



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Tiroidite di De Quervain: concetti attuali e nostra casistica

De Quervain's thyroiditis: current concepts and a report of four cases

Roberto Boni*, Pier G. Rabitti

UOC Medicina Interna 1 (Direttore: dott. Pier Giorgio Rabitti), AORN "A. Cardarelli", Napoli

Ricevuto il 20 gennaio 2010; accettato l'1 luglio 2010
disponibile online il 2 ottobre 2010

KEYWORDS

Subacute thyroiditis;
Postpartum thyroiditis;
Thyrotoxicosis;
Hypothyroidism;
Vocal cord paralysis.

Summary

Introduction: De Quervain's subacute thyroiditis is a self-limiting granulomatous inflammatory disorder, which is thought to be virally induced in genetically predisposed individuals. It is characterized by thyroid pain and thyrotoxicosis, as well as by systemic symptoms like fever, hepatic cytolysis, and an elevated erythrocyte sedimentation rate. It is often mistaken for an upper respiratory tract infection.

Materials and methods: The authors review recent advances in the understanding of the pathogenesis and pathophysiology of De Quervain's subacute thyroiditis; risk factors for complications, with emphasis on relapses and end-stage hypothyroidism; differential diagnosis and the exclusion of other subtypes of thyroiditis; and current treatment options. Four cases of De Quervain's thyroiditis are then analyzed and compared with cases in the literature.

Discussion: In three of the patients, onset occurred in June and was probably related to a small, seasonal epidemic cluster. These cases were quite different from the fourth one, which occurred in October, suggesting that two distinct viruses might be involved. One of the patients presented a very rare complication, vocal-cord paralysis, which responded well to glucocorticoid therapy. Another presented with an even rarer post-partum form of painful thyroiditis.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Può capitare, nelle Unità Operative Complesse di Medicina Interna, di imbattersi nella tiroidite subacuta (SAT) di De Quervain (dQ): si tratta in genere di giovani donne esasperate da un quadro clinico-laboratoristico piuttosto allarmante e reduci (secondo una casistica nell'87% dei casi!)

[1] da consulting infruttuosi con specialisti otorinolaringoiatri e/o odontoiatri. La SATdQ può infatti mimare una flogosi delle vie aeree superiori, un'otite o una sepsi odontogena, ma in aggiunta è gravata da sintomi generali ed eretistici eclatanti.

La recente osservazione, presso l'Unità Operativa Complessa Medicina Interna 1 dell'Azienda Ospedaliera

* Corrispondenza: UOC Medicina Interna 1, AORN "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9 – 80128 Napoli.
E-mail: boni.marob@tin.it (R. Boni).

“A. Cardarelli” di Napoli, di 4 casi di SATdQ con caratteristiche cliniche peculiari nell’arco di pochi mesi ha offerto lo spunto per una review sull’argomento e per alcune considerazioni sulla casistica in esame.

La prima descrizione della SAT da parte del grande chirurgo svizzero Fritz De Quervain risale al 1902 [2], ma a tutt’oggi l’eziopatogenesi rimane oscura.

È una patologia piuttosto rara: l’incidenza è di 4,9 casi/100.000/anno [3]. Rappresenta il 5% di tutte le tireopatie e il 7,3% di tutti gli ipertiroidismi [4]. È eccezionale in età pediatrica [5], in gravidanza [6] e nel post-partum [7]. Il rapporto femmine/maschi è nettamente a favore delle femmine: da 2:1 a 10:1 secondo le casistiche. Colpisce prevalentemente la quarta-quinta decade di vita [8,9].

Eziopatogenesi

Da molti anni l’ipotesi eziologica più accreditata è quella di un’infezione virale in soggetti geneticamente predisposti, anche se sino a oggi non si è riusciti a identificare né il virus responsabile né l’esatto meccanismo patogenetico.

L’ipotesi virale si basa su diverse osservazioni:

- la SATdQ è spesso preceduta, 1-2 settimane prima dell’esordio clinico, da un’infezione delle vie aeree superiori;
- alcune casistiche hanno evidenziato una maggiore incidenza di SATdQ nella stagione estivo-autunnale, analogamente a quanto accade per alcune virosi stagionali [9,10];
- il quadro clinico della SATdQ è caratterizzato, tra l’altro, da sintomi flu-like come febbre, astenia, mialgie ecc.;
- il pattern immunologico cellulare, con prevalenza di linfociti T citotossici attivati (CD8+/HLA-DR+) sia in circolo sia nel tessuto tiroideo, è suggestivo per un’infezione virale [11].

Sono stati candidati di volta in volta i comuni virus delle vie aeree superiori, il virus della parotite epidemica e altri virus tra cui EBV, CMV, HIV. Alcuni studi recenti ipotizzano un coinvolgimento del retrovirus HFV (Human Foamy Virus) [12] e addirittura dell’EBLV-1 (European Bat Lyssavirus 1) [13].

La predisposizione genetica è comprovata dal fatto che circa due terzi dei pazienti con SATdQ sono positivi per l’HLA-B35 [14]; inoltre, eterozigosi per HLA-B35 è stata rinvenuta in alcuni gruppi familiari con elevata incidenza di SATdQ [15,16] e in due gemelle identiche colpite dalla malattia [17]. In una casistica giapponese è stata riscontrata un’elevata positività anche per HLA-B67, specie nei pazienti con SATdQ estivo-autunnale [18].

Fisiopatologia

La SATdQ, a differenza degli altri tipi di SAT (linfocitaria silente, sporadica e post-partum), non è una malattia autoimmune *stricto sensu*, ma la sua fisiopatologia è senz’altro immunomediata. L’antigene virale, o un antigene tissutale virus-indotto (per “tissue injury” o per “molecular mimicry”) si complesserebbe con l’HLA-B35 macrofagico a livello del tessuto follicolare tiroideo; la conseguente attivazione dei linfociti T citotossici è responsabile della distruzione ghiandolare [11]. A differenza delle tiroiditi autoimmuni, il processo immunoflogistico della SATdQ non è self-perpetuating, ma, venendo meno l’antigene virale, è self-limiting.

L’interleuchina-6 (IL-6) sembra essere la citochina maggiormente coinvolta nel processo distruttivo della tiroide [19], mentre l’antagonista recettoriale della IL-1 eserciterebbe un significativo ruolo antinfiammatorio [20]. Due rari casi di associazione con la sindrome di Sweet [21] e un caso di SATdQ associata a carcinoma renale (paraneoplastica?) [22] confermerebbero il ruolo centrale delle citochine.

Il quadro anatomopatologico conferma il marcato coinvolgimento della risposta immune cellulomediata. Il parenchima ghiandolare è infatti disseminato di granulomi non caseosi (*tiroidite granulomatosa o pseudotubercolare*) composti da colloide, piccoli linfociti (CD3+, CD8+, CD45RO+), neutrofilii, macrofagi con e senza aspetti epitelioidi, monociti plasmocitoidi e cellule giganti (*tiroidite a cellule giganti*) tipo corpo estraneo CD68+ [23]. Per inciso, conviene ricordare che i macrofagi CD68+ sono in grado di produrre IL-6 e sono stati individuati anche in alcune infezioni virali.

La progressiva distruzione (“destructive thyroiditis”) dei follicoli tiroidei spiega il tipico decorso trifasico della SATdQ:

- tireotossicosi all’esordio per massiva fuoriuscita dai follicoli di ormoni tiroidei preformati;
- ipotiroidismo perlopiù preclinico dopo qualche mese per la deplezione secondaria al danno tireocitico;
- eutiroidismo a distanza per avvenuta guarigione o, più raramente, ipotiroidismo definitivo per fibrosi.

Altre tiroiditi subacute

Alla famiglia delle SAT appartengono, oltre alla forma granulomatosa, anche alcune tiroiditi autoimmuni e da farmaci. Esse condividono con la SATdQ il pattern “destructive” e il decorso trifasico, ma se ne distaccano nettamente per eziopatogenesi, istologia e clinica. Le forme autoimmuni comprendono la tiroidite silente sporadica e la post-partum: presentano entrambe un esteso infiltrato linfocitario, un titolo elevato di anticorpi antitiroidei, una scarsa o assente attività degli indici di flogosi e sono quasi sempre painless. In particolare, la SAT post-partum colpisce il 7,5% delle puerpere tra il primo e il sesto mese, esita in ipotiroidismo nel 25% dei casi [24] e non ha alcun legame con la depressione post-partum [25].

I farmaci più frequentemente implicati nelle SAT sono gli immunomodulatori: interferone e interferone pegilato, IL-2, etanercept, infliximab, lenalidomide, sunitinib [26–31]; si tratta prevalentemente di forme linfocitarie autoimmuni, ma sono stati descritti anche casi indistinguibili dalla classica tiroidite granulomatosa. Le SAT indotte da litio o da amiodarone (“amiodarone induced thyroiditis type 2”) sembrano invece essere conseguenza di un danno diretto sulle cellule follicolari [32,33].

Sintomatologia

Le forme tipiche (*tabella 1*) sono caratterizzate dal classico dolore tiroideo (“painful thyroiditis”) nella regione anteriore del collo, esacerbato dai movimenti di torsione e dalla deglutizione, irradiato alla mandibola e agli orecchi, accompagnato da febbre, da manifestazioni generali importanti e sintomi di tireotossicosi perlopiù moderati (score di Burch-Wartofski raramente > 40). Inoltre, come già detto, sono spesso precedute da un’infezione delle vie aeree superiori [8,9].

Tabella 1 Tiroidite di De Quervain: segni e sintomi.

Segno/Sintomo	(%)
Prodromo virale	50-78
Dolore tiroideo	77-100
Febbre	28-46
Tireotossicosi	60-100
Ipersedimetria	100
Aumento della fosfatasi alcalina	50
Anticorpi anti-tireoglobulina	20-25
Anticorpi anti-tireoperossidasi	4

Purtroppo le varianti di questo classico quadro sono frequenti: il dolore può essere atipico, unilaterale o spostarsi da un lobo all'altro (*tiroidite migrante*); la febbre o, più di rado, la tireotossicosi possono mancare; il prodromo virale può non essere riconoscibile. Esiste infine un'infrequente SATdQ atipica *painless* [34] che si manifesta come semplice febbre di origine sconosciuta e può essere sospettata con la scintigrafia al gallio-67 [35].

Il pattern trifasico del decorso clinico è illustrato nella *tabella 2*.

Diagnosi

Non esistono esami diagnostici patognomonici, ma è la corretta integrazione dei dati anamnestici, fisici e strumentali che consente di formulare la diagnosi di SATdQ.

Laboratorio: vistosa alterazione degli indici di flogosi con VES > 55 (8), frequente aumento degli enzimi epatici e in particolare della fosfatasi alcalina [36], pattern ormonale da ipertiroidismo primitivo, assenza o basso titolo di anticorpi antitiroide.

Ecografia: tiroide irregolarmente aumentata di volume con aree anecoiche (*fig. 1*) non vascolarizzate (*fig. 2*), corrispondenti alle zone dolenti.

Scintigrafia: scarsa o assente captazione.

Biopsia ad ago sottile: va limitata ai casi che possono creare imbarazzo diagnostico o confondersi con neoplasie (per esempio lesioni nodulari, specie se *painless*).

Alcuni consigli per una corretta diagnosi

In primo luogo non bisogna commettere l'errore, purtroppo frequente, di confondere la SATdQ con faringiti, otiti o pulpiti.

Tabella 2 Tiroidite di De Quervain: decorso "trifasico".

Fase di malattia	Esordio (4-6 settimane)	Remissione (2-8 settimane)	A distanza (dopo 6 mesi)
Funzionalità tiroidea	Tireotossicosi	Ipotiroidismo preclinico	Ipotiroidismo persistente
Meccanismo	Fuoriuscita del contenuto ormonale dai follicoli	Progressiva distruzione dei follicoli	Danno ghiandolare irreversibile
Frequenza del distiroidismo	60-100%	25-50%	1-10%



Figura 1 Ecografia tiroidea: il parenchima ghiandolare presenta ampie zone ipo-anecoiche.

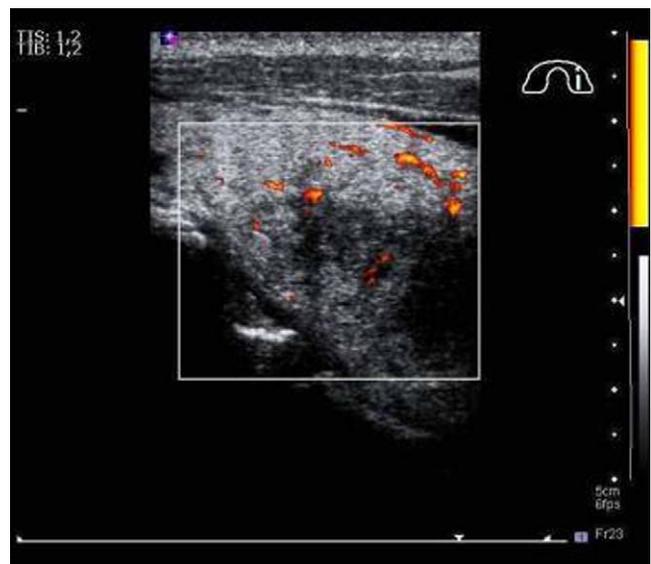


Figura 2 Ecocolordoppler tiroideo: le zone ipo-anecoiche presentano scarsissima vascolarizzazione.

In secondo luogo vanno escluse le altre patologie dolorose della tiroide, cioè l'emorragia intranodulare o cistica, la tiroidite acuta suppurativa e la tiroidite granulomatosa da *Pneumocystis carinii* tipica dell'AIDS.

Infine, occorre differenziare SATdQ dalle altre tireotossicosi (malattia di Graves, gozzi tossici e soprattutto SAT

Tabella 3 Tiroidite di De Quervain: diagnosi differenziale.

	Dolore	Febbre	Ipersedimetria	Tireotossicosi	Anticorpi antitiroide	Captazione	Eziologia
Tiroidite subacuta di De Quervain	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Virale
Tiroidite subacuta linfocitica	No	No	No	Sì	Sì	No	Autoimmune
Tiroidite acuta	Sì	Sì	Sì	No	No	Variabile	Batterica
Tiroidite cronica linfocitica	No	No	No	No	Sì	Variabile	Autoimmune
Malattia di Graves	Raro	Rara	No	Sì	Sì	Sì	Autoimmune

autoimmuni e da farmaci). La *tabella 3* può essere di ausilio nella diagnosi differenziale.

L'esistenza di una tiroidite granulomatosa atipica o painless [34] e di una tiroidite linfocitaria painful [37] può rendere particolarmente difficoltosa la diagnosi, ma si tratta di evenienze molto rare.

Prognosi

La SATdQ è una malattia self-limiting, cioè tende a spegnersi spontaneamente nell'arco di pochi mesi, tuttavia è necessario trattarla in considerazione delle sofferenze che procura [38] e del rischio, seppur raro, di complicanze da tireotossicosi (thyroid storm, aritmie ventricolari sostenute, psicosi) [39–41]. In letteratura vengono inoltre descritti sporadici casi di paralisi delle corde vocali scarsamente responsivi al trattamento farmacologico [42–46] e il viraggio, altrettanto raro, verso altre forme di tiroidite (suppurativa, Hashimoto, Riedel) [47,48] o verso la malattia di Graves [49].

In una percentuale di casi compresa tra l'1,6 e il 22%, secondo le casistiche, la SATdQ può recidivare anche a distanza di oltre 20 anni, a volte ripetutamente, ma con caratteristiche cliniche più blande rispetto al primo episodio [50].

Le recidive nei primi mesi dall'esordio vanno invece considerate semplici estensioni della fase acuta dovute a una riduzione eccessivamente rapida della terapia antinfiammatoria.

In una limitata percentuale di casi (1-10%) residua a distanza di tempo un ipotiroidismo irreversibile [38]. Si è cercato di individuare i fattori di rischio per tale ipotiroidismo end-stage: alcuni hanno osservato un mancato aumento del volume tiroideo nella fase acuta nei pazienti destinati all'ipotiroidismo [51], altri una maggiore estensione delle aree ipoecoiche [52]. Dati contrastanti riguardano, poi, l'effetto preventivo del trattamento cortisonico sul manifestarsi dell'ipotiroidismo a distanza di tempo [3,52]. Allo stato attuale, tale complicanza rimane dunque un evento imprevedibile e non prevenibile [53].

Terapia

Le opzioni terapeutiche sono diverse. Il trattamento "conservativo" può essere indicato nelle forme molto lievi, specie

in presenza di gravidanza o di controindicazioni agli antiinfiammatori.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ad alte dosi esercitano un'azione più lenta rispetto ai cortisonici e sarebbero meno efficaci, rispetto a questi ultimi, nel prevenire le recidive. Tra i FANS è preferibile evitare l'acido acetilsalicilico in quanto è in grado di spiazzare gli ormoni tiroidei dal sito di legame alla proteina di trasporto.

I farmaci più usati sono i cortisonici [52,54]: il prednisone al dosaggio medio di 0,5 mg/kg/die è in grado di eliminare i fastidiosi sintomi della SATdQ nell'arco di 1-2 giorni, tanto che la mancata risposta può ingenerare seri dubbi sulla fondatezza della diagnosi. Il trattamento va protratto per 2 mesi con una riduzione di circa 5 mg la settimana; in caso di recidive o, meglio, di ripresa della sintomatologia la riduzione sarà interrotta e il trattamento prolungato.

Le manifestazioni cliniche della tireotossicosi vanno affrontate con i beta-bloccanti o, nei casi più gravi, con i mezzi di contrasto iodati che inibiscono la 5'-deiodinasi (acido iopanoico, diatrizoato, ipodato). Superflue risultano le tionamidi, dal momento che la tireotossicosi della SAT è causata dall'improvvisa liberazione di ormoni e non da aumentata sintesi.

Il trattamento ormonale sostitutivo andrà ovviamente riservato ai rari casi di ipotiroidismo end-stage.

La terapia chirurgica va riservata ai rarissimi casi con recidive ricorrenti, benché ancora oggi siano noti casi di pazienti con SATdQ sottoposti a tiroidectomia per errata diagnosi [55].

Casistica

Si tratta di 4 donne, con età media di 41 anni, osservate nel periodo giugno-ottobre 2009.

- Caso 1. Giugno 2009. Femmina, 25 anni, assenti dati anamnestici di rilievo, quadro clinico tipico.
- Caso 2. Giugno 2009. Femmina, 41 anni, al quinto mese post-partum, quadro clinico tipico.
- Caso 3. Giugno 2009. Femmina, 68 anni, affetta da sindrome metabolica, quadro clinico tipico.
- Caso 4. Ottobre 2009. Femmina, 30 anni, assenti dati anamnestici di rilievo, quadro clinico atipico e complicato da paralisi di una corda vocale.

Nella *tabella 4* sono schematizzati quadro clinico, decorso e risposta alla terapia delle nostre pazienti. È evidente la

Tabella 4 Quadri clinici della casistica presentata.

	Casi clinici 1, 2, 3	Caso clinico 4
Mese di esordio	Giugno	Ottobre
Prodromo virale	Sì	Sì
Dolore tipico	Sì	No, monolaterale
Febbre	Sì	No
Ipersedimetria	Sì	Sì
Tireotossicosi	Sì	No
Anticorpi anti-tiroide	No	No
Ipotiroidismo a 2 mesi	Sì	No
Ridotta captazione	Sì	Sì
Ipovascolarizzazione	Sì	Sì
Complicazioni	No	Sì, paralisi di una corda vocale
Pronta risposta al cortisone	Sì	Sì

“sovrapponibilità” dei primi tre casi, giunti alla nostra osservazione nel giugno 2009: presentazione clinica, quadro di laboratorio, pattern ormonale e decorso sono identici. Altrettanto evidente è la diversità del caso 4, osservato nel mese di ottobre.

I dati della letteratura sulla stagionalità della SATdQ sono contraddittori: mentre alcune casistiche individuano una maggiore frequenza della malattia nel periodo estivo-autunnale [9,10], altre negano qualsiasi stagionalità [53,56].

La perfetta identità clinica dei casi 1, 2 e 3, nonostante età e anamnesi remote diverse, la provenienza di tutte e 3 le pazienti dalla città di Napoli e la presentazione in un arco temporale di poche settimane, ci hanno indotto a formulare la suggestiva ipotesi di esserci imbattuti in un piccolo cluster epidemico stagionale. Inoltre l'evidente diversità del caso 4 potrebbe far avanzare l'ipotesi di una differente eziologia virale o di un differente tipo di predisposizione genetica.

Esaminando attentamente la piccola casistica è possibile formulare altre due valutazioni.

Il caso 2 è insorto nel post-partum, tuttavia si differenzia nettamente dalla classica SAT linfocitaria silente post-partum: dolore tiroideo, ipersedimetria e assenza di anticorpi anti-tiroide sono marker tipici della SAT granulomatosa. Quest'ultima è estremamente rara nel post-partum: ne esiste un solo altro caso in letteratura [7].

Il caso 4 era complicato da paralisi di una corda vocale. Si tratta di una complicazione rarissima della SATdQ, di cui esistono appena 5 report, uno dei quali relativo a un tiroidectomizzato [44]; tuttavia, ciò che rende unico il caso in esame è la pronta reversibilità della paralisi con il trattamento corticosteroidico. Nei pochi casi descritti in letteratura la paralisi non è regredita dopo un mese di trattamento con cortisone in 2 pazienti [42,43] ed è parzialmente regredita dopo 3 mesi di terapia in un altro paziente [45]; l'unico

caso prontamente responder allo steroide presentava, però, un incongruo quadro citologico di “gozzo nodulare con degenerazione cistica” [46].

La paralisi del nervo laringeo inferiore non è caratteristica esclusiva delle lesioni maligne della tiroide, ma è presente anche nell'1% dei gozzi, perlopiù multinodulari; nel caso della SATdQ non sarebbe dovuta a compressione o dislocazione, ma a diretto coinvolgimento del nervo da parte del processo granulomatoso [44]. È presumibile, quindi, che una diagnosi precoce e un tempestivo trattamento cortisonico, prima che la flogosi perineurale raggiunga lo stadio fibrotico, siano fondamentali per curare efficacemente questa invalidante complicanza e sottrarre pazienti al chirurgo.

La tiroidite di De Quervain è dunque una malattia con oltre un secolo di storia che, in attesa di svelare il mistero della sua eziologia, ancora offre al medico interessanti spunti di riflessione.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e che è stato ottenuto il consenso informato da tutti i partecipanti.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Qari FA, Maimani AA. Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;26(4):630–3.
- [2] De Quervain F. Über acute, nichteitrige Thyroiditis. *Archiv für klinische Chirurgie (Berlin)* 1902;67:706–14.
- [3] Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2100–5.
- [4] Vilar H, Nobre EL, Jorge Z, Lopes C, André S, Salgado L, et al. Hyperthyroidism in a hospital environment: 5-year evaluation. *Acta Med Port* 2006;19(4):295–300.
- [5] Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Iinuma K. Subacute thyroiditis in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(6):897–900.
- [6] Hiraiwa T, Kubota S, Imagawa A, Sasaki I, Ito M, Miyauchi A, et al. Two cases of subacute thyroiditis presenting in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2006;29(10):924–7.
- [7] Sakinah SO, Sharifah NA, Yusoff K. Painful thyroiditis in post-partum period. *Med J Malaysia* 1993;48(1):83–5.
- [8] Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, Karadeniz M, Cetinkalp S, Ozgen AG, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2007;30(7):546–50.
- [9] Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008;47(8):725–9.
- [10] Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987;10(3):321–3.
- [11] Karlsson FA, Tötterman TH, Jansson R. Subacute thyroiditis: activated HLA-DR and interferon-gamma expressing T cytotoxic/suppressor cells in thyroid tissue and peripheral blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25(5):487–93.
- [12] Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* 2009;6:5.

- [13] Fooks AR, Johnson N, Müller T, Vos A, Mansfield K, Hicks D, et al. Detection of high levels of European Bat Lyssavirus type-1 viral RNA in the thyroid gland of experimentally-infected *Eptesicus Fuscus* Bats. *Zoonoses Public Health* 2009;56(6-7):270-7.
- [14] Bech K, Nerup J, Thomsen M, Platz P, Ryder LP, Svejgaard A, et al. Subacute thyroiditis de-Quervain: a disease associated with HLA-B antigen. *Acta Endocrinol* 1977;86:504-9.
- [15] Kramer AB, Roozendaal C, Dullaart RP. Familial occurrence of subacute thyroiditis associated with human leukocyte antigen-B35. *Thyroid* 2004;14(7):544-7.
- [16] Zein EF, Karaa SE, Megarbane A. Familial occurrence of painful subacute thyroiditis associated with human leukocyte antigen-B35. *Presse Med* 2007;36(5 Pt 1):808-9.
- [17] Hamaguchi E, Nishimura Y, Kaneko S, Takamura T. Subacute thyroiditis developed in identical twins two years apart. *Endocr J* 2005;52(5):559-62.
- [18] Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3653-6.
- [19] Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, et al. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1424-7.
- [20] Luotola K, Mantula P, Salmi J, Haapala AM, Laippala P, Hurme M. Allele 2 of interleukin-1 receptor antagonist gene increases the risk of thyroid peroxidase antibodies in subacute thyroiditis. *APMIS* 2001;109(6):454-60.
- [21] Kalmus Y, Kovatz S, Shilo L, Ganem G, Shenkman L. Sweet's syndrome and subacute thyroiditis. *Postgrad Med J* 2000;76(894):229-30.
- [22] Algün E, Alici S, Topal C, Ugras S, Erkoç R, Sakarya ME, et al. Coexistence of subacute thyroiditis and renal cell carcinoma: a paraneoplastic syndrome. *CMAJ* 2003;168(8):985-6.
- [23] Kojima M, Nakamura S, Oyama T, Sugihara S, Sakata N, Masawa N. Cellular composition of subacute thyroiditis. an immunohistochemical study of six cases. *Pathol Res Pract* 2002;198(12):833-7.
- [24] Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):303-16.
- [25] Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmartí A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):809-14.
- [26] Labbadia G, Martocchia A, Mammarella A, Paoletti V, Rocco A, Benvenuto R, et al. Association between human leukocyte antigen (HLA) and interferon- induced thyroid diseases in four patients with HCV-related chronic hepatitis. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(2):109-12.
- [27] Abellán Galiana P, Pérez-Lázaro A, Aguilera Sancho-Tello V, Merino Torres JF, Berenguer Haym M, Piñón Sellés F. Pegylated-interferon alpha plus ribavirin-induced subacute thyroiditis in chronic hepatitis C. *Endocrinol Nutr* 2009;56(3):136-9.
- [28] Vassilopoulou-Sellin R, Sella A, Dexeus FH, Theriault RL, Pololoff DA. Acute thyroid dysfunction (thyroiditis) after therapy with interleukin-2. *Horm Metab Res* 1992;24(9):434-8.
- [29] Cañas CA, Tobón GJ, Arango LG, Guarín N. Developing of granulomatous thyroiditis during etanercept therapy. *Clin Rheumatol* 2009;28(Suppl 1):S17-9.
- [30] Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid* 2007;17(7):681-3.
- [31] Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007;17(11):1147-9.
- [32] Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Nakamura S, Noguchi M, Takazakura E. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol* 1995;48(6):582-4.
- [33] Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008;33(3):213-28.
- [34] Daniels GH. Atypical subacute thyroiditis: preliminary observations. *Thyroid* 2001;11(7):691-5.
- [35] Meristoudis G, Liotsou T, Ilias I, Christakopoulou J. Atypical subacute thyroiditis causing fever of unknown origin: the value of gallium-67 imaging. *Hell J Nucl Med* 2008;11(2):120-1.
- [36] Kantor R, Puzner R, Pali E, Farfel Z. High alkaline phosphatase in subacute thyroiditis. *Harefuah* 1999;136(8):599-602. 659.
- [37] Othman S, Parkes AB, Richards CJ, Hall R, Lazarus JH. Post-partum thyroiditis can be painful. *Postgrad Med J* 1990;66(772):130-1.
- [38] Volpé R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993;3(3):253-5.
- [39] Swinburne JL, Kreisman SH. A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* 2007;17(1):73-6.
- [40] Alper AT, Hasdemir H, Akyol A, Cakmak N. Incessant ventricular tachycardia due to subacute thyroiditis. *Int J Cardiol* 2007;116(1):e22-4.
- [41] Rizvi AA. Thyrotoxic psychosis associated with subacute thyroiditis. *South Med J* 2007;100(8):837-40.
- [42] Langevitz P, Cabili S. Persistent vocal cord paralysis in subacute thyroiditis. *Postgrad Med J* 1983;59(697):726-7.
- [43] Kallmeyer JC, Hackmann R. Vocal cord paralysis associated with subacute thyroiditis. A case report. *S Afr Med J* 1985;67(26):1064.
- [44] Lucarotti ME, Holl-Allen RT. Recurrent laryngeal nerve palsy associated with thyroiditis. *Br J Surg* 1988;75(10):1041-2.
- [45] Chih-Ming C, Ching-Chu C, Chwen-Tzuei C, Jung-Hsing C, Tzu-Yuan W. Subacute thyroiditis associated with vocal cord paralysis: report of a case. *Mid Taiwan J Med* 2002;7:261-3.
- [46] Deditvitis RA, Coelho LS. Vocal fold paralysis in subacute thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73(1):138.
- [47] Minciullo PL, Ruggeri RM, Vita G, Benvenga S, Gangemi S. Development of Hashimoto's thyroiditis after subacute thyroiditis: an unusual patient. *Thyroid* 2009;19(1):73-4.
- [48] Cho MH, Kim CS, Park JS, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, et al. Riedel's thyroiditis in a patient with recurrent subacute thyroiditis: a case report and review of the literature. *Endocr J* 2007;54(4):559-62.
- [49] Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, Martino E. Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature. *Thyroid* 1996;6(4):345-8.
- [50] Iitaka M, Momotani N, Ishii J, Ito K. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):466-9.
- [51] Cordray JP, Nys P, Merceron RE, Augusti A. Frequency of hypothyroidism after De Quervain thyroiditis and contribution of ultrasonographic thyroid volume measurement. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152(2):84-8.
- [52] Nishihara E, Amino N, Ohye H, Ota H, Ito M, Kubota S, et al. Extent of hypoechogenic area in the thyroid is related with thyroid dysfunction after subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2009;32(1):33-6.
- [53] Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007;30(8):631-5.
- [54] Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, Futata T, Yamashita H. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Intern Med* 2001;40(4):292-5.
- [55] Duinink TM, van Heerden JA, Fatourech V, et al. de Quervain's thyroiditis: surgical experience. *Endocr Pract* 2002;8(4):255-8.
- [56] Nordyke RA, Gilbert Jr FI, Lew C. Painful subacute thyroiditis in Hawaii. *West J Med* 1991;155(1):61-3.