

Bolesti štitnjače u djece i adolescenata

Vrabac, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:903753>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nikolina Vrabac

BOLESTI ŠTITNJAČE U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nikolina Vrabac

BOLESTI ŠTITNJAČE U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____ ,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.
2. prof. prim. dr. sc. Harry Nikolić, dr. med.
3. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.

Rad sadrži 36 stranica, 7 slika, 54 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Srećku Severinskom na pristupačnosti i pomoći sa literaturom za izradu diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, bratu, stricu, baki i djedu te ostaloj obitelji na podršci, vjeri, strpljenju, financijskoj pomoći i svakoj riječi utjehe i potpore kada je bilo teško.

Posebno želim zahvaliti svojim prijateljima, za motivaciju, za svaki savjet, za svaku neprospavanu noć, za sva zajednička učenja i sve zajedničke zabave.

Bez vas ovo ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ RADA

1	UVOD.....	1
2	SVRHA RADA.....	2
3	FIZIOLOGIJA ŠTITNJAJE	3
3.1	Stvaranje i lučenje hormona.....	3
3.2	Fiziološke funkcije hormona.....	4
3.3	Regulacija lučenja hormona štitnjače	5
4	POREMEĆAJI ŠTITNJAJE NOVOROĐENČADI I DOJENČADI	6
4.1	Konatalna hipotireoza.....	6
4.2	Hipertireoza novorođenčadi.....	8
5	HIPOTIREOZA	9
5.1	Primarna hipotireoza	10
5.2	Centralna hipotireoza (sekundarna i tercijarna)	12
5.3	Klinička slika	12
5.4	Dijagnoza	13
5.5	Terapija	14
6	HIPERTIREOZA	14
6.1	Gravesova bolest	15
6.2	Klinička slika	17
6.3	Laboratorijski nalazi.....	19
6.4	Prognoza i terapija.....	20

6.5	Ostali uzroci hipertireoze.....	22
7	TUMORI ŠTITNJAJE.....	22
7.1	Klinička slika	23
7.2	Dijagnoza	23
7.3	Terapija	24
8	RASPRAVA	25
9	ZAKLJUČAK	27
10	SAŽETAK.....	28
11	SUMMARY	29
12	LITERATURA	30
13	ŽIVOTOPIS	36

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

T3 – trijodtironin

T4 – tetrajodtironin

TSH – tireotropni hormon

FT3 – slobodni trijodtironin

FT4 – slobodni tetrajodtironin

TG - tiroglobulin

TBG – globulin koji veže tiroksin

anti-TPO – protutijela na tireoidnu peroksidazu

anti-Tg – protutijela na tiroglobulin

TRH – hormon koji oslobađa tireotropin

DM1 – dijabetes mellitus tip 1

IgG – imunoglobulin G

1 UVOD

Štitnjača je endokrina žlijezda smještena neposredno ispod grkljana. Sastavljena je od dva režnja, lijevog i desnog, a režnjevi su međusobno povezani istmusom. Glavna funkcija štitne žlijezde jest da iz joda i aminokiselina sintetizira dva važna hormona T3 i T4. Lučenje hormona štitnjače nadzire adenohipofiza svojim hormonom – tireotropinom (TSH). Hormoni štitnjače, T3 i T4, snažno potiču metaboličke procese organizma. U slučaju nedostatka hormona štitnjače dolazi do smanjenja bazalnog metabolizma za 40 do 50% ispod normalne vrijednosti. Nasuprot tome kod velikog povećanja lučenja hormona dolazi do povišenja bazalnog metabolizma za 60 do 100% iznad zadanih vrijednosti. (1) U dijagnostici bolesti štitne žlijezde u dječjoj dobi primarno se koriste pretrage krvi in vitro. Najvažnije pretrage obuhvaćaju mjerenje TSH, T4, FT4, FT3, TG i TBG u plazmi, kao i titra tiroidnih autoantitijela. Tijekom interpretacije nalaza bitno je imati na umu da je kod novorođenčadi fiziološki nalaz povišene razine hormona štitnjače i TBG-a. Scintigrafija štitne žlijezde jest pretraga koja je indicirana u slučaju pronalaska palpabilnog jednog ili nekoliko čvorova te ako se postavi sumnja na agenezu ili ektopiju štitne žlijezde. (2)

2 SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je prikaz bolesti štitnjače u dječjoj i adolescentskoj dobi, sa detaljnijim opisom učestalijih bolesti, načina na koji se dijagnosticiraju te opisom kliničke slike i terapije.

Poremećaji u radu štitne žlijezde dovode do mnogobrojnih simptoma i mogućih ireverzibilnih komplikacija koje utječu na kvalitetu života.

Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i provođenjem odgovarajuće terapije komplikacije se mogu u potpunosti izbjeći te tako omogućiti što bolju kvalitetu života.

3 FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE

3.1 Stvaranje i lučenje hormona

Štitna žlijezda se sastoji od velikog broja zatvorenih folikula (promjera 100 do 300 mikrometara). Folikuli su obloženi kubičnim epitelnim stanicama koje luče u njihovu unutrašnjost. Sekret koji dospije u folikule mora se kroz folikularni epitel apsorbirati natrag u krvotok. (1)

Za sintezu hormona štitnjače potreban je jod. Vodom i hranom jod se unosi u obliku jodida. Jod se aktivno nakuplja u štitnjači i pomoću enzima peroksidaze se procesom organifikacije pretvara u organski jod. Unutrašnjost folikula ispunjena je koloidom u kojem se nalazi glikoprotein tireoglobulin, koji sadrži tirozin. Molekule tirozina se vežu s jodom na jednom (monojodtirozin) ili dva mjesta (dijodtirozin) i potom spajaju, čime nastaju dva hormonska oblika; dvije molekule diiodtirozina čine T₄, a molekula diiodtirozina sa molekulom monojodtirozina čini T₃. (3)

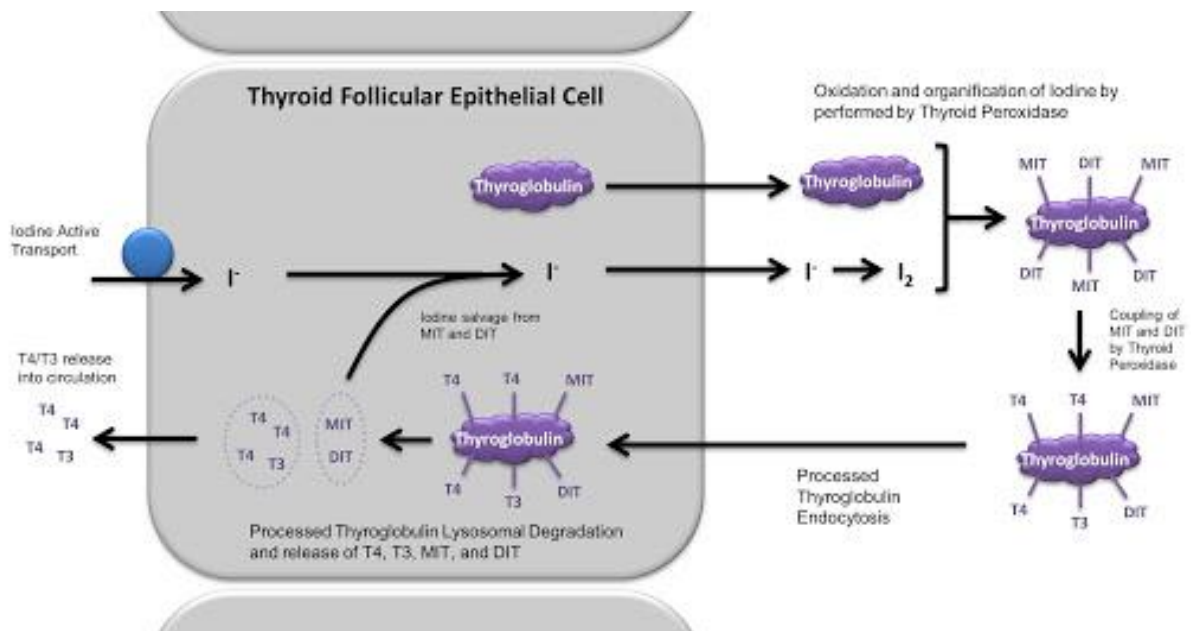
Štitnjača je jedinstvena među endokrinim žlijezdama po svojoj sposobnosti pohrane velikih količina hormona. Nakon što je sinteza u štitnjači završila, svaka molekula tireoglobulina sadrži i do 30 molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina. U tom se obliku hormoni pohranjuju u folikulim u količinama koje su dovoljne za optimalnu opskrbu tijela tijekom dva do tri mjeseca.

Tireoglobulin se ne otpušta u krv u mjerljivim količinama, nego se tiroksin i trijodtironin moraju odcijepiti od tireoglobulinske molekule, a zatim se otpuštaju kao slobodni hormoni.

Od ukupne količine otpuštenih hormona, otprilike 93% čini tiroksin, a 7% trijodtironin. Međutim, u sljedećih nekoliko dana, oko polovice tiroksina se sporo dejodira pa nastaju dodatne količine trijodtironina. Stoga je hormon koji konačno dopijeva u tkiva i u njima se iskorištava

uglavnom trijodtironin. Ušavši u krv, više od 99% T4 i T3 pretežito se veže za globulin koji veže tiroksin, a mnogo manje za prealbumin koji veže tiroksin i albumin. Hormoni se zbog velikog afiniteta bjelančevina, vrlo sporo otpuštaju u tkivne stanice. Pola tiroksina u krvi otpusti se u tkivne stanice tijekom šest dana, a polovica trijodtironina, zbog manjeg afiniteta za bjelančevine, otpusti se u jednom danu.

Nakon što uđu u stanice, T4 i T3 se opet vežu za unutarstanične bjelančevine. Na taj način se hormoni zapravo ponovno pohranjuju, ali ovaj puta u ciljnim stanicama te se sporo iskorištavaju kroz nekoliko dana ili tjedana.



Slika 1: Prikaz sinteze trijodtironina i tetrajodtironina (preuzeto s interneta)

3.2 Fiziološke funkcije hormona

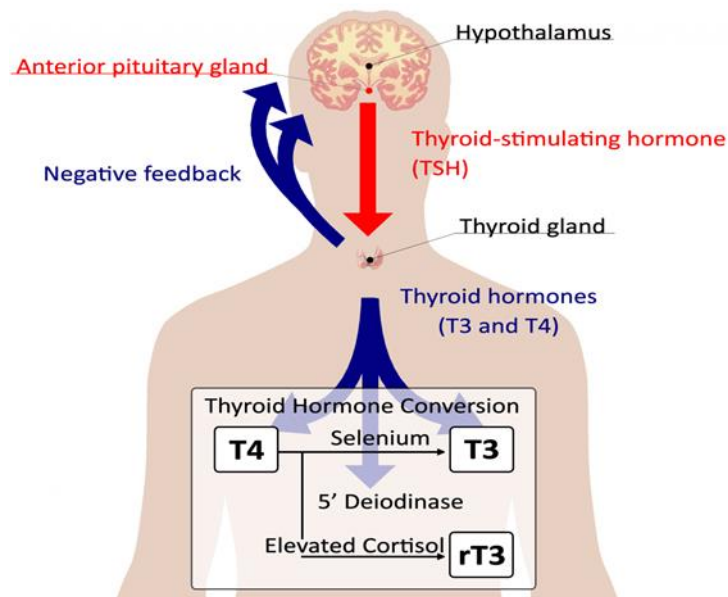
Hormoni štitnjače djeluju poticajno na transkripciju velikog broja gena u jezgri. Zbog toga se u skoro svim stanicama organizma stvara veliki broj enzima građevnih i prijenosnih bjelančevina i drugih tvari. Krajnji učinak svih tih promjena jest povećanje metaboličkih aktivnosti svih tkiva u tijelu.

U mladih ljudi se pospješuje rast, potiču se umni procesi, a isto tako se pojačava se djelatnost većine drugih endokrinih žlijezda. Važan je učinak hormona štitnjače poticanje rasta i razvoja mozga za vrijeme fetalnog života i prvih nekoliko godina života. Ako fetus ne luči dostatne količine hormona štitnjače, znatno se usporava rast i razvoj mozga prije i poslije rođenja. Ne primjeni li se ciljano liječenje nekoliko dana ili tjedana poslije rođenja, dolazi do intelektualnog zaostajanja djeteta.

3.3 Regulacija lučenja hormona štitnjače

Da bi normalna metabolička aktivnost bila održana, u svakom trenutku se mora lučiti točno određena količina hormona štitnjače. To je omogućeno zahvaljujući mehanizmima povratne sprege koji djeluju preko hipotalamusa i adenohipofize. (1)

Sve reakcije potrebne za sintezu i otpuštanje tireoidnih hormona pod nadzorom su TSH, kojega luče tireotropne stanice hipofize. (3) Tireotropin povećava lučenje tiroksina i trijodtironina iz štitnjače. (1) Lučenje TSH kontrolira opet negativna povratna sprega: povećane razine T3 i T4 koče sintezu i otpuštanje TSH, dok ih smanjene razine potiču. Na lučenje TSH utječe i TRH koji se stvara u hipotalamusu. (3) TRH luče živčani završetci u eminenciji medijani hipotalamusa, odakle se hipotalamično-hipofiznim krvnim žilama prenosi u adenohipofizu. (1)



Slika 2: Prikaz regulacije lučenja hormona štitnjače putem negativne povratne sprege (preuzeto s interneta)

4 POREMEĆAJI ŠTITNJAČE NOVOROĐENČADI I DOJENČADI

U vrijeme rođenja i tijekom prvih nekoliko godina života, razine hormona štitnjače podložne su promjenama te je njihovo poznavanje nužno za pravovremeno postavljanje dijagnoze, odnosno uvođenje terapije. Primjerice, nedijagnosticirana konatalna hipotireoza može ostaviti trajne posljedice na kasniji neurološki razvoj, stoga je važno rano prepoznavanje abnormalnih nalaza. (4)

4.1 Konatalna hipotireoza

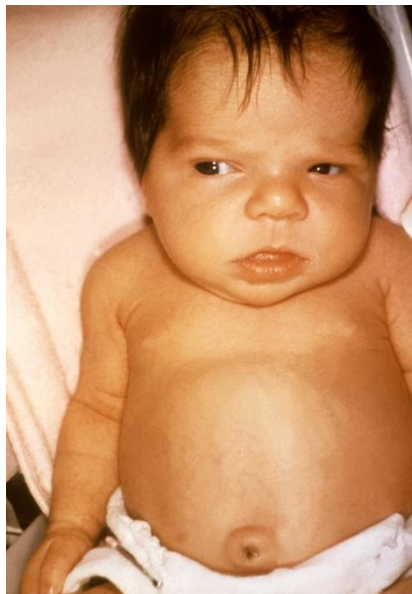
Konatalna hipotireoza se može javiti sporadično ili familijarno, sa strumom ili bez nje. Uzroci koji dovode do konatalne hipotireoze su nedostatak joda (endemski kretinizam), djelomična ili potpuna atireoza, maldescentna ili ektopična štitna žlijezda, zatim nedostatak TRH ili TSH i u konačnici transplacentarni prijelaz tirostatika ili joda. Incidencija konatalne hipotireoze u Hrvatskoj iznosi oko 1:4400 novorođenčadi, što je u skladu s pojavnošću primjećenom u ostalim europskim zemljama. (2)

Oko 80% do 90% slučajeva primarne konatalne hipotireoze javlja se zbog razvojnih anomalija poput ektopične štitnjače ili atireoze. (5) U slučaju konatalne atireoze simptomi se uoče nerijetko već u prvim danima života, a u slučajevima konatalne hipotireoze druge etiologije bolest se vrlo često ne prepozna prije kraja prvog ili drugog mjeseca života. Studije su pokazale da se klinička dijagnoza hipotireoze postavlja prekasno, odnosno u 66% slučajeva poslije trećeg mjeseca života, koji označava kritičnu granicu za postizanje optimalnog mentalnog i intelektualnog razvoja. (2)

Iz toga razloga u velikom broju zemalja uveden je novorođenački probir na konatalnu hipotireozu. Nakon prvih 24 sata života, uzima se uzorak krvi iz kapilara na peti te se procjenjuje koncentracija TSH u suhoj kapi kapilarne krvi. (6) Ponavljanje nalaza opravdano je u slučaju normalnog biokemijskog nalaza, a uz nazočnost kliničkih simptoma i znakova koji sugeriraju prisutnost hipotireoze. (7)

Odmah nakon rođenja može se javiti dispneja koja je praćena kongestijom nosne sluznice, grubim plaćem i cijanozom, a uzrokovana je miksedemom jezika, epiglotisa, farinksa i larinksa. Ostali karakteristični simptomi uključuju pospanost, lijeno sisanje, opstipaciju, slabu spontanu motoriku te produljenu žuticu. Također i fizikalnim pregledom u kliničkom statusu mogu se utvrditi tipično grube crte lica, velik jezik, širok korijen nosa, bradikardija, blijeda i suha koža, umbilikalna hernija i subnormalna temperatura. Ako se dijagnoza ne postavi na vrijeme i ne uvede se terapija javlja se zaostatak u psihosomatskom razvoju. (2)

U hipotireoidne novorođenčadi terapija se započinje odmah i to sa punom dozom L-tiroksina. Za novorođenčad težine između 3 i 4 kg doza L-tiroksina koja će normalizirati serumske razine TSH jest 50 mikrograma/24 sata. (8) Treba napomenuti da u dojenčadi s neonatalnom hipotireozom koncentracije TSH u plazmi mogu ostati povišene mjesecima, iako se provodi adekvatna supstitucijska terapija. Uz dobro vođenu terapiju postiže se normalan rast i gube se znakovi hipotireoze te je prognoza mentalnog razvoja povoljna uz uvjet ranog uvođenja terapije. (2)



Slika 3: Izgled djeteta s konatalnom hipotireozom (preuzeto s interneta)

4.2 Hipertireoza novorođenčadi

Hipertireoza se u novorođenčadi najčešće pojavljuje u ranoj neonatalnoj dobi zbog transplacentarnog prijenosa TSH-receptor stimulirajućih antitijela. Majke takve novorođenčadi imaju u anamnezi ili trenutno aktivnu ili prethodno potvrđenu Gravesovu bolest. Unatoč visokoj prevalenciji Gravesove bolesti žena fertile dobi, klinički značajna hipertireoza novorođenčadi javlja se u relativno malom broju slučajeva, odnosno u 1:25000 neonatusa. (9) Majke koje u anamnezi imaju Gravesovu bolest trebaju biti upozorene i upoznate sa mogućim rizicima za

svoje novorođenče. Potrebno je pratiti veličinu štitnjače fetusa, frekvenciju srca te rast, a kod novorođenčeta treba tragati za pojavom guše, egzoftalmusa i tahikardije bez podležeće bolesti srca. Jednako tako potrebno je pažljivo praćenje dobivanja na kilaži tijekom prva tri mjeseca života. Preporuka za majčinu terapiju hipertireoze tijekom trudnoće jest održavanje majke u stanju blage hipertireoze kako bi se spriječila pojava hipotireoze u fetusa zbog prelaska lijeka kroz placentu. Ponekad i niža doza lijeka može prijeći placentarnu barijeru te izazvati razvoj guše kod fetusa ili novorođenčeta, koja se može dijagnosticirati antenatalnim ultrazvukom, odnosno može se manifestirati respiratornim distresom odmah po rođenju zbog kompresije štitnjače na traheju.

Nakon što se postavi dijagnoza novorođenačke hipertireoze, potrebno je provesti agresivnu terapiju kako bi se spriječio zastoj srca. U terapiju se uvodi beta-blokator, propranolol i to u dozi od 2 mg/kg/dan, podijeljena u 4 doze dnevno. Također Lugolova otopina u dozi od jedne kapi svakih 8 sati će zaustaviti otpuštanje hormona pohranjenih u štitnjači te se može u terapiji koristiti nekoliko dana. Propiltiouracil u početnim dozama od 5-10 mg/kg/dan, podijeljen u tri doze, smanjit će konverziju T4 u T3 na periferiji. U prvim tjednima života potrebna je pažljiva titracija kako ne bi došlo do iatrogene hipotireoze nakon što TSH-receptor stimulirajuća antitijela nestanu. (7) Uz rano postavljanje dijagnoze i ranu, agresivnu terapiju, visoka stopa smrtnosti neonatusa sa Gravesovom bolešću, pojava intelektualnog zaostajanja i razvoj kraniosinostoza postaju stvar prošlosti. (7)

5 HIPOTIREOZA

Hipotireoza jest smanjena funkcija štitnjače odnosno izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. (10) Radi se o jednoj od najučestalijih endokrinopatija koja pogađa 2% žena i 0,2% muškaraca. (11) U djece prevalencija hipotireoze iznosi 0,15% te zahvaća češće djevojčice

nego dječake i to u omjeru 2,8:1. (12) Optimalne razine hormona štitnjače bitne su za normalan rast i neurološki razvoj djeteta. (7) Najčešći uzrok je bolest štitnjače (primarna hipotireoza), rijetko hipofize (sekundarna), a iznimno hipotalamusa (tercijarna) ili perifernih tkiva. Deficit joda je glavni uzrok hipotireoze u svijetu. U zemljama s dovoljno joda u hrani autoimuna bolest dominira u 90% slučajeva. (10) Kada insuficijencija štitne žlijezde postoji već intrauterino i očituje se na rođenju tada se radi o konatalnoj hipotireozu, a stečena hipotireoza je ona koja se javi u prethodno zdravog djeteta. (2)

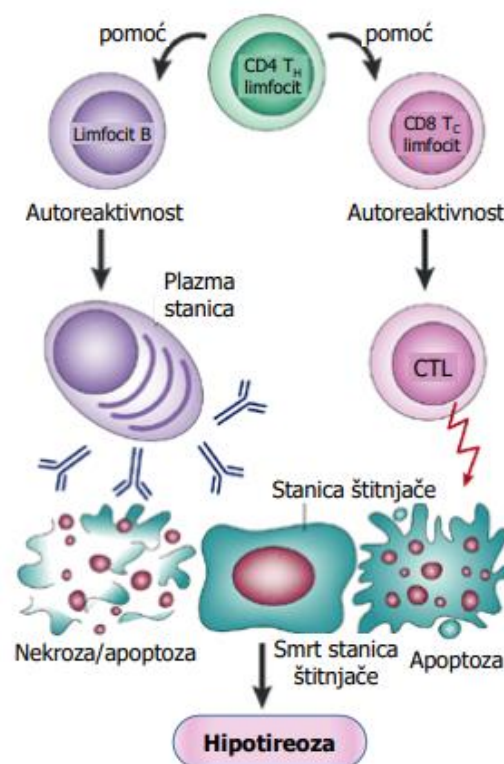
5.1 Primarna hipotireoza

Pojam primarne hipotireoze odnosi se na smanjenu proizvodnju hormona T4 i T3. Kako se proizvodnja navedenih hormona smanji nestaje negativne povratne sprege pa serumska razina TSH raste. Primarna hipotireoza dijeli se na dva oblika, klinički i subklinički. Klinički oblik podrazumijeva visoke razine serumskog TSH te niske razine FT4, dok se kod subkliničkog oblika javljaju visoke razine serumskog TSH, ali normalne razine FT4. (7)

Najučestaliji uzrok stečene hipotireoze je kronični autoimuni tireoiditis. Razlikuju se dva tipa kroničnog autoimunog tireoiditisa, klasični Hashimoto tireoiditis te atrofični tireoiditis. Oba tipa karakterizirana su infiltracijom štitne žlijezde limfocitima te stvaranjem limfocitnih germinativnih centara, destrukcijom epitelnih stanica i visokim serumskim razinama antitiroidnih protutijela. Razlikuje ih jedino prisutnost odnosno odsutnost gušavosti. (11) Razine protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO) i tiroglobulin (anti-Tg) povišene su u više od 95% zahvaćenih pacijenata. Češće se nađe povišena razina anti-TPO nego anti-Tg pa se s obzirom na to, mjerenje serumskih razina anti-TPO smatra najsenzitivnijom pretragom za otkrivanje kroničnog autoimunog tireoiditisa. (13)

Kao uzrok primarne hipotireoze treba uzeti u obzir operacije te zračenje štitnjače (ionizirajuće ili radioaktivnim jodom). Hipotireoza je učestala kod djece sa Hodgkinovim limfomom koja su liječena radioterapijom. (14) Ostali rjeđi uzroci hipotireoze su hemokromatoza, egzogene strumogene tvari poput lijekova (amiodaron, litij, jod). (15,16)

Kongenitalnu hipotireozu uzrokuju nasljedne greške u biosintezi hormona štitnjače. Kod nekih pacijenata klinička slika se razvije tek kasnije u djetinjstvu ili adolescenciji, a razlog fenotipskoj heterogenosti je različit stupanj mutacije, odnosno enzimskog defekta. (7)



Slika 4: Mehanizam koji dovodi do hipotireoze uzrokovane Hashimotovim tireoiditisom. Tijekom Hashimotovog tireoiditisa, autoreaktivni pomoćnički CD4+ limfociti T pomažu u aktivaciji limfocita B i citotoksičnih CD8+ limfocita T na stanice štitnjače. Progresija bolesti vodi do smrti stanica štitnjače i hipotireoze. Pretpostavlja se da su i autoprotutijela i citotoksični limfociti T (CTL) specifični za stanice štitnjače su odgovorni za gubitak tireocita. Preuzeto: Stassi i De Maria, 2002.

5.2 Centralna hipotireoza (sekundarna i tercijarna)

Centralna hipotireoza uzrokovana je manjkom ili TSH (sekundarna hipotireoza) ili TRH (tercijarna hipotireoza). Uzroci centralne hipotireoze u djece su najčešće adenomi hipofize, kraniofaringeomi te kirurški zahvati i zračenje upravo zbog adenoma hipofize i kraniofaringeoma. Sekundarnu i tercijarnu hipotireozu kod djece mogu uzrokovati i germinomi, gliomi, meningeomi i kordomi. (11)

5.3 Klinička slika

Simptomi hipotireoze mogu biti suptilni, čak i u pacijenata koji u laboratorijskim nalazima imaju dokazanu tešku hipotireozu. Prilikom uzimanja anamneze potrebno je ispitati obrasce spavanja, rast, pojavu puberteta, menarhe, podnošenje topline odnosno hladnoće, funkciju probave te školski uspjeh. U fizikalnom pregledu uz palpaciju štitnjače potrebno je procijeniti mišićnu jakost te duboke tetivne reflekse. Kronični autoimuni tireoiditis može biti inicijalna prezentacija sindroma višežljezdanog zatajenja te zbog toga može ukazivati na istovremeno postojanje ostalih autoimunih bolesti poput DM1, Addisonove bolesti i perniciozne anemije. (7) Kod djece sa hipotireozom prva i najčešća manifestacija jest usporen rast. Usporenje rasta može nastati polako i podmuklo, a javlja se nekoliko godina prije ostalih simptoma. (17) S obzirom na to da je sazrijevanje kostiju usporeno, koštana dob je manja od kronološke dobi djeteta. Pojavom hipotireoze usporava se ili zaustavlja koštani razvoj pa prema tome koštana dob pacijenta može ukazati na to s koliko se godina hipotireoza javila. (18)

Pojava puberteta odgođena je u većine adolescenata sa hipotireozom. U nekim slučajevima, kod djece sa primarnom hipotireozom može doći do preuranjenog puberteta koji je karakteriziran razvojem dojki, vaginalnim krvarenjem kod djevojčica i uvećanjem testisa kod dječaka. Razine FSH mogu biti blago povišene s obzirom na referentne vrijednosti za određenu

dob. U takvim slučajevima koštana dob može biti normalna zahvaljujući proizvodnji steroidnih hormona. Vrlo rijetko može doći i do pojave galaktoreje zbog hiperprolaktinemije koja je povezana s hipotireozom. (19)

Od ostalih simptoma mogu se javiti tromost, letargija, intolerancija hladnoće, konstipacija, suha koža, lomljiva kosa, natečenost lica i bolovi u mišićima. Ako uzrok hipotireoze leži u hipotalamusu ili hipofizi mogu se pojaviti glavobolje, smetnje s vidom i poremećaji ostalih hormona koje izlučuje hipofiza. (19)

U fizikalnom statusu najčešće se palpira difuzno uvećana štitnjača, iako u nekim slučajevima štitnjača može biti normalne veličine, odnosno nepalpabilna. Nadalje, fizikalnim pregledom mogu se uočiti nizak rast, prekomjerna tjelesna težina (koja je rezultat retencije tekućine), napuhnuto lice, bradikardija, pseudohipertrofija mišića te oslabljeni duboki tetivni refleksi. Auskultacijom srca i pluća moguće je naći perikardijalni i pleuralni izljev. Prema tome, pojavom neobjašnjivog perikardijalnog odnosno pleuralnog izljeva, diferencijalnodijagnostički treba uzeti u obzir hipotireozu. (20)

5.4 Dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze hipotireoze osim anamneze i fizikalnog pregleda potrebne su laboratorijske pretrage. Slikovne metode uglavnom nisu potrebne za evaluaciju hipotireoze.

Kod pacijenata sa sumnjom na primarnu hipotireozu potrebno je izmjeriti serumsku koncentraciju TSH i FT4. Povišene razine TSH i snižene razine FT4 upućuju na potvrdu dijagnoze. Uobičajeno je da je koncentracija T3 (i FT3) kod većine pacijenata normalna. Kod subkliničke hipotireoze tipičan je nalaz povišene koncentracije TSH uz normalne koncentracije FT4. Takvi pacijenti zahtjevaju praćenje kako bi se pravovremeno moglo procijeniti hoće li subklinički oblik prijeći u klinički. (19)

Pacijenti sa centralnom hipotireozom imaju sniženu ili normalnu koncentraciju TSH i sniženu koncentraciju FT4. U slučaju rezistencije na hormone štitnjače, razine FT4 i FT3 su povišene, a TSH može biti normalan ili blago povišen. (7)

5.5 Terapija

Nakon što je hipotireoza potvrđena klinički i laboratorijski potrebno je uvesti supstitucijsku terapiju levotiroksinom. Cilj liječenja je povratiti normalan rast i razvoj djeteta i ukloniti popratne simptome hipotireoze. Kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom odluka o uvođenju terapije ovisi o razini TSH. Ako je razina TSH >10 mU/L generalno mišljenje je da je potrebno uvesti terapiju. Prilikom blagog povišenja TSH, između 6 i 10mU/L, terapija se uvodi ako su prisutni klinički znakovi poput usporenja rasta, strume, pozitivnih antitireoidnih protutijela i metaboličkih komplikacija poput dislipidemije. Dopršetkom rasta i puberteta terapija levotiroksinom se ukida i reevaluira se funkcija štitnjače. No, bez obzira na to, takvi pacijenti se periodično trebaju kontrolirati. Levotiroksin se daje per os, jednom dnevno, a doza ovisi o dobi i kilaži djeteta. Za djecu od 1 do 3 godina doza je 4-6 mcg/kg, za djecu od 3 do 10 godina 3-5 mcg/kg i u dobi od 10 do 16 godina daje se 2-4 mcg/kg. (19) 6 tjedana nakon uvođenja terapije potrebno je procijeniti funkciju štitnjače radi eventualne korekcije doze levotiroksina. (7)

6 HIPERTIREOZA

Pojmovi hipertireoze i tireotoksikoze vrlo se često koriste kao sinonimi. Strogo gledajući, pojam hipertireoze opisuje stanje prevelike proizvodnje hormona štitnjače, dok tireotoksikoza označava kliničke i biokemijske manifestacije viška hormona štitne žlijezde. U podlozi većine slučajeva tireotoksikoze leži hipertireoza, naročito kod djece. (21) Manifestacije tireotoksikoze

u smislu ubrzanog metabolizma svih tkiva vrlo je rijetko stanje dječje dobi, a kada se pojavi, u 95% slučajeva uzrok je Gravesova bolest. (22) Hipertireoza se javlja u približno 1:5000 djece i adolescenata. (23) Hiperfunkcija folikularnih stanica štitnjače može biti autonomna ili posredovana tvarima koje stimuliraju TSH receptore, poput antitijela. Autonomna hiperfunkcija folikularnih stanica u dječjoj dobi rijetka je pojava, a uzrokovana je toksičnim adenomom, familijarnom neautoimunom hipertireozom, karcinomom te hipertireozom u McCune-Albrightovom sindromu. Glavnina dječjih hipertireoza uzrokovana je Gravesovom bolešću, odnosno hiperfunkcijom folikularnih stanica zbog stimulacije TSH receptora autoantitijelima. (7)

6.1 Gravesova bolest

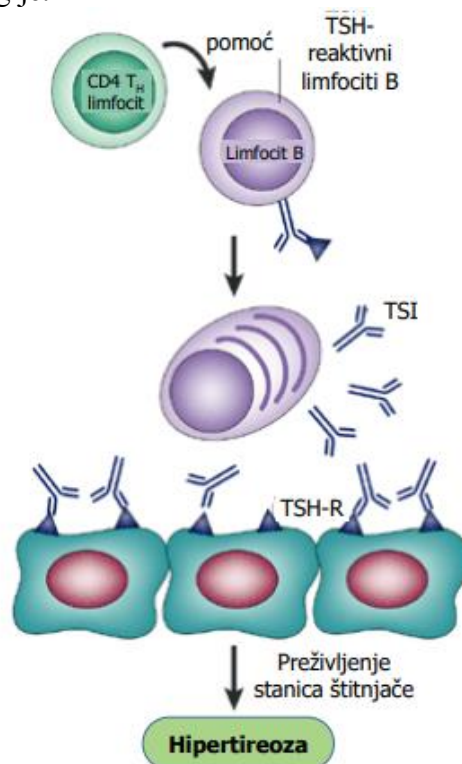
Gravesova bolest je autoimuna bolest štitnjače. Klinički je uz hiperfunkciju štitnjače obilježena gušom, infiltrativnom oftalmopatijom i pretibijalnim miksedomom. Pozitivna obiteljska anamneza prisutna je u otprilike 60% pacijenata. Uzrokovana je TSH- receptor stimulirajućim autoantitijelima. (24) Navedena autoantitijela pripadaju skupini IgG protutijela. Ona se vežu na ekstracelularnu domenu TSH receptora i na taj način stimuliraju funkciju i rast folikularnih stanica. Osim stimulirajućih autoantitijela, postoje i autoantitijela koja inhibiraju i zaustavljaju funkciju i rast folikularnih stanica.

Prema tome, klinička prezentacija pacijenta ovisit će u ukupnom djelovanju stimulirajućih i inhibirajućih autoantitijela na TSH receptor. (25) Najveći izvor autoantitijela su intratireoidni limfociti, iako ista autoantitijela sintetiziraju i limfociti koji se nalaze u slezeni, limfnim čvorovima, koštanoj srži i perifernoj krvi. (26)

Točan okidač i mehanizam sinteze TSH-receptor stimulirajućih autoantitijela nije poznat, no postoji nekoliko hipoteza. U pacijenata sa Gravesovom bolešću, primjećen je povišen titar

protutijela na neke od serotipova bakterije *Yersinia enterocolitica*. Prema tome, uz genetsku podložnost, infekcija određenim serotipovima smatra se mogućim faktorom i okidačem autoimunog odgovora domaćina. (27)

Većina djece i adolescenata koja boluju od Gravesove bolesti prezentiraju se klasičnim simptomima i znakovima. (24) Vrlo često, prve znakove primjećuju profesori u školama, gdje se primijete promjene u ponašanju i školskom uspjehu. Nesanica, nemiran san, nikturija su vrlo često povezane sa lakim umaranjem i teškoćama s koncentracijom tijekom dana. Ostali simptomi koji se mogu pojaviti su palpitacije, učestale stolice, pojačano znojenje, nepodnošenje topline. (28) U djece koja obole između treće i četvrte godine života mogu se pojaviti kronični proljevi, prolazne poteškoće sa govorom, mentalna retardacija, kraniosinostoze. (29) Simptomi u hipertireozu koja se javlja zbog Gravesove bolesti, teži su od onih koji se javljaju u hipertireozama ostale etiologije.



Slika 5: Mehanizmi koji dovode do hipertireoze uzrokovane Gravesovom bolešću. U Gravesovoj bolesti, aktivirani CD4⁺ limfociti T induciraju limfocite B na lučenje tireoidna stimulirajuća protutijela (TSI) protiv receptora za tireoidni stimulirajući hormon (TSH-R) što dovodi do nekontrolirane proizvodnje hormona štitnjače i hipertireoze. Preuzeto: Stassi i De Maria, 2002.

Oftalmološke abnormalnosti prisutne su u više od polovice svih pacijenata. (7) Patogeneza infiltracijske oftalmopatije, odgovorne za egzoftalmus nije jasna, ali može biti uzrokovana imunoglobulinima usmjerenim na specifične antigene okulomotornih mišića i fibroblasta orbite. Oftalmopatija se često poboljšava ili pogoršava neovisno o kliničkom tijeku hipertireoze. (30) Guša je prisutna u svih pacijenata, pa tako u onih pacijenata sa prisutnom hipertireozom, a odsutnom gušom sumnja se na to da u podlozi nije Gravesova bolest i potrebno je tragati za drugim mogućim uzrocima hipertireoze. Prilikom fizikalnog pregleda tipičan je nalaz palpabilna štitnjače koja je simetrično uvećana, glatka i mekana. (7) Istovremeno sa Gravesovom bolesti, kod djece je moguća pojava i ostalih bolesti poput Hashimoto tireoiditisa, vitiliga, eritematoznog lupusa, reumatoidnog artritisa, Addisonove bolesti, o inzulinu ovisan dijabetes, miastenija gravis i perniciozna anemija. (22)

6.2 Klinička slika

Mnogi simptomi hipertireoze/Gravesove bolesti u dječjoj dobi i adolescenciji su vrlo slični onima u odrasloj dobi. Njihova pojava je često podmukla i postepena, pa se tako dijagnoza nekada može postaviti i nekoliko mjeseci ili godina nakon pojave prvih simptoma. Hipertireoza u dječjoj dobi ima značajan utjecaj na rast i pubertetski razvoj. (31) Tipični simptomi koji se javljaju su tahikardija zbog povećane potrebe periferije za kisikom, visok krvni tlak, nemogućnost dobivanja na kilaži ili mršavljenje unatoč povećanom apetitu, učestale stolice, proljev, egzoftalmus. Od neuroloških manifestacija moguća je pojava tremora, ataksije i koreje, tetivni refleksi su hiperaktivni, a u djece mlađe od 4 godine dolazi do neurorazvojnog zaostajanja. (32) Djeca s hipertireozom sklonija su promjenama raspoloženja i češća je pojava poteškoća u ponašanju. (33) Hiperaktivnost, poremećaji sna, promjene osobnosti, anksioznost, depresija, manija i psihoza su također neki od simptoma kojima se može prezentirati dijete s hipertireozom. (34) Hormoni štitnjače stimuliraju resorpciju kosti, a rezultat povišenih

serumskih koncentracija tiroidnih hormona su povećana poroznost kortikalne kosti i smanjenje volumena trabekularne kosti. Povišena resorpcija kostiju dovodi do podizanja razine serumskog kalcija, posljedično tome se inhibira sekrecija paratireoidnog hormona te je time onemogućena konverzija kalcidiola u kalcitriol. To je razlog zbog kojeg kod pacijenata sa kroničnom hipertireozom dolazi do osteoporoze i povećanog rizika od fraktura kostiju. (35) Zbog ubrzanog sazrijevanja epifiza dolazi do ubrzanja rasta. Ono je obično suptilno i ovisi o vremenu postavljanja dijagnoze. Primjerice u djeteta koje pati od hipertireoze od jedne do dvije godine može doći do pomaka tjelesne visine sa 50. na 75. percentilu. Utjecaj na rast može biti veći što je hipertireoza prisutna ranije u djetinjstvu. Pravovremenim uvođenjem antitireoidne terapije rast u visinu i koštana dob prate normalnu krivulju koja odgovara dobi djeteta. (36)

Kod najvećeg broja pacijenata sa Gravesovom bolešću pojavljuju se oftalmopatija i guša te na taj način pomažu u razlikovanju ovog entiteta od ostalih uzroka hipertireoze. Nalaz egzoftalmusa i disfunkcije okularnih mišića u djeteta sa tireotoksikozom gotovo uvijek ukazuje na etiologiju Gravesove bolesti. Također, u one djece sa hipertireozom kod kojih je prisutna guša, a nemaju znakova oftalmopatije, Gravesova bolest jest najvjerojatniji uzrok. Oftalmopatiju karakterizira upala ekstraokularnih mišića te upala periorbitalnog masnog i vezivnog tkiva. Upala dovodi do egzoftalmusa, pogoršanja funkcije mišića i periorbitalnog edema. Takvi pacijenti žale se na pojavu suhoće i boli oka, a zbog disfunkcije mišića dolazi do pojave dvoslika. (37) Klinička slika oftalmopatije u djece uglavnom je blaža nego u odraslih, a u slučaju pojave oftalmopatije u predpubertetskom razdoblju, klinički nalaz na oku biti će blaži od onog kod djece u postpubertetskom periodu. (38)

Difuzna guša prisutna je u većine djece. Palpacijom se dobije nalaz uvećane, mekane i glatke štitnjače, bez palpabilnih čvorova. Ako je guša velika, može uzrokovati disfagiju i dispneju zbog kompresije na ezofagus i traheju. Auskultacijom štitnjače može se čuti pojačani vaskularni šum. (39) U slučaju nalaza uvećanog solitarnog čvora, pobuđuje se sumnja na postojanje toksičnog adenoma, a nalaz multiplih uvećanih čvorova sugerira postavljanje dijagnoze toksične multinodularne guše. Takva djeca trebaju biti podvrgnuta daljnjim slikovnim dijagnostičkim metodama poput ultrazvuka i scintigrafije štitnjače. (36)



Slika 6: Prikaz djeteta sa egzoftalmusom (preuzeto s interneta)

6.3 Laboratorijski nalazi

Dijagnoza se temelji na anamnezi, fizikalnom pregledu i laboratorijskim pretragama. Postavljanjem kliničke sumnje na hipertireozu, potrebno je izmjeriti serumske razine TSH, FT4 i T3. (40) Tipičan nalaz su povišeni FT4 i FT3 uz suprimirani TSH. Nakon laboratorijske potvrde, sljedeći korak je utvrđivanje etiologije hipertireoze. U tome pomažu fizikalni pregled, mjerenje titra protutijela i scintigrafija štitnjače. Mjerenjem titra TSH-receptor antitijela

potvrđuje se dijagnoza Gravesove bolesti (41) U slučaju nedetektabilnih autoantitijela, dijagnoza se može postaviti pomoću scintigrafije štitnjače i to dobivanjem nalaza koji pokazuje difuzno povećanu akumulaciju joda u 24-satnom mjerenju.

6.4 Prognoza i terapija

Terapija Gravesove bolesti kod djece i adolescenata može se provesti na tri načina; antitireoidnim lijekovima, radioaktivnim jodom ili tireoidektomijom. Izbor terapije jest individualan i ovisi o benefitima i posljedicama terapije. Neovisno o modalitetu terapije, svi pacijenti zahtijevaju doživotno praćenje.

Kao inicijalnu terapiju, većina pedijatara preporuča antitireoidne lijekove, s ciljem uvođenja pacijenta u remisiju. Nakon ukidanja terapije očekuje se da pacijent ostane eutireoidan. Terapija radioaktivnim jodom koristi se kod onih pacijenata koje se ne uspije uvesti u trajnu remisiju farmakološkim metodama, ili kod onih kod kojih se jave teške nuspojave na lijekove. Radioaktivni jod se kao inicijalna terapija smije koristiti kod djece koja su starija od 10 godina. (42) Kirurška metoda liječenja osigurava najbrže rješavanje hipertireoze i uklanja mogući rizik izlaganja radijaciji. Pacijenti liječeni kirurškom metodom zahtijevaju doživotnu supstitucijsku hormonsku terapiju.

Većina djece i adolescenata zadovoljavajuće odgovara na terapiju antitireoidnim lijekovima. Njih 87 do 100% prelazi u eutireoidno stanje nakon nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci od početka primjene lijekova. (43) U terapiji je preporučan metimazol i to u dozi od 0,25 do 1 mg/kg/dan. Propiltiouracil u dozama od 5 do 10 mg/kg/dan je jednako efektivan, no zbog češćih i težih nuspojava uključujući i hepatotoksičnost, preferira se terapija metimazolom. (44) Pacijentima kod kojih se javljaju simptomi prekomjerne adrenergičke aktivacije, poput palpitacija i tremora, u terapiju se mogu uvesti beta-blokatori. (54) Lijek izbora je atenolol koji

je povoljan zbog svoje kardioselektivnosti te nosi manji rizik od utjecaja na bronhospazam u usporedbi sa drugim lijekovima iz ove skupine. Tipična doza atenolola je 1 do 2 mg/kg/dan. (45)

Nakon primijenjene farmakološke terapije, stopa remisije (definirana kao stanje eutireoze koje traje barem 12 mjeseci nakon ukidanja terapije) hipertireoze u djece i adolescenata varira između 25 i 65% u različitim studijama. (46, 47) Ako dođe do relapsa bolesti, on se događa uglavnom oko godine dana nakon postizanja remisije. (48.) Djeca kod kojih se pojavi relaps mogu se liječiti ponovno jednom od tri opcija. Dakle, ili ponavljanje farmakološke terapije ili prelazak na radioaktivni jod odnosno kirurški zahvat. Izbor terapije, u ovom slučaju, obično ovisi o željama roditelja. Mlađi pacijenti ili oni koji su već liječeni metimazolom neki kraći vremenski period ponovno kreću s istom terapijom. (45)

Terapija radioaktivnim jodom ne provodi se u djece mlađe od 5 godina. U dobi između 5 i 10 godina života moguće je provođenje terapije, no ukupne doze joda moraju biti ograničene, iz razloga što je u toj dobi štitnjača osobito osjetljiva na zračenje pa se tako teoretski kod pacijenta povećava rizik za pojavu karcinoma štitnjače nakon izlaganja zračenju. Kod djece sa izrazito velikom gušom, kirurški zahvat se smatra efektivnijom metodom nego radioaktivni jod.

Kirurški zahvat izvodi se u vidu subtotalne tireoidektomije. On se u djece izvodi kao sekundarna terapijska opcija. U slučaju da je liječenje farmakološkim metodama bilo neuspješno ili je došlo do težih nuspojava, roditelji kao drugu terapijsku liniju preferiraju kirurški zahvat nad radioaktivnom terapijom. Tireoidektomija se preporuča kod djece mlađe od 5 godina, kojoj je potrebna definitivna terapija. (49)

Ako je planiran kirurški zahvat, preoperativno se u terapiju uvode antitireoidni lijekovi, beta blokator i anorganski jod. Pokazalo se da uzimanje joda preoperativno smanjuje protok krvi kroz štitnjaču i samim time reducira gubitak krvi tijekom operacije. U tu svrhu koristi se

Lugolova otopina, u dozi od 1 kapi, per os, tri puta dnevno, tijekom 7-10 dana prije zahvata. Beta blokator, atenolol, u dozi od 1-2 mg/kg/dan, koristi se isto tako 7-10 dana prije zahvata i to u svrhu redukcije adrenergičkih simptoma.

6.5 Ostali uzroci hipertireoze

Iako je za hipertireozu djece i adolescenata u najvećem broju slučajeva odgovorna Gravesova bolest, postoje i drugi, rjeđi, uzroci. Autoimuni tireoiditis (Hashimoto), subakutni granulomatozni tireoiditis (de Quervainova bolest), solitarni toksični čvor, toksična multinodularna guša, adenom hipofize, hipertireoza inducirana jodom, trauma vrata ili radijacija su neka od rjeđih stanja koja dovode do hipertireoze u dječjoj dobi. Terapija navedenih stanja provodi se vrlo slično kao i kod odraslih uz iznimku djece sa nodularnom gušom koju se češće se podvrgava kirurškoj terapiji nego zračenju radioaktivnim jodom.

7 TUMORI ŠTITNJAČE

Tumori štitne žlijezde nisu česta pojava u dječjoj dobi, ali na njih treba posumnjati uvijek kada se fizikalnim pregledom nađe solitarni čvor, posebice ako se konzistencijom razlikuje od ostalog tiroidnog tkiva. (2) Solitarni čvorovi imaju 18 do 21% prevalenciju maligniteta. Nadalje, pronalazak solitarnog čvora fizikalnim pregledom označava šanse od 50% da će se ultrazvučnim pregledom naći multipli čvorovi. (50) Karcinom štitnjače treći je po redu solidnih tumora dječje dobi. Štitnjača je najčešće sjelo sekundarnih neoplazma kod one djece koja se liječe radioterapijom zbog neke druge maligne bolesti. (51) Rizični faktori za razvoj tiroidnih nodula uključuju ženski spol, pubertetsku dob, pozitivnu obiteljsku anamnezu na bolesti štitnjače, prethodna bolest štitnjače, prethodno izlaganje zračenju. (52)

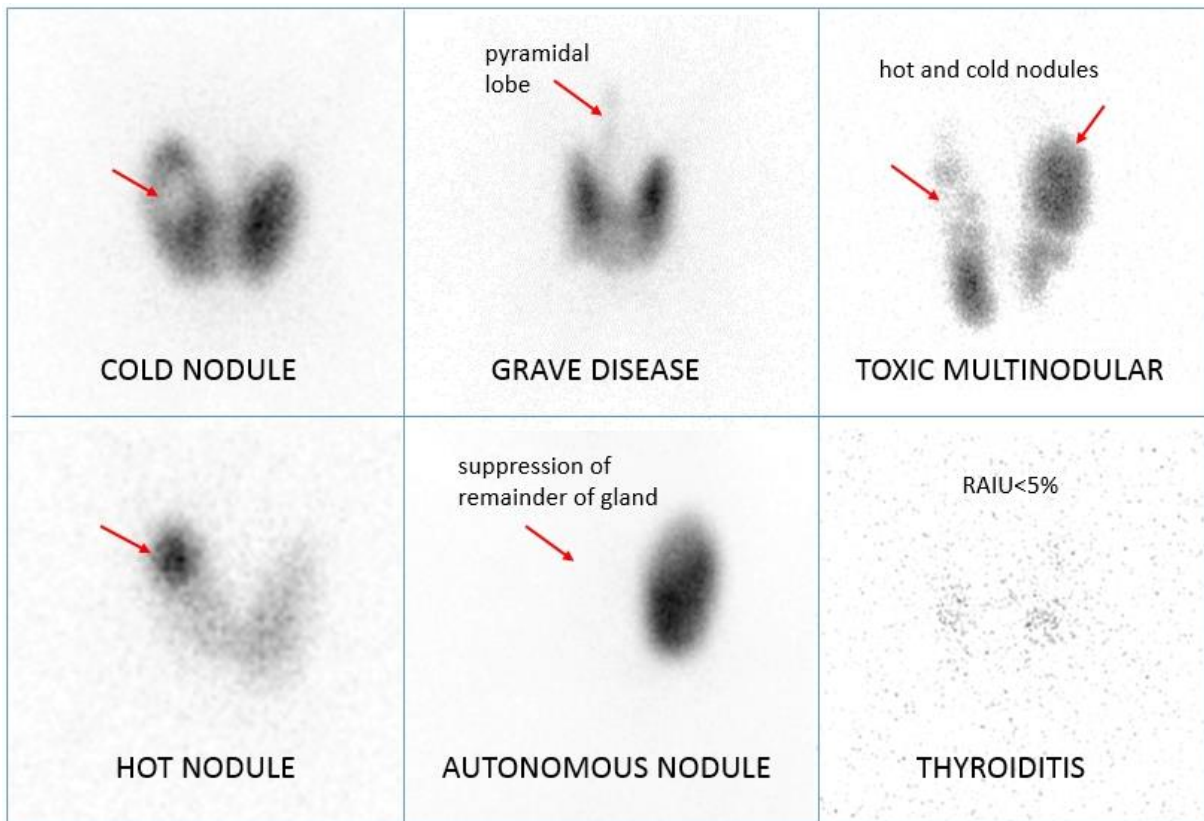
7.1 Klinička slika

Najčešće je prvi znak bolesti pojava bezbolnog čvora tvrde konzistencije na vratu, a uz to su obično povećani i cervikalni limfni čvorovi. Ponekad prvi znak bolesti mogu biti metastaze u plućima koje se mogu zamijeniti s milijarnom tuberkulozom ili s histoplazmozom. (2) Djeca se mogu žaliti na poteškoće sa gutanjem i promuklost. Osjetljivost na palpaciju može upućivati na upalni proces ili hemoragiju. Tvrdoća čvora i fiksacija za okolno tkivo sugeriraju da se radi o malignom procesu. Do 90% djece sa karcinomom štitnjače prezentira se cervikalnom limfadenopatijom, a u nekih pacijenata jedini simptom karcinoma štitnjače može biti cervikalna limfadenopatija. Stoga je kod pacijenata sa neobjašnjivim uvećanjem limfnih čvorova na vratu potrebno napraviti pretrage štitnjače. (7) Karcinom ne utječe na okolno zdravo tkivo štitnjače pa zbog toga u većine pacijenata održana uredna tireoidna funkcija. (53)

7.2 Dijagnoza

U pacijenata kod kojih se pronađe tiroidni čvor, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu u kojoj će se ispitati izlaganje zračenju te iscrpna obiteljska anamneza. Laboratorijske pretrage uključuju mjerenje serumskih razina TSH, FT4, T3, kalcitonina, tireoglobulina, tireoidnih protutijela. Ultrazvukom štitnjače mogu se prikazati nepalpalabilni čvorovi, uz one koji su se palpirali fizikalnim pregledom i odrediti radi li se o solidnim ili cističnim tvorbama. U slučaju nalaza solidnih tvorbi vjerojatnost da se radi o malignom procesu iznosi 30 do 50%. Isključivo cistične formacije su rijetko kada maligne. (7) Scintigrafijom štitne žlijezde vidi se hladna zona, a za

definitivnu dijagnozu potrebna je biopsija čvora. Histološki se najčešće otkriva papilarni, rjeđe folikularni, a vrlo rijetko medularni i nediferencirani karcinom. (2)



Slika 7: Različiti nalazi scintigrafije ovisno o etiologiji poremećaja (preuzeto s interneta)

7.3 Terapija

Terapija je kirurška, a po potrebi se nakon toga u terapijske svrhe primjenjuje radioaktivni jod. S izuzetkom nediferenciranih karcinoma, u ostalim oblicima prognoza bolesti je dobra. (2)

One čvorove kojima je aspiracijskom citologijom dokazano da su benigni potrebno je pratiti povremenim fizikalnim pregledima i ultrazvukom vrata. U slučaju uvećanja čvora, potrebno je ponoviti aspiracijsku punkciju i čvor ukloniti kirurški. (7)

8 RASPRAVA

Glavna funkcija štitne žlijezde jest da iz joda i aminokiselina sintetizira hormone, trijodtironin - T3 i tiroksin - T4. Važan je učinak hormona štitnjače poticanje rasta i razvoja mozga za vrijeme fetalnog života i prvih nekoliko godina života. Sve reakcije potrebne za sintezu i otpuštanje tireoidnih hormona pod nadzorom su TSH, kojeg luči hipofiza. Lučenje TSH kontrolira negativna povratna sprega. Povećane razine T3 i T4 koče sintezu i otpuštanje TSH, dok ih smanjene razine potiču. Dva osnovna poremećaja u funkcioniranju štitne žlijezde mogu se podijeliti na hipertireozu i hipotireozu. Hipotireoza jest smanjena funkcija štitnjače odnosno izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Pojam hipertireoze opisuje stanje prevelike proizvodnje hormona štitnjače. Konatalna hipotireoza se može javiti sporadično ili familijarno, sa strumom ili bez nje. Oko 80% do 90% slučajeva primarne konatalne hipotireoze javlja se zbog razvojnih anomalija poput ektopične štitnjače ili atireoze. Studije su pokazale da se klinička dijagnoza hipotireoze postavlja prekasno, iz toga razloga u velikom broju zemalja uveden je novorođenački probir na konatalnu hipotireozu. U hipotireoidne novorođenčadi terapija se započinje odmah, punom dozom L-tiroksina. Najučestaliji uzrok stečene hipotireoze je kronični autoimuni tireoiditis. Razlikuju se dva tipa kroničnog autoimunog tireoiditisa, klasični Hashimoto tireoiditis te atrofični tireoiditis. Oba tipa karakterizirana su infiltracijom štitne žlijezde limfocitima te stvaranjem limfocitnih germinativnih centara, destrukcijom epitelnih stanica i visokim serumskim razinama antitireoidnih protutijela. Kod djece sa hipotireozom prva i najčešća manifestacija jest usporen rast. Nakon što je hipotireoza potvrđena klinički i laboratorijski potrebno je uvesti supstitucijsku terapiju levotiroksinom. Hipertireoza se u novorođenčadi najčešće pojavljuje u ranoj neonatalnoj dobi zbog transplacentarnog prijenosa TSH-receptor stimulirajućih antitijela. Majke takve novorođenčadi imaju u anamnezi ili trenutno aktivnu ili prethodno potvrđenu Gravesovu bolest. Uz rano postavljanje dijagnoze i ranu, agresivnu terapiju propiltiouracilom, visoka stopa smrtnosti neonatusa sa Gravesovom

bolešću, pojava intelektualnog zaostajanja i razvoj kraniosinostoza postaju stvar prošlosti. Gravesova bolest je autoimuna bolest štitnjače. Klinički je uz hiperfunkciju štitnjače obilježena gušom, infiltrativnom oftalmopatijom i pretibijalnim miksedemom. Uzrokovana je TSH-receptor stimulirajućim autoantitijelima. Simptomi u hipertireozu koja se javlja zbog Gravesove bolesti, teži su od onih koji se javljaju u hipertireozama ostale etiologije. Hipertireoza u dječjoj dobi ima značajan utjecaj na rast i pubertetski razvoj. Tipični simptomi koji se javljaju su tahikardija zbog povećane potrebe periferije za kisikom, visok krvni tlak, nemogućnost dobivanja na kilaži ili mršavljenje unatoč povećanom apetitu, učestale stolice, proljev, egzoftalmus. Tipičan nalaz su povišeni FT4 i FT3 uz suprimirani TSH. Nakon laboratorijske potvrde, potrebno je utvrditi etiologiju hipertireoze. U tome pomažu fizikalni pregled, mjerenje titra protutijela i scintigrafija štitnjače. Terapija Gravesove bolesti kod djece i adolescenata može se provesti na tri načina; antitireoidnim lijekovima, radioaktivnim jodom ili tireoidektomijom. Iako je za hipertireozu djece i adolescenata u najvećem broju slučajeva odgovorna Gravesova bolest, postoje i drugi, rjeđi, uzroci. Tumori štitne žlijezde nisu česta pojava u dječjoj dobi, ali na njih treba posumnjati uvijek kada se fizikalnim pregledom nađe solitarni čvor, posebice ako se konzistencijom razlikuje od ostalog tiroidnog tkiva. Najčešće je prvi znak bolesti pojava bezbolnog čvora tvrde konzistencije na vratu. Terapija je kirurška, a po potrebi u nastavku terapije koristi se radioaktivni jod. Neovisno koja je etiologija bolesti štitnjače, iznimno je važno pravovremeno uvođenje terapije kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenta i kako bi se osigurao normalan daljnji rast i razvoj.

9 ZAKLJUČAK

Poremećaji rada štitne žlijezde u djece i adolescenata očituju se pojačanom ili smanjenom sekrecijom hormona iz folikularnih stanica. Hormoni štitnjače, T3 i T4, snažno potiču metaboličke procese organizma, pa će tako u slučaju smanjenog lučenja hormona doći do usporenja bazalnog metabolizma, a kod povećanog lučenja hormona dolazi do ubrzanja bazalnog metabolizma. Zbog posljedica na neurološki i intelektualni razvoj koje mogu ostaviti neliječene i neprepoznate hipotireoza i hipertireoza bitno je na vrijeme postaviti dijagnozu bolesti i što prije započeti sa odgovarajućom terapijom i praćenjem pacijenta.

10 SAŽETAK

Štitnjača je endokrina žlijezda sastavljena od dva režnja koji su međusobno povezani istmusom. Hormoni štitnjače su trijodtironin i tetrajodtironin. Otpuštanje tireoidnih hormona pod nadzorom je hipofize i njenog hormona TSH. Hipotireoza jest smanjena funkcija štitnjače. Pojam hipertireoze opisuje stanje prevelike proizvodnje hormona štitnjače.

Konatalna hipotireoza se može javiti sporadično ili familijarno. Dijagnoza hipotireoze postavljala se prekasno, pa je iz toga razloga u velikom broju zemalja uveden novorođenački probir na konatalnu hipotireozu. Terapija se započinje odmah sa punom dozom L-tiroksina. Najučestaliji uzrok stečene hipotireoze je kronični autoimuni tireoiditis (Hashimoto ili atrofični). Kod djece sa hipotireozom prva i najčešća manifestacija jest usporen rast, te je potrebno uvesti supstitucijska terapija levotiroksinom.

Hipertireoza se u novorođenčadi najčešće pojavljuje zbog transplacentarnog prijenosa majčinih TSH-receptor stimulirajućih antitijela. Uz rano postavljanje dijagnoze potrebna je i rana terapija propiltiouracilom. Gravesova bolest je autoimuna bolest štitnjače, a uzrokovana je TSH-receptor stimulirajućim autoantitijelima. Hipertireoza u dječjoj dobi ima značajan utjecaj na rast i pubertetski razvoj. Terapija Gravesove bolesti djece i adolescenata provodi se antitireoidnim lijekovima, radioaktivnim jodom ili tireoidektomijom.

Tumori štitne žlijezde nisu česta pojava u dječjoj dobi, ali na njih treba posumnjati uvijek kada se fizikalnim pregledom nađe solitarni čvor. Terapija je kirurška, a po potrebi se nakon toga u terapijske svrhe primjenjuje radioaktivni jod.

Ključne riječi: hipotireoza, hipertireoza, Gravesova bolest

11 SUMMARY

The thyroid gland is an endocrine gland composed of two lobes which are connected by the isthmus. Thyroid hormones are triiodothyronine and tetraiodothyronine. Thyroid gland is under the control of the pituitary gland and its hormone TSH. Hypothyroidism describes decreased thyroid function and term hyperthyroidism describes a condition of excessive production of thyroid hormones.

Conatal hypothyroidism may occur sporadically or familiarly. Usually the diagnosis of hypothyroidism was made too late, and for this reason, neonatal screening for congenital hypothyroidism was introduced in a large number of countries. Therapy is started immediately with a full dose of L-thyroxine. The most common cause of acquired hypothyroidism is chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's or atrophic). In children with hypothyroidism, the first and most common manifestation is growth retardation. It is treated with levothyroxine substitution therapy.

Hyperthyroidism most commonly occurs in the newborn due to transplacental transmission of maternal TSH-receptor stimulating antibodies. In addition to early diagnosis, early propylthiouracil therapy is required. Graves' disease is an autoimmune disease of the thyroid gland caused by TSH-receptor stimulating autoantibodies. Hyperthyroidism in childhood has a significant impact on growth and pubertal development. Therapy for Graves' disease in children and adolescents are antithyroid drugs, radioactive iodine, or thyroidectomy.

Thyroid tumors are not common condition in children and adolescents, but should be suspected whenever a physical examination reveals a solitary nodule. The therapy is surgical, and if necessary, radioactive iodine is then used for therapeutic purposes.

12 LITERATURA

1. Guyton Arthur C., Hall John E. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb; 2012. 907-919.
2. Mardešić Duško i suradnici. Pedijatrija. 8.izdanje. Školska knjiga. Zagreb; 2016. 602-608.
3. MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Internet]. [ažurirano 18.12.2014. ; citirano 13.5.2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace>
4. Van Vilet G. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The Thyroid: A fundamental and Clinical Text. New York: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:1029-1047.
5. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25(5):722-746.
6. Van Villet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol* 2004; 9(1)75-85.
7. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology: Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders. 5th edition. Informa Healthcare. London; 2007. 391-469.
8. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J pediatr* 2005; 147(6):775-780.
9. Luton D, Legac I, Vuillard E, et al. Management od Graves disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6093-6098.
10. Vrhovac Božidar i suradnici. Interna Medicina. 3. izdanje. Naklada Ljevak. Zagreb; 2003. 1239-1253.

11. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
12. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000; 83:207-210
13. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107., Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:315-337., viii.
14. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkins disease. *Cancer* 1984; 53:878-883.
15. Edwards CW, Kelly TM, Ellwien G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med* 1983; 143:1890-1893.
16. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333:1688-1694.
17. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):33.
18. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*. 1988;318(10):599.
19. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. U: UpToDate, Hoppin AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 25.5.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
20. Martinez-Soto T, Deal C, Stephure D, Trussell R, Boutin C, Djemli A, Ho J. Pericardial effusion in severe hypothyroidism in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(11):1165.
21. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. U: UpToDate, Hoppin AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 26.5.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>

22. Hayles AB, Zimmerman D. Graves disease in childhood. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *Werners The Thyroid*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1986: 1412-1428.
23. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr*. 1977;91(2):313.
24. Clayton GW. Thyrotoxicosis in children. In: Kaplan SA, ed. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:110-117.
25. Weetman AP, Yateman ME, Ealey PA, et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. *J Clin Invest* 1990; 86:723.
26. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocrin Rev* 1998; 9:106.
27. Weiss M, Ingbar SH, Windblad S, et al. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. *Science* 1983; 219:131.
28. Segni M, Gorman CA. The aftermath of childhood hyperthyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(supp 5):1277.
29. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, et al. Special feature of Graves disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9:871.
30. MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Internet]. [ažurirano: 18.12.2014.; citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipertireoza>
31. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997;7(5):755.

32. Seeherunvong T, Diamantopoulos S, Berkovitz GD. A nine year old girl with thyrotoxicosis, ataxia, and chorea. *Brain Dev.* 2007;29(10):660., Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid.* 1999;9(9):871.
33. Loomba-Albrecht LA, Bremer AA, Styne DM, Glaser NS. High frequency of cardiac and behavioral complaints as presenting symptoms of hyperthyroidism in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(3-4):209.
34. Zader SJ, Williams E, Buryk MA. *Pediatrics. Mental Health Conditions and Hyperthyroidism.* 2019;144(5).
35. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid.* 1994;4(3):319.
36. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. U: UpToDate, Hoppin AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 26.5.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
37. Chan W, Wong GW, Fan DS, et al. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:740
38. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626., Holt H, Hunter DG, Smith J, Dagi LR. Pediatric Graves' ophthalmopathy: the pre- and postpubertal experience. *J AAPOS* 2008; 12:357
39. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626.
40. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21:593.

41. Diana T, Brown RS, Bossowski A, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease-a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1648.
42. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767.
43. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91:313.)
44. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3260.
45. LaFranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. U: UpToDate, Hoppin AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 26.5.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
46. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CG. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr* 1999; 88:937.
47. Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, et al. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr* 2005; 94:1583.
48. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3817
49. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.

50. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncogen* 1993; 4:25-52.
51. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141:259-277.
52. Langsteger W, Koltringer P, Wolf G, et al. The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1574-1553.
53. Winship T, Rosvoll RV. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20-year study. *Clin Proc Child Hosp DC* 1970; 26:327-349.
54. Birrell G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child* 2004; 89:745.

13 ŽIVOTOPIS

Nikolina Vrabac rođena je 20.12.1996. u Karlovcu. Nakon završetka Osnovne škole Grabrik, upisuje Karlovačku gimnaziju, prirodoslovno-matematički smjer, koju 2015. godine završava s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava 2021. godine.

Tijekom osnovne i srednje škole sudjeluje u natjecanjima iz povijesti Crvenog križa i pružanja prve pomoći. Rekreativno se bavi različitim sportovima. Tijekom fakulteta sudjeluje u radionicama u sklopu projekta „Teddy Bear Hospital“. Aktivno se služi engleskim jezikom, pasivno koristi ruski.