

JUREK, Aleksander, SZUMLAS, Zuzanna, MROZEK, Łukasz, KLOCEK, Konrad, ZWOLSKI, Maciej, PUCHALSKI, Krzysztof, KOSTECKI, Bartosz and HAJDUK, Aleksandra. Hashimoto's thyroiditis and other causes of hypothyroidism – systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;39(1):198-208. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.39.01.016>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45648>  
<https://zenodo.org/records/10001957>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 10.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 10.10.2023. Published: 13.10.2023.

## Hashimoto's thyroiditis and other causes of hypothyroidism – systematic review

Aleksander Jurek<sup>1</sup>, Zuzanna Szumlas<sup>2</sup>, Łukasz Mrozek<sup>3a</sup>, Konrad Kłoczek<sup>4</sup>, Maciej Zwolski<sup>5</sup>,

Krzysztof Puchalski<sup>6</sup>, Bartosz Kostecki<sup>7</sup>, Aleksandra Hajduk<sup>8</sup>

<sup>1</sup>UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa

<sup>2</sup>LUX MED Sp. z o.o., ul. Postępu 21C, 02-676 Warszawa

<sup>3</sup>Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. Św. Jana Pawła II, ul. Daleka 11, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

<sup>4</sup>Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Ziolowa 45-47, 40-635 Katowice

<sup>5</sup>Szpital św. Elżbiety w Katowicach ul. Warszawska 52, 40-008 Katowice

<sup>6</sup>Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej im. Marszałka Józefa Piłsudskiego w Płońsku, 09-100 Płońsk, ul. Henryka Sienkiewicza 7

<sup>7</sup>SP ZOZ Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie, Józefa Chelmońskiego 28, 43-600 Jaworzno

<sup>8</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny, Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa

**Abstract:**

**Introduction and objective:** The aim of the study is to summarize the knowledge about hypothyroidism, with particular emphasis on Hashimoto's disease, as its most common cause.

**Review methods:** Literature review of PubMed database using key words contained in 'Medical Subject Headings' MeSH.

**State of Knowledge:** Hashimoto's disease is the most common form of thyroiditis, as well as main cause of hypothyroidism. It is an autoimmune disease that leads to gradual fibrosis and atrophy of the thyroid gland. It occurs several times more frequently in women than in men. Etiology of the disease is complex and not fully understood. Treatment mainly involves supplementation of thyroid hormones due to the progressive hypothyroidism. Levothyroxine (L-T4) therapy has a long history of clinical use, a defined pharmacological profile, and is considered as safe treatment of hypothyroidism of the thyroid gland. There are also other, less common causes of hypothyroidism, such as postoperative hypothyroidism, de Quervain's disease, post-radioactive iodine treatment status, drug-induced and central hypothyroidism, which are equally important and should not be forgotten during the diagnostic process.

**Summary:** Hypothyroidism can be caused by various factors, the main being Hashimoto's thyroiditis. Regardless of the etiology, treatment in most cases involves levothyroxine (LT-4) supplementation, which leads to euthyroidism and resolution of symptoms. Surgery may need to be performed in patients who meet the surgical criteria and show unresponsiveness to conservative treatment.

**Keywords:** Hashimoto's disease, hypothyroidism, levothyroxine

## 1. Wprowadzenie

### 1.1 Czym jest choroba Hashimoto?

Choroba Hashimoto, znana również jako przewlekłe autoimmunologiczne (limfocytowe) zapalenie tarczycy, związana jest z obecnością przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i, bardzo często przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg) [1] oraz naciekami limfocytowymi w tarczycy, w której dochodzi do powolnego rozwoju niedoczynności tarczycy na skutek atakowania jej przez własny układ immunologiczny. Przebieg może być bezobjawowy przez lata lub dekady [2], powodować zarówno objawy miejscowe, jak i ogólnoustrojowe [3]. Symptomatyka tej choroby jest wysoce niespecyficzna (problemy z koncentracją, przewlekłe zmęczenie, uczucie słabości, zmiana masy ciała, zaparcia [4]), co w wielu przypadkach utrudnia jej rozpoznanie. Jest to jedna z najczęstszych chorób autoimmunologicznych i najczęstsza przyczyna niedoczynności tarczycy w wielu regionach świata [5], dotykająca zdecydowanie częściej kobiety niż mężczyzn [6]. Można również zaobserwować zwiększającą się częstość jej występowania w ciągu ostatnich dekad [7] oraz, co warto nadmienić, iż w krajach o niskim rozwoju socjoekonomicznym zaobserwowano wyższą zapadalność na tę chorobę [8].

### 1.2 Etiologia

Etiologia Choroby Hashimoto nie została jeszcze w pełni poznana. Obecnie przyjmuje się, że jest to choroba o etiologii złożonej, której przyczyną jest połączenie działania wielu genów predysponujących oraz czynników środowiskowych [9]. Wśród odkrytych do tej pory genów, których nieprawidłowa ekspresja jest odpowiedzialna za zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia choroby, znajdują się między innymi:

- MHC, czyli główne antygeny zgodności tkankowe (klasy I i II),
- immunoregulatory tj. CTLA4, PD1, CD40
- specyficzne dla tarczycy (TG)
- odpowiedzialne za syntezę przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (TPO) [10].

Wśród czynników środowiskowych, które mogą spowodować autoimmunizację tarczycy wymieniane są stres, ciąża, infekcje (przede wszystkim wirusowe o etiologii HCV [11]) oraz czynniki żywieniowe tj. niedobór selenu [12].

### *1.3 Patogeneza*

Głównym mechanizmem patogenetycznym jest naciek limfocytarny (szczególnie limfocytów T), przez który gruczoł tarczowy ulega stopniowemu zwłóknieniu i atrofii ze względu na zanik tyreocytów [13]. Badania wykazały także obniżoną aktywność limfocytów Treg (odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy immunologicznej organizmu) u pacjentów z chorobą Hashimoto [14]. Szlak PD-1/PDL1 może być również odpowiedzialny za brak odpowiedniego hamowania procesu autoimmunizacji. Ligand PD-1 może ulegać ekspresji w komórkach pęcherzykowych tarczycy, w obszarach gruczołu z obecnością limfocytów T PD-1+ u osób z chorobą Hashimoto, jak również u osób z chorobą Gravesa-Basedowa [15]. Mechanizm ten zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania się tolerancji immunologicznej w momencie trwającego procesu zapalnego gruczołu. Za proces powodujący uszkodzenie komórek są odpowiedzialne cytokiny pochodzące z limfocytarnego nacieku narządu i ich zdolność pobudzania samych komórek tarczycy do uwalniania mediatorów prozapalnych, co z kolei wzmacnia i podtrzymuje odpowiedź autoimmunologiczną [16].

### *1.4 Diagnostyka*

Diagnoza kliniczna choroby Hashimoto opiera się w głównej mierze na wykryciu obecności przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), badania ultrasonograficznego i/lub nacieków limfocytarnych w badaniu cytologicznym [12]. Możliwy jest różny przebieg tej choroby, w tym między innymi eutyreoidyzm z wolem, podkliniczna niedoczynność tarczycy z wolem, niedoczynność tarczycy, wole młodzieńcze, bezbolesne zapalenie tarczycy (bezobjawowe zapalenie tarczycy), bezbolesne zapalenie tarczycy poporodowe lub naprzemienne występowanie niedoczynności i nadczynności [12]. Przeciwciała anty-TG i TPO mają wysoką czułość, ale niską swoistość, ponieważ aż do 10-15% pacjentów z chorobą Hashimoto nie ma krążących przeciwciał anty-TG [17]. Badanie ultrasonograficzne tarczycy jest niezwykle istotnym narzędziem diagnostycznym. Bardzo rzadko zdarza się, że przy obecności dodatnich przeciwciał anty-TG, wynik badania ultrasonograficznego jest prawidłowy. W tych przypadkach prawidłową diagnozą jest zapalenie tarczycy, ponieważ badania patologiczne wykazały wyraźnie, że dodatnie przeciwciała anty-tarczycowe są zawsze związane z procesem zapalnym. Typowy wynik ultrasonograficzny pokazuje niejednorodne wole o niskiej echogeniczności. Hipoechogeniczność spowodowana jest nagromadzeniem

limfocytów, które przejawiają się jako jednorodna tkanka. Ograniczeniem techniki ultrasonograficznej jednakże jest jej zależność od umiejętności i doświadczenia operatora, przez co w ostatnich latach coraz częstszą praktyką staje się skomputeryzowana szaroodcieniowa ultrasonografia, jako obiektywna miara niskiej echogeniczności tarczycy, ale mimo obiecujących wyników nie jest ona jeszcze szeroko stosowana [17]. Badania cytologiczne nie są rutynowo wykonywane, jedynie w sytuacji obecności guzków o ryzyku transformacji nowotworowej [18].

## **2. Leczenie zachowawcze**

Leczenie zachowawcze choroby Hashimoto opiera się przede wszystkim na terapii farmakologicznej. Większość pacjentów, którzy wykazują objawy niedoczynności tarczycy, jest leczona za pomocą syntetycznych hormonów tarczycy [19]. Dzięki coraz większej dokładności testów oznaczających poziom hormonów tyreotropowych (TSH) ustalono, iż dzienna dawka zastępcza syntetycznej lewotyroksyny (L-T4) wynosząca 1,5-1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała jest wystarczająca do uzyskania prawidłowych poziomów TSH u większości pacjentów z niedoczynnością tarczycy [20]. Udowodniono również, iż selenometionina w dawce 200 mg raz dziennie skutecznie redukuje poziomy przeciwciał anti-TPO u pacjentów z chorobą Hashimoto, po 3-miesięcznym okresie, w porównaniu z placebo [21]. Również suplementacja w diecie innych pierwiastków, takich jak żelazo, magnez i cynk, szczególnie u osób cierpiących na choroby mogące powodować ich niedobór (tj. choroby zapalne jelit, choroba trzewna), zwiększa prawdopodobieństwo skuteczności terapii farmakologicznej [22].

## **3. Leczenie chirurgiczne**

Interwencja chirurgiczna u osób z chorobą Hashimoto jest rekomendowana w momencie podejrzenia nowotworu, guzkowatości, rozproszonego wola, dyskomfortu związanego z uczuciem ścisku w szyi lub problemów z drożnością przełyku lub tchawicy [23]. Tyreoidektomia jest zabiegiem polegającym na całkowitym lub częściowym usunięciu tarczycy [24]. Metodą tyreoidektomii o zwiększającej się popularności jest endoskopowa operacja tarczycy z dostępu przez przedsionek jamy ustnej tzw. (TOETVA – transoral endoscopic thyroidectomy by vestibular approach) [25]. Jest to nowa technika chirurgiczna, stanowiącą realną alternatywę w chirurgii tarczycy z niskim wskaźnikiem powikłań. Główną przewagą tej metody nad zabiegiem klasycznym jest zdecydowanie lepszy efekt kosmetyczny [26]. Pomimo skuteczności metod chirurgicznych w zmniejszeniu dolegliwości i/lub objawów związanych z chorobą Hashimoto są one uważane za dość kontrowersyjną drogę

terapeutyczną. Spowodowane jest to możliwymi powikłaniami operacji, do których należą: hipokalcemia, uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego oraz krwotoki pooperacyjne [27].

### **Pooperacyjna niedoczynność tarczycy**

Niedoczynność tarczycy spowodowana całkowitym lub częściowym usunięciem gruczołu tarczowego. W wyniku totalnej resekcji gruczołu dochodzi do rozwoju trwałej niedoczynności, natomiast w przypadku usunięcia jednego z płatów szacuje się, że około 1/3 pacjentów będzie prezentować objawy związane z niedoczynnością [28]. Leczenie obejmuje suplementację hormonów tarczycy (LT-4), których dawkowanie powinno się ustalać i modyfikować w zależności od poziomu TSH oznaczanego w badaniach kontrolnych po zabiegu [29].

### **Podostre zapalenie tarczycy**

Choroba de Quervaina. znana również jako granulocytowe zapalenie tarczycy lub podostre zapalenie tarczycy, powiązana jest zazwyczaj z wcześniejszym epizodem infekcji wirusowej, a szczyt zachorowalności w okresie letnim pokrywa się ze szczytem zachorowalności na infekcje grupy wirusów coxsackie A i B oraz echowirusów [30]. Dotyka około cztery razy częściej kobiety niż mężczyzn, najczęściej między 40 a 50 rokiem życia [30]. Najczęściej zgłaszanym objawem przez pacjentów jest ból, który może promieniować do szczęki, górnej części klatki piersiowej, szyi lub gardła [31]. Głównym elementem leczenia tej jednostki chorobowej jest terapia przeciwzapalna, po której objawy zazwyczaj ustępują, a pacjenci powracają do stanu eutyreozy w ciągu 3-4 miesięcy. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy, u których stężenie TSH przekracza 10 mikrojedenstek na litr ( $\mu\text{U/L}$ ), lub którzy mają objawy niedoczynności tarczycy, wymagają leczenia LT-4 przez 1 do 2 miesięcy. Leczenie powinno zostać przerwane, a badanie funkcji tarczycy powinny zostać wykonane po miesiącu, aby upewnić się, że niedoczynność tarczycy jest przejściowa. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować długotrwałego leczenia lewotyroksyną [31].

## **6. Stan po leczeniu jodem promieniotwórczym**

Leczenie jodem promieniotwórczym ( $^{131}\text{I}$ ) jest stosowane głównie w leczeniu nadczynności tarczycy spowodowanej chorobą Gravesa-Basedowa. Terapia ta jest uważana za bezpieczną, niedrogą, skuteczną i charakteryzującą się stosunkowo niewielką liczbą

skutków ubocznych [32]. Jednym z częstszych powikłań występujących po tym leczeniu jest niedoczynność tarczycy [33], która w porównaniu do jawnej nadczynności jest znacznie łatwiejsza do kontrolowania [34]. Wymaga stałego leczenia lewotyroksyną, która w przeciwieństwie do objawów nadczynności narządu, jest dobrze tolerowana przez pacjentów [34].

## **7. Polekowa niedoczynność tarczycy**

Typ niedoczynności tarczycy spowodowany działaniem niepożądanym niektórych leków. Przyjmowanie takich leków jak lit, który hamuje syntezę oraz blokuje wydzielanie hormonów tarczycy powodując objawową niedoczynność narządu [35], amiodaronu, stosowanego w leczeniu tachyarytmii, może powodować dysfunkcję tarczycy nawet u 15-20% pacjentów [36] jak również etionamidu, który hamuje syntezę hormonów tarczycy [37]. Leczenie tego typu niedoczynności polega na modyfikacji dawki lub całkowitym odstawieniu leku oraz suplementacji lewotyroksyny [35,36,37]. Wśród leków mogących powodować niedoczynność wymieniane są również: analogi somatostatyny, interferon alpha, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz przeciwciała monoklonalne (tj. inhibitory TNF-alpha, anty-PD1)[38].

## **8. Centralna niedoczynność tarczycy**

Jest to rzadka postać niedoczynności tarczycy, dotykająca obie płci z jednakową częstością [39]. Występuje w około 1 na 1000 przypadków niedoczynności gruczołu [40]. Charakteryzuje się przede wszystkim niedoborem hormonów tarczycy spowodowanym niedostateczną stymulacją gruczołu przez TSH. Patogeneza związana jest z nieprawidłowym działaniem przysadki lub podwzgórza, które w wyniku zaburzonej czynności (na przykład w przebiegu infekcji, niedokrwienia lub ubytków neurologicznych) wydzielają niedostateczne ilości hormonów stymulujących tarczycę lub hormony o nieprawidłowej budowie biochemicznej [39]. Tak samo jak w przypadku pierwotnych przyczyn niedoczynności leczenie polega przede wszystkim na terapii substytucyjnej hormonami tarczycy (LT-4) [41].

## **Leczenie niedoczynności tarczycy w ciąży**

We wczesnym okresie ciąży produkcja tyroksyny zwiększa się o 25-50% w odpowiedzi na stymulację tarczycy przez gonadotropinę kosmówkową i zwiększoną syntezę białek wiążących hormony tarczycy pobudzoną przez estrogeny. Pacjentki z niedoczynnością tarczycy powinny zwiększyć dawkę lewotyroksyny o około 25%, zaraz po potwierdzeniu

ciąży. Niezwykle istotne jest regularne monitorowanie TSH i FT-4 we krwi, aby dostosować dawkę LT-4 i utrzymać parametry w obrębie zakresu referencyjnego w ciąży. Monitoring powinien dotyczyć kobiet z rozpoznaną niedoczynnością, zarówno jawną, jak i subkliniczną. Po porodzie należy zmniejszyć dawkę LT-4 do dawki przedciążowej nie zapominając o regularnym kontrolowaniu poziomu hormonów [30].

Conceptualization and supervision A.J., Z.S. and Ł.M., check Ł.M., project administration A.J. and Z.S., writing—original draft preparation A.J., Z.S. and Ł.M., writing—review and editing A.J., K.K., M.Z., K.P., B.K. and A.H., visualization A.J.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

#### Funding

This research received no external funding.

#### Institutional Review Board Statement

Not applicable.

#### Informed Consent Statement

Not applicable.

#### Data Availability Statement

Not applicable.

#### Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest

#### References:

1. Watt T, Hegedüs L, Bjorner JB, Groenvold M, Bonnema SJ, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Is Thyroid Autoimmunity per se a Determinant of Quality of Life in Patients with Autoimmune Hypothyroidism? *Eur Thyroid J.* 2012 Oct;1(3):186-92. doi: 10.1159/000342623. Epub 2012 Sep 29. PMID: 24783018; PMCID: PMC3821477.
2. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, Marchesini G. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res.* 2004 Feb;13(1):45-54. doi: 10.1023/B:QURE.0000015315.35184.66. PMID: 15058786.



3. Yuan J, Qi S, Zhang X, Lai H, Li X, Xiaoheng C, Li Z, Yao S, Ding Z. Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 19;13:1076793. doi: 10.3389/fendo.2022.1076793. PMID: 36743914; PMCID: PMC9892448.
4. Mikulska AA, Karaźniewicz-Lada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 13;23(12):6580. doi: 10.3390/ijms23126580. PMID: 35743024; PMCID: PMC9223845.
5. Salazar-Viedma M, Vergaño-Salazar JG, Pastenes L, D'Afonseca V. Simulation Model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. *Endocrinology*. 2021 Dec 1;162(12):bqab190. doi: 10.1210/endo/bqab190. PMID: 34496027; PMCID: PMC8477452.
6. Promberger R, Hermann M, Pallikunnel SJ, Seemann R, Meusel M, Ott J. Quality of life after thyroid surgery in women with benign euthyroid goiter: influencing factors including Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg*. 2014 Jun;207(6):974-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.05.005. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24070662.
7. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(5):1006-12. doi: 10.2741/4437. PMID: 27100487.
8. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022 Oct 13;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709. PMID: 36311599; PMCID: PMC9608544.
9. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3-4):231-9. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.007. PMID: 19307103; PMCID: PMC3561494.
10. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMCID: PMC8049926.
11. Mori K, Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Oct;17(5):418-24. doi: 10.1097/MED.0b013e32833cf518. PMID: 20625285.
12. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan-Mar;12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282. PMID: 23624127.
13. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016. Epub 2014 Oct 25. PMID: 25461470.
14. Hu Y, Zhang L, Chen H, et al. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *International Journal of Endocrinology* 2019;2019: 5368473.
15. Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, de Jesús Gil C, Iglesias-Felip C, González Ó, Casteras A, Costa RF, Nuciforo P, Colobran R, Pujol-Borrell R. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated

- thyroid autoimmunity. *J Autoimmun.* 2019 Sep;103:102285. doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.013. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31182340.
16. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 2015 Sep;47(10):702-10. doi: 10.1055/s-0035-1548832. Epub 2015 Apr 16. PMID: 26361257.
  17. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev.* 2014;26:158-70. doi: 10.1159/000363162. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25231451.
  18. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
  19. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.
  20. Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Mazzi V, Baldini E, Benvenega S, Antonelli A, Fallahi P. Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 17;12:750380. doi: 10.3389/fphar.2021.750380. PMID: 34867359; PMCID: PMC8635786
  21. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010 Oct;20(10):1163-73. doi: 10.1089/thy.2009.0351. PMID: 20883174.
  22. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020 Jun 19;27(2):184-193. doi: 10.26444/aaem/112331. Epub 2019 Oct 2. PMID: 32588591.
  23. Pradeep PV, Ragavan M, Ramakrishna BA, Jayasree B, Skandha SH. Surgery in Hashimoto's thyroiditis: indications, complications, and associated cancers. *J Postgrad Med.* 2011 Apr-Jun;57(2):120-2. doi: 10.4103/0022-3859.81867. PMID: 21654133.
  24. Dong M, Song JL, Hu LL, Hong CC, Nie XY, Wang Z, Liao SC, Yao F. Analysis of preoperative influential factors and construction of a predictive nomogram of difficult thyroidectomy. *BMC Surg.* 2023 Apr 17;23(1):91. doi: 10.1186/s12893-023-01990-z. PMID: 37069574; PMCID: PMC10111741.
  25. Jiang J, He G, Chu J, Li J, Lu X, Zhang D. Novel suspension system for gasless transoral vestibular thyroidectomy. *Surg Endosc.* 2023 Feb;37(2):1070-1076. doi: 10.1007/s00464-022-09528-9. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109361.
  26. Arikian M, Riss P; European TOETVA Study Group. Transoral Thyroidectomy: Initial Results of the European TOETVA Study Group. *World J Surg.* 2023 May;47(5):1201-1208. doi: 10.1007/s00268-023-06932-7. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36799993; PMCID: PMC10070222.
  27. Wormer BA, McHenry CR. Hashimoto's thyroiditis: outcome of surgical resection for patients with thyromegaly and compressive symptoms. *Am J Surg.* 2011 Mar;201(3):416-9; discussion 419. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.021. PMID: 21367390.

28. Said M, Chiu V, Haigh PI. Hypothyroidism after hemithyroidectomy. *World J Surg.* 2013 Dec;37(12):2839-44. doi: 10.1007/s00268-013-2201-8. PMID: 23982782.
29. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine Therapy in Thyroidectomized Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jan 29;11:626268. doi: 10.3389/fendo.2020.626268. PMID: 33584551; PMCID: PMC7878675.
30. Hughes K, Eastman C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Aust J Gen Pract.* 2021 Jan-Feb;50(1-2):36-42. doi: 10.31128/AJGP-09-20-5653. PMID: 33543160.
31. Tabassom A, Chippa V, Edens MA. De Quervain Thyroiditis. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30252322.
32. Nakatake N, Fukata S, Tajiri J. Prediction of post-treatment hypothyroidism using changes in thyroid volume after radioactive iodine therapy in adolescent patients with Graves' disease. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011 Nov 7;2011(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2011-14. PMID: 22060749; PMCID: PMC3219552.
33. Hu RT, Liu DS, Li B. Predictive factors for early hypothyroidism following the radioactive iodine therapy in Graves' disease patients. *BMC Endocr Disord.* 2020 May 29;20(1):76. doi: 10.1186/s12902-020-00557-w. PMID: 32471411; PMCID: PMC7260835.
34. Lu JY, Chen KH, Shih SR, Wen FY, Wu WC, Chen TC, Hu FC. Predictors of Prolonged Euthyroidism After Radioactive Iodine Treatment for Graves' Disease: A Pilot Study. *Endocr Pract.* 2023 Feb;29(2):89-96. doi: 10.1016/j.eprac.2022.11.005. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36396015.
35. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec;4(1):27. doi: 10.1186/s40345-016-0068-y. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27900734; PMCID: PMC5164879.
36. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jun;126(6):333-341. doi: 10.1055/a-0577-7574. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jun;126(6):e1. PMID: 29558786.
37. Dutta BS, Hassan G, Waseem Q, Saheer S, Singh A. Ethionamide-induced hypothyroidism. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Jan;16(1):141. doi: 10.5588/ijtld.11.0388. PMID: 22236862.
38. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires).* 2017;77(5):394-404. English. PMID: 29044016.
39. Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ.* 2001 Mar 31;322(7289):798. PMID: 11303532; PMCID: PMC1119970.
40. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3068-78. doi: 10.1210/jc.2012-1616. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22851492.
41. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jun;74(6):671-2. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04037.x. PMID: 21521306.