

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα στην πολυοζώδη μορφή της νόσου Graves

Περίληψη

Όπως είναι γνωστό, ο νόσος Graves (vG) ανήκει στα αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη διάχυτης βρογχοκήλης. Είναι δυνατό όμως με την πάροδο του χρόνου να εμφανιστεί πολυοζώδης βρογχοκήλη (pvG). Δε γνωρίζουμε αν η πνG παρουσιάζει διαφορές στην κλινική εικόνα ή στα εργαστηριακά ευρήματα σε σχέση με τη διάχυτη μορφή βρογχοκήλης της vG. Επίσης πότε εμφανίζεται η όψιμη αυτή μορφή της vG. Για τους λόγους αυτούς, μελετήσαμε 20 γυναίκες με πνG (Ομάδα A) όταν πρώτα διαγνώστηκαν από εμάς και 50 γυναίκες με διάχυτη μορφή της vG (Ομάδα B) με σκοπό να απαντήσουμε στα παραπάνω ερωτήματα. Οι ασθενείς με πνG είχαν επανεξεταστεί προηγούμενα από εμάς και η vG ήταν βέβαιωμένη. Άλλη αιτία για τον εξόφθαλμο δε διαπιστώθηκε (όγκος, αιμαγγείωμα κλπ). Ασθενείς που είχαν και άλλη επιπρόσθετη πάθηση, αποκλείστηκαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν 7-10 κλινικά σημεία του δείκτη υπερθυρεοειδισμού. Μερικοί ασθενείς μετά την παρούσα μελέτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ^{131}I . Οι δύο ομάδες μελετήθηκαν επίσης συγκριτικά για το αν παρουσιάζουν διαφορές ως προς την προεμμνοπαυσιακή και την εμμνοπαυσιακή πλικία. Οι ασθενείς αυτοί επελέγησαν τυχαία από τα αρχεία του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ από το 2000 έως το 2004. Η μέση πλικία των ασθενών μας για τις Ομάδες A και B ήταν 46 και 50 έτη αντίστοιχα, με όρια πλικίας 25-65 έτη και 38-69 έτη αντίστοιχα. Οι ομάδες αυτές διαπέρθηκαν σε υποομάδες προεμμνοπαυσιακών και εμμνοπαυσιακών γυναικών (A1, B1 και A2, B2 αντίστοιχα). Στους ασθενείς αυτούς έγιναν ραδιοιανσολογικές μετρήσεις ορού radioimmunoassays (RIA) ή ραδιοανασομετρικές, immunoradiometric assays (IRMA), των θυρεοειδικών ορμονών και αντισωμάτων: της ελεύθερης τριαδοθυρονίνης - free triiodothyronine (FT3), της ελεύθερης θυροξίνης - free thyroxine (FT4), της θυρεοειδιτρόπου ορμόνης - thyroid stimulating hormone (TSH), των αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης - thyroid peroxidase antibodies (AbTPO), των αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων - antithyroglobulin antibodies (AbTG) και των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της θυρεοτροπίνης - anti receptors of thyroid stimulating hormone antibodies (AbTSH-R). Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος των ασθενών έγινε 24 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα $1,8 \text{ MBq}^{131}\text{I}$ και ενώ οι ασθενείς είχαν διακόψει την αντιθυρεοειδική αγωγή επί 10 ημέρες περίπου. Τα ευρήματά μας έχουν ως εξής: Οι ασθενείς των Ομάδων A και B και των Υποομάδων αυτών δε διέφεραν ως προς τις θυρεοειδικές ορμόνες όπως αναμενόταν λόγω της ασταθούς κλινικής κατάστασής τους. Οι ασθενείς της Ομάδας A είχαν σε σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό αυξημένες τιμές και των τριών αντισωμάτων που εξετάστηκαν σε σχέση με τους ασθενείς της Ομάδας B, αλλά και οι απόλυτες τιμές των αντισωμάτων AbTG και AbTPO ήταν στατιστικώς υψηλότερες στην Ομάδα A ως προς την Ομάδα B ($P=0,007$ και $P<0,001$ αντίστοιχα). Ειδικότερα, η Υποομάδα A2 είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές AbTG και AbTPO ως προς τη B2 και η Υποομάδα A1 σημαντικά υψηλότερες AbTPO τιμές ως προς τη B1 ($P=0,007$, $<0,001$ και $0,014$ αντίστοιχα). Οι ασθενείς της Ομάδας A παρουσίαζαν επίσης περισσότερες υποτροπές ως προς την Ομάδα B: 3,1 προς 1 κατά μέσο όρο κατ' άτομο αντίστοιχα. Ανάλογη σχέση υπήρχε όταν συγκρίθηκαν οι Υποομάδες A1 προς B1 και A2 προς B2. Η πνG διαπιστώθηκε στους ασθενείς μας για πρώτη φορά κατά την εξέτασή τους σε μας που έγινε κατά μέσο όρο $10,3 \pm 6,7$ χρόνια από την έναρξη της vG (Ομάδα A). Ο αντίστοιχος χρόνος της πρώτης εξέτασης σε μας των πασχόντων από vG (Ομάδα B) ήταν πολύ μικρότερος κατά μέσο όρο $5,2 \pm 4$ χρόνια από την έναρξη της vG. Ανάλογη εργασία δε βρίσκαμε στη διεθνή βιβλιογραφία. Συμπερασματικά, η πνG ως προς τη vG: α) Δεν παρουσιάζει διαφορές ως προς τις θυρεοειδικές ορμόνες, την TSH, τον κλινικό διαγνωστικό δείκτη ή τη συχνότητα του εξόφθαλμου, προφανώς λόγω της ποικιλίας της υπερθυρεοειδικής κατάστασης των ασθενών αυτών. β) Παρουσιάζει σε μεγαλύτερη ποσοστιαία συχνότητα μη φυσιολογικές τιμές AbTPO, AbTG και AbTSHR. γ) Παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές της AbTPO τόσο για τις Ομάδες όσο και τις Υποομάδες που συγκρίθηκαν ενώ οι στατιστικά αυξημένες τιμές της AbTG παρατηρούνται μόνο στις Υποομάδες A2 προς B2 και δ) Η πνG εμφανίζεται όψιμα και βέβαια έχει περισσότερες υποτροπές. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο ότι η πνG αποτελεί μια όψιμη μορφή εξέλιξης της vG. Ενδείκνυται περαιτέρω μελέτη ομάδων με πνG και vG των δύο φύλων με παρόμοια διάρκεια νόσου, με ιστολογική εξέταση της βρογχοκήλης και με μελέτη της ιαδοπενίας των ασθενών αυτών.

**Φίλιππος Γραμματικός,
Όλγα Βασιλείου,
Εμμανουήλ Παπαναστασίου,
Γεώργιος Γερασίμου,
Βασίλειος Μπαλάρης,
Ρούσος Αλεξανδρής,
Γεώργιος Λιάρος,
Ελένη Δεδούση**

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

★★★

Λέξεις ευρετηρίου: Πολυοζώδης νόσος Graves (PvG) – Κλινικά ευρήματα PvG – Εργαστηριακά ευρήματα PvG – ΠνG στην προεμμνοπαυσιακή περίοδο – ΠνG μετά την εμμνόπαυση

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Όλγα Ε. Βασιλείου
Αλ. Φλέμιγκ 10, Καλαμαριά,
551 33 Θεσσαλονίκη,
Μακεδονία,
Τηλ: +30 2310 441893 και
+30 2310 993140,
E-mail: olvasiliou@acn.gr

Υποβλήθηκε:
28 Ιανουαρίου 2006
Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
27 Μαρτίου 2006

Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 53-59

Εισαγωγή

Hνόσος του Graves (vG), ως αυτοανοσοποιοπτική πάθηση παρουσιάζει συχνά αυξημένες τιμές αντισωμάτων της θυρεοσφαιρίνης – thyreoglobulin antibodies (AbTG), της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης - thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) και του υποδοχέα της θυρεοειδιτρόπου ορμόνης – thyroid stimulating hormone receptor antibodies (AbTSHR) [1,2]. Δεν είναι γνωστός ο ακριβής μπχανισμός της ανοσολογικής αντίδρασης που όμως δεν αποκλείει την εμφάνιση οξιδίων διαφορετικής λειτουργικότητας εντός του αδένα [3]. Σήμερα η πολυοζώδης μορφή της νόσου Graves (pvG) είναι γνωστή με την παρουσία οξιδίων που τα περισσότερα από αυτά υπερλειτουργούν [4]. Δε γνωρίζουμε αν η pvG διαφέρει κλινικώς ή εργαστηριακώς, από την κλασική vG.

Στην παρούσα εργασία σκοπός μας ήταν να μελετήσουμε τυχόν διαφορές στα κλινικά, εργαστηριακά ευρήματα, τη σχέση της εμπινόπαυσης και άλλες παραμέτρους μεταξύ της vG και της pvG.

Ασθενείς και μέθοδος

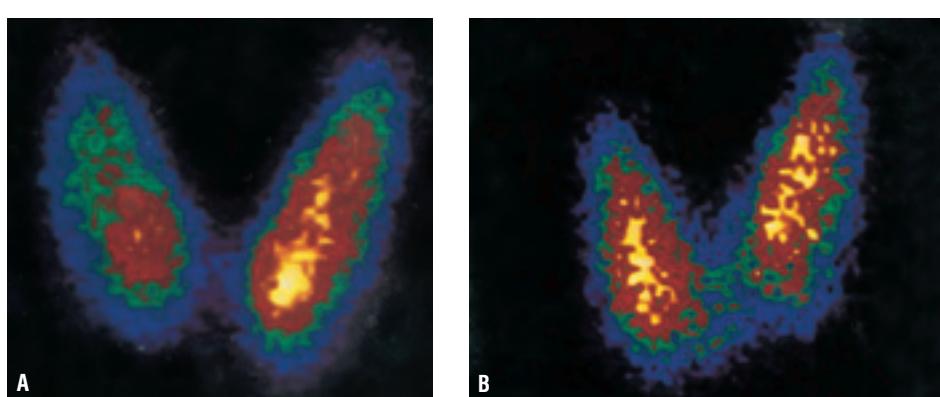
Από τα αρχεία του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ προκύπτει ότι κατά το χρονικό διάστημα τεσσάρων ετών (2000-2004) εξετάστηκαν συνολικά 421 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό εκ των οποίων επελέγησαν τυχαία 20 που παρουσίασαν pvG (Ομάδα A) και 50 με διάχυτη vG (Ομάδα B). Η Ομάδα A αποτελούσε το 4,7% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό που εξετάστηκαν κατά το ως άνω χρονικό διάστημα στο τμήμα μας, ενώ η Ομάδα B το 11,8% αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς μας ήταν γυναίκες. Οι ασθενείς με pvG είχαν επανεξεταστεί προηγούμενα από εμάς και η vG ήταν βεβαιωμένη. Άλλη αιτία για τον εξόφθαλμο δε διαπιστώθηκε (όγκος, αιμαγγείωμα κλπ). Ασθενείς που είχαν και άλλη επιπρόσθετη πάθηση, αποκλείστηκαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν 7-10 κλινικά σημεία του δείκτη υπερθυρεοειδισμού. Μερικοί ασθενείς μετά την παρούσα μελέτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ^{131}I . Οι Ομάδες A και B διαιρέθηκαν στις Υποομάδες A₁ και B₁ που περιελάμβαναν προεμπνοπαυσιακές γυναίκες πλικίας 20-45 ετών και στις Υποομάδες A₂ και B₂ με εμπνοπαυσιακές γυναίκες πλικίας 46-65 ετών. Όλοι οι ασθενείς, αφού εκτιμήθηκαν κλινικά από δύο πυρηνικούς ιατρούς και ενημερώθηκαν για τις εξετάσεις, στις οποίες θα υποβληθούν, έδωσαν γραπτώς τη συγκατάθεσή τους. Η εργασία έτυχε της σύμφωνης γνώμης της επιστημονικής επιτροπής του Νοσοκομείου μας. Η περιγραφή της κλινικής εικόνας των εξετασθέντων έγινε με βάση τον κλινικό διαγνωστικό δείκτη του υπερθυρεοειδισμού κατά Crooks, Murray και Wayne [5] που τροποποιήθηκε και απλο-

ποιήθηκε από μας, για να συμβαδίζει καλύτερα με τα συνήθη παρ' ημίν ευρήματα της πάθησης. Συγκεκριμένα αξιολογήσαμε: την απώλεια βάρους με τρεις μονάδες, την ταχυκαρδία, την προτίμηση προς το ψυχρό και τη νευρικότητα με δύο μονάδες και τα θερμά έφυγρα με λεπτό τρόμο άνω άκρα με ένα βαθμό. Σύνολο 10 βαθμοί. Τιμές του δείκτη από 7-10 και μεγαλύτερες του 10 αναφέρονται ως ύποπτος δείκτης (+) και ως σαφής δείκτης (++) υπερθυρεοειδισμού αντίστοιχα. Στους ασθενείς αυτούς έγινε επίσης πλήρης εργαστηριακός έλεγχος για τη λειτουργία του αδένα. Έγιναν ραδιοανοσολογικές μετρήσεις radioimmuno-assays (RIA) ή ραδιοανοσομετρικές immunoradiometric assays (IRMA), των επιπέδων των ορμονών και συγκεκριμένα της ελεύθερης τριαδοθυρονίνης - free triiodothyronine (FT3), της ελεύθερης θυροξίνης - free thyroxine (FT4), της θυρεοειδιτρόπου ορμόνης - thyroid stimulating hormone (TSH), των αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης - thyroid peroxidase antibodies (AbTPO), των αντιθυροσφαιρινικών αντισωμάτων - antithyroglobulin antibodies (AbTG) και των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της θυρεοτροπίνης - anti receptors thyroid stimulating hormone antibodies (AbTSHR) στον ορό των ασθενών. Χρησιμοποιήσαμε τυποποιημένα αντιδραστήρια για τις FT3, FT4 και anti-TPO, της εταιρείας Brahm's, Germany, για την TSH και τα AbTG, της εταιρείας Immunotech, Czech Republic και για τα AbTSHR, της εταιρείας Zentech, Belgium. Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδή πραγματοποιήθηκε είτε με γραμμικό σπινθηρογράφο τύπου SCINTIMAT-2 της εταιρείας Siemens, Germany, είτε με γ-κάμερα ADAC, Pegasys, USA, 24 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα 1,8 MBq ^{131}I . Οι ασθενείς προ της εξέτασης παρ' ημίν παρέμειναν χωρίς αντιθυρεοειδική αγωγή για 10 περίπου ημέρες. Η διακριτική ικανότητα του σπινθηρογράφου ήταν 0,8 cm και της κάμερας 0,6 cm σύμφωνα με τον ποιοτικό έλεγχο που έγινε από εμάς.

Αποτελέσματα

Τα ευρήματα από το ιστορικό των ασθενών των Ομάδων A και B παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2. Περιπτώσεις ασθενών με διάχυτη και με πολυοζώδη βρογχοκήλη παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2.

Στους Πίνακες 1 και 2 φαίνονται τα έτη από την εξέταση σε εμάς της pvG και από την έναρξη της vG, όπως και ο αριθμός των υποτροπών στις υποομάδες των δύο ομάδων με τις μέσες τιμές και τη σταθερή απόκλιση αυτών. Στον Πίνακα 3 φαίνονται οι ως άνω παράμετροι στο σύνολο των Ομάδων A και B.



Εικόνα 1. Νόσος Graves, εικόνες με τη γ-κάμερα. Α: Διάχυτη βρογχοκήλη. Β: Πολυοζώδης βρογχοκήλη. Προσέξτε τα οριά των ισοδοσικών γραμμών στο σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς.

Πίνακας 1. Στοιχεία από το ιστορικό των ασθενών της Ομάδας A με πνG*

a/a	Ηλικία (έτη)	Υποομάδα A1			a/a	Ηλικία (έτη)	Υποομάδα A2			Υποτροπές
		Διαπίστωση της πνG από την αρχή της νG (έτη)	Υποτροπές	Διαπίστωση της πνG από την αρχή της νG (έτη)			Υποτροπές			
1.	36	18	3	11.	58	2			2	
2.	41	2	1	12.	47	7			4	
3.	25	3	1	13.	57	10			1	
4.	32	5	2	14.	50	10			5	
5.	34	6	2	15.	48	14			4	
6.	44	7	4	16.	46	15			2	
7.	37	7	3	17.	61	20			4	
8.	39	3	2	18.	65	25			2	
9.	34	8	5	19.	65	20			7	
10.	45	17	5	20.	54	8			4	
M±SD	—	7,6±5,5	2,8±1,4	—	—	13,1±7,0			3,5±1,7	

*Οι ασθενείς της A1 Ομάδας Νο 1 και της A2 Ομάδας Νο 6 παρουσίαζαν πολυοζύδες κολόβωμα επί υφολογικής θυρεοειδεκτομής.

Όλοι οι ασθενείς της Ομάδας A είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγωγα της ιψιδαζόλης (καρβιμαζόλη ή μεθιμαζόλη).

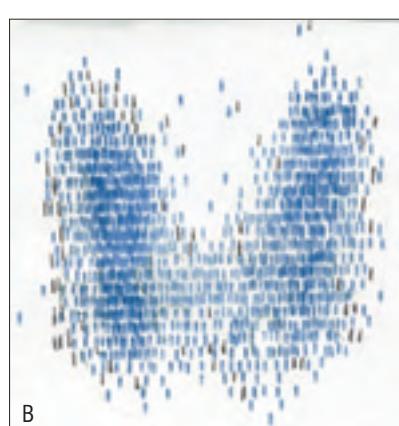
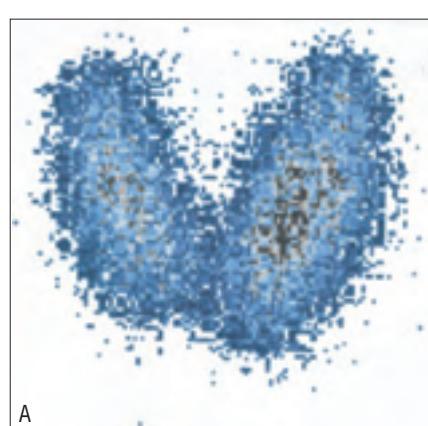
Πίνακας 2. Στοιχεία από το ιστορικό της Ομάδας B με νG*

a/a	Ηλικία (έτη)	Υποομάδα B1			a/a	Ηλικία (έτη)	Υποομάδα B2			Υποτροπές						
		Έναρξη της νG (πριν από έτη)	Υπο- τροπές	a/a			Έναρξη της νG (πριν από έτη)	Υπο- τροπές	a/a							
1.	45	3	2	11.	43	2	3		1.	63	7	4	69	16.	5	2
2.	44	4	1	12.	45	4	5		2.	55	4	3	65	17.	1	1
3.	45	3	2	13.	43	1	3		3.	67	12	5	54	18.	1	1
4.	41	2	1	14.	39	2	1		4.	52	6	3	65	19.	4	3
5.	40	1	3	15.	40	2	2		5.	68	11	4	61	20.	20	1
6.	40	6	2	16.	39	4	2		6.	52	8	3	65	21.	10	3
7.	42	7	4	17.	43	3	1		7.	51	5	1	64	22.	10	4
8.	38	1	2	18.	44	1	1		8.	56	3	3	65	23.	10	4
9.	44	2	3	19.	39	6	2		9.	64	14	4	66	24.	1	1
10.	40	1	2	20.	41	4	3		10.	59	8	4	66	25.	1	1
M±SD	—	—	—	—	—	3,0±1,8	2,2±1,0	—	11.	62	7	3	62	26.	2	2
—	—	—	—	—	—	—	—	—	12.	65	3	3	60	27.	7	4
—	—	—	—	—	—	—	—	—	13.	56	13	5	62	28.	8	5
—	—	—	—	—	—	—	—	—	14.	54	4	3	58	29.	4	3
—	—	—	—	—	—	—	—	—	15.	64	6	1	64	30.	7	4
M±SD	—	—	—	—	—	—	—	—	M±SD	—	—	—	—	6,7±4,4	2,9±1,3	

** Οι ασθενείς της B1 Ομάδας Νο 10 και της B2 Ομάδας Νο 6 είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με προπυλθειουρακίλη και προπρανολόλη. Οι υπόλοιποι ασθενείς της Ομάδας B είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγωγα της ιψιδαζόλης.

Πίνακας 3. Έπι από την αρχή της νG ή από τη διαπίστωση της πνG και υποτροπές στις δύο ομάδες

	Έπι από την αρχή της νG ή από τη διαπίστωση της πνG	Υποτροπές
Ομάδα A	10,35±6,7	3,1±1,6
Ομάδα B	5,2±4,0	2,6±1,2

**Εικόνα 2.** Νόσος Graves, σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με το σπινθηρογράφο. Α: διάχυτη βρογχοκήλη. Β: πολυοζύδης βρογχοκήλη.

Στους Πίνακες 4, 5, 6 και 7 παρουσιάζονται τα εργαστηριακά, κλινικά και σπινθηρογραφικά ευρήματα των ασθενών των Υποομάδων A1, A2, B1 και B2 και ιδιαίτερα η παρουσία ή όχι εξοφθάλμου.

Πίνακας 4. Εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα των ασθενών της Υποομάδας A1

α/α	Εργαστηριακά ευρήματα						Κλινικά ευρήματα	
	FT3 pmol/l	FT4 pmol/l	TSH mU/l	AbTG mU/l	AbTPO mU/l	AbTSRH U/l	K.E	Εξόφθαλμος
1.	11,00	30,30	0,07	200	105	6,7	++	Όχι
2.	8,00	27,00	0,25	38	700	0,9	+	»
3.	9,90	25,80	—	1,96	1653	0,69	+	Ναι
4.	—	25,00	0,05	350	47,4	41	++	»
5.	9,80	16,20	0,01	1,96	293	5,6	++	»
6.	16,10	39,80	0,01	—	—	—	+	»
7.	29,00	—	0,03	196,3	609,3	79	+	Όχι
8.	9,00	26,80	0,08	383		35,7	+	»
9.	10,50	25,20	0,20	—	—	—	+	Ναι
10.	11,20	25,00	0,09	2000	1492,5	33,4	+	Όχι

*Ο πέμπτος ασθενής παρουσιάζε προέχοντα όζο στο δεξιό λοβό.

Πίνακας 5. Εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα των ασθενών της Υποομάδας A2

α/α	Εργαστηριακά ευρήματα						Κλινικά ευρήματα	
	FT3 pmol/l	FT4 pmol/l	TSH mU/l	AbTG mU/l	AbTPO mU/l	AbTSRH U/l	K.E	Εξόφθαλμος
1.	8,80	24,70	0,90	397	697	3,8	+	Όχι
2.	11,60	31,20	0,02	83,8	432	10,2	+	»
3.	26,40	—	0,01	426	4044	11,1	+	Ναι
4.	—	38,90	0,10	566	3000	12,8	+	»
5.	9,80	22,00	0,30	282	913	10,6	+	Όχι
6.	16,40	25,20	0,03	628,7	4798	18,4	++	Ναι
7.	9,70	20,50	0,05	61	—	26,8	++	Όχι
8.	24,80	45,20	—	3000	1156	54,6	+	»
9.	8,80	23,10	0,04	68	1260	4,7	+	»
10.	8,50	22,00	0,90	110	185	0,9	++	Ναι

* Ο έκτος ασθενής παρουσιάζε πολυοζώδες κολόβωμα και ο έβδομος, προέχοντα όζο του θυρεοειδή αδένα.

Πίνακας 6. Εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα των ασθενών της Υποομάδας B1

α/α	Εργαστηριακά ευρήματα						Κλινικά ευρήματα	
	FT3 pmol/l	FT4 pmol/l	TSH mU/l	AbTG mU/l	AbTPO mU/l	AbTSRH U/l	K.E	Εξόφθαλμος
1	21,50	—	0,07	172,5	14,9	39,95	++	Όχι
2	16,10	39,80	0,01		210	8,5	++	»
3	8,00	25,00	0,20	130	577	15,8	+	Ναι
4	8,70	26,00	0,07		150	15	++	Όχι
5	8,00	21,00	0,06	95,5	34	9	+	»
6	10,00	25,00	0,20	1,1	79,3	22,5	++	»
7	9,00	30,70	0,09	11,6	14,9	2,5	+	Ναι
8	19,00	—	0,04	—	—	—	—	»
9	13,00	25,70	0,32	381	14,9	19,3	+	Όχι
10	14,80	32,30	0,28	59	14,9	21,4	+	Ναι
11	11,80	46,30	0,03	29,8	14,9	15,1	++	Όχι
12	12,50	31,30	0,03	14,8	5,9	8,2	++	»
13	11,90	52,70	0,08	1,96	—	8,5	+	»
14	11,00	24,80	0,08	383	—	35,7	+	Όχι
15	8,30	28,20	0,16	28	257,5	5,1	+	»
16	—	22,00	0,06	303	278	31,5	+	Ναι
17	8,90	47,80	0,10	91	860	—	++	Όχι
18	8,20	35,00	0,02	11,5	156	14,9	+	»
19	12,80	46,00	0,02	301	235	7,7	++	»
20	7,50	25,50	0,26	19,6	14,9	4,3	+	»

Πίνακας 7. Εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα των ασθενών της Υποομάδας B2

α/α	Εργαστηριακά ευρήματα						Κλινικά ευρήματα	
	FT3 pmol/l	FT4 pmol/l	TSH μIU/ml	AbTG μIU/ml	AbTPO μIU/ml	AbTSHR U/l	K.E	Εξόφθαλμος
1	9,5	28,4	0,30	60	14,9	22,6	+	Όχι
2	16,3	37,4	0,35	0,9	324	0,69	++	Ναι
3	32,5	58,0	0,04	957	547	10	+	Όχι
4	9,4	30,7	0,09	11,6	14,9	0,69	+	Ναι
5	10,3	22,9	0,30	25	14,9	27,5	+	Όχι
6	9,8	28,0	0,08	38,4	333	4,5	+	»
7	18,4	35,0	0,10	213	493	8,6	++	»
8	–	65,9	0,07	188	14,7	5,2	+	»
9	8,3	27,0	0,04	10	13,8	2,3	+	»
10	9,4	30,6	0,30	42	200	–	++	»
11	10,2	24,6	0,21	171	98,4	0,69	+	»
12	8,9	20,8	0,30	412	75,1	0,69	+	»
13	–	39,2	0,08	827	174	52,9	+	Ναι
14	32,4	–	0,02	17,8	83,7	24,5	+	Όχι
15	11,0	38,9	0,11	138	142,5	15,1	++	»
16	11,2	28,8	0,02	14,7	14,9	40,9	++	Ναι
17	8,6	23,0	0,16	–	–	–	++	Όχι
18	12,0	28,4	0,02	244	892	33,8	++	»
19	8,6	31,4	0,05	175	–	1,4	+	»
20	10,2	16,2	0,30	27,3	14,9	5,6	++	»
21	9,8	48,4	0,02	5,7	–	8	++	»
22	11,0	27,0	0,90	–	–	–	++	»
23	9,7	22,0	0,30	4,4	31,3	0,69	+	»
24	9,3	36,5	0,03	0,1	14,9	0,69	+	»
25	3,5	26,5	0,10	28,8	25,7	0,69	+	»
26	32,0	58,0	0,04	957	547	10	+	»
27	9,4	39,0	0,03	1,8	98	0,69	++	»
28	13,3	36,6	0,05	–	–	–	++	Ναι
29	–	29,0	2,10	4,2	20	0,69	+	Όχι
30	9,2	–	0,08	1,96	222	0,69	+	»

Στους Πίνακες 4-7 υποδηλώνονται οι εξής εργαστηριακές τιμές και οι εξής συμβολισμοί:

FT3: ελεύθερη τριαδιοθυρονίνη, FT4: ελεύθερη θυροξίνη, TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, AbTg: αντισώματα κατά της θυρεοσφαρίνης, AbTPO: αντισώματα κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, AbTSH: αντισώματα TSH, K.E: κλινικά ευρήματα, Π.Β: πολυυζώδης βρογχοκήλη, ΟΔΛ: όζος δεξιού λοβού. Οι φυσιολογικές τιμές των ορμονών που εξετάσηκαν είναι: FT3: 3,5-8,5 pmol/l, FT4: 11-25 pmol/l, TSH: 0,3-4 mU/l και των αντισωμάτων είναι: AbTG: 0-30 mU/l φυσιολογικά, 30-60 mU/l αμφίβολα, AbTPO: 0-100 mU/l, AbTSH: 0-15 mU/l.

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται η συχνότητα ανεύρεσης αυξημένων αντισωμάτων AbTG, AbTPO και AbTSHR στο σύνολο των ασθενών των Ομάδων Α και Β.

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και η σταθερή απόκλιση αυτών των θυρεοειδικών αντισωμάτων συγκριτικά στις Υποομάδες A1 προς A2 και B1 προς B2, καθώς και ο στατιστικός τους έλεγχος μέσω του μη παραμετρικού δείκτη Mann-Whitney. Στατιστικά σημεία διαφορών προκύπτουν όταν ο δείκτης P είναι < 0,05.

Αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης μη φυσιολογικών τιμών αντισωμάτων AbTG, AbTPO και AbTSHR και μάλιστα με πολύ υψηλότερες τιμές υπήρχαν στην Ομάδα Α σε σχέση με την Ομάδα Β (Πίν. 8 και 10) και στις Υποομάδες A1, A2 σε σχέση με τις αντίστοιχες Υποομάδες B1, B2 (Πίν. 9). Η διαφορά αυτή ήταν σημαντική για τα AbTPO μεταξύ των Υποομάδων A1 προς B1 και A2 προς B2, ενώ για τα AbTG ήταν σημαντι-

κή μόνο μεταξύ των Υποομάδων B1 προς B2. Διαφορές στις ορμόνες δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των Ομάδων ή μεταξύ των Υποομάδων, όπως και διαφορές στον κλινικό δείκτη ή στην ύπαρξη εξόφθαλμου.

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές, η σταθερή απόκλιση και ο δείκτης P για τις διαφορές των ορμονών FT3, FT4 και TSH μεταξύ των Ομάδων Α και Β.

Πίνακας 8. Συχνότητα αυξημένων αντισωμάτων στις Ομάδες Α και Β των εξετασθέντων ασθενών

Ομάδες	AbTG	AbTPO	AbTSHR
A	63%-90%	86%-100%	30%-50%
B	37%-59%	40%-47%	23%-44%

Πίνακας 9. Οι μέσες τιμές, η σταθερή απόκλιση ($M \pm SD$) και στατιστικές διαφορές (P) στις τιμές των αντισωμάτων AbTG, AbTPO και AbTSR μεταξύ των Υπομάδων A1 – A2 και B1 – B2, όπως εξετάστηκαν μέσω του μη παραμετρικού δείκτη Mann-Whitney. Στατιστικά σημεία διαφορών θεωρήθηκαν εκείνα, στα οποία ο δείκτης P ήταν $< 0,05$

Υπομάδες και P	AbTG	AbTPO	AbTSR
Υπομάδα A1	396 ± 665	700 ± 644	25 ± 27
Υπομάδα A2	120 ± 137	171 ± 234	15 ± 11
P	= 0,31	= 0,01	= 0,89
Υπομάδα B1	562 ± 882	1832 ± 1682	$15,4 \pm 15,7$
Υπομάδα B2	169 ± 287	176 ± 229	$10,7 \pm 14,4$
P	= 0,007	< 0,001	= 0,09

Πίνακας 10. Στατιστικός έλεγχος των τιμών των θυρεοειδικών ορμονών και των αντισωμάτων μέσω του μη παραμετρικού δείκτη Mann-Whitney για $P < 0,05$

	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση) Ομάδα A	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση) Ομάδα B	Στατιστικός δείκτης συσχέτισης (P)
FT ₃	12,9 (7,80)	11,5 (9,3)	0,276
FT ₄	28,0 (13,8)	33,2 (15,0)	0,188
TSH	0,59 (0,37)	0,29 (0,5)	0,967
	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση) Ομάδα A	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση) Ομάδα B	Στατιστικός δείκτης συσχέτισης (P)
AbTG	488,5 (775,2)	150,2 (239,5)	0,007
AbTPO	1336 (1418)	173,6 (228,0)	< 0,001
AbTSR	19,82 (21,56)	12,57 (13,18)	0,171

Συζήτηση

Όπως είναι γνωστό, η vG ως αυτοάνοση πάθηση χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων και αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων κατά των αντιγόνων του αδένα [1,2]. Η ανεύρεση αυξημένων αντισωμάτων στην εργασία αυτή συντίθεται παρακάτω στα πλαίσια της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορά την vG. Τα αντισώματα κατά της TG ανικενύονται αυξημένα με συχνότητα 87%-89% επί των ασθενών με vG [5]. Στην παρούσα εργασία η συχνότητα ανεύρεσης αυξημένων τιμών AbTG ήταν στην Ομάδα Α περίπου όμοια με τα αναφερόμενα παραπάνω 63%-90%, ενώ στην Ομάδα Β ήταν πολύ λιγότερη, 37%-59%. Ισως το μεγαλύτερο αυτό ποσοστό και οι υψηλότερες τιμές των AbTG στην Ομάδα Α και τις Υπομάδες της μπορεί να έχει σχέση με τη σαφώς μεγαλύτερη διάρκεια της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής στην ομάδα αυτή [1]. Μάλιστα η αύξηση αυτή ήταν σημαντική μεταξύ των Υπομάδων A2 και B2 (Πίν. 10). Όσον αφορά την κλινική σημασία των αντισωμάτων AbTG, οι σχετικές απόψεις είναι αντικρουόμενες [6]. Τα AbTPO αυτοαντισώματα ανικενύονται σε ποσοστό 66%-89% των ασθενών με vG. Τα αντισώματα αυτά μπορούν να ενεργοποιούνται *in vitro* την πρόσδεση του συμπληρώματος και να προσβάλουν τα θυρεοειδικά κύτταρα μέσω ενός κυτταροτοξικού μπχανισμού των κυττάρων φονέων – natural killer cells [7-12]. Τα ευρήματά μας έδειξαν και εδώ ότι οι ασθενείς της Ομάδας Α παρουσιάζουν σε περίπου διπλάσια συχνότητα αυξημένους τίτλους AbTPO αυτοαντισωμάτων, αλλά και σε σαφώς υψηλότερα επίπεδα ως προς τους ασθενείς της Β. Μάλιστα η αύξηση αυτή μεταξύ των Υπομάδων A1 και B1 και A2 και B2 ήταν σημαντική. Τα AbTPO είναι τα πιο χαρακτηριστικά αντισώματα της vG και η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισής τους στην Ομάδα Β, αλλά και οι πολύ υψηλότερες τιμές αυτών, μπορεί να σχετίζονται, όπως και στα AbTG, με την πολύ μακρότερη διάρκεια της vG πριν εμφανιστεί η πνG και ιδιαίτερα με τους διάφορους τρόπους θεραπευτικής αντιμετώπισης της πάθησης στους ασθενείς αυτούς [1,13].

Τα αντισώματα έναντι του TSHR (θιεγερτικά και κατασταλτικά) που, όπως αναφέρεται, είναι παρόντα σε ποσοστό 70%-90% των ασθενών με vG, έχουν σχέση με την εμφάνιση της vG [2]. Στους δικούς μας ασθενείς η συχνότητα ανεύρεσής των ήταν

πολύ μικρότερη και δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά τα επίπεδα των παθολογικά αυξημένων τιμών τους στις Ομάδες Α και Β, ούτε στις Υπομάδες A1, A2 προς τις B1, B2. Θεωρείται ότι η αντιθυρεοειδική αγωγή των ασθενών μειώνει κατά 53%-72% τα επίπεδα των AbTSR, χωρίς να σχετίζεται με τη δόση του θεραπευτικού φαρμάκου [14,15] και οι ασθενείς μας είχαν διακόψει την αντιθυρεοειδική τους αγωγή μόνο προ 10ημέρου περίπου. Σχετική είναι η άποψη ότι, όπως παρατηρήθηκε σε καλλιέργειες θυρεοειδικών κυττάρων, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα μειώνουν την έκκριση ενδιάμεσων φλεγμονωδών παραγόντων, καθώς και τη διάθιση του αδένα από τα T-λεμφοκύτταρα [1,13].

Οσον αφορά την παρουσία εξοφθάλμου δεν παρουσιάζεται διαφορά, μεταξύ των Ομάδων Α και Β, αλλά και μεταξύ των Υπομάδων A1 και A2 προς B1 και B2.

Συμπερασματικά, η πνG ως προς την vG: α) Δεν παρουσιάζει διαφορές ως προς τις θυρεοειδικές ορμόνες, την TSH, τον κλινικό διαγνωστικό δείκτη ή τη συχνότητα του εξόφθαλμου, προφανώς λόγω της ποικιλίας της υπερθυρεοειδικής κατάστασης των ασθενών αυτών. β) Παρουσιάζει σε μεγαλύτερη ποσοστιαία συχνότητα μη φυσιολογικές τιμές AbTPO, AbTG και AbTSR. γ) Παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές της AbTPO τόσο για τις Ομάδες όσο και τις Υπομάδες που συγκρίθηκαν, ενώ οι στατιστικά αυξημένες τιμές της AbTG παρατηρούνται μόνο στις Υπομάδες A2 προς B2 και δ) Η πνG εμφανίζεται όψιμα και βέβαια έχει περισσότερες υποτροπές. Τα ευρήματα αυτά συνυγορούν στο ότι η πνG αποτελεί μια όψιμη μορφή εξέλιξης της vG. Ενδείκνυται περαιτέρω μελέτη ομάδων με πνG και vG των δύο φύλων με παρόμοια διάρκεια νόσου, με ιστολογική εξέταση της βρογχοκίλης και με μελέτη της ιωδοπενίας των ασθενών αυτών.

Ευχαριστίες: Ευχαριστίες οφείλουμε στον ιατρό κ. Σωτήριο Βεράνη και στον ενδοκρινολόγο κ. Γεώργιο Πολυζούλη για τη συνεργασία τους για την ολοκλήρωση της βρογχοκίλης.

Βιβλιογραφία

1. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenetic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 3-11.

2. Carayanniotis G, Rao V. Searching for pathogenic epitopes in thyroglobulin: parameters and caveats. *Immunol Today* 1997; 18: 83-88.
3. Dremier S, Coppee F, Delange F, et al. Thyroid autonomy: Mechanism and clinical effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4187-4193.
4. Dillmann WH. The thyroid. In: Goldman L and Ausiello D editors, *Cecil Textbook of Medicine* 22nd edn, Saunders Co Philadelphia PA, USA, 2005; 1391-1411.
5. Crooks J, Murray JPC, Wayne EJ. Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Quart J Med* 1959; 28: 211-215.
6. Prabhakar BS, Fan JL, Seetharamaiah GS. Thyrotropin-receptor-mediated diseases: a paradigm for receptor autoimmunity. *Immunol Today* 1997; 18: 437-442.
7. Benker G, Vitti P, Kahaly J, et al. Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Group. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 257-263.
8. Thrall JH, Ziessman HA editors. *Nuclear medicine: the requisites*, 2th edn Mosby New York, 2001.
9. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 98-102.
10. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2986-2993.
11. Paunkovic ND, Paunkovic JA. Autonomous functioning nodule and Graves' disease.(abstr) 12th International thyroid congress, Kyoto. *Endocrine J* 2000; 148 (47suppl): P171.
12. Paunkovic ND, Paunkovic JA. Associated Graves' disease and Plummer's disease. *Hell J Nucl Med* 2003; 6: 44-47.
13. Weetman A. The immunomodulatory effect of antithyroid drugs. *Thyroid* 1994; 4: 145-146.
14. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization and response to treatment. *Thyroid* 1998; 8: 571-576.
15. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization and response to treatment. *Thyroid* 1998; 8: 647-652.



Original Article

Clinical and laboratory findings in Graves' multinodular type disease

**Philip Grammaticos, Olga Vasiliou,
Emmanuel Papanastasiou, Georgios Gerasimou,
Vasilios Balaris, Rousis Alexandris,
Georgios Liaros, Eleni Dedousi**

Abstract

Graves' disease (GD) is an autoimmune thyroid disease characterized among other findings by diffuse goiter. It is possible in GD to find a multinodular goiter (mGD). Are they two different diseases that coexist, or do we have a multinodular type of GD. Questions arise as for the time that this mGD appears in the process of GD and also, as for the clinical and laboratory characteristics of mGD. To answer these questions, we have studied retrospectively and randomly from the archives of the Department of Nuclear Medicine of AHEPA University Hospital, from 2000-2004, 20 female patients with multinodular type of GD (Group A) as first diagnosed by us and 50 female patients with diffuse type of GD (Group B) of

about the same age. Patients with mGD had been examined before by us and their GD was documented. No other cause for exophthalmus except GD was found. Patients with any other additional disease were excluded from the study. All patients had 7-10 signs of hyperthyroidism (thyroid index). Many of the patients after the present study were given ^{131}I therapeutically. These groups were divided in subgroups of pre-menopausal and menopausal women (A1, B1 and A2, B2 respectively). The mean age of our patients in Groups A and B were 46 and 50 years with a range of 25-65 and 38-69 years respectively. Serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibodies (AbTPO), antithyroglobulin antibodies (AbTG) and anti receptors of thyroid stimulating hormone antibodies (AbT-SHR) were tested in all subjects studied by radioimmunoassays (RIA) or radioimmunometric assays (IRMA). All patients were under antithyroid treatment interrupted for about 10 days before the thyroid scan. Thyroid scintiscan was performed 24 h after oral intake of 1.8 MBq of ^{131}I . Clinical findings were evaluated by a clinical index of hyperthyroidism as modified by us. The time that the mGD appeared since the beginning of GD and the time the GD started were also studied. Our findings were as follows: A mean time of 10.35 ± 6.7 years had elapsed from the start of GD till mGD was first diagnosed by us. A mean time of 3.1 ± 1.6 years had elapsed after the start of the GD till patients of Group B were examined in this study. No difference in the values of FT3, FT4 and TSH between the two Groups or the Subgroups was found as expected because the clinical status of the patients varied. AbTG, AbTPO and AbT-SHR were found in a much higher incidence and in higher values in Group A versus Group B ($P=0.007$ and 0.001 respectively) and in Subgroups A1, A2 versus B1 and B2 respectively. This increase was significant for AbTG and AbTPO in A2 versus B2 Subgroups and also for AbTPO in A1 versus B1 Subgroups ($P=0.007$, $=0.001$ and 0.014 respectively). We were unable to find a similar work in the literature. In conclusion, we suggest that mGD as compared to GD: a) develops late in GD and thus patients have more relapses, b) has a higher incidence of abnormal values of AbTPO, AbTG and AbT-SHR, c) has significantly higher values of AbTPO and less of AbTG than GD and d) Thyroid hormones, clinical index of hyperthyroidism and the incidence of exophthalmos do not differ. Based on the above, we suggest that mGD is a late evolutionary type of GD. The study of patients of both sexes having GD of the same duration as mGD, the study of iodine metabolism and of thyroid gland pathology in these patients, is needed.

Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 53-59

Keywords: Multinodular Graves' disease – Clinical findings – Laboratory findings – Multinodular Graves' disease before menopause-after menopause

Correspondence address:

Olga Vasiliou, Al. Fleming 10, Kalamaria,
551 33 Thessaloniki, Macedonia, Greece,
E-mail: olvasiliou@acn.gr

Received: 27 January 2006

Accepted revised: 27 March 2006