

O autonomnom adenomu štitnjače

Juraj Smoje, Branka Vizner i
Mladen Sekso

Odjel za nuklearnu medicinu Opće bolnice Osijek i
Klinika za internu medicinu Kliničke bolnice
»Dr Mladen Stojanović« Zagreb

Pregled

UDK 616.441-006.5

Prispjelo: 6. studenog 1986.

Prema najnovijim stavovima, autonomni adenom štitnjače (AAS) je vjerojatno istog porijekla kao i poliadenomatozna struma (Struma nodosa toxica) i struma s diseminiranom mikroadenomatozom. Pretpostavlja se da je razvoj AAS ovisan o stimulaciji tireotropinom i unosu joda kod strume s endemskim opterećenjem. AAS histološki se ne razlikuje od benignog folikularnog adenoma. Osnovni kriterij u dijagnostici AAS i dalje je scintigram

štitnjače. Bateriji klasičnih testova u dokazu autonomnosti čvora, kao i u ocjeni metaboličkog statusa, pridružuje se zadnjih godina TRH test, ultrazvuk i kvantitativni scintigram štitnjače. Terapija AAS je operativna za mlađe bolesnike, a radiojodna za starije. Za sada nije dokazan povećani rizik razvoja karcinoma štitnjače nakon aplikacije radiojoda.

Ključne riječi: autonomni adenom štitnjače

Autonomni adenom štitnjače je najčešće solitarni, benigni i inkapsulirani čvor. Histološki prevladavaju mikro- i makrofolikularni adenom. Često se nalaze znakovi regresivnih promjena, odnosno cistične degeneracije, rijetko izrazitija proliferacija folikularnog epitela.⁶² Sama histološka dijagnoza autonomnog adenoma nije moguća: ne može se histološki razlikovati od benignog, najčešće folikularnog adenoma koji je scintigrafski »hladan«. Autonomni adenomi mogu biti i multipli, a pretpostavlja se da su istog porijekla kao i difuzna autonomna struma s diseminiranom mikroadenomatozom.^{18, 67} U velikom čvoru mogu se naći multipli mikroadenomi, »sateliti«, kako ih naziva Miller,^{52, 54} što je interesantno, jer se tako solitarni autonomni adenom može histološki povezati s multiplom diseminiranom adenomatozom. Miller i suradnici su autoradiografski i mikrofotografski ispitivali nodoznu toksičnu strumu, te nalaze diseminiranu autonomnu folikulu (mikroadenome) koji su nesupresibilni. Oni jasno razlikuju dva entiteta: Gravesovu bolest, odnosno egzoftalmičnu gušu, te nodoznu toksičnu gušu sa solitarnim nodusom ili multiplo diseminiranim nodusima.^{50, 52, 54} Kod strume s diseminiranim autonomnim tkivom, histološki se ne nalazi infiltracija limfocitima i plazma stanicama kao kod autoimnog M. Basedowi.⁶⁷ Citološki se također ne može diferencirati AAS od ostalih benignih adenoma. Najčešće se nalazi proliferacija aktivnog folikularnog epitela, te cistični sadržaj kod degenerativnih promjena u čvoru.^{16, 62} U literaturi se najčešće spominju dva, vjerojatno posredna etiološka faktora, odgovorna za nastanak autonomnog adenoma; unos joda na predistinirani tireološki teren, te ovisnost tireoidnih folikula (mikrofolikula) o tireotropinskoj stimulaciji.^{10, 28, 33, 36, 37, 45, 46, 51} Već je vrlo rano uočeno da je na terenu endemske strume, a nakon jodiranja soli, kruha i slično zbog prevencije gušavosti, značajno veća učestalost autonomnog adenoma, odnosno nodozne toksične strume. Tu pojavu zapaža već sam Plummer,⁶¹ kasnije su opisane prave epidemije jodom inducirane hipertireoze, kao što je ona u Tasmaniji 1966. godine nakon jodiranja kruha.^{2, 14, 79}

U našoj zemlji je AAS relativno učestala bolest, što je za očekivati, jer su mnoge regije Jugoslavije izrazito strumogene. Ramzin procjenjuje da je 1954. godine, dakle prije uvođenja jodne profilakse u Jugoslaviji, bilo oko 1,000.000 osoba s gušom.⁴³ Od pe-

desetih godina nadalje, intenzivira se problem gušavosti i njene prevencije jodnom profilaksom, uspijeva se organizirati od 1956. godine obavezno jodiranje kuhinjske soli, pokušavaju se organizirati republički centri za gušavost.¹⁷ O mogućoj većoj učestalosti AAS pri početku jodiranja soli, izvještava već 1955. godine Kičić.⁴² Nakon 20 godina provođenja jodne profilakse (10 mg KJ po kg NaCl), Kičić i suradnici nalaze njene izvrsne efekte. U nekim krajevima endemija nestaje, endemski kretizam se praktično gubi, bitno manja je učestalost strume u školske djece i mladića u JNA.⁴¹ Međutim, dok Kičić 1955. godine izvještava tek o nekoliko slučajeva AAS na terenu endemske strume, što je svakako posljedica i ograničenih dijagnostičkih mogućnosti tih godina,⁴² kasnije se u našoj literaturi pojavljuju izvještaji o izrazito velikim serijama bolesnika s AAS, što se može povezati i s uvođenjem jodne profilakse. Tako Antić 1968. godine izvještava o 391 bolesniku,⁵ Sekso 1970. godine o 91 bolesniku s AAS,⁶⁸ Margetić 1971. godine o 55 bolesnika,⁴⁷ Varl 1972. godine o 513 bolesnika,⁷⁸ Milutinović 1976. godine o čak 932 bolesnika⁵⁵ a Serafimov 1977. godine i 1978. godine o 570 bolesnika.^{69, 70} Svakako se i u nas može govoriti o epidemijskom nastupu ove bolesti, kao što se o tome izvještava u stranoj literaturi.^{2, 14, 79}

Značajna su razmišljanja o dobi bolesnika u kojih se javlja autonomni adenom, odnosno o dobi kada postaje hiperfunkcionalan, a što je vjerojatno odraz dugotrajnije stimulacije s TSH. Klinički znaci hipertireoze adenoma javljaju se najčešće u dobi iznad 40 godina, odnosno 50 godina života.^{26, 37, 68, 79} Može se pretpostaviti da na strumogenom terenu s karencom joda, pojačana stimulacija s TSH dovodi do mikroadenomatoze, povećani unos joda dovodi do hiperfunkcionalnosti adenoma (mikroadenoma) i do kliničke manifestacije hipertireoze.^{1, 37, 62, 67}

Raspravlja se o »kritičnoj« dnevnoj količini joda koja može dovesti do inducirane hipertireoze. Mahlstedt i suradnici prate 27 bolesnika s kompenziranim AAS koji dobivaju 3 g jodbenzojeve kiseline (rtg kontrastno sredstvo za ispitivanje bilijarnog trakta) i svi postaju dekompenzirani, odnosno hipertireoidni.⁴⁶ Joseph navodi da 85% bolesnika s hipertireozom iz područja endemske strume manifestira svoju bolest jatrogeno, odnosno nakon unosa joda.³⁷ Smatra da do hipertireoze dolazi ako je unos joda veći od 100 µg jodida dnevno.³⁷ Joseph

ustanovljuje također da je kritična koncentracija jodida u plazmi od 10—60 µg/l ona koja na terenu diseminirane i cirkumskriptne autonomije dovodi do hipertireoze. Uz kritičnu koncentraciju jodida, za razvoj hipertireoze potrebni preduvjet je i kritična masa autonomnog tkiva koja iznosi 8—10 ml, odnosno promjer čvora mora biti veći od 2,5 cm.^{30, 37} Koncentracija jodida u plazmi, nakon unošenja npr. rendgenskog kontrastnog sredstva, iznosi oko 40 µg/l i nalazi se unutar granica kritične koncentracije.^{35, 37}

Poznata je izrazitija ovisnost tkiva AAS o tirootropinskoj stimulaciji. Zapažene su povremene tirotoksične krize u toku dijagnostičkog postupka, kojim se egzogenom stimulacijom s TSH, scintigrafski dokazuje paranodularno tkivo.^{28, 33} Ingrisich i suradnici mjere regionalni radiojodni klirens u autonomnom adenomu nakon egzogene stimulacije s TSH, te ustanovljuju povećanje vrijednosti klirensa za 3 puta.³³ Larsen in vitro stimulira s TSH tkivo autonomnog adenoma, te nalazi pojačanu oksidaciju ¹⁴C-glukoze, ubranu ugradnju ³H-adenina i ³H-ciklički AMP, odnosno pojačanu aktivnost adenilciklaze, te ustanovljava da je tkivo autonomnog adenoma mnogo senzitivnije na TSH stimulaciju od »normalnog« paranodularnog tkiva.^{45, 51} Burke i suradnici rade slično ispitivanje i nalaze da je nivo bazalnog cikličkog AMP-a i ¹⁻¹⁴C-glukoze u tkivu AAS istovjetan onom u normalnom tkivu štitnjače. Nakon TSH stimulacije, inducirani nivo cikličkog AMP-a i ¹⁴C-glukoze je za 2—4 puta viši od onog u normalnom tkivu. Zaključuju da preosjetljivost autonomnog tkiva na stimulaciju s TSH dokazuje ulogu TSH u genezi AAS.¹⁰

Uvođenjem radioizotopa u studij fiziologije štitnjače, prvenstveno izotopa ¹³¹I,²⁷ razvojem rektilinearne skenera,¹² autoradiografskim ispitivanjima,^{32, 54} uvođenjem ultrazvučne obrade pri dokazu paranodularnog tkiva,⁶⁶ te razvojem kompjutorizirane gama-kamere,³ stječu se nove spoznaje o patofiziologiji AAS. Sama scintigrafska slika, uz dodatnu obradu testom TSH stimulacije,⁷⁰ testom supresije s preparatima hormona štitnjače,⁵⁵ govori nam o aktualnom stupnju razvoja bolesti.⁵³ Takozvani kvantitativni scintigram štitnjače, rađen na kompjutoriziranoj gama-kameri, omogućuje kvantifikaciju promjena u scitigrafskoj slici. Prethodno kvalitativno ocjenjivane promjene u scintigramu AAS, sada se mogu prikazati relativnim numeričkim odnosom. Kvantitativni scintigram nam govori u kakvom su relativnom odnosu (numeričkom) autonomni adenom i paranodularno tkivo, te predstavlja kvantificiranu mjeru supresije paranodularnog tkiva.^{4, 32, 73, 87}

Rano je uočeno da autonomnost AAS ne mora pratiti i hipertireoidna razina hormona štitnjače, te se funkcionalna definicija autonomije bazira na skoro isključivo scintigrafskom prikazu.^{62, 71, 77, 82} Autonomni adenom je kompenziran kada nakuplja radionuklid izrazitije od paranodularnog tkiva, a svojom hormonskom produkcijom još nije dovoljno suprimirao TSH stimulaciju iz hipofize. Autonomni adenom je dekompenziran kada na scintigramu selektivno nakuplja radionuklid, hormonskom produkcijom suprimira tirotropinsku stimulaciju, paranodularno tkivo zbog suprimirane stimulacije iz hipofize ne nakuplja radionuklid.⁴⁴

Još nije razvijena metoda kojom bi se u rutinskoj kliničkoj praksi mogla preciznije mjeriti biološka aktivnost trijodtironina. Poznato je da je poluživot T3 u hipertireozu skraćen na 0,6 dana, povećan mu je volumen distribucije do 55 l, ubrzava se njegova konverzija iz tiroksina.^{6, 43, 58, 75, 86} Količina unesenog anorganskog joda, masa autonomnog tkiva, dob bolesnika, te dužina trajanja bolesti do kliničke manifestacije — određuju metaboličku aktiv-

nost trijodtironina. Kronični manjak joda u područjima endemske strume, kao i autoregulatorski mehanizam, dovodi zbog kronične stimulacije s TSH do kompenzatornog povišenja razine T3 u serumu.⁵⁰ U području endemske strume 15—20% bolesnika ima diskretno višu eutireoidnu razinu T3 i negativni TRH test.^{30, 37}

Interesantna su izučavanja kinetičkih parametara metabolizma T4 i T3 kod eutireoidnog AAS prije i poslije njegovog operativnog odstranjenja. Koncentracija, klirens i slobodna frakcija T4 ne mijenja se poslije operacije. Koncentracija T3, kao i njegova slobodna frakcija, ne mijenjaju se također signifikantno nakon operacije, međutim, dolazi do značajnog pada vrijednosti klirensa T3, pada dnevne razgradnje T3, te pada njegove dnevne produkcije nakon operacije.⁸⁰

Mjeren je i utjecaj egzogeno unesenih T4 i T3 na adenilciklazu membrane tireocita. Ustanovljen je direktni inhibicijski efekt te se pretpostavlja da cirkulirajući tireoidni hormoni mogu regulirati tireoidnu funkciju »short-loop negative feedback« mehanizmom.²¹

TRH test predstavlja veliki doprinos ocjeni funkcionalnog stanja osovine hipofiza—štitnjača kod autonomnog adenoma. Primjenom TRH testa može se rano prepoznati stanje početne dekompenzacije AAS koje je praćeno još uvijek »normalnom« razinom T4 i T3.^{4, 9, 55, 57, 60, 63, 64, 72, 73, 81, 87} Već 1974. godine Wöhler i suradnici postavljaju nove kriterije pri dokazu dekompenziranog autonomnog adenoma:

- 1) Scintigrafski dokaz jednog ili više vrućih čvorova
- 2) Scintigrafski dokaz paranodularnog tkiva
- 3) Negativni odgovor TSH na TRH stimulaciju.⁸⁷

Zadnjih nekoliko godina intenzivno se ispituje praktična klinička primjena ultrasenzitivnog RIA pribora za mjerenje razine TSH, razvijenog na osnovi monoklalnog antitijela. Prva iskustva govore da se mogu odvojiti hipertireoidni bolesnici od eutireoidnih samo na osnovi razlike nivoa TSH, te da mjerenje TSH tim priborom, može eliminirati potrebu dodatnog TRH testiranja.^{20, 35, 40} Međutim, za sada se, prema prvim iskustvima, samo na osnovi mjerenja tog senzitivnog TSH ne mogu razdvojiti dekompenzirani od kompenziranog AAS.³⁴

Spontana evolucija AAS do razvoja kliničke slike njegove dekompenzacije je duga i traje niz godina.^{24, 48, 70, 78, 85} Rijetko je spontano izlječenje AAS kada dolazi do cistične degeneracije adenoma.^{24, 70, 71, 82, 85} Još rjeđe se opisuje brzo spontano izlječenje (samoizlječenje) nakon akutnog hemoragijskog infarkta adenoma.^{7, 26, 38, 85} Za razliku od spore spontane evolucije bolesti, sve češće se viđa brza dekompenzacija AAS nakon aplikacije rendgenskih kontrastnih sredstava koja sadrže jod.^{36, 46} Kod razvijene slike bolesti prisutni su svi klinički znaci kao u M. Basedowi, osim endokrine oftalmopatije i lokalnog miksedema.^{11, 56, 68, 70} Bolest često karakterizira oligosimptomatski tok s vodećim kardijalnim simptomima.^{21, 74}

Terapija AAS je operativna ili radiojodna ablacija. Preferira se operativni pristup s enukleacijom čvora, ili ablacijom cijelog režnja štitnjače.^{49, 84} Radiojodna terapija se preporučuje u starijih od 40 godina, te u bolesnika s povećanim operacijskim rizikom.^{19, 23, 59} Pretpostavka terapije s ¹³¹I je da se u čvor apsorbira 30.000—40.000 rada, prvenstveno iz beta-raspada ¹³¹I.^{23, 29, 31, 98} Postoje rijetki izvještaji o sporadičnoj pojavi karcinoma nakon radiojodne terapije.^{25, 49} Međutim, rezultati kooperativne nacionalne studije u SAD-u, koja prati 23.050 bolesnika s hipertireozom tretiranih s ¹³¹I, od toga 1156 bolesnika s AAS, pokazuju da ne postoji porast u incidenciji tireoidnog karcinoma.¹⁵

LITERATURA

1. Adams DD, Kenedy TM, Choufoer JC, Querido A. Endemic goiter in Western New Guinea. III. Thyroid-stimulating activity of serum from severely iodine-deficient people. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:685-92.
2. Adams DD, Kenedy TH, Stewart JC, Utiger RD, Vidor GI. Hyperthyroidism in Tasmania following iodine supplementation: Measurements of thyroid-stimulating autoantibodies and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:221-8.
3. Anger HO. Use of a gamma ray pinhole camera for in vivo studies. *Nature (Lond)* 1952; 170:200. Citirano po: Wolf R. Technik. In: Feine zum Winkel ed. *Nuklearmedizin Szintigrafisch Diagnostik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1969:21-69.
4. Altand H, Breuel HP, Fischer P, Biersack HJ, Gilak A, Winkler C. Quantitative Suppressions-Szintigraphie und TRH-test bei der Diagnostik autonomer Adenome der Schilddrüse. *Nuc Compact* 1979; 10:7-9.
5. Antić M, Kičić M, Bervar M, Bojanić N. Prilog dijagnostici i terapiji toksičnog adenoma štitaste žlezde. *Vojnosan Pregl* 1968; 443-50.
6. Banovac K, Sekso M, Jira LJ. Metabolizam hormona štitnjače. *Anali Kliničke bolnice »Dr M. Stojanović«* 1978; 17:31-8.
7. Blum M, Nocero MA Jr. Spontaneous resolution of a euthyroid autonomous nodule of the thyroid. *Am J Med Sci* 1972; 264:49-54.
8. Börner W, Moll E, Rauh E et al. Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse — Kritische Rückschau auf die Scintigramme von 229 Patienten. *Dtsch Med Wschr* 1971; 44:1701-11.
9. Breuel HP, Weidel C, Fisher P et al. Untersuchungen zur Funktion des autonomen Adenoms der Schilddrüse. *Nucl Med* 1979; 18:193-9.
10. Burke G, Szabo M. Dissociation of in vivo and in vitro »autonomy« in hyperfunctioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 35:199-202.
11. Burman K, Earll CJ, Johnson CM, Wartofsky L. Clinical observations on the solitary autonomous thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1974; 134:915-9.
12. Cassen B, Curtis L. The in vivo delineation of thyroid glands with an automatically scanning recorder. *Atomic Energy Project UCLA-130, 1-9, 1951*. Citirano po: Beierwaltes WH. The history of the use of radioactive iodine. *Sem Nucl Med* 1979; 9:151-5.
13. Chopra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3,5,3-triiodothyronine (T3) in vitro. *Endocrinol* 1977; 101:453-63.
14. Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC. Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodination of bread. *Lancet* 1970; 1:500-2.
15. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:976-98.
16. Drees M. *Aspirationszytologie der Schilddrüse*. 2nd ed. Stuttgart—New York: K Schattauer Verlag, 1979; 45-6.
17. Editor. *Suzbijanje endemske gušavosti*. *Liječ Vjesn* 1956; 78:302-4.
18. Editor. *Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten — Neue Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*, 1985. *Nuc Compact* 1985; 16:107-10.
19. Emrich C, Bay V, Frayschidt P et al. Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. *Dtsch Med Wschr* 1977; 102:1261-6.
20. Evans M, Croxson MS, Wilson TM, Ibbertson K. The screening of patients with suspected thyrotoxicosis using of sensitive TSH radioimmunoassay. *Clin Endocrinol* 1985; 22:445-51.
21. Forfar JC, Toft AD. Thyrotoxic atrial fibrillation: an underdiagnosed condition? *Br Med J* 1982; 285:909-10.
22. Friedmann Y, Lang M, Burke G. Inhibition of thyroid adenylate cyclase for the »short-loop« negative feedback phenomenon. *Endocrinol* 1977; 101:858-68.
23. Gorman CA, Robertson JS. Radiation dose in the selection of I31 J or surgical treatment for toxic thyroid adenoma. *Ann Intern Med* 1978; 89:85-90.
24. Hamburger JJ. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1089-93.
25. Hamburger JJ, Meier DA. Cancer following treatment of an autonomously functioning thyroid nodule with sodium iodide I-131. *Arch Surg* 1971; 103:762-4.
26. Hamburger JJ, Taylor CI. Transient thyrotoxicosis associated with acute hemorrhagic infarction of autonomously functioning thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1979; 91:406-9.
27. Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism by use of new radioactive isotope of iodine. *Am J Physiol* 1939; 127:557-2 Citirano po: Beierwaltes WH. The history of use of radioactive iodine. *Sem Nucl Med* 1979; 9:151-5.
28. Heinze HG, Wöhler J, Ingrisich H, et al. TSH-Stimulation mit niedrigen Dosen zur Diagnostik des Autonomen Adenoms. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99:1236-9.
29. Heinze HG, Pfeifer KJ, Lichtenstein Z. Radiojodtherapie des autonomen Adenoms. *Dtsch Med Wschr* 1975; 100:2203-8.
30. Hesch RD, Emrich D, v. c. Mühlhen A, Breuel HP. Der Ausgangswert der radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropen Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis. *Dtsch Med Wschr* 1975; 100:805-9.
31. Horst W, Rösler H, Schneider C, Labhart A. Tree hundred six cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology: results of I31 J and surgical treatment. *J Nucl Med* 1967; 8:515-28.
32. Hurley PJ, Maisey MN, Natarajan TK, Wagner HN Jr. A computerized system for rapid evaluation of thyroid function. *J Clin Endocrinol* 1972; 34:354-60.
33. Ingrisich H, Heinze HG, Wöhler J, Horn K, Pfeifer KJ, Scriba PC. Absolute Jodaufnahme autonomer Adenome der Schilddrüse vor und nach exogener TSH-Stimulation. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99:1677-82.
34. Izembart M, Hashmati HM, Chevalier A, Nasser H, Boutteville C, Vallée C. Sensitive Immunoradiometric Assay for Thyrotrophin in Functioning Thyroid Nodules. *Nuc Compact* 1985; 16:441-3.
35. Joseph K. Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenfunktionsstörungen mit der immunradiometrischen TSH-Bestimmung. *Nuc Compact* 1985; 16:240-54.
36. Joseph K, Mailstedt J, Connermann R, Harbert K, Welcke U. Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit autonomen Schilddrüsenwege (AFTT). *Nuc Compact* 1979; 10:206-13.
37. Joseph K, Mailstedt J, Welcke U. Thyreoidale Autonomie — Alterserteilung und Verhalten unter Jodprophylaxebedingungen. *Nuc Compact* 1979; 10:101-7.
38. Kammer H, Loveless MO. Disappearance of a hyperfunctioning thyroid nodule following TSH stimulation. *J Nucl Med* 1978; 19:1149-50.
39. Karlberg BE. Thyroid nodule autonomy: Its demonstration by the thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulation test. *Acta Endocrinol* 1973; 73:689-96.
40. Kerr DJ, Alexander WD. Is the TRH test usually unnecessary? *Lancet* 1984; 1161-2.
41. Kičić M. Problem endemske gušavosti. U: Doređvić B, Danilović V, gl. ur. *Treća internistička nedelja srpskog lekarskog društva*. Beograd: Biblioteka srpskog lekarskog društva 1957; 16-28.
42. Kičić M, Radmili V. Toksični adenom štitne žlezde na strumogenom terenu. *Vojnosan Pregl* 1955; 6:241-6.
43. Kičić M, Ramzin S, Đorđević S et al. Dvadeset godina opšte jodne profilakse endemske gušavosti i endemskog kretenizma u Jugoslaviji. *Vojnosan Pregl* 1977; 34:401-8.
44. Klein E, Krüskepmer HL, Reinwein D, Schwartz K, Scriba P. *Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten*. *Dtsch Med Wschr* 1971; 96:752-7.
45. Larsen PR, Yamashita K, Field JB. Biochemical observation in a functioning thyroid nodule. *Amer Thyroid Ass* 60, 1971. Citirano po: Ferraz A, Medeiros-Neto GA, Toledo AC, Kiewffer J. Autonomous thyroid nodules I. Clinical classification and the use of a diagnostik index. *J Nucl Med* 1972; 13:733-7.
46. Mailstedt J, Joseph K. Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr. *Dtsch Med Wschr* 1973; 98:1748-51.
47. Margetić C. Adenoma toxicum. U: *Zbornik radova stručnog sastanka internista Slavonije*. Osijek: Zbor liječnika Hrvatske, Internistička sekcija Osijek, 1971; 65-8.
48. McCormack KR, Sheline G. Long term studies of solitary autonomous thyroid nodules. *J Nucl Med* 1967; 8:701-8.
49. Mc Dougall IR, Kennedy JS, Thomson JA. Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:287-92.
50. Miller JM, Block MA. The autonomous functioning thyroid nodule. *Arch Surg* 1968; 96:386-93.
51. Miller JM, Block MA. Relative function of the »hot« autonomous thyroid nodule: double and single isotope autoradiographic studies. *J Nucl Med* 1969; 10:691-6.
52. Miller JM. Hyperthyroidism from the thyroid follicle with autonomous function. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 7:177-97.
53. Miller JM, Hamburger JJ. The thyroid scintigram. I. The hot nodule. *Radiology* 1965; 84:66-74.
54. Miller JM, Horn RC, Block MA. The evolution of toxic nodular goiter. *Arch Intern Med* 1964; 113:72-88.
55. Milutinović P, Nastić-Mirić D, Bošnjaković V, Han R. Evaluacija dijagnostičkih testova u bolesnika s autonomnim nodusom štitaste žlezde. U: *Zbornik radova XIV jugoslovenskog sastanka za nuklearnu medicinu*, Beograd. Galenika, 1976; 57-62.
56. Mornex R, Berthezene F, Briere J, Corre C. Anatomical and clinical aspects of toxic adenomas of the thyroid. U: *Zbornik radova III jugoslovenskog simpozijuma o štitastoj žlezdi*, Zlatibor. Galenika 1976; 36-46.
57. Mornex R, Bizollon CZ, Gagnaire JC, Peynaud D. Exorption des insuffisances antehypophysaires par l' hormone liberant TSH (TRH). *Ann Endocrinol (Paris)* 1971; 32:823-9.
58. Nicoloff JT, Low JC, Dussault JH, Fisher DA. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. *J Clin Invest* 1972; 51:473-83.
59. Pickardt CR. Die Behandlung autonomer Adenome der Schilddrüse. *Dtsch Med Wschr* 1978; 103:922-3.
60. Pickardt CR, Erhardt F, Grüner J et al. Stimularbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse. *Dtsch Med Wschr* 1973; 98:152-7.
61. Plummer HS. The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. *Trans Assoc Am Phys* 1928; 43:159. Citirano po: Miller JM, Horn RC, Block MA. The evolution of toxic nodular goiter. *Arch Intern Med* 1964; 113:72-88.
62. Pohl G, Galvan G, Steiner H, Salis-Samade R. Das autonome Adenom der Schilddrüse im Struma-Endemiegebiet. *Dtsch Med Wschr* 1973; 98:189-93.
63. Ribka A, Mayr B, Buell U et al. Wertigkeit nuklearmedizinischer und endokrinologischer Methoden zur Klassifizierung autonomer Schilddrüsenadenome. *Med Klin* 1979; 74:511-5.
64. Ridgway EC, Weintraub BD, Cevallos JL, Rack MC, Maloof F. Suppression of pituitary TSH secretion in the patient with a hyperfunctioning thyroid nodule. *J Clin Invest* 1973; 52:2783-92.

65. Ross DS, Ridgway EC, Daniels HG. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively lowdose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:488-90.
66. Schneekloth G. Ultraschallsonographie abdomineller Organe und der Schilddrüse in Grey-Scale Bild. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1977.
67. Schleusener H, Joseph K, Mahlstedt J et al. Unterscheidung der immunogenen diffusen hyperthyreoten Struma (M. Basedow) von der Struma mit disseminierten autonomen Gewebe-vorläufige Ergebnisse. *Nuc Compact* 1979; 10:222-6.
68. Sekso M. Klinika toksičnog adenoma. Zagreb: Medicinski fakultet, 1970. Habilitacijski rad.
69. Sarafimov N, Karanfilski B. Dvojni i trojni avtonomno funkcionirački tiroidni adenomi. Godišen zbornik na medicinskiot fakultet, Skopje 1977; 23:277-83.
70. Sarafimov N, Karanfilski B, Dolgova V et al. Kliničkolaboratoriski karakteristiki na avtonomno funkcionirački tiroiden adenom vo SRM. *Mak Med Pregl* 1978; 32:175-83.
71. Silverstein GE, Burke G, Cogan R. The natural history of the autonomous hyperfunctioning thyroid nodule. *ANN Intern Med* 1967; 7:539-47.
72. Simova N, Karanfilski B, Sestakov G, Dolgova-Korubin V, Denkoska V. TRH test kod avtonomnog adenoma štitnjače. *Radiol Jugoslav* 1980; 14:77-80.
73. Smoje J. Kvantitativni scintigram štitnjače i TRH test u ocjeni funkcije avtonomnog adenoma štitnjače. Zagreb, Medicinski fakultet, 1985. Magistarski rad.
74. Smoje J, Krstić K, Margetić C. Korelacija kardijalnih manifestacija hipertireoidizma s dužinom trajanja bolesti i dobi bolesnika. *Med vjesn* 1983; 15:71-4.
75. Sterling K, Bremner MA, Newman ES. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science* 1970; 169:1099—100.
76. Taunton OD, McDaniel HG, Pittman JA Jr. Standardization of TSH testing. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:266-77.
77. Varl B, Kastelic B, Porenta M. Tireotoksični nodus štitnice. *Zdrav Vest* 1966; 3-4:58-65.
78. Varl B, Klančnik J. Toksični adenom in hipertireoidizem. *Zdrav Vest* 1972; 41:110-2.
79. Vidor GI, Stewart JC, Wall JR, Wangel A, Hetzel BS. Pathogenesis of iodine-induced thyrotoxicosis: Studies in Northern Tasmania. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:901-9.
80. Vizner B. Funkcija osovine hipofiza-štitnjača u bolesnika s avtonomnim čvorom štitnjače. Zagreb. Medicinski fakultet, 1981. Disertacija.
81. Wenzel KW. Der TRH-Test zur rationellen und rationalen Schilddrüsendiagnostik. *Dtsch Med Wschr* 1979; 104:229-34.
82. Wenzel KW, Meinholdt H, Schleusener H, Botsch H. Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyronin-Konzentrationen in Serum, funktionelle Definition durch TRH test. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99:1465-72.
83. Werner SC, Spooner M. A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the twenty four-hour I¹³¹ uptake method. *Bull NY Acad Med* 1955; 31:137-45.
84. Wiener JD. Is partial thyroidectomy definitive treatment for Plummer's disease (autonomous goiter)? *Clin Nucl Med* 1983; 8:78-82.
85. Wiener JD, de Vries AAA. On the natural history of Plummer's Disease. *Clin Nucl Med* 1979; 4:181-90.
86. Woeber KA, Sobel RJ, Ingbar SH, Sterling K. The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism. *J Clin Invest* 1970; 49:643-9.
87. Wöhler J, Heinze HG, Pickardt CR, Erhardt F, Scriba PC. Eine neue risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierten autonomen Adenome der Schilddrüse. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99:1240-2.

Abstract

ON THE AUTONOMOUS THYROID ADENOMA

Juraj Smoje, Branka Vizner and Mladen Sekso

Department of Nuclear Medicine General Hospital Osijek and Clinic of Internal Medicine, Clinical Hospital »Dr Mladen Stojanović« Zagreb

According to the recent attitudes, an autonomous thyroid adenoma (AAT) is probably of the same origin as a polyadenomous goiter (struma nodosa toxica) and a goiter with a disseminated microadenomatosis. It is strongly suggested that the development of AAT depends upon the stimulation by thyrotrophin and import washin in endemic goiter.

Histologically the AAT does not differ from a benign follicular adenoma. The basic criterion in diagnostics for AAT is still the scyntigramme of the thyroid. To the battery of classical tests as a proof of an autonomous nodule, so as in judgement of actual metabolic status, the TRH test, ultrasound and quantitative scyntigramme of AAT have been added recently. The therapy of AAT is surgical for younger patients, and radioiodine for the older ones. After application of radioiodine the increasing risk of development of thyroid cancer has not been proved so far.

Key vords: autonomous thyroid adenoma

Received: November 6, 1986