργεια σαν θερμότητα. Στον μεταβολισμό η δράση τους είναι επίσης σημαντική καθώς:

- Αυξάνουν την απορρόφηση των υδατανθράκων από το γαστρεντερικό σωλήνα και σε συνεργασία με το σύστημα κατεχολαμίνων προκαλούν αύξηση γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης με αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη.
- Σε συνεργασία με τις κατεχολαμίνες αυξάνεται η σύνθεση των λιπών στο ήπαρ. Ασκούν λιπολυτική δράση στον λιπώδη ιστό με ενεργοποίηση της λιπάσης, προάγοντας τον καταβολισμό της χοληστερίνης, των τριγλυκεριδίων και φωσφολιποειδών. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι η αύξηση της χοληστερίνης σε περίπτωση έλλειψης θυρεοειδικών ορμονών.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν ρόλο στη διατήρηση της λειτουργικότητας των ενδοκρινών αδενών όπως για παράδειγμα της υπόφυσης προς την συνθετική και εκκριτική δραστηριότητα των κυττάρων της καθώς επίσης και για την ταχύτητα της μεταβολικής κάθαρσης των άλλων ορμονών. (4)

## **2. Το ανοσοποιητικό σύστημα**

Το ανθρώπινο σώμα έρχεται καθημερινά σε επαφή με μία μεγάλη ποικιλία από οργανισμούς και μόρια. Το ανοσοποιητικό μας σύστημα αποτελείται από μηχανισμούς άμυνας για να μπορέσει να εξουδετερώσει άλλους οργανισμούς καθώς και μόρια που απειλούν το σώμα μας, διακρίνοντάς τα σε ουσίες που αποτελούν μέρος του σώματός μας και σε ουσίες που δεν αποτελούν μέρος του σώματός μας. (5)

Για να αντιμετωπίσει ο οργανισμός μας αυτές τις απειλές, το ανοσοποιητικό μας σύστημα χρησιμοποιεί γραμμές άμυνας. Η πρώτη γραμμή άμυνας είναι το δέρμα μας, το όξινο περιβάλλον του στομάχου και τα μικρόβια που υπάρχουν φυσιολογικά στο σώμα μας. Δεύτερη γραμμή άμυνας είναι το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και η τρίτη είναι το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Όλα αυτά θα ενεργοποιηθούν μόλις κάποιος βλαπτικός παράγοντας καταφέρει να παραβιάσει την πρώτη γραμμή άμυνας. (5)

Το έμφυτο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιούν υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα μόρια αυτά που αποτελούν μέρος του οργανισμού μας αλλά και αυτά που δεν αποτελούν μέρος του. Τα κύτταρα και τα μόρια του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος είναι ικανά να αποκριθούν άμεσα σε μία μικροβιακή εισβολή και είναι αρκετά να εξουδετερώσουν ποικιλία λοιμώξεων. Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από δυο κύτταρα τα Β και τα Τ τα οποία προέρχονται από τον μυελό των οστών και τον θύμο αδένα. Κάθε λεμφοκύτταρο δημιουργεί τυχαία έναν υποδοχέα ο οποίος δημιουργείται πριν από την οποιαδήποτε επαφή με τις ουσίες που προέρχονται από το σώμα μας (εαυτά) ή με τις ουσίες που δεν προέρχονται από το σώμα μας (μη εαυτά). Οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται «υποδοχείς προερχόμενοι από σωματικές μεταλλάξεις». (5)

Το ανοσοποιητικό μας σύστημα χρησιμοποιεί πολλούς αμυντικούς μηχανισμούς για να αντιμετωπίσει τους εισβολείς. Από την στιγμή που το ανοσοποιητικό μας σύστημα αντιληφθεί μία απειλή θα ακολουθήσει μία σειρά από δράσεις όπως η αποδιοργάνωσή του η εγκόλπωση και η αποδόμησή της ή και συνδυασμός αυτών. Αυτές οι δράσεις περιλαμβάνουν τρόπους ώστε να θανατώσουν τους μικροβιακούς παράγοντες ή να εμποδίσουν την εξάπλωσή τους. (5)

Η αποδιοργάνωση των μη εαυτών κυττάρων μπορεί να προκληθεί είτε με φυσικό τραυματισμό των μεμβρανών τους είτε από την διαδικασία της απόπτωσης, κατά την οποία τα ίδια τα κύτταρα εξαναγκάζονται να καταστρέψουν τις μεμβράνες τους. Τα

φαγοκύτταρα αιχμαλwτίζουn και εγκολπώνουn τα μικρόβια όπωc επίσης και τα κυτταρικά υπολείμματα. Η εγκόλπωση και η μετέπειτα αποδόμηση των μικροβίων και των κυτταρικών υπολειμμάτων προκαλούn την έκκριση ειδικών μορίων που επιλεκτικά ενεργοποιούn άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κύτταρα NK (Natural killers) ανιχνεύουn και καταστρέφουn κύτταρα που παρουσιάζουn μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά και τα μόρια του συμπληρώματος θα προσδεθούn στα μικρόβια και θα πυροδοτήσουn την καταστροφή τους, ενώ τα T λεμφοκύτταρα επιτίθουnται, άμεσα ή έμμεσα στα μικρόβια και τα μολυσμένα κύτταρα. Μόλις τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος αντιληφθούn την ύπαρξη απειλής για τον οργανισμό μας αρχίζουn την ταχύτατη παραγωγή τους έτσι ώστε να εξασφαλίσουn ένα ικανό αριθμό κυττάρων για να αντιμετωπίσουn την απειλή αυτή. (5)

Παρόλα αυτά με την πάροδο των χρόνων ξενιστές και μικρόβια έχουn αλλάξει πολλές φορές τις τακτικές τους. Ορισμένα μικρόβια έχουn αναπτύξει συγκεκριμένα μέσα έτσι ώστε να παρακάπτουn την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, ενώ οι ξενιστές έχουn αναπτύξει καινούριες ανοσολογικές στρατηγικές άμυνας. (5)

## **2.1 Φραγμοί ενάντια στην μόλυνση**

Ο κόσμος ο οποίος ζούμε απαρτίζεται από μικρόβια. Βακτήρια και άλλα μόρια που βρίσκουnται στο περιβάλλον, απειλούn τους ιστούc και τα κύτταρά μας. Το σώμα μας, για να καταφέρει να επιβιώσει σε έναν τέτοιο κόσμο έχει αναπτύξει ποικίλους φραγμούς για να προστατευτεί. Αυτοί οι φραγμοί εξασφαλίζουn μια πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στην είσοδο των μικροβίων στο άσηπτο και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά ιστό μας. Οι φραγμοί αυτοί διακρίνουnται: *στους φυσικούς, στους χημικούς και περιβαλλοντικούς και στους βιολογικούς.* (5)

---

### **I. Φυσικοί φραγμοί**

Στους φυσικούς φραγμούς ταξινομούnται *το δέρμα, οι βλεννώδεις μεμβράνες η αναπνευστική και ουροποιητική οδός.* Όλο μας το σώμα εξωτερικά καλύπτεται από το δέρμα μας. Το πάχος της επιδερμίδας ή της εξωτερικής στιβάδας του δέρματός μας εξαρτάται από την θέση της στο σώμα και κυμαίνεται από 0,05-1,5mm. Η εξωτερική από τις πέντε στιβάδες της επιδερμίδας, η κεράτινη στιβάδα, αποτελείται από νεκρά κερατινοποιημένα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας

παράγονται από τα κερατινοκύτταρα των κατώτερων στβάδων και παρέχουν έναν υδατοστεγή φραγμό που προλαμβάνει την αφυδάτωσή μας και παρέχει ένα ξηρό και αφιλόξενο για τα μικρόβια περιβάλλον στην επιφάνεια του δέρματος. (5)

Οι κοιλότητες του σώματός μας που έρχονται σε επαφή με το περιβάλλον, όπως είναι η αναπνευστική η γαστρεντερική και η ουρογεννητική οδός, επενδύονται από το επιθήλιο των βλεννωδών μεμβρανών. Το επιθήλιο αυτό εκκρίνει βλέννα μέσω των καλυκοειδών κυττάρων που διαθέτει. Στην αναπνευστική οδό, η βλέννα που εκκρίνεται παγιδεύει τα εισπνεόμενα βακτήρια τους μύκητες και άλλα σωματίδια που μπορεί να εισέλθουν. Στην γαστρεντερική οδό προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα και τους υποκείμενους ιστούς από τη δράση των πεπτικών ενζύμων ενώ ταυτόχρονα βοηθά στην προώθηση της τροφής κατά μήκος του συστήματος. Οι βλενώδεις επιφάνειες του επιθηλίου διευκολύνουν την ανταλλαγή μορίων με το περιβάλλον και παράλληλα εμποδίζουν την είσοδο των μικροβίων. (5)

Τέλος, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι φυσικοί φραγμοί υπάρχουν στην αναπνευστική και ουροποιητική οδό. Στην αναπνευστική οδό ο αέρας στροβιλίζεται μέσα στους ρώθωνες λόγω της ύπαρξης τριχιδίων, αυτό έχει ως αποτέλεσμα σωματίδια μεγαλύτερα των 10mm να εναποτίθενται στο ρινικό βλεννογόνο. Οι κοιλότητες του βλεννογόνου του αναπνευστικού καλύπτονται από τριχοειδείς βλεφαρίδες του επιθηλίου, οι οποίες βοηθούν στον καθαρισμό της οδού από εκκρίσεις που περιέχουν παγιδευμένα μικρόβια και σωματίδια μέσω του βήχα και του φτερνίσματος. Στο ουροποιητικό σύστημα, μέσω της ούρησης εμποδίζεται η μεταφορά μικροβίων από το περιβάλλον προς την ουροδόχο κύστη και τους νεφρούς. Η περιοδική αποβολή των στείρων σε μικρόβια ούρων μας, βοηθά στο να προωθούνται τα υγρά προς τα έξω και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων στο ουροποιητικό μας σύστημα. (5)

---

## **II. Χημικοί και περιβαλλοντικοί φραγμοί**

Οι χημικοί και περιβαλλοντικοί φραγμοί συμπεριλαμβάνουν το PH του δέρματος, του στομάχου και του κόλπου. Μικροβιοκτόνα μόρια όπως α-ντεφενσίνες, β-ντεφενσίνες, καθελισιδίνη, RNAάσες, DNAάσες και η λυσοζύμη, εκκρίνονται από πολλούς κυτταρικούς τύπους και παρέχουν προστατευτικούς περιβαλλοντικούς φραγμούς. (5)

Τα περισσότερα παθογόνα μικρόβια είναι ευαίσθητα σε όξινο περιβάλλον και για αυτό ένα όξινο ΡΗ εμποδίζει την αύξησή τους. Κάποια από τα προϊόντα των σμηγματογόνων αδένων του δέρματος είναι ελαφρός όξινα, το δέρμα συνεπώς έχει ΡΗ 5,5. Στο στομάχι το φυσιολογικό του ΡΗ κυμαίνεται από 1,0-3,0. Αυτό το όξινο περιβάλλον εμποδίζει τα μικρόβια της τροφής να αποικίσουν στο έντερο, ενώ ταυτόχρονα περιορίζει τα βακτήρια της φυσιολογικής χλωρίδας του στομάχου στο ελάχιστο. Τέλος ο κόλπος των υγιών γυναικών έχει όξινο ΡΗ το οποίο κυμαίνεται από 4,4-4,6. Αυτό το όξινο περιβάλλον του κόλπου οφείλεται στην παραγωγή του γαλακτικού οξέος από τα βακτήρια *Lactobacilli spp* που υπάρχουν φυσιολογικά στον κόλπο.

Ακόμα, πολλοί διαφορετικοί ιστοί που έρχονται σε επαφή με το περιβάλλον παράγουν και εκκρίνουν μικροβιοκτόνα μόρια ώστε να εμποδίσουν και να θανατώσουν τα μικρόβια που επιχειρούν να αποικίσουν σε αυτούς. Το δέρμα μας προστατεύεται με την βοήθεια μικροβιοκτόνων πεπτιδίων που εκκρίνονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους του δέρματος. Σε αυτά τα πεπτίδια ανήκουν οι α-ντεφενσίνες, οι β-ντεφενσίνες και οι καθελίσινη. Η δράση αυτών των ουσιών στηρίζεται στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης των μικροβίων προκαλώντας τους βλάβες στις μεμβράνες και τελικά λύση των κυττάρων. Αυτά τα μόρια υποβοηθούν στην πρόσληψη και καταστροφή των μικροβίων προσελκύοντας φαγοκύτταρα στη περιοχή της μόλυνσης. Επιπλέον προστασία κατά της ανάπτυξης βακτηρίων παρέχεται από λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τα συμβιωτικά μικρόβια του δέρματος. (5)

Η καταπολέμηση των μικροβίων μπορεί να επιτευχθεί με την βοήθεια μορίων με ενζυμική ενεργότητα που βρίσκονται στο δέρμα. Για παράδειγμα, ο ιδρώτας περιέχει λυσοζύμη. Η λυσοζύμη είναι ένα ένζυμο που διασπά την πεπτιδογλυκάνη των μικροβίων (ένα συστατικό που βρίσκεται στο τοίχωμα των βακτηρίων). Εκτός της λυσοζύμης, μετά την εξάτμισή του, ο ιδρώτας δημιουργεί ένα ελαφρώς υφάλμυρο περιβάλλον, το οποίο αναστέλλει την βακτηριακή ανάπτυξη. Στο δέρμα υπάρχουν επίσης μόρια που δρουν ενάντια στο RNA και στο DNA ευρέος φάσματος μικροβίων.

Στο αναπνευστικό σύστημα οι βλεννογόνοι προστατεύονται από μικροβιοκτόνα μόρια όπως για παράδειγμα οι β-ντεφενσίνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα του επιθηλίου του αναπνευστικού. Τα μικροβιοκτόνα μόρια θα προσδεθούν στα μικρόβια και θα τα καταστήσουν ευαίσθητα στη δράση των φαγοκυττάρων. (5)

Στο γαστρεντερικό σύστημα εκκρίνονται α-ντεφενσίνες και κρυπτίνη από ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα και έτσι προστατεύεται από την εισβολή μικροβίων. Υπάρχουν εικοσι δύο διαφορετικά πεπτικά ένζυμα που εκκρίνονται από τους σιελογόνους αδένες, το στομάχι και το λεπτό έντερο μεταξύ των οποίων και η λυσοζύμη από τους σιελογόνους αδένες, τα οποία εκτός από τον σημαντικό ρόλο που λαμβάνουν στην διαδικασία της πέψης, συμβάλλουν και στην θανάτωση και αποδόμηση πολλών παθογόνων μικροοργανισμών που μπορούν να καταποθούν μαζί με την τροφή. (5)

Τέλος, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι δακρυϊκές εκκρίσεις, οι οποίες θα εκκριθούν από τους δακρυϊκούς αδένες που βρίσκονται στην εξωτερική γωνία του οφθαλμού, όπου προστατεύουν τους οφθαλμούς μέσω της λυσοζύμης που περιέχουν τα δάκρυα. (5)

---

### **III. Βιολογικοί φραγμοί**

Στους βιολογικούς φραγμούς συγκαταλέγονται τα συμβιωτικά μικρόβια. Ονομάζονται έτσι διότι βρίσκονται σε συμβιωτική σχέση με το σώμα. Στο δέρμα και στην γαστρεντερική οδό ανευρίσκονται πάνω από πεντακόσια είδη βακτηρίων και άλλων συμβιωτικών μικροβίων, τα οποία αντιπροσωπεύουν, υπολογιστικά, πάνω από το 95% των κυττάρων ενός φυσιολογικού ανθρώπινου σώματος. Τα συμβιωτικά μικρόβια τόσο του δέρματος όσο και της γαστρεντερικής οδού εμποδίζουν την εγκατάσταση άλλων παθογόνων μικροοργανισμών και βοηθούν στη διαδικασία της πέψης, όσον αφορά την γαστρεντερική οδό. (5)

Φυσικά τα συμβιωτικά μικρόβια μπορούν να εξελιχθούν σε παθογόνα. Όμως αυτό συμβαίνει κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, όταν δηλαδή το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί αποτελεσματικά. (5)

## **2.2 Τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος**

Ο ρόλος των λευκοκυττάρων είναι να ελέγχουν τους ιστούς και τα όργανα του σώματος για πιθανές λοιμώξεις, αυτά κυκλοφορούν μέσα στα λεμφικά και τα αιμοφόρα αγγεία και εάν θεωρηθεί απαραίτητο θα εισέλθουν και στους ιστούς όπου σε αυτούς η δράση τους θα είναι προστατευτική.



Τα κύτταρα αυτά έχουν εξειδικευμένες λειτουργίες και η ταξινόμησή τους γίνεται με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα ο αριθμός των λοβών του πυρήνα τους και η παρουσία ή η απουσία κοκκίων στο κυτταρόπλασμά τους. (5)

Τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα είναι εκείνα που δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα του αίματος. Ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο μπορεί να διαφοροποιηθεί και να σχηματίσει την ερυθροειδή σειρά, τη θρομβοκυτταρική σειρά, λεμφοειδής και την μυελοειδής σειρά. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσία είναι εκείνα της μυελοειδής σειράς, δηλαδή τα κοκκιώδη κύτταρα και τα μη κοκκιώδη φαγοκύτταρα. (5)

### I. Μη κοκκιώδη λευκοκύτταρα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω τα λευκοκύτταρα διακρίνονται σε κοκκιώδη και μη κοκκιώδη (**Εικόνα 3**). Τα μη κοκκιώδη κύτταρα έχουν πυρήνα χωρίς λοβούς και λίγα ή καθόλου κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους. Προέρχονται από την λεμφοειδή ή την μυελοειδή κυτταρική σειρά και αντιπροσωπεύουν περίπου το 35-38% των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων. (5)

Τα λεμφοκύτταρα θα προκύψουν από την διαφοροποίηση της λεμφοειδούς σειράς. Τα Β και τα Τ λεμφοκύτταρα βρίσκονται μαζί με τα πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών και είναι τα μοναδικά κύτταρα που συνθέτουν ανοσοφαιρίνες. Πέρα από τα Β, τα Τ και τα πλασματοκύτταρα υπάρχουν και τα φυσικά φονικά κύτταρα, τα ΝΚ, Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μεγάλα, μη φαγοκυτταρικά, κοκκιώδη λεμφοκύτταρα, ικανά να θανατώνουν μη φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή όπως για παράδειγμα μολυσμένα ή κακοήθη κύτταρα. (5)

Από την μυελοειδή σειρά προέρχονται τα μονοκύτταρα τα οποία αλλιώς ονομάζονται ως μονοκύτταρα όταν βρίσκονται στην κυκλοφορία και μακροφάγα όταν βρίσκονται στους ιστούς. Τα κύτταρα αυτά φαγοκυτταρώνουν ή συλλέγουν τα κυτταρικά απόβλητα, τα ξένα κύτταρα και σωματίδια, τα οποία και αποδομοούν ενζυμικά, έτσι με αυτόν τον τρόπο καταφέρνουν να «καθαρίσουν» τον οργανισμό. Τα δενδριτικά κύτταρα, μία επιπλέον ομάδα φαγοκυττάρων, προκύπτουν είτε από την μυελοειδή είτε από την λεμφοειδή κυτταρική σειρά. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται σε όλα τα σημεία του σώματός μας αλλά κυρίως τα συναντάμε σε περιοχές εισόδου των μικροβίων όπως για παράδειγμα το δέρμα, τους πνεύμονες και τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ονομάζονται έτσι λόγω των

κλαδοειδών κυτταροπλασματικών προεκβολών τους οι οποίες φαίνονται χρήσιμες για τον έλεγχο των εξωκυτταρικών υγρών. Οι προεκβολές αυτές εγκολπώνουν τα υγρά των ιστών καθώς και τα μόρια και σωματιδία που εμπεριέχονται σε αυτά. (5)

---

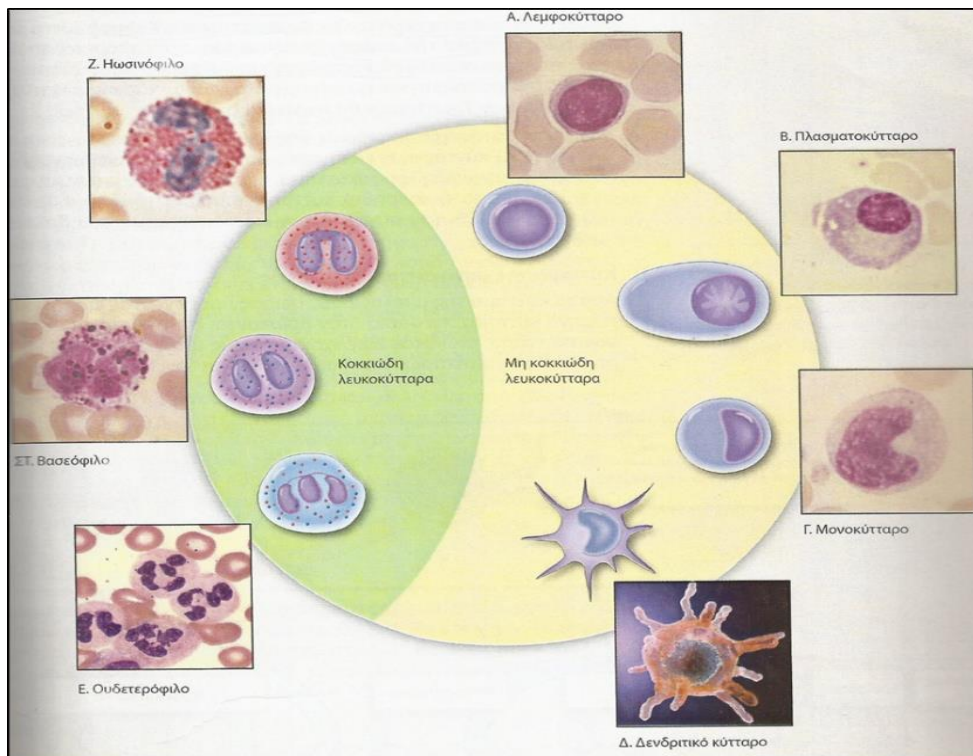
## II. Κοκκιώδη λευκοκύτταρα

Τα κοκκιώδη λευκοκύτταρα σε αντίθεση με τα μη κοκκιώδη που αναφέραμε διαθέτουν πολύλοβους πυρήνες και εμφανή κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους κατά την μικροσκόπηση. Κοκκιώδη λευκοκύτταρα είναι τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Τα ουδετερόφιλα βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος μας σε ποσοστό 60%. Τα κύτταρα αυτά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά για την εξουδετέρωση βακτηρίων, άρα η αύξηση του αριθμού τους στη κυκλοφορία δηλώνει την ύπαρξη κάποιας οξείας λοίμωξης, αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εξαντληθούν τα αποθέματα των πολυμορφοπύρηνων στο μυελό και έτσι όλο και περισσότερα νεαρά ουδετερόφιλα γίνονται αντιληπτά στην κυκλοφορία. (5)

Τα βασεόφιλα διαθέτουν όξινα κυτταροπλασματικά κοκκία που περιέχουν αγγειοδραστικές αμίνες όπως η ισταμίνη, αυτές οι ουσίες προκαλούν σύσπαση των λείων μυών. Το όνομά τους το έχουν πάρει επειδή μπορούν να χρωματιστούν με βασικές χρωστικές. Όταν βρίσκονται μέσα σε ιστούς ονομάζονται μαστικά κύτταρα. Τα βασεόφιλα και τα μαστικά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις της επίκτητης ανοσίας. (5)

Τα ηωσινόφιλα είναι και εκείνα δίλοβα όπως και τα βασεόφιλα. Αν και το ποσοστό το οποίο βρίσκονται στο αίμα είναι μικρό συμμετέχουν ενεργά στις αποκρίσεις του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια σε παρασιτικές λοιμώξεις από έλμινθες. Η απελευθέρωση των κοκκίων τους είναι ένα ισχυρό όπλο ενάντια στους παρασιτικούς σκώληκες εξαιτίας των μορίων που περιέχουν. (5)



Εικόνα 3 Τα λευκοκύτταρα διακρίνονται με βάση την παρουσία ή απουσία κυτταροπλασματικών κοκκίων μέσα σε αυτά.  
 Α. Τα λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν τα Β και τα Τ και ΝΚ,  
 Β. Τα Β κύτταρα αυξάνονται σε όγκο και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες,  
 Γ. Τα φαγοκύτταρα βρίσκονται είτε στην κυκλοφορία είτε στους ιστούς και ονομάζονται μονοκύτταρα και μακροφάγα αντίστοιχα.  
 Δ. Τα δενδρική κύτταρα είναι φαγοκύτταρα που φέρουν κλαδοειδείς κυτταροπλασματικές προεβολές,  
 Ε. Τα ουδετερόφιλα έχουν πολύλοβους πυρήνες και κυτταροπλασματικά κοκκία που βάφονται με χρωστικές βασικού ρΗ,  
 Ζ. Τα ηωσινόφιλα έχουν δίλοβους πυρήνες και κυτταροπλασματικά κοκκία που βάφονται με όξινες χρωστικές. (5)

## **2.3 Αυτοανοσία**

Το έμφυτο ανοσοποιητικό μας σύστημα μέσω των γενετικών ενσωματωμένων υποδοχέων μπορεί να διακρίνει τα εαυτά από τα μη εαυτά μόρια. Αυτά τα μόρια αποτελούν πρόκληση για την αναγνώρισή τους από το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι υποδοχείς των Β κυττάρων (BCR) και των Τ κυττάρων (TCR) δημιουργούνται τυχαία όταν θα έρθουν σε επαφή με κάποιον επίτοπο, έτσι κάποιοι από αυτούς τους υποδοχείς μπορούν να αναγνωρίσουν τα «εαυτά» και κάποιοι τα «μη εαυτά» μόρια. (5)

Η ταυτοποίηση, ο έλεγχος και η εξουδετέρωση των κυττάρων που θεωρούνται αυτο-αντιδρώντα θα επιτευχθεί από διάφορους μηχανισμούς, όταν αυτοί οι μηχανισμοί αποτύχουν στην εξουδετέρωσή τους τότε οδηγούμαστε στην αυτοανοσία.

Όταν ο οργανισμός μας αδυνατεί στο να επιτεθεί σε κάποιον επίτοπο, τότε μιλάμε για ανοχή του οργανισμού μας. Η αυτοανοχή είναι το αποτέλεσμα της εσκεμμένης απενεργοποίησης ή καταστροφής των λεμφοκυττάρων αυτών που φέρουν τους υποδοχείς

BCR, TCR όπου θα αναγνωρίσουν και θα δεσμεύσουν αυτο-επιτόπους. Η ανοχή διακρίνεται σε δύο κατηγορίες στην κεντρική όταν η απενεργοποίηση ή η καταστροφή των λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα στα πρώτα αναπτυξιακά τους στάδια και στην περιφερική ανοχή όταν καταστρέφονται τα περιφερικά λεμφοκύτταρα.

Η αυτοανοσία είναι πολυσύνθετη και προκαλείται από διάφορους παράγοντες όπως για παράδειγμα:

- Περιβαλλοντικοί
- Γενετικοί
- Ορμονικοί και άλλοι

Όταν συνδυαστούν αυτοί οι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην κατάρρευση της αυτοανοχής δηλαδή της αναγνώρισης του «εαυτού» και του «μη εαυτού μορίου» από το ανοσοποιητικό. (5)

### **3. Αυτοάνοσα του θυρεοειδούς**

#### **3.1. Νόσος Graves**

Η νόσος Graves είναι μία αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διάχυτη βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμό και εξόφθαλμο. Ο υπερθυρεοειδισμός αναφέρεται στην ουσία σε εκείνες τις κλινικές περιπτώσεις όπου υπάρχει περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών που κυκλοφορούν στον οργανισμό. Η παρατεταμένη υπερέκκριση θυρορμόνης συνήθως οφείλεται στην παρουσία ενός μη φυσιολογικού θυρεοειδικού διεγέρτη, όπως συμβαίνει με τη νόσο Graves ή σε μια διεγερτική πάθηση του θυρεοειδή αδένου όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της τοξικής πολυοζώδης βρογχοκήλης ή στο λειτουργικό αδένωμα. (6) Ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητή η αιτιολογία της νόσου αλλά φαίνεται πως αποτελεί αποτέλεσμα αρκετών άλλων παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες είναι οι εξής:

#### **Ανοσολογικοί μηχανισμοί:**

Οι ασθενείς που πάσχουν από νόσο Graves είναι υπερθυρεοειδικοί λόγω της παρουσίας IgG αντισωμάτων τα οποία δρουν εναντίον των συστατικών της πλασματικής μεμβράνης του θυρεοειδικού θυλακικού επιθηλίου και πιθανότατα έναντι του υποδοχέα της ορμόνης TSH. Αυτά τα αντισώματα δρουν στην ουσία σαν αγωνιστές διεγείροντας τον υποδοχέα της TSH ενεργοποιώντας έτσι την αδενυλική κυκλάση κι αυξάνοντας έτσι την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Κάτω από αυτήν τη συνεχόμενη διέγερση, ο θυρεοειδής αδένος γίνεται διάχυτα υπερπλαστικός και εξαιρετικά αγγειοβριθής.

Τα αυτοαντισώματα της νόσου φαίνεται να είναι ετερογενή και εκείνα που διεγείρουν την έκκριση της θυρορμόνης αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μέρος του συνόλου. Άλλα αντισώματα φαίνεται να είναι κυτταροτοξικά και μπορεί να ευθύνονται για την θυρεοειδική ανεπάρκεια που έπεται συνήθως μετά από μία μακρόρονη νόσο Graves. Τέλος ευαισθητοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα εδέχεται να διεγείρουν τα Β κύτταρα προς σχηματισμό θυρεο-διεγερτικών ανοσοσφαιρινών. (6)

#### **Γενετικοί παράγοντες:**

Η νόσος Graves εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα συνύπαρξης στα μονοζυγωτικά δίδυμα απ' ότι στα διζυγωτικά. Επιπλέον ασθενείς με νόσο Graves και οι συγγενείς τους

παρουσιάζουν όλοι μεγαλύτερη επίπτωση κι άλλων αυτοάνοσων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων της κακοήθους αναιμίας και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Οι λευκοί ασθενείς με νόσο Graves παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα των HLA-B8 και DR3, ενώ οι Κινέζοι είναι πιά πιθανό να εκδηλώνουν HLA-Bw46 και οι Ιαπωνέζοι HLA-Bw35 αντίστοιχα. (6)

### **Φύλο:**

Όπως και σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες η νόσος Graves εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. (6)

### **Συναισθηματικές επιδράσεις:**

Η έναρξη της νόσου μπορεί να συμβεί μετά από περιόδους έντονης συναισθηματικής έντασης, από άγχος, από θάνατο κάποιου αγαπημένου προσώπου ή από περίπτωση παρολίγον κάκωσης από κάποιο ατύχημα. (6)

### **➤ Ιστορική αναδρομή**

Είναι μόλις πάνω από 150 χρόνια από τότε που ο Graves περιέγραψε την ασθένεια που συνδέουμε σήμερα με το όνομά του. Η περιγραφή εμφανίστηκε στο περιοδικό London Medical and Surgical το Σάββατο 23 Μαΐου του 1835 και ήταν μέρος των κλινικών του διαλέξεων στο νοσοκομείο Meath στις συνεδρίες 1834-1835. Απέφερε τρεις περιπτώσεις ταχυκαρδίας και διεύρυνσης του θυρεοειδούς στις νέες γυναίκες και προστέθηκε μια τέταρτη κλινική περίπτωση με σοβαρό εξόφθαλμο που είχε αναφερθεί από έναν συνάδελφό του. Δεν ήταν ο Graves όμως ο πρώτος που αναγνώρισε τα συμπτώματα της νόσου. Η επωνυμία θα έπρεπε να έχει διεκδικηθεί από τον Parry. (7)

Ο Caleb Hillier Parry γεννήθηκε στο Gloucestershire, σπούδασε ιατρική στο Εδιμβούργο και ασκήθηκε στο μοντέρνο Μπαθ. Στον Parry απονέμονται οκτώ περιπτώσεις της ασθένειας όπου δημοσιεύθηκαν μετά τον θάνατο του από το γιο του το 1825. Το όνομα του γιου του, Baseow, χρησιμοποιήθηκε για τον υπερθυρεοειδισμό, στις περισσότερες χώρες μελη της ευρωπαϊκής κοινότητας, προήλθε απο αριστοκρατική γερμανική οικογένεια και εξασκήθηκε στο Merseburg. Τέλος περιέγραψε όχι πριν το 1848 την μεταθανάτια εμφάνιση ενός ασθενή του με εξοφθαλμια καχεξία. (7)

Δεν υπάρχει αμφιβολία, ωστόσο, ότι ο Robert James Graves πρέπει να τον θυμόμαστε για τις τεράστιες συνεισφορές του στην ιατρική. Έφερε την επανάσταση στις κλινικές μεθόδους των μαθητών της ιατρικής στο Ηνωμένο Βασίλειο. Έγραψε μία εργασία δύο τόμων για την ιατρική περίθαλψη, η οποία μεταφράστηκε στα γαλλικά, τα γερμανικά και τα ιταλικά και επίσης δημοσιεύθηκε τις ΗΠΑ. Σε αυτήν την εργασία περιέγραψε για πρώτη φορά πολλές κλινικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα την διαλείπουσα ωχρότητα των δακτύλων των χεριών και ποδιών 10 χρόνια πριν την περιγράψει ο Raynaud και το αγγειονευρωτικό οίδημα, 30 χρόνια πριν από τον Quincke.

Ο Robert Graves (**Εικόνα 4,5**) γεννήθηκε στις 28 Μαρτίου του 1796, ήταν το έκτο



Εικόνα 4 Ο Graves σε νεαρή ηλικία (7)

παιδί από τα δέκα του Richard Graves, ο οποίος ήταν υπότροφος στο κολλέγιο Trinity του Δουβλίνου, στην συνέχεια κατάφερε να γίνει πρύτανης του Ardagh. Η μητέρα του ήταν η Elizabeth Drought κόρη ενός ακόμα καθηγητή στο Κολέγιο Trinity του Δουβλίνου. Η οικογένεια με την πάροδο των ετών διακρίθηκε για τις συνεισφορές τους στη μάθηση, ειδικά στη θεολογία, και στις κυβερνητικές υπηρεσίες, από ναύαρχους και κυβερνήτες-στρατηγούς έως καθηγητές, συγγραφείς και ποιητές.

Όταν ήταν σε νεαρή ηλικία ο Graves είχε μία χαρούμενη παιδική ηλικία. Αργότερα ο θείος του Oscar Wilde του έκανε ιδιαίτερα μαθήματα και έτσι κατάφερε να περάσει από τους πρώτους στο κολλέγιο Trinity του Δουβλίνου. Μεταγενέστερα στην αποφοίτησή του έλαβε το υψηλότερο βραβείο, ένα χρυσό μετάλλιο, όπως και δυο από τα αδέρφια του. Το πτυχίο του αφορούσε τις κλασσικές επιστήμες και για το υπόλοιπο της ζωής του του αρεσε να αναφέρει αποφθεγματα Λατίνων και Ελλήνων συγγραφέων. (7)

Στην δεκαετία του 1820 ο Graves εκπαιδεύοταν στο να γίνει γιατρός στο Δουβλίνο. Ωστόσο, είχε απογοητευτεί από την κακή εκπαίδευση που έλαβε εκεί ειδικά στην κλινική ιατρική. Πράγματι, πολλοί από τους επιστήμονες της εποχής του πήγαν στο Εδιμβούργο που εκείνη την εποχή προσέφερε πιο συστηματική διδασκαλία. Ακόμη και σε

αυτήν την νεαρή ηλικία που βρισκόταν ο Graves σκέφτηκε να δημιουργήσει ένα καλύτερο εκπαιδευτικό πρόγραμμα στη δική του πόλη, επειδή η πρώτη του συνάντηση με τον Sir William Blizard που είχε ιδρύσει το Hospital Medical College στο Λονδίνο το 1785. Πρέπει να απολάμβανε την συντροφιά του Blizard λόγω του μεγάλου σεβασμού που έδειχνε για τις γνώσεις του στην ανατομία, στην σχολαστική προσοχή που έδειχνε στις λεπτομέρειες και κυρίως στην προσωπική του εμφάνιση και



*Εικόνα 5 Ο Graves σε μεγάλη ηλικία (7)*

τα χαρίσματά του σαν δάσκαλος. Αργότερα Μετακόμισε στο Gottingen όπου ο Stromeyer (1776-1835) ήταν καθηγητής αυτού που σήμερα θα καλούσαμε κλινική φαρμακολογία. Ο Graves ήταν στην πρώτη γραμμή των θεραπευτικών, στις δημοσιεύσεις του περιέγραφε με ακρίβεια τι χρησιμοποίησε και γιατί. (7)

Ο Graves πήγε στο Βερολίνο για να σπουδάσει με τον Hufeland (1762-1840) που ήταν έξοχος σε μολυσματικές ασθένειες και στην επιδημιολογία. Αυτό του φάνηκε χρήσιμο όταν επέστρεψε στην Ιρλανδία και αντιμετώπισε μια επιδημία τυφού και αργότερα μία Ασιατική χολέρα. Επιστρέφοντας στην Ιρλανδία έκανε τεράστιο αντίκτυπο τον ιατρικό κόσμο του Δουβλίνου. Ως νεαρός ήταν εντυπωσιακή φιγούρα, ψηλή, σκούρα μαλλιά, διαπεραστικά μάτια και είχε έναν γλαφυρό τρόπο στο να εκφράζεται. (7)

Το μεγαλύτερο δώρο του στο φάρμακο της εποχής του ήταν το δικό του σύστημα κλινικής διδασκαλίας, το οποίο ήταν αρκετά παραμελειμένο Αντιμετώπιζε τους ανώτερους μαθητές ως συναδέλφους και ο τρόπος και η ποιότητα της διδασκαλίας του ενισχύθηκε σε μεγάλο βαθμό από την συνεχή ενασχόλησή του με την έρευνα καθώς και από την συμπόνια προς τους ασθενείς του. Η διαύγεια του γραπτού του λόγου παρήγαγε ένα συγκεκριμένο πρότυπο κείμενο στην κλινική ιατρική το οποίο χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια όχι μόνο στα νησιά της Βρετανίας και στη Βόρεια Αμερική αλλά μέσω των μεταφράσεων και στην υπόλοιπη Ευρώπη. Τέλος πρωτοπόρησε στις μελέτες της



μετάδοσης των μεταδοτικών ασθενειών τόσο στη χώρα του όσο και παγκόσμια. Πάνω απόλα ήταν η επιτομή του καλού φυσιολόγου. (7)

Μετά από μεγάλη περίοδο πόνου και δυσφορίας λόγω καρκίνου στο συκώτι υπέκυψε και πέθανε στις είκοσι Μαρτίου του 1853. Ο μεγάλος του φίλος και μαθητής του William Stokes έδωσε μια συγκινητική αναφορά του θανάτου του στο βιογραφικό του σημείωμα και στον τύμβο του στο κοιμητήριο του Mount Jerome του Δουβλίνου. (7)

### ➤ Επιδημιολογία

Η νόσος του Graves είναι η πιο κοινή αιτία υπερθυρεοειδισμού, με ετήσια επίπτωση 20 έως 50 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα. Η επίπτωση κορυφώνεται μεταξύ των ηλικιών τριάντα και πενήντα, αλλά οι άνθρωποι μπορούν φυσικά να επηρεαστούν σε οποιαδήποτε ηλικία. Ο κίνδυνος για την ζωή ενός ανθρώπου με την νόσου είναι 3% για τις γυναίκες και 0,5% για τους άνδρες. Οι μακροχρόνιες διακυμάνσεις στην πρόσληψη ιωδίου δεν επηρεάζουν στον κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας, αλλά ο ταχής κορεσμός με ιώδιο μπορεί να αυξήσει, παροδικά, την επίπτωση της νόσου. Η ετήσια επίπτωση της οφθαλμοπάθειας που σχετίζεται με τη νόσο του Graves είναι 16 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες και 3 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες και είναι πιο συχνή στη λευκή φυλή από ό, τι στους Ασιάτες. Ακόμα, η σοβαρή οφθαλμοπάθεια είναι πιο πιθανό να αναπτυχθεί σε ηλικιωμένους άνδρες από ό, τι στα νεότερα άτομα.

Σε εξειδικευμένα κέντρα, κλινικά επακόλουθη οφθαλμοπάθεια ανιχνεύεται σε έως και το 50% των ασθενών με νόσο του Graves και απειλεί την όραση ως συνέπεια της βλάβης του κερατοειδούς ή της οπτικής νευροπάθειας στο 3 έως 5% αυτών των ασθενών. Ο υπερθυρεοειδισμός και η οφθαλμοπάθεια εμφανίζονται συνήθως με διαφορά ενός έτους το ένα από το άλλο, αλλά μπορούν να εμφανιστούν και με διαφορά δεκαετίας. Τέλος, στο 10% των ατόμων με οφθαλμοπάθεια, είτε τα επίπεδα του θυρεοειδούς παραμένουν φυσιολογικά είτε αναπτύσσεται αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός. (8), (9)

### ➤ Κλινική εικόνα

Οι εκδηλώσεις της νόσου Graves (**Εικόνα 6**) εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη του υπερθυρεοειδισμού, καθώς και από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια του υπερθυρεοειδισμού. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μία σταδιακή έναρξη μη ειδικών συμπτωμάτων. Τέτοια είναι η νευρική κατάσταση, η συναισθηματική αστάθεια, μυϊκό τρόμο, αδυναμία και απώλεια βάρους. Ακόμα μπορεί να παρουσιάσουν δυσανεξία στη ζέστη, οι ασθενείς με νόσο Graves επιζητούν ένα ψυχρότερο περιβάλλον και εμφανίζουν αυξημένη



*Εικόνα 6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΝΟΣΟΥ GRAVES  
Στην εικόνα Α απεικονίζεται μία διάχυτα διευρυμένη βρογχοκήλη σε μία γυναίκα με υπερθυρεοειδισμό Graves. Στην εικόνα Β απεικονίζεται μία μέτρια προς σοβαρή οφθαλμοπάθεια. Στην εικόνα C Εμφανίζεται μία μορφή προκνημιαίου μυξοειδήματος και τέλος Στην εικόνα D απεικονίζεται η πάχυνση των άκρων των δακτύλων (8)*

τάση για εφίδρωση. Σχεδόν όλοι έχουν ταχυκαρδία και αρκετοί αίσθημα παλμών. Ασθενείς που εμφανίζουν την νόσο και προϋπάρχει κάποια καρδιακή ασθένεια μπορεί να τους εμφανιστεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Γυναίκες ασθενείς της νόσου εμφανίζουν ολιγομηνόρροια και μπορεί στη συνέχεια να εξελιχθεί σε αμηνόρροια. (6) Τα συμπτώματα αυτά που εμφανίζονται στο 50% των περιπτώσεων είναι η απώλεια βάρους, κόπωση, δυσανεξία στη θερμότητα, τρόμος και αίσθημα παλμών (8).

Η απώλεια βάρους, η μειωμένη όρεξη και οι καρδιακές εκδηλώσεις είναι πιο συχνές σε ηλικιωμένα άτομα με

υπερθυρεοειδισμό από ό, τι σε νεότερα. Σπάνια εμφανίζεται κολπική μαρμαρυγή λόγω υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών, συνήθως εμφανίζεται σε ποσοστό περισσότερο από το 10% των ασθενών ηλικίας 60 ετών και άνω. (8)

Η ψηλαφητή βρογχοκήλη αναπτύσσεται στους περισσότερους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που είναι κάτω των 60 ετών, σε σύγκριση με λιγότερο από το 50% των ηλικιωμένων ασθενών (8). Στους ασθενείς με νόσο Graves ο θυρεοειδής αδένας διογκώνεται συμμετρικά και συνήθως ζυγίζει από τριανταπέντε έως σαράντα γραμμάρια. Η επιφάνεια διατομής είναι συμπαγής και βαθυέρυθη. Η διαφάνεια της φυσιολογικής

επιφάνειας διατομής του αδένου, η οποία οφείλεται στο αποθηκευμένο κολλοειδές απουσιάζει. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, ο θυρεοειδής είναι διάχυτα υπερπλαστικός και αγγειοβριθής. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι ψηλά κυλινδρικά και συχνά διατάσσονται σε θηλές που προβάλλουν μέσα στον αυλό των θυλακίων. Το κολλοειδές τείνει προς ελάττωση, ενώ το σημείο επαφής με τα επιθηλιακά κύτταρα έχει οδοντωτή εμφάνιση. Διασκορπισμένα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα διηθούν το διάμεσο ιστό και μπορεί ακόμα να συσσωρεύονται σχηματίζοντας λεμφοζίδια με βλαστικά κύτταρα. (6)

Ένα ακόμα σύμπτωμα της νόσου που μπορεί να εκδηλωθεί είναι η οφθαλμοπάθεια. Ο εξόφθαλμος είναι μία συνηθισμένη επιπλοκή της νόσου αλλά η εμφάνιση και η σοβαρότητά του σχετίζεται πολύ λίγο με τα επίπεδα της θυρορμόνης. Φαίνεται πως εμπλέκεται ένας συνδυασμός μηχανισμών χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Τα Τ λεμφοκύτταρα που είναι ευαισθητοποιημένα σε αντιγόνα κοινά μεταξύ των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων και των ινοβλαστών του οφθαλμικού κόγχου συσσωρεύονται γύρω από τον οφθαλμό, όπου εκκρίνουν κυττοκίνες που ενεργοποιούν τους ινοβλάστες. Οπότε ο εξόφθαλμος οφείλεται από την διόγκωση των οφθαλμικών μυών μέσα στον οφθαλμικό κόγχο. Οι ίδιοι οι μύες είναι φυσιολογικοί, αλλά εξιδραίνονται από βλενωδεις οίδημα, συσσωρεύονται ινοβλάστες και διηθούνται από λεμφοκύτταρα. Έτσι το αυξημένο περιεχόμενο του οφθαλμικού κόγχου προκαλεί την πρόσθια παρεκτόπιση του οφθαλμού. (6) Επίσης υπάρχει ένδειξη συστηματική ή τοπικής παραγωγής αντισωμάτων που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κογχικών ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου και γλυκοζαμινογλυκανών. (6) Η οφθαλμοπάθεια μπορεί να παραμορφώσει και να απειλήσει την όραση. Η πρόπτωση, η διόγκωση των βλεφάρων και η διπλωπία μπορεί να προκαλέσουν την ιατρική προσοχή. Μερικοί ασθενείς έχουν ξηροφθαλμία και οφθαλμική δυσφορία. (8)

Η φυσική εξέταση της νόσου αποκαλύπτει συμμετρικά διογκωμένο θυρεοειδή ο οποίος είναι ψηλαφητός. Το δέρμα του ασθενή είναι θερμό και υγρό ενώ κάποιοι εμφανίζουν δερματοπάθεια Graves η οποία είναι ένα ιδιόμορφο προκνημιαίο οίδημα που προκαλείται από την συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών και φυσικά από τον εξόφθαλμο που αναφέρθηκε πλήρως παραπάνω. Η διάγνωση της νόσου επιτυγχάνεται με τα αυξημένα επίπεδα των ορμονών Τ4 και Τ3 στον ορό του αίματος. (6)

Η πορεία αυτής της νόσου χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η θεραπεία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και περιλαμβάνει την χρήση αντιθυρεοειδικών

φαρμάκων, την καταστροφή του θυρεοειδικού ιστού με ραδιενεργό ιώδιο και την συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και αδρενεργικούς ανταγωνιστές. Δυστυχώς ακόμη και μετά από επιτυχή αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού, ο εξόφθαλμος συχνά επιμένει, ενώ κάποιες άλλες φορές μπορεί και να επιδεινωθεί. (6)

Όσον αφορά το σύπτωμα της δερματοπάθειας του θυρεοειδούς, εμφανίζεται στο 1 έως 4% των ασθενών με νόσο του Graves και είναι σχεδόν πάντα ορατή σε εκείνους με σοβαρή οφθαλμοπάθεια. Η ακροπάθεια μοιάζει με χτύπημα των δακτύλων ή των ποδιών και εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με δερματοπάθεια. Στον παραπάνω πίνακα αναφέρεται αναλυτικά η κλινική εικόνα της νόσου. (8)

### ➤ Παθογένεση

Ακόμα δεν έχουν γίνει σαφής οι παράγοντες που προκαλούν τη νόσο του Graves. Οι κορυφαίοι υποψήφιοι παράγοντες ανάπτυξης της νόσου είναι οι γενετικοί. Γενετικές αναλύσεις έχουν εντοπίσει πολλά γονίδια που προσδίδουν ευαισθησία για τη νόσο. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν την θυρεοσφαιρίνη, τον υποδοχέα θυροτροπίνης, το γονίδιο HLA-DRβ-Arg74, το γονίδιο PTPN22 το οποίο παρέχει οδηγίες για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ανήκει στην οικογένεια PTP (πρωτεϊνικών φωσφατάσων τυροσίνης). Οι πρωτεΐνες PTP παίζουν ρόλο στη ρύθμιση μιας διαδικασίας που ονομάζεται μεταγωγή σήματος. Στην μεταγωγή σήματος, η πρωτεΐνη μεταδίδει σήματα έξω από το κύτταρο προς τον πυρήνα του κυττάρου. Αυτά τα σήματα καθοδηγούν το κύτταρο στο να μεγαλώνει, να διαιρείται, να ωριμάζει και να αναλαμβάνει εξειδικευμένες λειτουργίες. Τέλος το CTLA4 που είναι ένας πρωτεϊνικός υποδοχέας που λειτουργεί ως σημείο ελέγχου και περιορίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού και έχει καθοριστεί και εκείνος σαν ένας υποψήφιος παράγοντας της νόσου μαζί με τα CD25 και CD40. Το CD25, υπάρχει στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων, είναι υποδοχέας του νευροδιαβιβαστή ιντερλευκίνη-2, ο οποίος διεγείρει τη διαίρεση των T λεμφοκυττάρων. Το CD40 είναι μια συνδιεγερτική πρωτεΐνη που βρίσκεται σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο και απαιτείται για την ενεργοποίησή τους. (8)

Άλλοι παράγοντες που φαίνονται πως εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου είναι εκτός από τους γενετικούς και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το διατροφικό ιώδιο, η έκθεση στον καπνό tobacco, οι λοιμώξεις και το συναισθηματικό στρες. Ακόμα έχει σημειωθεί πως η θεραπεία με την ουσία alemtuzumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα

που στοχεύει το CD52, μπορεί να προκαλέσει τη νόσο του Graves. Ωστόσο παραμένει αβέβαιο το πώς αυτοί οι διαφορετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν για να προκαλέσουν κίνδυνο ασθένειας. (8)

Τα ενεργοποιημένα αυτοαντισώματα της υποκατηγορίας IgG1 που στρέφονται εναντίον του υποδοχέα θυροτροπίνης είναι ειδικά για την εμφάνιση της νόσου Graves. Η ολιγοκλωνική τους παραγωγή, κυρίως από ενδοθυροειδή κύτταρα Β, αντικατοπτρίζει την κύρια αυτοάνοση αντίδραση της νόσου. Αυτά τα αντισώματα διεγείρουν την παραγωγή θυροειδικών ορμονών που είναι ανεξέλεγκτη από τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης. Η ενεργοποίηση αντισωμάτων μιμείται τις δράσεις της θυροτροπίνης στον υποδοχέα της μέσω της έναρξης παρόμοιας, αλλά όχι ταυτόσημης, σηματοδότησης. Εκτός από την ενεργοποίηση αντισωμάτων, τα αντισώματα αυτά που μπλοκάρουν τον υποδοχέα θυροτροπίνης μπορούν να οδηγήσουν σε υποθυροειδισμό. Η ισορροπία μεταξύ των αντισωμάτων με ανασταλτική ή διεγερτική δράση καθορίζει το επίπεδο της λειτουργίας του θυροειδούς. Έχουν επίσης ανιχνευθεί σε ασθενείς με νόσο του Graves ενεργοποιημένα αντισώματα που στοχεύουν τον υποδοχέα της ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα 1 και κάτι τέτοιο μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην οφθαλμοπάθεια. (8)

Τα Τ κύτταρα, τα κύτταρα Β, όπως και τα κύρια συστατικά της επίκτητης ανοσίας, είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της νόσου του Graves. Η εκπαίδευση των ανοσοκυττάρων από τον θύμο αδένα οδηγεί στη διαγραφή των αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων. Αυτά τα Τ κύτταρα παρουσιάζουν πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις μέσω αντιγονικών ειδικών αλληλεπιδράσεων που συμβαίνουν μεταξύ των υποδοχέων των Τ-κυττάρων και των μορίων συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα όπως τα δενδριτικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα Β κύτταρα. (8)

Τα κύτταρα Τ βασίζονται σε δεύτερα σήματα για να δράσουν, έτσι χωρίς αυτά καθίστανται ανενεργά. Μερικά Τ κύτταρα διαφοροποιούνται σε φαινοτύπους κυττάρων που έχουν τις λειτουργίες των βοηθητικών Τ κυττάρων τύπου 1, τύπου 2 ή 17 (Th1, Th2 ή Th17). Ο κάθε φαινότυπος των κυττάρων αυτών παράγει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο των κυτοκινών. Η ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών παραγόντων και παραγόντων που μειώνουν την ανοσολογική αντιδραστικότητα καθορίζει το πλάτος και τη διάρκεια των ανοσολογικών αντιδράσεων. Στη νόσο του Graves, τα αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα έναντι του υποδοχέα θυροτροπίνης έχουν διαφύγει τόσο από την κεντρική (θυμική) όσο και από

την περιφερειακή επεξεργασία. Οι υποδοχείς σε αυτά τα βοηθητικά T κύτταρα CD4 + αλληλεπιδρούν με MHC τάξης II μόρια μέσω των οποίων παρουσιάζονται πεπτίδια θυροτροπίνης. (8)

Τα B κύτταρα αναπτύσσονται σε κύτταρα του πλάσματος που παράγουν αντισώματα σε μια διαδικασία που απαιτεί δεύτερο σήμα. Το πρώτο από αυτά τα σήματα παρέχεται με πρόσδεση του αντιγόνου στον υποδοχέα των B-κυττάρων και το δεύτερο με την σύνδεση του CD40 στην επιφάνεια του B-κυττάρου αλληλεπιδρώντας με T κύτταρα. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή κρίσιμων κυτοκινών, όπως την ιντερλευκίνη-4, οι οποίες προάγουν την έκκριση αντισωμάτων και την υποστήριξη T-κυττάρων. Τα B κύτταρα παράγουν αρχικά IgM, τα οποία μπορεί να αλλάξουν σε τάξη IgG ή IgE. Τα ενδοθυροειδή B κύτταρα εκκρίνουν αυθόρμητα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της αντι-θυροτροπίνης. (8)

Ο ακριβής ρόλος (ή ρόλοι) των θυροειδικών επιθηλιακών κυττάρων στην παθογένεση της νόσου του Graves παραμένει ανεπαρκώς κατανοητός. Αυτά τα κύτταρα εκφράζουν σημαντικά ειδικά για το όργανο αντιγόνα, όπως εκείνα για τον υποδοχέα θυροτροπίνης, για την θυροσφαιρίνη και για την θυροπεροξειδάση. Τα επιθηλιακά κύτταρα του θυροειδούς απελευθερώνουν αρκετές χημειοκίνες και έτσι μπορούν να συμμετάσχουν στη στρατολόγηση αυτών και άλλων ανοσοκυττάρων. Στη νόσο του Graves, τα επιθηλιακά κύτταρα του θυροειδούς εκφράζουν επίσης μόρια MHC κατηγορίας II, πιθανώς ως συνέπεια της διεισδυτικής δράσης της ιντερφερόνης-γ που παράγεται επί τόπου από λεμφοκύτταρα. Έτσι, παρόλο που τα επιθηλιακά κύτταρα του θυροειδή δεν θεωρούνται αντιγονοπαρασυριστικά κύτταρα, έχουν τη δυνατότητα να παρουσιάζουν αντιγόνα του θυροειδή σε T κύτταρα. (8)

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ T κυττάρων και ινοβλαστών οδηγούν σε ενεργοποίηση ιστού και επαγωγή γονιδίων που εμπλέκονται σε φλεγμονή και αναδιαμόρφωση ιστών. Αυτά τα συμβάντα προκαλούνται από αρκετές κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκίνης-1β, ιντερλευκίνης-6 και του CD40. Οι εξωφθάλμιοι μύες επεκτείνονται από τη συσσώρευση υαλουρονιδάσης και λιπογένεσης. Οι εξοφθάλμιοι μύες παραμένουν άθικτοι, αλλά οι ίνες διαχωρίζονται ευρέως. Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, οι εξωφθάλμιοι μύες μπορούν να γίνουν ινώδεις, με αποτέλεσμα περιορισμένη κινητικότητα. Παραμένει αβέβαιο τι προκαλεί διήθηση λεμφοκυττάρων, αλλά φαίνεται πιθανό να οφείλεται στην παρουσία ενός αντιγόνου στην

κοιλότητα του οφθαλμού και στον θυρεοειδή αδένα, όπως ο υποδοχέας θυρεοτροπίνης. (8)

Οι ινοβλάστες που κατοικούν στην οφθαλμική κοιλότητα κατά την νόσο Graves είναι ετερογενείς και όταν ενεργοποιούνται από κυτοκίνες, παράγουν υαλουρονάνη και αρκετούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι ινοβλάστες που εμφανίζουν CD34, CXCR4 και κολλαγόνο 1 προέρχονται προφανώς από κυκλοφορούντα ινοκύτταρα, τα οποία είναι προγονικά κύτταρα μονοκυτταρικής γενεαλογίας με φλεγμονώδη χαρακτηριστικά. Η παρουσία των ινοκυττάρων στην περιοχή της οφθαλμοπάθειας υποδηλώνει ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ασθένειας. Τα ινοκύτταρα εκφράζουν πρωτεΐνες που προηγουμένως θεωρούνταν ότι περιορίζονται στον θυρεοειδή. Σε αυτές τις πρωτεΐνες περιλαμβάνονται ο υποδοχέας θυροτροπίνης, η θυροσφαιρίνη, η θυροπεροξειδάση και ο συμβιωτής ιωδιούχου νατρίου, η έκφραση των οποίων καθορίζεται από την αυτοάνοση ρυθμιστική πρωτεΐνη. Επιπλέον, τα ινοκύτταρα παρουσιάζουν αποτελεσματικά αντιγόνα στα T κύτταρα. Όταν αυτά ενεργοποιούνται από την θυροτροπίνη ή από ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν τον θυρεοειδή, τα ινοκύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες που έχουν εμπλακεί στη νόσο του Graves. Τα ινοκύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα ή μυοϊνοβλάστες και επομένως να συμβάλλουν στην αναδιαμόρφωση του ιστού στην οφθαλμοπάθεια. (8), (10)

Η συμμετοχή του υποδοχέα ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα 1 στην οφθαλμοπάθεια υποδηλώνεται από την υπερέκφρασή του από τους ινοβλάστες της οφθαλμικής κοιλότητας, όπως και από τα κύτταρα T και κύτταρα B. Τέλος οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο προκνημιαίο μυξήδημα είναι ακόμη λιγότερο καλά κατανοητοί. Οι βλάβες διηθούνται με υαλουρονάνη και συνήθως δεν είναι φλεγμονώδεις. (8)

---

### 3.2 Hashimoto

Ο όρος θυρεοειδίτιδα αναφέρεται σε μία ετερογενή ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών του θυρεοειδούς αδένα, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται κι εκείνες που προκαλούνται από αυτοάνοσους μηχανισμούς και λοιμώδεις παράγοντες. (6)

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή αλλιώς λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, είναι μία αυτοάνοση πάθηση που χαρακτηρίζεται από κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι θυρεοειδικών αντιγόνων και από στοιχεία που είναι ενδεικτικά δράσης κυτταρικής

ανοσίας στο θυρεοειδικό ιστό. Η πάθηση είναι συχνότερη κατά την πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής και επηρεάζει πιο συχνά τις γυναίκες παρά τους άντρες. Σε περιοχές όπου υπάρχουν αποθέματα ιωδίου η θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί την πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδικής βρογχοκήλης. (6)

Οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους κυκλοφορούντων αντι-αντισωμάτων που κατευθύνονται εναντίον της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, της θυρεοσφαιρίνης και του υποδοχέα της TSH. Επιπλέον η έντονη διήθηση του θυρεοειδικού παρεγχύματος από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα οδηγεί στην καταστροφή του αδένου με μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας. (6)

Έχει αναφερθεί αυξημένη οικογενής συχνότητα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, κατά την οποία τόσο οι γονείς όσο και οι συγγενείς τους παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση αλλά επίσης και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, μεταξύ των οποίων ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, η κακοήθης αναιμία, η νόσο Addison και η βαριά μυασθένεια. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα του απλότυπου HLA-B8. Επιπλέον το HLA-DR3 είναι πιο συχνό σε εκείνους που καταλήγουν σε θυρεοειδική ατροφία, ενώ το HLA-DR5 συνοδεύει διάχυτη βρογχοκήλη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η Hashimoto είναι ιδιαίτερα συχνή στα πλαίσια του συνδρόμου Down. (6)

Όσον αφορά την μακροσκοπική εξέταση του αδένου, οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto εμφανίζουν διάχυτη διόγκωση του αδένου, είναι συμπαγής ελαφρά λοβιώδης και ζυγίζει από εξήντα έως διακόσια γραμμάρια. Η επιφάνεια διατομής παρουσιάζει ωχρότητα και είναι σαρκώδης ενώ εμφανίζει μια υποτυπώδως οζώδης διαμόρφωση. Σε μικροσκοπικό επίπεδο τώρα ο θυρεοειδής εμφανίζει: έντονη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, καταστροφή και ατροφία θυλακίων και οξύφιλη μετάπλαση των θυλακικών επιθηλιακών κυττάρων δηλαδή τα κύτταρα Hurthle, Ashkenazi. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις σταδιακά αρθροίζονται σε λεμφοζίδια και συχνά σε βλαστικά κέντρα. (6)

### ➤ Ιστορική Αναδρομή



Ο Δρ. Haku Hashimoto (**Εικόνα 7**), γεννήθηκε στις πέντε Μαΐου το 1881. Ήταν ο τρίτος γιος μιας σημαντικής οικογένειας, που ασχολούνταν με την Ιατρική για πολλές γενιές στην Iga Ueno, της Ιαπωνίας. Ο Haku ήταν ο πρώτος απόφοιτος από το Ιατρικό Κολέγιο Fukuoka του Πανεπιστημίου Kyoto Imperial που έλαβε πτυχίο bachelor το 1907. (11) Ο Haku Hashimoto έλαβε διδασκαλία και εκπαίδευση από τον καθηγητή Miyake του Τμήματος Χειρουργικής του Ιατρικού Κολλεγίου της Φουκουόκα. Ο καθηγητής Miyake ήταν εκείνος που έδωσε οδηγίες στον Δρ. Hashimoto για την πραγματοποίηση μιας τεχνικής η οποία θα αξιολογούσε τον θυρεοειδή αδένα μικροσκοπικά. Το 1912 στην ηλικία των τριάντα ο Haku Hashimoto έγραψε μια έκθεση για μία νέα ξεχωριστή νόσο σε ένα γερμανικό περιοδικό κλινικής χειρουργικής το "Archiv für Klinische Chirurgie". Η μελέτη



Εικόνα 7 Το πορτρέτο του Δρ Hashimoto στην ηλικία των 31. (11)

του η οποία αποτελούνταν από τριάντα σελίδες και πέντε εικονογραφήσεις επικεντρωνόταν στις ιστολογικές αλλαγές του ιστού του θυρεοειδούς και ανέφερε τα αποτελέσματα της εξέτασης των δειγμάτων θυρεοειδικού ιστού που ελήφθησαν από τέσσερις γυναίκες. Ο Haku Hashimoto εξήγησε περαιτέρω στην έκθεσή του ότι τα νέα παθολογικά χαρακτηριστικά που είχε ταυτοποιήσει, όπως η διήθηση των πλασμαροκυττάρων και των λεμφοειδών κυττάρων, ο σχηματισμός λεμφοειδών θυλακίων με βλαστικά κέντρα, η ίνωση, τα εκφυλισμένα θυρεοειδή επιθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα στον αυλό, ήταν ιστολογικά ευρήματα παρόμοια με εκείνα της νόσου του Mikulicz. Εξέφρασε την πεποίθησή του ότι είχε ανακαλύψει μια νέα ασθένεια, την οποία ονόμασε "lymphomatosa struma", υπογραμμίζοντας την διήθηση των λεμφοειδών κυττάρων και τον σχηματισμό λεμφοειδών θυλακίων με βλαστικά κέντρα, κανένα από τα οποία δεν είχε αναφερθεί προηγουμένως. Αφού δημοσιεύθηκε η μελέτη του, ο Haku Hashimoto σπούδασε παθολογική επιστήμη υπό τον Καθηγητή Kaufmann, κορυφαίο Γερμανό παθολόγο στο Πανεπιστήμιο του Göttingen, όπου διερεύνησε τη νεφρική φυματίωση για δύο χρόνια. Έπειτα, επέστρεψε στην Ιαπωνία κατά την έκρηξη του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου το 1914 και το 1916 όπου ανέλαβε τον ρόλο του οικογενειακού ιατρού στην

πατρίδα του. Δεδομένου ότι ήταν απόφοιτος του Πανεπιστημίου Imperial και είχε προωθήσει την εκπαίδευσή του στο εξωτερικό, η φήμη του εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλη τη χώρα. Κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής του ζωής, αντιμετώπισε όλους τους ασθενείς του με ίση αφοσίωση και ανησυχία. Στις 9 Ιανουαρίου 1934 πέθανε από τυφοειδή πυρετό στην ηλικία των 52 ετών, δυστυχώς χωρίς να λάβει την αναγνώριση που αξίζει για την ανακάλυψή του, η οποία αργότερα θα ονομαζόταν ασθένεια του Hashimoto. Παρά τις διαφορετικές κλινικές τους εκδηλώσεις, η λεμφωματώδης θυρεοειδίτιδα του Hashimoto δεν αναγνωρίστηκε ως διαφορετική ασθένεια από τη θυρεοειδίτιδα του Riedel, η οποία ήταν μια κοινή ασθένεια την εποχή εκείνη στην Ευρώπη. Παρόλο που οι Simmonds το 1913 και οι Heineke το 1914 δημοσίευσαν αναφορές περιπτώσεων παρόμοιες με την περιγραφή του Hashimoto, το γερμανικό σχολείο υποστήριξε ότι η ασθένεια του Hashimoto ήταν μια πρώιμη φάση της θυρεοειδίτιδας του Riedel. Στη συνέχεια, η ασθένεια Hashimoto αγνοήθηκε και ξεχάστηκε μέχρι το 1931, όταν οι Allen Graham του Κλίβελαντ ανέφερε ότι η ασθένεια Hashimoto περιγράφεται λεπτομερώς από τον Haku Hashimoto και ενέκρινε το συμπέρασμα του Hashimoto ότι ήταν μια ασθένεια από μόνη της.

Έκτοτε, αυτή η ασθένεια αναφέρεται ως HT. Το 1956, οι Δρ. Rose και Witebsky έδειξαν ότι η ανοσοποίηση κουνελιών με εκχυλίσματα θυρεοειδούς κουνελιού παρήγαγε ιστολογικές αλλαγές στους θυρεοειδείς αδένες που μοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο. Επίσης βρήκαν αντισώματα αντιθυροσφαιρίνης στους ορούς αυτών των ζώων. Την ίδια χρονιά, οι Deborah Doniach και συνεργάτες του Νοσοκομείου Middlesex στο Λονδίνο, καθάρισαν αντισώματα αντιθυροσφαιρίνης από τους ορούς ασθενών με HT και ισχυρίστηκαν ότι οι ασθενείς με HT έχουν ανοσολογική αντίδραση στην ανθρώπινη θυροσφαιρίνη. (11)

Η Doniach πρότεινε επίσης ότι το Hashimoto είναι μία αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς αδένος. Μετά από αυτές τις ανακαλύψεις, καθιερώθηκε η έννοια των αυτοάνοσων νόσων και η HT αναγνωρίστηκε ως μια τέτοια ασθένεια. Το "letter to the editors" της Doniach που δημοσιεύτηκε στο Lancet το 1962 περιελάμβανε ένα πορτρέτο του Haku Hashimoto που είχε ληφθεί στο Göttingen το 1912. Από εκείνη τη στιγμή, η εικόνα και τα επιτεύγματα του Haku Hashimoto έγιναν γνωστά σε όλο τον κόσμο και οι όροι Hashimoto's disease και HT εμφανίστηκαν ολόένα και περισσότερο σε εγχειρίδια. Από την ανακάλυψη ότι η νόσος του Hashimoto είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, έχουν

εντοπιστεί αυτοάνοσες ανωμαλίες σε πολλές άλλες ασθένειες. Σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός ασθενειών έχει ανακαλυφθεί ότι είναι αυτοάνοσες και έχουν εντοπιστεί αρκετά αυτοαντισώματα ειδικά για τον θυρεοειδή. Αντισώματα κατά της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPOAb) υπάρχουν στο 10% των γυναικών στο γενικό πληθυσμό. Η ασθενής θυρεοειδίτιδα και η θυρεοειδίτιδα που εμφανίζεται μετά τον τοκετό συχνά αναπτύσσονται σε ασθενείς με Hashimoto. (11)

### ➤ Επιδημιολογία

Η νόσος Hashimoto θεωρήθηκε ως σπάνια μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950. Πλέον αποτελεί την πιο συχνή αυτοάνοση ασθένεια, με συχνότητα περίπου 1 κρούσματος ανά 1000 άτομα ετησίως.

Οι γυναίκες έχουν τουλάχιστον 8 φορές περισσότερες πιθανότητες από τους άντρες να εμφανίσουν την νόσο. Ακόμα είναι πιο κοινή η εμφάνισή της στη Λευκή φυλή και στους Ασιάτες από ό, τι στους Αφροαμερικάνους. Το κάπνισμα και το ιώδιο είναι οι δύο περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα σε σχέση με την νόσο.

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αναφέρεται πως το κάπνισμα έχει απροσδόκητα ευεργετική επίδραση στη νόσο, σε αντίθεση με την επιβλαβή επίδρασή του στη νόσο Graves. Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί πως μειώνει τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς, καθώς και τον κίνδυνο υποθυρεοειδισμού. Παρόλα αυτά οι μηχανισμοί που το κάπνισμα δημιουργεί αυτό το προστατευτικό αποτέλεσμα για την νόσο είναι ακόμα άγνωστοι. Ο καπνός ταμπάκο περιέχει μία ουσία το anatabine, το οποίο είναι ένα μικρό αλκαλοειδές του καπνού, ικανό να βελτιώσει την ασθένεια σε ένα πειραματικό μοντέλο αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, αυτό πιθανώς να συμβαίνει επειδή ενεργοποιεί στην φλεγμονώδη οδό της έμφυτης ανοσίας.

Τέλος τα αυξημένα επίπεδα του ιωδίου που λαμβάνονται με την διατροφή σχετίζονται με τις περισσότερες περιπτώσεις Hashimoto. Αυτό αποδείχθηκε από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τρεις διαφορετικές περιοχές της Κίνας. Στη πρώτη περιοχή ο πληθυσμός κατανάλωνε μικρό ποσοστό ιωδίου μέσω της διατροφής του, στη δεύτερη περιοχή χαμηλό και στην τρίτη περιοχή επαρκές ή υπερβολικό ιώδιο. Η αθροιστική επίπτωση της νόσου ήταν 0,2%, 1% και 1,3%, αντίστοιχα. (12)

### ➤ Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου διακρίνονται σε τοπικές και συστηματικές. Οι τοπικές εκδηλώσεις προέρχονται από τη συμπίεση των τραχηλικών δομών που βρίσκονται ανατομικά κοντά στον θυροειδή αδένα και περιλαμβάνουν την δυσφωνία, την δύσπνοια και την δυσφαγία. Οι συστηματικές εκδηλώσεις προέρχονται από την απώλεια της λειτουργίας του θυροειδή αδένα. Κάτι τέτοιο έχει ως επακόλουθο τον πρωτοπαθή υποθυροειδισμό. Δεδομένης της ευρείας δράσης των θυροειδικών ορμονών στα περισσότερα όργανα και ιστούς, τα σημεία και τα συμπτώματα του υποθυροειδισμού είναι πολυάριθμα. (12)

### Γαστρεντερικό σύστημα

Όσον αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, ένα συνιθισμένο σύμπτωμα σε ασθενείς με υποθυροειδισμό είναι η δυσκοιλιότητα. Η περισταλτικότητα του εντέρου μειώνεται σημαντικά και μπορεί να οδηγήσει σε περιστασιακή ψευδο-απόφραξη ή ειλεό. Ένα ακόμη όργανο που μπορεί να επηρεαστεί είναι η χοληδόχος κύστη η οποία εμφανίζει μια υποτονικότητα και ως αποτέλεσμα παρατηρούνται μεταβολές στη σύνθεση της χολής. Κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας σχηματισμού πέτρας στη χολή. (12)

### Δέρμα και εξαρτήματα

Το δέρμα των ασθενών με υποθυροειδισμό είναι συνήθως ξηρό, κρύο, κιτρινωπό και παχύ. Αυτές οι αλλαγές προκαλούνται λόγω συσσώρευσης υδρόφιλων βλεννοπρωτεϊνών, όπως το υαλουρονικό οξύ, στο δέρμα. Ακόμα παρατηρείται ατροφία των αδένων του ιδρώτα. οι τρίχες είναι χονδροειδής και πέφτουν και τα νύχια είναι λεπτά και εύθραυστα. (12)

### Καρδιαγγειακό σύστημα

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, κάποια από τα συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις είναι:

- I. Η βραδυκαρδία
- II. Η καρδιομεγαλία

III. Στεφανιαία νόσος. Αυτή συμβαίνει πιθανώς λόγω της επίδρασης των θυρεοειδικών ορμονών στο μεταβολισμό των λιπιδίων. (12)

### **Αιμοποιητικό σύστημα**

Η αναιμία είναι συχνή στον υποθυρεοειδισμό. Μπορεί να είναι νορμοκυτταρική (λόγω μείωσης της έκκρισης της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς), υποχρωματική και μικροκυτταρική (λόγω ελαττωματικής απορρόφησης του σιδήρου) ή μεγαλοβλαστική (οφειλόμενη στη γαστρική ατροφία λόγω δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B12). (12)

### **Αναπαραγωγικό σύστημα**

Η ολιγομηνόρροια και η μηνομητρορραγία είναι συχνή σε γυναίκες ασθενείς με Hashimoto. Οι κύκλοι περιόδου είναι συχνά χωρίς ωοθυλακιορρηξία λόγω μειωμένης μετατροπής των πρόδρομων των οιστρογόνων. Όταν υπάρχει υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αποβολής. (12)

### **Ουροποιητικό σύστημα**

Συμβαίνει κατακράτηση υγρών από μειωμένη σπειραματική διήθηση. (12)

### **Νευρο-ψυχιατρικό σύστημα**

Σε ασθενείς με Hashimoto αναφέρονται συμπτώματα όπως η ανικανότητα συγκέντρωσης, η απώλεια μνήμης και η κατάθλιψη. Αμφισβητίσιμο είναι ένα ακόμα κλινικό εύρημα σε ασθενείς με την νόσο, αυτό είναι η εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να δημιουργηθεί. Η εγκεφαλοπάθεια παρουσιάζεται ύπουλα με ασταθεια, και έχει επίσης αναφερθεί παροξυσμική δυσκινησία. (12)

#### **➤ Παθογένεση**

Στην αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς ο αδένας διηθείται από λεμφοκύτταρα συμπεριλαμβανομένων των T και B κυττάρων. Επομένως, τόσο η

κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία παίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς.

### Κυτταρική ανοσία

Τα T κύτταρα μεταναστεύουν από την περιφέρεια προς τον θυρεοειδή αδένα και συμμετέχουν ενεργά στην αυτοάνοση διαδικασία. Τα κατασταλτικά T κύτταρα αρχικά θεωρήθηκαν ως ειδικά CD8 + κύτταρα επιφορτισμένα με την αναστολή ανεπιθύμητων ανοσοαποκρίσεων. Τα ελαττώματα στην απόκριση αυτών των κατασταλτικών T κυττάρων σε αντιγόνα ειδικά για τον αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό, συνεπάγεται με στην παθογένεση της νόσου. Ακόμα, ορισμένες από τις λειτουργίες των κατασταλτικών T κυττάρων φαίνεται να είναι εκείνες των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), που αντιπροσωπεύουν το 5-10% των CD4 + κυττάρων. Τα φυσικά κύτταρα Tregs χαρακτηρίζονται από υψηλό επίπεδο έκφρασης CD25 καθώς και από το παράγοντα μεταγραφής Foxp3. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να επιβραδύνουν την ανοσοαπόκριση μέσω της άμεσης επαφής με το κύτταρο ή έμμεσα μέσω της παραγωγής κυτοκινών όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού TGF-β και η ιντερλευκίνη IL-10. Επομένως, η καλύτερη κατανόηση του ρόλου των Tregs στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που κινδυνεύουν και μπορεί ακόμη και να καθορίσει νέους θεραπευτικούς στόχους. (13)

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την ανάπτυξη της νόσου είναι η μειωμένη ευαισθησία των CD4 + T κυττάρων στην ανασταλτική δράση του TNF-β. Σε μία έρευνα χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα του περιφερικού αίματος τα οποία έδειξαν αυξημένη έκφραση στην πρωτεϊνική κινάση Cε σε κύτταρα CD4 +. Η πρωτεϊνική αυτή κινάση είναι υπεύθυνη στο να αυξήσει την επιβίωση και την δραστικότητα αυτών των κυττάρων, επιπλέον μειώνει την απόκρισή τους στον ανασταλτικό χαρακτήρα του TNF-β. (13)

Τα θυλακικά βοηθητικά T κύτταρα (Tfh) είναι ένα σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένο υποσύνολο των T βοηθητικών κυττάρων, που εμπλέκονται στην προαγωγή ειδικών αντιγόνων B κυττάρων μέσω της παραγωγής IL-21. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα κυττάρων Tfh στο περιφερικό αίμα των ασθενών με Hashimoto, τα οποία συσχετίστηκαν με τα επίπεδα αντισωμάτων που είναι ειδικά για τον θυρεοειδή. Επιπλέον, βρέθηκαν CD4 + κύτταρα, CXCR5 + όπου είναι διαμεμβρανικός υποδοχέας χημειοκινών CXC τύπου 5 (CXC-R5) που επιτρέπει στα T

κύτταρα να μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες, και ICOS που είναι μια συνδιεγερτική πρωτεΐνη σε κύτταρα θυροειδικού ιστού ανθρώπων με Hashimoto, εμπλέκοντας περαιτέρω αυτά τα κύτταρα στην παθογένεση της νόσου. (13)

Αναφορές εμπλέκουν την απόπτωση των κυττάρων στην πρόκληση καταστροφής του ιστού στον αυτοάνοσο υποθυροειδισμό. Η αυξημένη έκφραση του αποπτωτικού μορίου Fas είναι εμφανής σε δείγματα ιστών ανθρώπων με Hashimoto. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες δεν ευθύνονται μόνο για τη διακοπή της σύνθεσης των θυροειδικών ορμονών, αλλά μπορούν να μεσολαβήσουν στην απόπτωση των θυροειδικών θυλακικών κυττάρων μέσω αυξημένου οξειδωτικού στρες. (13)

### **Χυμική ανοσία**

Η παραγωγή αντισωμάτων ειδικά για το θυροειδή είναι το βασικό χαρακτηριστικό στα αυτοάνοσα νοσήματα του θυροειδή. Αντισώματα κατά TG και TPO υπάρχουν σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με Hashimoto. Τα αντισώματα TPO εκτός από την βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν στην διάγνωση της νόσου μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της ανάπτυξης υποθυροειδισμού, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με μέτρηση των επιπέδων της ορμόνης TSH. Πρόσφατα τεκμηριώθηκε μια ξεχωριστή παραλλαγή της νόσου όπου ο θυροειδής αδένας διεισδύεται με θετικά IgG4 κύτταρα. Ιστολογικά, οι αδένες με θετικά IgG4 εμφάνισαν ίνωση υψηλότερου βαθμού και πιο διαδεδομένο εκφυλισμό των θυλακικών κυττάρων σε σύγκριση με τη θυροειδίτιδα όπου ο θυροειδής δεν διεισδύεται από IgG4. Αυτό είναι κάτι το οποίο μέσω κλινικών παρατηρήσεων εμφανίζεται συχνότερα στο ανδρικό φύλο.

Ο μεταφορέας ιωδίου/νατρίου (NIS), μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 87 k Da και 13 διαμεμβρανικές περιοχές, μεσολαβεί στην πρόσληψη ιωδίου από τον θυροειδή αδένα, ενώ η pendrin είναι υπεύθυνη για την εκροή ιωδίου μέσω των θυλακικών κυττάρων του θυροειδή. Τα αντισώματα του NIS βρίσκονται σε ποσοστό 17-31% των ασθενών με αυτοάνοσο νόσημα του θυροειδή και σε ορισμένες περιπτώσεις αυτά τα αντισώματα έχουν λειτουργικό ρόλο in vitro αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του μεταφορέα. Αντιθέτως τα αντισώματα έναντι της pendrin ανευρίσκονται μόνο σε ποσοστό 9-11% των ασθενών με αυτοάνοσο νόσημα του

θυρεοειδή. Έχει παρατηρηθεί πως η συχνότητα των αντισωμάτων NIS και pendrin είναι ελαφρώς χαμηλότερη στη νόσο Hashimoto σε σύγκριση με την νόσο Graves. (13)



#### **4. Παράγοντες ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή**

Όπως έχει αναφερθεί και στα παραπάνω κεφάλαια της εργασίας αυτής ο αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός είναι μια κοινή ασθένεια που προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες σε ποσοστό 1% και λιγότερο τους άντρες σε ποσοστό όχι περισσότερο από το 0,1%. Γενικά διαιρείται σε δυο ειδών μορφές. Η πρώτη μορφή αφορά την θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η συγκεκριμένη νόσος επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες μέσης ηλικίας. Η δεύτερη μορφή αφορά το πρωτογενές μυξοίδημα το οποίο επηρεάζει πιο συχνά τους ηλικιωμένους. Παθολογικά, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto χαρακτηρίζεται από πυκνή συσσώρευση λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μακροφάγων. Τα θυλάκια του θυρεοειδούς είναι μικρά και περιέχουν μερικά μακροφάγα, πλασματοκύτταρα και περιστασιακά εμπεριέχονται από πολυπύρρηνα γιγαντιαία κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα διευρύνονται και αποτελούνται από ένα διακριτικό ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα λόγω του αυξημένου αριθμού μιτοχονδρίων (κύτταρα Hurthle ή Ashkenazi). Μπορεί επίσης να αναγνωριστεί μια ποσότητα ίνωσης. Το πρωτογενές μυξοίδημα μπορεί να αντικατασταθεί από ινώδη ιστό και ατροφία του αδένου, με πολύ λιγότερο φλεγμονώδη διήθηση. (14)

Ο υπερθυρεοειδισμός επηρεάζει σχεδόν το 2% των γυναικών και το 0,2% των ανδρών. Περίπου το 80% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό έχουν νόσο Graves, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων διέγερσης θυρεοειδούς (TSAb), τα οποία ενεργοποιούν τον υποδοχέα της ορμόνης που διεγείρει τον θυρεοειδή (TSH-R), με αποτέλεσμα τον υπερθυρεοειδισμό. Ακόμα, στην νόσο Graves, μπορεί να παρατηρηθεί λεμφοειδής διείσδυση στο ενδοθυλακικό στρώμα, και μερικές φορές μπορεί να σχηματιστούν βλαστικά κέντρα. Τα θυλάκια παρουσιάζουν έντονη υπερπλασία επιθηλιακών κυττάρων, ενώ η ίνωση είναι ασυνήθιστη. (14)

Μετά τον τοκετό μπορεί να εμφανιστεί μια παροδική δυσλειτουργία του θυρεοειδούς που ονομάζεται μεταγεννητική θυρεοειδίτιδα. Ο επιπολασμός του πληθυσμού είναι πέντε τοις εκατό τους δώδεκα μήνες μετά τον τοκετό, αν και αυτός ο αριθμός επιπολασμού περιλαμβάνει πολλούς ασθενείς που κατά τη διάρκεια ερευνών είχαν εμφανίσει βιοχημικές αλλαγές μετά τον τοκετό, μία κλινικά εμφανής ασθένεια είναι πολύ λιγότερο συχνή μετά τον τοκετό. Η παθολογία μοιάζει με αυτή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto ή του πρωτογενούς μυξοιδήματος. Η θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό ξεκινά συνήθως με θυρεοτοξική φάση στους δύο έως τρεις μήνες μετά τον τοκετό, και ακολουθείται από μια υποθυρεοειδική φάση μετά τους πέντε έως έξι μήνες.

Η οφθαλμοπάθεια που σχετίζεται με τον θυρεοειδή και το προκνημιαίο μυξοίδημα συνδέονται σχεδόν πάντα με κάποια ένδειξη αυτοανοσίας του θυρεοειδούς. Προς το παρόν φαίνεται πιθανότερο ότι αυτή η συσχέτιση είναι συνέπεια αυτοαντιγονικής αντιδραστικότητας στους ιστούς στόχους, αν και το αυτοαντιγόνο στόχος είναι ασαφές.

Τώρα όσον αφορά τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα υπάρχουν τρία κύρια αντιγόνα στα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή: το TSH-R, η υπεροξειδάση του θυρεοειδούς (TPO) και η θυροσφαιρίνη (TG). (14)

Ο υποδοχέας TSH-R, ο οποίος αποτελεί τη θέση σύνδεσης για την ορμόνη TSH, είναι μέλος της οικογένειας υποδοχέων που ενώνονται με πρωτεΐνες G. Αποτελείται από: τρεις εξωκυτταρικούς βρόχους που περιέχουν αμίνη στο άκρο τους, επτά διαμεμβρανικά τμήματα και τρεις ενδοκυτταρικούς βρόγχους που τελειώνουν με ένα καρβοξυλικό άκρο. Η διέγερση του υποδοχέα από TSH προκαλεί δημιουργία cAMP, διεγείροντας τόσο την ανάπτυξη όσο και τη λειτουργία των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων (TFC). Υψηλές συγκεντρώσεις της ορμόνης TSH μπορούν επίσης να διεγείρουν τον καταρράκτη φωσφατιδυλο ινοσιτόλης (PI), αλλά αυτή η οδός φαίνεται να έχει μόνο μικρό ρόλο στη μεταγωγή σήματος στον θυρεοειδή. Ο ανθρώπινος υποδοχέας TSH-R κωδικοποιείται από 10 εξόνια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 14. Η εξωκυτταρική περιοχή 398 αμινοξέων κωδικοποιείται από εννέα εξόνια, ενώ το εξόνιο 10 κωδικοποιεί τόσο για τη διαμεμβράνη όσο και για τις ενδοκυτταρικές περιοχές των 266 και 83 αμινοξέων αντίστοιχα. Οι παραλλαγές στο mRNA του TSH-R έχουν αναγνωρισθεί, αλλά φαίνεται ότι έχουν μικρή σημασία από άποψη φυσιολογίας, εκτός από τις μεταλλάξεις του που ευθύνονται για την ανάπτυξη ορισμένων τοξικών αδενωμάτων. Το αντίσωμα διέγερσης του θυρεοειδούς (TSAb) που ενεργεί στο TSH-R είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου Graves, ενώ ο ρόλος των αντισωμάτων αποκλεισμού TSH-R στην παθογένεση του αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού είναι λιγότερο έντονος. (14)

Το TPO, προηγουμένως γνωστό ως μικροσωμικό αντιγόνο, είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στην ιωδίωση των υπολειμμάτων τυροσίνης και στη σύζευξή τους για να σχηματίσουν θυρεοειδικές ορμόνες. Στον άνθρωπο, η TPO είναι μια μεμβρανοσυνδεόμενη πρωτεΐνη 933 αμινοξέων με πέντε πιθανές θέσεις γλυκοζυλίωσης και κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο στο χρωμόσωμα 2, που εκτείνεται σε 17 εξόνια. Οι μεταλλάξεις γονιδίων TPO, που οδηγούν τόσο σε ποιοτικές όσο και σε ποσοτικές

ανωμαλίες στη δραστηριότητα των ενζύμων, είναι σπάνιες αιτίες δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς. (14)

Η TG χρησιμεύει ως πρόδρομος και αποθηκευτικός μορφή των ορμονών του θυρεοειδούς και είναι η κύρια αποθήκη οργανικού ιωδίου μέσα στον θυρεοειδή. Αποτελείται από δύο μονομερή 2750 αμινοξέων που συνδέονται εκτεταμένα με διθειοφίδιο για να σχηματίσουν ένα σφαιρικό ομοδιμερές. Η TG εκκρίνεται κυρίως στα θυλάκια του θυρεοειδούς, αν και μικρές ποσότητες αποκτούν πρόσβαση στην κυκλοφορία. Αρκετές ορμονικές θέσεις (αποδέκτες τυροσίνης) υπάρχουν σε κάθε υπομονάδα της και φαίνεται να έχουν ρόλο στην αντιγονικότητα της. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πως ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή εμφανίζουν μη φυσιολογική δομή TG, άλλες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα. (14)

Στα παρακάτω υποκεφάλαια αναπτύσσονται πλήρως οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν έναν ανθρώπινο οργανισμό να αναπτύξει αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδή.

#### **4.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Οι αυτοάνοσες ασθένειες αποτελούν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που εμφανίζονται λόγω του ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού στρέφεται εναντίον στους ίδιους του τους ιστούς. (15) Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να αναπτύξουν αυτοάνοσα νοσήματα αναπτύσσονται παρακάτω.

1. Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση επηρεάζει την αυτοάνοση αυξάνοντας τις αυτοάνοσες αποκρίσεις και την ενίσχυση της συστημικής φλεγμονής. Η υπόθεση ότι η έκθεση σε μολυσμένο αέρα μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία των T κυττάρων, παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, τοπική πνευμονική φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και μεταβολές μεθυλίωσης μπορεί να εξηγήσει την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Ακόμα πέρα από την ατμοσφαιρική ρύπανση τα ανοσοενισχυτικά μπορούν να χρησιμεύσουν ως ενεργοποιητές διαφόρων παθολογικών οντοτήτων αυτοάνοσης αιτιολογίας. (15)
2. Το αλουμίνιο μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή φλεγμονωδών σημάτων και να διαταράξει την ισορροπία μετάλλων μέσα στα κύτταρα, προκαλώντας έτσι

μιτοχονδριακή αποτυχία και δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξειδωτικού στρες, να αλλάξει το μικροπεριβάλλον του πνεύμονα και να διευκολύνει τις λοιμώξεις και τις επιγενετικές αλλαγές που μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη μιας αυτοάνοσης κατάστασης. (15)

3. Ο καπνός μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, να αλλάξει το μικροπεριβάλλον του πνεύμονα και να διευκολύνει τις λοιμώξεις και τις επιγενετικές αλλαγές που μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη μιας αυτοάνοσης κατάστασης. (15)
4. Οι ανθρακωρύχοι που εκτίθενται σε υδράργυρο έχουν υψηλές συγκεντρώσεις αυτοαντισώματος στον ορό τους, αυτό υποδηλώνει πως ο υδράργυρος αποτελεί περιβαλλοντικό ερέθισμα για την ανάπτυξη αυτοανοσίας. (15)

Μελέτες αποδεικνύουν πως η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση διεγείρει την ενεργοποίηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και των T λεμφοκυττάρων. Επιπρόσθετα, αντιδραστικά μέταλλα και πτητικές χημικές ουσίες μπορούν να δημιουργήσουν απευθείας ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα την επαγωγή των NF-kB και MAP kinase οδών. (15) Η πρώτη οδός ρυθμίζει πολλές σημαντικές κυτταρικές συμπεριφορές συγκεκριμένα τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, την κυτταρική ανάπτυξη και την απόπτωση. Η δεύτερη οδός μεταδίδει ένα σήμα από έναν υποδοχέα από την επιφάνεια του κυττάρου στο DNA του πυρήνα του.

Τα T κύτταρα συνήθως διαιρούνται σε ρυθμιστικά T (Treg) κύτταρα και σε T βοηθητικά κύτταρα (Th). Τα κύτταρα Th ελέγχουν την προσαρμοστική ανοσία κατά των παθογόνων και του καρκίνου ενεργοποιώντας τελεστικά ανοσοκύτταρα. Τα κύτταρα Treg ορίζονται ως CD4 + T κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την καταστολή δυνητικά επιβλαβών δραστηριοτήτων των κυττάρων Th. Η ταξινόμηση των Treg κυττάρων ως ξεχωριστής γενεάς παραμένει αμφιλεγόμενη διότι η ικανότητα αυτή της καταστολής επιβλαβών δραστηριοτήτων των Th, που αναφέραμε παραπάνω δεν ανήκει αποκλειστικά στα Treg κύτταρα (16). Τα αιωρούμενα σωματίδια, PM, μπορούν να αναστείλουν τα Th1, και τα Tregs. Το mRNA της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου συσχετίστηκαν θετικά με υψηλή έκθεση στο PM2.5. (15)

Το PM2.5 αναφέρεται σε ατμοσφαιρικά σωματίδια (PM) που έχουν διάμετρο μικρότερη από 2,5 μικρόμετρα, που είναι περίπου 3% της διαμέτρου μιας ανθρώπινης

τρίχας. Συνήθως γραμμένο ως PM2.5, τα σωματίδια αυτής της κατηγορίας είναι τόσο μικρά ώστε μπορούν να ανιχνευθούν μόνο με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα σωματίδια αυτής της κατηγορίας ονομάζονται επίσης και ως λεπτά σωματίδια. Δεδομένου ότι είναι τόσο μικρά και ελαφρά, τα λεπτά σωματίδια τείνουν να παραμένουν περισσότερο στον αέρα από τα βαρύτερα σωματίδια. Αυτό αυξάνει τις πιθανότητες οι άνθρωποι και τα ζώα να εισπνεύσουν αυτά μέσα στο σώμα τους. Λόγω του μικρού τους μεγέθους, σωματίδια μικρότερα των 2,5 μικρομέτρων είναι ικανά να παρακάμψουν τη μύτη και το λαιμό και να διεισδύσουν βαθιά στους πνεύμονες και μερικά μπορεί να εισέλθουν ακόμη και στο κυκλοφορικό σύστημα. Τα λεπτά σωματίδια είναι επίσης γνωστό ότι προκαλούν ή επιδεινώνουν χρόνιες ασθένειες όπως άσθμα, καρδιακή προσβολή, βρογχίτιδα και άλλα αναπνευστικά προβλήματα. (17)

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πλέον γνωστό πως παρεμβαίνουν στη λειτουργία του θυρεοειδούς σε πολλούς τομείς, όπως σε αυτόν της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, του μεταβολισμού και της απέκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών καθώς και της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες μειώνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών ή βλάπτουν τη δράση της θυρεοειδικής ορμόνης, αν και μερικοί μπορεί να επηρεάσουν τον βλεννογόνο του αδένος, την έκκριση της θυροτροπίνης (TSH) ή ακόμη και να είναι αγωνιστές του υποδοχέα θυρεοειδικής ορμόνης. Ακόμα, ένας αριθμός περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να παρέμβει στην πρόσληψη ιωδίου. Για τους συγκεκριμένους παράγοντες, η χαμηλή πρόσληψη ιωδίου αυξάνει την ευαισθησία τους και έτσι συνιστάται επαρκής πρόσληψη ιωδίου για τη μείωση της επίδρασής τους. (18)

Ο θυρεοειδής είναι σε θέση να συνεχίσει να παράγει μια φυσιολογική ποσότητα θυρεοειδικής ορμόνης παρά τη διακοπή της, ως απόκριση σε ορισμένους από αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εξ' αιτίας αυτού αυξάνεται η TSH στον ορό. Η επιτυχία αυτής της αντιστάθμισης που πραγματοποιεί ο αδένος μπορεί να εκτιμηθεί στον ενήλικα με τη βοήθεια δεικτών δράσης της θυρεοειδικής ορμόνης, αλλά είναι πολύ πιο δύσκολο να προσδιοριστεί κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, σε βρέφη και παιδιά. Η ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι η πιο ευάλωτη και ορμονοεξαρτώμενη από τον θυρεοειδή οδό σε διαταραχές της θυρεοειδικής ορμόνης. Η τοπική ενεργοποίηση της θυρεοειδικής ορμόνης και ο χρόνος διαθεσιμότητας της τριϊωδοθυρονίνης (T3) είναι κρίσιμη στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και των αισθητηρίων οργάνων. Παράγοντες που

παρεμβαίνουν στη σηματοδότηση της θυρεοειδικής ορμόνης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι οι πιο δύσκολοι να ανιχνευθούν και να ποσοτικοποιηθούν. Το σημαντικό επομένως στην κλινική νόσο του θυρεοειδούς είναι η ανίχνευση και αξιολόγηση της νόσου του θυρεοειδούς στα πρώτα στάδια. Οι πρόσφατες προσπάθειες που έχουν γίνει για την εκτίμηση των επιπτώσεων περιβαλλοντικών παραγόντων που διαταράσσουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς έχουν επικεντρωθεί στον εντοπισμό των πρώτων επιδράσεων. (18)

Μια λιγότερο συχνά αναγνωρισμένη επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τον θυρεοειδή προκαλεί αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Η αιτιολογία των περισσότερων λειτουργικών διαταραχών του θυρεοειδούς είναι η αυτοανοσία. Η μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται σε συνδυασμό με περιβαλλοντική έκθεση θεωρείται συνήθως άμεση επίδραση του παράγοντα. Η δυσλειτουργία, ωστόσο, μπορεί να οφείλεται στον παράγοντα που προκαλεί αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Η αυτοανοσία του θυρεοειδούς θα πρέπει να θεωρείται ως ένας παράγοντας που συμβάλλει στις αλλαγές του θυρεοειδούς που παρατηρούνται από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. (18)

Αναδυόμενες ενδείξεις έχουν δείξει ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση εμπλέκεται στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων θυρεοειδή. Ο ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης κατά την έναρξη τους δείχνει την αλληλεπίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με το ανοσοποιητικό σύστημα στους πνεύμονες και τις συνέπειες της μακροχρόνιας φλεγμονής. Μελέτες με βάση τον πληθυσμό και μελέτες σε ποντίκια, δείχνουν πως ο μολυσμένος αέρας μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία T κυττάρων, παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, βλάβης στους αεραγωγούς, οξειδωτικό στρες και μεθυλίωση, και τέλος αλλαγές στην έναρξη και επιδείνωση των αυτοάνοσων ασθενειών. Περαιτέρω μελέτες που πραγματοποιήθηκαν *in vitro* και *in vivo* με προηγμένες μοριακές βιολογικές τεχνικές, έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση δυνητικά σοβαρών επιπτώσεων των ατμοσφαιρικών ρύπων και των μηχανισμών που εμπλέκονται στην έναρξη και την επιδείνωση αυτών ασθενειών. Η σχέση μεταξύ της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή, ακόμη και αν η ατμοσφαιρική ρύπανση συμβάλλει μόνο σε ένα μικρό μέρος αυτών των ασθενειών, το αντίκτυπο της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στον παγκόσμιο πληθυσμό θα είναι μεγάλο. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν πολιτικές για τη δημόσια

υγεία ώστε να μειωθεί η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση και να μελετηθούν περαιτέρω οι μοριακές και κυτταρικές οδούς που εμπλέκονται στα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή. (19)

### ➤ Ακτινοβολία

Η ακτινοβολία είναι ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που είναι συνδεδεμένος με επιδράσεις στον θυρεοειδή αδένα. Η πιο κοινή εκδήλωση που μπορεί να έχει η ακτινοβολία στον θυρεοειδούς είναι η υπολειτουργία του, οζίδια στον θυρεοειδή και καρκίνος του θυρεοειδούς. Οι αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς έχουν συνδεθεί με την θεραπευτική ιατρική ακτινοβολία, καθώς και με την έκθεση του ατόμου στην περιβαλλοντική ακτινοβολία. Τόσο η έκρηξη ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία όσο και η πυρηνική μόλυνση από το ατύχημα του πυρηνικού σταθμού του Τσερνομπίλ έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσης θυρεοειδούς νόσου. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση, δεν αποτελεί κοινό εύρημα σε όλες τις μελέτες, με αρκετές να ισχυρίζονται πως κάτι τέτοιο δεν έχει καμία επίδραση στον θυρεοειδή.

Σημαντική διακύμανση των επιμέρους επιδράσεων της ακτινοβολίας στον θυρεοειδή είναι πιθανό, ωστόσο, λόγω κάποιων παραγόντων όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η παρουσία αυτοαντισωμάτων θυρεοειδούς, η πρόσληψη ιωδίου διατροφής, η χρήση γαλακτοκομικών προϊόντων όπου συγκεντρώνονται τα ισότοπα ιωδίου, οι διακυμάνσεις των καιρικών προτύπων και πρόσληψη τροφής και νερού. (18)

Η διέγερση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος έχει συσχετιστεί με την εξωτερική ακτινοβολία που χρησιμοποιείται για τη νόσο του Hodgkin. Η υπολειτουργία του θυρεοειδή είναι η πιο κοινή εκδήλωση λόγω της άμεσης καταστροφής του από την ακτινοβολία. Όμως η διέγερση των θυρεοειδικών αντισωμάτων μπορεί να είναι ένα ακόμα μηχανισμός ο οποίος να αναπτύσσει υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό εξ' αιτίας της νόσου Graves. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο ( $^{131}\text{I}$ ) για τοξική βρογχοκήλη αναπτύσσουν αργότερα τη νόσο του Graves και, σε ορισμένες περιπτώσεις, την οφθαλμοπάθεια του Graves. Μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραδιοϊώδιο για αυτονομία του θυρεοειδούς, έδειξε με μια ευαίσθητη μέτρηση αντισώματος του υποδοχέα της TSH ότι το χαμηλό επίπεδο θετικότητας του αυτοαντισώματος του θυρεοειδούς συσχετίζεται

με την ανάπτυξη της νόσου του Graves μετά τη λήψη του. Η επίγνωση επομένως του φάσματος των λειτουργικών διαταραχών του θυρεοειδούς που αναφέρονται μετά από την έκθεση στην ιατρική θεραπευτική ακτινοβολία, τόσο για τον υποθυρεοειδισμό όσο και για τον υπερθυρεοειδισμό, θα οδηγήσει σε αναγνώριση όσων διατρέχουν κίνδυνο. (18)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, έχει αναφερθεί συσχέτιση αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς με την έκθεση σε ακτινοβολία από πυρηνικές επιπτώσεις, όπως για παράδειγμα από την ατομική βόμβα που πυροδοτήθηκε στην Ιαπωνία και την καταστροφή του Τσερνομπίλ. Η ακτινοβολία σχετίζεται σαφώς με την υπολειτουργία του θυρεοειδούς, τα οζίδια του θυρεοειδούς και τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Αυτές οι επιπτώσεις συνδέονται με μεγαλύτερη έκθεση σε ακτινοβολία και εμφανίζονται αναλόγως τη θέση του εκτεθειμένου ατόμου κατά τη στιγμή του ατυχήματος ή, στην περίπτωση του Τσερνομπίλ, το μοτίβο των ρευμάτων αέρα που διασκορπίζουν την ακτινοβολία. (18)

Η αρχική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στους επιζώντες ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία έδειξε αύξηση στην επίπτωση της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς, αλλά μια πιο πρόσφατη μελέτη, με μεγαλύτερη παρακολούθηση, δεν έδειξε κάτι τέτοιο. Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία από το Τσερνομπίλ έδειξε αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς, υψηλότερα επίπεδα TSH στον ορό και μεγαλύτερη συχνότητα θετικότητας του αυτοαντισώματος του θυρεοειδούς, αν και η πρόσληψη ιωδίου στην περιοχή ήταν χαμηλή. Μια ακόμα πιο πρόσφατη μελέτη αυτών που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία από το ατύχημα του Τσερνομπίλ έδειξε αύξηση των αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς, αλλά όχι αύξηση της επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού. Είναι πιθανό να μην υπάρχει αύξηση της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς σε απόκριση στην έκθεση σε ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί πως η αύξηση της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος μετά την έκθεση, σε αντίθεση με την αύξηση της επίπτωσης της υπολειτουργίας του θυρεοειδούς, των οζιδίων και του καρκίνου που επιμένει μετά την έκθεση για όσο διάστημα έχει μελετηθεί. Αυτό συμβαδίζει με μελέτες στην Ιαπωνία και το Τσερνομπίλ που δείχνουν αύξηση της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς στις αρχικές μελέτες παρακολούθησης μετά την έκθεση, αλλά όχι σε μεταγενέστερες μελέτες με μεγαλύτερη παρακολούθηση. Οι εργαζόμενοι σε πυρηνικά εργοστάσια παραγωγής ενέργειας δεν είχαν αύξηση του καρκίνου του θυρεοειδούς ή



αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς, αλλά εμφάνιζαν αυξημένη την TSH στον ορό του αίματός τους. Μια μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών που εκτέθηκαν σε πυρηνικές δοκιμές στη Νεβάδα, από το 1951 έως το 1962, έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς για εκείνη την ομάδα παιδιών με την υψηλότερη έκθεση ακτινοβολίας. (18)

Οι εκδηλώσεις του θυρεοειδούς λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία ποικίλλουν, πιθανώς λόγω υποκείμενης γενετικής ευαισθησίας, πρόσληψης ιωδίου και μοτίβου έκθεσης σε ακτινοβολία. Σε μερικά άτομα παρουσιάζεται καταστροφή του θυρεοειδούς, άλλα αναπτύσσουν οζίδια και καρκίνο, και άλλα ενεργοποιούν τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς, μερικά από τα οποία, σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, αναπτύσσουν αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. (18)

Συνολικά, είναι αρκετά σαφές ότι η ακτινοβολία υψηλής δόσης συνδέεται έντονα με τον κίνδυνο υποθυρεοειδισμού (με τον επιπολασμό να κυμαίνεται από 2,4% έως 31%) και με υπερθυρεοειδισμό τύπου Graves (με τον επιπολασμό να είναι έως 5%). Είναι πιθανό να προκληθεί υποθυρεοειδισμός, επειδή η ακτινοβολία υψηλής δόσης καταστρέφει τον θυρεοειδή αδένα προκαλώντας βλάβη στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης βλάβης στα αγγεία και των παρεγχυματικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, ωστόσο, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να προκληθεί από την αναγνώριση αυτοαντιγόνων που απελευθερώνονται από έναν κατεστραμμένο θυρεοειδή αδένά από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά μόνο σε άτομα που είναι ανοσολογικά επιρρεπή στην ανάπτυξη της νόσου του Graves. (20)

### ➤ Ιώδιο

Το ιώδιο είναι απαραίτητο για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, αν και πολλοί ρυθμιστικοί παράγοντες του θυρεοειδή επιτρέπουν την παραγωγή φυσιολογικής ποσότητας θυρεοειδικής ορμόνης σε ένα αρκετά ευρύ φάσμα πρόσληψης ιωδίου. Η πρόσληψη ιωδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει μειωθεί, αν και πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι έχει σταθεροποιηθεί σε επαρκές επίπεδο. Ωστόσο, παραμένουν ανησυχίες στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες περιοχές για την αποτελεσματικότητα του ιωδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μια περίοδο με αυξημένες απαιτήσεις σε ιώδιο. Η

ανεπαρκής πρόσληψη ιωδίου είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών.

Η περίσσεια ιωδίου, ωστόσο, μπορεί επίσης να έχει δυσμενείς επιπτώσεις ανάλογα με την υποκείμενη λειτουργία του θυρεοειδούς, καθώς και την έκταση και τη διάρκεια που παραμένει η περίσσεια ιωδίου στον οργανισμό. Η οξεία απόκριση στην αυξημένη πρόσληψη ιωδίου με ένα φυσιολογικό υποκείμενο θυρεοειδή είναι η μειωμένη παραγωγή και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών, ένα φαινόμενο γνωστό ως Wolff-Chaikoff. Στα περισσότερα άτομα με φυσιολογικό θυρεοειδή, υπάρχει μια διαφυγή από αυτό το φαινόμενο μετά από 5-7 ημέρες. Ωστόσο, όσοι έχουν υποκείμενη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, μπορεί να μην μπορούν να ξεφύγουν από αυτό το αποτέλεσμα και να έχουν επίμονο υποθυρεοειδισμό. Επομένως ασθενείς με πολυτροπική βρογχοκήλη μπορεί να εμφανίσουν το φαινόμενο Jod-Basedow. Αυτό το φαινόμενο εμφανίζεται σε άτομα με μη φυσιολογικό θυρεοειδή. Το αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου είναι λόγω αυξημένης πρόσληψης του ιωδίου να δημιουργείται περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών, δηλαδή να παράγονται περισσότερες θυρεοειδικές ορμόνες από ότι πρέπει. (18)

Ως απάντηση στην έλλειψη ιωδίου σε ορισμένες περιοχές αυξάνονται τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς και σε ορισμένες περιπτώσεις δημιουργείται αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς. Ακόμα όμως δεν έχει τεκμηριωθεί ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτοάνοση νόσου του θυρεοειδούς. Παρόμοια ευρήματα όσον αφορά την απόκριση στο ιώδιο έχει αναφερθεί σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα και πιο συγκεκριμένα σε αρουραίους με γενετική προδιάθεση στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς. Η περίσσεια πρόσληψης ιωδίου σχετίζεται με υψηλή ιωδιωμένη Tg, η οποία πιστεύεται ότι είναι πιο ανοσογόνα από την φτωχή ιωδιωμένη Tg. Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την άμεση τοξική επίδραση του ιωδίου στα κύτταρα του θυρεοειδούς μέσω της δημιουργίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της ανοσοδιέγερσης από το ιώδιο. Υπάρχουν επίσης κάποια συστατικά που λαμβάνονται μέσω της διατροφής που μπορούν να αυξήσουν την ακινησία του θυρεοειδούς και να προωθήσουν τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει η ρίζα μανιόκα. Η τακτική και επαρκής πρόσληψη ιωδίου είναι η βέλτιστη για τον θυρεοειδή και μειώνει την ευαισθησία του σε παράγοντες που τον επηρεάζουν παρεμβαίνοντας στην πρόσληψη ιωδίου, ένας τέτοιος παράγοντας είναι το υπερχλωρικό. Η περίσσεια ιωδίου, ωστόσο, σχετίζεται με

ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά σε εκείνες με υποκείμενη πολυτροπική βρογχοκήλη ή με αυτοαντισώματα θυρεοειδούς. (18)

Συμπερασματικά η πρόσληψη ιωδίου έχει τα θετικά και τα αρνητικά της. Τα οφέλη του κορεσμού με ιώδιο ωστόσο υπερτερούν κατά πολύ της αύξησης της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς και δεν θα πρέπει να αποτρέψει κάτι τέτοιο τη συνεχιζόμενη πρόοδο στις προσπάθειες διασφάλισης παγκόσμιας αποτελεσματικότητας ιωδίου. Επομένως δεδομένου όλων αυτών των θετικών επιδράσεων του ιωδίου συνιστάται η επαρκής και συνεπής πρόσληψη του. (18)

### ➤ Τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος

Έχει εντοπιστεί ένα ευρύ φάσμα τοξικών ουσιών του περιβάλλοντος που επηρεάζουν την παραγωγή, το μεταβολισμό και τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες, σε επαρκείς δόσεις, παρεμβαίνουν στη λειτουργία του θυρεοειδούς και η επίδρασή τους μπορεί να ανιχνευθεί από αύξηση της TSH στον ορό ή μείωση της θυροξίνης (T4) ή από την T3. Τώρα αναγνωρίζεται, πως ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες μπορεί επίσης να επηρεάσουν τον ρυθμιστικό άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς και να συσχετιστούν με μειωμένη συγκέντρωση T4 ή T3 στον ορό, αλλά με φυσιολογικό εύρος TSH. Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα και σε ανθρώπους, ειδικά εκείνες που εξετάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου, δείχνουν πως υπάρχει πιθανότητα διακοπής της τοπικής παραγωγής θυρεοειδικής ορμόνης ή της δράσης της, αυτό ωστόσο είναι δύσκολο να ανιχνευθεί από τα επίπεδα των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών. Υπάρχουν επίσης ορισμένοι παράγοντες, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), που μπορεί να δρα ενδογενώς ως αγωνιστής της θυρεοειδικής ορμόνης. Η πρόκληση είναι να προσδιοριστεί το αντίκτυπο που θα υπάρξει σε συγκεκριμένες λειτουργίες του θυρεοειδή λόγω της έκθεσης ενός ατόμου σε οποιοδήποτε περιβαλλοντικό τοξικό παράγοντα. (18)

Η αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς έχει συσχετιστεί με την έκθεση σε έναν αριθμό περιβαλλοντικών παραγόντων. Ωστόσο μελέτες για το πώς αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θα μπορούσαν να προκαλέσουν αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς, δεν έχουν γίνει για τους περισσότερους παράγοντες. Η συσχέτιση, της αυτοανοσίας με τους παράγοντες αυτούς, μπορεί να είναι παρόμοια με την υπολειτουργία του θυρεοειδούς που σχετίζεται με ορισμένα φάρμακα όταν υπάρχει

υπόβαθρο αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς. Όταν ένα άτομο με αυτοαντισώματα ή ευαισθησία του θυρεοειδούς εκτίθεται σε έναν παράγοντα που παρεμβαίνει στην παραγωγή ή το μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών ο θυρεοειδής του θα αντισταθμίσει την αύξηση της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών. (18)

Επιπλέον οι πρωτεΐνες σόγιας και οι ισοφλαβόνες σόγιας έχουν συσχετιστεί με μειωμένη απορρόφηση της ορμόνης T4, παρέμβαση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών και, σε μερικές μελέτες, αυξημένη αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Σε κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν πως η κανονική πρόσληψη σόγιας σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τις παρεμβολές της ισοφλαβόνης στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών έχουν γίνει *in vitro*. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε για παιδιά με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς έδειξε ότι τα περιστατικά έλαβαν σημαντικά περισσότερο γάλα σόγιας ως βρέφη σε σύγκριση με τα μη-επηηρεασθέντα αδέρφια. (18)

Η χημική έκθεση είναι πανταχού παρούσα και πολλοί χημικοί παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Το υπερχλωρικό άλας για παράδειγμα, ένα οξειδωτικό καύσιμο πυραύλων, αναστέλλει την πρόσληψη ιωδίου και βρίσκεται στο νερό, στα τρόφιμα και ακόμη και στο μητρικό γάλα. Μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έγκυες γυναίκες στη Χιλή οι οποίες εκτίθονταν σε υψηλή δόση υπερχλωρικού άλατος δεν έδειξε αύξηση της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς ή αντισωμάτων κατά την εγκυμοσύνη ή την περίοδο μετά τον τοκετό, όμως η πρόσληψη ιωδίου ήταν αρκετά υψηλή. Τα PCBs χρησιμοποιούνται στην κατασκευή ηλεκτρικού εξοπλισμού. Μια μεγάλη και μακροχρόνια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες στη Σλοβακία μέτρησε την έκθεσή τους σε PCBs και διαπιστώθηκε πως άτομα με μεγαλύτερη έκθεση σε PCBs εμφάνιζαν αύξηση του όγκου του θυρεοειδούς τους, αύξηση της TSH στον ορό καθώς και των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων, ειδικά σε γυναίκες. Η έκθεση σε πολυαλογονωμένα διφαινύλια και πολυαλογονωμένα διφαινυλοξείδια σε άνδρες που εργάζονται σε εργοστάσια συσχετίστηκε με την ύπαρξη αυξημένων αντιμικροσωμικών θυρεοειδικών αντισωμάτων και υποθυρεοειδισμού. Οργανικοί ρύποι, όπως οι πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες, έχουν επίσης συσχετιστεί με βρογχοκήλη και θυρεοειδικές ασθένειες. Ωστόσο μια μελέτη που έγινε σε άτομα που ζουν κοντά σε ένα πετροχημικό σύμπλεγμα στη Βραζιλία, δεν διαπίστωσε αύξηση των ανωμαλιών του θυρεοειδούς. (18)

Συμπερασματικά είναι πιθανό ότι οι περιβαλλοντικές χημικές ουσίες αυξάνουν την ευαισθησία σε αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς, αλλά είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί και να μελετηθεί. Περαιτέρω μελέτες για τα περιβαλλοντικά τοξικά που σχετίζονται περισσότερο με την πρόκληση αυτοανοσίας θα πρέπει να παρέχουν καλύτερη εικόνα του φάσματος των επιπτώσεων αυτών των παραγόντων. (18)

### ➤ Σελήνιο

Το σελήνιο, του οποίου η απαραίτητη πρόσληψη κυμαίνεται από 60 έως 75  $\mu\text{g}$  / ημέρα, ασκεί επιρροή στις ανοσολογικές αποκρίσεις, στην ανάπτυξη των κυττάρων και στην άμυνα του οργανισμού έναντι των ιών. Είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς και την ομοιοστάση στους ανθρώπους. Ακόμα είναι απαραίτητο για τη δραστηριότητα των ενζύμων, όπως οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης, οι δεϊιδινάσες και οι αναγωγάσιες της θειορεδοξίνης, καθώς και για τη σύνθεση και τη λειτουργία των θυρεοειδικών ορμονών τέλος προστατεύει τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες και την οξειδωτική βλάβη. Μια χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου στον οργανισμό σχετίζεται με την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας ή νόσο Graves.

Καθώς το σελήνιο εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, μια μειωμένη συγκέντρωσή του μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του καρκίνου του θυρεοειδούς. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Κίνα, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της κατάστασης του σεληνίου, των διαιτητικών παραγόντων και των παθολογικών καταστάσεων του θυρεοειδούς. Στην περιοχή εκείνη που υπήρχε επάρκεια σεληνίου ο επιπολασμός παθολογικών διαταραχών του θυρεοειδούς όπως υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και διευρυμένος θυρεοειδής, ήταν σημαντικά χαμηλότερος από ό, τι στην περιοχή που κατανάλωναν χαμηλό σελήνιο (18,0 έναντι 30,5%,  $P < 0,001$ ). Το αυξημένο επίπεδο κυκλοφορούμενου σεληνίου που συσχετίστηκε με μειωμένη αναλογία πιθανότητας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, του υποθυρεοειδισμού, της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και του διευρυμένου θυρεοειδούς. (21), (22)

Ένα έγγραφο αξιολόγησε την πραγματική αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων σεληνίου στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μετρώντας τα επίπεδα της ορμόνης TSH, των θυρεοειδικών ορμονών, τα αντισώματα υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPOAb) και θυροσφαιρίνης (TgAb), μετά από 6 μήνες θεραπείας με I-

selenomethionine. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το βραχυπρόθεσμο συμπλήρωμα l-selenomethionine έχει περιορισμένο αντίκτυπο στη φυσική πορεία της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. (21)

### ➤ Κάπνισμα

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα (TgAb και TPOAb) και τη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι αντικρουόμενα. Μια μετα-ανάλυση ανέφερε τη συσχέτιση του καπνίσματος με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και μετά τον τοκετό δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη έδειξε, πως άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς, το κάπνισμα συσχετίστηκε αρνητικά με την παρουσία TPOAb, η οποία επιβεβαιώθηκε σε μελέτες πληθυσμού. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο θυρεοειδίτιδας, ενώ αύξησε τον επιπολασμό της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό. (21)

Συνολικά, το κάπνισμα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης TPOAb και TgAb και αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού περίπου 40%. Αυτό το προστατευτικό αποτέλεσμα εξαφανίζεται λίγα χρόνια μετά τη διακοπή. Λέγεται ότι κατά την ενεργοποίηση των υποδοχέων νικοτίνης σε ανοσοκύτταρα, το αυτοάνοσο προφίλ απομακρύνεται από τις αποκρίσεις Th1 και Th17. (21)

Έχει παρατηρηθεί πως σε άτομα που είναι καπνιστές εμφανίζεται πιο συχνά σοβαρή οφθαλμοπάθεια από την νόσο Graves σε ποσοστό 64,2% έναντι του ποσοστού 30% σε άτομα δεν καπνίζουν. Το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερθυρεοειδισμού του Graves έως και δύο φορές περισσότερο από τους μη καπνίζοντες, και εμφάνιση οφθαλμοπάθειας Graves τρεις έως τέσσερις φορές πιο συχνά. Ακόμα μπορεί να εμφανίσουν υποτροπή της νόσου Graves ή της οφθαλμοπάθειας. (21)

### ➤ Ιοί

Οι ιοί ενεργοποιούν την προσαρμοστική και έμφυτη ανοσία και ενδέχεται να προκαλέσουν θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Το DNA του παρβοϊού B19 (EVB19) ανιχνεύθηκε σε ποσοστό περίπου 12% των ανθρώπων με θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Ενώ σε άτομα χωρίς θυρεοειδίτιδα Hashimoto ανιχνεύθηκε το DNA του ιού στο 3% των περιπτώσεων,

υποδηλώνοντας έτσι ότι η οξεία λοίμωξη με EVB19 θα μπορούσε να σχετίζεται με την εμφάνιση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. (21)

Διαφάνειες ιστών θυρεοειδούς από 112 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή ενσωματώθηκαν σε παραφίνη, και αποκαλύφθηκε η ύπαρξη του DNA του ιού EVB19 σε θυρεοκύτταρα (ή σε λεμφοκύτταρα), ιδιαίτερα στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς, οδηγώντας σε υπόθεση ότι το EVB19 εμπλέκεται στην καρκινογένεση του θυρεοειδούς. Σε μια άλλη μελέτη, ο EVB19 υπήρχε σε ποσοστό 88% σε όγκους του θηλώδη καρκίνου του θυρεοειδούς. (21)

Ο EVB19 υπήρχε σε θυρεοκύτταρα σε ασθενείς με πολυτροπικές βρογχοκήλες, θυρεοειδίτιδα ή νόσο Graves, κάτι που διαπιστώθηκε με τη βοήθεια μεθόδων όπως η ανοσοϊστοχημεία, η PCR ή τον *in situ* υβριδισμό. Παρόλα αυτά πρέπει να διερευνηθεί παραιτέρω η σχέση μεταξύ του EVB19 και των διαφόρων διαταραχών του θυρεοειδούς.

Εκτός από τον ιό EVB19, ένας άλλος ιός που έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζει κάποια συσχέτιση με τις νόσους του θυρεοειδή είναι η χρόνια ηπατίτιδα C (HCV). Η ιική αντιγραφή εμφανίζεται σε ηπατοκύτταρα αλλά και σε εξηπατικούς ιστούς όπως επίσης και σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος. Εξηπατικές εκδηλώσεις όπως η μικτή κρουσφαιριναιμία (MC), ενδοκρινολογικές ασθένειες όπως οι αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδή, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το σύνδρομο Sjogren υπάρχουν σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C σε ποσοστό περίπου 38-76%. Η ηπατίτιδα C παρεμβαίνει στις λειτουργίες και μηχανισμούς αυτοαναγνώρισης (στο ανοσοποιητικό σύστημα ή στα θυροκύτταρα) οδηγώντας έτσι στην καταστροφή του θυρεοειδούς και στην έναρξη της αυτοάνοσης νόσου. (21)

Έχει αποδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από HCV και αυτοανοσίας του θυρεοειδούς. Η συχνότητα των διαταραχών του θυρεοειδούς στα άτομα με ιντερφερόνη (IFN) χωρίς HCV ανέρχεται περίπου σε ποσοστό 10–15%. Η συχνότητα των αυτοάνοσων ανωμαλιών του θυρεοειδούς αυξήθηκε επίσης σημαντικά στους ασθενείς με μικτή κρουσφαιριναιμία (MC) και HCV. (21)

Σε γυναίκες ασθενείς με MC και HCV ή χρόνια ηπατίτιδα C (CHC), οι διαταραχές του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύονταν από υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, υποθυρεοειδισμό και αυξημένα κυκλοφορούντα TPOAb. Ένας αυξημένος επιπολασμός του θηλώδη καρκίνου του θυρεοειδή έχει παρατηρηθεί στην CHC, με ή χωρίς MC, σε άτομα με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι η

αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα μπορεί να είναι μια προδιάθεση για του καρκίνου του θυρεοειδή. (21) Η μόλυνση του θυρεοειδούς από HCV οδηγεί στην έκφραση και έκκριση των θυρεοειδικών κυττάρων CXCL10, στρατολογώντας άλλα λεμφοκύτταρα Th1 στον αδένα, οδηγώντας στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή σε άτομα με προδιάθεση. (21)

Συνεπώς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προσεκτική παρακολούθηση του θυρεοειδούς και των οξιδίων των ατόμων που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή λόγω του ιού HCV και MC + HCV. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλλέγονται το γυναικείο φύλο, η υψηλή τιμή TSH και τα TPOAb. (21)

### ➤ Φάρμακα

Μεταξύ των φαρμάκων, τα φάρμακα που περιέχουν ιντερφερόνη (INF) και ιώδιο έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή. Η «de novo» παρουσία των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και εμφανών δυσλειτουργιών στον ευθυρεοειδισμό έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με IFN-α, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει λανθάνουσες θυρεοειδικές διαταραχές, προκαλώντας αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή. Η τυπική διπλή θεραπεία με πεγκυλιωμένη IFN-α / ριμπαβιρίνη έχει αντικατασταθεί από τριπλή θεραπεία με νέα αντιικά φάρμακα άμεσης δράσης (αναστολέας πρωτεάσης σερίνης NS3 / 4A με ή χωρίς ριμπαβιρίνη), βελτιώνοντας έτσι τη συμμόρφωση του ασθενούς και μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης αυτοανοσίας του θυρεοειδούς. (21)

Ακόμα, φάρμακα που περιέχουν ιώδιο μπορεί να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό.

Τα φάρμακα μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπερθυρεοειδισμό σε ασθενείς με βρογχοκήλη, αυτόνομα οζίδια ή μη τοξική οζώδη βρογχοκήλη ή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα αντιθυρεοειδικά φάρμακα για την νόσο Graves. Σπάνια, θα παρουσιαστεί υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδή μετά από θεραπεία με ιώδιο. Το αίτιο στην εμφάνιση υποθυρεοειδισμού και βρογχοκήλης μετά από χορήγηση ιωδίου δεν είναι ακόμα σαφής σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Ένα άλλο φάρμακο το οποίο μπορεί να επιφέρει σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι η αμιοδαρόνη η οποία χρησιμοποιείται για τη



θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών. Αυτό συμβαίνει διότι η αμιοδαρόνη έχει παρόμοια δομή με τις ορμόνες του θυρεοειδούς, για παράδειγμα, τα τμήματα ιωδίου που περιέχει στον εσωτερικό δακτύλιο βενζολίου, αυτή η δομή της επομένως, μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Οι δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς που προκαλούνται από την αμιοδαρόνη είναι η θυρεοτοξίκωση, συνήθως σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου και ο υποθυρεοειδισμός, συνήθως σε περιοχές με επαρκή ιώδιο.

Η περίπτωση της θυρεοτοξίκωσης εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με προηγούμενες δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς ή βρογχοκήλη, ενώ στην περίπτωση της εμφάνισης του υποθυρεοειδισμού ο ασθενής διαθέτει έναν φυσιολογικό θυρεοειδή και μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφική θυρεοειδίτιδα. Για αυτόν τον λόγο οι ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία δυσλειτουργιών του θυρεοειδούς. Κατά την παρακολούθηση των ασθενών, οι αρχικές εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν την μετρηση των ορμονών TSH, θυροξίνη (T4), τριϊωδοθυρονίνη(T3) καθώς και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. (21)

### ➤ Μικροβιακή χλωρίδα

Η φυσιολογική εντερική χλωρίδα αποτελείται από 400 διαφορετικά βακτηριδιακά στελέχη. Τα βακτηρίδια αυτά βρίσκονται σε άριστη συμβίωση μαζί μας και δημιουργούν το ανοσοποιητικό σύστημα της επιφάνειας του εντερικού βλεννογόνου. Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχθεί για οποιοδήποτε, το αποτέλεσμα είναι να αποδυναμωθούν λειτουργικά τα φιλικά βακτήρια και να αναπτυχθούν παθογόνα, κυρίως μύκητες. Στην περίπτωση αυτή στο σώμα μας εξελίσσεται μία κατάσταση που ονομάζουμε «δυσβίωση», και που προοδευτικά, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, οδηγεί στην παθολογία που ονομάζουμε δυσβιωτικό έντερο ή διαπερατό έντερο. Με την εμφάνιση λοιπόν ενός δυσβιωτικού εντέρου, το επιθηλιακό φράγμα δεν λειτουργεί και έτσι εμφανίζονται εντερικές διαταραχές. Η εντερική οδός είναι καθοριστική για το μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, φαρμάκων και ορμονών, καθώς και εξωγενών και ενδογενών ιωδοθυρονινών όπως και μικροθρεπτικών συστατικών που εμπλέκονται στην ομοίωση του θυρεοειδούς. Άλλες αυτοάνοσες διαταραχές εμφανίζουν έναν παθογενετικό σύνδεσμο με την δυσβίωση, κάτι όμως που δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί ότι ισχύει και στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή. Υπάρχει βέβαια η υπόθεση ότι η εντερική δυσβίωση μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Ο υπερ- και υποθυρεοειδισμός, συχνά

σχετίζονται με την βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο ή με αλλαγές στη σύνθεση των μικροβίων. (21), (23)

### ➤ **Βιταμίνη D**

Ο κύριος ρόλος της βιταμίνης D είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών και η ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Τις τελευταίες δεκαετίες, μελετήθηκε η σημασία της βιταμίνης D σε μη σκελετικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου της βιταμίνης D σε αυτοάνοσες ασθένειες, μεταβολικά σύνδρομα, καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνους και θνησιμότητα όλων των αιτιών. Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής βιταμίνης D και των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς, όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto και η νόσος Graves, καθώς και μειωμένη σηματοδότηση της βιταμίνης D έχει αναφερθεί σε καρκίνους του θυρεοειδούς. (21)

Η δράση της βιταμίνης D είναι επίσης αντιφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστική. Διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, τα οποία σχετίζονται επίσης με την ύπαρξη αντιθυρεοειδικών αντισώματων, με την αλλοιωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς, με την διεύρυνση του θυρεοειδούς, με τα αυξημένα επίπεδα TSH και ως ανεπιθύμητο αποτέλεσμα εγκυμοσύνης σε γυναίκες αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή.

Η βιταμίνη D συνδέεται με τον υποδοχέα της, και μπορεί να διατηρηθεί σε πολλά ανθρώπινα ανοσοκύτταρα και να ρυθμίζει τη δραστηριότητα των ανοσοκυττάρων, προκαλώντας έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσοαποκρίσεις. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του υποδοχέα της βιταμίνης D όπως και η ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέονται με τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή μέσω του πολυμορφισμού γονιδίων (ιδίως των πολυμορφισμών BsmI και TaqI), των περιβαλλοντικών παραγόντων (έλλειψη πρόσληψης της από την διατροφή και έκθεση στον ήλιο). Μια μελέτη αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και των αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή μέσω συστηματικής βιβλιογραφικής επισκόπησης, υποδηλώνοντας ότι τα χαμηλά επίπεδα 25 (OH) D στον ορό συσχετίστηκαν με την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή (21).

Οι ρόλοι της βιταμίνης D έχουν αναγνωριστεί μέσω προκλινικών και παρατηρητικών μελετών που έχουν δείξει έναν σημαντικό ρόλο της βιταμίνης D στη διαχείριση της νόσου του θυρεοειδούς. Ωστόσο, μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί μόνο

αμφιλεγόμενες αιτιώδεις σχέσεις και λίγες παρεμβατικές μελέτες, ενώ εξακολουθούν να συζητούνται οι προληπτικές και θεραπευτικές δυνατότητες της βιταμίνης. Απαιτούνται συνεχιζόμενες και μελλοντικές μακροχρόνιες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για να προσδιοριστεί εάν τα άτομα με χαμηλά επίπεδα 25 (OH) βιταμίνης D διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς ή κάποιου αυτοάνοσου νοσήματός του και για να δώσουν μια εικόνα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βιταμίνης D ως θεραπευτικού εργαλείου για αυτές τις ασθένειες του θυρεοειδούς. (24)

#### **4.2 Γενετικοί παράγοντες**

Εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που περιγράφηκαν στο παραπάνω υποκεφάλαιο, ένας ακόμη παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή είναι φυσικά οι γενετικοί παράγοντες. Πολλά χαρακτηριστικά που έχουμε σαν άνθρωποι τα έχουμε κληρονομήσει από τους γονείς μας ή από άλλους συγγενείς παλαιότερης γενιάς. Αυτά μπορεί να είναι χαρακτηριστικά όπως το χρώμα των ματιών μας ή των μαλλιών μας, αλλά μπορεί να είναι χαρακτηριστικά όπως η κληρονομία ενός νοσήματος. Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί όσον αφορά τον προσδιορισμό των περιοχών αυτών του γονιδιώματος που προδιαθέτουν την ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών. Υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου δέκα εκατομμύρια SNPs στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος. Τα SNPs είναι συνηθισμένες μεταλλάξεις και υπάρχουν φυσιολογικά στο DNA κάθε ατόμου.

Υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στο γονιδίωμα του ατόμου που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος. Για παράδειγμα η ύπαρξη αντι-δίκλωνου DNA μπορεί να οδηγήσει στον συστηματικό ερυθρελάτη λύκο, και η ύπαρξη anti-CCP για την ρευματοειδή αρθρίτιδα (25).

Σημαντικό είναι να εξηγηθεί το σύστημα του HLA το οποίο θα μας απασχολήσει ως προς την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων.

---

#### **I. Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας**

Τα αντιγόνα δεν συνδέονται μόνο με τα αντισώματα που παράγουν τα Β λεμφοκύτταρα αλλά και με υποδοχείς που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των Τ

λεμφοκυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται TCR (T cell receptor). Η ύπαρξη των TCR υποδοχέων είναι χαρακτηριστική για τα T λεμφοκύτταρα και είναι αυτά που τα διαφοροποιούν από τα B λεμφοκύτταρα. Οι υποδοχείς TCR μαζί με τον γειτονικό μεμβρανικό υποδοχέα CD3 συνδέονται με τα αντιγόνα που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια άλλων λεμφοκυττάρων (αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων-APC και κυττάρων στόχων). Για να συνδεθούν οι υποδοχείς TCR με τα αντιγόνα θα πρέπει τα αντιγόνα να είναι συνδεδεμένα με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς που ονομάζονται αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας MHC (Major Histocompatibility Complex). Τα αντιγόνα MHC είναι γλυκοπρωτείνες της κυτταρικής μεμβράνης που υπάρχουν σε πολλές ομάδες κυττάρων. Συνδέονται με αντιγόνα που προέρχονται είτε από το εσωτερικό των κυττάρων είτε από το περιβάλλον χώρο. Η σύνδεση MHC/Ag είναι αυτή και μόνο αυτή που μπορούν να αναγνωρίσουν οι υποδοχείς TCR/CD3 που βρίσκονται στην επιφάνεια των T4 και T8 λεμφοκυττάρων. Στο ίδιο σύστημα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας ανήκει και το σύστημα ABO. (26)

---

## **II. Το σύστημα HLA**

Για τα αντιγόνα MHC του ανθρώπου έχει επικρατήσει η ονομασία HLA (Human Leucocyte antigens). Πρόκειται για ένα σύστημα αντιγόνων τα οποία όπως και τα MHC εκφράζονται από γονίδια που βρίσκονται πάνω στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Τα γονίδια HLA αντιπροσωπεύουν το 0,1% της όλης γενετικής πληροφορίας και περιλαμβάνει περισσότερα από εκατό σε αριθμό γονίδια που διακρίνονται με τεχνητό τρόπο σε τρία μεγάλα αθροίσματα (clusters) τα οποία οργανώνονται στο χρωμόσωμα 6 από το τελομέρος στο κεντρομέρος ως εξής: α) τάξης I, β) τάξης III και γ) τάξης II. Κάθε ένα από αυτά τα αθροίσματα περιέχει πολλές γονιδιακές θέσεις (loci) κάθε μια από τις οποίες εκφράζεται με πολλές γονιδιακές μορφές ή αλληλόμορφα στο χρωμόσωμα. Τα αντιγόνα HLA που εκφράζονται από τα αντίστοιχα γονίδια HLA παίρνουν μέρος στην ενδοκυττάρια μεταφορά, παρουσίαση και αναγνώριση του αντιγόνου πεπτιδίου, κατά την ανάπτυξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης. (27)

---

## **III. Περιγραφή των μορίων MHC τάξης I**

Τα MHC τάξης I μόρια (HLA-A, B και -Cw1 ) είναι γλυκοπρωτείνες της κυτταρικής μεμβράνης που βρίσκονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του οργανισμού. Αποτελούνται

από δύο τμήματα: Την β2 μικροσφαιρίνη, η σύνθεση της οποίας κωδικοποιείται από γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 15, δεν παρουσιάζει πολυμορφισμό και έχει μεγάλη δομική ομοιότητα με τις ανοσοσφαιρίνες. Την α αλυσίδα, η σύνθεση της οποίας κωδικοποιείται από το HLA τάξης I γονίδιο και εμφανίζει υψηλού βαθμού πολυμορφισμό. Αποτελείται από τρία εξωκυττάρια πεδία με 90 περίπου αμινοξέα το κάθε ένα: το α1, α2 και α3 (με σειρά από το ελεύθερο αμινοτελικό άκρο), ένα διαμεμβρανικό τμήμα μήκους 40 περίπου αμινοξέων και ένα υδρόφιλο καρβοξυτελικό άκρο μήκους 30 αμινοξέων.

Το προσκείμενο στην κυτταρική μεμβράνη τμήμα του μορίου αποτελείται από το α3 εξωκυττάριο πεδίο της βαριάς αλυσίδας και τη β2 μικροσφαιρίνη ενώ το αντιγόνο συνδέεται με την σχισμοειδή θήκη (groove ή cleft) που σχηματίζεται μεταξύ των τμημάτων α1 και α2 . Η σχισμοειδή θήκη εντοπίζεται στην κορυφή του μορίου MHC I και αποτελείται από δύο αντιπαράλληλες πεπτιδικές αλυσίδες με δομή α έλικας υποστηριζόμενες από οκτώ αντιπαράλληλες πεπτιδικές αλυσίδες που συγκρατούνται μεταξύ τους με σχηματισμό β πτυχωτού φύλλου. Διαμορφώνεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι δύο α έλικες να σχηματίζουν τα τοιχώματα ενώ οι αλυσίδες του β πτυχωτού φύλλου το δάπεδο της θήκης. Η πλειονότητα των πολυμορφικών αλληλουχιών εντοπίζεται στο δάπεδο της θήκης που δέχεται το αντιγονικό πεπτίδιο ή στα τοιχώματα που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου. Η σχισμοειδή θήκη των μορίων MHC I και MHC II έχει παρόμοια δομή. Τα μόρια MHC τάξης I συνδέονται με ενδογενή αντιγόνα μήκους 8-11 αμινοξέων.

(27)

#### **IV. Περιγραφή των μορίων MHC τάξης II**

Τα HLA (ή MHC) τάξης II μόρια (-DR, -DQ, -DP) είναι και αυτά γλυκοπρωτείνες κυτταρικής μεμβράνης που εκφράζονται σε ορισμένες ομάδες κυττάρων όπως είναι τα αντιγονοπαραρυσιαστικά κύτταρα (APC), τα Βλεμφοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου. Η παραγωγή τους διεγείρεται όπως και στα HLA μόρια τάξης I από την ιντερφερόνη γ (IFNγ). Αποτελούνται από μια βαριά α και μια ελαφριά β αλυσίδα. Το μεγαλύτερο μοριακό βάρος της α αλυσίδας οφείλεται στην μεγαλύτερη γλυκοζυλίωση του μορίου. Κάθε αλυσίδα κωδικοποιείται από διαφορετικό MHC τάξης II γονίδιο, παρουσιάζει μεγάλο πολυμορφισμό και αποτελείται από ένα εξωκυττάριο (μήκους περίπου 180 αμινοξέων), ένα διαμεμβρανικό (μήκους περίπου 30 αμινοξέων) καθώς και ένα ενδοκυττάριο τμήμα.

Το εξωκυττάριο αμινοτελικό τμήμα τόσο της  $\alpha$  όσο και της  $\beta$  αλυσίδας διακρίνεται σε δύο επιμέρους πεδία  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  και  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  αντίστοιχα από τα οποία τα  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  είναι εξαιρετικά πολυμορφικά και σχηματίζουν τη σχισμοειδή θήκη δέσμησης του αντιγονικού πεπτιδίου. Τα μόρια MHC τάξης II συνδέονται με εξωγενή αντιγόνα (από πρωτεΐνες, βακτήρια κ.α.) μήκους 10-30 αμινοξέων. (27)

#### **V. Περιοχή HLA τάξης I πάνω στο χρωμόσωμα 6**

Η περιοχή τάξης I καταλαμβάνει έκταση 2x106 bp κοντά στο τελομέρος του χρωμοσώματος 6 και περιέχει 6 γονιδιακές θέσεις που κωδικοποιούν τις  $\alpha$  βαριές αλυσίδες των HLA τάξης I μορίων. Μεταξύ αυτών οι «κλασσικές» HLA-A,-B και -C γονιδιακές θέσεις παρουσιάζουν εντυπωσιακό πολυμορφισμό (349 HLA-A, 349 HLA-B, 90 HLA-C γνωστά αλληλόμορφα). Οι ονομαζόμενες «μη κλασσικές» τάξης I γονιδιακές θέσεις (HLA-E, -F και -G) είναι πολύ λιγότερο πολυμορφικές ενώ τελευταίες μελέτες αποκάλυψαν και νέες μη κλασσικές θέσεις όπως τις HLA-H, HLA-J, HLA-K και HLA-L.

Τα MHC τάξης I γονίδια είναι οργανωμένα σε 8 μεταγραφόμενες (εξόνια) και 7 μη μεταγραφόμενες (ιντρόνια) περιοχές. Αναλυτικότερα, το εξόνιο I κωδικοποιεί το οδηγό πεπτίδιο, τα εξόνια 2, 3 και 4 τη σύνθεση των εξωκυττάρων πεδίων  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  και  $\alpha 3$  αντίστοιχα το εξόνιο 5 τη σύνθεση του διαμεμβρανικού τμήματος ενώ τα εξόνια 6, 7 και 8 περιέχουν το μήνυμα για την σύνθεση του ενδοκυττάρου τμήματος του μορίου. Η πλειονότητα των μεταβλητών περιοχών περιέχεται στα εξόνια 2 και 3 και κατά συνέπεια η μεγάλη πολυμορφία των μορίων MHC τάξης I οφείλεται στην πολυμορφία των περιοχών  $\alpha 1$  και  $\alpha 2$  όπου γίνεται και η σύνδεση με διαφορετικό κάθε φορά ενδογενές πεπτίδιο-αντιγόνο. (27)

#### **VI. Περιοχή HLA τάξης II πάνω στο χρωμόσωμα 6**

Η τάξης II περιοχή καταλαμβάνει έκταση 1 x 106 bp κοντά στο κεντρομέρος του χρωμοσώματος 6 και διακρίνεται σε πέντε υποπεριοχές DP, DN, DM, DQ και DR. Κάθε μια από αυτές τις υποπεριοχές (εκτός των DN και DM) περιέχουν περισσότερες από μια γονιδιακές θέσεις (τουλάχιστον ένα A και ένα B αλληλόμορφο γονίδιο) που κωδικοποιούν τη σύνθεση των  $\alpha$  και  $\beta$  αλύσεων των αντίστοιχων MHC τάξης II μορίων τα οποία παρουσιάζουν εξωγενή αντιγονικά πεπτίδια στον υποδοχέα των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων (CD4).

Γενετικά ενεργείς περιοχές είναι οι DP, DQ και DR. Η DR υποπεριοχή περιέχει μία DRA γονιδιακή θέση, μη πολυμορφική, υπεύθυνη για τη σύνθεση της  $\alpha$  αλυσίδας και

εννέα DRB γονιδιακές θέσεις, από τις οποίες οι τέσσερις είναι λειτουργικές ενώ οι άλλες πέντε ψευδογονίδια. Ειδικότερα το DRB1 γονίδιο είναι το πλέον πολυμορφικό των τάξεως II γονιδίων (>130 αλληλόμορφα). Τα γονίδια DRB3, DRB4 και DRB5 κωδικοποιούν τις αλυσίδες DRβ3, DRβ4 και DRβ5 ενώ τα γονίδια DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 και DRB9 είναι ψευδογονίδια και δεν εκφράζονται. Οι DQ και DP περιοχές έχουν η κάθε μια από δύο A και δύο B γονίδια DQA1, DQA2, DQB1, DQB2 και DPA1, DPA2, DPB1, DPB2. Τα προϊόντα των DPA1 και DPB1 γονιδίων τα οποία είναι και τα δύο πολυμορφικά συνδέονται και σχηματίζουν τα DP μόρια ενώ τα DPA2 και DPB2 είναι ψευδογονίδια Παρόμοια και για τα γονίδια DQ εκφράζονται μόνο τα DQA1 και DQB1 ενώ τα DQA2 και DQB2 είναι ψευδογονίδια. (27)

---

### **VII. Περιοχή HLA τάξης III πάνω στο χρωμόσωμα 6**

Η τάξης III περιοχή καταλαμβάνει έκταση 1 x 10<sup>6</sup> bp και εντοπίζεται μεταξύ των τάξεων I και II. Πάνω από 40 γονίδια εδράζονται σε αυτή την περιοχή. Μεταξύ αυτών ξεχωρίζουν τα γονίδια του συμπληρώματος C2, Bf και C4, το γονίδιο της 21- υδροξυλάσης, τα γονίδια των κυτταροκινών TNFα και TNFβ, τα γονίδια της θερμικής θερμοπληξίας HSP 70-1 και HSP 70-2 κ.α. (27)

---

### **VIII. Βιολογικός ρόλος του συστήματος MHC (HLA)**

Η πραγματική λειτουργία του MHC είναι ότι χρησιμεύει στην αναγνώριση των μορίων του ιδίου του οργανισμού και στην διάκριση τους από ξένα μόρια. Τα MHC τάξης I περιορίζουν την αναγνώριση του αντιγόνου από τα T κυτταροτοξικά κύτταρα και τα MHC τάξης II από τα T βοηθητικά και T κατασταλτικά. Ο υποδοχέας των Τλεμφοκυττάρων (TCR) δηλαδή δεν μπορεί να αναγνωρίσει το αντιγόνο εκτός αν το «δει» μαζί με ένα MHC αντιγόνο. Τα MHC τάξεως I ενώνονται με ενδογενή αντιγόνα ενώ τα MHC τάξεως II με εξωγενή.

Το πρώτο βήμα κατά την ανοσοαπάντηση είναι η παραλαβή του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC). Ακολουθεί η επεξεργασία του. Συγκεκριμένα τα εξωγενή αντιγόνα (π.χ. διαλυτές πρωτεΐνες, τμήματα ιών αλλά και ολόκληροι ιοί), εισέρχονται στο κύτταρο APC με ενδοκύτωση. Ακολουθεί η ενσωμάτωση τους στα λυσοσώματα όπου και συντελείται η επεξεργασία τους. Ακολουθεί η μεταφορά τους και η τοποθέτησή τους πάνω στα αντιγόνα MHC τάξης II της κυτταρικής μεμβράνης. Αντίθετα

τα ενδογενή αντιγόνα, π.χ. αντιγόνα κυτταρικής μεμβράνης ή κυτταροπλασματικά αντιγόνα επεξεργάζονται στη διάρκεια της μεταφοράς τους ενδοκυττάρια χωρίς την μεσολάβηση των λυσοσωμάτων. Τα ενδογενή αντιγόνα παρουσιάζονται μόνο σε σχέση με τα MHC τάξης I μόρια. Σε κάθε περίπτωση ακολουθεί η παρουσίαση των αντιγόνων στους υποδοχείς TCR των T-λεμφοκυττάρων. Τα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα αντιγόνο+MHC με το ειδικό σύμπλεγμα του T-υποδοχέα (TCR/CD3). Τα CD4 T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα τα οποία είναι συνδεδεμένα με τα HLA τάξης II, ενώ τα CD8 T-λεμφοκύτταρα με HLA τάξης I. (27)

### **IX. HLA και αυτοανοσία**

Η παρουσία συγκεκριμένων HLA γονιδίων σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης ενός αυτοάνοσου νοσήματος. Σε κάποιες περιπτώσεις η ύπαρξη ενός μόνο γονιδίου HLA είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση ποικίλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρακάτω αναφέρονται κάποια από τα γονίδια HLA που έχουν βρεθεί υπεύθυνα για την εμφάνιση κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος (Πίνακας 1). (5)

**Πίνακας 1 Γονίδια HLA και αυτοάνοσα**

<b>ΑΣΘΕΝΕΙΑ</b>	<b>ΓΟΝΙΔΙΟ HLA</b>
<b>Οξεία ραγοειδίτιδα</b>	B27
<b>Αγκυλοποιητική σποδυλίτιδα</b>	B27
<b>Σύνδρομο Goodpasture</b>	DR2
<b>Ασθένεια Graves</b>	DR3
<b>Θυρεοειδίτιδα Hashimoto</b>	DR5
<b>Διαβήτης Τύπου 1</b>	DR3/DR4 ετεροζυγώτες
<b>Σκλήρυνση κατά πλάκας</b>	DR2
<b>Μυασθένεια gravis</b>	DR3
<b>Κοινή πέμφιγα</b>	DDR3
<b>Κοινή ψωρίαση</b>	Cw6
<b>Νόσος Reiter</b>	B27



**Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

DR4

**Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**

DR3

Ακόμα αρκετές εκατοντάδες τόποι μη-HLA έχουν ταυτοποιηθεί πως συμβάλλουν στη συσχέτιση μίας ή περισσότερων αυτοάνοσων ασθενειών. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών των τόπων βρίσκονται είτε εντός ή κοντά σε γονίδια που συμμετέχουν στην ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα αυτοί οι τόποι περιλαμβάνουν γονίδια που αποτελούν μέρος της επεξεργασίας, της παρουσίασης, της αναγνώρισης, της διαφοροποίησης, της σηματοδότησης του αντιγόνου και κάποια μορφή ανοσολογικής ρύθμισης συμπεριλαμβανομένων συγκεκριμένων κυτοκινών, ιντερλευκινών ή ιντερφερόνων (25).

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε δίδυμα αδέρφια δείχνουν πως στα μονοζυγωτικά αδέρφια υπάρχει αυξημένη πιθανότητα της παρουσίας του ίδιου χαρακτηριστικού που ευθύνεται για την εμφάνιση της νόσου Graves όπως και του αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού σε σύγκριση με τα διζυγωτικά δίδυμα. Η πιθανότητα να εμφανίσουν και τα δυο αδέρφια, όσον αφορά τα μονοζυγωτικά, νόσο Graves ή αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό κυμαίνεται στο εύρος 50-70%, σε σύγκριση με τα διζυγωτικά που κυμαίνεται στο εύρος 3-25%. Αφού πρωτοπεριγράφηκαν τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδή, αργότερα παρατηρήθηκε η εμφάνισή τους σε 22 από τα 39 (56%) αδέρφια των ατόμων που είχαν κάποιο αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδή και κάπως έτσι ανακαλύφθηκε πως παίζει σημαντικό ρόλο και η κληρονομικότητα. Ο επιπολασμός αυτών των αντισωμάτων σε άνδρες συγγενείς είναι μικρότερος από αυτόν των θηλυκών συγγενών και αυτό υπολογίζεται σε αναλογία 10-30% (28)

Άλλες μελέτες έχουν δείξει υψηλή συχνότητα αυτοαντισωμάτων θυρεοειδούς σε συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με Hashimoto. Σε μία μελέτη, το 56% των συγγενών ήταν θετικό για αυτοαντισώματα. Σαράντα οκτώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μια μεγαλύτερη έρευνα. Το 46% των διακοσίων σαράντα εννιά συγγενών των ατόμων με διάφορους τύπους Hashimoto είχαν θετικές εξετάσεις αυτοαντισώματος θυρεοειδούς σε σύγκριση με το 15% των controls (29). Εντυπωσιακό αποτελεί το γεγονός ότι ακόμη και σε οικογένειες στις οποίες πολλά μέλη της έχουν αντισώματα έναντι της TPO ή της TG, η κλινική εμφάνιση ενός αυτοάνοσου νοσήματος του

θυρεοειδή δεν αποτελεί τον κανόνα. Αυτό δείχνει ότι η δημιουργία ανοσοαπόκρισης Β κυττάρων στα αντιγόνα του θυρεοειδούς δεν είναι από μόνη της επαρκής για να προκαλέσει κάποιο αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδή και ότι απαιτούνται επίσης άλλες αντιδράσεις ειδικών ιστών, ή κάποιοι άλλοι παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος. (28)

Η κύρια περιοχή ιστοσυμβατότητας, που κωδικοποιεί τις γλυκοπρωτεΐνες HLA, αποτελείται από ένα σύμπλεγμα γονιδίων που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 6p21. Ακόμα η κύρια περιοχή ιστοσυμβατότητας κωδικοποιεί γονίδια που ομαδοποιούνται σε τρεις διακριτές κατηγορίες:

1. Τα γονίδια κατηγορίας I περιλαμβάνουν τα αντιγόνα HLA A, B και C,
2. Τα γονίδια κατηγορίας II περιλαμβάνουν τα ετεροδιμερή γονίδια HLA-DR, DP και DQ, και
3. Τα γονίδια κατηγορίας III περιλαμβάνουν συστατικά συμπληρώματος (π.χ. C4), παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα, πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70, και πολλά άλλα γονίδια (27)

Δεδομένου ότι η περιοχή HLA περιέχει πολλά γονίδια ανοσοαπόκρισης και έχει αποδειχθεί ότι είναι πολυμορφική, έγινε η πρώτη υποψήφια γενετική περιοχή που μελετήθηκε για την συσχέτισή του με τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή, καθώς και για συσχέτιση με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Οι πρώτες μελέτες του HLA στη νόσο του Graves διαπίστωσαν ότι το HLA-B8 συσχετίστηκε με τη νόσο με τον σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση του Graves να κυμαίνεται από 1,5 έως 3,5. Μετέπειτα έρευνα, διαπίστωσε ότι η νόσο Graves συσχετίστηκε περισσότερο με το HLA-DR3. Η συχνότητα του DR3 σε ασθενείς με την νόσο ήταν γενικά 40-55% και 15-30% στο γενικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα σχετικό κίνδυνο για άτομα με HLA-DR3 3-4. Ο ρόλος των πολυμορφισμών HLA στην κλινική έκφραση της νόσου Graves's έχει διευκρινιστεί.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ορισμένες ομάδες ανέφεραν πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας υποτροπής της νόσου Graves και της ύπαρξης του HLA-DR3. Αλλά οι περισσότεροι ερευνητές δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν αυτήν την παρατήρηση. Επιπλέον, μελέτες που συσχετίζουν τα γονίδια HLA με την οφθαλμοπάθεια του Graves έχουν επίσης παράγει αντικρουόμενα αποτελέσματα με κάποιες άλλες μελέτες που υποστηρίζουν πως δεν υπάρχει διαφορά στην διανομή των αλληλόμορφων HLA-DR3

μεταξύ των ασθενών με νόσο Graves είτε εκείνοι εμφανίζουν οφθαλμοπάθεια είτε όχι. Ωστόσο, λιγότερη σύγχυση έχει δημιουργηθεί όσον αφορά το προκνημιαίο μυξοίδημα που εμφανίζεται ως σύμπτωμα στην νόσο Graves όπου σε αυτήν την περίπτωση ασθενών δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης του HLA-DR3 είτε σε ασθενείς που το έχουν εμφανίσει ως σύμπτωμα είτε σε εκείνους που δεν το έχουν εμφανίσει. (27)

Τώρα όσον αφορά την θυρεοειδίτιδα Hashimoto η οποία περιλαμβάνει ένα φάσμα εκδηλώσεων, που κυμαίνονται από την απλή παρουσία αυτοαντισωμάτων θυρεοειδούς έως την παρουσία βρογχοκήλης ή ατροφικής θυρεοειδίτιδας, που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ανεπάρκεια του θυρεοειδούς, υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση της με το HLA-DR3 και το HLA-DR4 στην Καυκάσια φυλή όπως επίσης και με το HLA-DR5 (30).

Επιπρόσθετα το HLA-DR3 είναι το κύριο αλληλόμορφο HLA κατηγορίας II το οποίο φαίνεται να είναι υπεύθυνο για την ευαισθησία στις αρθρώσεις στον διαβήτη τύπου 1 και σε αυτοάνοσα του θυρεοειδή σε οικογένειες στις οποίες συσσωρεύονται και οι δύο αυτές ασθένειες. Τέλος η συσχέτιση του HLA-DR3 με την θυρεοειδίτιδα Hashimoto ενισχύεται περαιτέρω από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια. Σε εκείνες τις μελέτες διαπιστώθηκε λοιπόν ότι τα ποντίκια που είχαν ένα διαγονίδιο DR3 ήταν επιρρεπή σε σοβαρή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ενώ τα ποντίκια με ένα διαγονίδιο DR2 ήταν ανθεκτικά. Κάτι ακόμα που αξίζει να σημειωθεί είναι πως έχει επίσης αναφερθεί πως υπάρχει μια σχέση μεταξύ της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και του γονιδίου HLA-DQw7 στην Καυκάσια φυλή. (27)

Πλέον έχουν αρχίσει να κατανοούνται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα μόρια HLA προσδίδουν ευαισθησία σε αυτοάνοσες ασθένειες. Τα T-κύτταρα αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε ένα αντιγόνο αλληλεπιδρώντας με ένα σύμπλοκο που αποτελείται από ένα αντιγονικό πεπτίδιο, που παρουσιάζεται από ένα μόριο HLA. Πιστεύεται ότι το κάθε αλληλόμορφο HLA έχει διαφορετική συγγένεια για πεπτίδια από ότι για αυτοαντιγόνα. Ως εκ τούτου, ένα ξεχωριστό αλληλόμορφο HLA είναι ικανό να δεσμεύει ένα ξεχωριστό πεπτιδικό ρεπερτόριο. Μόλις δεσμευτούν, τα πεπτίδια στη συνέχεια παρουσιάζονται και αναγνωρίζονται από υποδοχείς T-κυττάρων σε κύτταρα που έχουν ξεφύγει από την ανοχή.

Τελικά, όσον αφορά την αυτοανοσία, συγκεκριμένα αλληλόμορφα HLA-DR μπορούν να επιτρέψουν σε ένα αυτοαντιγονικό πεπτίδιο να χωρέσει στις θύλακες σύνδεσης πεπτιδίων και να αναγνωριστεί από τον υποδοχέα T-κυττάρων, ενώ άλλα

αλληλόμορφα HLA-DR δεν θα μπορούσαν να δεσμεύσουν ίδιο αυτοαντιγονικό πεπτιδίο. Έτσι, υποθέτουμε ότι το μοριακό πτερύγιο, μιας αυξανόμενης αυτοάνοσης απόκρισης του θυρεοειδούς, είναι η παρουσία ενός αλληλόμορφου HLA-DR με τα κατάλληλα αμινοξέα, στη σχισμή σύνδεσης πεπτιδίου του, που θα επέτρεπε τη σύνδεση ενός αυτοαντιγόνου θυρεοειδούς πεπτιδίου.

Μελέτες σχετικά με τη δομή των πολυμορφισμών HLA που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1 παρείχαν ισχυρές ενδείξεις για την υποστήριξη αυτής της υπόθεσης όπου η αλληλούχιση των γονιδίων HLA-DQ έδειξε ότι ένα ασπαρτικό υπόλειμμα στη θέση 57 της βήτα αλυσίδας DQ έπαιξε βασικό ρόλο στη γενετική ευαισθησία στον διαβήτη τύπου 1. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας της βήτα αλυσίδας DR αποκάλυψε μια ισχυρή σχέση μεταξύ της παρουσίας αργινίνης στη θέση 74 της DR βήτα αλυσίδας και της ύπαρξης της νόσου Graves στους Καυκάσιους. Η θέση 74 της αλυσίδας DRb1 βρίσκεται στρατηγικά στην τσέπη 4 (P4) της σχισμής σύνδεσης DR πεπτιδίου. (27), (31)

Συμπερασματικά, τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή είναι σύνθετες ασθένειες που πιστεύεται ότι προκαλούνται από τις συνδυασμένες επιδράσεις τόσο των γονιδίων όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την υποστήριξη μιας σημαντικής γενετικής συμβολής στην ανάπτυξη τους και τα τελευταία χρόνια, αρκετοί τόποι και γονίδια έχουν δείξει στοιχεία για σύνδεση και ή συσχέτιση τους με τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή. Είναι πλέον σαφές ότι τα γονίδια HLA-DR παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου του Graves στους Καυκάσιους, και πιθανώς και σε άλλες εθνοτικές ομάδες. Τα πρόσφατα δεδομένα επισημαίνουν τη σημασία της αργινίνης στη θέση 74 της αλυσίδας DRb1 στην παθογένεση της νόσου Graves (27). Ακόμα παρά τις ισχυρές επιδημιολογικές ενδείξεις υπέρ ενός γενετικού συστατικού στην αιτιολογία της νόσου Hashimoto ορισμένοι κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου έχουν εντοπιστεί με συνέπεια. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τα γονίδια HLA και CTLA-4. Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτά τα γονίδια παρέχουν αυξημένη ευαισθησία για την νόσο είναι ασαφείς. Η ταυτοποίηση αυτών των γονιδίων αυτών μέσω μελετών δεν έχει καταφέρει να εξηγήσει πλήρως το μεγάλο κληρονομικό αποτέλεσμα που παρατηρείται στις οικογένειες των ασθενών. Πιο ουσιαστικοί γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες πρέπει να κρύβονται στις πτυχές του ανθρώπινου γονιδιώματος και πιθανότατα θα εντοπιστούν στο εγγύς μέλλον. (28)

Τα ένζυμα GST είναι συγκεκριμένα υποστρώματα, αλλά ο μηχανισμός τους για δράση είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό ασαφής. Τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι τα άτομα με παραλλαγές GSTP1 μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα στην επίδραση περιβαλλοντικών ή ενδογενών προϊόντων που προκαλούν αυτοανοσία. Εκτός από τη μειωμένη ικανότητα αποτοξίνωσης επιβλαβών υλικών ικανών να παράγουν οξειδωτικό στρες, ο πολυμορφισμός GSTP1 επηρεάζει την κυτταρική απόκριση στη βλάβη του DNA και, ως εκ τούτου, μπορεί να τροποποιήσει την ατομική ευαισθησία στις γονοτοξίνες. Το γεγονός ότι το κάπνισμα αύξησε τις πιθανότητες GSTP1 που σχετίζεται με τον κίνδυνο για νόσο του Graves υποδηλώνει ότι μερικές από περισσότερες από 4000 τοξικές ενώσεις που αναρροφούνται ή λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του καπνίσματος μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αυτής της ασθένειας. Τέλος οι παραλλαγές CYP1A1m1 βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με την ευαισθησία στη νόσο του Graves. Τα σημερινά μας αποτελέσματα δείχνουν ότι η κληρονομικότητα των παραλλαγών του CYP1A1 αυξάνει την ευαισθησία στη νόσο του Graves. (32)

### 4.3 Ορμονικοί παράγοντες

Από εξελικτικής άποψης, ο πρωταρχικός στόχος όλων των ζωντανών οργανισμών είναι να επιβιώσουν, να αναπαραχθούν και να διαιωνίσουν το είδος τους. Στους ανθρώπους, όπως και στα περισσότερα σπονδυλωτά, η μητέρα έχει την ευθύνη να προστατεύσει τα παιδιά της από κινδύνους. Επιπλέον, επιτυγχάνεται μια παθητική μεταφορά της ανοσίας από τη μητέρα στο παιδί. Αυτή η μεταφορά της ανοσίας επιτυγχάνεται λόγω του ισχυρού ανοσοποιητικού της γυναίκας για προστατευτικούς ρόλους. Στο παιδί μεταβιβάζονται διάφορα αντισώματα που θα το προστατεύσουν από λοιμώξεις. (33)

Μελέτες έχουν διαπιστώσει πως οι γυναίκες εμφανίζουν ισχυρότερη ανοσολογική απάντηση ενάντια σε λοιμώξεις και στον εμβολιασμό σε σχέση με τους άντρες οι οποίοι εμφανίζουν λιγότερο ισχυρή ανοσολογική απάντηση. Όλη αυτή η ισχυρή ανοσολογική απάντηση έρχεται με ένα τίμημα το οποίο έχει να κάνει με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων στις γυναίκες απ'ότι στους άνδρες. Οι λόγοι για τους οποίους οι γυναίκες εμφανίζουν ισχυρότερη ανοσία και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι ακόμα σαφείς. (33)

Κάποια από τα αυτοάνοσα νοσήματα που εμφανίζουν αυξημένη προτίμηση στις γυναίκες είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας με αναλογία 3:1 και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα με αναλογία 15: 1. Σαφώς, στην εμφάνιση της αυτοανοσίας στις γυναίκες εμπλέκονται οι θηλυκές ορμόνες, από τη μια η προγεστερόνη και τα ανδρογόνα θεωρούνται ανοσοκατασταλτικά, μεσολαβούν στην προστασία του ανοσοποιητικού και μπορούν να θεωρηθούν ως ενδεχόμενο θεραπευτικό δρόμο, από την άλλη τα οιστρογόνα θεωρούνται ανοσοδιεγερτικά και επομένως παθογόνα σε αυτοάνοσες νόσους. Ωστόσο, ο ρόλος των οιστρογόνων είναι περίπλοκος και σε μερικές ασθένειες τα οιστρογόνα είναι ανοσοδιεγερτικά, ενώ σε άλλες ανασταλτικά. Ενώ οι ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, άλλες, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) και η θυρεοειδίτιδα βελτιώνονται. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της μετατόπισης της μητέρας από ανοσοαπόκριση Th1 σε Th2 ως προσπάθεια αποφυγής εμβρυϊκής αποβολής και ενίσχυσης αντισωμάτων για παθητική μεταφορά ανοσίας στο έμβρυο (33).

Εκτός από την προγεστερόνη, τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα υπάρχουν και άλλες ορμόνες οι οποίες παίζουν ρόλο στην ανοσία όπως για παράδειγμα η προλακτίνη και η λεπτίνη. Αυτές επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και συμβάλλουν στις αυτοάνοσες ασθένειες και στην φλεγμονή. Η προλακτίνη έχει ανοσοδιεγερτικούς ρόλους στο ανοσοποιητικό σύστημα και η λεπτίνη αυξάνεται στην ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικός παράγοντας σε φλεγμονώδεις παθήσεις. Η λεπτίνη είναι ένα προφλεγμονώδες μόριο, το οποίο επηρεάζει την επιβίωση, την ενεργοποίηση, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία και των Τ και Β λεμφοκυττάρων ακόμα προάγει την επιβίωση και την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων (33).

Οι ορμόνες του φύλου, επομένως δεν ελέγχουν μόνο το αναπαραγωγικό σύστημα αλλά φροντίζουν και για την ομαλή λειτουργία και ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Η έμφυτη, η επίκτητη ανοσία, η χυμική ανοσία και οι κυτταρομεσολαβούμενες ανοσοαποκρίσεις επηρεάζονται από ορμόνες και δυσλειτουργίες των μηχανισμών αυτών που συμβάλλουν στις ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες συμπεριλαμβανόμενης της αυτοάνοσης ασθένειας. Κάποιες έρευνες έδειξαν πως οι γυναικείες ορμόνες ελέγχουν την ανάπτυξη, την ομοίωση, την έκφραση των γονιδίων και την σηματοδότηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων (33)

Συμπερασματικά η εξαρτώμενη από το φύλο αυτοανοσία εξαρτάται όχι μόνο από το χρωμόσωμα X αλλά και από το ευρύ φάσμα των επιπτώσεων που προκαλούν οι ορμόνες του φύλου στο ανοσοποιητικό σύστημα και στα όργανα-στόχους. Οι ορμόνες του φύλου ρυθμίζουν τους μοριακούς μηχανισμούς στο έμφυτο και προσαρμοστικό (επίκτητο) ανοσοποιητικό σύστημα και ελέγχουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις στην υγεία. Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις ορμονών σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παραγόντες σε γενετικά ευαίσθητα άτομα οδηγούν σε απελευθέρωση της ανοσολογικής απόκρισης, οδηγώντας σε ασθένειες που προκαλούνται από ανοσοποίηση, περιλαμβανομένης της αυτοάνοσης νόσου. Ενώ υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός από στοιχεία για τον ρόλο που παίζουν τα οιστρογόνα στην ανοσοαπόκριση, τα οποία αναφέρονται παρακάτω, μένουν ακόμα πολλά για να μάθουμε (33).

**Πίνακας 2 Η επίδραση των ορμονών του φύλου στα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος (33)**

ΟΡΜΟΝΕΣ	ΚΥΤΤΑΡΑ	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	T ΚΥΤΤΑΡΑ	Ανάπτυξη	Καταστέλλουν τη θυμοποίηση και τη θυμική κυτταρική δραστηριότητα. Ενεργοποιούν την εξωθυμική ανάπτυξη στο ήπαρ
		Ομοίωση (φυσιολογική)	Διεγείρουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό και καταστέλλει την απόπτωση (καρκινικά κύτταρα)
		Ομοίωση (οφειλούμενη σε φάρμακα)	Μειώνουν τον πολλαπλασιασμό
		Ενεργοποίηση	Αυξάνουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων

		<p>Αυξάνουν τη σηματοδότηση NF-κB</p> <p>Αυξάνουν τη σηματοδότηση p-ERK, p-Akt, p-CREB</p> <p>Διεγείρουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία</p> <p>Αυξάνουν την έκφραση των Sp1 και CREM, επηρεάζουν τη σηματοδότηση ERK / MAPK,</p> <p>Μειώνουν το DNMT1, την υπομεθυλίωση DNA</p>
	Παραγωγή κυτοκινών	<p>Μειώνουν την IL-2 (ERα),</p> <p>Αυξάνουν την IL-2 (ERβ)</p> <p>Αυξάνουν την IL-1, IL-10 IFN-γ</p>
	Διαφοροποίηση βοηθητικών κυττάρων (T-helper)	<p>Αυξάνουν τη διαφοροποίηση Th1 και Th17. Μειώνουν τη διαφοροποίηση Th2</p> <p>Καταστολές Th1, Th17, IFN-γ, IL-17 (μεταβολισμός οστών, CNS) Προάγουν τη σηματοδότηση TGF-β (μεταβολισμός των οστών)</p>
	Κύτταρα Tregs	<p>Αυξάνουν τους αριθμούς Treg και την έκφραση FoxP3. Ενισχύουν την κατασταλτική λειτουργία του Treg</p>
	Μετανάστευση T κυττάρων	<p>Αυξάνουν τους υποδοχείς χημειοκίνης CCR1-5.</p> <p>Αυξάνουν τις χημειοκίνες MCP1, MCP5, eotaxin και SDF1β Αυξάνουν την CCR6 σε κύτταρα Th17 &amp; chemokine CCL20; αυξάνουν τη μετανάστευση κυττάρων Th17</p>



ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

	Λειτουργία θυλακικών βοηθητικών κυττάρων B	Αυξάνουν τα θυλακικά βοηθητικά κύτταρα B
B ΚΥΤΤΑΡΑ	Ανάπτυξη	Καταστέλλουν την λεμφοποίηση των κυττάρων B. Καταστέλλουν την διαφοροποίησή τους από το στάδιο pro-B σε στάδιο pre-B.
	Ομοίωση/επιβίωση	Πρωθούν την επιβίωση των αυτοδραστικών B κυττάρων
	Ενεργοποίηση	Αυξάνουν τα MZ και τα ωθυλάκια B Αυξάνουν την παραγωγή τάξης και την παραγωγή αντισωμάτων Ig
	Παραγωγή κυτοκινών	Αυξάνουν τα επίπεδα (BAFF)
T ΚΥΤΤΑΡΑ	Ομοίωση	Μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, προκαλούν απόπτωση
	Παραγωγή κυτοκινών	Αυξάνουν την IL-4, Μειώνουν την IFN-β, IL-17
	Διαφοροποίηση	Μειώνουν τη διαφοροποίηση Th1 Th17
	Λειτουργικότητα	Μειώνουν την παραγωγή αντισωμάτων που εξαρτώνται από τα T κύτταρα αναστέλλουν την κυτταροτοξικότητα

ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	B ΚΥΤΤΑΡΑ	Tregs	Αυξάνουν τη διαφοροποίηση Treg
		Παραγωγή κυτοκινών	Προωθούν την παραγωγή IL-10
		Παραγωγή αντισωμάτων	Μειώνουν την παραγωγή αντισωμάτων τάξης και εξαρτώμενων από T κύτταρα
ΛΕΠΤΙΝΗ	T ΚΥΤΤΑΡΑ	Ανάπτυξη	Αυξάνουν τη θυμοποίηση. Αυξήστε την έκφραση του Aire για να προωθηθεί η διαγραφή των αυτοαντιδραστικών T κυττάρων
		Διαφοροποίηση	Αναστέλλουν τα Th1 και προωθούν τα Th2 και IL-10
		Tregs	Αυξάνουν το FoxP3 και προωθούν τα Treg
ΛΕΠΤΙΝΗ	B ΚΥΤΤΑΡΑ	Ανάπτυξη	Καταστέλλεται η B λεμφοποίησης
		Λειτουργικότητα	Μειώνονται τα B κύτταρα και οι αποκρίσεις αντισωμάτων
ΛΕΠΤΙΝΗ	T ΚΥΤΤΑΡΑ	Ενεργοποίηση και Διαφοροποίηση	Προωθείται η διαφοροποίηση Th1. Αυξάνεται το RORγt, προάγει το Th17. Αυξάνεται η ενεργοποίηση mTOR και ο πολλαπλασιασμός των Teffs

		Πρωθείτε η γλυκόλυση για να οδηγήσει στη διαφοροποίηση Teff Αυξάνεται τη διαθεσιμότητα των αυτο-αντιγόνων που προέρχονται από αποπτωτικά κύτταρα, προάγει την αυτοανοσία
	Tregs	Καταστέλλεται ο πολλαπλασιασμός και η δραστηριότητα των κυττάρων Treg
B ΚΥΤΤΑΡΑ	Ομοίωση	Πρωθείται η επιβίωση με επαγωγή Bcl-2 και Cyclin D1
	Ενεργοποίηση	Αυξάνονται τα JAK2 / STAT3 και p38MAPK / ERK1 / 2
	Παραγωγή κυτοκινών	Αυξάνονται οι TNF, IL-6 και IL-10

#### 4.4 Άλλοι παράγοντες

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε τρωκτικά έχει αποδειχτεί πως τα κοινά βακτήρια του γαστρεντερικού σωλήνα επηρεάζουν την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Μιάς και οι άνθρωποι συνυπάρχουν για χιλιετίες με τα κοινά βακτήρια, είναι πιθανό κάποιοι που έχουν γενετική προδιάθεση για αυτοανοσία, να φιλοξενούν μικροβιακές κοινότητες του εντέρου που επηρεάζουν την έναρξη ή / και σοβαρότητα της νόσου. Πέρα από τις τρέχουσες προσπάθειες για τον εντοπισμό τέτοιων ασθενειών που προάγουν ή αποτρέπουν τα κοινά βακτηρια, είναι σημαντικό να καθοριστούν οι παράγοντες που τους διαμορφώνουν. (34)

Οι αλλαγές στη διατροφή είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τόσο τη σύνθεση όσο και λειτουργία των μικροβιακών κοινοτήτων του εντέρου, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να αλλάξουν το έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα (35).

Τέλος, ένας ακόμα παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων είναι ο ψυχολογικός παράγοντας. Έχει αποδειχτεί πως η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σχετίζεται με κατάθλιψη και με αγχώδεις διαταραχές. Είναι επομένως σημαντικό να βελτιωθεί η ευαισθητοποίηση μεταξύ των γιατρών σχετικά με αυτήν τη σύνδεση για να επιταχυνθεί η διαγνωστική διαδικασία (36)

Η αιτιολογία της εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή είναι επομένως πολυπαραγοντική, που περιλαμβάνει γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και ορμονικούς και άλλους παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια, τα κομμάτια από αυτά τα στοιχεία έρχονται σιγά σιγά μαζί για να ενώσουν τα κομμάτια αυτού του παζλ και να δημιουργήσουν μια εικόνα αλληλεπιδρώντων παραγόντων κινδύνου. Οι γενετικές παραλλαγές παρέχουν τον πρωταρχικό κίνδυνο για τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδή τόσο τα ανοσορυθμιστικά γονίδια όσο και τους ιστούς στόχους. Αυτός ο προεμμηνογενετικός κίνδυνος μπορεί να αλληλεπιδράσει με περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. μόλυνση, διατροφή, έκθεση σε ιώδιο). Το κλειδί για τις γενετικές-περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις είναι η επιγενετική διαμόρφωση. Ο εντοπισμός των γενετικών-επιγενετικών αλληλεπιδράσεων στις οποίες βασίζεται στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή αλλά και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες θα μπορέσει να οδηγήσει σε νέους, πολλά υποσχόμενους θεραπευτικούς στόχους. (37)

## **5. Θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδή**

### **Θεραπεία Hashimoto**

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι μία ιατρική ασθένεια. Η θυρεοειδεκτομή εκτελείται σήμερα όταν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα σοβαρής αυχενικής συμπίεσης, κατόπιν αιτήματος του ασθενούς για αισθητικούς λόγους ή, πιο συχνά, όταν ο ασθενής παρουσιάζει οζίδια στον θυρεοειδή με κυτταρολογία «ύποπτη» για κακοήθεια και ο κλινικός γιατρός δεν γνωρίζει εάν ο ασθενής έχει απλώς Hashimoto (όπου δεν απαιτείται χειρουργική επέμβαση) ή Hashimoto και καρκίνο του θυρεοειδούς (όπου ενδείκνυται χειρουργική επέμβαση). (12)

Σε αυτές βέβαια τις περιπτώσεις που ο κλινικός γιατρός δεν γνωρίζει εάν η νόσο συνοδεύεται με κακοήθεια και ακολουθείται αφαίρεση του αδένα ενώ στην τελική ιστολογία αποδεικνύονται ως καλοήθης είναι κάτι το ατυχές επειδή μια επεμβατική χειρουργική επέμβαση καθώς και η επακόλουθη απαίτηση συνθετικών θυρεοειδικών ορμονών καθόλη την διάρκεια της ζωής του ασθενή θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί.

Η αποφυγή της θυρεοειδεκτομής είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη στην νόσο, καθώς οι χειρουργικές επιπλοκές, τόσο παροδικές όσο και μόνιμες, είναι πιο πολλές σε αυτήν την ασθένεια από ό,τι στην θυρεοειδεκτομή που πραγματοποιήθηκε για άλλες παθολογίες του θυρεοειδούς. (12)

Η θεραπεία του πρωτογενούς και μόνιμου υποθυρεοειδισμού φαίνεται να είναι η δια βίου, στόματική χορήγηση της συνθετικής L-T4, η οποία χορηγείται σε δόσεις 1,6 με 1,8 μg ανά kg του σωματικού βάρους. Είναι επομένως μια συμπτωματική θεραπεία, που αντιμετωπίζει τα συμπτώματα και όχι την παθογένεση της νόσου. Η θεραπεία είναι οικονομική. Η συνθετική θυροξίνη παραμένει το μόνο αποτελεσματικό φάρμακο που διατίθεται σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Αυτή η θεραπεία είναι αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά παραμένει αμφιλεγόμενη. (12)

Τέλος η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορούν στην πραγματικότητα να θεραπεύσουν την ασθένεια αποφεύγοντας την ανάπτυξη μόνιμου υποθυρεοειδισμού. Ακόμα το συμπλήρωμα διατροφής με σελήνιο αξιολογείται ως εργαλείο για την

προστασία του θυρεοειδούς αδένος από αυτοάνοση βλάβη. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το απόλυτο εργαλείο για τη διόρθωση της ανεπάρκειας της θυρεοειδικής ορμόνης σε έναν ασθενή που δεν έχει λειτουργικό θυρεοειδή αδένος θα ήταν η μεταμόσχευση θυρεοειδούς. Αν και δεν είναι πλέον απλώς ένα όνειρο, παραμένει μια φουτουριστική προσέγγιση. Συμπερασματικά, η νόσος παραμένει μια περίπλοκη και συνεχώς επεκτεινόμενη ασθένεια άγνωστης παθογένεσης που περιμένει πρόληψη ή νέες μορφές θεραπείας. (12)

### **Θεραπεία νόσου Graves**

Η θεραπεία της νόσου επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους ένας από αυτούς είναι η χρήση φαρμάκων. Με την χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων όπως η μεθυμαζόλη, η καρβιμαζόλη (η οποία μετατρέπεται σε μεθυμαζόλη και δεν είναι διαθέσιμη στις Ηνωμένες Πολιτείες) και η προπυλοθειουρακίλη αναστέλλεται η υπεροξειδάση του θυρεοειδούς και έτσι εμποδίζεται η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Η προπυλοθειουρακίλη αποκλείει επίσης την εξωθυρεοειδική αποϊωδίωση της θυροξίνης προς την τριιωδοθυρονίνη. Η μεθυμαζόλη προτιμάται για αρχική θεραπεία τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Βόρεια Αμερική λόγω του ευνοϊκού της προφίλ παρενεργειών ενώ η μεθυλοαζόλη όσο και η προπυλοθειουρακίλη σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά την διακοπή της θεραπείας. (8)

Μία ακόμη θεραπεία που χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με νόσο του Graves για επτά δεκαετίες είναι αυτή με ραδιενεργό ιώδιο. Προσφέρει ανακούφιση από συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού εντός εβδομάδων. Ωστόσο η χρήση ραδιοϊωδίνης ενώ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, είναι γνωστό ότι προκαλεί ή επιδεινώνει την οφθαλμοπάθεια. (8)

Οι ασθενείς μπορούν ακόμανα υποβληθούν σε χειρουργική θυρεοειδεκτομή προκειμένου να θεραπεύσουν την νόσο, αυτό όμως προϋποθέτει τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών τους να είναι φυσιολογικά πριν το χειρουργείο έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επιπλοκών. Οι κίνδυνοι υποθυρεοειδισμού και επαναλαμβανόμενου υπερθυρεοειδισμού σχετίζονται αντιστρόφως και εξαρτώνται από τον όγκο του υπολειματικού ιστού. (8)

Ακόμα η νόσος του Graves μπορεί να επηρεάσει και έγκυες γυναίκες σε ποσοστό περίπου το 0,1% των κυήσεων και ενέχει σημαντικό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στη

μητέρα και το παιδί, ειδικά εάν αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς. Πρέπει να γίνεται χορήγηση ενός αντιθυρεοειδικού για την διατήρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς στο ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους προκειμένου να αποφευχθεί ο υποθυρεοειδισμός του εμβρύου. Το φαρμακευτικό σχήμα που προτείνεται στις έγκυες γυναίκες είναι η χρήση της προπυλοθειουρακίλης κατά το πρώτο τρίμηνο και της μεθυμαζόλης κατά το υπόλοιπο της εγκυμοσύνης. (8)

Όσον αφορά την θεραπεία της οφθαλμοπάθειας, αυτή εξαρτάται από τη φάση και τη σοβαρότητα της νόσου. Η πλειονότητα των ασθενών απαιτεί μόνο συντηρητικά μέτρα. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι συχνά αποτελεσματικά στη μείωση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων, αλλά οι περισσότεροι ειδικοί δεν πιστεύουν ότι τροποποιούν την πορεία της νόσου. Ο συνδυασμός γλυκοκορτικοειδών και ακτινοθεραπείας μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερο όφελος από οποιαδήποτε από τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται μόνες τους. (8)

Τέλος τα τοπικά γλυκοκορτικοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συμπτωματική και εκτεταμένη δερμοπάθεια, αλλά συνήθως είναι αναποτελεσματικά. Ωστόσο, αυτή η θεραπεία είναι πειραματική και δεν έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων. Όσον αφορά την ακροπαχεία (πληκτροδακτυλία) που εμφανίζεται δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την ακροπάθεια. (8)

## Βιβλιογραφία

1. **Susan E. Mulrone, Adam K. Myers.** *Netter's Essential Physiology.* Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010. σσ. 387-396. 978-960-489-069-9.
2. **Mescher, Anthony L.** *Junqueira's Basic Histology.* London : Broken Hill, 2013. σσ. 571-576. 978-9963-716-89-0.
3. **Abraham L. Kierzenbaum, Laura L.Tres.** *Histology and Cell Biology.* New York : Broken Hill, 2012. σσ. 670-683. 978-960-489-240-2.
4. **Φερτάκης Α, Βλασσόπουλος Κ, Δουράτσος Δ, Δρίβας Γ, Καλλιακμάνης Ν, Κάλος Α, Κολιτσόπουλος Α, Κουφός Χ, Σακελλρίου Δ, Χατζηγιαννάκης Μ.** *Παθολογική φυσιολογία.* Αθήνα : Π.Χ Πασχαλίδης, 2009. σσ. 683-715. 978-960-399-972-0.
5. **Thao Doan, Roge Melvold, Susan Viselli, Carl Waltenbaugh.** *Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology.* Philadelphia : Παρισιάνου Α.Ε, 2014. σσ. 25-243. 978-960-394-986-2.
6. **Rubin, Emanuel, Gonzalo E.** *Essential Pathology.* Philadelphia, Pennsylvania : Susan Katz, 2010. σσ. 737-738. 960-399-061-2.
7. *Graves of Graves' Disease 1796-1853.* **Selwyn Taylor, Dean Emeritus.** 4, London : s.n., Journal of the Royal College of Physicians of London, Τόμ. 20, σσ. 298-300.
8. *Graves' Disease.* **Terry J. Smith, Laszlo Hegedü, Dan L Longo.** 16, 10 2016, The New England Journal of Medicine, Τόμ. 375, σσ. 1552-1565. 0028-4793.
9. **Bryan Mciver, John C. Morris.** *THE PATHOGENESIS OF GRAVES' DISEASE.* 1998. σσ. 73-81.
10. *Management of Graves Disease.* **Henry B.Burch, David S.Cooper,**. 23, s.l. : Jama, 12 2016, JAMA - Journal of the American Medical Association, Τόμ. 314, σσ. 2544-2554. 15383598.
11. *Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook.* **Yuji Hiromatsu, Hiroshi Satoh, Nobuyuki Amino.** 1, Japan : s.n., 2013, HORMONES, Τόμ. 2013, σσ. 12-18.
12. *Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria.* **P. Caturegli, A. De Remigis, N.R Rose.** 4, s.l. : elsevier, 13 January 2014, Scandinavian Journal of Immunology, Τόμ. 70, σσ. 392-396. 03009475.
13. *The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding.* **R. A. Ajjan, A. P. Weetman.** 10, United Kingdom : Georg Thieme Verlag, 4 2015, Hormone and Metabolic Research, Τόμ. 47, σσ. 702-710. 14394286.
14. **Ramzi A. Ajj, Anthony P.Weetman.** *Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease.* σσ. 31-47.
15. *Emerging role of air pollution in autoimmune diseases.* **Chan-Na Zhao, Zhiwei Xu, Guo-Cui Wu, Yan-Mei Mao, Li-Na Liu, Qian-Wu, Yi-Lin Dan, Sha-Sha Tao, Qin Zhang, Napoleon BelluaSam, Yin-GuangFan, Yan-FengZou, Dong-QingYe, HaiFeng Pan.** 6, s.l. : Elsevier B.V., 6 2019, Autoimmunity Reviews, Τόμ. 18, σσ. 607-614. 18730183.



16. *How do Regulatory T Cells Work?* **Corthay, A.** 4, s.l. : Blackwell Publishing, 10 2009, Scandanavian journal od immunology, Τόμ. 70, σσ. 326-336. 03009475.
17. *Bliss air.* *Bliss air.* [Ηλεκτρονικό] <https://blissair.com/what-is-pm-2-5.htm>.
18. *Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease.* **Brent, Gregory A.** 7, s.l. : Mary Ann Liebert, Inc., 2010, Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, Τόμ. 20, σσ. 755-761. 15579077.
19. *Emerging role of air pollution in autoimmune disease.* **Chan-Na Zhao, Zhiwei Xu, Guo-Cui Wu, Yan-Mei Mao, Li-Na Liu, Qian-Wu, Yi-Lin Dan, Sha-Sha Tao, Qin Zhang, Napoleon BelluaSam, Yin-Guang Fan, Yan-Feng Zou, Dong-Qing Ye, Hai Feng Pan.** 6, s.l. : Elsevier B.V, 6 2019, Autoimmunity Reviews, Τόμ. 18, σσ. 607-614. 18730183.
20. *Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction.* **Nagayama, Yuji.** Oxford : Oxford University Press, 4 2018, Journal of Radiation Research, Τόμ. 59, σσ. 1-10. 13499157.
21. *Environmental Issues in Thyroid Diseases.* **Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. MAR,** s.l. : Frontiers Research Foundation, 3 2017, Frontiers in Endocrinology, Τόμ. 8, σσ. 1-4. 16642392.
22. *Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players.* **Grigoris Effraimidis, Wilmar M Wiersinga.** 6, Amsterdam : Bioscientifica Ltd, 2014, European journal of endocrinology, Τόμ. 170. 241-252.
23. *The microbiota and autoimmunity Their role in thyroid autoimmune diseases.* **Hedda L. Köhling, Sue F Plummer, Julian R Marchesi, Kelly S Davidge, Marian Ludgate.** s.l. : Academic Press Inc., 10 2017, Clinical Immunology, Τόμ. 183, σσ. 63-74.
24. *The Role of Vitamin D in Thyroid Disease.* **Kim, Dohee.** 9, s.l. : MDPI AG, 9 2017, International Journal of Molecular Sciences, Τόμ. 18, σσ. 1-19. 14220067.
25. *Genetics of autoimmune diseases: perspectives from genome-wide association studies.* **Yuta Kochi.** 4, japan : The Japanese Society for Immunology, 4 2016, International Immunology, Τόμ. 28, σσ. 155-161. 14602377.
26. *The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications.* **Choo, Sung Yoon.** 1, New York : s.n., 2 1 2007, Yonsei Medical Journal, Τόμ. 48.
27. *The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology.* **Eric M. Jacobson, Amanda Huber, Yaron Tomer.** 1-2, USA : Elsevier, 2 2008, journal of autoimmunity, Τόμ. 30, σσ. 58-62. 08968411.
28. *Genetics of endocrine desease The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.* **Bijayeswar Vaidya, Pat Kendall-Taylor, Simon H. S. Pearce.** USA : The Endocrine Society, 2002, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, σσ. 5385-5393.
29. **Giuseppe Barbesino, Luca Chiovato.** *The genetics of Hashimoto's disease.* Italy : s.n. σσ. 357-369.

30. *The Association of Goitrous Autoimmune Thyroiditis with HLA-DRS*. Nadir R. Farid, Laura Sampson, Wida Moens and John M. Barnard. Copenhagen : Munksgaard, 1981, Tissue Antigens, Τόμ. 17, σσ. 265-268.
31. *Genetic Factors in Autoimmune Thyroid Disease Analyzed by Restriction Fragment Length Polymorphisms of Candidate Genes*. AMPICA MANGKLABRUKS, NANCY COX, AND LESLIE J. DEGROOT. 2, Chicago : The Endocrine Societ, 2015, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Τόμ. 73, σσ. 236-243.
32. *Genetic polymorphisms associated with cigarette smoking and the risk of Graves' disease*. Natássia E. Bufalo, Roberto B. Santos, Adriano N. Cury, Renato A. Andrade, Joseane Morari, Elaine C. Morari, Janaína L. Leite, Osmar Monte, João H. Romaldini†, Laura S. Ward. 6, Brazil : Blackwell Publishing Ltd, 6 2008, Clinical Endocrinology, Τόμ. 68, σσ. 982-987. 03000664.
33. *Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease*. Moulton, Vaishali R. OCT, s.l. : Frontiers in immunology, 2018, Frontiers in Immunology, Τόμ. 9, σσ. 1-21. 16643224.
34. *Human genome-microbiome interaction: metagenomics frontiers for the aetiopathology of autoimmune diseases*. Aycan Gundogdu, Ufuk Nalbantoglu. 4, s.l. : Microbiology Society, 4 2017, Microbial Genomics, Τόμ. 3, σσ. 1-5. 20575858.
35. *Diet, microbiota and autoimmune diseases*. SM Vieira, OE Pagovich, M.A Kriegel. 6, s.l. : Sage Publications Ltd, 2014, Lupus, Τόμ. 23, σσ. 518-526. 14770962.
36. *Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis*. Eva-MariaSiegmann, Helge H.O Müller, Caroline Luecke, Alexandra Philipsen, Johannes Kornhuber, Teja Wolfgang Grömer. 6, s.l. : American Medical Association, 2018, JAMA Psychiatry, Τόμ. 75, σσ. 577-584. 2168622X.
37. *Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: From Genetics to Epigenetics*. Tomer, Yaron. New York : Annual Reviews Inc, 2014, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, Τόμ. 9, σσ. 147-156. 15534014.
38. <https://webpath.med.utah.edu/ENDOHTML/ENDOIDX.html>. [Ηλεκτρονικό]



