

# Tirotoksikoza u djece i adolescenata – dijagnostičke i terapijske dvojbe

Veselin Škrabić, Ivana Unić, Samira Bilalić, Roko Škrabić\*

*Tirotoksikoza je uzrokovana različitim čimbenicima, a manifestira se šarolikim kliničkim znakovima hipermetaboličkog stanja. Primjeren terapijski pristup ovisi o uzrocima bolesti i bolesnikovom stanju te zahtijeva brzu i pravilnu dijagnostičku obradu. Ovaj članak iznosi pregled liječenja tirotoksikoze zasnovano na klinički utemeljenim podacima, a donosi i pregled vlastitih iskustava u četrnaestgodišnjem razdoblju. Pregledom literature, posebno različitih smjernica i drugih publiciranih materijala, služeći se PubMed-om, izdvojili smo podatke koje iznosimo u kritičkom tonu. Iskustva u četrnaestgodišnjem liječenju djece i adolescenata s tirotoksikozom u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split usporedili smo s iskustvima drugih autora. Klinički opis uključuje početnu kliničku evaluaciju i dijagnostički pristup tirotoksikozi, uključujući subkliničku hipertireozu, Hashimotovu i Gravesovu bolest. Pristup Gravesovoj bolesti uključuje tirostatske lijekove, terapiju radioaktivnim jodom i operativno liječenje. U našoj ustanovi u četrnaestgodišnjem razdoblju pregledali smo 59-ero bolesnika s tirotoksikozom, Hashimotovu bolest imalo je 17/59 (28,8%) bolesnika, a Gravesovu bolest 41/59 (69,5%), dok je 1/59 (1,7%) imao rijetki nedostatak TBG-a (engl. Thyroxine Binding Globulin). Remisiju bolesti doživjelo je 12/41 (29,2%) bolesnika s Gravesovom bolešću, a relaps 4/12 (33,3%). Terapija radioaktivnim jodom primijenjena je u 3/41 (7,3%), a operacija u 13/41 (31,7%) bolesnika s Gravesovom bolešću. Doneseno je više preporuka i zaključaka na utemeljenim kliničkim podacima racionalnog, pouzdanog i optimalnog kliničkog pristupa oboljelima od tirotoksikoze. Odabir načina liječenja Gravesove bolesti složen je proces. Razgovor o prednostima i rizicima predloženih terapijskih mjera s bolesnikom i njegovim roditeljima je nužan. U našoj ustanovi preporuča se poticati roditelje bolesnika s Gravesovom bolešću koji imaju malu mogućnost za postizanje remisije na bržu odluku o definitivnom liječenju.*

**Ključne riječi:** tirotoksikoza; Gravesova bolest; Hashimotova bolest; antitiroidni agenti; tirodektomija; beta-iodoalanine

## UVOD

Tirotoksikoza je kliničko stanje nastalo samo kao rezultat djelovanja povišenih serumskih koncentracija hormona štitnjače. Hipertireoza se definira kao stanje povišene serumske koncentracije hormona štitnjače zbog njene povećane funkcije, povećanog stvaranja i lučenja hormona trijodtirozina (T3) i tiroksina (T4). Svaka hipertireoza znači i tirotoksikozu, dok svaka tirotoksikoza ne mora biti posljedica hipertireoze.

Primjeren terapijski pristup tirotoksikozi zahtijeva prethodnu ispravnu dijagnozu. Npr. operativno liječenje primjeren je izbor samo za neke oblike tirotoksikoze. Beta blokatori mogu se primijeniti gotovo u svim oblicima tirotoksikoze, dok su tirostatici (TS) korisni samo u nekim oblicima tirotoksikoze.

Tirotoksikoza može nastati: (1) ako je štitnjača neprimjerenom stimulirana čimbenicima rasta, (2) ako je autoimunim putem stimulirano stvaranje i otpuštanje hormona, (3) ako se zalihe stvorenih hormona štitnjače pasivno otpuštaju u prekomjernim količinama zbog upalnih, kemijskih ili mehaničkih podražaja, ili (4) ako dolazi do izlaganja hormonima štitnjače iz izvantiroidnih mjesta koji mogu biti endogeni (struma ovarija, metatatski karcinom štitnjače) ili egzogeni (1).

Kompenzirana hipertireoza (KH) najčešće je uzrokovana otpuštanjem prekomjernih količina hormona štitnjače, nalazi

---

\* KBC Split

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Veselin Škrabić, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno/Received: 24. 2. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2017.

mo snižene ili nemjerljive razine tirotrpnog hormona (TSH) uz uredne razine T3 i slobodnog T4 (sT4). KH se može očitovati blažim znakovima hipermetaboličkog stanja. Najčešći uzrok tirotoksikoze je Gravesova bolest (GB), Hashimotova bolest (HB), rijetko toksična multinodozna struma, toksični adenom (TA) i subakutni tiroiditis (SAT) (1).

Mehanizam tirotoksikoze u HB-u i SAT-u upala je tkiva štitnjače s otpuštanjem hormona u krvotok. Hormoni štitnjače djeluju na svaki organski sustav, povećavajući termogenezu i bazalni metabolizam, smanjujući sistemski vaskularni otpor. Djelovanje hormona se ostvaruje preko stanične akcije T3 koji se vezuje na nuklearni receptor, gdje djeluje kao transkripcijski faktor koji regulira izražaj više gena (1).

Simptomi tzv. dekompenzirane (snižen/nemjerljiv TSH, povišeni T4 i T3) i kompenzirane (snižen TSH, uredni T4 i T3) tirotoksikoze se razlikuju u intezitetu promjena bazalnog metabolizma, kardiovaskularne hemodinamike i neuropsihosocijalnih funkcija. Postoji umjerena povezanost između razine hormona štitnjače i kliničkih simptoma koji nastaju kao rezultat povišene adrenergičke stimulacije i posljedične tahikardije s anksioznošću. Simptomi mogu biti izraženiji u mlađih bolesnika i u onih s većom strumom (1, 2).

Incidencija hipertireoze je 8/1 000 000 na godinu za dob do 15. godine, te 1/1 000 000 na godinu za mlađe od četiri godine života. Djevojčice obolijevaju četiri do pet puta češće od dječaka. U mlađih od četiri godine života nema razlike u učestalosti među spolovima (3, 4).

Hipertireoza - GB posljedica je prisutnosti antitijela na TSH receptore (TRAb - *engl. Thyroid Receptor Antibodies*) uz posljedičnu hiperplaziju folikularnih stanica i hipersekreciju hormona. TRAb su pozitivni u više od 85% bolesnika (1, 3).

## KLINIČKA SLIKA TIROTOKSIKOZE

Obilježena je prisutnošću znakova hipermetaboličkog stanja koji mogu trajati i mjesecima prije postavljanja dijagnoze. Kod većine djece bolest se razvija postupno, dok je kod adolescenata razdoblje do manifestacije bolesti kraće. Znakovi hipermetaboličkog stanja obično počinju promjenama u ponašanju, pojačanim apetitom uz gubitak na tjelesnoj masi, učestalijim stolicama, pojačanim znojenjem, nepodnošenjem topline, javlja se tremor, tahikardija, palpitacije (tablica 1) (1, 3, 4).

Kod svih bolesnika s tirotoksikozom najprije treba procijeniti jačinu simptoma i moguće kardiovaskularne i neuromuskularne komplikacije.

Ukupan zbroj bodova prema tzv. *engl. Hyperthyroid Symptom Scale* u obrnutom je odnosu sa životnom dobi (2). Nužno je učiniti elektrokardiogram, treba procijeniti veličinu

TABLICA 1. Klinički znakovi tirotoksikoze kod djece (ref. 1,4,6)

Znakovi	Učestalost u %
emocionalna nestabilnost (iritabilnost, smanjenje koncentracije, popuštanje u školi)	80-99%
pojačano znojenje	50-91%
palpitacije	63-89%
preosjetljivost na toplinu	41-89%
umor i osjećaj slabosti	44-88%
dispneja u naporu	66-81%
gubitak na tjelesnoj masi	52-85%
povećan apetit	11-65%
učestalije stolice	12-23%
tahikardija	58-100%
struma	37-100%
tremor	40-97%
topla i vlažna koža	76 %
retrakcija i zaostajanje očnih kapaka	38-62%
fibrilacija atrijsa	10%

strume i težinu tzv. Gravesove oftalmopatije (GO) - upalne bolesti orbite.

## POTVRDA DIJAGNOZE

U slučaju sumnje na hipertireozu nakon pomno uzete anamneze i detaljnog kliničkog pregleda potrebno je učiniti TSH te hormonski status i ultrazvuk štitnjače. Serumski TSH ima najveću dijagnostičku senzitivnost i specifičnost (2). Točnosti dijagnoze pridonosi i istodobna analiza sT4, pri čemu je odnos sT4 i TSH inverzan (2). U dekompenziranoj tirotoksikozi T4, sT4 i T3 su povišeni, dok je TSH snižen ili nemjerljiv.

U stanju blage tirotoksikoze razina T4 je uredna, a samo serumski T3 je povišen, dok je TSH obično <0.01 mU/L (ili nemjerljiv). Ovakav nalaz naziva se "T3-toksikoza" i može biti rani stadij difuzne bolesti štitnjače ili posljedica TA (4).

Ako je TSH normalan ili povišen, bolesnik nikad nije u stanju tirotoksikoze, osim npr. u slučaju pituitarnog adenoma koji luči TSH i kod rezistencije na djelovanje hormona štitnjače.

Naziv eutiroidna hipertiroksinemija rabi se za opis nekih stanja, najčešće bolesti proteina koji vežu hormone štitnjače (TBG - *engl. Thyroid Hormone-Binding protein*), a koji dovode do porasta ukupnog T4 i često ukupnog T3 (1, 6).

## ODREĐIVANJE ETIOLOGIJE

Diferencijalna dijagnoza tirotoksikoze uključuje GB, HT (simptomi traju obično kraće od osam tjedana, bolest je samoograničavajuća i ne zahtijeva liječenje), SAT, TA i jatrogeno tirotoksikozu.

U bolesnika s tirotoksikozom koji ima simetrično povećanu štitnjaču, oftalmopatiju, ehografske znakove difuzno promijenjene strukture parenhima štitnjače izgledan je GB.

Ultrazvučna pretraga s kolor doplerom (CD, *engl. Colour Doppler*) pomaže u razlikovanju GB-a od hiperperfuzije i destruktivnog oblika HB-a od normalne ili smanjene perfuzije (5, 6).

Ako je i nakon ultrazvučne pretrage CD-om uzrok tirotoksikoze dvojbena, nužno je odrediti TRAb, a ako postoji nodularna promjena štitnjače, indicirano je učiniti scintigrafiju štitnjače uz mjerenje akumulacije radioaktivnog joda u njoj. U GB-u je akumulacija povišena, s tipičnim difuznim nakupljanjem. U HB-u je smanjena, obično < 30% (6).

Dijagnoza SAT-a uglavnom nije komplicirana jer uz opće znakove bolesti (povišenu tjelesnu temperaturu i neugodne senzacije u vratu) štitnjača je bolna na palpaciju, a laboratorijski parametri upale su pozitivni.

Posebnu skupinu čine bolesnici koji imaju kompenziranu hipertireozu – TSH je blaže suprimiran (0,1 – 0,3 mU/L) uz uredne koncentracije tiroidnih hormona. Ta su djeca obično bez simptoma, a stanje ne zahtijeva liječenje, već praćenje funkcije štitnjače svakih četiri do osam tjedana.

### SIMPTOMATSKA TERAPIJA TIROTOKSIKOZE

Lijekovi iz skupine beta adrenergičkih blokatora su indicirani za sve bolesnike sa simptomatskom tirotoksikozom. Liječenje propranololom (dnevna doza 10-40 mg razdijeljena u tri doze), atenololom (dnevna doza 25-100 mg, podijeljena u dvije doze) dovodi do smanjenja frekvencije srčane akcije, sistoličkog krvnog tlaka, mišićne slabosti i tremora, kao i do poboljšanja emocionalne nestabilnosti i tolerancije tjelesnog napora (4).

### LIJEČENJE GRAVESOVE BOLESTI

TS nemaju mjesto u liječenju tirotoksikoze bez hipertireoze. Terapijski pristup GB-u može se podijeliti u dvije kategorije: TS i definitivno liječenje.

Poželjno je da se s bolesnikom i roditeljima raspravi o nužnim pretragama prije početka liječenja, načinu liječenja i njegovim potencijalnim nuspojavama, nadzornim pretragama i o očekivanom vremenu potrebnom za oporavak.

Još nema jedinstvenog mišljenja o trajanju terapije TS-om.

TS, derivati tionamida su metimazol (MMI) i propiltioracil (PTU). Ovi lijekovi djeluju na blokadu sinteze tiroidnih hormona inhibicijom oksidacije joda i formiranja monojoda i dijodtirozina.

Osim toga PTU inhibira ekstratiroidnu pretvorbu T4 u T3 (6).

*Rivkees* je u SAD-u 2008. godine opisao ozbiljne komplikacije povezane s primjenom PTU-a kod djece. Najozbiljnije je

bilo fulminantno toksično oštećenje jetre (15% obavljenih transplantacija jetre bilo je zbog hepatotoksičnog učinka PTU-a). Od 2010. godine govori se o „eri poslije PTU-a“, te se ovaj lijek u djece primjenjuje samo u posebnim indikacijama, i to kad je potrebno brzo djelovanje (npr. prije liječenja RAI-om ili preoperativno)(7).

MMI je lijek izbora u liječenju hipertireoze kod djece. MMI je 10 puta potentniji od PTU-a i ima duže vrijeme poluživota. Daje se u dozi od 0,6 (0,5 do 1,0) mg/kg/dan, najviše 30 mg/dan, peroralno, jedan put na dan, ili prema shemi 5 mg za predškolsku djecu, 10 mg za one u pubertetu i 15 mg za adolescente. Najjači klinički odgovor na MMI očekuje se nakon četiri do šest tjedana od uvođenja lijeka. Katkad je potrebno više mjeseci da razine hormona štitnjače padnu unutar normalnog raspona. Kad se T4 normalizira, doza MMI-a može se prepoloviti radi zadržavanja eutireoze (7, 8).

Budući da je potrebno više mjeseci da se TSH normalizira, njegova se razina ne primjenjuje u procjeni promjene doze lijeka u ranoj fazi liječenja.

Nuspojave TS-a češće su u djece nego u odraslih i posljedica su idiosinkrazije ili su ovisne o dozi TS-a.

Stoga se preporučuje započeti liječenje s manjim dozama TS-a jer postoje male razlike u vremenu do normalizacije funkcije štitnjače kod osoba liječenih s visokim naspram malim dozama MMI-a (9).

Objavljene studije pokazuju da 17-30% djece i adolescenata razvije nuspojavu liječenja, najčešće tijekom prvih šest mjeseci, rjeđe od šest do 18 mjeseci, što dakako zahtijeva nadzor dok traje primjena TS-a.

Rijetko se javljaju nuspojave koje zahtijevaju prekid liječenja. Blaga leukopenija (<4000/mm<sup>3</sup>) najčešća je komplikacija hipertireoze i može se pogoršati primjenom TS-a. Teška leukopenija (<2500/mm<sup>3</sup>) ili granulocitopenija (<1000/mm<sup>3</sup>) zahtijevaju hitni prekid liječenja (10). Kod 28% bolesnika nakon početka liječenja s PTU-om zabilježen je porast jetrenih enzima. Hepatitis i hepatička nekroza mogu dovesti do smrti. Hepatitis se obično razvija tijekom prva dva do tri mjeseca liječenja TS-om. MMI uzrokuje kolestatski, a PTU citotoksični hepatitis. Kožne manifestacije uključuju generalizirani osutak, urtikariju i angioedem. Povišena tjelesna temperatura, artralgijske, artritis, povećanje limfnih žlijezda, vaskulitis, splenomegalija, nefrotski sindrom, aplastična anemija također su opisani kao nuspojave i zahtijevaju prekid liječenja ATL-om (tablica 2) (1, 10).

Remisija GB-a definira se kao biokemijski utvrđeno eutiroidno stanje koje traje najmanje godinu dana nakon prekida uzimanja TS-a. Prema podacima iz literature postizanje remisije ovisi o više čimbenika: dob nastupa bolesti, početni odgovor na terapiju, volumen štitnjače, razina TRAb-a (12,

TABLICA 2. Tirostatiki i nuspojave kod djece ( ref. 1,6,10)

NUSPOJAVA	Učestalost u %
oštećenje enzimske funkcije jetre	28 %
blaga leukopenija	25 %
kožni osip	9,0 %
granulocitopenija	4,5 %
artralgija/artritis	2,4 %
agranulocitoza	0,4 %
hepatitis	0,4 %
gubitak teka	rijetko
trombocitopenija	rijetko
aplastična anemija	rijetko
nefrotski sindrom	rijetko
smrtni ishod	rijetko

13). Remisija se češće postiže u djece u pubertetu (do 30%), u odnosu na 17% predpubertetske djece, i to nakon dvije godine liječenja. Prije gotovo 40 godina Lippe je procijenio da 25% djece postiže remisiju svake dvije godine liječenja (13). Neki opisuju duže trajanje remisije u predpubertetu (14). Osim o dobi, postizanje remisije ovisi i o razini TRAb-a i vjerojatnost za postizanje remisija to je manja što je koncentracija antitijela veća. Ako stanje hipertireoze traje i nakon četiri do šest mjeseci liječenja TS-om, remisija je manje učestala (15).

Nakon više godina primjene TS-a remisija se postiže u najviše 50-60%, uobičajeno u 30-40% djece, što je manje učestalo nego u odrasloj populaciji (16-20).

Učestalost relapsa je vrlo izgledna. Npr. u Japanu relaps je doživjelo 34,2% bolesnika (18). U prospektivnoj, multicentričnoj studiji iz Francuske relaps je doživjelo 59% nakon prve i 68% nakon druge godine od prestanka liječenja. Rizik za relaps bio je viši kod onih s višim titrom TRAb-a i višom razinom T4 kod postavljanja dijagnoze (19).

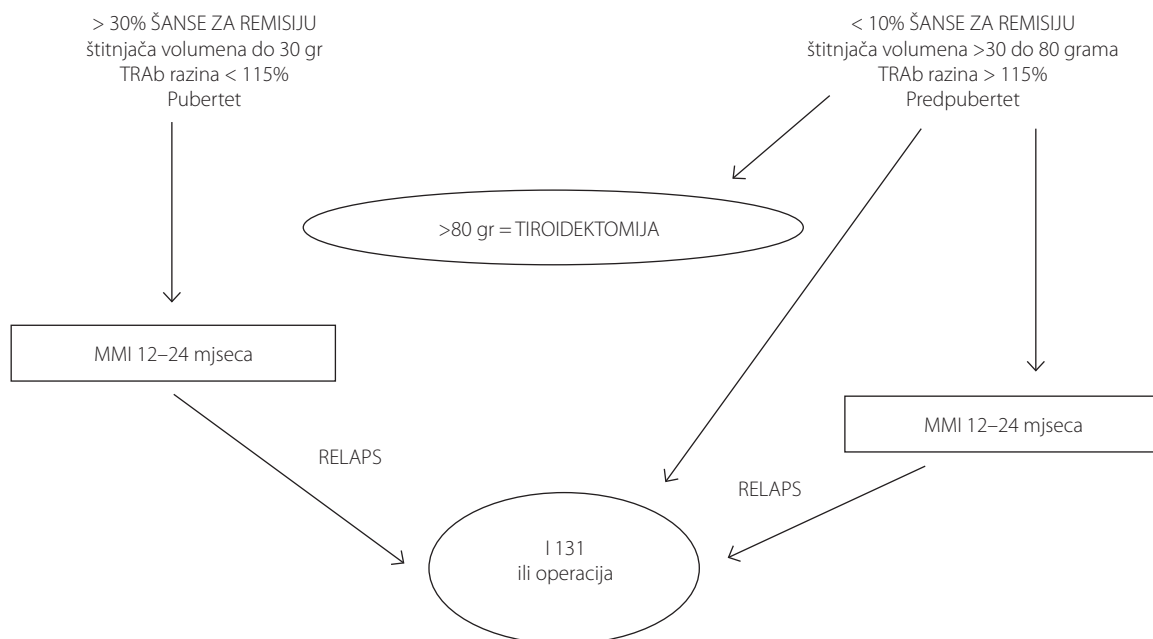
Znači da je kod bolesnika s blago povišenim TRAb-om i manjom strumom opravdano primijeniti TS tijekom jedne do dvije godine te ga pokušati ukinuti u stanju kliničke remisije. U slučaju relapsa ponovo se uvodi TS i odmah razmatra metoda definitivnog liječenja (20). Kod bolesnika sa značajno povišenim TrAb-om i većom strumom remisija je manje izgledna, pa se odmah nakon postizanja kliničkog oporavka pomoću TS-a odlučuje o definitivnom liječenju GB-a (slika 1).

### DEFINITIVNO LIJEČENJE GB-A

Metode definitivnog liječenja GB-a uključuje primjenu radioaktivnog I-131 (RAI, engl. *Radioactive Iodine*) ili tiroidektomiju.

Objavljene studije o liječenju GB-a RAI-om temelje se na relativno malom broju bolesnika, pa joj neki endokrinolozi pristupaju s velikim oprezom, prvenstveno zbog potencijalnih kasnih komplikacija izlaganja radioaktivnom zračenju (21).

Primjena ove metode je vrlo učestala, osobito u SAD-u (22). Prema izvještajima od 1975. do 1998. godine više od 1000 djece liječeno je RAI-om i nije zamijećen rizik za nastanak



TRAb- antitijela na TSH receptore, RAI - terapija radioaktivnim jodom, MMI - metimazol

SLIKA 1. Klinički pristup oboljelom od Gravesove bolesti prema čimbenicima koji utječu na postizanje remisije (20)

povećane incidencije karcinoma štitnjače kao ni leukemija (23, 24). Značajni podatci o učinkovitosti sigurnosti liječenja RAI-om objavljene su u radu iz 2004. godine na 116-ero bolesnika mlađih od 20 godina, od kojih je 78% bilo liječeno u dobi do 11 godina, a praćeni su prosječno 36,2 godine (24).

Druge studije s velikim brojem, uglavnom odraslih ispitanika, pronašle su povećanu incidenciju karcinoma nakon liječenja RAI-om. Rizik je rastao proporcionalno s dozom radioaktivnog joda (25).

Istaknut ćemo da je broj djece i adolescenata koji su podvrgnuti liječenju RAI-om praćenih više desetljeća prilično nizak. Mogućnost da su bolesnici mlađe dobi skloniji razvoju maligniteta nego bolesnici starije dobi temelji se na više objavljenih podataka o većoj sklonosti tzv. postradijacijskoj karcinogenezi djece nego odraslih (26).

Liječenje GB-a RAI-om donosi veći rizik za egzacerbaciju oftalmopatije i rizik za razvoj hiperparatiroidizma. Opisano je više slučajeva tiroidne oluje nakon RAI-a (6).

Tri dana prije planiranog RAI-a preporučuje se prekid TS-a. Propisuje se beta blokator i primjenjuje do normalizacije T4. Moguće je da u razdoblju od četiri do 10 dana od RAI-a porastu cirkulirajući T4 i T3 zbog otpuštanja hormona iz oštećenih folikularnih stanica. Ako se TS prekine ranije od preporučenog, dolazi do akumulacije hormona unutar štitnjače i povećanog rizika tiroidne oluje. Nakon šest do 12 tjedana postiže se eutireoidno ili hipotireoidno stanje. Dotad se znakovi hipertireoze mogu kontrolirati primjenom beta blokatora ili Lugolove otopine, što ne utječe na ishod RAI-om. Ponovo propisivanje TS-a nakon RAI-a nije preporučljivo u djece (27, 28).

Tiroidektomija se kao metoda definitivnog liječenja GB-a u nekim zemljama, posebice u SAD-u, primjenjuje rijetko. Danas se preporučuje totalna, a ne subtotalna tiroidektomija s obzirom na mogućnost ponovnog razvoja hipertireoze (8% rizik za perzistirajuću hipertireozu ili relaps bolesti u petogodišnjem razdoblju) nakon subtotalne tiroidektomije (29-30).

Iskustva iz klinike MAYO u SAD-u dokazuju ovu tvrdnju – 78-ero bolesnika mlađih od 18 godina s GB-om i velikom strumom podvrgnuto je operaciji: 68-ero totalnoj, a 10-ero subtotalnoj tiroidektomiji, od kojih je 30% (3/10) razvilo relaps hipertireoze (30).

Deset dana prije planirane operacije preporučuje se uvesti kalijev jodid u obliku Lugolove otopine (1). Kalijev jodid brzo blokira otpuštanje hormona T3 i T4 iz štitnjače, smanjuje aktivnost tiroidne peroksidaze, što dovodi do smanjenja oksidacije joda i organifikacije (tzv. Wolff-Chaikoff efekt) i time smanjuju sintezu hormona, prokrvljenost štitnjače i intraoperativno krvarenje (31, 32).

TABLICA 3. Gravesova bolest u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split, u razdoblju od 2002. do 2016. - učeestalost, tijek, definitivno liječenje

Ukupan broj	41
Kronološka dob pri postavljanju dijagnoze	13,63 (7,7 – 17,95)
– djevojčice	33 (80 %)
– dječaci	8 (20 %)
Remisija	12 (29 %)
– djevojčice	10 (83 %)
– dječaci	2 (17 %)
Razdoblje postizanja potpune remisije	29 mjeseci (6 mj – 63 mj.)
Dužina tirostatske terapije prije definitivnog liječenja	39 mjeseci (11 mj. – 84 mj.)
Način definitivnog liječenja RAI	16 (39%)
– dječaci/djevojčice	3 (7,3%)
Operacija	0/3
– dječaci / djevojčice	13 (31,7%)
	3/10

Kolege iz Yalea u SAD-u ističu da je 50% (16/32) djece i adolescenata razvilo postoperativnu hipokalcemiju kao posljedicu prolaznog hipoparatiroidizma, koja je zahtijevala parenteralnu primjenu kalcija u trajanju do dva dana. Preporučuje se uvođenje kalcitriola tri dana prije zahvata u dozi do 0,5 mcg 2x na dan i postupno ukidanje lijeka tijekom sljedeća tri tjedna (tablica 3) (32).

### Neonatalna Gravesova bolest

U 0,6% djece čije majke imaju pozitivnu anamnezu na GB razvit će se neonatalna hipertireoza, i to zbog transplacentnog prijelaza TRAb-a, čak i nakon definitivnog liječenja GB-a kod majke, bila riječ o tiroidektomiji ili o RAI-u.

Budući da je poluvrijeme života majčinih autoantitijela oko 14 dana, većina slučajeva neonatalne hipertireoze završi izlječenjem za 3 - 12 tjedana, ovisno o razini TRAb-a.

Klinička prezentacija GB-a u neonatalnom razdoblju uključuje hiperkinetiku, crvenilo, strumu, proljev, povraćanje, neapredovanje na tjelesnoj masi, egzoftalmus, tahikardiju, aritmije, srčano zatajenje. Dijagnoza se postavlja analizom TSH i T4. Odmah se započinje liječenje TS-om i otopinom kalijeva jodida u dozi do 48 mg/dan jer se tako ubrzava pad cirkulirajućih tiroidnih hormona. Primjenjuje se i simptomatska terapija, beta blokatori (propranolol u dozi od 2 mg/kg/dan) i glukokortikoidi (prednizolon u dozi od 2 mg/kg/dan) (6).

### NAŠA ISKUSTVA

Prema našim podatcima iz pedijatrijske endokrinološke ambulante u razdoblju od 2002. do 2016. imali smo ukupno 59-ero bolesnika s dijagnozom tirotoksičke (tablica 3).



Omjer djevojčica prema dječacima je 4,2 : 1 (81% prema 19%).

U dobi iznad 10 godina bilo je 87 % djece.

Dijagnozu GB-a postavili smo kod 41/59 (69,5%) bolesnika, a HB kod 17/59 (28,8%). Rijetki nedostatak TBG-a uočili smo u jednog bolesnika s prolaznom tirotoksikozom (1/59 ili 1,7%).

Među onima s GB-om jedan je bolovao od novorođenačke hipertireoze, jedan je razvio GB u sklopu sindroma APECED (*engl. Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal dysplasia*). Liječenje TS-om provedeno je u 41/41 (100 %) bolesnika s GB-om. Izdvajamo da je 3/17 (17,6%) onih s konačnom dijagnozom HT-a liječeno TS-om do dolaska negativnog nalaza TRAb-a.

MMI je dobivalo 60 % djece, a njih 40 % PTU.

U 5/41 (12,1%) zabilježene su toksične nuspojave TS-a, kod nijednog ozbiljne nuspojave koje su zahtijevale prekid terapije.

Blokatori beta adrenergičkih receptora primijenjeni su kod svih pacijenata s GB-om te kod 6/17 (35,3%) s HB-om.

Remisiju je doživjelo 12/41 (29,2%) onih s GB-om, prosječno 29 mjeseci nakon TS-a (6-63 mjeseca).

Relaps GB-a je uočen kod 4/12 (33,3%) bolesnika.

Kod 16/41 (39%) bolesnika primijenjeno je definitivno liječenje GB-a, prosječno nakon 39 mjeseci TS-a: RAI u 3/16 (18,7%), operacija u 13/16 (81,2%) bolesnika.

Trajni hipoparatiroidizam kao komplikaciju nalazimo kod 3/13 (23%) operirana bolesnika.

Podatci o bolesnicima starijim od 18 godina sakupljeni su telefonskim kontaktom i uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju.

## RASPRAVA

Dijagnostički pristup bolesniku s tirotoksikozom uključuje pomnu anamnezu, klinički pregled, hormonalni status štitnjače, ultrazvučni pregled štitnjače, analizu protutijela, nadzorne preglede i ponavljanje hormona radi potvrde dijagnoze GB-a koju treba obvezno liječiti.

U terapijskom pristupu treba uzeti u obzir nekoliko čimbenika: djetetovu dob, karakteristike bolesti, iskustvo liječnika.

Kod djece u dobi do pet godina MMI je prvi izbor u liječenju do postizanja eutiroidnog stanja. Iako se terapija radioaktivnim jodom uspješno primjenjivala i u ovoj dobnoj skupini, nema dokaza da se povećao rizik za razvoj malignih bolesti, ipak se savjetuje odgađanje definitivnog liječenja metodom RAI (34, 35). Kako se remisija na TS u ovoj dobnoj skupini vrlo rijetko postiže, tiroidektomija je primjeren izbor. Na sreću,

manje od 5% djece s GB-om je u dobi do pet godina. Oko 15% bolesnika s GB-om u dobi su između šest i 10 godina. Lijek izbora je MMI, kao metoda definitivnog liječenja predlaže se operacija, rijetko RAI. Više od 80 % bolesnika s GB-om je u dobi iznad 10 godina (9). Manje od 30% djece iz ove skupine postigne remisiju nakon najmanje godinu dana liječenja TS-om. U slučaju primjene RAI-a potrebno je upotrijebiti >150 mcCl/g. Cilj je ablacija štitnjače i postizanje hipotireoze (21-24).

Operativno zbrinjavanje GB-a treba obaviti u specijaliziranim ustanovama, a zahvat prepustiti kirurzima koji imaju iskustva u obavljanju tiroidektomije u djece i adolescenata, da bi se komplikacije svele na najmanju moguću mjeru.

Nadzor bolesnika s GB-om koji su pristupili jednoj od metoda definitivnog liječenja je nužan, hormonalni status štitnjače nadzire se svakih šest mjeseci.

Protokol liječenja prije i poslije RAI-a ili operacije prikazan je u tablici 4.

U našoj ustanovi u četrnaestogodišnjem razdoblju liječili smo 59-ero djece i adolescenata s tirotoksikozom.

Omjer djevojčica prema dječacima je 4,2 : 1, što odgovara podacima koji se navode u literaturi.

U dobi do 10 godina ih je bilo 10%, što je manje nego u objavljenj literaturi (9).

Dijagnozu GB-a postavili smo kod 69,5% bolesnika, a HB-a kod njih 28,8%.

Liječenje je provedeno TS-om u sve djece s GB-om te u 17,6% onih s konačnom dijagnozom HT-a do dolaska negativnog nalaza TRAb-a. Ukupno je 60% bolesnika dobivalo MMI, a PTU nije propisivan nakon objavljenih podataka da uzrokuje zatajenje jetre.

TABLICA 4. Plan terapijskog djelovanja u razdoblju prije i poslije definitivnog liječenja hipertireoze (ref. 1,6,21, 30,31,32)

1. OPERACIJA	1.a.) 10 dana prije planiranog termina operacije uvesti Kalijev jodid u obliku Lugolove otopine u dozi 3 x 2 do 7 kapi (lijek ukinuti večer pred operacije).
	1.b.) četiri dana prije operacij uvesti kalcitriol 2 x 0,25 do 2 x 0,5 mcg koji treba postupno smanjivati u prva tri tjedna nakon operacije radi sprječavanja hipokalcemije. !!!
	1.c.) večer pred operaciju ukinuti TS
	1.d.) kod otpusta uvesti L-tiroksin u dozi 0,8 do 1,7 mcg /kg TM, razinu TSH kontrolirati za 6 – 8 tjedana
2. RADIOJODNA TERAPIJA (RAI)	2.a.) ukinuti TS tri do pet dana prije planiranog termina terapije radioaktivnim jodom !!!
	2.b.) propisati beta blokator (sve do normalizacije razina T4 / slob T4 )
	2.c.) nakon RAI (doza > 150 mcCi/gram), cirkulirajući T4 i T3 mogu porasti (obično nakon 4 do 10 dana ) zbog otpuštanja hormona iz oštećenih folikularnih stanica

Pri prvom pregledu većina bolesnika s GB-om je bilo u dekompenziranoj hipertireozii (90%). U njih 10% uočen je višemjesečni laboratorijski nalaz kompenzirane hipertireoze s oskudnim znakovima hipermetaboličkog stanja, u kojih je liječenje TS-om započeto nakon potvrde porasta T4 i T3 i nalaza pozitivnog titra TRAb-a.

U bolesnika s HB-om situacija je bila obrnuta – manji broj bolesnika bio je u stanju dekompenzirane hipertireoze (18%), a veći u stanju kompenzirane hipertireoze (82%).

Nismo zabilježili ozbiljne toksične nuspojave TS-a koje bi zahtijevale prekid terapije, a samo mali broj bolesnika (12%) iskustvo je blage nuspojave. To je manje nego što je objavljeno u literaturi (10). Uočeni su prolazna mijalgija, poliartritis, prolazna i kratkotrajna leukopenija, probavne tegobe, prolazno oštećenje enzimske jetrene funkcije, angioedem i kožni osutak.

Blokatori beta adrenergičkih receptora primijenjeni su kod svih bolesnika s GB-om te kod 18% onih s HB-om.

Remisija koja je postignuta u naših bolesnika (29%) s GB-om nakon šest do 63 mjeseca od početka liječenja TS-om odgovara iskustvima iz drugih centara. Tako npr. u studiji iz Kalifornije u SAD-u gdje je 184-ero pedijatrijska bolesnika liječeno tirostaticima, remisija je postignuta u njih 45-ero (24,4%), devetero (9/45) bolesnika je postiglo remisiju nakon duže od jedne godine, njih 18-ero (18/45) nakon duže od dvije godine, 11-ero (11/45) nakon tri godine, petero (5/45) nakon četiri godine liječenja TS-om (15).

U studiji iz Argentine na 113-ero bolesnika, nakon 10 godina uzimanja TS-a, njih 33% doživjelo je remisiju (17). U studiji iz Japana na 723-je bolesnika s GB-om njih 46,2% je postiglo remisiju prosječno nakon 3,8 godina uzimanja TS-a (18). Primjenom TS-a kod 154-ero djece u 50% njih je dovelo do remisije. Procijenjena stopa remisije je bila 20% nakon četiri, 37% nakon šest, 45% nakon osam te 49% nakon 10 godina liječenja (19).

Relaps GB-a uočen je u 33,3% naših bolesnika, što je manje u odnosu na objavljene rezultate (20).

U 39% bolesnika s GB-om provedeno je definitivno liječenje, i to u 19% slučajeva RAI-om, a operativnim načinom u 81% bolesnika. Prosječno trajanje liječenja prije opisanog definitivnog liječenja iznosilo je 39 mjeseci, što je duže od najnovijih preporuka te iskustava drugih (21-23).

Trajni hipoparatiroidizam smo uočili kod 23% operiranih bolesnika, što je znatno učestalije nego u literaturi. Od 100 bolesnika kojima je obavljena tiroidektomija (32/100 je bolovalo od GB-a) nitko nije razvio trajnu hipofunkciju doštitnih žlijezda (30). Izdvajamo da su operativne zahvate u naših bolesnika obaviliiskusni otorinolaringolozi u drugim ustanovama te da su kirurga birali bolesnikovi roditelji.

RAI je primijenjen kod malog postotka bolesnika (19% definitivno zbrinutih), a kod jedne bolesnice postupak je ponovljen. U Atlanti, SAD, 60% bolesnika zbrinjavaju RAI metodom. Izvještaji također pokazuju da je RAI sigurna i učinkovita metoda. Nakon 36 godina nijedan od 116-ero bolesnika nije razvio malignu bolest (32).

Izdvajamo i rijetka stanja koja smo liječili: novorođenačku hipertireozu (liječenje TS-om prekinuto je nakon šest mjeseci, i to nakon dokaza o iščezavanju TRAb-a), bolesnicu s GB-om u sklopu sindroma APECED (liječena TS-om 24 mjeseca, u remisiji sad osam godina), dječaka s početnom kompenziranom hipertireozom, potom eutiroidnom hipertiroksinemijom i dokazom nedostatka TBG-a, bolesnicu s GB-om s neuobičajenim tijekom bolesti (hipertireoza, faza oporavka bez TS-a u trajanju od pet mjeseci, pa relaps i remisija u trajanju od 18 mjeseci, potom hipotireoza liječena L-tiroksinom 14 mjeseci) i bolesnicu s HT-om i hipotireozom (TSH >100 mIU/L) koja je nakon 12 mjeseci razvila hipertireozu.

## ZAKLJUČAK

Katkad nije jednostavno razlikovati tirotoksikozu i hipertireozu. Ako kompenzirana primarna hipertireoza traje duže od osam tjedana, predlažemo obveznu analizu TRAb-a kao specifični dokaz za GB. Odabir načina liječenja GB-a složen je proces. Razgovor o prednostima i rizicima predloženih terapijskih mjera s bolesnikom i njegovim roditeljima je nužan. Nije uvjerljivo dokazano da je jedan način liječenja moćniji od drugog.

TS je prvi terapijski izbor. Prednost TS-a prema RAI-u i tiroidektomiji obnavljanje je ravnoteže osovine hipotalamus - hipofiza - štitnjača. Remisija kod pedijatrijskih bolesnika postiže se u manje od 30% bolesnika, a prediktivni faktori za postizanje remisije su dob, veličina strume i razina TRAb-a. Metoda definitivnog liječenja trebala bi se razmotriti nakon najduže 24 mjeseca od manifestacije GB-a.

RAI se predlaže tek nakon dobi od 10 godina, jer se na taj način smanjuje rizik razvoja malignih stanja. Tiroidektomija je indicirana kod izraženog GB-a i kod većeg volumena štitnjače. U našoj smo se ustanovi tijekom višegodišnjeg razdoblja suočili s nizom rijetkih patoloških stanja, s dijagnostičkim izazovima i neuobičajenim tijekom disfunkcije štitnjače. S obzirom na izneseno, nužno je poticati roditelje bolesnika s GB-om, koji imaju malu mogućnost za postizanje remisije, na bržu odluku o definitivnom liječenju.

## Kratice:

TSH – tirotropni hormon  
T3 – trijodtironin  
T4 – tiroksin  
GB – Gravesova bolest

TRAb – antitijela na TSH receptore  
 KH – kompenzirana hipertireoza  
 TA – toksični adenom  
 SAT – subakutni tiroiditis  
 HT – Hashimotov tiroiditis  
 TS – tirostatici  
 GO – Gravesova oftalmopatija  
 MMI – metimazol  
 PTU – propiltiouracil  
 RAI – terapija radioaktivnim jodom

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

#### LITERATURA

- 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; 21:593-46. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
- Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*. 1989;87:558-61.
- Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*. 1999;9:871-7. doi: 10.1089/thy.1999.9.871.
- Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:109-26.
- Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:70-1. doi: 10.1038/ncpendmet0692.
- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, ed. *The Thyroid Gland*. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9<sup>th</sup>ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2008, pp. 333-75.
- Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010. pii: 658267. doi: 10.1155/2010/658267.
- Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 18:CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub3.
- Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014; 2014:10. doi: 10.1186/1687-9856-2014-10.
- Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf*. 1996;15:53-63.
- 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;83:3767-76. doi: 10.1210/jcem.83.11.5239.
- 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;93:3817-26. doi: 10.1210/jc.2008-0842.
- Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:1241-5. doi: 10.1210/jcem.64.5.1019.
- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3678-82. doi: 10.1210/jcem.85.10.6922.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1719-26. doi: 10.1210/jcem.82.6.3986.
- Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:1019-24. doi: 10.1210/jcem.60-5-1019.
- Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkelstein G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:1249-55.
- Ohye H, Minagawa A, Noh JY et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid*. 2014;24:200-7. doi: 10.1089/thy.2012.0612.
- Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1110-9. doi: 10.1210/jc.2011-1944.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J. French Childhood Graves Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3817-26. doi: 10.1210/jc.2008-0842.
- Cheetham TD, Wraith P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res*. 1998;49:258-62.
- Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991;1:129-35. doi: 10.1089/thy.1991.1.129.
- Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1975;292:167-7. doi: 10.1056/NEJM197501232920401.
- Read Jr CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4229-33. doi: 10.1210/jc.2003-031223
- Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer*. 2007;109:1972-9. doi: 10.1002/cncr.22635.
- Sadetzki S, Mandelzweig L. Childhood exposure to external ionizing radiation and solid cancer risk. *Brit J Cancer*. 2009; 100:1021-5. doi: 10.1038/sj.bjoc.6604994.
- LaFranchi , Hanna CE. Graves Disease in the Neonatal Period and Childhood. In: *Werner & Ingbar's. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, Braverman LE, Utiger RD, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp. 989-97.



28. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2000;90:161–65. doi: 10.1006/jsre.2000.5875.
29. Sherman J, Thompson GB, Lteif A et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery.* 2006;140:1056-62. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.040.
30. Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;201:1. doi: 10.1186/1687-9856-2013-1.
31. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2182-9. doi: 10.1210/jc.2007-0229.
32. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:319-25. doi: 10.1515/jpem-2015-0333.

## SUMMARY

## Thyrotoxicosis in children and adolescents – diagnostic and therapeutic dilemmas

Veselin Škrabić, Ivana Unić, Samira Bilalić, Roko Škrabić

*Thyrotoxicosis is caused by different etiologic factors and is manifested by various clinical signs of hypermetabolism. Appropriate therapeutic approach demands prompt and correct diagnosis and depends on the cause and condition of the patient. This article presents a clinical review of thyrotoxicosis treatment based on clinically acquired data and brings a review of personal experiences during a 14-year period. We searched the literature, on PubMed and other published materials. We compared our experience at Clinical Department of Pediatrics, Split University Hospital Center, with experiences of others. Clinical description includes initial evaluation and approach to thyrotoxicosis; subclinical hyperthyroidism/thyrotoxicosis; Hashimoto's and Graves' disease, and approach to Graves' hyperthyroidism including antithyroid drugs, radioactive iodine and surgical treatment. During the 14-year period, we examined 59 patients with thyrotoxicosis, including 7/59 (28.8%) patients diagnosed with Hashimoto's disease, 41/59 (69.5%) patients diagnosed with Graves' disease, and 1/59 (1.7%) patient diagnosed with rare thyroxine binding globulin (TBG) insufficiency. Twelve of 41 (29.2%) patients with Graves' disease had remission and relapse occurred in one-third (n=4) of these 12 (33.3%) patients. Radioiodine therapy was used in 3/41 (7.3%) patients with Graves' disease, whereas 13/41 (31.7%) patients underwent surgical operation. Many recommendations and conclusions have been drawn on the basis of clinical data on the rational, safe and optimal medical approach to patients with thyrotoxicosis. Choosing treatment for Graves' disease is a complex process. Discussing advantages and risks of recommended therapies with patients and parents is desirable and necessary. In our institution, it is necessary to encourage parents of Graves' disease patients with minor chance of remission to make quick decision on definitive care.*

**Key words:** thyrotoxicosis; Graves disease; Hashimoto disease; antithyroid agents; thyroidectomy; beta-iodoalanine