

# Η θυροξίνη ελαττώνει τον όγκο θυρεοειδούς σε ευθυρεοειδικά παιδιά και εφήβους με αυτοάνοσο θυρεοειδίτιδα

Ε. Κούστα,  
Β. Σκάρπα,  
Μ. Δολιανίτη,  
Α. Τερτίπη,  
Μ. Βακάκη,  
Α. Φωτεινού,  
Χ. Χατζηαθανασίου,  
Α. Παπαθανασίου.

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου  
Παίδων «Π& Α.Κυριακού», Θηβών και  
Λεβαδείας, 11527 Αθήνα.

#### Λέξεις-κλειδιά:

- Αυτοάνοσος θυρεοειδίτις
- παιδιά και έφηβοι
- θυροξίνη
- βρογχοκήλη
- υπερηχογράφημα

#### Αλληλογραφία:

Ελένη Κούστα,  
Σ. Αρβανιτάκη 6, Κέρκυρα 49100  
Τηλ: 26610 80561  
Fax: 26610 80562  
E mail: lkousta@otenet.gr

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η θεραπεία των παιδιών που πάσχουν από χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ΑΘ) με θυροξίνη είναι αμφιλεγόμενη. Ο στόχος της μελέτης μας είναι να διερευνήσει, μέσω υπερηχογραφικής απεικόνισης του θυρεοειδούς αδένος, εάν η χορήγηση θυροξίνης επηρεάζει τον όγκο του αδένος σε ευθυρεοειδικά παιδιά χωρίς βρογχοκήλη.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Μελετήσαμε 50 ευθυρεοειδικά παιδιά και εφήβους με ΑΘ χωρίς βρογχοκήλη για δύο έτη με δοκιμασίες θυρεοειδικής λειτουργίας και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς. Εικοσιπέντε παιδιά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με θυροξίνη και 25 παιδιά δεν έλαβαν. Η διάμεσος (IQR) ηλικία ήταν 12.1 (11.1-13.2) έτη.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρχε διαφορά ως προς το SDS όγκου του θυρεοειδούς ανάμεσα στις 2 ομάδες (SDS όγκου θυρεοειδούς στην ομάδα που πήρε θεραπεία 1.1 (0.7-1.5) και στην ομάδα ελέγχου 0.9 (0.4-1.4), αντίστοιχα). Μετά από δύο έτη η ομάδα που πήρε θεραπεία είχε μικρότερο SDS όγκου θυρεοειδούς έναντι της ομάδας ελέγχου (0.6 (0.3-1.0) έναντι 2.0 (1.1 - 2.3),  $p=0.001$ ). Ένα παιδί της ομάδας θεραπείας και 12 της ομάδας ελέγχου ανέπτυξαν βρογχοκήλη. Δύο παιδιά της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Στην ομάδα της θεραπείας, το SDS όγκου του θυρεοειδούς ήταν μικρότερο μετά από δύο έτη ( $p=0.002$ ). Στην ομάδα ελέγχου, το SDS όγκου θυρεοειδούς και τα επίπεδα TSH αυξήθηκαν μετά από δύο έτη παρακολούθησης ( $p=0.016$  και 1.9 (1.5-2.8) έναντι 3.2 (2.4-4.4) mIU/ml,  $p<0.006$ ,

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτις (ΑΘ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς στον ορό και από ποικίλου βαθμού δυσλειτουργία του αδένος. Η μορφή της νόσου που συνοδεύεται από βρογχοκήλη αναφέρεται συχνά ως θυρεοειδίτις Hashimoto και η ατροφική μορφή της νόσου ως ατροφική θυρεοειδίτις<sup>1</sup>. Η επίπτωση της ΑΘ ποικίλλει ανάλογα με την εθνότητα, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, την πρόσληψη ιωδίου στον πληθυσμό αναφοράς, την ηλικία και το φύλο<sup>1</sup>.

Η ΑΘ είναι η πιο συχνή αιτία δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στην παιδική και την εφηβική ηλικία, συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της λειτουργίας του αδένος και ποικίλη κλινική πορεία<sup>2,3,4</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας των πασχόντων παιδιών με θυροξίνη αμφισβητείται και συστήνεται μόνο για όσα παιδιά εμφανίζουν βρογχοκήλη και συνυπάρχοντα υποθυροειδισμό<sup>4,6</sup>. Λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε παιδιά με ΑΘ προκειμένου να αξιολογηθούν οι αλλαγές στο μέγεθος του θυροειδούς μετά από την θεραπεία με θυροξίνη<sup>4, 6, 7</sup> και οι περισσότερες δεν χρησιμοποίησαν υπερηχογραφική απεικόνιση του αδένου<sup>4,6</sup>. Πρόσφατα, μια καλά τεκμηριωμένη μελέτη σε παιδιά και εφήβους, χρησιμοποιώντας υπερηχογραφική απεικόνιση έδειξε ότι η χορήγηση θυροξίνης ήταν αποτελεσματική στη μείωση του όγκου του αδένου, όχι μόνο μεταξύ των υποθυροειδικών, αλλά και μεταξύ ευθυροειδικών παιδιών με βρογχοκήλη<sup>7</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, ερευνήσαμε εάν η θεραπεία με θυροξίνη επηρεάζει τον όγκο του θυροειδούς σε ευθυροειδικά παιδιά χωρίς βρογχοκήλη, χρησιμοποιώντας υπερηχογραφική απεικόνιση του θυροειδούς. Μελετήσαμε 50 ευθυροειδικά παιδιά και εφήβους χωρίς βρογχοκήλη. Είκοσι πέντε από τους ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν θυροξίνη για δύο έτη, ενώ οι υπόλοιποι 25 ασθενείς δεν έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία και παρακολούθηθηκαν για την ίδια χρονική περίοδο. Η μελέτη μας έχει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα: αφενός είναι μια τυχαιοποιημένη και προοπτική μελέτη και αφετέρου χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου.

## ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη περιέλαβε μια ομάδα 50 ευθυροειδικών παιδιών με ΑΘ (37 κορίτσια και 13 αγόρια), τα οποία εξετάστηκαν και παρακολούθηθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου

Παιδών «Π. & Α. Κυριακού» από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Οκτώβριο του 2005. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν: α. φυσιολογικά επίπεδα ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT<sub>3</sub>), ελεύθερης θυροξίνης (FT<sub>4</sub>) και θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH) β. θετικά αντισώματα έναντι θυροσφαιρίνης (TgAb) ή έναντι θυροειδικής υπεροξειδάσης (TPOAb) ή και τα δύο και γ. ανομοιογένεια του θυροειδούς στο υπερηχογράφημα. Τα παιδιά με διάχυτη ή πολυοζώδη βρογχοκήλη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Είκοσι πέντε παιδιά (17 κορίτσια και 8 αγόρια, 23 ελληνικής και 2 αλβανικής καταγωγής) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λεβοθυροξίνη (ομάδα θεραπείας) σε δόση 1,44 ± 0,5 μg/kg βάρους σώματος για δύο έτη και 25 παιδιά (20 κορίτσια και 5 αγόρια, 23 ελληνικής και 2 αλβανικής καταγωγής) δεν έλαβαν θεραπεία με θυροξίνη (ομάδα ελέγχου) και παρακολούθηθηκαν επίσης για δύο έτη. Δύο παιδιά της ομάδας θεραπείας και δύο από την ομάδα ελέγχου ήταν προ-εφηβικά, τα υπόλοιπα είχαν μπει στην εφηβεία. Δεκαεννέα παιδιά της ομάδας θεραπείας και 21 παιδιά της ομάδας ελέγχου είχαν οικογενειακό ιστορικό ΑΘ σε έναν συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού.

Τα παιδιά εξετάστηκαν κατά την πρώτη επίσκεψη και στη συνέχεια επανεξετάζονταν κάθε έξι μήνες, για δύο έτη. Σε κάθε επίσκεψη έγινε καταγραφή των ανθρωπομετρικών στοιχείων (ύψος, βάρος, BMI, εφηβική ανάπτυξη), ψηλάφηση του θυροειδούς, εργαστηρικός έλεγχος θυροειδικών ορμονών και υπερηχογραφική απεικόνιση του αδένου (πίνακας 1). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την αναλογία κοριτσιών/ αγοριών ( $\chi^2=0.50$ ,  $p=0.479$ ), την ηλικία και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 1).

Ο υποκλινικός υποθυροειδισμός ορίστηκε σαν παρουσία υψηλής τιμής TSH ορού (φ.τ.: 0.4 –5 mIU/ml) σε συνδυασμό με φυσιολογική τιμή FT<sub>3</sub> (φ.τ.:2.40–5.00 pg/ml) και FT<sub>4</sub> (φ.τ.:0.80-2.00 ng/dl).

	Ευθυροειδικά παιδιά που πήραν θυροξίνη n=25	Ομάδα ελέγχου n=25	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων- τιμή του p
Ηλικία (έτη)	12.1 (11.1-13.4)	12.2 (11.1-13.0)	0.838
Υψος (cm)	149.1 (142.5-157.5)	151.1 (146.6-157.2)	0.342
SDS ύψους	-0.2 (-0.8-1.1)	0.8 (-0.1-1.5)	0.078
Βάρος (Kg)	47.5 (40.5-53.0)	48.1 (40.0-58.8)	0.674
SDS βάρους	0.5 (0.1-1.9)	1.5 (0.3-3.0)	0.183
Δείκτης μάζας σώματος- BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.8 (19.3-22.9)	20.7 (18.5-23.6)	0.889
SDS BMI	1.2 (0.4-1.5)	1.3 (0.2-2.0)	0.610

**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι παράμετροι παρουσιάζονται σαν διάμεσος (IQR).

**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ**

Ο όγκος και η μορφολογία θυρεοειδούς μετρήθηκαν από έμπειρη ακτινολόγο (M.B.) του νοσοκομείου με υψηλής ευκρίνειας μηχανήματα υπερήχων (Phillips HDI 3000 (ATL, Bothell, WA, USA), εξοπλισμένο με κεφαλή 5-10 MHz. Για την εξέταση οι ασθενείς ήταν σε ύπτια θέση με τον αυχένα σε υπερέκταση. Το μήκος (*l*), το πλάτος (*w*) και το βάθος (*d*) κάθε λοβού (σε cm) μετρήθηκαν σε επιμήκειες και εγκάρσιες τομές. Ο όγκος κάθε λοβού (σε ml) υπολογίστηκε από τον τύπο: όγκος (ml) =  $0.479 \times d \times w \times l$ . Ο όγκος θυρεοειδούς ορίστηκε ως το άθροισμα των όγκων και των δύο λοβών, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται ο ισθμός<sup>8</sup>. Για την αξιολόγηση του SDS του όγκου του θυρεοειδούς χρησιμοποιήθηκε ο εξής τύπος: SDS όγκου του θυρεοειδούς = όγκος θυρεοειδούς – μέσος προβλεπόμενος όγκος θυρεοειδούς για την ηλικία και το φύλο / SD<sup>9</sup>. Η παρουσία βρογχοκήλης ορίστηκε ως SDS όγκου του θυρεοειδούς >2.0.

Η υπερηχογραφική διάγνωση της ανομοιογένειας τέθηκε με βάση υποκειμενικές μετρήσεις της ηχογένειας του θυρεοειδούς σε σχέση με τους τραχηλικούς μύες<sup>10</sup>. Επίσης καταγράφηκε η παρουσία όζων.

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> και TSH μετρήθηκαν με ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECLIA) (Roche Diagnostics, Elecsys 2010 immunoassay analyzer). Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα αντι-TPOAb και αντι-TgAb μετρήθηκαν με χημειοφωταύγεια (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA). Οι φυσιολογικές τιμές ήταν για τα αντι-TPOAb < 2 IU/ml και για τα αντι-TgAb < 1 IU/ml.

**ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Τα αποτελέσματα περιγράφονται σαν διάμεσος (IQR). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 11.0 for Windows, και χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$ , η δοκιμασία Mann-Whitney για σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες και η δοκιμασία Wilcoxon για παρατηρήσεις

κατά ζεύγη (Wilcoxon signed rank test) για μεταβολές εντότων ομάδων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρχε διαφορά στον όγκο και στο SDS όγκου του θυρεοειδούς ανάμεσα στις δύο ομάδες (πίνακας 2). Η διάμεσος TSH, αν και εξ ορισμού εντός των φυσιολογικών ορίων, ήταν περίπου μια μονάδα μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας έναντι της ομάδας ελέγχου και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (πίνακας 2).

Μετά από ένα έτος δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον όγκο και στο SDS όγκου του θυρεοειδούς μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 3, σχήμα 1). Δύο παιδιά της ομάδας θεραπείας και 6 παιδιά της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν βρογχοκήλη ( $\chi^2=2.38$ ,  $p=0.123$ ). Δύο παιδιά της ομάδας θεραπείας και 2 παιδιά της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν όζους θυρεοειδούς (πίνακας 3). Τα επίπεδα TSH ήταν χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας (πίνακας 3). Τρία παιδιά της ομάδας ελέγχου αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση, διότι μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο ξεκίνησαν αγωγή με θυροξίνη (1 παιδί ανέπτυξε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, το 2<sup>ο</sup> παιδί ανέπτυξε μεγάλη βρογχοκήλη (SDS όγκου θυρεοειδούς: 4.97), το 3<sup>ο</sup> παιδί εμφάνισε διόγκωση του θυρεοειδούς (SDS όγκου: 2) με έναν όζο μεγαλύτερο από 1cm.

Μετά από δύο έτη τα παιδιά που πήραν αγωγή με θυροξίνη είχαν σημαντικά μικρότερο όγκο και χαμηλότερο SDS όγκου θυρεοειδούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 4, σχήμα 1). Μετά από δύο έτη, 11 από τα 22 παιδιά (50%) της ομάδας ελέγχου και ένα μόνο παιδί από τα 25 (4%) της ομάδας θεραπείας εμφάνισαν βρογχοκήλη ( $\chi^2=13.02$ ,  $p=0.0003$ ). Ένα παιδί της ομάδας ελέγχου ανέπτυξε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Οι όζοι θυρεοειδούς οι οποίοι είχαν αναπτυχθεί στα δύο παιδιά της ομάδας θεραπείας υποχώρησαν. Το μέγεθος των όζων παρέμεινε σταθερό στο ένα παιδί της ομάδας ελέγχου που ανέπτυξε όζους (πίνακας 4). Τα επίπεδα TSH παρέμειναν χαμηλότερα

	Ευθυρεοειδικά παιδιά που πήραν θυροξίνη n=25	Ομάδα ελέγχου n=25	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων- τιμή του p
TSH (mIU/ml)	2.9 (2.5-3.9)	1.9 (1.5-2.8)	0.002
Όγκος θυρεοειδούς (ml)	7.7 (6.6-9.1)	7.3 (6.2- 8.4)	0.342
SDS όγκου θυρεοειδούς	1.1 (0.7-1.5)	0.9 (0.4-1.4)	0.197

**Πίνακας 2:** Επίπεδα TSH και όγκος θυρεοειδούς (χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικό έλεγχο) κατά την έναρξη της μελέτης. Οι παράμετροι παρουσιάζονται σαν διάμεσος (IQR)

	Ευθυρεοειδικά παιδιά που πήραν θυροξίνη n=25	Ομάδα ελέγχου n=25	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων- τιμή του p
TSH (mIU/ml)	1.6 (1.0-2.3)	2.5 (1.8-3.7)	0.001
Όγκος θυροειδούς (ml)	7.1 (5.8-10.2)	9.0 (7.9-10.6)	0.128
SDS όγκου θυροειδούς	1.0 (0.0-1.4)	1.7 (0.8-2.0)	0.075
Παρουσία όζων στο υπερηχογράφημα θυροειδούς	Όζοι μεγέθους 0.5-1cm, n=2	Όζοι μεγέθους 0.5-1cm, n=1 Όζοι μεγέθους >1 cm, n=1	

**Πίνακας 3.** Επίπεδα TSH και όγκος θυροειδούς (χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικό έλεγχο) 1 χρόνο μετά. Οι παράμετροι παρουσιάζονται σαν διάμεσος (IQR).

	Ευθυρεοειδικά παιδιά που πήραν θυροξίνη n=25	Ομάδα ελέγχου n=22	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων- τιμή του p
TSH (mIU/ml)	1.1 (0.7-1.8)	3.2 (2.4-4.4)	<0.0001
Όγκος θυροειδούς (ml)	7.6 (6.3-9.2)	10.6 (8.2-12.1)	0.016
SDS όγκου θυροειδούς	0.6 (0.3-1.0)	2.0 (1.1-2.3)	0.001
Παρουσία όζων στο υπερηχογράφημα θυροειδούς	Κανένας	Όζοι μεγέθους 0.5-1 cm, n=1	

**Πίνακας 4.** Επίπεδα TSH και όγκος θυροειδούς (χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικό έλεγχο) 2 χρόνια μετά. Οι παράμετροι παρουσιάζονται σαν διάμεσος (IQR).

στην ομάδα θεραπείας έναντι της ομάδας ελέγχου (πίνακας 4).

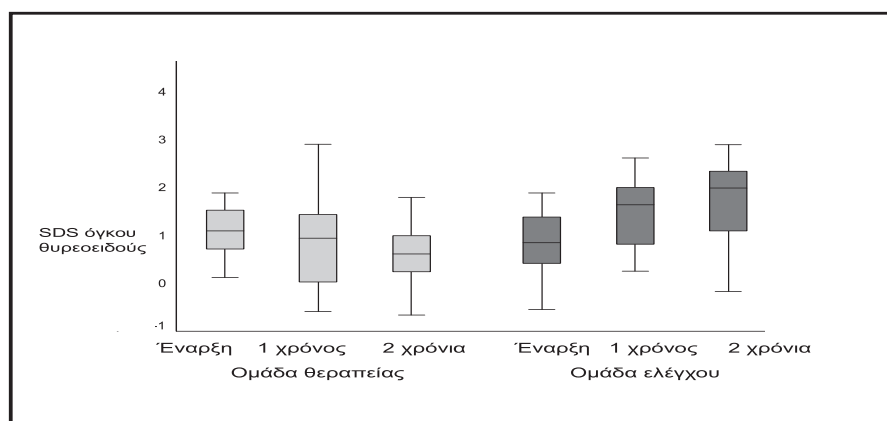
Κάθε ομάδα μελετήθηκε χωριστά και έγιναν συγκρίσεις μέσα στις ομάδες. Στην ομάδα θεραπείας, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον όγκο θυροειδούς ούτε στο SDS όγκου θυροειδούς πριν και μετά από ένα έτος θεραπείας, όμως το SDS όγκου θυροειδούς ήταν σημαντικά χαμηλότερο μετά από δύο έτη θεραπείας σε σχέση με την έναρξη (πίνακας 5, σχήμα 1). Στην ομάδα ελέγχου, ο όγκος και το SDS όγκου

θυροειδούς αυξήθηκαν κατά το 1ο και το 2ο έτος της παρακολούθησης σε σύγκριση με την έναρξη (πίνακας 5, σχήμα 1). Στην ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα της TSH αυξήθηκαν μετά από ένα έτος παρακολούθησης σε σύγκριση με τα αρχικά, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (1,9 (1.5-2.8) έναντι 2,5 (1.8-3.7) mIU/ml, p=0.06) (πίνακες 2, 3). Στην ίδια ομάδα, μετά από δύο έτη παρακολούθησης, τα επίπεδα της TSH ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα αρχικά (1,9 (1.5-2.8) έναντι 3,2 (2.4-4.4) mIU/ml, p=0.006) (πίνακες 2, 4).

	Τιμή του p για τα παιδιά που πήραν θυροξίνη		Τιμή του p για την ομάδα ελέγχου	
	Όγκος θυρεοειδούς	SDS όγκου θυρεοειδούς	Όγκος θυρεοειδούς	SDS όγκου θυρεοειδούς
Σύγκριση ανάμεσα στην έναρξη και τον 1 <sup>ο</sup> χρόνο	0.455	0.185	<0.0001	0.007
Σύγκριση ανάμεσα στην έναρξη και τον 2 <sup>ο</sup> χρόνο	0.798	0.002	0.001	0.016

Πίνακας 5.

Τιμή του p για σύγκριση όγκου θυρεοειδούς και SDS όγκου θυρεοειδούς εντός των ομάδων κατά την περίοδο των 2 ετών.



Σχήμα 1.

SDS όγκου θυρεοειδούς (διάμεσος και τεταρτημόρια) στην έναρξη και στον 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης στις δύο ομάδες.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διερευνήσαμε το αποτέλεσμα της θεραπείας με θυροξίνη στον όγκο του θυρεοειδούς σε ευθυρεοειδικά παιδιά και εφήβους με ΑΘ. Η ηλικία και το BMI ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Δεν υπήρχαν διαφορές κατά την έναρξη ως προς το SDS όγκου του θυρεοειδούς μεταξύ των δύο ομάδων. Τα επίπεδα της TSH ήταν ψηλότερα κατά την έναρξη, αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων, στην ομάδα που πήρε θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας τα παιδιά που έλαβαν αγωγή είχαν σημαντικά μικρότερο όγκο και SDS όγκου θυρεοειδούς σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν πήραν θεραπεία, γεγονός που υποδεικνύει ότι η θεραπεία με θυροξίνη ελαττώνει τον όγκο του θυρεοειδούς σε ευθυρεοειδικά παιδιά χωρίς

βρογχοκήλη. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης τα επίπεδα της TSH, όπως αναμένεται, ελαττώθηκαν σημαντικά στα παιδιά που έλαβαν αγωγή σε σύγκριση με εκείνα που δεν έλαβαν ή ελάττωση των επιπέδων της TSH πιθανόν να σχετίζεται αιτιολογικά με την ελάττωση του όγκου του θυρεοειδούς. Το SDS όγκου του θυρεοειδούς μειώθηκε μετά από 2 χρόνια αγωγής με θυροξίνη, ενώ στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκε σημαντική αύξηση του SDS όγκου θυρεοειδούς καθώς και των επιπέδων της TSH μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης σε σύγκριση με τα αρχικά. Παρατηρήσαμε επίσης ότι τα ευθυρεοειδικά παιδιά με ΑΘ τα οποία δεν πήραν αγωγή ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν βρογχοκήλη κατά τα 2 χρόνια παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνα που πήραν θεραπεία. Δεν ήταν δυνατόν να αναλύσουμε τις μεταβολές του τίτλου των αντισωμάτων, διότι η μέθοδος προσδιορισμού άλλαξε στο εργαστήριο μας κατά την

περίοδο της μελέτης. Τα υψηλότερα επίπεδα της TSH κατά την έναρξη στην ομάδα που πήρε αγωγή θα μπορούσαν να θεωρηθούν ασθενές σημείο της μελέτης, καθόσον τα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν με βάση την ηλικία και όχι τα επίπεδα της TSH.

Τα ευρήματα μας συμφωνούν γενικά με πρόσφατα ευρήματα της μελέτης των Svenson και συν. από την Σουηδία, οι οποίοι μελέτησαν 90 παιδιά και εφήβους με ΑΘ χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικό έλεγχο θυρεοειδούς, και παρατήρησαν ότι η θεραπεία με θυροξίνη για 2.8 (0.5-10.2) χρόνια μείωσε τον όγκο του θυρεοειδούς στα ευθυρεοειδικά και υποθυρεοειδικά παιδιά με βρογχοκήλη καθώς και στα υποθυρεοειδικά παιδιά χωρίς βρογχοκήλη<sup>7</sup>. Όμως στα ευθυρεοειδικά παιδιά χωρίς βρογχοκήλη (n=12) δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο SDS όγκου θυρεοειδούς, σε αντίθεση με την δική μας μελέτη<sup>7</sup>. Οι διαφορές μεταξύ των δύο μελετών μπορεί να οφείλονται, πέρα από τον διαφορετικό σχεδιασμό και στόχο, στον μικρό αριθμό των ευθυρεοειδικών ασθενών χωρίς βρογχοκήλη (n=12) της μελέτης των Svenson και συν. και στην πιθανότητα σφάλματος τύπου II στην υποομάδα αυτή- στην δική μας μελέτη ο αντίστοιχος αριθμός των παιδιών ήταν διπλάσιος (n=25). Ακόμη, λόγω του μεγάλου χρονικού εύρους της παρακολούθησης της μελέτης των Svenson και συν., δεν είναι βέβαιο ότι και τα 12 ευθυρεοειδικά παιδιά συμπλήρωσαν 2.8 χρόνια θεραπείας<sup>7</sup>. Δεδομένου ότι στη δική μας ομάδα η διαφορά στον όγκο του θυρεοειδούς κατέστη σημαντική μόνο μετά από 2 χρόνια θεραπείας, είναι πιθανόν να απαιτείται αρκετός χρόνος για να γίνουν σημαντικές οι διαφορές. Η διαφορετική εθνότητα των ασθενών ανάμεσα στις δυο μελέτες μπορεί επίσης να συμβάλλει στις διαφορές που προκύπτουν. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα ότι η εθνότητα μπορεί να επηρεάζει την πορεία της νόσου και το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, σε μια μελέτη 65 παιδιών και εφήβων με θυρεοειδίτιδα Hashimoto από τις Η.Π.Α., οι οποίοι έλαβαν αγωγή με θυροξίνη για 3.5±2.5 χρόνια, το μέγεθος του θυρεοειδούς (ψηλαφητικά) παρέμεινε αμετάβλητο σε ευθυρεοειδικά ή παιδιά με αντιρροπούμενο υποθυρεοειδισμό, σημειώθηκε δε μια μικρή μείωση στα υποθυρεοειδικά παιδιά<sup>6</sup>. Σε μια άλλη μελέτη η οποία έγινε στην Ταϊλάνδη, από τα 46 παιδιά με ΑΘ που παρακολούθηθηκαν για 5.9±0.3 χρόνια, θεραπεία δόθηκε μόνο στα παιδιά με έκδηλο υποθυρεοειδισμό (n=14)<sup>4</sup>. Ο όγκος του θυρεοειδούς (ψηλαφητικά) ελαττώθηκε σε 9 από αυτούς τους ασθενείς<sup>4</sup>. Παρότι οι μελέτες αυτές περιέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα έχουν τον περιορισμό ότι χρησιμοποιούν την ψηλάφηση για την εκτίμηση του όγκου του θυρεοειδούς και όχι το υπερηχογράφημα και την μεταβολή του SDS του όγκου. Η χρήση του υπερηχογραφήματος θεωρείται ανώτερη από

την ψηλάφηση σαν μέθοδος εκτίμησης του μεγέθους του αδένου<sup>11</sup>.

Η προφυλακτική θεραπεία με θυροξίνη σε ενηλίκους βρέθηκε ότι ελαττώνει ορολογικούς και κυτταρικούς δείκτες της θυρεοειδίτιδος<sup>12</sup>, εντούτοις παραμένει ακόμα άγνωστο το μακροχρόνιο όφελος της αγωγής με θυροξίνη σε ενηλίκους.

Η πορεία της εξέλιξης της θυρεοειδίτιδος σε παιδιά και εφήβους ποικίλλει<sup>2, 4, 13, 14, 15</sup>. Οι Mäenpää και συν. στη Φιλανδία παρακολούθησαν 46 παιδιά και εφήβους με θυρεοειδίτιδα Hashimoto επι 6.5 χρόνια σε 24% των ασθενών το μέγεθος του αδένου παρέμεινε αμετάβλητο, σε 50% μειώθηκε και σε 26% αυξήθηκε<sup>13</sup>. Στην ίδια μελέτη αρχικά 24 ασθενείς ήταν ευθυρεοειδικοί, 16 είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και 6 είχαν υποθυρεοειδισμό, ενώ στο τέλος της παρακολούθησης 29 ασθενείς ήταν ευθυρεοειδικοί, 6 είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και 11 ήταν υποθυρεοειδικοί<sup>13</sup>. Οι Rallison και συν. στις Η.Π.Α. παρατήρησαν ότι η θυρεοειδίτις που άρχιζε στην παιδική ηλικία υποχώρησε αυτόματα στο ένα τρίτο των ασθενών, εξελίχθηκε σε υποθυρεοειδισμό στο ένα τρίτο και παρέμεινε αμετάβλητη στο υπόλοιπο ένα τρίτο<sup>2</sup>. Οι Wang και συν. στην Κίνα παρακολούθησαν 47 παιδιά και εφήβους με ΑΘ για 6.4±3.9 χρόνια και βρήκαν ότι από 22 ασθενείς με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς 11 έγιναν ευθυρεοειδικοί, γεγονός που δείχνει μια ήπια πορεία της νόσου<sup>15</sup>. Στην Ιταλία, μελετήθηκαν 160 παιδιά με θυρεοειδίτιδα, 105 από τα οποία ήταν ευθυρεοειδικά και 55 από τα οποία είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στην αρχή, περισσότερα από 50% παρέμειναν ή έγιναν ευθυρεοειδικά μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης<sup>16</sup>.

Η εργασία μας έδειξε ότι τα ευθυρεοειδικά παιδιά χωρίς βρογχοκήλη που δεν πήραν θυροξίνη (n=25), μετά 2 χρόνια παρακολούθησης παρουσίασαν σημαντική εξέλιξη της νόσου: 2 παιδιά (1 κατά τον πρώτο και 1 κατά τον δεύτερο χρόνο) ανέπτυξαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, 12 (1 κατά τον πρώτο και 11 κατά τον δεύτερο χρόνο) παρουσίασαν βρογχοκήλη και στο σύνολο των παιδιών παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του SDS όγκου του θυρεοειδούς και των επιπέδων της TSH σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με με αυτά των Ζώη και συν. οι οποίοι μελέτησαν 29 ελληνόπουλα με ΑΘ για 5 χρόνια<sup>14</sup>. Παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της TSH και ο τίτλος των δύο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων αυξήθηκαν προοδευτικά<sup>14</sup>. Στην αρχή της μελέτης 7 παιδιά είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ο οποίος παρέμεινε κατά τα επόμενα 5 χρόνια και στο τέλος της μελέτης 4 ακόμα παιδιά ανέπτυξαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Συμπερασματικά χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του υπερηχογραφήματος, η οποία είναι αντικειμενική για τον υπολογισμό του όγκου του αδένου, παρατηρήσαμε ότι η θεραπεία με θυροξίνη μειώνει τον όγκο του θυρεοειδούς

σε ευθυρεοειδικά παιδιά με ΑΘ χωρίς βρογχοκήλη σε σύγκριση με παιδιά τα οποία δεν πήραν αγωγή. Τα παιδιά χωρίς θεραπεία παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της ΤSH, του όγκου του θυρεοειδούς και πρόοδο στη εξέλιξη της νόσου κατά την πάροδο του χρόνου. Επομένως η θεραπεία με θυροξίνη να μπορεί να παρεμποδίσει τη δημιουργία βρογχοκήλης και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου σε ευθυρεοειδικά παιδιά με ΑΘ. Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι η θεραπεία με θυροξίνη είναι ευεργετική για ευθυρεοειδικά παιδιά με ΑΘ ακόμα και αν δεν έχουν βρογχοκήλη. Παρά ταύτα, πριν συστήσουμε τη θεραπεία γενικά, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες, όπως η σχέση κόστους και οφέλους, η ψυχολογική επιβάρυνση παιδιού και οικογένειας και η διαφορετική πορεία της νόσου, η οποία δυνατόν να επηρεάζεται από την εθνότητα. Πριν βγάλουμε οριστικά συμπεράσματα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να τεκμηριωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## SUMMARY

### Thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with autoimmune thyroiditis

E. Kousta, V. Skarpa, M. Dolianiti, A. Tertipi, M. Vakaki, A. Fotinou, X. Chatziathanasiou, A. Papathanasiou

**Background:** Treatment with thyroxine in children with chronic autoimmune thyroiditis (AT) is controversial. The aim of this study is to investigate, by using thyroid ultrasonography, whether thyroxine influences thyroid volume in non goitrous euthyroid children with AT.

**Methods:** We studied 50 euthyroid non goitrous children and adolescents with AT for two years by thyroid function tests and ultrasonography; 25 were randomised to receive thyroxine and 25 did not receive treatment. Median (IQR) age was 12.1(11.1-13.2) years.

**Results:** At baseline there was no difference in thyroid volume SDS between the two groups (treatment group 1.1(0.7-1.5) and controls 0.9(0.4-1.4); respectively). Following two years the treatment group had lower thyroid volume SDS compared to the controls (0.6(0.3-1.0) vs 2.0(1.1-2.3),  $p=0.001$ ). One child of the treatment group and 12 of the control group developed goiter. Two control children developed subclinical hypothyroidism. Within the treatment group, thyroid volume SDS was lower after two years of treatment ( $p=0.002$ ). Within the control group, thyroid volume SDS and TSH levels increased after two years of follow-up ( $p=0.016$ ; and 1.9(1.5-2.8) vs 3.2(2.4-4.4) mIU/ml,  $p<0.006$ , respectively).

**Conclusions:** Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in non goitrous euthyroid children with AT and may prevent goiter development.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
- Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W: Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-370.
- Leboeuf G, Ducharme JR: Thyroiditis in children. Diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1966;13:19-42.
- Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H: The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:177-184.
- Gopalakrishnan S, Marwaha RK: Juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:961-970.
- Rother KI, Zimmerman D, Schwenk WF: Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1994;124:599-601.
- Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al: Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1729-1734.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:1338-1340.
- Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, Antoniou A, Duntas LH, Mastorakos G, et al: Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid* 2007;17:875-881.
- Set PA, Oleszczuk-Raschke K, von Lengerke JH, Brämswig J: Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. *Clin Radiol* 1996;51:167-169.
- Lisböa HR, Gross JL, Orsolin A, Fuchs S: Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goiter in schoolchildren. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:471-475.
- Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM: One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 2001;11:249-255.
- Mäenpää J, Raatikka M, Räsänen J, Taskinen E, Wager O: Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:898-904.
- Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A: Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006;16:289-293.
- Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH: Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006;165:481-483.
- Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Locher S, et al: The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006;149:827-832.