

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Ν.ΑΝΤΩΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΧ. ΡΙΖΟΥΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ - ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2008



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7318/1

Ημερ. Εισ.: 30-07-2009

Δωρεά:

Ταξιθετικός Κωδικός: Δ

611.44

ΡΙΖ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083637



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Ν.ΑΝΤΩΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΧ. ΡΙΖΟΥΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ - ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2008

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Γεώργιος Αντωνακόπουλος, Καθηγητής Ανατομικής, Ιστολογίας και
Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δημήτριος Αρβανίτης, Καθηγητής Ανατομικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γεώργιος Κουκούλης, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δημήτριος Αρβανίτης, Καθηγητής Ανατομικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γεώργιος Κουκούλης, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Κων/νος Χατζηθεοφίλου, Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γεώργιος Αντωνακόπουλος, Καθηγητής Ανατομικής, Ιστολογίας και
Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ευάγγελος Αθανασίου, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Μαρία Ιωάννου, Λέκτορας Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Μάρκος Σγάτζος, Λέκτορας Ανατομικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

στον Καθηγητή Γεώργιο Αντωνακόπουλο

στους γονείς μου

στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ.1-4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	σελ.5-16
ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	σελ.17-40
ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	σελ.41-49
ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	σελ.50-61
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΛΗΨΕΩΣ ΥΛΙΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ ΔΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΕΩΣ	σελ.62-84
ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΡΩΣΕΙΣ ΥΛΙΚΟΥ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	σελ.85-94
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	σελ.95-96
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	σελ.97-100
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ.101-116
ΕΙΚΟΝΕΣ	σελ.117-128
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.129-130
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ.131-134
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 135-137
SUMMARY	σελ.138-140
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.141-154

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο θυρεοειδής αδένας εντοπίζεται στον τράχηλο και εκκρίνει τις ορμόνες θυροξίνη, τριϊωδοθυρονίνη και καλσιτονίνη. Οι ορμόνες αυτές ασκούν ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και στο σύνολο σχεδόν των μεταβολικών λειτουργιών, σε όλη την υπόλοιπη ζωή του ανθρώπου. Η θυροξίνη εκκρίνεται από τον θυρεοειδή αδένα ενώ το μεγαλύτερο μέρος της τριϊωδοθυρονίνης παράγεται στους περιφερικούς ιστούς, κατά την αποϊωδίωση της θυροξίνης. Ο θυρεοειδής αδένας διαφέρει από τους υπόλοιπους αδένες στο ότι χρησιμοποιεί ιώδιο για τη σύνθεση των ορμονών του και στο ότι εναποθηκεύει μεγάλες ποσότητες ορμονών τις οποίες εκκρίνει αναλόγως με τις ανάγκες του οργανισμού.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική των θυρεοειδοπαθειών αποσκοπούν αφενός μεν στην αιτιολογική διάγνωση της υποκειμένης παθήσεως, αφετέρου δε στην εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας ή απλούστερα στο πόσο θυροξίνη παράγεται. Οι εξετάσεις που διατίθενται σήμερα για τη μελέτη των θυρεοειδοπαθειών αφορούν: 1) την μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών (T4, f T4, T3, f T3, Tg) στο αίμα, 2) την δοκιμασία προσλήψεως ραδιενεργού ιωδίου I-131, 3) την απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένος με σπινθηρογράφημα, 4) την απεικόνισή του με υπερηχογράφημα και 5) την βιοψία του θυρεοειδούς αδένος δια λεπτής βελόνης.

Η κυτταρολογική εξέταση του αναρροφήματος, που λαμβάνεται κατόπιν παρακεντήσεως του θυρεοειδούς αδένος με λεπτή βελόνη, έχει γενικευτεί τα τελευταία χρόνια και αποτελεί τη βασική εξεταστική μέθοδο του ψυχρού όζου του θυρεοειδούς αδένος. Στις μέρες μας η μέθοδος εφαρμόζεται ως η κύρια μέθοδος επιλογής των προς επέμβαση ασθενών. Είναι απλή, εύχρηστη, οικονομική και διενεργείται χωρίς τοπική αναισθησία, σε συνθήκες εξωτερικού ιατρείου.

Τα μακροφάγα κύτταρα προέρχονται από τα μονοκύτταρα, τα πλέον ευμεγέθη από τα κυκλοφορούντα κύτταρα του αίματος, τα οποία εισερχόμενα σε χώρους του συνδετικού ιστού μετονομάζονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα κύτταρα φαγοκυτταρώνουν ανεπιθύμητα σωματίδια, παράγουν τις απαραίτητες κυτταροκίνες για τις φλεγμονώδεις και τις ανοσιακές αντιδράσεις, καθώς επίσης συνενούμενα δύο ή περισσότερα μαζί, σχηματίζουν πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα.

Στην ημέτερη εργασία, τα μακροφάγα κύτταρα (και ειδικότερα τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα) του θυρεοειδούς αδένος μελετώνται εκτεταμένα, με βάση

τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών επιχρισμάτων που λαμβάνονται κατά τη διενέργεια αναρροφητικής βιοψίας του θυρεοειδούς αδένος δια λεπτής βελόνης (FNA). Τα αποτελέσματα των επιχρισμάτων και δη η εύρεση πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων στο θυρεοειδή αδένος σχετίζονται με την ιστολογική εικόνα και τη λειτουργική κατάσταση του θυρεοειδούς αδένος στον εκάστοτε ασθενή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ιστολογίας και Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κων Γεώργιο Αντωνικόπουλο για την επιλογή και την ανάθεση σε μένα του θέματος καθώς και για τις πολύτιμες υποδείξεις του, με την ιδιότητα του επιβλέποντος Καθηγητή, κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου. Συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωσή της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ανατομικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κων Δημήτριο Αρβανίτη καθώς και τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κων Γεώργιο Κουκούλη, μέλη της Τριμελούς Επιτροπής.

Για την ουσιαστική συμβολή τους στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής του Β΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κων Ιωάννη Παναγιωτίδη, ο οποίος με βοήθησε στην αξιολόγηση των δειγμάτων, καθώς επίσης τον Καθηγητή Κυτταρολογίας των Ιατρικών Εργαστηρίων Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης κων Αναστάσιο Βαρθολομαίο και την Καθηγήτρια Κυτταρολογίας των Ιατρικών Εργαστηρίων Τ.Ε.Ι. Λάρισας κων Βασιλική Φίκα, οι οποίοι με βοήθησαν καθοριστικά με τις ουσιαστικές παρατηρήσεις τους.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ασθενείς που χάρη στην ανιδιοτελή συμμετοχή τους κατέστη δυνατή η πραγματοποίηση αυτής της έρευνας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Ο θυρεοειδής είναι από τους μεγαλύτερους ενδοκρινείς αδένες, αποτελείται δε από δύο λοβούς, οι οποίοι περιβάλλονται από κάψα. Οι λοβοί συνδέονται

μεταξύ τους με λεπτότερη ζώνη ιστού, τον ισθμό, ο οποίος βρίσκεται κάτωθεν του κρικοειδούς χόνδρου. Από τον ισθμό, στο 40% των ατόμων, εκπορεύεται ο πυραμοειδής λοβός, ο οποίος εντοπίζεται επί της μέσης γραμμής και εκτείνεται προς τα άνω μέχρι το υοειδές οστόν, υποδηλώνοντας έτσι την εμβρυϊκή οδό διαπλάσεως του θυρεοειδούς αδένος. Ο καθένας από τους δύο λοβούς έχει μήκος περίπου 5 εκ., πλάτος 3-4 εκ. και προσθιοπισθία διάμετρο 2-3 εκ. Ο δεξιός λοβός είναι μεγαλύτερος, πιο αγγειοβριθής, συνήθως δε διογκώνεται περισσότερο σε παθήσεις στις οποίες παρατηρείται διάχυτη διόγκωση.

Στους υγιείς ενήλικες ο θυρεοειδής αδένος έχει βάρος 15-20 gr. Στα φυσιολογικά άτομα ο όγκος του αδένος ποικίλλει από 10 έως 30 ml, είναι δε ελαφρώς μεγαλύτερος στους άνδρες και τείνει να αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου. Σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί ο θυρεοειδής αδένος να διογκωθεί ώστε να φθάσει σε βάρος τα αρκετές εκατοντάδες γραμμάρια.

Ο θυρεοειδής αδένος, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν είναι ψηλαφητός. Εντοπίζεται στο κατώτερο τμήμα του τραχήλου, μπροστά και εκατέρωθεν των ανωτάτων ημικρικών της τραχείας. Το μεγαλύτερο μέρος της προσθίας επιφανείας του θυρεοειδούς καλύπτεται από τους στερνοϋοειδείς, τους στερνοθυρεοειδείς και τους στερνοκλειδομαστοειδείς μυς, ενώ στην οπισθία επιφάνειά του κατασκηνώνουν οι παραθυρεοειδείς αδένες, εισέρχονται δε τα κυριότερα αγγεία και νεύρα του. Κατά την ψηλάφησή του πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι: 1) καθώς οι δύο λοβοί καλύπτονται από τους στερνοϋοειδείς και τους στερνοθυρεοειδείς μύες, η διόγκωση του θυρεοειδούς αδένος προς τα πάνω περιορίζεται από την πρόσφυση του στερνοθυρεοειδούς μύος στο θυρεοειδή χόνδρο, αλλά μπορεί να επεκταθεί κάτωθεν του στερνοκλειδομαστοειδούς

μυός. 2) Ο θυρεοειδής αδένας κινείται προς τα πάνω μαζί με το λάρυγγα, κατά την κατάποση. 3) Ο κρικοειδής χόνδρος χρησιμεύει ως ορόσημο του ισθμού. [Σμπαρούνης Χ. 1990].

Ο αδένας αιματώνεται αμφοτεροπλεύρως από την άνω θυρεοειδική αρτηρία, κλάδο της έξω καρωτίδος αρτηρίας και την κάτω θυρεοειδική αρτηρία, κλάδο της υποκλειδίου αρτηρίας. Η αιμάτωσή του είναι μεγάλη και υπολογίζεται σε 4-6 ml/min/g, υπερβαίνουσα και αυτή του νεφρού (3 ml/min/g). Στη διάχυτη τοξική βρογχοκήλη, η αιμάτωσή του μπορεί να φθάσει έως και το 1 l/min.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Η εμβρυϊκή καταβολή του θυρεοειδούς αδένα πρωτοεμφανίζεται στα τέλη της τέταρτης εμβρυϊκής εβδομάδας υπό την μορφή μιας επιθηλιακής εγκόλπωσης στο έδαφος του αρχέγονου φάρυγγα. Ακολούθως ο θυρεοειδής κατέρχεται έμπροσθεν του φαρυγγικού σωλήνα ως δίλοβος σχηματισμός. Κατά τη διάρκεια της μετανάστευσής του, ο αδένας παραμένει συνδεδεμένος με τη γλώσσα μέσω ενός στενού διαύλου, που ονομάζεται θυρεογλωσσικός πόρος (thyroglossal duct). Ο πόρος αυτός στη συνέχεια ατροφεί και τελικώς εξαφανίζεται.

Στα τέλη της πέμπτης εβδομάδας ο θυρεογλωσσικός πόρος κατακερματίζεται, ο δε ανεξάρτητος πλέον θυρεοειδής αδένας αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς, οι οποίοι συνδέονται μεταξύ των μέσω ενός σαφώς διαγραφόμενου ισθμού. [Larsen W. 2004].

Καθώς το έμβρυο μεγαλώνει, ο θυρεοειδής αδένας συνεχίζει την κάθοδό του έμπροσθεν του υοειδούς οστού και των λαρυγγικών χόνδρων. Κατά την έβδομη εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο αδένας φτάνει στην τελική του θέση μπροστά από την τραχεία. Εν τω μεταξύ έχει αποκτήσει τους δύο πλάγιους λοβούς και τον κεντρικώς κείμενο ισθμό.

Μελέτες της ικανότητας του θυρεοειδούς αδένου του πρώιμου εμβρύου, να ενσωματώνει ιώδιο σε θυρεοειδικές ορμόνες και να εκκρίνει αυτές τις ορμόνες στην κυκλοφορία, έδειξαν ότι στα ανθρώπινα έμβρυα ο εν λόγω αδένας αρχίζει να λειτουργεί ήδη από τη 10^η – 12^η εβδομάδα, οπότε και εμφανίζονται τα πρώτα περιέχοντα κολλοειδές θυλάκια.

Σε οποιοδήποτε σημείο της καθοδικής πορείας του θυρεοειδούς αδένου μπορεί να εμφανιστεί θυρεογλωσσική κύστη (thyroglossal cyst), πάντοτε όμως θα εντοπίζεται ακριβώς επί της μέσης γραμμής του τραχήλου ή πλησίον αυτής. Όπως δηλώνει και το όνομά της, η θυρεογλωσσική κύστη αποτελεί κυστικό υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου. Αν και στο 50% περίπου των περιπτώσεων εντοπίζεται κοντά ή ακριβώς κάτω από το σώμα του υοειδούς οστού, μπορεί επίσης να εντοπίζεται στη βάση της γλώσσας ή κοντά στον θυρεοειδή χόνδρο. Αρκετά συχνά η θυρεογλωσσική κύστη επικοινωνεί με το εξωτερικό περιβάλλον μέσω μιας θυρεογλωσσικής αναστόμωσης.

Τέτοια αναστόμωση μπορεί να προκύψει δευτεροπαθώς μετά από ρήξη της κύστης, μπορεί όμως να είναι ήδη εμφανής κατά τη γέννηση.

Έκτοπος θυρεοειδικός ιστός είναι δυνατόν να διαπιστωθεί σε οποιοδήποτε σημείο της καθόδου του θυρεοειδούς αδένου. Συνήθως εντοπίζεται στη βάση της γλώσσας και υπόκειται στις ίδιες νόσους από τις οποίες μπορεί να νοσήσει και ο φυσιολογικός θυρεοειδικός ιστός [Sadler 1990].

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Ο θυρεοειδής αδένος προέρχεται από το ενδόδερμα του ανωτέρου τμήματος του πεπτικού σωλήνα. Η λειτουργία του συνίσταται στη σύνθεση της θυροξίνης (T4) καθώς επίσης της τριϊωδοθυρονίνης (T3), ορμονών οι οποίες εντείνουν τον ρυθμό του μεταβολισμού.

Ο θυρεοειδής αδένος εντοπίζεται στον τράχηλο αμέσως υπό τον λάρυγγα, μπροστά από τη συμβολή του θυρεοειδούς με τον κρικοειδή χόνδρο. Αποτελείται από δύο λοβούς, τον αριστερό και τον δεξιό, οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους μέσω του ισθμού. Σε μερικούς ανθρώπους ο αδένος διαθέτει έναν επιπρόσθετο πυραμοειδή λοβό, ο οποίος ακολουθεί ανιούσα πορεία εκφυόμενος από το αριστερό μέρος του ισθμού. Ο πυραμοειδής λοβός αποτελεί εμβρυϊκό υπόλειμμα της οδού

καθόδου του θυρεοειδούς αδένος από το έδαφος της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας στον τράχηλο.

Ο αδένος περιβάλλεται από λεπτή κάψα αποτελούμενη από πυκνό ακανόνιστο κολλαγόνο συνδετικό ιστό, παράγωγο της εν τω βάθει τραχηλικής περιτονίας. Διαφράγματα εκφύομενα από την κάψα διαιρούν τον αδένος σε λόβια. Στην κάψα της οπισθίας επιφανείας του αδένος περικλείονται οι παραθυρεοειδείς αδένες.

Κυτταρική οργάνωση του θυρεοειδούς αδένος

Δομική και λειτουργική μονάδα του θυρεοειδούς αδένος είναι το θυρεοειδικό θυλάκιο. Σε αντίθεση με την πλειονότητα των ενδοκρινών αδένων, οι οποίοι αποθηκεύουν τις εκκρινόμενες ουσίες μέσα στα παρεγχυματικά κύτταρα, ο θυρεοειδής αδένος αποθηκεύει τις εκκρινόμενες ουσίες στον αυλό θυλακίων.

Οι εν λόγω κυστικές δομές, διαμέτρου 0,2-0,9 mm, αποτελούνται από μονόστοιβο κυβικό επιθήλιο το οποίο περιβάλλει τον κεντρικώς κείμενο αυλό που πληρούται από κολλοειδές. Οι ορμόνες T₄ και T₃ αποθηκεύονται στο κολλοειδές, ενσωματωμένες σε μια μεγαλομοριακή εκκριτική γλυκοπρωτεΐνη (666.000 D), τη θυρεοσφαιρίνη. Κάθε θυλάκιο είναι ικανό να αποθηκεύσει μέσα στο κολλοειδές τόση ποσότητα της ορμόνης, όση απαιτείται για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού για μερικές εβδομάδες. Όταν πρόκειται να εκκριθούν οι ορμόνες, η θυρεοσφαιρίνη ενδοκυτταρώνεται στα θυρεοειδικά κύτταρα, οι δε ορμόνες αποσπώνται από αυτή με τη

δράση λυσοσωματικών πρωτεΐναισών και ελευθερώνονται στην κυκλοφορία δια μέσου των παρακειμένων τριχοειδών.

Τα αποτελούμενα από συνδετικό ιστό διαφράγματα, εκφύονται από την κάψα και εισχωρούν στο παρέγχυμα ακολουθούμενα από αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νευρικούς κλάδους. Λεπτοφυή στοιχεία του συνδετικού ιστού, τα οποία αποτελούνται κατεξοχήν από δικτυωτές ίνες και περιέχουν πλούσιο δίκτυο τριχοειδών, περιβάλλουν όλα τα θυλάκια αλλά χωρίζονται από αυτά με τον λεπτό βασικό υμένα των θυλακίων. Ενίοτε, θυλακικά κύτταρα παρακειμένων θυλακίων εφάπτονται μεταξύ τους, διακόπτοντας τη συνέχεια του βασικού υμένα. Ο θυροειδής έχει πλούσια αιμάτωση γεγονός που διευκολύνει τη διοχέτευση των ορμονών στο αίμα. Η νεύρωση του θυροειδούς επιτελείται μέσω του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος, του προσφέρει δε αγγειοκινητική λειτουργία. Ένα δίκτυο αδρενεργικών ινών καταλήγει κοντά στον βασικό υμένα των θυλακίων. Έχει αποδειχθεί ότι η νευρική διέγερση μπορεί να επηρεάσει τη θυροειδική λειτουργία επιδρώντας άμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά ο κύριος ρυθμιστής της ανατομικής και λειτουργικής κατάστασης του θυροειδούς αδένου είναι η θυροειδοτρόπος ορμόνη (TSH), η οποία εκκρίνεται από την αδενούποψη.

Ο κυτταρικός πληθυσμός των θυλακίων

Θυλακικά κύτταρα

Τα θυλακικά κύτταρα έχουν σχήμα κυμαινόμενο από πλακώδες έως χαμηλό κυλινδρικό, αναλόγως με την ένταση της εκκριτικής δραστηριότητάς των. Η δομή των θυλακικών επιθηλίων έχει όλα τα χαρακτηριστικά κυττάρων που ταυτοχρόνως συνθέτουν, εκκρίνουν, απορροφούν και πέπτουν πρωτεΐνες. Τα εν λόγω κύτταρα έχουν στρογγύλο ή ωοειδή πυρήνα και βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Ο πυρήνας τους εντοπίζεται στο κέντρο του κυττάρου.

Συχνά το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυό τους είναι διατεταμένο με περιοχές στερούμενες ριβοσωμάτων. Τα εν λόγω κύτταρα διαθέτουν επίσης πολυάριθμα λυσοσώματα εντοπιζόμενα στην κορυφαία περιοχή του κυτταροπλάσματος, ραβδοειδή μιτοχόνδρια, υπερπυρηνική συσκευή Golgi καθώς και πολυάριθμες βραχείες μικρολάχνες, οι οποίες εκφύονται από την κορυφαία περιοχή του θυλακικού κυττάρου και εισδύουν στο κολλοειδές. Σε όλη την έκτασή τους τα θυλακικά κύτταρα παρουσιάζουν επίσης πολλά μικρού μεγέθους κυστίδια περιέχοντα θυρεοσφαιρίνη, η οποία έχει εκκριθεί από τη συσκευή Golgi και προορίζεται για εξωκυττάρωση στον αυλό των θυλακίων. Επιπλέον στα θυλακικά κύτταρα, εισέρχονται με ενεργητική μεταφορά από το αίμα, ιόντα ιωδίου (J⁻), τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου. Το πρώτο βήμα για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών είναι η μετατροπή των ιόντων ιωδίου σε μια οξειδωμένη μορφή τους, η οποία είναι ικανή να συνδεθεί άμεσα με το αμινοξύ τυροσίνη της θυρεοσφαιρίνης. Η ιωδίωση των ριζών

τυροσίνης επιτελείται στα θυλάκια, στην επιφάνεια επαφής του κολλοειδούς με τα θυλακικά κύτταρα. Η μορφολογία των θυλακίων εξαρτάται από την περιοχή του αδένου στην οποία εντοπίζονται καθώς και από την ένταση της λειτουργίας τους. Στον ίδιο αδένου παρατηρούνται μεγαλύτερα θυλάκια γεμάτα με κολλοειδές που έχουν κυβικό ή πλακώδες επιθήλιο, κείμενα παραπλεύρως θυλακίων με κυλινδρικό επιθήλιο. Ανεξαρτήτως της εν λόγω ποικιλίας, ο αδένου θεωρείται ότι υπολειτουργεί όταν τουλάχιστον τα μισά θυλάκια παρουσιάζουν πλακώδες επιθήλιο. Κατά τη διάρκεια περιόδων μεγάλων απαιτήσεων σε θυρεοειδικές ορμόνες (όπως π.χ. κατά την ψυχρή περίοδο του έτους ή κατά την κύηση), τα θυλακικά κύτταρα εγκοιλώνουν και αποδομούν κολλοειδές. Όταν οι ανάγκες του οργανισμού γι' αυτές τις ορμόνες μειώνονται, η ποσότητα του περιεχομένου στους αυλούς των θυλακίων κολλοειδούς αυξάνει, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου των θυλακίων.

Παραθυλακικά κύτταρα

Τα παραθυλακικά κύτταρα { διαυγή κύτταρα, C κύτταρα } είναι ελαφροχρωματικά και απαντούν είτε μεμονωμένα είτε σε ομάδες μεταξύ των θυλακικών κυττάρων, χωρίς το κορυφαίο τμήμά τους να φθάνει μέχρι τον αυλό των θυλακίων. Παρ' ότι αυτά τα κύτταρα είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερα από τα θυλακικά κύτταρα, αποτελούν μόλις το 0,1% περίπου των ενδοκρινών κυττάρων του θυρεοειδούς αδένου. Παρουσιάζουν στρογγύλο πυρήνα, μετρίως ανεπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, επιμήκη μιτοχόνδρια, καλώς ανεπτυγμένη συσκευή Golgi καθώς επίσης και

μικρά εκκριτικά βαθυχρωματικά κοκκία (διαμέτρου 0,1 έως 0,4 μm) εντοπιζόμενα στη βασική μοίρα του κυτταροπλάσματος. Τα εν λόγω εκκριτικά κοκκία περιέχουν την πεπτιδική ορμόνη καλσιτονίνη (θυρεοκαλσιτονίνη). Η καλσιτονίνη μειώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος με δύο τουλάχιστον τρόπους: 1) μειώνοντας την απορροφητική δράση των οστεοκλαστών και 2) μειώνοντας τον σχηματισμό νέων οστεοκλαστών. Τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα διεγείρουν την έκκριση της καλσιτονίνης. Η καλσιτονίνη ασκεί δράση αντίθετη με εκείνη της παραθορμόνης. Η εν λόγω δράση της είναι περισσότερο σημαντική στα παιδιά παρά στους ενήλικες.

Σε νεκροτομικό υλικό έχει διαπιστωθεί σε ποσοστό 7-61%, η ύπαρξη και άλλου τύπου κυττάρων, των « συμπαγών κυττάρων διατεταγμένων σε φωλεές ». Τα εν λόγω κύτταρα, στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ότι περιέχουν τονοϊνίδια και δεσμοσωμάτια. [Gartner and Hiatt 2003, Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO 1992].

ΙΣΤΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, η έκκριση της T3 και T4, ρυθμίζεται κυρίως από δύο μηχανισμούς:

1. Τον κλασικό υποθάλαμο-υποφυσιακό-θυρεοειδικό άξονα κατά τον οποίο η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου (TRH), διεγείρει τη

σύνθεση και έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH, η οποία με την σειρά της διεγείρει όλα τα στάδια σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών. Σ' αυτόν το μηχανισμό ανήκει και η αρνητική παλίνδρομος ρύθμιση που ασκεί η T3 και η T4, στην αδενούποψη και στον υποθάλαμο. Η έκκριση της TSH αυξάνεται επίσης κατά την έκθεση στο κρύο ενώ μειώνεται από τη ζέστη και το άγχος.

2. Με αυτορρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε σχέση με την επάρκεια πρόσληψης ιωδίου.

Η έκκριση της TSH παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό, με μέγιστη έκκριση την 01.00 πμ. και ελάχιστη την 11.00 πμ, αυτή όμως η διακύμανση δεν επηρεάζει αισθητά τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό του αίματος. Η δράση της TSH ασκείται επί ειδικού υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των συστημάτων της G-πρωτεΐνης-αδενυλοκυκλάσης, της cAMP, καθώς επίσης της C-φωσφολιπάσης. Ο υποδοχέας έχει χαρακτηριστεί πλήρως και αποτελεί διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη μονήρους αλύσου με 744 αμινοξέα, διαθέτει δε ειδικές διακριτές δεσμευτικές θέσεις πρόσδεσης για την TSH, τις ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν τον θυρεοειδή αδένα, στις περιπτώσεις νόσου του Graves καθώς επίσης και τις ανοσοσφαιρίνες που αναστέλλουν τη δράση της TSH, στον υποθυρεοειδισμό τον οφειλόμενο σε ατροφική θυρεοειδίτιδα.

Η TSH διεγείρει όλες τις λειτουργίες του θυρεοειδούς αδένα, τα δε επίπεδά της ρυθμίζονται από τα αντίστοιχα των θυρεοειδικών ορμονών T3, T4 με μηχανισμό αρνητικής αλληλοτροφοδότησης. Όταν οι T3 και T4 είναι αυξημένες, όπως π.χ. στη νόσο του Graves, η TSH πρακτικώς απουσιάζει από τον ορό του αίματος, ενώ αντιθέτως όταν οι T3 και T4 είναι ελαττωμένες, όπως π.χ. στον υποθυρεοειδισμό, η TSH

είναι αυξημένη. Οι θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4 κυκλοφορούν στο πλάσμα δεσμευμένες με πρωτεΐνες και τελούν σε ισορροπία με τα ελεύθερα κλάσματά τους. Στα κύτταρα στόχους οι ελεύθερες ορμόνες μεταφέρονται δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης στο κυτταρόπλασμα και στη συνέχεια δεσμεύονται από ειδικούς υποδοχείς του πυρήνα. Η T4 μετατρέπεται ενδοκυτταρίως σε T3, η οποία και τελικώς θα δράσει στους υποδοχείς του πυρήνα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν πρακτικώς σ' όλους τους ιστούς του σώματος προάγοντας την αύξησή τους, την ωρίμανση του εγκεφάλου κατά την ενδομήτριο ζωή, την παραγωγή θερμότητας, την κατανάλωση οξυγόνου και την επαγωγή βήτα αδρενεργικών υποδοχέων. Η βιολογική δραστηριότητα των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται από τη θέση των ατόμων ιωδίου. Ο μεταβολισμός των ορμονών στην περιφέρεια επιτελείται μέσω ειδικών ενζύμων, των αποϊωδινασών, οι οποίες μεταβολίζουν την T4 σε T3 ή rT3, και τις τελευταίες σε δι- και μόνο- ιωδοτυροσίνες, οι οποίες τελικώς αδρανοποιούνται από το ήπαρ και τους νεφρούς [Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO 1992].

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Οι σπουδαιότερες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του θυρεοειδούς αδένου είναι οι βρογχοκήλες, οι θυρεοειδίτιδες, οι συγγενείς ανωμαλίες και τα νεοπλάσματα.

Στην παρούσα πραγματεία αναλύονται εκτενώς οι βρογχοκήλες και οι θυρεοειδίτιδες, δια βραχέων δε, οι συγγενείς ανωμαλίες και τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένου.

ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΕΣ

Κάθε διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου που δεν αποτελεί φλεγμονή ή νεόπλασμα ονομάζεται βρογχοκήλη. Εάν συνοδεύεται από υπερθυρεοειδισμό

ονομάζεται τοξική, σε αντίθετη δε περίπτωση, μη τοξική βρογχοκήλη. Το βάρος του πάσχοντος αδένου υπερβαίνει πάντοτε τα 40 γραμμάρια. Οι βρογχοκήλες ανάλογα με τη σύσταση και την όψη τους διακρίνονται σε διάχυτες ή οζώδεις καθώς και σε κολλοειδείς ή παρεγχυματώδεις. Οι βρογχοκήλες αντιστοιχούν σε υπερπλασίες του θυροειδικού ιστού, από παθογενετικής δε απόψεως διακρίνονται στους εξής τύπους:

Δυσορμονογενετική ή οικογενής βρογχοκήλη

Συνήθως οφείλεται σε γενετικώς καθοριζόμενη ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων ενζύμων από εκείνα που υπεισέρχονται στη βιοσύνθεση της θυροξίνης. Η εν λόγω ανεπάρκεια έχει ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή θυροξίνης καθώς και την αντίστοιχη αύξηση της θυροειδοτρόπου ορμόνης, η οποία διεγείροντας τον θυροειδή αδένου προκαλεί υπερπλασία του ιστού του. Η ενζυματική διαταραχή μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε στάδιο, από τη δέσμευση του ιωδίου μέχρι την έκλυση των θυροειδικών ορμονών. Συχνότερη όμως είναι η ανεπάρκεια της οξειδάσης του ιωδίου. Τόσο κατά την εν λόγω περίπτωση όσο και κατά την ανεπαρκή αποϊωδίωση της μονοϊωδοτυροσίνης και της διϊωδοτυροσίνης, η βρογχοκήλη είναι οζώδης και παρεγχυματώδης. Σε όλες τις περιπτώσεις τα θυλάκια είναι μικρά, σχεδόν χωρίς καθόλου κολλοειδές, παρουσιάζουν δε σημαντική κυτταρική ατυπία και άφθονες μιτώσεις. Εξ αιτίας αυτών των γνωρισμάτων, η εν λόγω βρογχοκήλη είναι δυνατόν να εκληφθεί ως καρκίνωμα του θυροειδούς αδένου.

Βρογχοκήλη οφειλόμενη σε βρογχοκηλογόνες ουσίες

Οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, η οποία αναστολή έχει ως συνέπεια την αντιδραστική υπερπαραγωγή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Παρατηρείται: α) επί μεγάλης καταναλώσεως ουσιών που περιέχουν κυανιούχα, όπως π.χ η κράμβη και η ανθοκράμβη, β) επί παρατεταμένης χορήγησης λιθίου για τη θεραπεία μανιοκατάθλιψης και γ) επί χρόνιας λήψεως σαλικυλικών και ιωδιούχων φαρμάκων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βρογχοκήλη είναι περισσότερο διάχυτη παρά οζώδης. Παροδικού χαρακτήρα ήπια διάχυτη κολλοειδής βρογχοκήλη παρατηρείται επίσης κατά την εφηβεία των γυναικών. Αποδίδεται σε δυσορμονικούς λόγους, ιδιαίτερος δε σε αυξημένη κυκλοφορία οιστρογόνων.

Οζώδης ή αδενωματώδης βρογχοκήλη

Είναι η πιο συχνή θυρεοειδική νόσος. Η κλασική ενδημική μορφή της παρατηρείται σε περιοχές με χαμηλή περιεκτικότητα του εδάφους και του νερού σε ιώδιο. Η μειωμένη πρόσληψη ιωδίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών με συνέπεια υπερέκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Η εν λόγω ορμόνη προκαλεί υπερπλασία του επιθηλίου των θυρεοειδικών θυλακίων με σκοπό την αύξηση

του ρυθμού παραγωγής θυροξίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλείται αρχικώς παρεγχυματώδης βρογχοκήλη με υψηλό κυλινδρικό θυλακικό επιθήλιο και μετρίας πυκνότητας κολλοειδή ουσία. Εξ αιτίας όμως της ανεπαρκείας ιωδίου δεν επιτελείται ιωδίωση της τυροσίνης. Απλώς υπερπαράγεται θυρεοσφαιρίνη, η οποία συσσωρεύεται στον αυλό των θυλακίων με συνέπεια ένα φαύλο κύκλο αναποτελεσματικής παραγωγής και αποθήκευσης κολλοειδούς ουσίας. Τα θυλάκια διατείνονται, το επιθήλιό τους αποπλατύνεται και το κολλοειδές καθίσταται πυκνό και ηωσινόφιλο. Οι εν λόγω αλλοιώσεις αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα κολλοειδούς βρογχοκήλης. Βαθμιαίως επισυμβαίνουν δευτεροπαθείς εκφυλιστικές και αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεις. Συγκεκριμένα προκαλούνται αιμορραγικές διηθήσεις και κυστικές εκφυλίσεις. **Το περιεχόμενο των κυστικώς διατεταμένων θυλακίων μετά τη ρήξη τους καθώς και τα προϊόντα αποδόμησης των αιμορραγικών περιοχών, προκαλούν συγκέντρωση μακροφάγων κυττάρων, γιγαντοκυττάρων τύπου ξένου σώματος, ανάπτυξη φαγοκοκκιωμάτων καθώς επίσης ποικίλου βαθμού ινώδη σκλήρυνση με εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης, κρυστάλλων χοληστερόλης και αποτιτανώσεις.** Το διατηρούμενο θυρεοειδικό παρέγχυμα υφίσταται αντιδραστικού τύπου υπερπλασία και αποκτά οζώδη υφή. Η παρουσία ποικίλου αριθμού χρονίων φλεγμονωδών κυττάρων, οσάκις υφίσταται, υποδηλώνει τη συνύπαρξη χρονίας θυρεοειδίτιδας. Όσο περισσότερα είναι τα εν λόγω φλεγμονώδη κύτταρα τόσο αυξάνεται η πιθανότητα προκλήσεως μετεγχειρητικού υποθυρεοειδισμού. Η θυρεοειδική κάψα μπορεί να υποστεί διάταση, παραμένει όμως ακέραιη. Επίσης, ορισμένοι από τους σχηματιζόμενους όζους μπορεί να περιβάλλονται από πλήρη ή ατελή κάψα.

Τελικώς η ενδημική βρογχοκήλη χαρακτηρίζεται μακροσκοπικώς από ακανόνιστη διόγκωση των λοβών του θυρεοειδούς με οζώδη ή πολυοζώδη διαμόρφωση και με ιστολογική εικόνα εναλλασομένων περιοχών παρεγχυματώδους και κολλοειδούς βρογχοκήλης.

Οι αδενωματώδεις όζοι προκαλούν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με τα γνήσια θυλακιώδη αδενώματα, μπορεί δε να προβάλλουν, μέσα σε κυστικά θυλάκια, ψευδοθηλώδεις σχηματισμοί, οι οποίοι παρέχουν την ψευδή εντύπωση θηλώδους καρκινώματος. Πρόσφατες κυτταρογενετικές μελέτες έδειξαν ότι οι όζοι της οζώδους βρογχοκήλης είναι πολυκλωνικοί ενώ τα θυλακιώδη αδενώματα είναι μονοκλωνικής φύσεως.

Στη σποραδική οζώδη βρογχοκήλη παρατηρούνται πανομοιότυπες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές αλλοιώσεις. Η παθογένειά της όμως είναι ασαφής.

Τα άτομα που εμφανίζουν οζώδη βρογχοκήλη είναι συνήθως ευθυρεοειδικά χωρίς να αποκλείονται εκδηλώσεις κυρίως υπερθυρεοειδισμού αλλά και υποθυρεοειδισμού. Ο υπερπλαστικός θυρεοειδής είναι συνήθως μετρίου ή μεγάλου μεγέθους αλλά εάν η νόσος παραμεληθεί μπορεί να προσλάβει εξαιρετικά μεγάλες διαστάσεις και να προκαλέσει πιεστικά φαινόμενα στην περιοχή του τραχήλου (π.χ. συμπίεση της άνω κοίλης φλέβας, του οισοφάγου ή της τραχείας, ιδιαίτερος όταν η διόγκωση παρουσιάζει οπισθοστερνική κατάδυση). Επιπλέον, τυχόν αιμορραγία εντός του λοβού μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια διόγκωση και άλγος.

Θεραπευτικώς χορηγείται θυροξίνη προκειμένου να κατασταλεί η έκκριση της TSH. Ενδείκνυται χειρουργική αφαίρεση του ενός ή και αμφοτέρων των λοβών όταν το μέγεθος της διόγκωσης είναι πολύ μεγάλο και ως εκ τούτου προκαλεί

πιεστικά φαινόμενα ή δυσμορφία. Χειρουργική αφαίρεση ενδείκνυται επίσης, αν έχει αναπτυχθεί υπερθυρεοειδισμός ή εάν υπάρχει υποψία παρουσίας νεοπλασίας.

Εξώφθαλμος βρογχοκήλη ή θυρεοτοξίκωση ή νόσος του Basedow ή νόσος του Graves.

Πρόκειται για ήπια ή μέσου βαθμού διάχυτη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα. Το βάρος του αδένα κυμαίνεται μεταξύ 35 και 60 γραμμαρίων. Η σύστασή του είναι συμπαγής η δε χροιά ερυθρωπή. Τα αγγεία είναι διευρυμένα και υπεραιμικά.

Μικροσκοπικώς πρόκειται για παρεγχυματώδη βρογχοκήλη με έκδηλους χαρακτήρες υπερλειτουργίας. Σε αυτούς περιλαμβάνεται η ανισομεγέθεια των θυρεοειδικών θυλακίων, καθώς επίσης η δαντελωτή πτύχωση του τοιχώματος των θυλακίων που παρέχει ψευδοθηλώδη εικόνα. Επίσης περιλαμβάνονται υψηλά κυλινδρικά θυλακικά κύτταρα με βασικώς κείμενους πυρήνες, κολλοειδή ουσία λεπτόρρευστη και ελαφροχρωματική (πολλές φορές παρέχεται η εντύπωση κενότητας των θυλακίων), καθώς επίσης άφθονα κενοτόπια εξ απορροφήσεως εντός του κολλοειδούς, τα οποία ευρίσκονται σε επαφή με τα θυλακικά κύτταρα. Τα θυλακικά κύτταρα πολλές φορές εμφανίζουν ευμεγέθεις υπερχρωματικούς πυρήνες που μπορεί να εκληφθούν εσφαλμένως ως άτυποι. Επίσης ανάμεσά τους μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία ποικίλου αριθμού οξυφίλων κυττάρων (Hurtle ή Askanazy cells) καθώς και δενδριτικών κυττάρων [Zhang et al 2005].

Άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της εξωφθάλμου βρογχοκήλης είναι η παρουσία στο υπόστρωμα λεμφοκυτταρικών αθροίσεων με σχηματισμό ενίοτε βλαστικών κέντρων. Ανοσοϊστοχημικώς διαπιστώνεται αφθονία λεμφοκυττάρων T και διηθητικών T4. Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων και ο αριθμός των οξεοφίλων θυλακικών κυττάρων τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης μετεγχειρητικού μυξοιδήματος. Σε χρόνιες περιπτώσεις διαπιστώνεται μετρίου βαθμού ίνωση.

Πριν από την εγχειρητική θεραπεία συνήθως στους ασθενείς παρέχεται θεραπεία με ιώδιο και αντιθυρεοειδικά φάρμακα, π.χ. προπυλική θειουρακίλη, μεθιμαζόλη, καρβαμιζόλη. Η εν λόγω θεραπεία έχει ως συνέπεια την αλλοίωση της τυπικής ιστολογικής εικόνας. Συγκεκριμένα η διόγκωση του αδένα και οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις διατηρούνται, πολλές όμως από τις υπερλειτουργικές υπερπλαστικές αλλοιώσεις υποστρέφουν. Στις περισσότερες θέσεις παρέχεται η εικόνα απλής παρεγχυματώδους ή και κολλοειδούς βρογχοκήλης. Τοιουτοτρόπως η ιστολογική διάγνωση της νόσου βασίζεται συχνά στην παρουσία μερικών μόνον υπερπλαστικών περιοχών.

Από αιτιοπαθογενετικής απόψεως η νόσος του Graves θεωρείται αυτοάνοσος πάθηση, συγγενική προς τη θυρεοειδίτιδα του Hashimoto. Υπέρ αυτού συνηγορούν οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις του υποστρώματος καθώς επίσης η ανεύρεση, σε λίγες περιπτώσεις, οξυφίλων κυττάρων (Hurtle cells). Εξ άλλου στον ορό των ασθενών ανευρίσκεται μια ανοσοσφαιρίνη IgG με θυρεοτρόπους ιδιότητες. Πρόκειται για τον παράγοντα LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) που αντιστοιχεί σε αυτοαντίσωμα εναντίον των υποδοχέων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) που

υπάρχουν στα θυλακικά κύτταρα. Η σύνδεση του αυτοαντισώματος με τους υποδοχείς αντί να χαρακτηρίζεται από αντιθυροειδική δράση (λόγω παρεμπόδισης της TSH), προκαλεί διέγερση των θυλακικών κυττάρων και υπερλειτουργία τους. Άλλα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της παρουσίας ανοσιακού μηχανισμού είναι η ανοσοϊστοχημική εντόπιση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη των θυλακίων καθώς και η έκτοπη εμφάνιση αντιγόνων HLA-DR στα επιθηλιακά κύτταρα των θυλακίων. Αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων της θυρεοσφαιρίνης (TSHR) ασκούν πολύ σημαντικό ρόλο στη διέγερση του θυροειδούς αδένου στη νόσο του Graves. Υπό κανονικές συνθήκες τα κύτταρα αγνοούν τα αυτοαντιγόνα και παραμένουν ανενεργά. Όταν όμως ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο π.χ. ένα μακροφάγο, το οποίο έχει προηγουμένως υποστεί ενεργοποίηση, παρουσιάσει κάποιο τμήμα του αντιγόνου, τότε μπορεί να πυροδοτηθεί η αυτοάνοση αντίδραση.

Νέα δεδομένα καταδεικνύουν ότι το NO σχετίζεται με την παθογένεια της αυτοάνοσης αντίδρασης. Φαίνεται ότι οι κυτταροκίνες IL-2 και IFN- γ που παράγονται από τα Th1 κύτταρα διεγείρουν την παραγωγή NO₂ από τα μακροφάγα καθώς και ότι η επαφή μεταξύ των κυττάρων δια μέσου των MHC II αντιγόνων οδηγεί επίσης σε απελευθέρωση NO. Η παραγωγή του NO εξαρτάται επίσης από το βαθμό ωρίμανσης των μονοκυττάρων. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι ανοσορρυθμιστικά πεπτίδια ικανά να διεγείρουν τα Th1 (και συνεπώς την παραγωγή IFN- γ και IL-2), επάγουν τη σύνθεση NO. Έχει διαπιστωθεί ότι μονοκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με νόσο του Graves εκφράζουν την iNOS συνθάση του NO, γεγονός που παρατηρείται και σε μακροφάγα κύτταρα υγιών ατόμων, τα οποία έχουν διεγερθεί με τμήματα θυροειδικών αυτοαντιγόνων. Πιθανότατα οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα Th1

επάγουν τη σύνθεση του συγκεκριμένου ενζύμου [Lopez et al 1996]. Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα [Aust et al 2005] στη νόσο του Graves ενεργοποιούνται κυρίως τα Th1 που περιέχουν τον υποδοχέα CXCR6.

Η νόσος του Graves εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από μία τουλάχιστον εκ των κάτωθι κλινικών εκδηλώσεων – υπερθυρεοειδισμό, εξόφθαλμο και δερματοπάθεια (μυξοίδημα κνήμης). Το σταθερότερο σύμπτωμα είναι ο υπερθυρεοειδισμός, αν και δεν αποκλείεται η νόσος να εκφράζεται π.χ. μόνο με εξόφθαλμο. Η νόσος συνοδεύεται επίσης από μυϊκή αδυναμία, απώλεια βάρους, ευερεθιστότητα, ταχυκαρδία και συνήθως αύξηση της ορέξεως. Η μυϊκή αδυναμία ενδέχεται να καταλήξει σε θυρεοτοξική μυοπάθεια. Ο εξόφθαλμος που οφείλεται σε οπισθοβολβικές εναποθέσεις γλυκοσαμινών και ύδατος καθώς και σε λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και ίνωση, ενδέχεται σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει παράλυση των οφθαλμικών μυών και τύφλωση (κακοήθης εξόφθαλμος). Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια σχετίζεται με τη νόσο του Graves σε ποσοστό 80%. Σε κυτταρικό επίπεδο τα δενδριτικά κύτταρα δεν ασκούν σημαντικό ρόλο, αν και κατέχουν εξέχουσα θέση στην παθογένεια της νόσου του Graves. Αντιθέτως, κυρίαρχο ρόλο ασκούν τα CD33, CD14, RFD7 μακροφάγα. Τα CD14 καταστέλλονται από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τα Th2 (T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 2), αλλά επάγονται από τις αντίστοιχες κυτταροκίνες των Th1 (T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1) [Ruppert et al 1993, Lauener et al 1990, Matsuura et al 1994]. Σε εστιακή εναπόθεση γλυκοσαμινών οφείλεται και το μυξοίδημα της κνήμης. Αποκορύφωμα της νόσου είναι η θυρεοτοξική κρίση, η οποία εκδηλώνεται με αιφνίδια επιδείνωση της συμπτωματολογίας, υπερκινητικότητα, ταχυκαρδία, υπερπυρεξία, εμέτους και shock. Δυστυχώς η θεραπεία

της νόσου του Graves δεν αναστρέφει τις ήδη υπάρχουσες βλάβες στο δέρμα και στους οφθαλμούς.

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΕΣ

Μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες. Οι πρώτες είναι βακτηριακές ή ιογενείς, πυώδεις ή μη πυώδεις και συχνά αποτελούν επιπλοκή φλεγμονών του φάρυγγα και των σιαλογόνων αδένων. Σπανίως απαιτείται χειρουργική επέμβαση με εξαίρεση τις περιπτώσεις παροχέτευσης αποστημάτων.

Οι χρόνιες θυρεοειδίτιδες σχετίζονται με ανοσολογικούς μηχανισμούς. Η αυτοανοσία έναντι του θυρεοειδούς εκφράζεται με δύο τρόπους. Πρώτον με την υπερπλασία στη νόσο του Graves και δεύτερον με την καταστροφή του θυρεοειδούς στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Τρεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην αυτοάνοση βλάβη του θυρεοειδούς. Η βλάβη που οφείλεται στην εναπόθεση συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος [Bresler et al 1990], η βλάβη που οφείλεται στην επαγόμενη από τα λεμφοκύτταρα κυτταροτοξικότητα καθώς επίσης η βλάβη που οφείλεται στο μηχανισμό της απόπτωσης. Ο ρυθμός με τον οποίο επιτελείται η απόπτωση καθορίζει την κλινική εικόνα της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς. Η απόπτωση είναι εξαιρετικώς σπάνια στον φυσιολογικό θυρεοειδή. Αυξάνεται σημαντικά στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto [Bosowski et al 2006], αλλά όχι στη νόσο του Graves. Στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto τα κύτταρα του θυρεοειδούς εκφράζουν υποδοχείς θανάτου (death receptors), οι οποίοι πυροδοτούν την απόπτωση τόσο των κυττάρων του θυρεοειδούς όσο και των λεμφοκυττάρων.

Τοιουτοτρόπως παραμένει αδιευκρίνιστο εάν τα λεμφοκύτταρα είναι αυτά που καταστρέφουν τα θυρεοειδοκύτταρα ή το αντίθετο. Τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, οι οποίες επηρεάζουν τόσο τα ανοσιακά κύτταρα όσο και τα κύτταρα στόχους σε πολλά επίπεδα. Η κυριαρχία των Th1 ή των Th2 έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή διαφορετικών κυτταροκινών (στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto επικρατούν τα Th2, ιδίως όταν τα επίπεδα της καλσιτονίνης είναι αυξημένα). [Schuetz et al 2006]. Οι κυτταροκίνες με τη σειρά τους ρυθμίζουν την επιβίωση των θυρεοειδικών κυττάρων με την επαγωγή προαποπτωτικών ή αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών.

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του θυρεοειδούς αδένου με μονοπύρηννα κύτταρα καθώς και από την καταστροφή των κυττάρων από φλεγμονώδη κύτταρα [Charreire 1989]. Ταυτοχρόνως παρατηρείται μείωση του αριθμού των ρυθμιστικών T- λεμφοκυττάρων (regulatory T-cells) [Nakano et al 2007] και αδυναμία τους να εμποδίσουν την αυτοάνοση αντίδραση [Marazuela et al 2006]. Για την καλύτερη κατανόηση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο το στέλεχος ποντικών NOD.H-2h4. Όταν στους συγκεκριμένους ποντικούς προκλήθηκε πρωτογενής αυτοάνοση θυρεοειδίτις (SAT) με την προσθήκη ιωδιούχου νατρίου στο νερό που έπιναν, οι βλάβες του θυρεοειδούς ήταν χρόνιες και παρέμεναν αμετάβλητες για πολλούς μήνες [Bralley et al 1999, Hutchings et al 1999, Rasooly et al 1996]. Σε άλλους ποντικούς, η έγχυση θυρεοσφαιρίνης ποντικού (MTg) προκάλεσε κοκκιωματώδη πειραματική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (G-EAT). Οι βλάβες στην G-EAT έφθαναν στο μέγιστο σημείο τους 19-21 ημέρες μετά από τη μεταφορά των κυττάρων και στη συνέχεια υπέστρεφαν σχεδόν ολοκληρωτικά μεταξύ της 35^{ης} και της 50^{ης} ημέρας [Bralley et al 1991, Bralley et al 1998, Bralley et al 2000]. Τα

CD4+ T λεμφοκύτταρα ασκούν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και διατήρηση των θυρεοειδικών βλαβών στην SAT καθώς επίσης και στην G-EAT.

Το ερώτημα που ανακύπτει είναι γιατί στη μια περίπτωση η φλεγμονή μεταπίπτει σε χρόνια, ενώ στην άλλη υποστρέφει. Η επαγόμενη από την πρωτεΐνη Fas απόπτωση κατέχει κυρίαρχη θέση στη ρύθμιση της φλεγμονής στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, στη νόσο του Graves [Stassi et al 2000, Giordano et al 2001, Stassi et al 2002] και στο μοντέλο της G-EAT [Wei et al 2001]. Η Fas προάγει την απόπτωση με την βοήθεια των κασπασών. Τοιουτοτρόπως προκαλείται θάνατος των αποπτωτικών κυττάρων, ο οποίος είναι σημαντικός για τη διατήρηση της ομοιόστασης των λεμφοκυττάρων και τον τερματισμό της ανοσιακής απόκρισης [Nagata et al 1995, Thome et al 2001]. Η FLIP μπλοκάρει την ενεργοποίηση της κασπάσης-8 και ως εκ τούτου αποτελεί έναν σημαντικό αναστολέα της Fas επαγόμενης απόπτωσης.

Καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής ασκεί το είδος των κυττάρων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες FasL και FLIP. Στη χρόνια φλεγμονή (SAT) οι εν λόγω πρωτεΐνες εκφράζονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ στην υποστρέφουσα (G-EAT), από τα θυρεοειδικά κύτταρα. Από τη στιγμή που τα φλεγμονώδη κύτταρα στην SAT εκφράζουν και τη Fas και τη FasL, υπόκεινται στην Fas επαγόμενη απόπτωση. Όμως στη SAT ανιχνεύτηκαν μόνο αποπτωτικά φλεγμονώδη κύτταρα 8 εβδομάδες ή 7 μήνες μετά την παροχή σε ποντικούς νερού που περιείχε NaI ενώ ανεβρέθησαν πολλά αποπτωτικά φλεγμονώδη κύτταρα σε ποντικούς με G-EAT, αλλά όχι στους ποντικούς που έλαβαν αντι-CD8 για να αντιμετωπίσουν την G-EAT [Wei et al 2003].

Αντιαποπτωτικά μόρια ρυθμίζουν την Fas επαγόμενη απόπτωση. Η FLIP αποτελεί σημαντικό αναστολέα της Fas, διότι έχει την ικανότητα να καταστέλλει

την ενεργοποίηση των κασπασών 3 και 8. Στη SAT, η FLIP εκφράζεται κυρίως από τα φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ στην G-EAT από τα κύτταρα του θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα, τα CD4⁺ και τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, όπως και τα B λεμφοκύτταρα εκφράζουν την FLIP στην SAT, ενώ μερικά εκφράζουν και την Fas και την FLIP. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα, καθώς και τα μονοκύτταρα χρησιμοποιούν την FLIP ως άμυνα έναντι της απόπτωσής τους που προκαλείται από τη FasL [Perlman et al 1999, Wang et al 2000]. Η FLIP ευθύνεται επίσης, για τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις π.χ την ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη σκλήρυνση κατά πλάκας και την πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα [Semra et al 2001, Perlman et al 2001, Djerbi et al 2003]. Η ενεργοποίηση της FLIP στην SAT αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι στον θυρεοειδή αδένα ανευρέθησαν λίγα μόρια ενεργοποιημένων κασπασών 3 και 8 . Στην G-EAT τα θυρεοειδικά κύτταρα εκφράζουν την FLIP και τοιουτοτρόπως αποφεύγουν την επαγόμενη από την Fas απόπτωσή τους, ενώ ταυτοχρόνως εκφράζουν και την FasL, τοιουτοτρόπως δε προκαλούν την απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων. Κατ' αυτό τον τρόπο εξηγείται ο αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων κασπασών 3 και 8 στα φλεγμονώδη κύτταρα της G-EAT .

Η FLIP, αν και είναι βραχείας διάρκειας πρωτεΐνη, ανιχνεύτηκε τόσο την 7^η εβδομάδα όσο και τον 8^ο μήνα, σε θυρεοειδείς αδένες πάσχοντες από SAT. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση της FLIP παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Πιθανώς η NF-κB [Marok et al 1996, Handel et al 1995, Tomita et al 1999, Miagkov et al 1998] και η IL-2 [Rafraeli et al 1998, Algeciras et al 1999] αναστέλλουν την έκφραση της FLIP, ενώ η TGF-β προάγει την έκφραση της FLIP και αναστέλλει την Fas επαγόμενη

απόπτωση στη μικρογλοία [Schlapbach et al 2000]. Επίσης, η IL-4 και η IL-10 που παράγονται από τα Th2 φαίνεται ότι αυξάνουν την έκφραση της FLIP στη νόσο του Graves. Τα Th1 και τα Th2 παράγουν κυτταροκίνες τόσο στην SAT όσο και στην G-EAT, οι οποίες επηρεάζουν την έκφραση της FLIP.

Ιδιαίτερο παθολογοανατομικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι χρόνιες θυρεοειδίτιδες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι εξής τύποι:

Θυρεοειδίτις Hashimoto ή αυτοάνοση θυρεοειδίτις

Απαντά κυρίως σε γυναίκες, ηλικίας άνω των 40 ετών. Αρχικώς μπορεί να συνοδεύεται από ελαφρύ υπερθυρεοειδισμό ενώ αργότερα δυνατόν να εμφανιστεί υποθυρεοειδισμός [Weetman and McGregor, 1994].

Μελέτες έχουν δείξει ότι παρατηρείται αυξημένη συχνότητα θυρεοειδίτιδας Hashimoto όταν χορηγείται εξωγενώς ιώδιο με την τροφή [Allen et al 1986, Bagchi et al 1985, Boukis al 1983, Harach et al 1985]. Μάλιστα, παρατηρήθηκε αύξηση στη διήθηση από μονοπύρηννα, λεμφοκύτταρα καθώς και αύξηση στα αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης και της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, σε ανθρώπους που στη διατροφή τους προσετέθη ιώδιο, διότι στην περιοχή που ζούσαν υπήρχε έλλειψη ιωδίου.

Μακροσκοπικώς, η διόγκωση του αδένου είναι διάχυτη, η σύσταση συμπαγής και εύθρυπτη, η δε χροιά κιτρινόφαιη ή λευκόφαιη. Δεν υπάρχουν συμφύσεις

ούτε επέκταση των αλλοιώσεων προς τους εξωαδενικούς ιστούς. Η διόγκωση όμως συχνά συνοδεύεται με πειστικά φαινόμενα τόσο της τραχείας όσο και του οισοφάγου. Το βάρος του θυρεοειδούς αδένα μπορεί να υπερβεί τα 200 γρ. Μικροσκοπικώς η νόσος χαρακτηρίζεται από δύο στοιχεία: τις πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις που καταστρέφουν και επικαλύπτουν τα θυρεοειδικά θυλάκια σχηματίζοντας άφθονα και μεγάλα βλαστικά κέντρα καθώς επίσης την ογκοκυτταρική μετατροπή που υφίστανται σε μεγάλο αριθμό τα θυλακικά κύτταρα (οξεόφιλα κύτταρα Hurtle ή Askanazy). Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αυξημένος αριθμός μορίων προσκόλλησης αποτελεί κύριο παράγοντα στη συγκέντρωση φλεγμονωδών μονοπυρήνων κυττάρων στον θυρεοειδή αδένα [Bagnasco et al 1995, Marazuela et al 1994, Weetman et al 1989].

Η στρατολόγηση και μετανάστευση λεμφοκυττάρων σε περιφερικούς ιστούς όπως είναι ο θυρεοειδής αδένας, καθορίζεται από την επαφή μεταξύ λεμφοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων που ρυθμίζεται από τα μόρια προσκόλλησης. Η εξαγγείωση των λευκοκυττάρων στον θυρεοειδή αδένα επιτελείται με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης E-σελεκτίνη και VCAM-1 που βρίσκονται στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η έκφραση αυτών των αγγειακών μορίων προσκόλλησης επάγεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως π.χ η IFN- γ , ο TNF-a και η IL-1, οι οποίες εκκρίνονται από τα μονοπύρηνα κύτταρα. Μάλιστα όσο υψηλότερος είναι ο αριθμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, τόσο μεγαλύτερη είναι η παραγωγή των κυτταροκινών από τα Th1 [Karanikas et al 2005]. Τα υψηλότερα επίπεδα της E σελεκτίνης και του VCAM-1 εντοπίστηκαν σε θυρεοειδείς που παρουσίαζαν μεγάλη διήθηση από μονοπύρηνα κύτταρα και μάλιστα στις περιοχές που εντοπιζόταν η διήθηση των λεμφοκυττάρων. Ο αυξημένος αριθμός των αγγειακών μορίων προσκόλλησης στα

σημεία της φλεγμονής δείχνει ότι τα μόρια αυτά ασκούν σημαντικό ρόλο στην προσέλκυση των λευκοκυττάρων και στην παθογένεια της νόσου. Τα δενδριτικά κύτταρα αλλά και τα κύτταρα του θυρεοειδούς έχουν την ικανότητα να εκφράσουν το VCAM-1, γεγονός πολύ σημαντικό για την ανοσιακή απάντηση [McMurray et al 1996]. Αυτή η αυξημένη παρουσία του VCAM-1 στα συγκεκριμένα κύτταρα αυξάνει την ικανότητά τους να παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα μονοπύρρηνα φλεγμονώδη κύτταρα. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη που έγινε σε ποντικούς NOD-H2, τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα εκφράζουν το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 πριν από τη διήθηση του θυρεοειδούς αδένα από μονοπύρρηνα κύτταρα [Bonita et al 2002]. Αυτή η σημαντική ανακάλυψη σημαίνει ότι η έκφραση ICAM-1 από τα κύτταρα του θυρεοειδούς αποτελεί γενετικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Επιπροσθέτως, η έκφραση ICAM-1 από τα θυρεοειδικά κύτταρα αυξάνει την πιθανότητα να αποτελέσουν τα εν λόγω κύτταρα στόχο για τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και διευκολύνει την αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων, η οποία είναι σημαντική για την παρουσίαση των αντιγόνων από τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα.

Επίσης δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις παρουσίας νησίδων πλακώδους μετάπλασης. Μεταξύ των λεμφοκυττάρων ανευρίσκονται ιστιοκύτταρα καθώς και άφθονα πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα. Είναι επίσης δυνατή η διάσπαρτη παρουσία ενδοθυλακικών πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων. Τα θυρεοειδικά θυλάκια είναι μικρά. Συνήθως η ανάπτυξη συνδετικού ιστού είναι ασήμαντη. Ενίοτε όμως καθίσταται σημαντική, είναι δε υαλοειδούς τύπου. Ο εν λόγω συνδετικός ιστός είναι δυνατόν να καταλάβει το 1/3 του διογκωμένου αδένα.

Από παθογενετικής απόψεως η νόσος του Hashimoto θεωρείται αυτοάνοση με συμμετοχή τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας. Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους διαπιστώνεται η ύπαρξη στους ασθενείς κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων εναντίον της θυρεοσφαιρίνης, των ριβοσωματίων, των μιτοχονδρίων, των κυττάρων των θυλακίων αλλά και των υποδοχέων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Έχει επίσης ενοχοποιηθεί μια τοπική ανεπάρκεια των κατασταλτικών λεμφοκυττάρων T8. Τόσο στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, όσο και σε αυτοάνοσες παθήσεις άλλων οργάνων (π.χ. στους σιαλογόνους αδένες πασχόντων από σύνδρομο Sjogren) έχει διαπιστωθεί, ανοσοϊστοχημικώς, έκτοπη έκφραση αντιγόνων HLA-DR εκ μέρους επιθηλίων σε άμεση συνάρτηση με τις λεμφοκυτταρικές αθροίσεις. Πιστεύεται ότι τα T4 λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερφερόνη γ που προκαλεί την επιθηλιακή έκφραση των αντιγόνων HLA-DR. Τα εν λόγω αντιγόνα συμμετέχουν στην προβολή ετεροαντιγόνων αλλά και αυτοαντιγόνων προς τα ανοσοϊκανά κύτταρα. Επομένως θεωρητικά η επιθηλιακή έκφραση του HLA-DR είναι δυνατόν να συμβάλλει στην εκκίνηση ή τουλάχιστον στη διατήρηση κάποιου αυτοάνοσου μηχανισμού. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι δυνατόν να συνδυάζεται με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως π.χ. συμβαίνει στο σύνδρομο Schmidt (συνδυασμός της με επινεφριδιακή ανεπάρκεια.).

Γενικώς πιστεύεται ότι τόσο η νόσος του Basedow όσο και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η αποκαλούμενη λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα αποτελούν τρεις διαφορετικές εκδηλώσεις ή στάδια της ίδιας αυτοάνοσης παθολογικής επεξεργασίας, για την οποία χρησιμοποιείται ο γενικός όρος της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Ως επιπλοκές της θυρεοειδίτιδας Hashimoto αναφέρονται τα κακοήθη

λεμφώματα, τα θηλώδη καρκινώματα και τα νεοπλάσματα αποτελούμενα από κύτταρα Hurtle.

Λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα

Αποτελεί συνηθισμένη αιτία βρογχοκήλης στα παιδιά γι' αυτό το λόγο και πολλές φορές αναφέρεται ως νεανική ή εφηβική θυρεοειδίτιδα. Μακροσκοπικώς ο αδένας είναι μεν διάχυτα διογκωμένος αλλά λιγότερο απ' ό τι στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto [Tseleni et al 1989]. Ιστολογικώς η λεμφοκυτταρική διήθηση αν και σημαντική, είναι λιγότερο πυκνή, τα δε βλαστικά κέντρα αραιότερα. Η κύρια ιστολογική διαφορά με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι η απουσία ηωσινοφίλων ογκοκυττάρων Askanazy [Lautenschlager et al 1988]. Είναι δυνατόν να εμφανιστεί παροδικός υπερθυρεοειδισμός. Αυτός αποδίδεται στην απελευθέρωση και κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών λόγω φλεγμονώδους ρήξης των θυλακίων. Η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου είναι χαμηλή. Ο πιο κοινός τύπος λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας είναι η μη ειδική ή σκληρυντική θυρεοειδίτιδα. Χαρακτηρίζεται από αραιές λεμφοκυτταρικές αθροίσεις, με κυριαρχία των Τ-λεμφοκυττάρων. Δυνατόν να συνοδεύει είτε κατά τα άλλα ασυμπτωματικούς θυρεοειδείς αδένες, είτε διαφόρου βαθμού αλλοιώσεις του τύπου της ενδημικής ή σποραδικής οξώδους βρογχοκήλης.

Θυρεοειδίτιδα Riedel ή βρογχοκήλη Riedel.

Είναι σπανιότατη. Προσβάλλει τις μεγάλες ηλικίες και κάπως συχνότερα τις γυναίκες. Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου με σανιδώδη σκληρία, εξ αιτίας της μεγάλης ανάπτυξης πυκνού ινώδους συνδετικού ιστού. Αυτός επεκτείνεται στους γύρω ιστούς και προκαλεί ισχυρές συμφύσεις καθώς και συμπίεση κοίλων οργάνων π.χ. της τραχείας. Η όλη εικόνα συγγέεται με καρκίνωμα [Riedel 1896, Volpe 1978].

Μικροσκοπικώς παρατηρείται άφθονη εναπόθεση κολλαγόνου. Ο πυκνός ινώδης συνδετικός ιστός καταστρέφει το θυρεοειδικό παρέγχυμα, στραγγαλίζει δε αγγεία και γειτονικές γραμμωτές μυϊκές ίνες. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις δεν είναι σημαντικές, περιλαμβάνουν δε λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα εν λόγω πλασματοκύτταρα συχνά παράγουν ανοσοσφαιρίνη Ig A. Επίσης μπορεί να ανευρεθούν και ηωσινόφιλα λεμφοκύτταρα. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις εντοπίζονται και στο τοίχωμα αγγείων και κυρίως φλεβών. Απαιτείται διαφορική διάγνωση με το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, στο οποίο παρατηρείται μεγάλη ατυπία, άφθονες μιτώσεις και νέκρωση [Wan et al 1996], από το Β-κυτταρικό κακώθηδες λέμφωμα που παρουσιάζει σκλήρυνση [Derringer et al 2000] καθώς επίσης και από την ινώδη μορφή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto [Papi et al 2003]. Αν και ο Hashimoto περιέγραψε λεπτομερώς την ομώνυμη θυρεοειδίτιδα συμπεριλαμβανομένης και της ινώδους παραλλαγής της, την οποία και διεχώρισε από τη νόσο του Riedel [Hashimoto 1912],

πολλοί παθολογοανατόμοι ταύτιζαν τις δύο θυρεοειδίτιδες. Πράγματι το 1922 ο Ewing ισχυρίστηκε ότι οι δύο οντότητες αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας διεργασίας [Ewing 1922]. Με ελάχιστες εξαιρέσεις [Mc Clintock and Wright 1937, Graham 1931] αυτή η σύγχυση διετηρήθη μέχρι το 1974, οπότε οι Katz and Vickery [Katz and Vickery 1974] περιέγραψαν με μεγάλη ακρίβεια την ινώδη μορφή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Σήμερα ισχύει η άποψη ότι η ινώδης μορφή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και η θυρεοειδίτιδα Riedel αποτελούν δύο ξεχωριστές οντότητες [Li Volsi 1990].

Η αιτιολογία της θυρεοειδίτιδας Riedel παραμένει άγνωστη. Παλαιότερα είχαν προταθεί ποικίλες αιτίες, π.χ. φλεγμονώδης, αυτοάνοση ή αγγειακή [Volpe 1978]. Η παρουσία κυκλοφορούντων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο 67% των ασθενών συνηγορεί υπέρ της αυτοάνοσης αιτιολογίας [Schwaegerle et al 1988], υπέρ της οποίας επίσης συνηγορεί και η παρουσία υπερπλαστικών Β-λεμφοκυττάρων [Taubenberger et al 1992, Kojima et al 2003].

Η θυρεοειδίτιδα Riedel φαίνεται ότι ανήκει στις φλεγμονώδεις ινοσκληρυντικές εξεργασίες, με τις οποίες και μπορεί να συνυπάρχει. Σε αυτές περιλαμβάνεται η ίνωση του μεσοθωρακίου, ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος του οφθαλμικού κόγχου, η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και η σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Η νόσος εξελίσσεται βραδέως, έχει δε εξαιρετική πρόγνωση εάν πραγματοποιηθεί χειρουργική αφαίρεση.

Κοκκιωματώδης ή υποξεία θυρεοειδίτιδα de Quervain

Θεωρείται από πολλούς ως ιογενούς προελεύσεως. Προσβάλλει συνήθως νεαρές γυναίκες μετά από λοιμώξεις των ανωτέρων αναπνευστικών οδών. Χαρακτηρίζεται από επώδυνη, συνήθως ασύμμετρη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου. Διαρκεί 2 με 3 μήνες και υποχωρεί χωρίς θεραπεία. Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της νόσου παραμένει ευθυρεοειδικός ή σπανίως καθίσταται υπερθυρεοειδικός. Χαρακτηριστικώς παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των ορμονών T3 και T4 σε συνδυασμό με μεγάλη πτώση της πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου. Μετά την ύφεση της νόσου είναι δυνατόν να εγκατασταθεί ήπιος υποθυρεοειδισμός. Σε γενικές γραμμές, αν και η διεργασία αφορά όλον τον αδένου, η διόγκωση είναι συχνά ασύμμετρη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων ο θυρεοειδής αδένου αποκτά περίπου διπλάσιο μέγεθος. Μικροσκοπικώς παρατηρούνται πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις, στις οποίες ανευρίσκονται πολυάριθμα *γιγαντοκύτταρα του τύπου των ξένων σωμάτων* καθώς και μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα. Τα τελευταία περιβάλλουν κατεστραμμένα θυλάκια, τα δε γιγαντοκύτταρα φαγοκυτταρώνουν κολλοειδή ουσία. Παρατηρούνται αυτοάνοσα φαινόμενα, τα οποία συνοδεύονται από αυξημένο τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να ασκεί η T-κυτταρική ανοσία [Totterman 1977, Solano et al 1996].

Άλλες κοκκιωματώδεις θυρεοειδίτιδες

Είναι σπάνιες ή και εξαιρετικά σπάνιες, συνήθως δε πρόκειται για φυματίωση, σύφιλη ή μυκητιάσεις. Μια ήπια πολυεστιακή κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα χαρακτηριζόμενη από φαγοκοκκιώματα του τύπου των ξένων σωμάτων, αποδίδεται σε ρήξη θυλακίων κατά την ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένου.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Οι σημαντικότερες συγγενείς ανωμαλίες του θυρεοειδούς αδένου είναι η κύστη του θυρεογλωσσικού πόρου και ο έκτοπος θυρεοειδικός ιστός, οντότητες οι οποίες έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες ενότητες του παρόντος πονήματος.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Τα πρωτοπαθή επιθηλιακά νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένου διακρίνονται σε αδενώματα και καρκινώματα. Από ιστογενετικής απόψεως μπορεί να διακριθούν σε εκείνα που δείχνουν διαφοροποίηση προς: α) κύτταρα θυλακίων, β) παραθυλακώδη κύτταρα C και γ) κύτταρα θυλακίων και κύτταρα C.

Τα αδενώματα είναι σχεδόν αποκλειστικά θυλακιώδη. Όταν ένα θυρεοειδικό νεόπλασμα, έστω περιγράπτο και με ινώδη κάψα, έχει σαφή γνήσια θηλώδη διαμόρφωση, τότε αντιστοιχεί σε θηλώδες καρκίνωμα και όχι αδένωμα. Επίσης αν και έχουν περιγραφεί σπανιότατα, εντούτοις αμφισβητείται η ύπαρξη αδενωμάτων από κύτταρα C [Παπαδημητρίου 1990].

Τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένου μπορεί να ταξινομηθούν στις εξής παθολογοανατομικές οντότητες:

1. Θυλακιώδες αδένωμα
2. Θυλακιώδες καρκίνωμα
3. Θηλώδες καρκίνωμα
4. Αμετάπλαστο ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα
5. Μυελοειδές καρκίνωμα

Πιο σπάνια εμφανίζονται τα εξής νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένου:

6. Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων
7. Αμιγές επιδερμοειδές καρκίνωμα
8. Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα

9. Επιθηλιακού ή μικτού τύπου θύμωμα
10. Νεόπλασμα από κύτταρα Hurtle
11. Νεόπλασμα εκ διαυγών κυττάρων
12. Πτωχώς διαφοροποιημένο ή νησιδοειδές (insular) καρκίνωμα.

Επίσης εξαιρετικά σπάνια ανευρίσκονται τα εξής νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένος:

13. Κακόηθες λέμφωμα (πρωτοπαθές μη Hodgkin)
14. Πρωτοπαθές πλασματοκύττωμα
15. Σάρκωμα
16. Καλόηθες μεσεγγυματογενές νεόπλασμα (λίπωμα, αιμαγγείωμα, λειομύωμα) και
17. Τεράτωμα (καλόηθες κυστικό).

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η διεργασία μέσω της οποίας κάποιο κύτταρο πέπτει μεγαλομοριακές ουσίες, σωματίδια και άλλες ουσίες του εξωκυττάριου χώρου, χαρακτηρίζεται ως ενδοκυττάρωση (endocytosis). Η ενδοκυττάρωση διαιρείται σε δύο κατηγορίες, τη φαγοκυττάρωση και την πινοκυττάρωση. Το ενδοκυτταρωθέν υλικό περικλείεται σε κυστίδιο ανάλογο με τον όγκο του. Εάν το κυστίδιο είναι ευμέγεθες (>250 nm σε διάμετρο), η μέθοδος ονομάζεται φαγοκυττάρωση (phagocytosis), το δε κυστίδιο αποτελεί φαγόςωμα (phagosome). Το φαγοκυτταρωμένο υλικό, περιεχόμενο σε φαγόςωματα, κινείται προς το εσωτερικό του κυττάρου. Τα φαγόςωματα ενώνονται είτε με λυσοσώματα είτε με όψιμα ενδοσώματα. Τα υδρολυτικά ένζυμα πέπτουν τότε το μεγαλύτερο μέρος του περιεχομένου των ενδοσωμάτων.

Η διεργασία εκκολλώσεως ευμεγέθων σωματιδίων, π.χ. μικροοργανισμών, κυτταρικών υπολειμμάτων και κυττάρων (π.χ. εκφυλισμένων ερυθροκυττάρων), συνήθως επιτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα γνωστά ως

φαγοκύτταρα (phagocytes). Τα πλέον κοινά φαγοκύτταρα είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (neutrophils) και τα μονοκύτταρα (monocytes). Όταν τα μονοκύτταρα για να ασκήσουν τη φαγοκυτταρική δράση τους εγκαταλείπουν την αιματική κυκλοφορία, χαρακτηρίζονται ως μακροφάγα (macrophages).

Τα φαγοκύτταρα, είναι ικανά να κλείσουν μέσα τους σωματίδια, επειδή διαθέτουν υποδοχείς, οι οποίοι αναγνωρίζουν ορισμένα επιφανειακά χαρακτηριστικά του υλικού που εγκολπώνουν. Δύο από τα πλέον κατανοητά εξ αυτών των επιφανειακών χαρακτηριστικών προέρχονται από το πεδίο της ανοσολογίας, πρόκειται δε για τις σταθερές περιοχές (Fc περιοχές) των αντισωμάτων και μία αιματογενή σειρά πρωτεϊνών γνωστών ως συμπλήρωμα. Επειδή η μεταβλητή περιοχή του αντισώματος συνδέεται με την επιφάνεια ενός μικροοργανισμού, η Fc περιοχή προσανατολίζεται ούτως ώστε να καταλαμβάνει θέση που βρίσκεται μακριά από την επιφάνειά του. Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα διαθέτουν Fc υποδοχείς που συνδέονται με Fc περιοχές του αντισώματος μόλις έλθουν σε επαφή μαζί του. Αυτή η σχέση λειτουργεί ως σήμα για το κύτταρο ώστε αυτό να χορηγήσει ψευδοπόδια, να περιβάλει τον μικροοργανισμό και να τον περικλείσει σχηματίζοντας φαγόσωμα. Το συμπλήρωμα στην επιφάνεια του μικροοργανισμού πιθανώς βοηθά την φαγοκυττάρωση με παρόμοιο τρόπο, επειδή και τα μακροφάγα διαθέτουν υποδοχείς του συμπληρώματος στην επιφάνειά τους. Η αντίδραση μεταξύ του συμπληρώματος και του υποδοχέα πιθανότατα ενεργοποιεί το κύτταρο ώστε να σχηματίσει ψευδοπόδια και να εγκολπώσει τον προσβάλλοντα μικροοργανισμό.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα μακροφάγα κύτταρα ανήκουν στο σύστημα των μονοκυρήνων φαγοκυττάρων και υποδιαιρούνται σε δύο ομάδες κυττάρων, τα φαγοκύτταρα και τα παρουσιάζοντα αντιγόνα κύτταρα. Όπως προαναφέρθηκε, μερικά μακροφάγα συμπεριφέρονται ως καθηλωμένα κύτταρα, ενώ μερικά άλλα ως κινητά (πορευτικά) κύτταρα. Επειδή τα μακροφάγα είναι ενεργά φαγοκύτταρα, έχουν ως λειτουργία τους την απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων και την προστασία του σώματος από ξένους εισβολείς.

Τα μακροφάγα κύτταρα έχουν διάμετρο 10-30 μm και σχήμα ακανόνιστο. Η επιφάνειά τους είναι ανώμαλη με προσεκβολές, που ποικίλλουν από βραχείες και ευρείες μέχρι τα δακτυλιοειδή φιλοπόδια (νηματοπόδια). Τα πλέον ενεργά μακροφάγα παρουσιάζουν πτυχές και αναδιπλώσεις της κυτταρικής μεμβράνης, λόγω της κυτταρικής κινήσεως και της φαγοκυτταρώσεως. Το κυτταρόπλασμά τους είναι βασεόφιλο και περιέχει πολλά μικρά κυστίδια και μικρά πυκνά κοκκία. Ο έκκεντρος πυρήνας του μακροφάγου είναι μικρότερος και περισσότερο βαθυχρωματικός από εκείνον των ινοβλαστών, συνήθως δε, δεν εμφανίζει πυρηνίσκους. Ο πυρήνας του μακροφάγου είναι αρκετά χαρακτηριστικός, καθώς είναι ωοειδής, συνήθως φέρων εγκοπή στη μία πλευρά του, γεγονός που τον κάνει να μοιάζει με νεφρό. Η μελέτη με το

ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε καλώς ανεπτυγμένη συσκευή Golgi, εμφανές RER και άφθονα λυσοσώματα.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πρόσφατη ταξινόμηση αναφέρεται στο σύστημα των μονοπυρήνων φαγοκυττάρων (mononuclear phagocyte system). Όλα τα μέλη του συστήματος αυτού προέρχονται από κοινό αρχέγονο κύτταρο του μυελού των οστών, διαθέτουν λυσοσώματα, είναι ικανά να επιτελέσουν φαγοκυττάρωση και παρουσιάζουν FcεRI υποδοχείς καθώς και υποδοχείς του συμπληρώματος. Τα μονοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών και κυκλοφορούν στο αίμα. Παραμένουν στην κυκλοφορία μόνο λίγες μέρες. Όταν τους δοθεί το κατάλληλο σήμα, εγκαταλείπουν την κυκλοφορία του αίματος μεταναστεύοντας δια μέσου του ενδοθηλίου των τριχοειδών ή των φλεβιδίων. Στο συνδετικό ιστό ωριμάζουν σε μακροφάγα κύτταρα, τα οποία υπό ομαλές συνθήκες έχουν διάρκεια ζωής περίπου δύο μηνών.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα μακροφάγα κύτταρα είναι εντόνως ενεργά φαγοκύτταρα, ως μέλη δε του μονοκυτταρικού φαγοκυτταρικού συστήματος, φαγοκυτταρώνουν γερασμένα, τραυματισμένα ή νεκρά κύτταρα (π.χ. τα γερασμένα ερυθροκύτταρα) και κυτταρικά υπολείμματα, πέπτουν δε το φαγοκυτταρωμένο υλικό χάρη στη δράση υδρολυτικών ενζύμων των λυσοσωμάτων τους. Η αποδόμηση συμβαίνει μέσα στα φαγοσώματα τόσο με ενζυματική πέψη όσο και με σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου και υποχλωριώδους οξέος.

Τα μακροφάγα κύτταρα συμβάλλουν επίσης στην άμυνα του σώματος φαγοκυτταρώνοντας και καταστρέφοντας ξένες ουσίες συμπεριλαμβανομένων μικροοργανισμών (π.χ. βακτήρια). Κατά τη διάρκεια της ανοσιακής αντιδράσεως, παράγοντες που απελευθερώνονται από λευκοκύτταρα, ενεργοποιούν τα μακροφάγα κύτταρα, αυξάνοντας τη φαγοκυτταρική δραστηριότητά τους. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα ποικίλουν σημαντικά σε σχήμα, διαθέτουν μικρολάχνες και φιλοπόδια, σε σύγκριση δε με τα μη ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι περισσότερο κινητικά.

Τα μακροφάγα κύτταρα ασκούν καίριο ρόλο στην παρουσίαση αντιγόνων προς τα λεμφοκύτταρα. Ορισμένα μακροφάγα γνωστά ως κύτταρα παρουσιάζοντα αντιγόνα (antigen-presenting cells) φαγοκυτταρώνουν αντιγόνα και παρουσιάζουν τα πλέον αντιγονικά τμήματά τους, τους επιτόπους (epitopes), σε συνδυασμό με τις ένθετες πρωτεΐνες, τάξεως II αντιγόνα των ανθρωπίνων λευκοκυττάρων (class II human leucocyte antigen/ class II HLA), γνωστά επίσης ως

αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex antigens/MHC II), στα ανοσοαρμόδια κύτταρα.

Παράγουν κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση καθώς επίσης τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση άλλων κυττάρων.

Αντιδρώντας στις ευμεγέθεις, σωματιδιακής υφής, ξένες ουσίες, τα μακροφάγα συνενώνονται σχηματίζοντας γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος (foreign- body giant cells), τα οποία είναι αρκούντως ευμεγέθη για να φαγοκυτταρώσουν το αλλότριο σωματίδιο.

ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΑ

Ιστιοκυτταρικά γιγαντοκύτταρα συνήθως σχηματίζονται εκεί όπου συγκεντρώνονται ουσίες υπό μορφή σωματιδίων, οι οποίες δεν πέπτονται εύκολα από τα μακροφάγα κύτταρα. Τέτοιες ουσίες αποτελούν τα αδρανή μέταλλα όπως είναι το πυρίτιο ή ορισμένα βακτήρια όπως είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, τα οποία διαθέτουν κυτταρικά τοιχώματα περιέχοντα μυκολικά (mucolic) οξέα και κηρώδεις ουσίες που ανθίστανται στην ενζυμική πέψη. **Τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, τα οποία μπορεί να περιέχουν πάνω από 100 πυρήνες, πιστεύεται ότι αναπτύσσονται « τυχαία »,**

όταν δύο ή περισσότερα μακροφάγα προσπαθούν να φαγοκυτταρώσουν συγχρόνως το ίδιο σωματίδιο. Τότε οι κυτταρικές τους μεμβράνες συγχωνεύονται, τα δε κύτταρα συνενώνονται. Τα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα τα οποία προκύπτουν έχουν περιορισμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα και άγνωστη λειτουργία. Τους αποδίδονται διάφορα ονόματα ανάλογα με τη μικροσκοπική τους εμφάνιση:

Γιγαντοκύτταρα Langhans

Τα γιγαντοκύτταρα Langhans έχουν πεταλοειδή περιφερική διάταξη των πυρήνων τους, οι οποίοι βρίσκονται συγκεντρωμένοι στον ένα πόλο του κυττάρου. Χαρακτηριστικά απαντούν στη φυματίωση, αν και μπορεί να απαντηθούν και σε άλλες κοκκιωματώδεις καταστάσεις.

Γιγαντοκύτταρα τύπου ξένων σωμάτων

Τα γιγαντοκύτταρα που ονομάζονται γιγαντοκύτταρα τύπου ξένων σωμάτων είναι μεγάλα κύτταρα με πυρήνες τυχαία διατεταγμένους στο κυτταρόπλασμα τους. Χαρακτηριστικά παρατηρούνται σε στενή σχέση με σωματίδια ξένων ουσιών.

Γιγαντοκύτταρα Touton

Τα γιγαντοκύτταρα Touton παρουσιάζουν έναν κεντρικό δακτύλιο πυρήνων, ενώ το περιφερικό κυτταρόπλασμα τους είναι διαυγές λόγω συγκέντρωσης λιπιδίων μέσα σε αυτό. Απαντούν σε θέσεις αποδόμησης λιπώδους ιστού και σε ξανθώματα (ογκοειδείς αθροίσεις λιποειδοφόρων μακροφάγων).

Αν και τα γιγαντοκύτταρα απαντούν συνήθως σε κοκκιώματα, δεν αποτελούν διαγνωστικό χαρακτηριστικό τους. Μεμονωμένα γιγαντοκύτταρα, μη συνοδευόμενα από επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα, δεν αποτελούν κοκκίωμα. [Underwood J. C. E. 1996].

ΠΟΛΥΠΥΡΗΝΑ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα μακροφάγα κύτταρα είναι μακρόβια κύτταρα και μπορούν να επιζήσουν επί μήνες εκτός της κυκλοφορίας, ευρισκόμενα μέσα στους ιστούς. Ενίοτε

διεγείρονται επαρκώς οπότε και αυξάνουν σε μέγεθος σχηματίζοντας επιθηλιοειδή κύτταρα (epithelioid cells), ορισμένα δε, μπορεί να ενωθούν μεταξύ τους σχηματίζοντας πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα (multinuclear giant cells), τα οποία και ανευρίσκονται σχεδόν πάντα σε παθολογικές καταστάσεις [Junqueira L. C. et al 1992]. Όταν το σωματιδιακής φύσεως υλικό που πρέπει να απομακρυνθεί είναι υπερβολικά ευμέγεθες, τότε μερικά ή και πολλά μακροφάγα κύτταρα ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα τεράστιο πολυπύρηννο μακροφάγο κύτταρο, το πολυπύρηννο γιγαντοκύτταρο ή αλλιώς γιγαντοκύτταρο τύπου ξένου σώματος (*foreign-body giant cell*). [Gartner L. P, Hiatt J. L. 2003].

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Στα μακροφάγα κύτταρα που εντοπίζονται σε ορισμένες περιοχές του σώματος δόθηκαν ειδικά ονόματα. Τοιουτοτρόπως, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, τα κύτταρα Langerhans του δέρματος, τα μονοκύτταρα του αίματος καθώς επίσης τα μακροφάγα κύτταρα του συνδετικού ιστού, του σπληνός, των λεμφαδένων, του θύμου αδένα, του θυρεοειδούς αδένα και του μυελού των οστών, αποτελούν όλα τους μέλη του *συστήματος μονοπυρήνων φαγοκυττάρων*, διαθέτουν δε παρόμοια μορφολογικά γνωρίσματα και λειτουργίες.

Ο χαλαρός συνδετικός ιστός (loose connective tissue) που συνέχεται με τον έξω χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων και περιβάλλει το παρέγχυμα του θυρεοειδούς, χαρακτηρίζεται από άφθονη θεμέλια ουσία και υγρό των ιστών (εξωκυττάριο υγρό), στα οποία στοιχειά εδρεύουν τα καθηλωμένα κύτταρα του συνδετικού ιστού όπως είναι οι ινοβλάστες, τα μακροφάγα κύτταρα, τα σιτευτικά και άλλα κύτταρα. Τα κύτταρα που περιέχει ο χαλαρός συνδετικός ιστός, είναι αρμόδια για τη φλεγμονή, τις αλλεργικές αντιδράσεις και την ανοσιακή απάντηση. Τα εν λόγω

κύτταρα, τα οποία αρχικώς κυκλοφορούν στο αίμα, εξέρχονται από τα αιμοφόρα αγγεία αντιδρώντας στο φλεγμονώδες ερέθισμα. Καθώς αυξάνεται η διαβατότητα των μικρών αγγείων λόγω της φλεγμονής, στους χώρους του χαλαρού συνδετικού ιστού εισέρχεται περίσσεια πλάσματος, προκαλώντας τη διόγκωση του ιστού.

Υπό συνθήκες χρόνιας φλεγμονής, τα μακροφάγα κύτταρα συρρέουν, αυξάνουν σημαντικά σε μέγεθος και αριθμό, όπως επίσης αυξάνουν τα λεμφοκύτταρα και ιδιαιτέρως τα T κυτταροτοξικά, καθίστανται δε πολυεδρικά επιθηλιοειδή κύτταρα (epithelioid cells).

Για την προσέλκυση των μακροφάγων κυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, καθοριστικό ρόλο ασκούν τα T λεμφοκύτταρα. Ο παθογενετικός ρόλος των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων που ενεργοποιούνται από ειδικά θυρεοειδικά αντιγόνα και παράγουν κυτταροκίνες, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto τα T κύτταρα παράγουν κυρίως IFN-α και IFN-γ λειτουργώντας δηλαδή σαν βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1 (Th1). Στη νόσο του Graves τα T-λέμφοκύτταρα είτε παράγουν ένα ευρύ φάσμα κυτταροκινών, είτε εμφανίζουν εκλεκτική παραγωγή, διαφοροποιούμενα σε Th1 ή Th2 [Del Prete et al 1987, 1989, Grubeck et al 1990, Watson et al 1994, Mulin et al 1995]. Προσφάτως ανακοινώθηκε ότι τα Th1 κυριαρχούν στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ενώ στη νόσο του Graves κυριαρχούν πάλι τα Th1 αλλά και τα Th0 [Fisfalen et al 1997].

Τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα που δεν έχουν διεγερθεί εκκρίνουν μόνον IL-2. Η διέγερση οδηγεί στη μετάβαση σε Th0 κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν ένα ευρύ φάσμα κυτταροκινών και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε

Th1 ή Th2. Τα Th1 εκκρίνουν IL-2, IFN- γ , TNF- β και IL-10 και με τον τρόπο αυτό επάγουν την επιβραδυνόμενη τύπου υπερευαισθησία, την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την παραγωγή οψωνοποιητικών αντισωμάτων. Τα Th2 απελευθερώνουν IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13, κατ' αυτόν δε τον τρόπο ενεργοποιούν την παραγωγή μη οψωνοποιητικών αντισωμάτων IgA και IgE. [Mosman et al 1989, Romagnani 1994, Paul et al 1994]. Οι περισσότερες ανοσιακές αντιδράσεις περιλαμβάνουν κυτταροκίνες που παράγονται τόσο από τα Th1 όσο και από τα Th2. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου ενεργοποιείται αποκλειστικά ο ένας από τους δύο τύπους λεμφοκυττάρων. Τα Th1 εμπλέκονται στην παθογένεια αυτοάνοσων παθήσεων συγκεκριμένων οργάνων, όπως π.χ. ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ανάλογα με το μικροπεριβάλλον στο οποίο ενεργοποιούνται, τα Th0 μπορεί να προκαλέσουν την παραγωγή κυτταροκινών που αντιστοιχούν είτε στα Th1 είτε στα Th2. Η IL-12 και η IFN- γ προάγουν την ανάπτυξη των κυτταροκινών που παράγονται από τα Th1 και αναστέλλουν την αντίστοιχη από τα Th2. Την αντίθετη δράση έχει η IL-4 [Schuetz et al 2006]. Τα CD4 + Th1 είναι ικανά να συντονίσουν τόσο την κυτταρική όσο και τη χυμική ανοσία (μέσω IL-10 και IFN- γ), σε συνεργασία δε με τα μακροφάγα και τα NK κύτταρα (Natural Killers) συντελούν στην καταστροφή του ιστού (TNF και IFN γ).

Ο κυρίαρχος ρόλος των Th1 στην παθογένεση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto έχει διαπιστωθεί τόσο με *in vitro* μελέτες όσο και με την πρόκληση πειραματικής αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Αντιθέτως στη νόσο του Graves κυριαρχούν τα Th2. Η καταστροφή του ιστού από τα Th1 κύτταρα στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και στη νόσο του Graves, αποδεικνύει ότι υπάρχει κοινό φάσμα κλινικών και

παθολογοανατομικών στοιχείων στην αυτοάνοση θυροειδίτιδα. Επιπλέον καταδεικνύεται ότι η μετάβαση από τη μια κλινική μορφή στην άλλη, π.χ. από τη νόσο του Graves στη θυροειδίτιδα Hashimoto, στον ίδιο ασθενή, συσχετίζεται με την κυριαρχία είτε της Th1 είτε της Th2 κυτταρικής απάντησης.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι τα θυροειδικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν αφ' εαυτών IL-1, IL6, IL-8, IL12, IL-13, IL-15 καθώς επίσης τον μεταφορικό αυξητικό παράγοντα-β (TGF-β) [Yu et al 2000] αν και η έκφραση της IL-1 είναι αβέβαιη.

Στο μυελό των οστών οι παράγοντες GM-CSF, M-CSF, IL-6 είτε μόνοι τους είτε σε συνεργασία με άλλους παράγοντες διεγείρουν τα ανώριμα μυελοειδή κύτταρα να αναπτυχθούν και να διαφοροποιηθούν. Εκτός από την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, ο GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) διαφοροποιεί τα μονοκύτταρα σε μακροφάγα, ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να εκκρίνουν κυτταροκίνες και διαλυτούς φλεγμονώδεις ρυθμιστές, όπως ο G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), ο M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), η IL-1, η IL-6 και η προσταγλανδίνη-E, επιπλέον δε διεγείρει τις αντιγονοπαρουσιαστικές ικανότητες των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων. Ο M-CSF ενεργοποιεί και διαφοροποιεί τα μονοκύτταρα σε μακροφάγα, αναπτύσσει τροφικές λειτουργίες που σχετίζονται με την οργανογένεση και την επανόρθωση των ιστών, ενώ επίσης λαμβάνει μέρος στην ανοσιακή και φλεγμονώδη αντίδραση. Τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα κυριαρχούν στη διήθηση του θυροειδούς αδένου στην αυτοάνοση καθώς επίσης στην καταστροφική θυροειδίτιδα. Προσφάτως διεπιστώθη ότι

τα θυρεοειδικά κύτταρα είναι ικανά να παράγουν την MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), μια κυτταροκίνη που προσελκύει τα μονοκύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των μονοκυττάρων/ μακροφάγων στο θυρεοειδικό στρώμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα ρύθμισης της τοπικής ανοσιακής και φλεγμονώδους αντίδρασης. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε εάν οι GM-CSF και M-CSF μπορούν να παραχθούν από τα κύτταρα του θυρεοειδούς, εάν δε αυτό συμβαίνει, να εντοπιστούν οι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφρασή τους.

Οι Kasai et al [Kasai et al 1997] στη μελέτη τους έδειξαν ότι η έκφραση και των δύο CSF προάγεται από την IL-1 και τον TNF- α . Αντιθέτως, η IFN- γ ρυθμίζει διαφορετικά την έκφραση του κάθε παράγοντα. Συγκεκριμένα προάγει τον M-CSF, ενώ αναστέλλει τον GM-CSF ακόμη και αν αυτός έχει διεγερθεί από την IL-1 ή τον TNF- α .

Σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο, στην προαναφερθείσα μελέτη, τα ανθρώπινα κύτταρα θυρεοειδούς αδένων που διεγέρθηκαν από την IL-1 ή από το συνδυασμό IL-1/ IFN- γ , βάφθηκαν θετικά με αντι-GM-CSF και αντι-M-CSF αντισώματα. Ο GM-CSF φάνηκε, με τη βοήθεια της χρώσης, να εντοπίζεται γύρω από τον πυρήνα, ενώ ο M-CSF εντοπίστηκε με τη χρώση, σε όλη την έκταση του κυττάρου. Υπάρχουν διάφορες μορφές M-CSF. Η μείζων μορφή μπορεί να εκκρίνεται, ενώ η ελάσσων εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη. Ως εκ τούτου η θετική χρώση όλων των κυττάρων οφείλεται στο γεγονός ότι ο M-CSF εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένων μπορούν να παράγουν και τον M-CSF και τον GM-CSF.

Εάν συγκρίνουμε τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος υγιών ατόμων με εκείνα πασχόντων από τη νόσο του Graves, διαπιστώνουμε ότι στη νόσο του Graves τα κύτταρα του θυρεοειδούς παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες M-CSF είτε αφ' εαυτών είτε μετά από διέγερση με IL-1 και IFN- γ , και GM-CSF ύστερα από διέγερση με IL-1. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι στη νόσο του Graves τα κύτταρα του θυρεοειδούς έχουν ήδη ενεργοποιηθεί από κυτταροκίνες, όπως π.χ. η IL-1, ο TNF- α και η IFN- γ καθώς επίσης ότι είναι ευαισθητοποιημένα στις κυτταροκίνες αυτές. Τα μακροφάγα κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα κυριαρχούν στη διήθηση των ιστών στην αυτοάνοση και στην καταστροφική θυρεοειδίτιδα, ενώ οι κυτταροκίνες που προαναφέρθηκαν εκφράζονται στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Επιπροσθέτως, τα κύτταρα του θυρεοειδούς μπορούν να παράγουν τον MCP-1 που είναι ειδικός χημειοτακτικός παράγοντας για τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα. Ο M-CSF και ο GM-CSF μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα να παράγουν κυτταροκίνες και διαλυτούς φλεγμονώδεις παράγοντες, καθώς επίσης να προάγουν την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων. Τέλος, η TSH αναστέλλει την παραγωγή του M-CSF όχι όμως και του GM-CSF.

Η παραγωγή M-CSF και GM-CSF από τα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος αποτελεί πιθανό μηχανισμό, με τον οποίο τα κύτταρα αυτά συμμετέχουν στην αυτοάνοση και τη φλεγμονώδη νόσο του θυρεοειδούς αδένος [Kasai et al 1997].

Όπως προαναφέρθηκε η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος του Graves αποτελούν αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς. Η υποξεία θυρεοειδίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος που οφείλεται, πιθανώς, σε ιογενή λοίμωξη, ενώ η ανώδυνη θυρεοειδίτιδα προκαλείται από μια οξεία έξαρση αυτοάνοσης διεργασίας παρόμοιας με

τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Και οι δύο νόσοι είναι γνωστές ως καταστροφική θυρεοειδίτιδα, η οποία περιλαμβάνει αναστρέψιμη βλάβη του θυρεοειδούς αδένος, που σχετίζεται με καταστροφή και στη συνέχεια αποκατάσταση των θυρεοειδικών θυλακίων. Τα μακροφάγα κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα ασκούν καθοριστικό ρόλο στη διήθηση του θυρεοειδούς αδένος στην αυτοάνοση και στην καταστροφική θυρεοειδίτιδα. Σύνδρομο παρόμοιο με την καταστροφική θυρεοειδίτιδα παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο πλούσιο σε ιώδιο. Έχει αναφερθεί στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η τοπική εμφάνιση διαφόρων κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-6 και του TGF- β (transforming growth factor- β). Οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται από τα διηθητικά φλεγμονώδη κύτταρα και από τα κύτταρα του θυρεοειδούς, ασκούν δε κυρίαρχο ρόλο στην ανοσιακή και φλεγμονώδη αντίδραση στον θυρεοειδή αδένος. Η έναρξη της προσέλευσης και η περαιτέρω ενεργοποίηση των μονοκυττάρων ρυθμίζεται από χυμοκίνες, CSFs και κυτταροκίνες. Ο MCP-1 προσελκύει T λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα από την κυκλοφορία [Kokkotou et al 2002] . Η IL-6, μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που ασκεί καθοριστικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού, εμπλέκεται στην παθογένεση διαφόρων νόσων συμπεριλαμβανομένων και των αυτοάνοσων. Τα θυρεοειδικά κύτταρα παράγουν IL-6 η οποία συμμετέχει στις διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών σε μη θυρεοειδικές παθήσεις. Η κυτταροκίνη αυτή παράγεται μαζικά από τα κατεστραμμένα θυρεοειδικά θυλάκια, τα οποία αποτελούν δείκτη καταστροφής του θυρεοειδούς αδένος. Επιπλέον, στη νόσο του Graves τα επίπεδα της IL-6 και του sIL-6R (soluble interleukin 6 receptor), είναι αυξημένα. Επίσης, ο TGF- β αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη και τις διαφοροποιημένες λειτουργίες των θυρεοειδικών κυττάρων. Ο TGF- β είναι εντόνως

χημειοτακτικός για τα μονοκύτταρα αν και απενεργοποιεί τη λειτουργία των μακροφάγων και ασκεί γενικώς κατασταλατικό ρόλο στο ανοσιακό σύστημα [Kamprad et al 2006]. Ο TGF- β ασκεί επίσης σημαντικό ρόλο στην επούλωση των τραυμάτων και στην επιδιόρθωση των ιστών, αλλά η εκτεταμένη ενδογενής έκκριση μπορεί να προκαλέσει υπέρμετρη επουλωτική αντίδραση, με συνέπεια την πρόκληση ίνωσης.

Σύμφωνα με μελέτη των Matsumura et al [Matsumura et al 1999], τα θυρεοειδικά κύτταρα εκφράζουν τον MCP-1 σε σχετικώς χαμηλά επίπεδα. Η έκφραση αυτή διεγείρεται από την IL-6 ιδιαιτέρως επί παρουσίας του sIL-6R. Επιπροσθέτως, η IL-6 μαζί με τον sIL-6R προάγει την έκφραση του M-CSF ενώ αναστέλλει την έκφραση του GM-CSF από τα θυρεοειδικά κύτταρα. Αν και η IL-6 αφ' εαυτής επάγει την παραγωγή του MCP-1 στα ανθρώπινα περιφερειακά μονοπύρηνια κύτταρα και στα μεσαγγειακά κύτταρα του ποντικού, τα θυρεοειδικά κύτταρα επί απουσίας του sIL-6R δεν απαντούν στην IL-6. Από τη στιγμή που τα θυρεοειδικά κύτταρα δεν διαθέτουν υποδοχέα για την IL-6, η τελευταία μπορεί να αναστείλει την παραγωγή ορμονών μόνο όταν είναι παρών ο sIL-6R. Όταν κυκλοφορεί στο αίμα επαρκής ποσότητα (40-50ng/ml) του sIL-6R, τότε η IL-6 συμβάλλει στην προσέλκυση των μονοκυττάρων και των T λεμφοκυττάρων καθώς επίσης στην ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/ μακροφάγων με τη μεσολάβηση των MCP-1, CSFs που παράγονται από τα θυρεοειδικά κύτταρα. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ο CSF- β διεγείρει την παραγωγή MCP-1 από τα θυρεοειδικά κύτταρα, ενώ την αναστέλλει στα μακροφάγα των τρωκτικών. Όπως προαναφέρθηκε, η υπερβολική έκκριση TGF- β προκαλεί ίνωση. Είναι γεγονός ότι τόσο ο TGF- β όσο και τα μακροφάγα κύτταρα εμπλέκονται στην πειραματική θυρεοειδική ίνωση.

Επιπροσθέτως, υπό κανονικές συνθήκες καθώς και ύστερα από διέγερση με IL-6 ή TGF-β, η TSH αναστέλλει την έκφραση των MCP-1, CSFs, ενώ μπορεί να συμβεί και το αντίθετο. Όλα αυτά δηλώνουν ότι τα θυρεοειδικά κύτταρα μπορούν από μόνα τους να παράγουν MCP-1, CSFs υπό την επίδραση των TGF-β και IL-6.

Συμπερασματικά, η IL-6 και ο TGF-β παράγονται από τα θυρεοειδικά κύτταρα και εκφράζονται τοπικά στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Οι κυτταροκίνες αυτές ασκούν κυρίαρχο ρόλο στην έναρξη και ρύθμιση της ανοσιακής/ φλεγμονώδους διαδικασίας με την προσέλκυση μονοκυττάρων και T λεμφοκυττάρων καθώς επίσης με τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/ μακροφάγων στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι τα επίπεδα MCP-1 είναι αυξημένα σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ιδίως όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό υποθυρεοειδισμού.

ΠΟΛΥΠΥΡΗΝΑ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Όταν το σωματιδιακής φύσεως υλικό που πρέπει να απομακρυνθεί είναι υπερβολικά ευμέγεθες, τότε μερικά ή και πολλά μακροφάγα κύτταρα μπορεί να

συνενωθούν και να σχηματίσουν γιγαντοκύτταρο τύπου ξένου σώματος (foreign-body giant cell), ένα τεράστιο πολυπύρηνο μακροφάγο κύτταρο.

Τα μακροφάγα κύτταρα που εδρεύουν στο συνδετικό ιστό ονομάζονται εδρεύοντα μακροφάγα (resident macrophages) ενώ εκείνα που σχηματίζονται λόγω εξωγενούς ερεθίσματος και μεταναστεύουν στο συγκεκριμένο σημείο αποκαλούνται μεταναστεύοντα μακροφάγα κύτταρα (elicited macrophages).

Τα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα (ΠΓΚ) ανευρίσκονται σε πλειάδα φλεγμονωδών, υπερπλαστικών και νεοπλασματικών διαταραχών του θυρεοειδούς αδένου. Εμφανίζονται χαρακτηριστικά στην υποξεία θυρεοειδίτιδα (De Quervain), στο θηλώδες καρκίνωμα και σε κοκκιωματώδεις καταστάσεις, όπως οι μυκητιασικές φλεγμονές, η φυματίωση και η σαρκοειδωση. Ακόμη, έχει αναφερθεί η παρουσία τους σε θυρεοειδίτιδες οφειλόμενες σε φάρμακα, όπως είναι π.χ. οι φαινοϋίνες, σε μετεγχειρητικές καταστάσεις, σε θυλακιώδη νεοπλάσματα, στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μετά από ακτινοθεραπεία κλπ. Σπανίως, σε αναπλαστικά καρκινώματα παρατηρείται η παρουσία γιγαντοκυττάρων οστεοκλαστικού τύπου.

Στο υλικό βιοψίας με λεπτή βελόνη διακρίνονται δύο μορφολογικοί τύποι πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων. Στον πρώτο τύπο το κυτταρόπλασμα είναι πυκνό ενώ στον άλλο το κυτταρόπλασμα είναι αφρώδες, κενοτοπιώδες, πλούσιο σε αιμοσιδηρίνη, τα δε γιγαντοκύτταρα του δευτέρου τύπου θεωρούνται πολυπύρηνες μορφές ιστιοκυττάρων και έχουν μικρή διαγνωστική σημασία. Τα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα που παρουσιάζουν πυκνό κυτταρόπλασμα έχουν ακανόνιστο σχήμα, μεγάλο μέγεθος και πολλούς πυρήνες, σε αντίθεση με τα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα με αφρώδες κυτταρόπλασμα που είναι στρογγύλα, μικρότερα και με μικρότερο αριθμό

πυρήνων. Η μελέτη τους γίνεται με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και της ανοσοϊστοχημείας. Οι περισσότερες μελέτες τονίζουν την ιστοκυτταρική φύση αυτών των κυττάρων εξαιτίας της θετικής χρώσης τους για την αλφα-1 αντιχυμοθρυψίνη, τα λυσοσωμάτια και την CD68, τα οποία αποτελούν ιστοκυτταρικούς δείκτες. Αντιθέτως, η χρώση για επιθηλιακούς δείκτες είναι αρνητική.

Όταν στη βιοψία με λεπτή βελόνη ανευρεθούν πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα (ΠΓΚ) με πυκνό κυτταρόπλασμα, τότε η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το θηλώδες καρκίνωμα, την υποξεία θυρεοειδίτιδα και κοκκιωματώδεις καταστάσεις, όπως π.χ. η σαρκοείδωση. Η ορθή διάγνωση τίθεται από τη μελέτη των υπολοίπων κυττάρων.

Το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί την πλέον σοβαρή κατάσταση που πρέπει να αποκλειστεί. Η διάγνωση του θηλώδους καρκινώματος τίθεται όταν το επίχρισμα είναι κυτταροβριθές με συγκυτιακά τμήματα του ιστού, τα οποία περικλείουν πυρήνες με τη χαρακτηριστική μορφολογία των πυρήνων του θηλώδους καρκινώματος (κοκκώδης χρωματίνη, πυρηνικές σχισμές και ενδοπυρηνικά έγκλειστα). Γνήσιες θηλώδεις δομές και ψαμμώδη σωμάτια, όταν είναι παρόντα, αποτελούν χρήσιμα διαγνωστικά στοιχεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία των πολυπύρρηνων γιγαντοκυττάρων στο θηλώδες καρκίνωμα κυμαίνεται στο 55-90% των περιπτώσεων και στη θυλακιώδη μορφή του θηλώδους καρκινώματος, στο 46-62% των περιπτώσεων.

Η υποξεία θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται κλινικά από επώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν πυρετό, αδυναμία, κακουχία και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων. Στο υλικό βιοψίας με λεπτή βελόνη ανευρίσκονται επιθηλιοειδή κοκκιώματα, πολυπύρρηνα

γιγαντοκύτταρα καθώς επίσης στοιχεία οξείας και χρόνιας φλεγμονής. Σε μερικές περιπτώσεις τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα περιέχουν ενδοκυτταροπλασματικό υλικό κολλοειδούς τύπου.

Υπάρχουν και σπάνιες περιπτώσεις όπου τα κοκκιώματα δεν οφείλονται σε υποξεία θυρεοειδίτιδα. Μια αιτία μπορεί να είναι η σαρκοείδωση, η οποία προσβάλλει τον θυρεοειδή αδένα σε ποσοστό 1-4% των ασθενών με συστηματική σαρκοείδωση. Η μυκητιασική θυρεοειδίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια και εμφανίζεται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σπανίως, παρατηρούνται καλώς ανεπτυγμένα κοκκιώματα, εξαιτίας ενδεχόμενης κακής κατάστασης του ανοσιακού συστήματος. Τέλος, τα κοκκιώματα του θυρεοειδούς αδένα μπορεί να οφείλονται σε φυματίωση.

Πάντως, πρέπει να τονιστεί, ότι σε υλικό βιοψίας με λεπτή βελόνη, η παρουσία των πολυπύρρηνων γιγαντοκυττάρων είναι σπάνια και παρατηρείται σε λιγότερο από 1% των θυρεοειδικών αλλοιώσεων [Shabb et al 1999].

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΛΗΨΕΩΣ ΥΛΙΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ ΔΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΕΩΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNB) (fine needle biopsy) του θυρεοειδούς, δεν αποτελεί νέα μέθοδο διερεύνησης των θυρεοειδικών διογκώσεων. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία από τις αρχές σχεδόν του περασμένου αιώνα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Martin και Ellis το 1930 και εφαρμόστηκε στη Σουηδία το 1952 από τον Soderstrom, ο οποίος επιχείρησε να συνδέσει τη λειτουργική κατάσταση του θυρεοειδούς αδένου με τα κυτταρολογικά ευρήματα. Στη συνέχεια, οι Einhorn and Franzen, παρουσίασαν την αντιστοιχία της κυτταρολογικής με την

παθολογοανατομική εικόνα των σπινθηρογραφικά ψυχρών όζων του θυρεοειδούς. Ο Person ασχολήθηκε με την κυτταρολογική διάγνωση της θυρεοειδίτιδας, οι δε Ljungberg το 1972 και Soderstrom το 1975, ήσαν οι πρώτοι που διεχώρισαν βάσει των κυτταρολογικών κριτηρίων τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς. Το 1974, ο Lowhagen εξέδωσε το πρώτο σύγγραμμα με θέμα την κυτταρολογική διάγνωση των νόσων του θυρεοειδούς αδένου.

Σήμερα, η βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNB) αποτελεί διεθνώς ανεκτίμητη εξέταση. Παράλληλα, η ανοσοκυτταροχημεία αλλά και οι πιο σύγχρονες μέθοδοι εκτίμησης της κυτταρικής μορφολογίας, όπως είναι π.χ. η μορφομετρία με τη χρήση προγραμμάτων ηλεκτρονικού υπολογιστή ή με τη χρήση της κυτταρομετρίας ροής, διευρύνουν τις δυνατότητες της βιοψίας με λεπτή βελόνη, όσον αφορά τη διαγνωστική ακρίβειά της και καθιστούν πολύτιμη τη συμβολή της, στην κυτταρολογική μελέτη και ταξινόμηση των όγκων του θυρεοειδούς αδένου. Επιπλέον, νεώτερες τεχνικές, όπως π.χ. ο έλεγχος του DNA για ανευπλοειδικότητα, η ανίχνευση του ενζύμου θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) με το μονοκλωνικό αντίσωμα MoAb47 στα θυρεοειδικά κύτταρα, καθώς και η εφαρμογή της MRS στα επιχρίσματα ενδέχεται στο μέλλον να συμβάλουν στη θέσπιση κριτηρίων για την ακριβέστερη αξιολόγηση εκείνων των επιχρισμάτων, στα οποία δεν τίθεται σαφής κυτταρολογική διάγνωση.

FNA ΚΑΙ FNB. ΜΙΑ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΣΧΕΣΗ

Η βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNB) χρησιμοποιεί μια λεπτή κοίλη βελόνη με σκοπό να αφαιρέσει ένα μικρό δείγμα ιστού από ένα όργανο ή έναν όγκο. Το δείγμα εξετάζεται κυτταρολογικώς και τίθεται η διάγνωση της νόσου. Έναν κοινό τύπο της FNB αποτελεί η **αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)**, κατά την οποία αφαιρούνται υγρό και κύτταρα από την επιλεγείσα περιοχή του οργάνου, μέσω μιας σύριγγας που συνδέεται με τη βελόνη. Στην τεχνική της FNA λαμβάνονται μία ή δυο σταγόνες υγρού, το οποίο στη συνέχεια τοποθετείται ως επίχρισμα πάνω σε αντικειμενοφόρο πλάκα και εξετάζεται ως προς την ύπαρξη χαρακτηριστικών κακοηθείας. Η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης, έχει 90% ειδικότητα ως προς τη διάγνωση κακώθων εξεργασιών. Η διαδικασία της FNB και της FNA είναι ουσιαστικά η ίδια, γι' αυτό και μερικές φορές πραγματοποιούνται από κοινού. Η καθοδήγηση της βελόνης στην ακριβή θέση της βιοψίας, γίνεται με τη χρήση υπερήχων ή αξονικής τομογραφίας (CT), αναλόγως της περιοχής που εκτελείται η βιοψία.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ FNA ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ

Για τη διαγνωστική προσπέλαση των θυρεοειδικών διογκώσεων συνεκτιμώνται το ιστορικό, η φυσική εξέταση, το υπερηχογράφημα, το σπινθηρογράφημα καθώς και η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) (fine needle aspiration). Κάθε θυρεοειδική διόγκωση είναι δυνητικώς προσπελάσιμη με FNA. Η κύρια ένδειξη για τη βιοψία δια λεπτής βελόνης είναι οι θυρεοειδικοί όζοι, είτε αυτοί είναι μονήρεις είτε πολλαπλοί.

Σε μελέτη που έγινε στην Αγγλία από τους Turnbridge et al το 1977, διαπιστώθηκε ότι το 3,2% των γυναικών που μελετήθηκαν, παρουσίαζαν ψηλαφητό μονήρη όζο στον θυρεοειδή. Οι Vader et al το 1968 ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε πληθυσμό 5.127 ατόμων, που έδειξε ότι το 4,2% του πληθυσμού παρουσίαζε ψηλαφητούς όζους στον θυρεοειδή αδένα. Κατά τη διάρκεια των 15 ετών παρακολούθησης, ο επιπολασμός των όζων αυξήθηκε κατά 1,4%. Οι όζοι αυτοί ήταν ως επί το πλείστον καλοήθεις και μόνο στο 5-15% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε καρκίνος. Κατά τον Messaris et al (1974) μόνον το 6-14% των χειρουργηθέντων μονήρων όζων αποτελούσαν καρκινική αλλοίωση. Είναι επομένως σαφές ότι στόχος της διαγνωστικής προσπέλασης των όζων του θυρεοειδούς είναι η προσεκτική επιλογή των περιπτώσεων, για τις οποίες η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η χειρουργική, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις σε καλοήθεις παθήσεις.

Επιπλέον, στόχος είναι να αναγνωριστούν ορισμένες μη χειρουργήσιμες καταστάσεις, όπως το αναπλαστικό καρκίνωμα, το λέμφωμα και τα μεταστατικά καρκινώματα, ώστε να μην πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση.

Πολλοί μελετητές επεχείρησαν τη σύγκριση της FNA με τις άλλες μεθόδους διαγνωστικής προσέγγισης των θυρεοειδικών διογκώσεων, ώστε να καθοριστεί η κατάλληλη στρατηγική για την αντιμετώπισή τους.

Συγκρίνοντας την κλινική εξέταση με την αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης, οι Asp et al το 1987 συμπέραναν ότι μόνο το 20% των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς μπορούν να διαγνωσθούν με κλινική εξέταση. Επίσης, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Northland Thyroid Laboratory και στο νοσοκομείο Henry Ford των Η.Π.Α., απέδειξε ότι η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης στον θυρεοειδή αδένα, είναι πιο ακριβής από τη συνήθη κλινική εξέταση στη διάγνωση των κακοήθων θυρεοειδικών όζων.

Όσον αφορά τις απεικονιστικές μεθόδους, είναι γνωστό ότι με το υπερηχογράφημα οι όζοι μπορούν να διακριθούν σε συμπαγείς, κυστικούς ή μικτούς και να εκτιμηθεί με ακρίβεια το μέγεθός τους. Δεν είναι όμως δυνατόν να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εξεργασιών. Το σπινθηρογράφημα διαχωρίζει τους όζους σε θερμούς, ψυχρούς και χλιαρούς, ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους. Έχει όμως αποδειχθεί ότι υπάρχει μικρή σχέση μεταξύ της λειτουργικότητας των θυρεοειδικών όζων και της ύπαρξης ή όχι κακοήθειας. Οι Reeve et al αναφέρουν σε μελέτη τους το 1986 ότι ούτε το υπερηχογράφημα ούτε το σπινθηρογράφημα αποτελούν ευαίσθητες και ακριβείς μεθόδους για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση των ασθενών με μονήρη όζο του θυρεοειδούς αδένα.

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, πολλά κέντρα έχουν προτείνει κατά καιρούς τον σχεδιασμό της διαγνωστικής προσπέλασης των θυρεοειδικών διογκώσεων. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στις ΗΠΑ πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η FNA είναι η πρώτη εξέταση που πρέπει να διενεργείται μετά τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση. Συστήνουν δε, αυτή τη διαγνωστική προσέγγιση, τόσο για τους μονήρεις όζους όσο και για τις διάχυτες πολυοζώδεις αλλοιώσεις.

Η άμεση προσέγγιση των όζων με την ψηλάφηση και η δυνατότητα λήψης υλικού ακόμη και χωρίς απεικονιστική παρέμβαση, είναι οι βασικοί λόγοι για τους οποίους η παρακέντηση δια λεπτής βελόνης του θυρεοειδούς αδένου αποτελεί σήμερα την απλούστερη και ασφαλέστερη μέθοδο διερεύνησης των ογκομορφών εξεργασιών του. Παράλληλα, η μεγάλη εμπειρία στην παρακέντηση της περιοχής αυτής, λόγω της εύκολης προσέγγισής της και ο επακόλουθος σαφής διαχωρισμός διαγνωστικών κριτηρίων, είναι οι κύριοι λόγοι για τους οποίους η μέθοδος θεωρείται σήμερα ότι διαθέτει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση καλοήθων και κακοήθων όζων. Επιπλέον, με την FNA είναι δυνατός ο διαχωρισμός της κολλοειδούς βρογχοκήλης από την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αλλά και η διάκριση του θυρεοειδικού όζου από άλλες διογκώσεις της τραχηλικής χώρας (οφειλόμενες σε λεμφαδένες, σιαλογόνους αδένες, τραχηλικές κύστες, λιπώματα του τραχήλου, κύστες παραθυρεοειδών αδένων), οι οποίες σε μελέτη του παθολογικού ανατομείου του Πανεπιστημίου Αθηνών αφορούσαν στο 0,56% των διογκώσεων και οι οποίες βάσει της κλινικής εξέτασής είχαν θεωρηθεί ως θυρεοειδικές (Τσελένη και συν. 1995).

Ιδιαίτερως σημαντική είναι η διαγνωστική και θεραπευτική αξία της FNA σε περιπτώσεις διογκώσεων του θυρεοειδούς, οι οποίες παρουσιάζουν ταχύτατη

ανάπτυξη, σε όζους ασθενών με οικογενειακό ιστορικό άλλων ενδοκρινικών διαταραχών (MEN 2α, MEN 2β), σε κύστεις του θυρεοειδούς ή σε αυτόματη αιμορραγία ενός όζου οπότε επιτυγχάνεται και η ανακουφιστική εκκένωση της κύστης.

Οι περιπτώσεις στις οποίες η παρακέντηση δεν παρέχει τις αναμενόμενες πληροφορίες, αφορούν:

A) Σε περιπτώσεις επιχρισμάτων στις οποίες πρέπει να γίνει διαχωρισμός μεταξύ θυλακιώδους ή οξυφίλου αδενώματος και καρκινώματος, Σύμφωνα με το πόρισμα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας το 1988, ούτε οι αρχιτεκτονικές ούτε οι κυτταρολογικές ατυπίες αποτελούν αξιόπιστα κριτήρια κακοηθείας. Μόνο με την κατάδειξη διήθησης της κάψας του θυρεοειδούς αδένος ή του τοιχώματος αγγείου μπορεί να τεθεί η διάγνωση καρκινώματος.

B) Στο θηλώδες καρκίνωμα με κυστική εκφύλιση, όπου εξαιτίας της εκφυλίσεως, ενδέχεται να μην υφίστανται διατηρημένες κυτταρικές ομάδες.

Γ) Στις ευμεγέθεις πολυοζώδεις βρογχοκήλες με οξυφιλη μετάπλαση.

Δ) Στις μεγάλες πολυοζώδεις βρογχοκήλες, οι οποίες μπορεί να περιέχουν θηλώδες μικροκαρκίνωμα.

Ε) Στα επιχρίσματα στα οποία υπάρχει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα μεταξύ λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας Hashimoto και οξυφιλης νεοπλασίας ή μεταξύ λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας και λεμφώματος, καθώς επίσης μεταξύ άτυπης λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας και θηλώδους καρκινώματος.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η αιμορραγική διάθεση αποτελεί τη μόνη σχετική αντένδειξη για την πραγματοποίηση βιοψίας δια λεπτής βελόνης. Η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης είναι τεχνικώς απλή, ακίνδυνη, ανώδυνη και στερείται ουσιαστικών επιπλοκών εκτός από λίγες περιπτώσεις υποδορίων ή ενδοθυρεοειδικών αιματωμάτων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επίσης σπάνιες περιπτώσεις παροδικής παράλυσης του λαρυγγικού νεύρου ενώ η διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων αποτελεί σπανιότατη επιπλοκή.

Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις, η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης είναι δυνατόν να προκαλέσει νέκρωση του παρακεντούμενου όζου, με συνέπεια να δυσχεραίνεται η ιστολογική ταξινόμηση της νεκρωμένης αλλοιώσεως.

ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, η FNA παρουσιάζει διαγνωστική ακρίβεια όσον αφορά την προγνωστική αξία, ευαισθησία και ειδικότητά της από 90 έως 100% [Ashcroft and van Herle 1981, Frable 1986].

Η αναρροφητική βιοψία του θυρεοειδούς αδένου δια λεπτής βελόνης, αποτελεί σήμερα την πρωταρχική μέθοδο διερεύνησης των θυρεοειδικών διογκώσεων στους περισσότερους ασθενείς, διότι είναι ασφαλής, ανέξοδη και η πλέον αξιόπιστη για την επιλογή ασθενών που θα χειρουργηθούν. Όμως, ακόμη και αν η χειρουργική αντιμετώπιση έχει ούτως ή άλλως αποφασισθεί, η FNA αποτελεί σκόπιμη εξέταση προκειμένου να εξασφαλιστεί σαφέστερη προεγχειρητική διάγνωση.

Το κυριότερο ίσως πρόβλημα στη διαγνωστική της αναρροφητικής βιοψίας δια λεπτής βελόνης, αποτελεί η αντιπροσωπευτικότητα του υλικού. Σύμφωνα με την άποψη του Hamburger, επαρκές θεωρείται το επίχρισμα, το οποίο περιέχει τουλάχιστον 5-6 κυτταρικές αθροίσεις, σε δύο δείγματα από δύο περιοχές του όζου. Ανεπαρκές υλικό προκύπτει είτε λόγω σφαλμάτων κατά τη λήψη του υλικού είτε διότι το υλικό δεν περιέχει στοιχεία ενδεικτικά του παθολογικού υποστρώματος, π.χ στις περιπτώσεις αιμορραγικών κύστεων που δεν περιέχουν στοιχεία του τοιχώματος. Στις μεγάλες σειρές της βιβλιογραφίας το ποσοστό του ανεπαρκούς υλικού κυμαίνεται από 10% έως 16%. Ορισμένοι μάλιστα συγγραφείς θεωρούν ότι η παρουσία του παθολογοανατόμου στη διενέργεια της βιοψίας και στην επανάληψή της αν το υλικό

κριθεί κατά την επίστρωση ανεπαρκές, βελτιώνει την αντιπροσωπευτικότητά της μέχρι 25% [Varharg et al 1981, Vickery 1981].

Οι ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις κυμαίνονται από 1,5-9% και οφείλονται κατά μεγάλο ποσοστό σε εσφαλμένη τεχνική κατά την παρακέντηση, ενώ ένα μέρος τους αποδίδεται σε κυστική εκφύλιση του όγκου, γεγονός που συνήθως συμβαίνει στο θηλώδες καρκίνωμα. Αν όμως συμπεριληφθούν τα λανθάνοντα μικροκαρκινώματα, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων αναφέρεται ότι είναι 27-28% [Akerman et al 1985, Altavilla et al 1990].

Σε ασθενείς με οζώδη βρογχοκήλη και αρνητική κυτταρολογική εξέταση, συνιστάται επανέλεγχος με παρακέντηση μετά 1-2 έτη. Σε περίπτωση αποτυχίας της κατασταλτικής θεραπευτικής αγωγής με L-T4, συνιστάται επανέλεγχος με βιοψία ή χειρουργική αντιμετώπιση. Εάν αυξηθεί το μέγεθος του όγκου, συνιστάται επανέλεγχος με παρακέντηση για να αποκλεισθεί αιμορραγία ή φλεγμονή [Hamburger 1987].

Τα ψευδώς θετικά ευρήματα, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, κυμαίνονται από 0 έως 1%. Το ποσοστό 0% επιτυγχάνεται σε εξειδικευμένα κέντρα όπου η κυτταρολογική διάγνωση συνιστά και την απόλυτη ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση. Ως ύποπτα επιχρίσματα ταξινομούνται εκείνα που περιέχουν στοιχεία, τα οποία εγείρουν υπόνοια για ύπαρξη κάποιου συγκεκριμένου τύπου νεοπλασίας ή που είναι ύποπτα, χωρίς να μπορεί να προσδιορισθεί ο πιθανός τύπος της νεοπλασίας. Επίσης, επιχρίσματα ασαφή, οριακά, παρουσιάζοντα κυτταροβρίθεια, ενδεχομένως με ατυπία, θηλώδη διαμόρφωση ή οξύφιλα κύτταρα, εγείρουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα (π.χ. μεταξύ αδενωματώδους όζου και νεοπλάσματος, ή μεταξύ οζώδους υπερπλασίας και θηλώδους καρκινώματος ή επίσης μεταξύ οξύφιλου όζου και νεοπλάσματος Hurtle).

Στις περισσότερες αναφορές, τα ύποπτα ή ακαθόριστα επιχρίσματα κυμαίνονται από 20-30% και από αυτά το 10-20% περιέχουν καρκίνο. Επιπλέον, με την παρακέντηση δια λεπτής βελόνης, δεν υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμού της βιολογικής συμπεριφοράς στις περιπτώσεις διάγνωσης θυλακιώδους ή οξύφιλης νεοπλασίας, η οποία βασίζεται αποκλειστικά στην ιστολογική κατάδειξη διήθησης της κάψας ή αγγείων. Για τις περιπτώσεις αυτές δεν υφίσταται σήμερα απόλυτη ομοφωνία ως προς την αντιμετώπισή τους. Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς δεν φαίνεται να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την κακοήγη ή μη φύση των όζων δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν περίπου ίσα ποσοστά κακοηθείας τόσο για τους ψυχρούς, όσο και για τους χλιαρούς και θερμούς όζους [Hofman et al 1972].

Είναι γενικώς αποδεκτό, ότι τα ύποπτα επιχρίσματα αποτελούν ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση, όπως και κάθε θυλακιώδες ή οξύφιλο νεόπλασμα. Για την αντιμετώπιση ασθενών με οριακό επίχρισμα λαμβάνονται υπ' όψη η κλινική εικόνα, η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, η χρονιότητα της βρογχοκήλης καθώς επίσης και η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΑΡΡΟΦΗΤΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Η αναρροφητική βιοψία διενεργείται δίχως να προηγηθεί αναισθησία.

Ο ασθενής τοποθετείται σε υπτία θέση με μικρή υπερέκταση της τραχηλικής χώρας. Χρησιμοποιείται βελόνη 22G, εξωτερικής διαμέτρου 0,6 χιλ. και μήκους 2,5 εκ., που προσαρμόζεται σε σύριγγα 20 ml. Σε περιπτώσεις που αποδειχθεί δυσχερής η λήψη υλικού, η βιοψία επαναλαμβάνεται με βελόνη 21G. Επίσης, η παρακέντηση επαναλαμβάνεται αν μετά από εκκένωση κύστης, παραμείνει ψηλαφητός όζος ή όταν η υπό διερεύνηση διόγκωση έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 2,5 εκ.

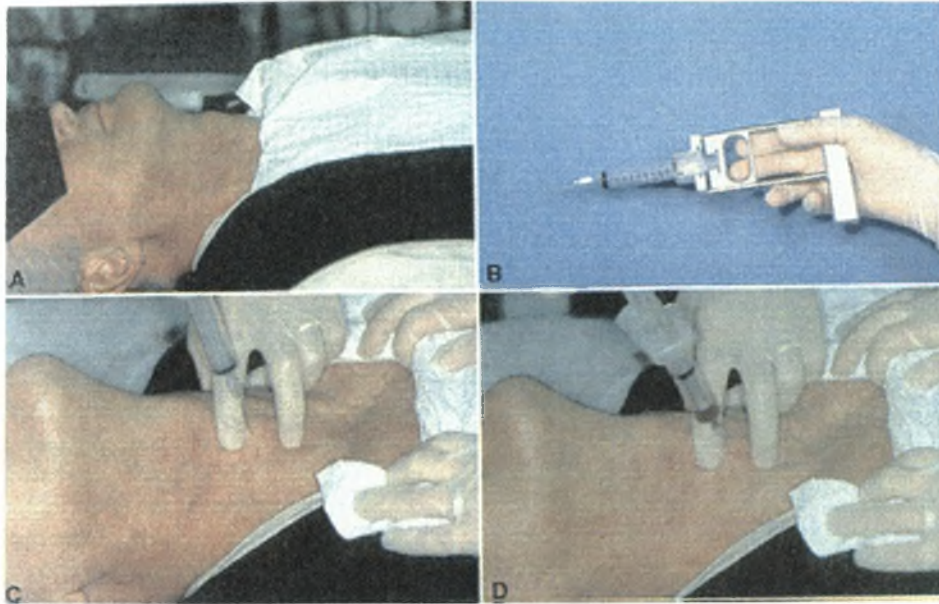
Μετά από τοπική αντισηψία του δέρματος, η βελόνη εισάγεται στη θυρεοειδική διόγκωση, που έχει ακινητοποιηθεί μεταξύ δείκτη και μέσου δακτύλου και εφαρμόζεται αρνητική πίεση, με έλξη του εμβόλου της σύριγγας. Κατά τη διάρκεια των κινήσεων προς διάφορες κατευθύνσεις μέσα στον όζο για τη λήψη κυττάρων από ευρεία ιστική περιοχή, ο ασθενής δεν πρέπει να καταπίνει ώστε να προληφθεί τυχόν τραυματισμός της γύρω περιοχής. Όταν το υλικό της βιοψίας συγκεντρωθεί μέσα στον κώνο της βελόνης, επιτελείται επαναφορά του εμβόλου και αφαίρεση του συστήματος. Το υλικό της βελόνης τοποθετείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα όπου και επιστρώνεται άμεσα. Στη συνέχεια τα επιχρίσματα μπορεί να ξηρανθούν στον αέρα και να χρωσθούν με τις χρώσεις Giemsa ή May-Grunwald-Giemsa (MGG). Αν πρόκειται να χρωσθούν με τη μέθοδο Παπανικολάου ή με Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη, όπως επίσης και για επιχρίσματα τα οποία θα υποβληθούν σε ανοσοκυτταροχημικές χρώσεις με σκοπό την ανίχνευση διαφόρων αντιγόνων (θυρεοσφαιρίνης, καλσιτονίνης, κερατίνης), η μονιμοποίηση

πρέπει να είναι υγρή (να γίνεται σε καθαρό οινόπνευμα 96 βαθμών και ακετόνη σε αναλογία 1/ 1).

Στις περιπτώσεις που αναρροφάται υγρό από κύστη, πραγματοποιείται άμεση φυγοκέντρωση σε 1.000 στροφές επί 5' περίπου, παρασκευάζονται δε επιχρίσματα από το ίζημα που προκύπτει (έμμεση επίστρωση).



Εικόνα 1. Ο εξοπλισμός της FNA είναι απλός και ανέξοδος. Περιλαμβάνει πλαστικές σύριγγες των 10 ml, 25 gauge 1 ½ ίντσας, ακονισμένες με λοξότμηση βελόνες, μηχανικό κάτοχο συρίγγων (προαιρετικά), αντικειμενοφόρες πλάκες, 4 x 4 μαξιλαράκια γάζας και καθαρό οινόπνευμα.

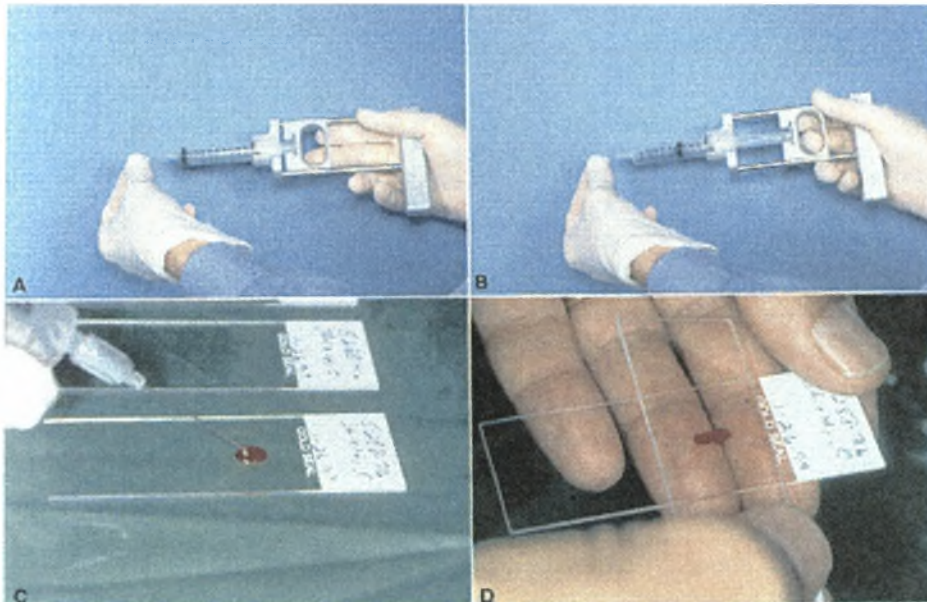


Εικόνα 2. Α) Θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της FNA. Ο ασθενής ευρίσκεται σε υπτία θέση, με τοποθετημένο μαξιλάρι κάτω από τον ώμο του ώστε να επιτευχθεί η υπερέκταση της τραχηλικής του χώρας και να επιτραπεί η μέγιστη έκθεση της προς παρακέντησης περιοχής.

Β) Η βελόνη τοποθετείται στη σύριγγα και αυτή στον μηχανικό κάτοχο συρίγγων.

Γ) Ο θυρεοειδικός όζος προσδιορίζεται και σταθεροποιείται με τα δύο δάκτυλα του χειριστή (δείκτη και μέσο δάκτυλο). Η παρακέντηση γίνεται στην περιοχή μεταξύ των δύο δακτύλων.

Δ) Με μια γρήγορη κίνηση, η βελόνη διαπερνά το δέρμα και εισέρχεται στον όζο. Ακολουθεί άμεση, ήπια αναρρόφηση και εξαγωγή της βελόνης ενώ παράλληλα ασκείται πίεση στο σημείο της παρακέντησης.



Εικόνα 3. Α) Ακολούθως, αφαιρείται άμεσα η βελόνη από τη σύριγγα.

Β) Αναρροφώνται με τη σύριγγα περίπου 5 ml αέρα και στη συνέχεια η βελόνη επανατοποθετείται στη σύριγγα.

Γ) Το υλικό της παρακεντήσεως μεταφέρεται, από τη βελόνη, πάνω σε κάθε αντικειμενοφόρο πλάκα, με τη λοξότμηση της βελόνης να δείχνει προς τα κάτω.

Δ) Πραγματοποιείται η επίστρωση των επιχρισμάτων με τρόπο παρόμοιο εκείνης των επιχρισμάτων του αίματος.



Εικόνα 4. Αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA), του θυρεοειδούς αδένου.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ

ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Κατά τη μικροσκοπική εκτίμηση των επιχρισμάτων του θυρεοειδούς αδένα συνεκτιμώνται ορισμένες παράμετροι που περιγράφονται ακολούθως και επιχειρείται μια ανασύνθεση της ιστολογικής εικόνας. Οι εικόνες που προκύπτουν από την ανασύνθεση είναι άλλοτε παθογνωμονικές, άλλοτε συμβατές με συγκεκριμένη αλλοίωση και άλλοτε απλώς ενδεικτικές. Όσο πιο ειδική ιστολογικά είναι η αλλοίωση, τόσο πιο ευχερής είναι η διάγνωση επί υλικού FNA. Αντιθέτως, η διαγνωστική ακρίβεια μειώνεται όταν οι εικόνες συντίθενται από διαφορετικά μορφολογικά στοιχεία και είναι απαραίτητη η συνεκτίμηση περισσότερων ιστολογικών και κλινικών παραμέτρων. Είναι εξαιρετικά σημαντικό, να γνωρίζει ο παθολογοανατόμος τι ακριβώς μπορεί να διαγνώσει με την αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης, πότε μπορεί να θεωρήσει το υλικό του αντιπροσωπευτικό και πότε να δηλώσει αμφιβολίες ή ακόμη και αδυναμία να θέσει διάγνωση.

Κατά τη μικροσκόπηση των επιχρισμάτων του θυρεοειδούς υπό μικρή μεγέθυνση, γίνεται αρχικά εκτίμηση της κυτταροβρίθειας, της κυτταρικής συνοχής και ελέγχεται η παρουσία αρχιτεκτονικών δομών και στοιχείων του υποστρώματος.

Στις μεγαλύτερες μεγεθύνσεις εκτιμάται η μορφολογία των κυττάρων, διακρίνονται δε τα φυσιολογικά κύτταρα από τους ανώμαλους κυτταρικούς πληθυσμούς.

Αναλυτικότερα εξετάζονται:

α) Το υπόστρωμα

Η παρουσία αφθόνου, διάχυτα κατανεμημένου κολλοειδούς, αποτελεί ένδειξη καλοήθους πάθησης. Δεν αποκλείεται όμως υλικό βιοψίας κακοήθους διόγκωσης να περιέχει και στοιχεία από παρακείμενο φυσιολογικό ιστό περιέχοντα κολλοειδές. Στοιχεία συνδετικού ιστού ή και υαλίνης του στρώματος χρώνονται μεταχρωματικά με τη χρώση MGG. Μεταχρωματική είναι και η χρώση των εναποθέσεων αμυλοειδούς. Επιπροσθέτως, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν κυτταρικά υπολείμματα, φλεγμονώδη στοιχεία και πρωτεϊνούχα ιζήματα στο υπόστρωμα, ιδιαίτερος σε υλικό προερχόμενο από κυστικώς εκφυλισμένους όζους καθώς και άφθονα λεμφοκύτταρα σε περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας.

β) Η κυτταροβρίθεια, η συνοχή

Οι υπερπλαστικοί ιστοί ή τα νεοπλάσματα παρέχουν πολύ περισσότερα κύτταρα δια παρακεντήσεως με λεπτή βελόνη, από ότι ο φυσιολογικός θυρεοειδής αδένας και οι μη νεοπλασματικές καταστάσεις. Επιπλέον, η κυτταρική συνοχή είναι μικρή στα νεοπλάσματα σε σύγκριση με τις καλοήθεις παθήσεις.

γ) Οι αρχιτεκτονικές δομές

Η παρουσία μικρών ή μεγαλύτερων μονοεπιπέδων αθροίσεων θυλακικών κυττάρων υποδηλώνει φυσιολογική ή μεγαλοθυλακιώδη ιστολογική δομή αντιστοίχως. Δακτυλιοειδείς σχηματισμοί παρατηρούνται όταν ο παρακεντηθείς όζος παρουσιάζει μικροθυλακιώδη δομή. Οι θηλώδεις σχηματισμοί αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του θηλώδους καρκινώματος.

Συμπαγείς αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων παρατηρούνται σε διαφοροποιημένα επιθηλιακά νεοπλάσματα, ενώ ο διάχυτος τρόπος ανάπτυξης των αδιαφοροποιητών καρκινωμάτων αντικατοπτρίζεται με την παρουσία στο επίχρισμα αφθόνων, μεμονωμένων (διασπάρτων) νεοπλασματικών κυττάρων.

δ) Η μορφολογία των κυττάρων

Ως προς την κυτταρική μορφολογία λαμβάνονται υπ' όψη το μέγεθος και το σχήμα του κυττάρου, τα όρια, το χρώμα, η πυκνότητα, η κοκκίωση, τα κενοτόπια και οι χρωστικές που περιέχονται στο κυτταρόπλασμα, το σχήμα, το μέγεθος, ο αριθμός, και η κατανομή της χρωματίνης, το πυρήνιο, οι εντομές, τα έγκλειστα καθώς και οι μιτώσεις.

Τα επιχρίσματα που λαμβάνονται από φυσιολογικό θυρεοειδή αδένά περιέχουν αίμα, κολλοειδές και θυλακικά κύτταρα. Το κολλοειδές χρωματίζεται κυανό ή

ερυθροϊώδες με τη χρώση MGG. Τα θυλακικά κύτταρα παρουσιάζονται διατεταγμένα σε μικρές μονόστοιβες αθροίσεις. Το κυτταρόπλασμα είναι τεφρό με χρώση MGG και παρουσιάζει λεπτοκοκκιώδη υφή. Μερικές φορές περιέχει κοκκία λιποφουσκίνης. Ο πυρήνας βρίσκεται σε κεντρική θέση. Η χρωματίνη είναι λεπτοκοκκιώδης. Σπανιότατα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί πυρήνιο. Γυμνοί πυρήνες θυλακικών κυττάρων παρατηρούνται πάντα στο υπόστρωμα. Ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση στην οποία βρίσκεται το θυλάκιο, ποικίλλει το ποσό του κυταροπλάσματος και το μέγεθος του πυρήνα των θυλακικών κυττάρων.

Σπανίως, είναι δυνατόν να εισροφηθούν ολόκληρα θυλάκια, τα οποία όταν διαπιστώνονται στο επίχρισμα, συνηγορούν υπέρ της καλοηθείας του παρακεντηθέντος όζου. Επιχρίσματα από υλικό παρακεντήσεως περιπτώσεων διάχυτης ή οζώδους βρογχοκήλης ευθυρεοειδικών ασθενών, συχνά παρουσιάζουν κυτταρολογική εικόνα όμοια με εκείνη του φυσιολογικού θυρεοειδή αδένου. Ως εκ τούτου η διάκριση καθίσταται αδύνατη.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΥΣ

Η μέθοδος εκλεκτικής κατευθυνόμενης βιοψίας με υπερήχους παρακάμπτει πολλά μειονεκτήματα των τεχνικών « τυφλής » διαδερμικής βιοψίας όπως είναι η τρώση αγγείων ή ευαίσθητων οργάνων. Η υπερηχογραφία των διαφόρων οργάνων μετά τις πρώτες ανακοινώσεις του Holmes στις Η.Π.Α., του Donald στο Ηνωμένο Βασίλειο και του Kikuchi στην Ιαπωνία, διήλθε από πολλά στάδια έως ότου αναγνωριστεί ως αξιόπιστη εργαστηριακή διαγνωστική μέθοδος.. Παρά τις επιτευχθείσες βελτιώσεις των τεχνικών της υπερηχογράφησης, η μέθοδος παρέχει συνήθως έμμεσα διαγνωστικά ευρήματα και ως εκ τούτου υστερεί έναντι άλλων τεχνικών και μεθόδων όπως είναι π.χ. η ιστολογική εξέταση των παθολογικών ιστών και η χειρουργική διάγνωση.

Το μειονέκτημα αυτό παρέκαμψε η ανακάλυψη της τεχνικής της κατευθυνόμενης βιοψίας υπό υπερηχογραφικό έλεγχο. Η τεχνική αυτή εφαρμοζόμενη τα τελευταία έτη παρέχει τη δυνατότητα αμέσου διαγνώσεως των χωροκατακτητικών εξεργασιών.

Οι ενδείξεις της κατευθυνόμενης βιοψίας είναι οι εξής:

A) Επί κυστικών εξεργασιών, στις οποίες καθίσταται εφικτή η λήψη υγρού υλικού που εξετάζεται βιοχημικώς, μικροβιολογικώς και κυτταρολογικώς.

B) Επί συμπαγών εξεργασιών, οπότε το υλικό εξετάζεται κυτταρολογικώς.

Η δεύτερη ένδειξη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της υψηλής συχνότητας συμπαγών όζων στον θυρεοειδή αδένα.

Σε όλες τις περιπτώσεις, ο ασθενής ευρίσκεται ύπτιος επί της εξεταστικής κλίνης και σε θέση υπερέκτασης της κεφαλής του, με τοποθέτηση ειδικού προσκεφαλαίου κάτωθεν του αυχένα του, ώστε να προταθεί το μέγιστον δυνατόν ο θυρεοειδής αδέννας. Αφού προηγουμένως απεικονιστεί υπερηχογραφικώς ο ύποπτος όζος, προσδιορίζεται η απόσταση του όζου από το υπερκείμενο δέρμα επί της οθόνης του υπερηχογραφικού μηχανήματος. Εν συνεχεία γίνεται καθαρισμός και αποστείρωση του δέρματος καθώς επίσης και ακινητοποίηση ει δυνατόν με τη βοήθεια βοηθού εξεταστού. Τοποθετείται κατόπιν επί της συσκευής του υπερήχου ο πομπός βιοψίας και με ειδική βελόνη διερχόμενη δια του πομπού, γίνεται παρακέντηση της ύποπτης μάζας. Η βελόνη που χρησιμοποιείται είναι διαμέτρου 0,60 χιλιοστών. Σε κάθε ασθενή γίνονται 4-6 παρακεντήσεις, το δε λαμβανόμενο υλικό επιστρώνεται σε αντικειμενοφόρες πλάκες. Εν συνεχεία το υλικό μονιμοποιείται και αποστέλλεται στο κυτταρολογικό εργαστήριο. [Ιωάννου 1999].

***ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΡΩΣΕΙΣ
ΥΛΙΚΟΥ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΘΕΙΔΟΥΣ
ΑΔΕΝΑ***

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΩΣΗ ΚΑΤΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Η επίστρωση του υλικού γίνεται σε αντικειμενοφόρες πλάκες. Στη συνέχεια ακολουθεί η μονιμοποίηση του κυτταρολογικού επιχρίσματος και αφού αφεθεί τουλάχιστον μισή ώρα για να στεγνώσει, χρωματίζεται ως εξής:

- 1) Μονιμοποίηση σε οινόπνευμα 96 βαθμών ή ειδικό σπρέυ
- 2) 10 εμβαπτίσεις σε απεσταγμένο νερό
- 3) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 80 βαθμών

- 4) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 70 βαθμών
- 5) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 50 βαθμών
- 6) 10 εμβαπτίσεις σε απεσταγμένο νερό
- 7) Χρώση επί 5' λεπτά της ώρας στην αιματοξυλίνη Harris
- 8) Ξέπλυμα πολύ καλό σε τρεχούμενο νερό βρύσης (3'-5' λεπτά της ώρας)
- 9) 10 εμβαπτίσεις σε απεσταγμένο νερό
- 10) 2-4 βραχείες εμβαπτίσεις σε οξυνοισμένο νερό
- 11) 10 εμβαπτίσεις σε απεσταγμένο νερό
- 12) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 50 βαθμών
- 13) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 70 βαθμών
- 14) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 70 βαθμών
- 15) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 80 βαθμών
- 16) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 90 βαθμών
- 17) Χρώση σε Orange G επί 5' λεπτά της ώρας
- 18) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 96 βαθμών
- 19) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 96 βαθμών
- 20) Χρώση σε E.A. 50 επί 5' λεπτά της ώρας
- 21) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 96 βαθμών
- 22) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 96 βαθμών
- 23) 10 εμβαπτίσεις σε οινόπνευμα 100 βαθμών
- 24) 10 εμβαπτίσεις σε ακετόνη
- 25) Διαύγαση σε ξυλόλη (1'- 5' λεπτά της ώρας)
- 26) Επικάλυψη με βάλσαμο και καλυπτρίδα.

Η εξέταση των κεχρωσμένων κυτταρολογικών παρασκευασμάτων έγινε με φωτομικροσκόπιο OLYMPUS BX 40 υπό μεγέθυνση 100 και 400 φορές. Επιλεγμένες περιπτώσεις καταγράφονταν σε έγχρωμο αρνητικό φωτογραφικό φιλμ FUJICHROME Sensia 100 ή με ψηφιακή κάμερα.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΥΓΡΗΣ ΦΑΣΗΣ

Η μέθοδος αξιοποιεί το υγρό παρακέντησης του θυρεοειδούς αδένου προκειμένου να επιτευχθεί συσσώρευση των κυττάρων που λαμβάνονται με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης.

Προετοιμασία πλακιδίων

Τοποθέτηση των αντικειμενοφόρων πλακών στο slide coat για 3' λεπτά της ώρας.

Στέγνωμα στον αέρα.

Οι πλάκες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε 3-4 ημέρες.

Διαδικασία

- 1) Ανάδευση του υλικού παρακεντήσεως στο Vortex επί 1' λεπτό της ώρας
- 2) Τοποθετούνται 4 ml Density reagent (Prepstain) σε κωνικά σωληνάρια
- 3) Προστίθεται το φυγοκεντρημένο υλικό
- 4) Φυγοκεντρούνται τα σωληνάρια στις 2160 στρ. επί 10' της ώρας στους 18 βαθμούς C
- 5) Αναρρόφηση της περίσσειας του υπερκειμένου υγρού. Αφήνονται μέχρι 4 ml στα σωληνάρια
- 6) Ισοζύγισμα
- 7) Φυγοκέντρωση στις 2160 στροφές επί 10' λεπτά της ώρας στους 18 βαθμούς C
- 8) Απορρίπτεται το υπερκείμενο υγρό
- 9) Γίνεται αρίθμηση των πλακιδίων. Τοποθετούνται οι κυλινδρίσκοι στα πλακίδια
- 10) Τοποθετείται 1ml απεσταγμένου ύδατος σε όλα τα σωληνάρια
- 11) Ανάδευση
- 12) Τοποθετούνται 250 μl απεσταγμένου ύδατος σε όλους τους κυλινδρίσκους
- 13) Ανακινείται το σωληνάριο και από το υγρό τοποθετούνται 50 μl στον εσωτερικό κυλινδρίσκο. Προστίθενται στο σωληνάριο 2 ml απεσταγμένου ύδατος κι από αυτό λαμβάνονται 50μl που τοποθετούνται στο εξωτερικό σωληνάριο. (Δηλαδή γίνεται αραίωση σε 1 ml και σε 3 ml. Πάντα η αραίωση πρέπει να έχει διαφορά 2 ml)
- 14) Μετακινείται το κυανό πάσμα της συσκευής
- 15) Παραμονή του ως έχει για τουλάχιστον 15' λεπτά της ώρας
- 16) Απορρίπτεται το υπερκείμενο υγρό και στραγγίζεται το ίζημα σε χαρτοβάμβακα

17) Στέγνωμα είτε στον κλίβανο επί 15-20' λεπτά της ώρας ή σε θερμοκρασία δωματίου επί 24 ώρες.

Χρώση

- 1) Επί 1' λεπτό της ώρας με Αιματοξυλίνη
- 2) Επί 3' λεπτά της ώρας με Orange
- 3) Επί 5' λεπτά της ώρας με Polychrome.

ΧΡΩΣΗ MAY-GRUNWALD GIEMSA

Στα θυρεοειδικά επιχρίσματα το υλικό δεν πρέπει να μονιμοποιείται.

Τεχνική

- 1) Αραίωση της Giemsa (95% απεσταγμένο νερό με 5% χρωστική) και διήθηση του παρασκευάσματος της χρωστικής
- 2) Εμβάπτιση επί 4' λεπτά της ώρας σε αυτούσιο χρωστικό διάλυμα May
- 3) Ξέπλυμα με απεσταγμένο νερό
- 4) Χρώση με Giemsa αραιωμένη επί 20' λεπτά της ώρας
- 5) Ξέπλυμα με απεσταγμένο νερό
- 6) Πολύ καλό στέγνωμα
- 7) Τοποθέτηση σε ξυλόλη
- 8) Επικάλυψη.

**ΧΡΩΣΗ PERL ΓΙΑ ΚΟΚΚΙΑ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΙΝΗΣ (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ
ΚΥΑΝΟΥ ΤΟΥ ΒΕΡΟΛΙΝΟΥ)**

Διαλύματα

A. Σιδηροκυανιούχο κάλιο (potassium ferrocyanide)	1g
Απεσταγμένο νερό	25 ml
13% υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος	25 ml
(Πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση)	

B. 1% υδατικό διάλυμα ουδετέρου ερυθρού (neutral red)

Τεχνική

- 1) Αποπαραφίνωση και διέλευση των επιχρισμάτων από κατιούσα σειρά οινόπνευμάτων
- 2) Καλή απόπλυση με απεσταγμένο νερό
- 3) Τοποθέτηση στο διάλυμα Α επί 30' λεπτά της ώρας
- 4) Καλή απόπλυση με απεσταγμένο νερό

- 5) Απόπλυση με τρεχούμενο νερό βρύσης
- 6) Τοποθέτηση στο διάλυμα Β επί 2' λεπτά της ώρας
- 7) Απόπλυση με νερό βρύσης
- 8) Διέλευση από ανιούσα σειρά οιοπνευμάτων
- 9) Διαύγαση
- 10) Κάλυψη.

Αποτελέσματα

Τα κοκκία αιμοσιδηρίνης βάφονται κυανά.

Οι πυρήνες βάφονται ερυθροί.

Σημείωση

Η μέθοδος Perl χρησιμεύει στην ανάδειξη εναποθέσεων τρισθενούς σιδήρου, που αποτελούν και τις πλέον συχνές ενδογενείς εναποθέσεις σιδήρου. Σε εναποθέσεις δισθενούς σιδήρου, όπως είναι συνήθως οι εξωγενείς αλλά και ορισμένες ενδογενείς, χρησιμοποιείται η αντίδραση «Κυανού του Turnbull».

ΧΡΩΣΗ ΥΠΕΡΙΩΔΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ – ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥ ΤΟΥ SHIFF (P.A.S.)

Διαλύματα

- A. 1% πρόσφατο υδατικό διάλυμα υπερϊωδικού οξέος (periodic acid)
- B. Αντιδραστήριο του Schiff (Banger and Lamater)
- Γ. Αιματοξυλίνη.

Τεχνική

- 1) Αποπαραφίνωση, ενυδάτωση σε κατιούσα σειρά οιοπνευμάτων και απεσταγμένο νερό.
- 2) Τοποθέτηση στο διάλυμα Α επί 5-10' λεπτά της ώρας
- 3) Απόπλυση με τρεχούμενο νερό βρύσης
- 4) Απόπλυση με απεσταγμένο νερό
- 5) Τοποθέτηση στο διάλυμα Β επί 10' λεπτά της ώρας σε κλειστό δοχείο
- 6) Απόπλυση με απεσταγμένο νερό
- 7) Τοποθέτηση σε διάλυμα αιματοξυλίνης επί 1,30' λεπτά της ώρας
- 8) Απόπλυση με τρεχούμενο νερό βρύσης

- 9) Απόπλυση με απεσταγμένο νερό
- 10) Διέλευση από ανιούσα σειρά οينوπνευμάτων
- 11) Τοποθέτηση σε ξυλόλη
- 12) Επικάλυψη.

Αποτελέσματα

Πολυσακχαρίτες : χρώμα ερυθροϊώδες (ζωηρό βυσσινί)

Πυρήνες: κυανοί.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να διερευνήσει:

1. Τη φύση των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων του θυρεοειδούς αδένος
2. Τη συχνότητα εμφάνισης των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων στις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος
3. Τη σημασία των εν λόγω κυττάρων για την πορεία των θυρεοειδικών νόσων.

Η ανεύρεση μακροφάγων κυττάρων στα κυτταρικά επιχρίσματα του θυρεοειδούς αδένου σχετίζεται με διάφορες νοσολογικές οντότητες, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχουν οι θυρεοειδίτιδες.

Οι ιστολογικοί χαρακτήρες του θυρεοειδούς αδένου σε ασθενείς με χρόνια θυρεοειδίτιδα ποικίλλουν σημαντικά. Έχουν προταθεί διάφορες ιστολογικές ταξινομήσεις της χρόνιας θυρεοειδίτιδας, όμως ελάχιστες μελέτες έχουν εστιαστεί στην αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ της θυρεοειδικής λειτουργίας και των ιστολογικών ευρημάτων της χρόνιας θυρεοειδίτιδας. Μελέτες τέτοιου είδους προϋποθέτουν τη σωστή συνεργασία μεταξύ κυτταρολόγων και ενδοκρινολόγων ιατρών.

Επιπρόσθετος σκοπός της ημετέρας μελέτης είναι η συσχέτιση των θυρεοειδοπαθειών με την παρουσία μακροφάγων κυττάρων στον θυρεοειδή αδένου, η καταμέτρηση των πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων στην κυτταρολογική εξέταση του υλικού βιοψίας, καθώς επίσης η συσχέτισή τους με την νόσο στην οποία ανευρίσκονται και η αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ των επί μέρους ιστολογικών τύπων της χρόνιας θυρεοειδίτιδας και της θυρεοειδικής λειτουργίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ημετέρα μελέτη βασίστηκε επί υλικού εκ 400 ασθενών. Οι ασθενείς επιλέχθησαν με κριτήριο την ανεύρεση μακροφάγων κυττάρων κατά την ιστολογική εξέταση υλικού βιοψίας εκ των θυρεοειδών αδένων των. Στους ασθενείς αυτούς έγινε φλεβοκέντηση και αιμοληψία, ο δε ορός αποθηκεύθηκε σε θερμοκρασία -20 βαθμών Κελσίου. Παραλλήλως πραγματοποιήθηκε παρακέντηση του θυρεοειδούς αδένου και ελήφθη υλικό δια λεπτής βελόνης. Το υλικό της βιοψίας, στις περισσότερες περιπτώσεις ελήφθη και από τους δύο λοβούς του θυρεοειδούς αδένου, με εξαίρεση ελάχιστα δείγματα όπου η βιοψία περιορίστηκε μόνον στον ένα λοβό. Οι βιοψίες έγιναν κατόπιν συγκατάθεσης των ασθενών και χωρίς να παρουσιαστούν επιπλοκές.

Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών (FT3, FT4, T3, T4 και TSH) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ELECSYS 2010 ROCHE).

Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονταν ως εξής :

FT3: 2-4,4 pg/ml

T3: 52-175 ng/ml

T4: 4,8-12,8 ng/ml

FT4: 0,8-2 ng/dl

TSH: 0,27-4,2 μ I/ml

A. Κατάταξη των ασθενών που παρουσίαζαν μακροφάγα κύτταρα, αναλόγως της νόσου από την οποία έπασχαν.

Εξετάστηκαν συνολικά 400 άτομα (55 άνδρες και 345 γυναίκες). Από αυτούς, το 43,6% (176 άτομα) έπασχε από θυρεοειδίτιδα, το 4,5% (18 άτομα) από καρκίνο και το 52% (208 άτομα) από οξώδη βρογχοκήλη.

B. Ιστολογικοί τύποι χρόνιας θυρεοειδίτιδας και θυρεοειδική λειτουργία.

Τα δείγματα του θυρεοειδούς χωρίστηκαν σε 4 ιστολογικές κατηγορίες. Η κατάταξη αυτή βασίστηκε στην κατάταξη της χρόνιας θυρεοειδίτιδας που είχε προταθεί από τον Woolner και τους συνεργάτες του (Woolner et al 1959).

Οξυφιλική χρόνια θυρεοειδίτιδα: Ο θυρεοειδής αδένας εμφανίζει διάχυτη διήθηση από μακροφάγα κύτταρα καθώς επίσης και διάχυτες οξυφιλικές αλλαγές του επιθηλίου, με ήπια έως σοβαρή ίνωση του στρώματος. Οι περιοχές του επιθηλίου με οξυφιλικές αλλαγές εμφανίζουν διογκωμένο, οξυφιλικό και κενοδοπιώδες κυταρόπλασμα. Αυτή η κατηγορία μπορεί να υποδιαιρεθεί σε τρεις υποκατηγορίες:

α) διάχυτη θυρεοειδίτιδα με οξυφιλικό επιθήλιο, β) με εκσεσημασμένη καταστροφή του επιθηλίου και γ) σε λεμφοειδή τύπο.

Μικτή χρονία θυρεοειδίτιδα: Στο υλικό παρατηρείται διάχυτη διήθηση από μακροφάγα κύτταρα καθώς και μετατροπή των κενοδοπιωδών κυττάρων του επιθηλίου σε οξυφιλικά, υπερπλαστικά, φυσιολογικά, και αταξινόμητα. Αυτή η ομάδα αντιστοιχεί στην υποομάδα που περιγράφει ο Woolner ως διάχυτη θυρεοειδίτιδα με ποικίλες επιθηλιακές μεταβολές (Woolner et al 1959).

Εστιακή χρονία θυρεοειδίτιδα: Στο δείγμα του θυρεοειδούς αδένου παρατηρείται εστιακή συλλογή μακροφάγων κυττάρων και ελάχιστη μεταβολή του επιθηλίου ή ίνωση του στρώματος, εικόνα που αντιστοιχεί στην εστιακή θυρεοειδίτιδα του Woolner. Σε αυτή την ομάδα ο βαθμός κυτταρικής διήθησης χαρακτηρίζεται από ήπιος έως σοβαρός. Ήπιος θεωρείται όταν έχει συμβεί μικρότερη από 10% απώλεια του παρεγχύματος από συλλογές μακροφάγων κυττάρων, μέτριος όταν η αντικατάσταση από μακροφάγα κύτταρα αντιστοιχεί σε 10-50% του παρεγχύματος και σοβαρός όταν η διήθηση από μακροφάγα κύτταρα υπερβαίνει το 50% του παρεγχύματος.

Υπερπλαστική χρονία θυρεοειδίτιδα: Στο δείγμα παρατηρείται διάχυτη υπερπλαστική μεταβολή των κενοδοπιών. Τα κενοδοπιώδη κύτταρα είναι κυβοειδή και περιέχουν ανομοιόμορφα κενότοπια. Η διήθηση από μακροφάγα κύτταρα είναι μικρή. Αυτή η ομάδα αντιστοιχεί στην θυρεοειδίτιδα με υπερπλαστικό επιθήλιο που περιέγραψε ο Woolner (Woolner et al 1959).

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρησιμοποίηση του Students t-test.

Στατιστικώς σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης πάνω από 95% ($p < 0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από τους 176 ασθενείς που έπασχαν από θυρεοειδίτιδα, οι 159 ήταν γυναίκες και οι 17 ήταν άντρες. Οι 164 ήταν μεταξύ 20-60 ετών. Ο μέσος όρος της ηλικίας των εν λόγω ασθενών ήταν 41,7 έτη. Οι περιπτώσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονταν ως οξυφιλική θυρεοειδίτιδα, εμφανίζονταν κυρίως στις μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ η υπερπλαστική θυρεοειδίτιδα ήταν πιο συχνή σε άτομα κάτω των 40 ετών.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Στην οξυφιλική θυρεοειδίτιδα το 87% ήταν υποθυρεοειδικοί. Από αυτούς το 42% ήταν ήπια υποθυρεοειδικοί, ενώ το 45% παρουσίαζε εκσεσημασμένο υποθυρεοειδισμό. Το 2% ήταν υπερθυρεοειδικοί, ενώ το 11% ήταν ευθυρεοειδικοί.

Στη μικτή θυρεοειδίτιδα το 33% ήταν υπερθυρεοειδικοί, το 39% ευθυρεοειδικοί, το 25% είχαν ήπιο υποθυρεοειδισμό, ενώ το 3% είχε εκσεσημασμένο υποθυρεοειδισμό.

Στην εστιακή θυρεοειδίτιδα το 81% ήταν ευθυρεοειδικοί, το 3% ήταν υπερθυρεοειδικοί και το 16% ήταν ήπια υποθυρεοειδικοί. Με βάση το βαθμό της κυτταρικής διήθησης (ήπια, μέτρια, σοβαρή), η συχνότητα του ήπιου υποθυρεοειδισμού αυξανόταν ανάλογα με το βαθμό της κυτταρικής διήθησης. Συγκεκριμένα, το 17% των ασθενών με ήπιο υποθυρεοειδισμό εμφάνιζε ήπια διήθηση, το 35% μέτρια διήθηση και το 48% σοβαρή διήθηση.

Στην υπερπλαστική θυρεοειδίτιδα το 90% ήταν υπερθυρεοειδικοί, το 7% υποθυρεοειδικοί και το 3% ευθυρεοειδικοί.

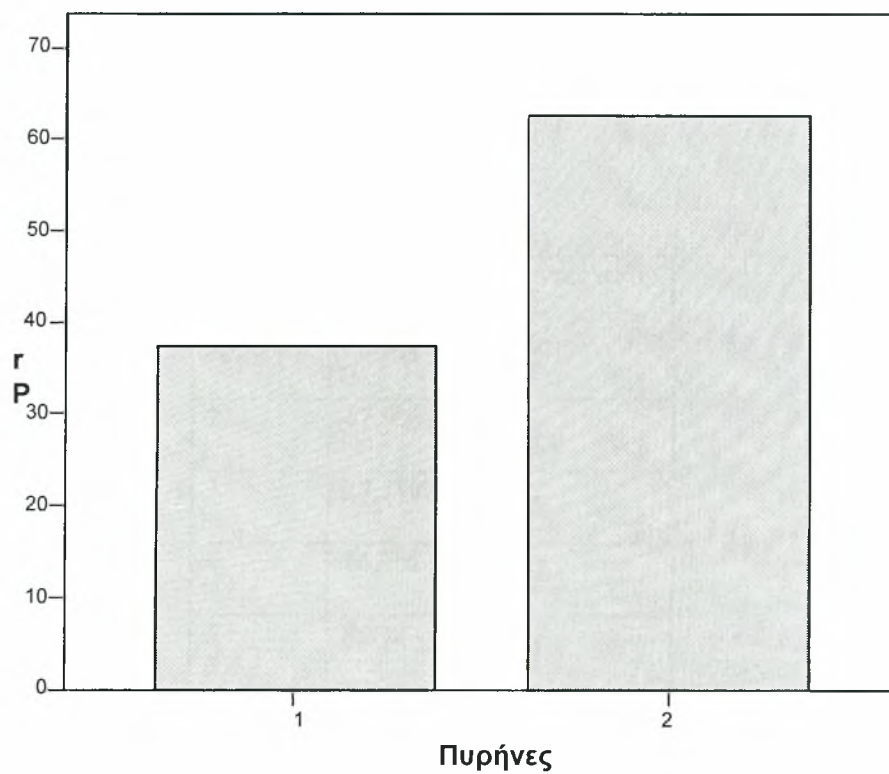
Θυρεοειδίτιδα	Ευθυρεοειδισμός	Ήπιος υποθυρεοειδισμός	Βαρύς υποθυρεοειδισμός	Υπερθυρεοειδισμός
Οξυφιλική	11%	42%	45%	2%
Μικτή	39%	25%	3%	33%
Εστιακή	81%	10%	6%	3%
Υπερπλαστική	3%	3%	4%	90%

ΚΑΤΑΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΥΡΗΝΩΝ ΤΩΝ ΠΟΛΥΠΥΡΗΝΩΝ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Μελετήσαμε τον αριθμό των πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε φυσιολογικά άτομα, σε άτομα που έπασχαν από απλή βρογχοκήλη, τοξική βρογχοκήλη, θυρεοειδίτιδα, καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα καθώς και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα.

Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε φυσιολογικά άτομα

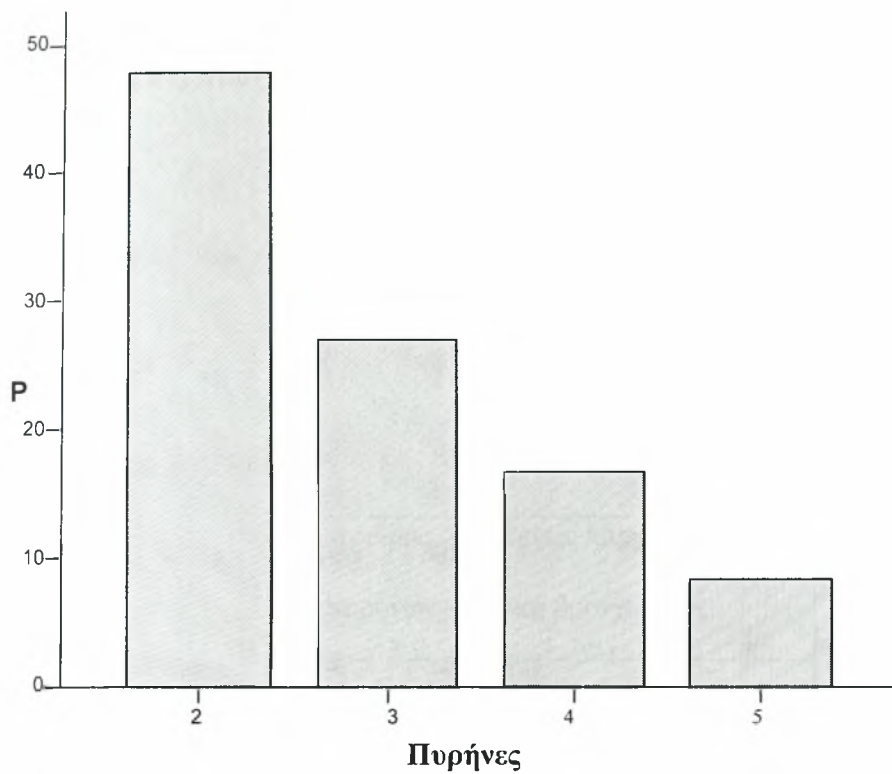
Αριθμός πυρήνων	Φυσιολογικά άτομα
1	37,5%
2	62,5%



Πίνακας 1. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία φυσιολογικών ατόμων.

Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε ασθενείς πάσχοντες από
απλή βρογχοκίλη

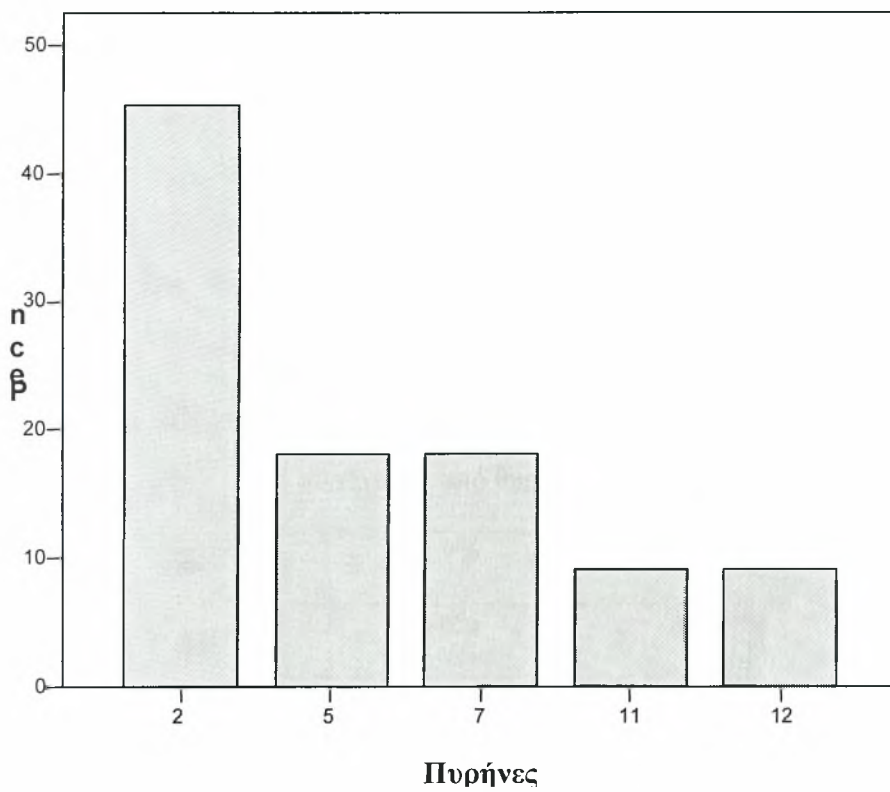
Αριθμός πυρήνων	Ασθενείς πάσχοντες από απλή βρογχοκίλη
2	47,9%
3	27,1%
4	16,7%
5	8,3%



Πίνακας 2. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία ασθενών πασχόντων από απλή βρογχοκήλη

Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε ασθενείς πάσχοντες από
τοξική βρογχοκήλη

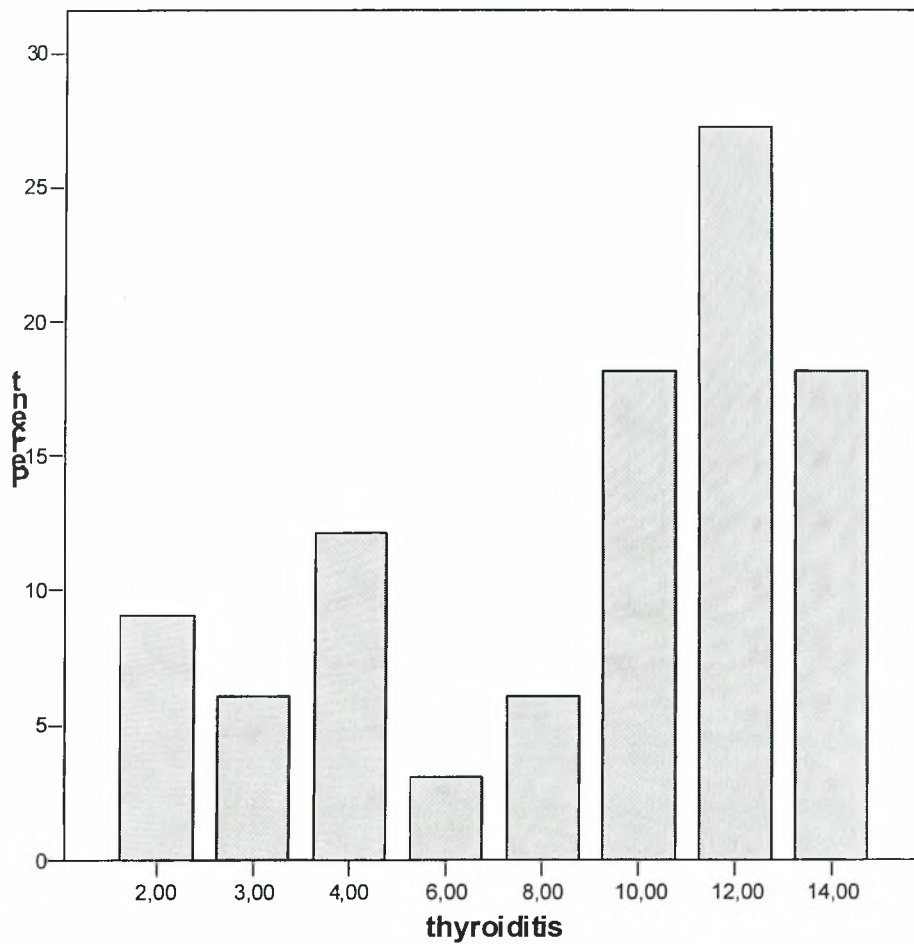
Αριθμός πυρήνων	Ασθενείς πάσχοντες από τοξική βρογχοκήλη
2	45,5%
5	18,2%
7	18,2%
11	9,1%
12	9,1%



Πίνακας 3. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία ασθενών πασχόντων από τοξική βρογχοκίλη.

Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε ασθενείς πάσχοντες από
θυρεοειδίτιδα

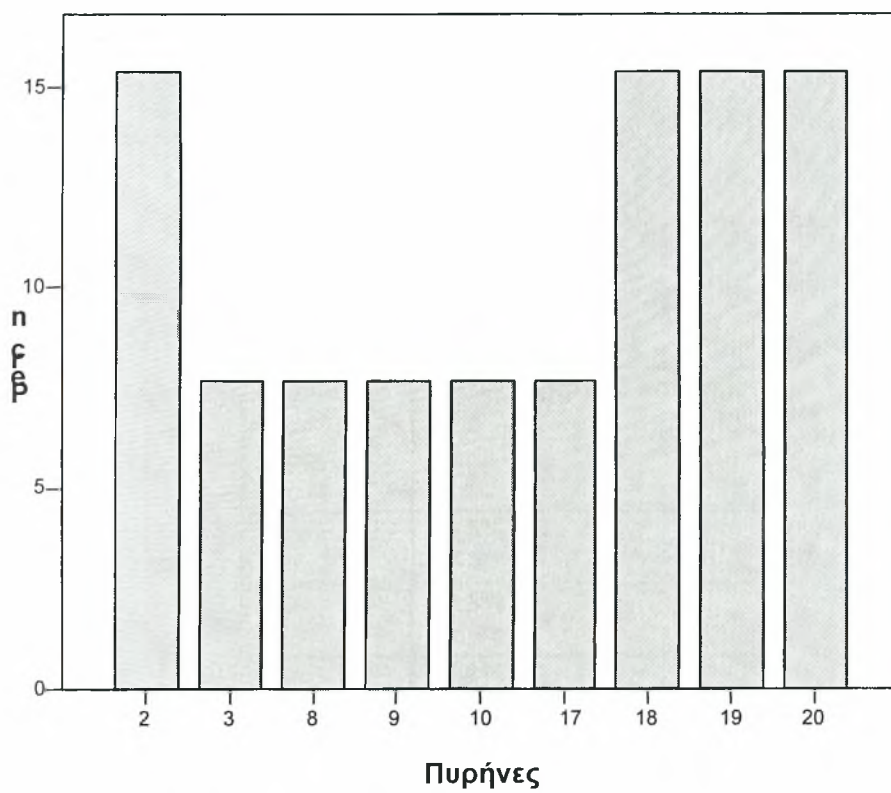
Αριθμός πυρήνων	Ασθενείς πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα
2	9%
3	6%
4	12%
6	3%
8	6%
10	21%
12	27%
14	16%



Πίνακας 4. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία ασθενών πασχόντων από θυρεοειδίτιδα.

**Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε ασθενείς πάσχοντες από
καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος**

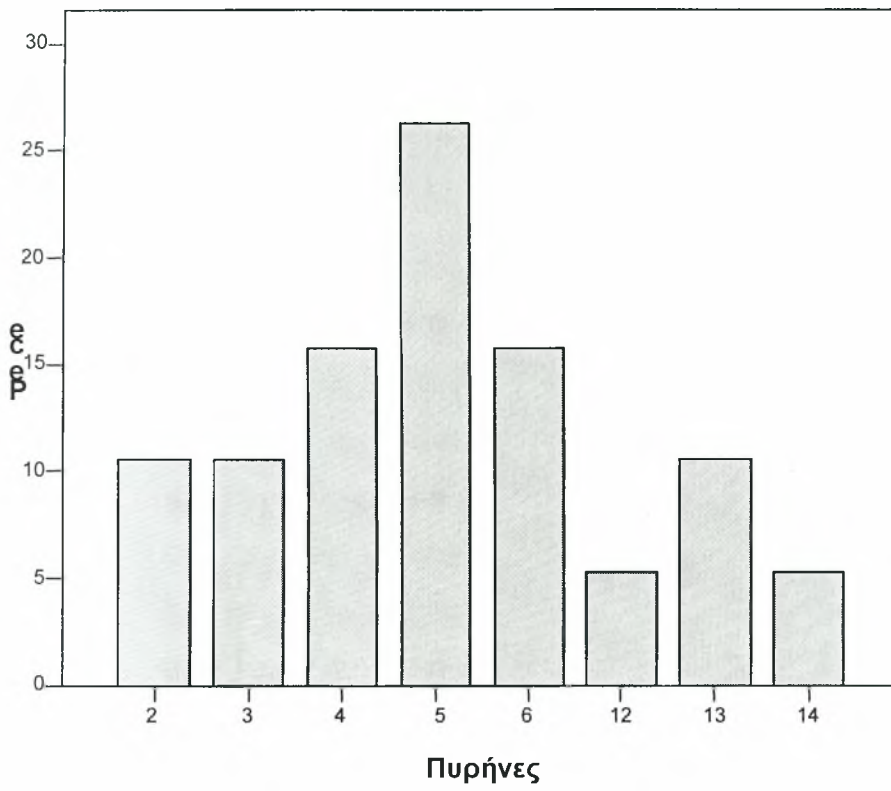
Αριθμός πυρήνων	Ασθενείς πάσχοντες από καρκίνο του θυρεοειδούς
2	15,4%
3	7,7%
8	7,7%
9	7,7%
10	7,7%
17	7,7%
18	15,4%
19	15,4%
20	15,4%



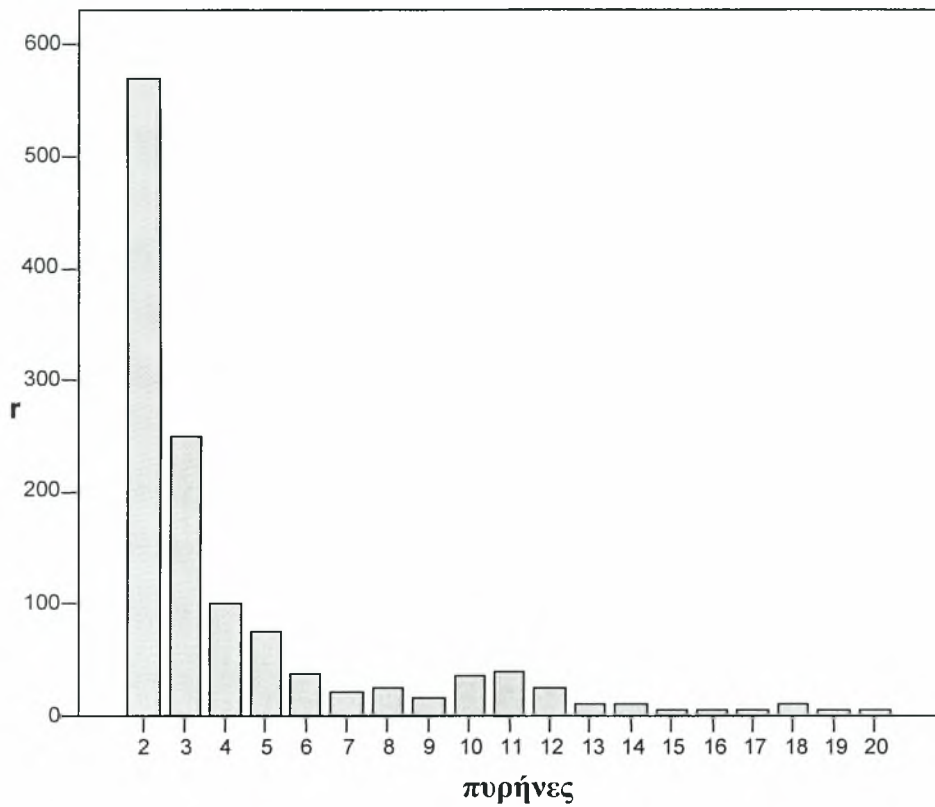
Πίνακας 5. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία ασθενών πασχόντων από καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα.

Αριθμός πυρήνων των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε μετεγχειρητικούς
ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος

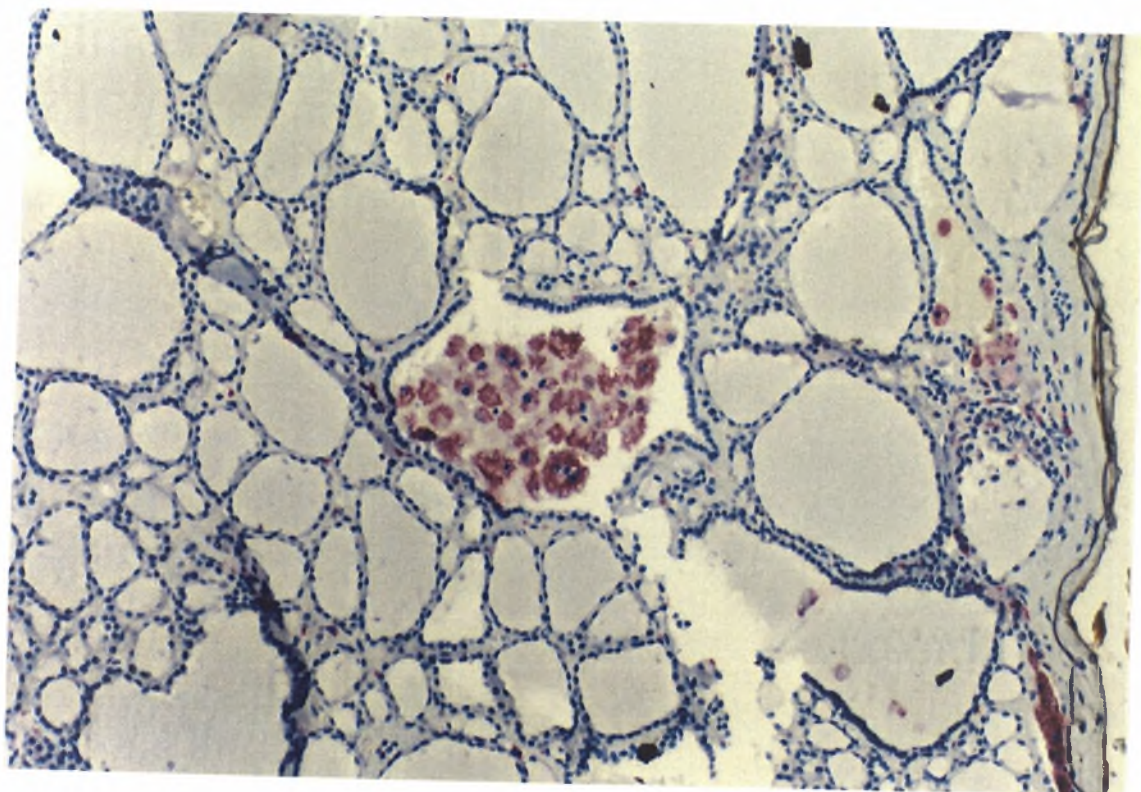
Αριθμός πυρήνων	Μετεγχειρητικοί ασθενείς
2	10,5%
3	10,5%
4	15,8%
5	26,3%
6	15,8%
12	5,3%
13	10,5%
14	5,3%



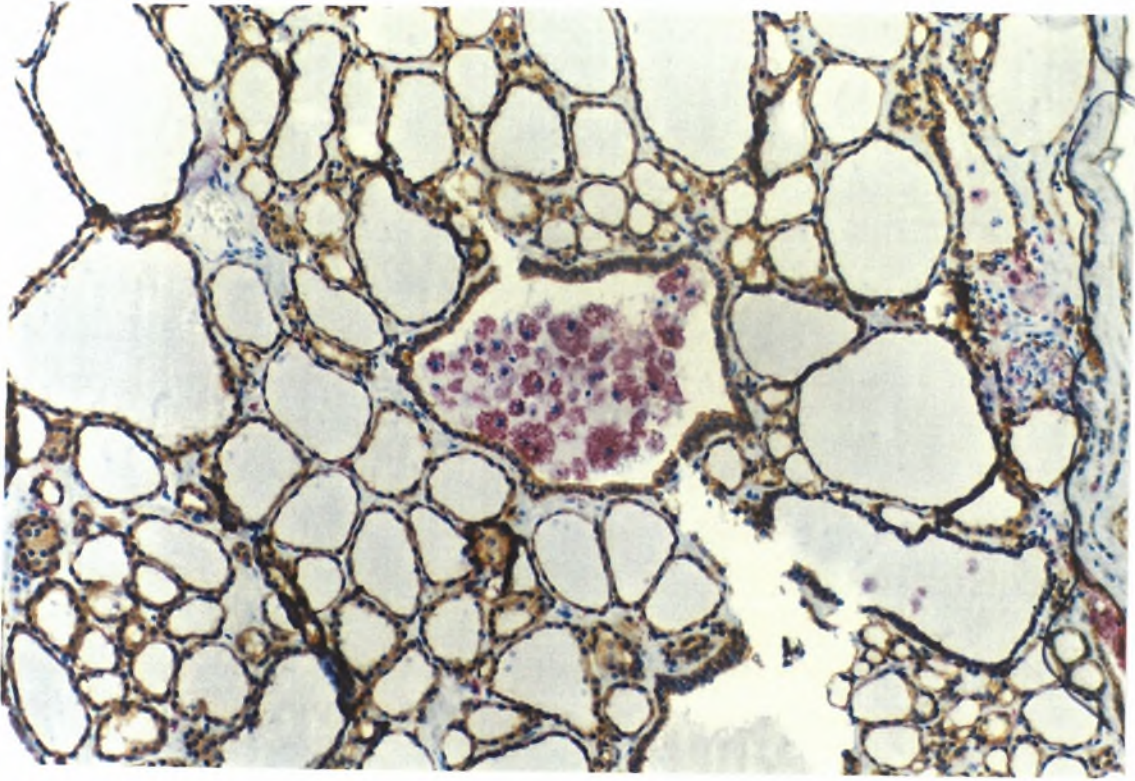
Πίνακας 6. Αριθμός πυρήνων στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε σχέση με την εκατοστιαία αναλογία μετεγχειρητικών ασθενών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα.



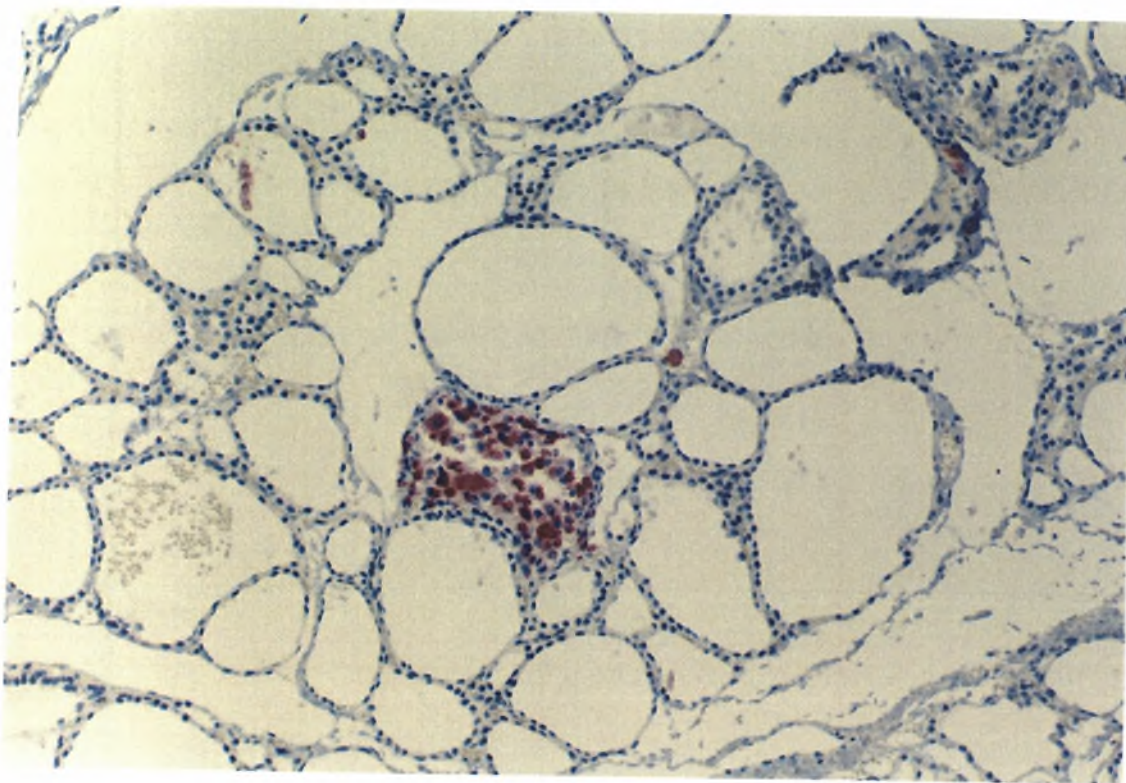
Πίνακας 7. Καταγραφή των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων σε σχέση με τον αριθμό των πυρήνων που εμφανίζουν.



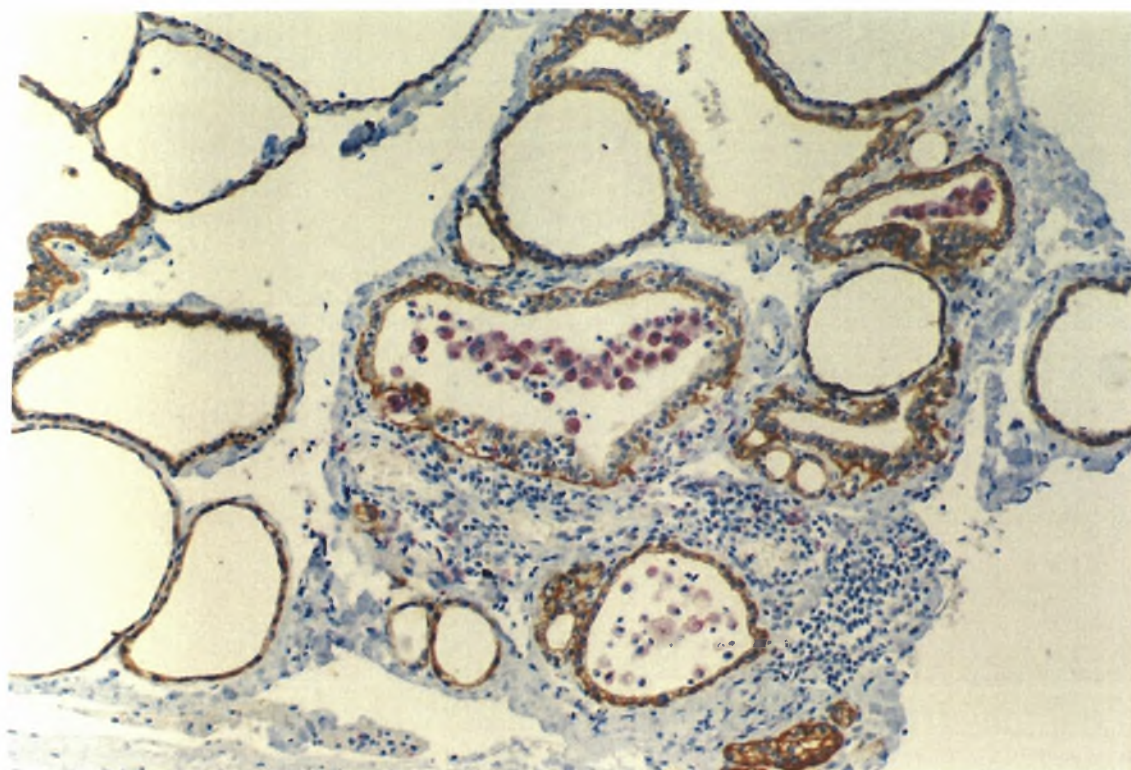
Εικόνα 1. Θυρεοειδικά θυλάκια, ένα από τα οποία πληρούται από μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). x 100. Ανοσοχρώση για CD 68 (PGM -1). Μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



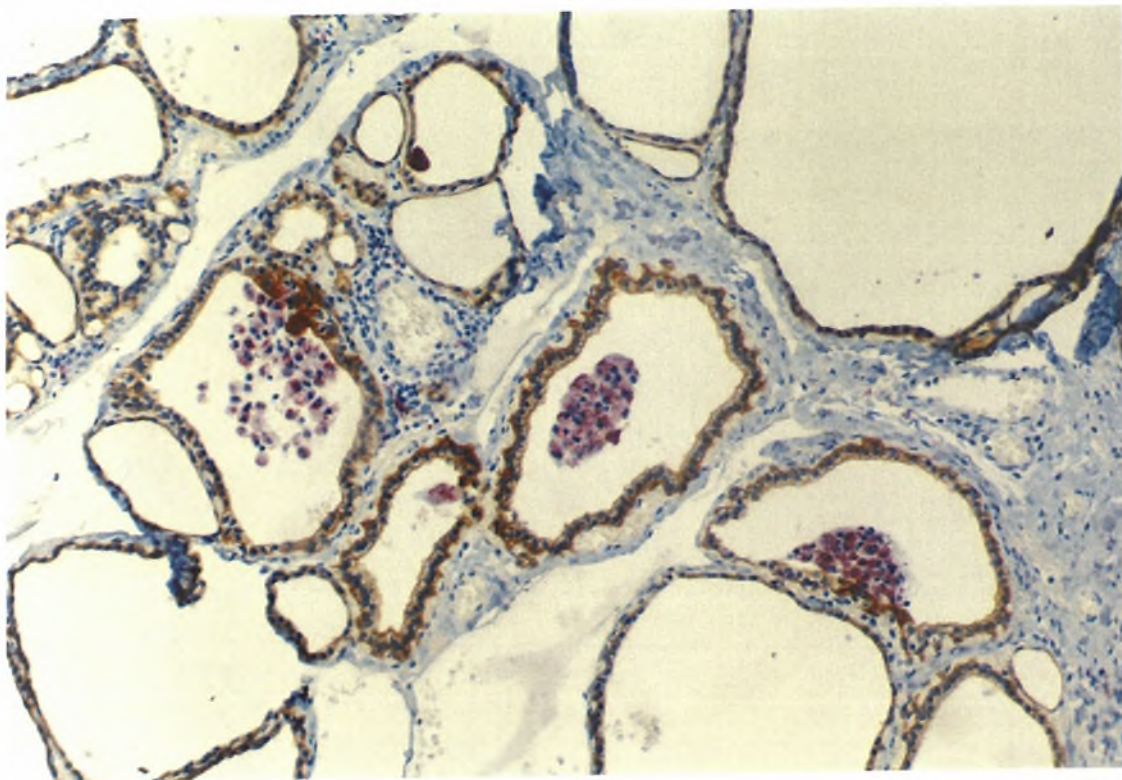
Εικόνα 2. Τομή παραπλήσιας περιοχής με την προηγούμενη, στην οποία σημαίνονται τόσο τα θυλακίωδη κύτταρα (ανοσοχρώση για μείγμα κερατινών AE1 / AE3, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης, καστανό κυτταρόπλασμα), όσο και τα μακροφάγα (ανοσοχρώση για CD 68 [PGM - 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης, ερυθρό κυτταρόπλασμα). x 100. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



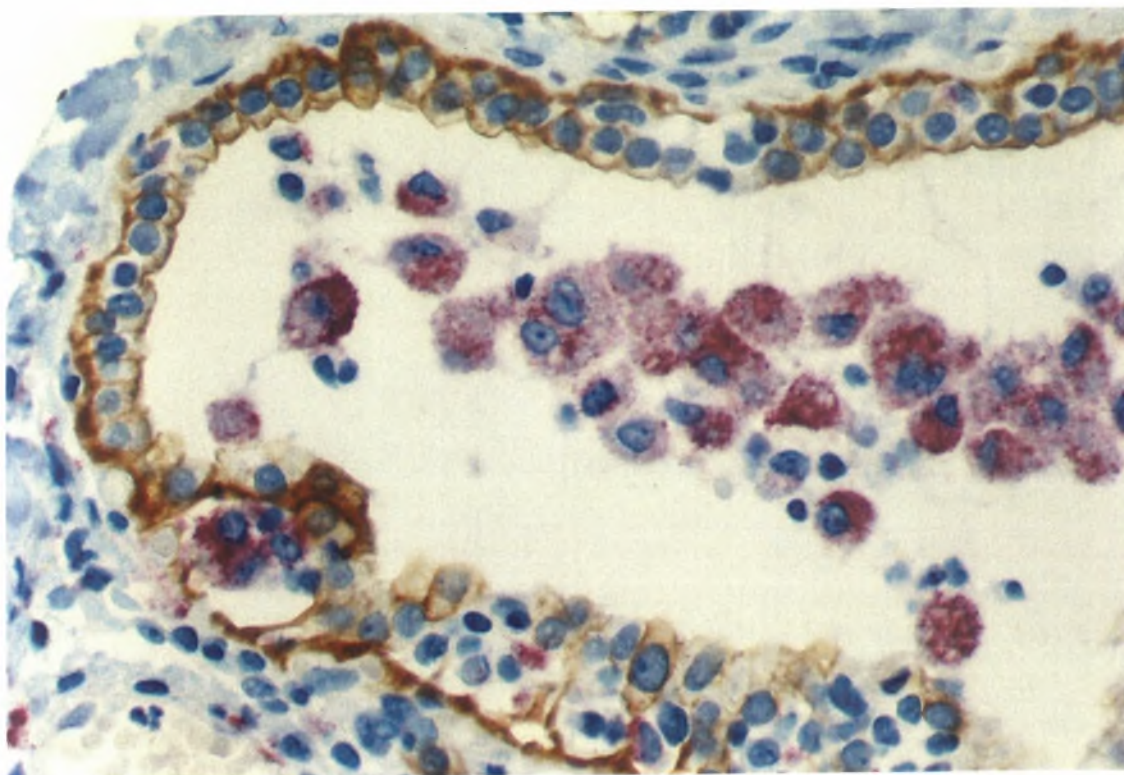
Εικόνα 3. Θυρεοειδικά θυλάκια, ένα από τα οποία πληρούται με μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). x 100. Ανοσοχρώση για CD 68 (PGM – 1). Μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



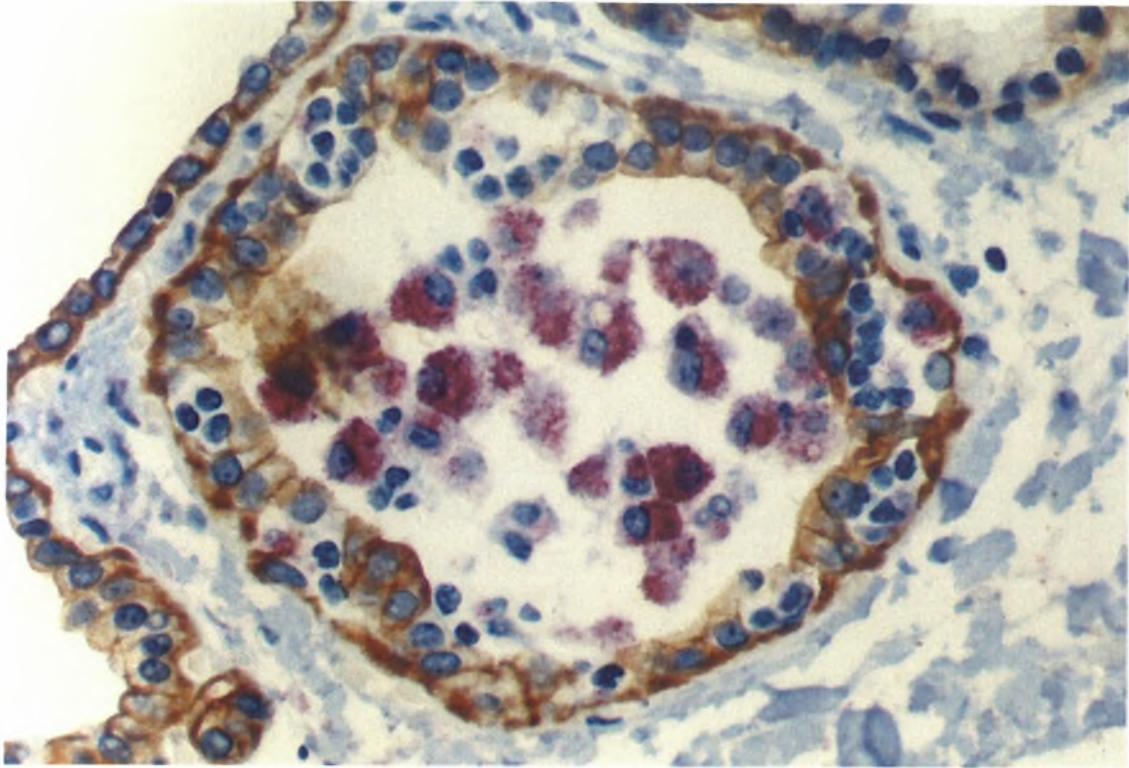
Εικόνα 4. Θυρεοειδικά θυλάκια, μερικά από τα οποία πληρούνται με μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). Στην τομή σημαίνονται τόσο τα θυλακικά κύτταρα (ανοσοχρώση για κερατίνες 8 / 18, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης. Το κυτταρόπλασμα έχει βαφεί καστανό), όσο και τα μακροφάγα (ανοσοχρώση για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό). x 100. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη. Εμφανής η επινέμηση του επιθηλίου στο κεντρικό θυλάκιο από λεμφοκύτταρα.



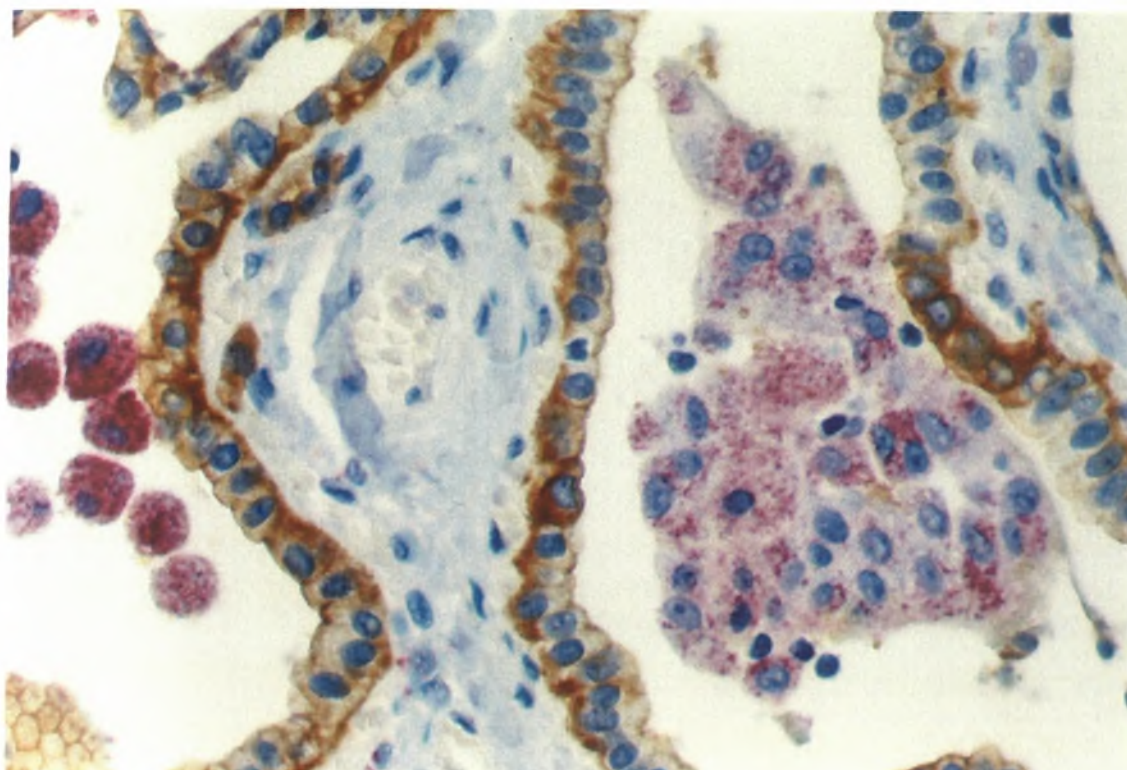
Εικόνα 5. Θυρεοειδικά θυλάκια, μερικά από τα οποία πληρούνται με μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). Στην τομή σημαίνονται τόσο τα θυλακιώδη κύτταρα (ανοσοχρώση για μείγμα κερατινών AE1 / AE3, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης. Το κυτταρόπλασμα των θυλακικών κυττάρων έχει βαφεί καστανό), όσο και τα μακροφάγα κύτταρα (ανοσοχρώση για CD68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό). x 100. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



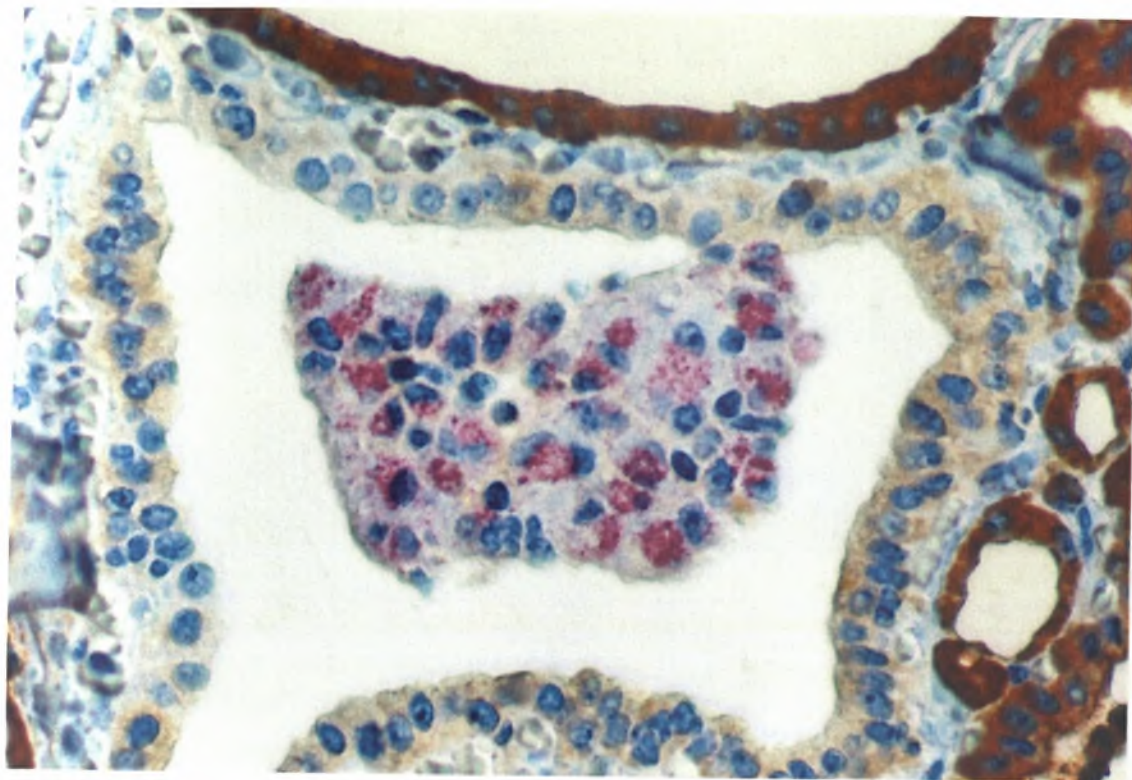
Εικόνα 6. Θυρεοειδικό θυλάκιο, το οποίο στον αυλό του περιέχει μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). Στην τομή σημαίνονται τόσο τα θυλακιώδη κύτταρα (ανοσοχρώση για κερατίνες 8 /18, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης. Το κυτταρόπλασμά τους έχει βαφεί καστανό), όσο και τα μακροφάγα κύτταρα (ανοσοχρώση για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό). Η τομή αποτελεί μεγαλύτερη μεγέθυνση της εικόνας 4 (x 400).



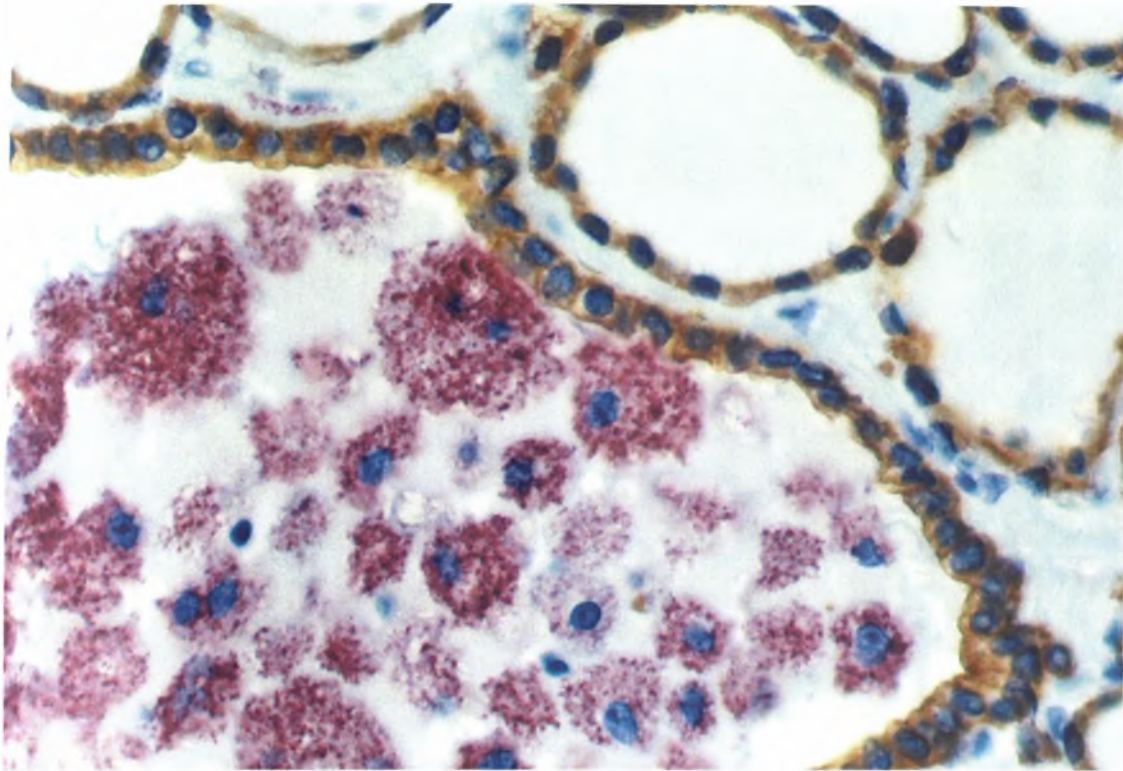
Εικόνα 7. Θυρεοειδικό θυλάκιο, το οποίο πληρούται με μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). Στην παρούσα τομή έχουν σημειωθεί τόσο τα θυλακιώδη κύτταρα (ανοσοχρώση για κερατίνες 8 / 18, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης. Το κυτταρόπλασμα έχει καστανή χροιά), όσο και τα μακροφάγα κύτταρα (ανοσοχρώση για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό). x 400. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



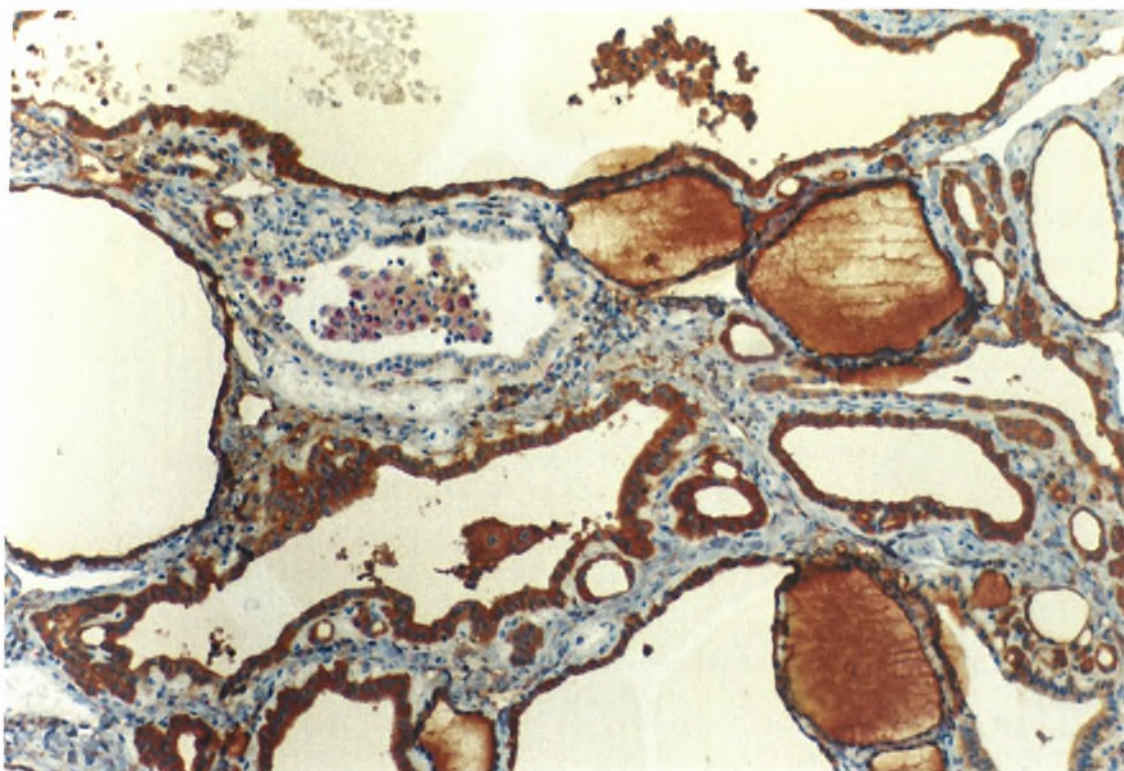
Εικόνα 8. Τομή θυρεοειδούς αδένος με διπλή σήμανση. Το κυτταρόπλασμα των θυλακικών κυττάρων έχει καστανή χροιά (αντίσωμα για μείγμα κερατινών AE 1 / AE 3, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης). Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό (αντίσωμα για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης). x 400. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



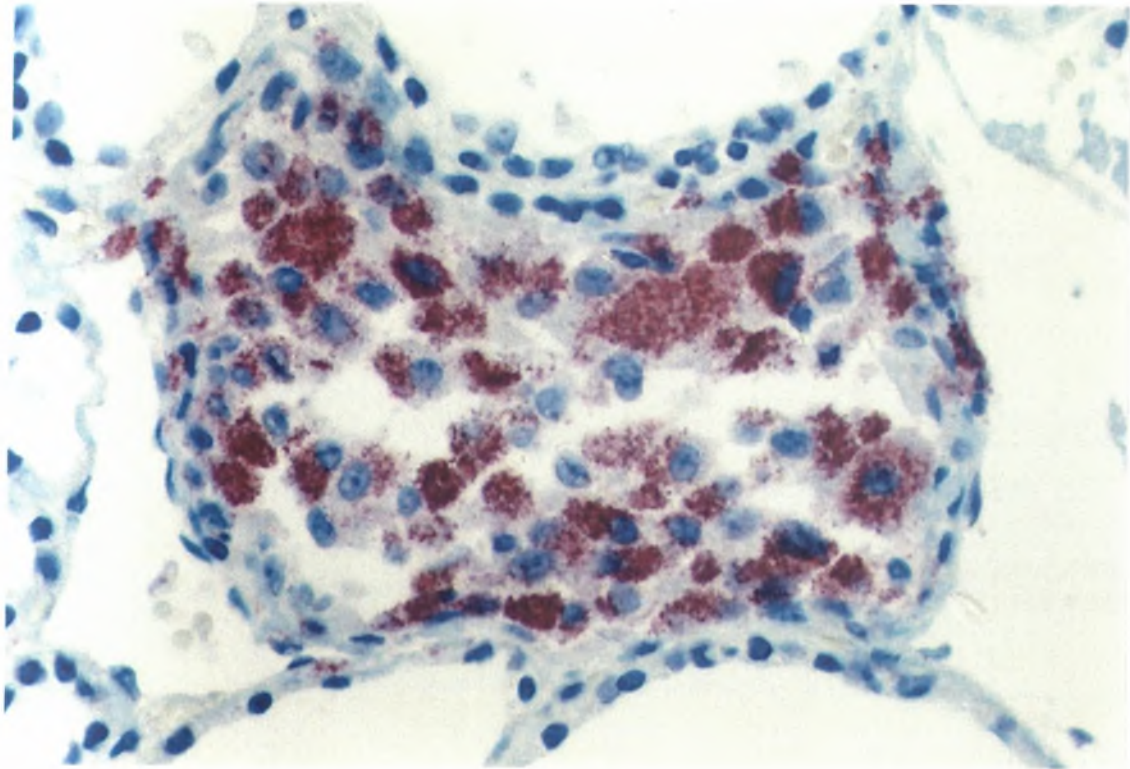
Εικόνα 9. Τομή θυρεοειδούς αδένος έχουσα υποστεί διπλή σήμανση. Το κυτταρόπλασμα των θυλακικών κυττάρων έχει βαφεί καστανό (έχει χρησιμοποιηθεί αντίσωμα για μείγμα κερατινών AE 1/ AE 3, μέθοδος ανοσοϊπεροξειδάσης). Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό (αντίσωμα για CD 68 [PGM – 1]. Μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης). x 400. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



Εικόνα 10. Τομή θυρεοειδούς αδένος έχουσα υποστεί διπλή σήμανση. Το κυτταρόπλασμα των θυλακικών κυττάρων έχει βαφεί καστανό (έχει χρησιμοποιηθεί αντίσωμα για μείγμα κερατινών AE 1 / AE 3, μέθοδος ανοσοϋπεροξειδάσης). Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει βαφεί ερυθρό. (Έχει χρησιμοποιηθεί αντίσωμα για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης). x 400. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



Εικόνα 11. Θυροειδικά θυλάκια, ένα από τα οποία πληρούται με μακροφάγα κύτταρα (χρωματισμένα ερυθρά). Στην τομή σημαίνονται τόσο τα θυροειδικά κύτταρα χρωματισμένα καστανά (ανοσοχρώση για θυρεοσφαιρίνη), όσο και τα μακροφάγα κύτταρα (ανοσοχρώση για CD 68 [PGM – 1], μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης). Το κυτταρόπλασμα των μακροφάγων κυττάρων έχει χρωματιστεί ερυθρό. x 100. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.



Εικόνα 12. Θυρεοειδικό θυλάκιο με πολλά μακροφάγα κύτταρα στον αυλό του (χρωματισμένα ερυθρά), x 400. Ανοσοχρώση για CD 68 (PGM – 1). Μέθοδος ανοσοαλκαλικής φωσφατάσης. Αντιχρώση με αιματοξυλίνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται σε διάφορες καλοήθειες και κακοήθειες νοσολογικές οντότητες του θυρεοειδούς αδένου. Η ημετέρα μελέτη διέκρινε δύο μορφολογικούς τύπους πολυπύρρηνων γιγαντοκυττάρων στα κυτταρολογικά επιχρίσματα που ελήφθησαν με αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης του θυρεοειδούς αδένου. Στον ένα τύπο, τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα είναι μεγάλα σε μέγεθος, έχουν ακανόνιστο σχήμα με πυκνό και γωνιώδες κυτταρόπλασμα, διαθέτουν δε περισσότερους πυρήνες από ότι τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα του άλλου τύπου, τα οποία είναι μικρότερα σε μέγεθος και στρογγύλα, με αφρώδες και κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα καθώς και με μικρότερο αριθμό πυρήνων.

Το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί την πλέον σοβαρή νοσολογική οντότητα που πρέπει να αποκλειστεί. Η διάγνωση του θηλώδους καρκινώματος τίθεται όταν το επίχρισμα είναι κυτταροβριθές με συγκυτιακά τμήματα ιστού, τα οποία περικλείουν ευμεγέθεις πυρήνες με τη χαρακτηριστική μορφολογία των πυρήνων του θηλώδους καρκινώματος (κοκκώδης χρωματίνη, πυρηνικές εντομές ή σχισμές καθώς και

ενδοπυρηνικά έγκλειστα). Γνήσιες θηλώδεις δομές και ψαμμώδη σωμάτια, όταν είναι παρόντα, αποτελούν χρήσιμα διαγνωστικά στοιχεία.

Η υποξεία θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται κλινικά από επώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν πυρετό, αδυναμία, κακουχία, και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων. Στο υλικό αναρροφητικής βιοψίας δια λεπτής βελόνης ανευρίσκονται επιθηλιοειδή κοκκιώματα, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα καθώς επίσης στοιχεία οξείας και χρόνιας φλεγμονής. Στην ημετέρα μελέτη, τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ήταν πολυάριθμα, ευμεγέθη, διέθεταν δε πολλούς πυρήνες, λιγότερους όμως από τους πυρήνες των πολυπύρρηνων γιγαντοκυττάρων που ανευρέθησαν στα επιχρίσματα πασχόντων από καρκίνο. Επίσης, σε μερικές περιπτώσεις, τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα περιείχαν ενδοκυτταροπλασματικό υλικό κολλοειδούς τύπου, το οποίο όμως δεν είναι παθογνωμονικό για τη θυρεοειδίτιδα, διότι παρατηρείται και στο θηλώδες καρκίνωμα.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι, στην περίπτωση που ανευρεθούν πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα στα επιχρίσματα βιοψίας του θυρεοειδούς αδένου εξ αναρροφήσεως με λεπτή βελόνη, τότε η διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριλαμβάνει τα εξής νοσήματα: θηλώδες καρκίνωμα, υποξεία θυρεοειδίτιδα καθώς και κοκκιωματώδη νόσο (π.χ σαρκοείδωση). Η μελέτη του υπολοίπου κυτταρικού πληθυσμού, βοηθάει στη σωστή διάγνωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διαπιστώθηκε ότι η παρουσία μακροφάγων κυττάρων στον θυρεοειδή αδένα σχετίζεται κατά κύριο λόγο με τις θυρεοειδίτιδες, την οξώδη βρογχοκήλη, σε πολύ μικρότερο δε ποσοστό, με τα καρκινώματα του οργάνου.

Για τη μελέτη των θυρεοειδίτιδων χρησιμοποιήσαμε την κατάταξη του Woolner (Woolner et al 1959). Στην οξυφιλική ομάδα τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδούς αδένα περιλαμβάνουν τη διάχυτη διήθηση από μακροφάγα και την οξυφιλική μεταβολή του επιθηλίου. Ιστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επιθήλια που παρουσιάζουν οξυφιλική μεταβολή, εμφανίζουν μείωση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης, ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Ως εκ τούτου η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει υποθυρεοειδισμό. Η μείωση του θυρεοειδικού παρεγχύματος λόγω ίνωσης του στρώματος, συμβάλλει επίσης στην εμφάνιση υποθυρεοειδισμού, το δε ποσοστό της ίνωσης αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας.

Ο υποθυρεοειδισμός ταξινομείται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την κλινική πορεία του, σε αναστρεπτό και μη αναστρεπτό. Η διάκριση αυτών των τύπων με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα είναι δύσκολη. Ο θυρεοειδής αδένας σε άτομα με παροδικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζει την ιστολογική εικόνα του μικτού τύπου της χρόνιας θυρεοειδίτιδος, ενώ στον μη αναστρεπτό υποθυρεοειδισμό κυριαρχεί ο οξυφιλικός τύπος της χρόνιας θυρεοειδίτιδας. Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι η αναρροφητική βιοψία του θυρεοειδούς αδένος δια λεπτής βελόνης, αποτελεί χρήσιμο και σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στη διάκριση των δύο τύπων του υποθυρεοειδισμού.

Στον μικτό τύπο, η θυρεοειδική λειτουργία εξαρτάται από το ποσοστό μετάπλασης του επιθηλίου σε υπερπλαστικό και οξυφιλικό. Τα άτομα που εμφανίζουν πάνω από 40% αντικατάσταση του επιθηλίου από επιθήλιο υπερπλαστικού τύπου, είναι συνήθως υπερθυρεοειδικά. Αντιθέτως, όταν η μετάπλαση του επιθηλίου ανήκει κατά κύριο λόγο στον οξυφιλικό τύπο, τότε εμφανίζεται υποθυρεοειδισμός.

Ο όρος « χασιτοξίκωση » (chasitoxicosis) (Means et al 1963) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κλινική οντότητα στην οποία παρατηρούνται ταυτόχρονα η χρόνια θυρεοειδίτιδα και η νόσος του Graves. Τα ιστολογικά κριτήρια της χασιτοξίκωσης είναι ασαφή. Ο Fatourechí (Fatourechí et al 1971), προσδιόρισε τον όρο ως υπερθυρεοειδισμό με κυτταρολογική εικόνα θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Με βάση το ημέτερο υλικό και ευρήματα, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι για να χαρακτηριστεί η νόσος ως χασιτοξίκωση ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπερθυρεοειδικός, το ιστολογικό δείγμα να ανήκει στην κατηγορία του μικτού τύπου καθώς επίσης ο θυρεοειδής αδένας να εμφανίζει πάνω από 50% υπερπλαστική μεταβολή του επιθηλίου του.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας πάσχοντος από μικτού τύπου θυρεοειδίτιδα, η μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας συνοδεύεται από μεταβολή της ιστολογικής εικόνας (Mizakami et al 1978). Η κατάσταση αυτή αποβαίνει συχνή έπειτα από μερικές εβδομάδες θεραπείας με αντιθυρεοειδικά φάρμακα σε ασθενείς που εμφανίζουν υπερθυρεοειδισμό. Οι ασθενείς αυτοί μετά τη θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν υποθυρεοειδισμό λόγω μεταβολής του επιθηλίου από υπερπλαστικό σε οξυφιλικό. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία υπερθυρεοειδικού ασθενούς πάσχοντος από θυρεοειδίτιδα η οποία ανήκει ιστολογικώς στο μικτό τύπο.

Στον εστιακό τύπο οι περισσότεροι ασθενείς είναι ευθυρεοειδικοί. Όμως, έχει αναφερθεί ότι το 47% των ασθενών με εστιακή θυρεοειδίτιδα εμφανίζει υπερβολική αντίδραση στην TRH (Takeda et al 1975). Στην ημετέρα μελέτη το 10% των ασθενών που ανήκε στον εστιακό τύπο παρουσίαζε ήπιο υποθυρεοειδισμό, ενώ το 6% είχε εκδηλώσει σοβαρό υποθυρεοειδισμό. Επίσης, παρατηρήθηκε αυξητική τάση των ποσοστών του υποθυρεοειδισμού, ανάλογη με την αύξηση της κυτταρικής διήθησης από μακροφάγα κύτταρα.

Στον υπερπλαστικό τύπο στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς παρέμεναν ευθυρεοειδικοί. Σε πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα υπερπλαστικού τύπου, η ιστολογική εικόνα μετά από θεραπεία, χαρακτηριζόταν από εκσεσημασμένη εστιακή διήθηση από μακροφάγα κύτταρα, από εξαφάνιση της υπερπλαστικής μεταβολής του επιθηλίου καθώς επίσης από αύξηση του εκφυλισμένου επιθηλίου με κενοτόπια και ηωσινοφιλικά κοκκία στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του.

Πρέπει να τονιστεί ότι η εκσεσημασμένη υπερπλαστική μεταβολή του θυρεοειδικού επιθηλίου παρατηρείται σε πάσχοντες από υποθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε έλλειψη ιωδίου, ο οποίος έχει επιπλακεί από χρόνια θυρεοειδίτιδα.

Συμπερασματικά, η ιστολογική μελέτη της χρόνιας θυρεοειδίτιδας κυρίως εις ότι αφορά τη διήθηση από μακροφάγα κύτταρα και τις μεταβολές του επιθηλίου, μπορεί να φανεί χρήσιμη στην πρόβλεψη της θυρεοειδικής λειτουργίας των ασθενών αυτών. Συνεπώς, η αναρροφητική βιοψία του θυρεοειδούς αδένος δια λεπτής βελόνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, για τη διερεύνηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε πάσχοντες από χρόνια θυρεοειδίτιδα καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας του ανευρισκόμενου υπέρ- ή υποθυρεοειδισμού.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται σε υπερπλαστικές, φλεγμονώδεις και νεοπλασματικές παθήσεις του θυρεοειδούς αδένα, όπως είναι οι θυρεοειδίτιδες, το θηλώδες καρκίνωμα και οι κοκκιωματώδεις καταστάσεις του θυρεοειδούς.

Η ιστολογική εικόνα του θυρεοειδούς αδένα σε ασθενείς με χρόνια θυρεοειδίτιδα ποικίλλει σημαντικά. Λίγες μελέτες όμως έχουν επικεντρωθεί στη συσχέτιση της ιστολογικής εικόνας με τη θυρεοειδική λειτουργία στη χρόνια θυρεοειδίτιδα.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να περιγράψει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των πολυπύρηννων γιγαντοκυττάρων του θυρεοειδούς αδένα, τον αριθμό των πυρήνων τους και τη συχνότητα εμφάνισής τους στις διάφορες

παθήσεις του θυρεοειδούς. Επίσης μελετάει τη συσχέτιση της θυρεοειδικής λειτουργίας με την ιστολογική εικόνα στη χρόνια θυρεοειδίτιδα.

Υλικό και μέθοδος: Τετρακόσιοι ασθενείς (400) συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη. Κυτταρολογικά επιχρίσματα ελήφθησαν, με τη μέθοδο της αναρροφητικής βιοψίας δια λεπτής βελόνης. Οι ασθενείς επελέγησαν με την προϋπόθεση να εμφανίζουν μακροφάγα κύτταρα στα κυτταρολογικά επιχρίσματα του θυρεοειδούς αδένα. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε αιμοληψία, με σκοπό τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και ο ορός φυλάχτηκε σε θερμοκρασία -20 βαθμών Κελσίου. Μελετήθηκε η μορφολογία των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων και ο αριθμός των πυρήνων τους καθώς και το ιατρικό ιστορικό των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη.

Αποτελέσματα: Τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα στην καλοήγη οζώδη βρογχοκήλη ήταν μικρά, είχαν ωοειδές σχήμα, αφρώδες κυτταρόπλασμα και μικρό αριθμό πυρήνων. Αντίθετα, στον καρκίνο του θυρεοειδούς, τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα εμφάνιζαν ακανόνιστο μέγεθος, σχήμα, παρουσίαζαν πυκνό κυτταρόπλασμα και μεγάλο αριθμό πυρήνων. Στον πληθυσμό που μελετήσαμε η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνιζε καλοήγη οζώδη βρογχοκήλη και θυρεοειδίτιδα. Η ιστολογική εικόνα της χρόνιας θυρεοειδίτιδας ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες : οξυφιλική, μικτή, εστιακή και υπερπλαστική, ενώ η θυρεοειδική λειτουργία, με βάση τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και το ιστορικό του ασθενούς, σε ευθυρεοειδική, υποθυρεοειδική και υπερθυρεοειδική. Η πλειονότητα των ασθενών στην οξυφιλική ομάδα ήταν υποθυρεοειδικοί, στην εστιακή ομάδα ήταν ευθυρεοειδικοί, στην υπερπλαστική ομάδα υπερθυρεοειδικοί ενώ στη μικτή ομάδα δεν παρατηρήθηκε υπεροχή κάποιας κλινικής οντότητας.

Συμπεράσματα: Η παρουσία μεγάλων πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων με πυκνό κυτταρόπλασμα και μεγάλο αριθμό πυρήνων σε ένα θυρεοειδικό όζο, όταν δεν υπάρχει υποψία θυρεοειδίτιδας, στρέφει τη διάγνωση προς τον θυρεοειδικό καρκίνο.

Η ιστολογική ταξινόμηση της χρόνιας θυρεοειδίτιδας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην πρόβλεψη της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Η αναρροφητική βιοψία δια λεπτής βελόνης αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την αιτιολογική διερεύνηση του υπέρ ή υποθυρεοειδισμού.

SUMMARY

Background: Multinucleated giant cells are present in a variety of hyperplastic, inflammatory and neoplastic disorders of the thyroid gland. They are characteristically seen in cases of thyroiditis, papillary carcinoma and granulomatous conditions.

Histologic features of the thyroid gland in patients with chronic thyroiditis are considerably variable and reveal a broad spectrum. However, few studies have focused on the correlation between thyroid function and histologic findings of chronic thyroiditis.

Objective: The aim of this study is to describe the morphologic characteristics of multinucleated giant cells (MNGCs), the frequency distribution among

them, the number of their nuclei in relation to nosologic entities of the thyroid gland and also the association of thyroid function to histologic findings of chronic thyroiditis.

Materials and methods: Four hundred patients (400) were studied. Aspirates were obtained with fine needle aspiration (FNA). Patients were chosen of their thyroid biopsies using histologic evidence of macrophage cell infiltration. Sera were obtained from all patients and stored at -20 C until determination of the thyroid hormones values. The morphological characteristics and the number of nuclei of MNGCs were analysed. A retrospective review of medical records was also undertaken.

Results: MNGCs in benign nodular goiter tended to be smaller and ovoid with foamy cytoplasm and fewer nuclei. In contrast, in cases of thyroid cancer, MNGCs were more diverse in size, shape, cytoplasm and presented a large number of nuclei. In the population studied, the majority of patients had either benign nodular goiter or thyroiditis. The histology of chronic thyroiditis was classified into four groups (oxyphilic, mixed, focal and hyperplastic) and the thyroid function of patient was divided into hyperthyroid, euthyroid and hypothyroid. In the oxyphilic group, most patients were classified as hypothyroid. In the mixed group the thyroid function of the patients varied. In the focal group the majority of patients were euthyroid, while in the hyperplastic group were hyperthyroid.

Conclusions: The presence of large multinucleated giant cells with dense cytoplasm and a large number of nuclei in a thyroid nodule, without clinical evidence of thyroiditis leads the diagnosis towards thyroid cancer.

Histologic classification of chronic thyroiditis might be useful in predicting the thyroid function of patients.

Thyroid needle biopsy is recommended as a useful and safe tool for the determination of causes of hyperthyroidism or hypothyroidism.

Βιβλιογραφία

1. Sadler TW. Medical Embryology. Langmans Sixth Edition 1990;pp.312-313
2. Gartner LP, Hiatt JL. Ιστολογία. Παρισιάνος Δεύτερη Έκδοση 2003 σελ. 339-345
3. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Lange Seventh Edition 1992;pp.413-420
4. Zhang HJ, Li DM, Gao DL, Zhang L, Cao J, Zhao ZH, Zhang YH, Xu L. The relationship between intrathyroidal dendritic cells and humoral immune disorder in Graves disease. Zhongua Nei Ke Za Zhi 2005;44(2):122-4
5. Lopez-Moratalla N, Calleja A, Gonzalez A, Perez-Mediavilla LA, Aymerich MS, Burrel MA, Santiago E. Inducible Nitric Oxide Synthase In Monocytes from patients with Graves disease. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996;226:723-729
6. Aust G, Kamprad M, Lamesch P, Schmucking E. CXCR6 within T-helper and T-cytotoxic type 1 lymphocytes in Graves disease. European Journal of Endocrinology 2005;152:635-643
7. Ruppert J, Schutt C, Ostermeier D et al. Downregulation and release of CD14 on human monocytes by IL-4 depends on the presence of serum GM-CSF. Adv Exp Med Biol 1993;329:281-6

8. Lauener RP, Goyert SM, Geha RS et al. Interleukin-4 downregulates the expression of CD-14 in normal human monocytes. *Eur J Immunol* 1990;20:2375-81
9. Matsumura K, Ishida T, Setoguchi M et al. Upregulation of mouse CD14 expression in Kupferr cells by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1994;179:1671-6
10. Bresler HS, Bureck CL, Hoffman WH, Rose NR. Autoantigenic determinants on human thyroglobulin. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1990;54:76-86
11. Bosowski A, Stasiak Barmuta A, Czarnocka B, Urban M, Lyczowska A et al. Cytofluorometric analysis of chosen markers of apoptosis CD95/CD95L (Fas/FasL) in thyroid tissues from young patients with Graves disease and Hashimoto thyroiditis. *Endokrynol Diabetol* 200;12(2):83-90
12. Schuetz M, Duan H, Pirich C, Antoni A, Kommmata S, Kletter K, Dudczac R, Karanikas G, Willheim M. T lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer Res* 2006;26:4591-6
13. Charreire J. Immune mechanisms in autoimmune thyroiditis. *Adv Immunol* 1989;46:263-334
14. Nakano A, Watanabe M, Lida T, Kuroda S, Matsuzuka F, Miyauchi A, Iwatani Y. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4+CD25+ regulatory T Cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 2007;17(1):25-31
15. Marazuela M, Garcia-Lopez MA, Figueroa-Vega N, de la Fuente H, Alvarado-Sanchez B, Monsivais Urenda A, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3639-46

16. Braley-Mulen H, Sharp GC, Medling B, Tang H. Spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *J Autoimmunity* 1999;(12):157-165
17. Hutchings PR, Verma S, Phillips JM, Harach SJ, Howlett S, Cooke A. Both CD4(+) T cells and CD8(+) T cells are required for iodine accelerated thyroiditis in NOD mice. *Cell Immunol* 1999;192:113-121
18. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81:287-292
19. Bralley Mullen H, Sharp JC, Tang H, Chen K, Kyriakos M, Bickel JT. Interleukin-12 promotes activation of effector cells that induce a severe destructive granulomatous form of murine experimental autoimmune thyroiditis. *Am J Pathol* 1998;152:1347-1358
20. Braley-Mullen H, Sharp JC. Adoptive transfer murine model of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *Int Rev Immunol* 2000;19:535-555
21. Braley-Mulen H, Sharp JC, Bickel JT, Kyriakos M. Induction of severe granulomatous experimental autoimmune thyroiditis in mice by effector cells activated in the presence of anti-interleukin 2 receptor antibody. *J Exp Med* 1991;173:899-912
22. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stopacciaro A, Ruco L, Farina F, Zummo G, De Maria R. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Natur Immunol* 2000;1:483-488
23. Giordano C, Richiusa P, Bagnasco M, Pizzolanti G, Di Blasi F, Sbriglia MS, Mattina A, Pesce G, Montagna P, Capone F, Misiano G, Scorsone A, Pugliese A, Galluzzo A. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte

cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;11:233-244

24. Stasi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease : new models of cell death in autoimmunity. *Nature Rev Immunol* 2002;2:195-204

25. Wei Y, Chen K, Sharp GC, Yagita H, Braley-Mullen H. Expression and regulation of Fas and Fas ligand on thyrocytes and infiltrating cells during induction and resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2001;167:6678-6686

26. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995;267:1449-1456

27. Thome M, Tschopp J. Regulation of lymphocyte proliferation and death by FLIP. *Nature Rev Immunol* 2001;1:50-58

28. Wei Y, Chen K, Sharp GC, Bralley-Mullen H. FLIP and FasL expression by inflammatory cells vs thyrocytes can be predictive of chronic inflammation or resolution of autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol* 2003;108:221-233

29. Perlman H, Pagliari LJ, Georganas C, Mano T, Walsh K, Pope RM. FLICE-inhibitory protein expression during macrophage differentiation confers resistance to Fas-mediated apoptosis. *J Exp Med* 1999;190:1679-1688

30. Wang J, Lobito AA, Shen F, Hornung F, Winoto A, Lenardo MJ. Inhibition of Fas-mediated apoptosis by the B cell antigen receptor through c-FLIP. *Eur J Immunol* 2000;30:155-163

31. Semra YK, Seidi OA, Sharief MK. Overexpression of the apoptosis inhibitor FLIP in T cells correlates with disease activity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001;113:268-274

32. Perlman H, Pagliari LJ, Liu H, Koch AE, Haines GK, Pope RM. Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1-beta-converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis. *Arthritis Rheumat.* 2001;44:21-30
33. Djerbi D, Abdul-Majid KB, Valugerdi-Abedi M, Ollson T, Harris RA, Grandien A. Expression of the long form of human FLIP by retroviral gene transfer of hemopoietic stem cells exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2003;170:2064-2073
34. Marok R, Winyard PJ, Coumbe A, Kus ML, Gaffney K, Blades S, Mapp PI, Morris CJ, Blake DR, Kaltschmidt C, Bauerle PA. Activation of the transcription factor nuclear factor κ B in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheumat* 1996;39:583-591
35. Handel ML, McMorro MB, Gravalles EM. Nuclear factor-kappa B in rheumatoid synovium. Localisation of p 50 and p65. *Arthritis Rheumat* 1995;38:1762-1770
36. Tomita T, Takeuchi E, Tomita N, Morishita R, Kaneko M, Yamamoto K, Nakase T, Seki H, Kato K, Kaneda Y, Ochi T. Suppressed severity of collagen-induced arthritis by in-vivo transfection of nuclear factor kappaB decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy. *Arthritis Rheumatoid* 1999;42:2532-2542
37. Miagkov AV, Kovalenko DV, Brown CE, Didsbury JR, Cogswell JP, Stimpson SA, Baldwin AS, Makarov SS. NF-KappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13859-13864
38. Rafaeli Y, Van Parijs L, London CA, Tschopp J, Abbas AK. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis. *Immunity* 1998;8:615-623

39. Algeciras-Schimmich A, Griffith TS, Lynch DH, Paya CV. Cell cycle-dependent regulation of FLIP levels and susceptibility to Fas -mediated apoptosis. *J Immunol* 1999;162:5205-5211.
40. Schlapbach R, Spanaus KS, Malipiero U, Lens S, Tasinato A, Tschopp J, Fontana A. TGF-beta induces the expression of the FLICE-inhibitory protein and inhibits Fas-mediated apoptosis of microglia. *Eur J Immunol* 2000;30:3680-3688
41. Weetman AP and Mc Gregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830
42. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodine ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes prone BB/W rat. *Endocrinology* 1986;118:1977-1981
43. Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985;230:325-327
44. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou K, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:859-862
45. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer OJ, Saravia DE, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 1985;108:55-60
46. Bagnasco M, Pesce GP, Caretto A, Paolieri F, Pronzato C, Villaglo B, Gordano C, Beterle C, Canonica GW. Follicular thyroid cells of autoimmune thyroiditis may coexpress ICAM-1 (CD54) and its natural ligand LFA-1 (CD11a/CD18). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1036-1043

47. Marazuela M, Postigo A, Acevedo A, Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F, de Landazuri MO. Adhesion molecules from the LFA-1/ICAM-1,3 and VLA-4/VCAM-1 pathways on T lymphocytes and vascular endothelium in Graves and Hashimotos thyroid glands. *Eur J Immunol* 1994;24:2483-2490
48. Weetman AP, Cohen S, Makgoba MW, Borysiewicz LK. Expression of an intercellular adhesion molecule, ICAM-1, by human thyroid cells. *J Endocrinol* 1989;122:185-191
49. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, Kletter K, Dudczak R, Willheim M. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2005;63:191-196
50. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin arthritis Rheum* 1996;25:215-233
51. McMurray RW, Tang H, Bralley-Mullen H. The role of alpha 4 integrin and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in murine experimental autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity* 1996;23:9-23
52. Bonita RE, Rose NR, Rasooly L, Caturegli P, Bureck CL. Adhesion molecules as susceptibility factors in spontaneous autoimmune thyroiditis in the NOD-H2h4 mouse. *Experimental and Molecular Pathology* 2002;73:155-163
53. Tseleni-Balafouta S, Kyroudi-Voulgari A, Paizi-Biza B, Papacharalampous NX. Lymphocytic thyroiditis in fine- needle aspirates: differential diagnostic aspects. *Diagn Cytopathol* 1989;5(4):362-5

54. Lautenschlager I, Maenpaa J, Nyberg M, Kontiainen S. Thyroid infiltrating cells in Juvenile autoimmune thyroiditis: a follow-up of one year. *Clin Immunol and Immunopathol* 1988;49:143-148
55. Riedel B. Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. *Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft für Chirurgie* 1896;25:101-105
56. Volpe R. The pathology of thyroiditis. *Hum Pathol* 1978;9:429-438
57. Volpe R. Etiology, pathogenesis and clinical aspects of thyroiditis. *Pathol Ann* 1978;13:399-413
58. Wan S-K, Chan JKC, Tang S-K. Paucicellar variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1996;105:388-393
59. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-639
60. Papi G, Corrado S, Carapezzi C, De Gaetani C, Carani C. Riedels thyroiditis and fibrous variant of Hashimotos thyroiditis : a clinicopathological and immunohistochemical study. *J Endocrinol Invest* 2003;26(5):444-449
61. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klein Chir* 1912;97:219-248
62. Ewing J. *Neoplastic diseases* (ed 2). Philadelphia, PA, Saunders 1922, p.908
63. Mc Clintock JC, Wright AW. Riedel's struma and struma Lymphomatosa (Hashimoto). *Ann Surg* 1937;106:11-32
64. Graham A. Riedels struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto). *West J Surg* 1931;39:681-689

65. Katz SM, Vickery AL. The fibrous variant of Hashimoto thyroiditis. *Hum Pathol* 1974;5:161-170
66. Li Volsi VA. *Surgical pathology of the thyroid*. Philadelphia, PA, Saunders, 1990, p79.
67. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988 90(6):715-722
68. Taubenberger JK, Merino MJ, Medeiros LJ. A thyroid biopsy with histologic features of both Riedel's thyroiditis and the fibrosing variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1992;23:1072-1075
69. Kojima M, Nakamura S, Yamane Y, Shimizu K, Sugihara S, Masawa N. Riedel's thyroiditis containing cytologically atypically appearing B-cells: A case report. *Pathology Res Pract* 2003;199:497-501
70. Totterman TH. Distribution of T-, B-, and Thyroglobulin-Binding Lymphocytes infiltrating the gland in Graves disease, Hashimoto's thyroiditis and de Quervain's thyroiditis. *Clin Immunol and Immunopathol* 1978;10:270-277
71. Solano JG, Bascunana AG, Perez JS, Fernandez JC, Parra DM, Sanchez CS, Romero SM, Guillermo MP. Fine- needle aspiration of Subacute Granulomatous Thyroiditis (De Quervains Thyroiditis): a clinico-cytologic review of 36 cases. *Diagnostic Cytopathology* 1997;16:214-220
72. Mizukami Y, Michigishi T, Kawato M, Sato T, Nonomura A, Hashimoto T, Matsubara F. Chronic Thyroiditis: Thyroid function and histologic correlations in 601 cases. *Human Pathol* 1992;23:980-988

73. Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, et al : Silent thyroiditis : A histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988 ;19:423-431
74. Means JH, De Groot LJ, Stanbury JB. Chronic thyroiditis, in the *Thyroid and its Diseases* (ed 3). New York, NY, McGraw-Hill, 1963, pp 433-461
75. Takahashi K, Nakagawa M, Midorikawa O. Histologic picture of Hashitoxicosis. *Clin Endocrinol* 1978;26:1251-1255
76. Fatourehchi V, Mc Conahey WM, Woolner LV. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clinic Proc* 1971;46:682-689
77. Mizukami Y, Funaki N, Hashimoto T, et al. Histologic features of thyroid gland in a patient with bromine-induced hypothyroidism. *Am J Clin Pathol* 1988;89:802-805
78. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Iodine-induced hypothyroidism- A clinical and histological study of 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992
79. Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, et al. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: Clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:293-301
80. Nilson LR. Adolescent colloid goiter. *Acta Paediatr Scand* 1966;55 :49-63
81. Hung W. Goiters in euthyroid adolescents. *Adolescent Endocrinology*. New York, NY, Appleton-Century-Crofts, 1970, p.79-99
82. Rallison ML, Dobyns BM, Keating Fr et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975;86:675-682
83. Maenpaa J, Raatika M, Rasanen J et al. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:898-904

84. Amino N, Miyai K, Kuro R, et al. Transient postpartum hypothyroidism : fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann Intern Med* 1977;87:155-159
85. Woolf PD, Daly R. Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Am J Med* 1976;60:73-79
86. Papapetrou PD, Jacson IMD. Thyrotoxicosis due to silent thyroiditis. *Lancet* 1975;361-363
87. Del Prete GF, Tiri A, De Carli M, et al. Enhanced production of γ -interferon by thyroid derived T-cells clones from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1987;69:323-331
88. Del Prete GF, Tiri A, De Carli M et al. High potential to tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) production of thyroid infiltrating T lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis: A peculiar feature of destructive thyroid autoimmunity. *Autoimmunity* 1989;4:267-276
89. Grubeck-Loebenstien B, Turner M, Pirich K et al. CD4+ T-cell clones from autoimmune thyroid tissue cannot be classified according to their lymphocine production. *Scand J Immunol* 1990;32:433-440
90. Watson PF, Pickerill A, Davies R, Weetman A.P. Analysis of cytokine gene expression in Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:335-360
91. Mulin RJ, Cohen SB, Webb LM, et al. Identification of thyroid stimulating hormone receptor specific T cells in Graves disease thyroid using autoantigen transfected Epstein-Barr virus-transformed B cells lines. *J Clin Invest* 1995;96:30-37
92. Fisfalen ME, Palmer EM, van Seventer GA et al. TSHR and TPO specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J clin endocrinol Metab* 1997

93. Mosman TR, Coffman RL. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv Immunol* 1989;136:2348-2357
94. Romagnani S. Lymphocine production by human T cell in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994;12:227-257
95. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 1994;76:241-251
96. Schuetz M, Duan H, Wahl K, Pirich C, Antoni A, Kommata S, Kletter K, Dudczak R, Karanikas G, Willheim M. T lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer Res* 2006;26:4591-6
97. Kasai K, Banba N, Motohashi S, Fukuda H, Manaka K, Matsumura M, Sekiguchi Y, Hattori Y. Production of Granulocyte/ Macrophage and Macrophage colony-Stimulating Factors by Human Thyrocytes in Culture. *Biochem Biophys Res and Communic* 1997;238:191-196
98. Kokkotou E, Marafelia P, Mantzos E, Tritos N. Serum Monocyte Chemoattractant Protein-1 is increased in chronic autoimmune thyroiditis. *Metabolism* 2002;51:1489-1493
99. Matsumura M, Banba N, Motohashi S, Hattori Y. Interleukin-6 and transforming growth factor- β regulate the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and colony-stimulating factors in human thyroid follicular cells. *Life Sciences* 1999;65:129-135
100. Shabb NS, Tawil A, Gergeos F, Saleh M, Azar S. Multinucleated Giant Cells in fine-needle aspiration of thyroid nodules: their diagnostic significance. *Diagnostic Cytopathology* 1999;21:307-312

101. Ιωάννου-Λαμπρούλη Μαρία. Μελέτη του διαφοροποιημένου θυλακιοκυτταρικού καρκινώματος του θυρεοειδούς στη βιοψία με λεπτή βελόνη. Διδακτορική διατριβή 1999
102. Παπαδημητρίου ΚΣ. Ειδική Παθολογική Ανατομική (Συστηματική Παθολογία). Λίτσας 1990, σελ. 453-470
103. Larsen W. Εμβρυολογία του ανθρώπου. Παρισιάνος 2004, σελ. 360-364
104. Σμπαρούνης Χ. Γενική Χειρουργική. University Studio Press 1990, σελ.487-518
105. Underwood J.C.E. Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική. Παρισιάνος 1996, σελ. 261-263
106. Τσελένη-Μπαλαφούτα Σ, Ζαπάντη Ε, Ιωάννου-Λαμπρούλη Μ, Κακαβιάτος Ν, Παρασκευάκου Ε, Δάβαρης Π. Μη θυρεοειδικές διογκώσεις σε υλικό βιοψίας με λεπτή βελόνη σε κλινική διάγνωση θυρεοειδικού όζου. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, 2-3 Δεκεμβρίου 1995, Αθήνα.
107. Lowhagen T: Thyroid. Aspiration biopsy cytology. Part 1: Cytology of supradiaphragmatic organs. Monographs in clinical cytology, volume 4, S. Karger, Basel 1974, pp. 67-89
108. Ashcroft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules II. Head Neck Surg 3: 297-322, 1981.
109. Frable WJ. The treatment of thyroid cancer. The role of fine needle aspiration cytology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112: 1200-1203, 1986
110. Varharg JE, Asegadal E, Heinmann P. The utility of fine needle aspiration biopsy cytology in the management of thyroid tumors. World J Surg 5: 573-578, 1981.
111. Vickery A. Needle biopsy pathology. Clin Endoc Metab 10: 275-279; 1981

112. Akermann M, Tennvall J, Bjorklund A, Martenansson H, Moller T. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol* 29:850-855,1985.
113. Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 34:251-256,1990.
114. Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 113:1035-1041,1989
115. Hoffman GL, Thomson NW, Heffron C. The solitary thyroid nodule. *Arch Surg* 105:379-385,1972
116. Τσιρίκου Ι. Αναρροφητικές βιοψίες λεπτής βελόνης. Πτυχιακή εργασία του τμήματος Ιατρικών Εργαστηρίων Α.Τ.Ε.Ι.Θ. Σ.Ε.Υ.Π. Ακαδημαϊκό έτος 2003-2004.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

1. Rizouli KA, Rizoulis AA, Antonakopoulos GN. Multinucleated giant cells in fine needle aspirates. Can they help differentiate papillary thyroid cancer from benign nodular goiter? Accepted for publication in the 33d Annual Meeting of the European Thyroid Association, 20-24 September 2008.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ ΡΙΖΟΥΛΗ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: ΑΧΙΛΛΕΑΣ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΕΓΓΑΜΗ ΜΕ ΔΥΟ ΠΑΙΔΙΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 20/06/1974

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ΑΘΗΝΑ

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : ΙΟΥΣΤΙΝΙΑΝΟΥ 68-72

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 2410285998

ΓΥΜΝΑΣΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1992 ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟ ΛΥΚΕΙΟΥ ΠΕΜΠΤΟ ΛΥΚΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΒΑΘΜΟΣ “ΠΟΛΥ ΚΑΛΑ”

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

1999 ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΜΕ ΒΑΘΜΟ

ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΠΤΥΧΙΟΥ

19/04/99-18/07/99

ΤΡΙΜΗΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ «ΚΟΥΤΛΙΜΠΑΝΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΛΑΡΙΣΑΣ (ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ)

19/07/99-18/07/00

ΕΚΠΛΗΡΩΣΗ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΥΠΑΙΘΡΟΥ ΣΤΟ
ΚΕΝΤΡΟ ΥΓΙΕΙΑΣ ΑΓΙΑΣ

18/6/01-23/7/06

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΔΙΕΥΘ. Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΝΙΑΤΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

05-10-06

ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΕΚΠΟΝΗΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕ ΘΕΜΑ: ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑ ΜΙΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΣΤΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΦΟΙΤΗΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (ΜΑΪΟΣ 2003) ΚΑΙ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑ ΣΕ ΑΛΛΗ ΜΙΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΣΤΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (ΜΑΪΟΣ 2006)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΟΥ ΣΤΟ THE HEMATOLOGY JOURNAL (VOLUME 5, SUPPLEMENT 2, 2004)

ΕΧΩ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙ ΠΟΛΛΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. K.Rizouli, V. Tzortzis, A. Karatzas, T. Zachopoulos, K. Skriapas, A. Oeconomou, D. Kyriakou, M. Melekos (2004). << D-dimers in plasma and in urine in patients with kidney and urinary tract diseases>>. The Hematology Journal, Volume 5, Supplement 2.
2. Σ. Καραουλάνης, Α. Ριζούλης, Α. Ξηρομερίτης, Ζ. Νασίκα, Ε. Νταμάνη, Κ.Ριζούλη, Ν. Λιάκος, Α. Καλιαμπός, Α. Παπαδημητρίου, Ν. Αγγελόπουλος (2006). << Ο ρόλος του θυρεοειδή στην περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη>>. Psychiatriki 17 ; 361, Supplement.

3. K.Rizouli, Rizoulis AA, Antonakopoulos GN (2008). Multinucleated giant cells in fine needle aspirates. Can they help differentiate papillary thyroid cancer from benign nodular goiter? To be published in the 33d Annual Meeting of the European Thyroid Association, Chalkidiki 20-24 Septembre 2008.
4. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, E.Ntamani, K.Rizouli, N. Liakos, A.Xiromeritis, Z. Nasika, A.Papadimitriou, A. Germenis, N.V.Angelopoulos (2008). Smoking causes increased androgen levels in perimenopausal women. Published in the European Congress of Endocrinology, Berlin 3-7 May 2008.
5. Καραουλάνης Σ.Ε, Ριζούλης Α.Α, Λιάλιος Ε, Νταμάνη Ε, Κ.Ριζούλη, Λιάκος Ν, Ξηρομερίτης Α, Νασίκα Ζ, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίδραση των SSRIs σε ορμονικούς δείκτες καταθλιπτικών γυναικών στην κλιμακτήριο. Δημοσιεύτηκε στο 20^ο Πανελλήνιο Ψυχιατρικό Συνέδριο, Κρήτη 14-18 Μαΐου 2008.
6. Καραουλάνης Σ.Ε, Κ.Ριζούλη, Θεοδωρίδου Κ, Λιάλιος Γ, Ριζούλης Α, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. Δημοσιεύτηκε στο 20^ο Πανελλήνιο Ψυχιατρικό Συνέδριο, Κρήτη 14-18 Μάη 2008.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΕΣ ΩΡΕΣ

ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΜΟΥ ΩΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑ ΣΤΗ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΚΑΤΑ ΤΑ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΑ ΕΤΗ 2005-2006 ΚΑΙ 2006-2007

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ: CERTIFICATE OF PROFICIENCY UNIVERSITY OF CAMBRIDGE. ΜΕ ΤΟ ΠΤΥΧΙΟ ΑΥΤΟ ΕΧΩ ΑΔΕΙΑ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑΣ ΤΗΣ ΑΓΓΛΙΚΗΣ.

ΓΑΛΛΙΚΑ: DIPLOME D' ETUDES SUPERIEURES (INSTITUT FRANCAIS D ATHENES). ΜΕ ΤΟ ΠΤΥΧΙΟ ΑΥΤΟ ΕΧΩ ΑΔΕΙΑ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑΣ ΤΗΣ ΓΑΛΛΙΚΗΣ.

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

ΕΧΩ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗΣ << ΑΥΤΟΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΓΡΑΦΕΙΟΥ (WINDOWS, WORD, EXCEL, POWER POINT) >> ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗΣ ΕΥΡΩΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ Α.Ε ΚΑΙ ΕΝΑ ΑΚΟΜΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ 30 ΩΡΩΝ.-

