

S. Živić*, V. Ćirić, S. Stanković

POSEBNOSTI STRUKTURNIH PROMENA ŠTITASTE ŽLEZDE U DEČJEM DOBU

Sažetak: Svako uvećanje štitne žlezde, difuzno ili nodularno, nazivamo strumom. Njena se učestalost u zdrave školske dece procenjuje na 1.9 – 6.8%. Četiri su glavne grupe uzroka nastanka difuzne strume: tiroiditisi, ekspozicija strumogenim materijama, familijarna gušavost i sindrom neadekvatne TSH sekrecije. Daleko se najčešće javlja u okviru autoimunih tiroiditisa po tipu Hashimotove ili Gravesove bolesti. Svako uvećanje štitaste žlezde praćeno poremećajem normalne parenhimske strukture usled postojanja jednog ili više čvorova nazivamo nodularnom strumom. Mada je incidenca u dece mala i verovatno potcenjena (0.05% – 1.8%), prevalenca karcinoma unutar čvorova je 2–4 puta veća no u odraslih i procenjuje se na 5% – 33%. Karcinomi mogu da budu porekla folikularnih ili takozvanih C ćelija (medularni karcinom tiroideje). Od folikularnih karcinoma u dece najčešći je papilarni, 4 puta ređi je folikularni, a retki insularni. Klinička prezentacija i terapija difuznih struma su ustvari prezentacije i terapije osnovnih poremećaja koji ih uzrokuju – Hashimota i Gravesa. Nodularna struma, uključujući kancere, obično ide asimptomatski – najčešće bez znakova tiroidne disfunkcije ili kompresivnog sindroma. Dijagnoza sa bazira na tri postupka: laboratorijskom određivanju T3, fT4, TSH, TPO-At, tiroglobulina i kalcitonina, ultrasonografiji i biopsiji materijala dobijenog aspiracijom tankom iglom. Značaj scintigrafije je mali. Većinska ili potpuna tiroidektomija terapija je izbora za nodularne strume.

Abstract: The term goiter refers to any enlargement of the thyroid gland, diffuse or nodular. Estimates of the incidence of goiter in apparently healthy school-age children range from 1.9% to 6.8%. There are four main causes of diffuse children goiter: thyroiditis, exposition to environmental goitrogens, familial goiter and inadequate TSH secretion syndrome. The most frequent types of diffuse goiter are seen in Hashimoto thyroiditis and Graves's disease. The term nodular goiter refers to enlargement of

* Prof. dr Saša Živić, Dečja klinika Klinički centar Niš, bulevar Zorana Đinđića 48, 18000 Niš
szivic@medianis.net

the thyroid with deformation of the normal parenchymal structure by the presence of one (uninodular goiter) or more (multinodular goiter) thyroid nodules. They are rare in children (estimated frequency of 0.05% – 1.8%) and common in adults, but the prevalence of cancer among children with thyroid nodules (5% to 33%) is two to fourfold greater than in adults. Thyroid carcinoma is the third most common solid malignancy of childhood. Some thyroid cancers arise from the thyroid follicular epithelium – papillary (most frequent), follicular, and insular carcinomas, some from nonfollicular epithelium – medullary thyroid carcinoma. Clinical presentation and therapy of diffuse goiter is indeed presentation and therapy of the basic disease – Hashimoto or Graves. There is no specific clinical presentation of any nodular goiter, including cancer. The signs of thyroid dysfunctions or compressive symptoms from tumor are rare. There are three main diagnostic approaches: laboratory findings (T3, fT4, TSH, TPO-Ab, thyroglobulin, calcitonin), ultrasonography and fine needle aspiration biopsy like ultimate one. Thyroid radionuclear scanning findings provides little information. Total or near total thyroidectomy is the most acceptably therapeutic approach for nodular goiter.

Uvod

Promene strukture štitne žlezde u dečjem uzrastu čest su i potencijalno važan razlog odlaska pedijatrijskom endokrinologu. Ova vrsta patologije neretko uzrokuje zabunu u praktičnom radu s obzirom na to da je terminološki nedovoljno precizno utemeljena i sa pojmovnim preklapanjima koja su uzrok višeznačnih klasifikacionih šema i česte konfuzije u literaturi.

Svako uvećanje štitne žlezde nazivamo tiromegalijom.

U zdrave školske dece incidenca tiromegalije je od 1.9% do 6.8%, sa vrhom incidence u adolescenciji i predominacijom ženskog pola. Tiromegalija može biti difuzna ili nodularna, kada klinički govorimo o difuznoj ili o nodularnoj strumi. Ukoliko struma nije praćena tiroidnom disfunkcijom ili autoimunom tiroidnom bolešću govorimo o prostoj strumi (Rallison ML et al, 1991).

ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA STRUME

Struma može biti difuzna i nodularna.

1. DIFUZNA STRUMA

Uvećanje štitne žlezde najčešće je posledica adaptacije na bilo koji faktor koji smanjuje sekreciju tiroidnih hormona i shodno tome dovodi do povećane sinteze TSH. Ovoj fazi uvećanja štitne žlezde pod dejstvom tirotropina prethodi faza vaskularne

proliferacije s obzirom na to da su folikularne tiroidne ćelije u stanju da proizvode faktore rasta i vaskularne faktore, kakav je na primer VEGF (vascular endothelial growth factor). Nezavisno od uvećanja, koje nastaje pod stimulacijom sa TSH, postoje ona koja su posledica delovanja antitela na TSH receptor ili inflamacije (u tiroiditisima).

Četiri su značajne grupe uzroka difuzne dečje strume: tiroiditisi, ekspozicija strumogenim materijama, familijarna gušavost i sindrom neadekvatne TSH sekrecije (Huang S, 2007). Nekada se razlog nastanka difuzne strume ne može otkriti te se tada označava idiopatskom.

1.1. Tiroiditisi

Pod tiroiditisima podrazumevamo postojanje intratiroidalne limfocitne infiltracije sa ili bez folikularnog oštećenja (Pearce EN et al, 2003).

Postoje četiri osnovne grupe tiroiditisa: 1) autoimuni, 2) bezbolni, 3) bolni subakutni i 4) Riedelov.

Autoimuna tiroidna bolest podrazumeva postojanje hroničnog limfocitnog tiroiditisa Hashimoto i Gravesove bolesti.

Hronični autoimuni tiroiditis (ili hronični limfocitni tiroiditis), po autoru nazvan i Hashimoto, najučestaliji je tiroiditis koji pogađa oko 2% ženske i 0.2% muške dečje i adolescentne populacije. Najčešće se javlja nakon sredine puberteta, retko u uzrastu ispod tri godine.

Merenje tiroidnih cirkulišućih antitela zamenilo je potrebu za dijagnostičkom biopsijom te uslovalo novu klasifikaciju ove vrste tiroiditisa. Tip 1 Hashimotove bolesti karakteriše se eutiroidnim stanjem sa normalnim TSH i može biti praćen strumom kada govorimo o tipu 1A, ili bez strume kada govorimo o tipu 1B ove bolesti. Tip 2 Hashimotove bolesti karakteriše se perzistentnim hipotireoidizmom sa visokim TSH i takođe se javlja u okviru dva klinička subtipa: tip 2A, klasični Hashimoto tiroiditis sa strumom, i tip 2B, nestrumogeni Hashimoto koji se često označava kao atrofični tiroiditis ili kao primarni miksedem. Tip 2 tiroiditisa Hashimoto može početi kao privremena tirotoksikoza praćena oporavkom sa tranzitornim hipotireoidizmom i tada se označava kao podtip 2C.

Dakle, tiromegalija se u autoimunim tiroiditisima javlja u sklopu tipa 1A, tipa 2A i 2C ovog poremećaja. Struma ili „čvrsta” tiroideja po pravilu je prvi fizikalni znak autoimunog tiroiditisa. Uvećanje je difuzno sa palpabilnom „zrnastom” strukturom, u tipu 2A praćeno i perzistentnom tiroidnom disfunkcijom. Kada se javi struma u sklopu hroničnog autoimunog tiroiditisa uvek valja isključiti mogućnost postojanja autoimunih paraglandularnih sindroma.

Za dijagnozu Hashimoto tiroiditisa neophodno je postojanje karakterističnih autoimunih antitela: na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) i tiroglobulin, dok antitela na TSH receptor nisu dokazana u dece.

Gravesova bolest je uz „klasični” Hashimoto tipa 2A jedini oblik difuzne strume praćen dugotrajnom tiroidnom disfunkcijom. Infiltracija limfocita u štitastoj žlezdi opravdava svrstavanje Gravesove bolesti u autoimune tiroiditise. Mada i u ovom entitetu mogu postojati antitela koja karakterišu Hashimoto tiroiditis, hipertiroidizam je posledica tireostimulišućih antitela koja vezuju TSH receptor i dovode do hipersekrecije hormona, ali i do hiperplazije folikularnih ćelija, što je u stvari i osnov strume. Pored rečenih, postoje i antitela na megalin (receptor tirocita za tiroglobulin) usled čega takođe dolazi do difuznog uvećanja štitne žlezde. Takođe, stvaraju se i antitela na antigene mišića i fibroblasta oka. Pod dejstvom ovih antitela dolazi do povećane sinteze hidrofilnih glikozaminoglikana (hijaluronske kiseline i hondroitin sulfata), što uzrokuje uvećanje ekstraokularnih mišića orbite i okolnog masnog tkiva, odnosno oftalmopatiju. Antitela na fibroblaste kože takođe indukuju lokalnu inflamaciju – primarno u pretribijalnom regionu i stopalima uz nakupljanje glikozaminoglikana i nastanka karakterističnog lokalnog miksedema (McKeown NJ et al, 2005).

Bezbolni sporadični tiroiditis (ili „tihu” sporadični tiroiditis) je predstavljen malom, neosetljivom i čvrstom strumom sa često udruženim postojanjem cirkulišućih tiroidnih autoantitela. Može biti praćen tranzitornom tirotoksikozom kao posledicom oslobađanja preformiranog tiroksina iz koloida, a nekada i periodom hipotiroidizma koji se nastavlja na tirotoksičnu fazu.

Bolni subakutni tiroiditis (ili deQuervainov tiroiditis) manifestuje se diskretno osetljivom ili bolnom uvećanom tiroidnom masom, pre nego klasičnom difuznom tiromegalijom. Često mu prethode simptomi infekcije gornjeg respiratornog trakta. Takođe može uzrokovati tranzitornu tirotoksikozu praćenu hipotiroidizmom (za razliku od Gravesove bolesti nema povećanog preuzimanja radioaktivnog joda). Leči se antinflatornim lekovima, ne tirosupresivima. U literaturi se sreće pod mnogim nazivima – od nesupurativnog preko subakutnog granulomatoznog do tiroiditisa gigantskih ćelija. Mnogo ređi je **bolni supurativni tiroiditis**, s obzirom na to da snažna inkapularnost štitaste žlezde, kao i visoke koncentracije joda u njoj, onemogućavaju razvoj bakterijskih infekcija. Perzistentna fistula, koja povezuje piriformni sinus na levoj strani farinksa i štitastu žlezdu, najčešći je način nastanka infekcije tiroideje u dece, u preko 90% lokalizovana levostrano. Tiroidna funkcija je normalna, ali je uvećanje praćeno postojanjem naglašenog lokalnog bola i febrilnošću. Mada se javlja retko, ako se javi, brzo napreduje u pravcu formiranja apscesa te je nužna promptna i kombinovana antibio terapija.

Riedelov tiroiditis je retko progresivno fibrozno oboljenje štitaste žlezde usled čega nastaje struma koja je jako tvrda, fiksirana i bezbolna. Najveći broj pacijenata sa Riedel-ovom bolešću su eutiroidni na početku, ali se hipotiroidizam može naknadno razviti (Pearce EN et al, 2003).

1.2. Ekspozicija strumogenim materijama

Nedostatak joda u ishrani prouzrokuje čitav spektar poremećaja gde dominiraju struma, hipotiroidizam i mentalna reardacija. Mada se davnašnjom sistemskom merom jodiranja soli opasnost od ovakvih posledica drastično smanjila, neosporna je činjenica da je početkom XXI veka čak 38% svetske populacije deficijentno u jodu (Delange FM et al, 2005)! Stoga prevencija deficijencija joda ipak ostaje principalni način sprečavanja nastanka strume i poremećaja intelektualnog razvoja u svetu. Administracija joda ima mali uticaj na dugotrajnu i refraktornu endemsku strumu, ali značajno može da prevenira ili redukuje strumu i druge posledice deficijencije joda u dece.

U regionima gde se sa povećanom incidencijom javlja struma identifikovani su prirodni strumogeni kakvo je, na primer, povrće iz roda Brassica, familija Cruciferae. Predstavnici ovog povrća – kupus, kelj, karfiol, brokoli ili keleraba sadrže tiocijanate i izotijocijanate koji blokiraju tiroidno preuzimanje joda. Kuvanjem se smanjuje strumogeni potencijal ovog povrća. I povrće koje sadrži cijanogene glikozide (Tapioka ili Cassava) može doprineti nastanku strume u regionima deficijentnim jodom.

Resorcinol i perhloratni anjoni, sastojci pijaće vode, takođe imaju strumogeni potencijal. Naslućuje se i veća učestalost strume u pušača, a dokazana je u onih na terapiji litijumom, tionamidima, metimazolu i propiltiouracilu.

1.3. Familijarna mstruma

Mutacija gena koji kontrolišu sintezu tiroidnih hormona na različitim nivoima (jodna pumpa, tiroidna peroksidaza, tiroglobulin, pendrin i TSH receptor) mogu dovesti do dishormonogeneze, drugog po učestalosti razloga nastanka konatalnog hipotireoidizma. Lakše mutacije navedenih gena mogu u pojedinim porodicama dovesti do pojave familijarne eutiroidne strume. Pendred sindrom je autozomalno recesivni poremećaj koji se karakteriše kongenitalnom senzoneuralnom gluvoćom i strumom. Uzrokovan je mutacijom pendrin gena, koji kodira transmembranski protein pendrin, normalno eksprimiran u bubregu, unutrašnjem uvu i apikalnim granicama folikularnih tiroidnih ćelija gde ima ulogu transporta joda u folikularni lumen. Mada se u ovom sindromu familijarna struma obligatno pojavljuje, hipotiroidizam nije obavezni konstituent sindroma, što ukazuje na poligensku uslovljenost (Krohn K et al, 2005). Danas se smatra da su genetski faktori razlog individualnih razlika u volumenu štitaste žlezde u oko $\frac{3}{4}$ populacije.

1.4. Sindrom neadekvatne tsh sekrecije

Uzrokovan je ili pituitarnim tumorom ili rezistencijom na tiroidne hormone – diferencijalna dijagnoza ova dva uzroka preduslov je adekvatne terapije ovog retkog sindroma (to jest opravdanosti potrebe za hirurģijom hipofize).

Rezistencija na tiroidne hormone nasleđuje se autozomno dominantno a mutacija je u vezi β -tiroidnog hormonskog receptora. Ovakva deca slabo rastu, hiperaktivna su, sa brojnim problemima u učenju (Brook CGD et al, 2008). Na ovaj sindrom valja posumnjati kada uz difuznu strumu postoje znaci visokog FT4 i T3 uprkos normalnom ili visokom TSH. S obzirom na raritetnost ovog sindroma i mogućnost dijagnostičkog artefakta, laboratoriju valja ponavljati. Konačno razrešenje može doneti NMR hipofizarne regije.

2. NODULARNA STRUMA (TIROIDNI TUMORI)

Uvećanje štitaste žlezde praćeno poremećajem normalne parenhimske strukture usled postojanja jednog ili više čvorova naziva se nodularnom strumom (uninodularna ili multinodularna).

Tri su najčešće grupe razloga nastanka nodularne strume: postojanje hipofunkcionalnih nodula (adenom, karcinom, metastaze u tiroideji i ciste), postojanje hiperfunkcionalnih tiroidnih nodula i supurativni tiroiditis sa ili bez apscesa.

Rizik za postojanje tiroidnih čvorova nosi ženski pol, pubertetski uzrast, porodična i pozitivna lična anamneza na ranije bolesti štitaste žlezde, pozitivna lična anamneza na ranije endokrine bolesti, kao i ekspozicija radijaciji.

Poremećaji štitaste žlezde pogađaju preko 3% dece sveta – polovina od njih može imati tiroidne čvorove. Ako se zna da se postmortalnim studijama, čak i u mlađih adulta (18–39 godina) čvorovi otkrivaju u preko 13%, verovatno je da je i u dečjem, a pogotovo adolescentnom dobu njihova incidenca od 1.5% potcenjena. Incidenca nodularne bolesti štitne žlezde nesumnjivo raste sa uzrastom – velika je u odraslih (prisutna u preko 50% starijih od 60 godina), ali ipak retka u dece – procenjuje se na 0.05–1.8%. Međutim, za razliku od odraslih, gde je prevalenca karcinoma unutar nodularne strume relativno retka i procenjena na 5–10%, u dece se kod gotovo svakog petog (5–33%) iza čvora u štitastoj žlezdi potencijalno krije kancer. Drugim rečima, rizik od maligniteta u nodularnoj bolesti štitaste žlezde je 2–4 puta veći no u odraslih (Schlumberger MJ et al, 2003)! Multinodularna struma nosi manji rizik od maligniteta u odnosu na solitarnu strumu. Stoga, bez obzira kako je čvor otkriven, akcidentalno ili zbog prateće simptomatologije, svaki čvor u dece mora biti evaluiran u smislu postojanja maligniteta, posebno ukoliko su veći od 1 cm u promeru. Kako prognoza tiroidnog kancera umnogome zavisi od veličine tumora, rana identifikacija tiroidnih čvorova imperativna je obaveza i cilj.

Generalno, incidenca tiroidnog kancera u dece i adolescenata procenjuje se na 0.2–3 obolela na milion godišnje. Karcinom štitaste žlezde predstavlja tako treći po učestalosti solidni maligni tumor detinjstva. Takođe, štitna žlezda predstavlja jedno od najčešćih mesta za sekundarne neoplazme u dece koja su zračena zbog drugih bolesti.

2.1. *Klasifikacija tiroidnih tumora*

Tiroidni tumori mogu biti benigni i maligni.

Najčešći benigni tiroidni noduli su folikularni adenomi, adenomi Hurthleovih ćelija i cista tiroglosalnog duktusa. Toksični adenom ili Plummerov adenom je hiperfunktionalni adenom folikularnih ćelija koji se klinički obično manifestuje slikom umerene hipertireoze, a čini samo 1% svih tiroidnih adenoma. U osnovi hiperfunktionalnih nodula najverovatnije leži klonalna ekspanzija mutiranih populacija tiroidnih ćelija. Pretpostavlja se mutacija TSH receptora ili α subjedinice stimulatorynog guanozin-5'-trifosfat vezujućeg proteina.

Toksična multinodularna struma je veoma retka u dece. Prezentuje se nekada T3 tirotoksikozom, s obzirom na to da noduli veći od 3cm u dijametru postaju funkcionalno autonomno aktivni.

Tiroidni kanceri mogu nastati iz tiroidnog folikularnog epitelijuma ili takozvanih C ćelija štitaste žlezde. Iz folikularnih ćelija nastaju papilarni, folikularni i insularni karcinomi – tumori štitaste žlezde mogu biti i anaplastični. Iz C ćelija nastaje medularni karcinom štitaste žlezde (Halac I et al, 2007).

2.2. *Etiologija tiroidnih tumora*

U nastanku tumora štitaste žlezde ulogu imaju genetski faktori i faktori okoline.

Genetika ima mnogo više udela u genezi medularnih nego nemedularnih karcinoma (Malchoff CD et al, 2002).

Od nemedularnih jasnu genetsku osnovu ima pre svih oksifilni papilarni kancer, mada je pokazana korelacija i klasičnog papilarnog sa karcinomima kolona ili dojke, gde se hereditet naslućuje. Takođe, nemedularni karcinomi štitaste žlezde mogu biti konstituenti različitih naslednih malignih sindroma. Tako se u sklopu „familiarne adenomatozne polipoze“, koja nastaje mutacijom tumor supresornog gena sa hromozoma broj 5, koji se označava kao APC, tiroidni karcinom može javiti zajedno sa polipima kolona, osteomima i epidermoidnim cistama kože. Autozomalna dominantna Cowdenova bolest, koja nastaje mutacijom tumor supresornog PTEN gena na hromozomu 10, podrazumeva udruženost hamartoma kože sa tiroidnim kancerom, rakom dojke ili kolona, Hodgkinovom bolešću... Tačkasta mutacija istog PTEN gena može dovesti do rane neonatalne makrocefalije i mentalne retardacije, hemangioma i hamartoma kože, ali i do Hashimoto tiroiditisa, folikularnog adenoma ili čak papilarnog karcinoma (Bannayan-Ruvalcaba-Riley sindrom).

Uloga nasleđa u nastanku medularnog karcinoma štitaste žlezde je vrlo velika. Skoro svaki (u detinjstvu učestalost je oko 5%) se javlja u sklopu genetskih sindroma: multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN2) ili familijarnog medularnog tiroidnog karcinoma (FMTC). MEN tip 2A podrazumeva postojanje multicentričnog i obično

bilateralnog medularnog tiroidnog karcinoma, feohromocitoma i adenoma paraštitaste žlezde sa hiperparatiroidizmom. U MEN tip 2B medularnom karcinomu i feohromocitomu pridruženi su gastrointestinalni neuroni i skeletne abnormalnosti marfanoidnog tipa i javlja se češće u mlađem uzrasnom dobu nego tip 2A.

Zračenje predstavlja daleko najozbiljniji i najbolje proučeni predisponirajući razlog nastanka tiroidnih tumora, mada se ni dejstvo nekih drugih faktora okoline ne može zanemariti. Učestala zračenja početkom dvadesetog veka zbog uvećanja timusa, učestalih tonzilarnih i adenoidnih infekcija ili tineae capitis dramatično su uvećavala incidencu tiroidnog kancera. Danas su u riziku za nastanak ove vrste kancera pacijenti koji su zračeni zbog Hodgkinove bolesti (interval od izlaganja zračenju do nastanka tiroidnog karcinoma može biti dug i do 30 godina) ili zbog pripreme za transplantaciju koštane srži (Acharya S et al, 2003). Rizik za nastanak tiroidnih karcinoma je značajan u sve dece koja su primila 2000–4000cGy zračenja – svako od njih ima abnormalnosti u tiroidnom ultrazvuku i uvećani TSH. Procenjuje se da je rizik za nastanak karcinoma u dece preživele nakon neke druge maligne bolesti a zračene u regionu glave i vrata 3–5%. U regionima prebogatim jodom češće se javlja papilarni karcinom, a u jodom siromašnim regionima folikularni ili anaplastični. Čak 38% dece sa tiroidnim kancerom imaju koegzistirajući Hashimoto tiroiditis, što jasno ukazuje na mogućnost povezanosti autoimunosti i kancerogeneze štitaste žlezde (najčešće papilarnog karcinoma). Stoga prominentni čvor u pacijenta sa verifikovanom autoimunom bolešću tiroideje zahteva ozbiljnu evaluaciju.

2.3. Patogeneza tiroidnih tumora

Činjenica je da je nastanak tiroidnih tumora poligenski i multifaktorijalno uslovljen.

Oko 12% tiroidnih nodula autonomno proizvode tiroidne hormone u odsustvu TSH stimulacije kao posledice mutacije TSH receptora (adenilne ciklaze). Ređe, uzrok autonomne aktivacije može biti mutacija G proteina. U genezi hladnih nodula mesto imaju mutacije gena za jodnu pumpu, ređe mutacije RET proto-onkogeni.

Najčešće, inicijalna faza u stvaranju nodula je difuzna tiroidna hiperplazija pod dejstvom TSH hipersekrecije, provocirane nedostatkom joda ili drugim strumogenim stimulusima. U proliferativnoj fazi se povećava ekspresija faktora rasta kakvi su, na primer, IGF-1 ili EGF, što otvara mogućnost mutageneze i formiranja novih ćelijskih klonova. Nakon prestanka dejstva faktora rasta, novoformirane ćelijske linije sa mutacijama mogu se transformisati u tiroidne nodule (Krohn K et al, 2002).

Sama kancerogeneza može se objasniti uglavnom na dva načina: aktivacijom proto-onkogeni ili inaktivacijom tumor supresornih gena. U papilarnim i medularnim karcinomima najčešća je mutacija proto-onkogeni na 10-om hromozomu – takozvanog RET gena (dereguliše transmembransku aktivnost tirozin kinaze), dok u papilarnih

karcinoma mutira i BRAF gen. U nastanak folikularnog tiroidnog karcinoma involvirani su tumor supresorni geni koji se označavaju kao PTEN i p53.

KLINIČKA SLIKA STRUMA

Deca sa difuznom strumom najčešće imaju simptomatologiju prateće tiroidne disfunkcije – hipo ili hipertiroidizma. Međutim, simptomi mogu biti posledica i same tiro-megalije. Velike strume mogu uzrokovati nastanak kompresivnog sindroma sa znacima dislokacije ili pritiska na traheju, jednjak, vratne krvne sudove ili rekurentni laringijalni nerv. Zbog toga može postojati i stridor, promuklost ili disfagija (Halac I et al, 2007).

Bez razlike o kojem se tipu tumora radi, on se najčešće otkrije akcidentalno, kao asimptomatska masa na štitastoj žlezdi. Osetljivost može sugerisati inflamatorni proces, a tvrdoća čvora i njegova fiksacija za okolinu malignost. Tiroidni kanceri, u pravilu, ne remete funkciju okolnog tkiva te je najveći broj pacijenata eutiroidan. Retko postoje sistemski znaci hipo ili hipertiroidizma, a još ređe kompresivni sindrom sa otežanim gutanjem ili promuklošću. U preko 90% dece sa karcinomom štitaste žlezde može postojati cervikalna adenopatija.

Prezentacija tiroidnih tumora zavisi od njihove veličine, malignosti i funkcionalne aktivnosti. Papilarni, folikularni i insularni karcinomi proizvode tiroglobulin, tiroksin i trijodtironin. Medularni karcinom štitaste žlezde proizvode kalcitonin, peptide povezane sa genima kalcitonina i somatostatin.

Papilarni tiroidni kancer čini oko 75% svih kancera štitaste žlezde u dečjem uzrastu i 3 puta je češći u devojčica. Karakteriše se postojanjem papila sa fibrovakularnim središtem i jednim slojem tipičnih epitelijalnih ćelija. Polja kalcifikacije unutar karcinoma označavaju se kao psamomska tela. U preko 80% slučajeva je multifokalan i bilateralan. Često infiltrira okolno tkivo, samo izuzetno je inkapsuliran. Tumor se širi na sve limfne žlezde u okolini zahvaćenih lobusa i često je praćen teškim limfocitnim tiroiditisom i intesticijalnom fibrozom. Agresivniji karcinomi ne samo da će zahvatiti brojne limfne noduse (prisutno u preko 90% obolelih) već će dati i metastaze na plućima (u manje od 10% obolelih).

Folikularni tiroidni karcinom je značajno ređi i čini manje od 20% svih karcinoma štitaste žlezde u dečjem uzrastu. Češći je u regionima koji oskudevaju u jodu. Obično je unilateralan i unifokalan, a često sadrži polja hemoragije, fibroze ili kalcifikacije. S obzirom na to da su jasno ograničeni i inkapsulirani, nekad ih je teško razlikovati od adenoma. Infiltracija tumora van kapsule i pojava krvnih sudova uz kapsulu čine ključnu diferencijalno dijagnostičku razliku. Kako se sastoji od uniformnih folikularnih ćelija nekada liči i na normalno tiroidno tkivo. Metastazira vakularnim putem u pluća, jetru, kosti ili mozak.

Insularni tiroidni karcinom pripada grupi slabo diferentovanih karcinoma, javlja se u starijih od 50 godina i veoma je redak u dece. Predstavljen je tumorskom

masom koja se širi iza štitaste žlezde, jako brzo raste i indukuje kompresivni sindrom – sa dispnejom, promuklošću i disfagijom. Recidivi se javljaju u preko 80% slučajeva (stoga i obaveza praćenja nivoa tiroglobulina) i ima slabiju prognozu od diferentovanih karcinoma. Vrlo često metastazira u pluća, kosti i limfne žlezde.

Anaplastični tiroidni karcinom ima najslabiju prognozu i čini manje od 3% svih karcinoma štitaste žlezde u dečjem uzrastu.

Medularni tiroidni karcinom je takođe redak tumor štitaste žlezde u dečjem uzrastu – javlja se u manje od 5% obolelih. Može biti sporadičan, familijarni ili prisutan kao deo sindroma MEN 2. Najčešće se lokalizuje na spoju gornje i srednje trećine tiroideje, regionu gde su C ćelije inače najgušće raspoređene. Između ovih ćelija raspoređeni su amiloid, psamomska tela i kalcifikacije. U slučaju familijarnog medularnog tiroidnog karcinoma prezentacija je, po pravilu, bilateralna i multicentrična. Manji broj C ćelija, kao i pojava nekroze, značajno pogoršavaju prognozu. Genetski screening na RET čini osnov njegove prevencije a određivanje kalcitonina i karcinoembrionalnog antigena od strane C ćelija čine osnov njegove dijagnoze. Osim kalcitonina, C ćelije sekretuju i somatostatin, ACTH, vazoaktivni intestinalni peptid, gastrin oslobađajući peptid... Stoga je simptomatologiji od strane štitaste žlezde često pridružena dijareja ili pojava kušingoidnog habitusa.

DIJAGNOZA STRUMA

Dijagnostički postupak u slučaju postojanja strume biće ključno određen tipom uvećanja štitaste žlezde.

Difuzne strume dijagnostikovaće se uglavnom ultrasonografski i baterijom manje ili više specifičnih laboratorijskih testova. Po pravilu se sreću u okviru najčešćih disfunkcionalnih bolesti štitaste žlezde: hipotiroidnog Hashimoto tiroiditisa ili hipertiroidne Gravesove bolesti. Dijagnostika i terapija ovih tipova difuzne strume biće u stvari dijagnostika i terapija osnovnih uzroka nastanka strume (Hashimoto tiroiditisa ili Gravesove bolesti).

Nodularne strume zahtevaće mnogo više dijagnostičkog takta i napora, gde će scintigrafija štitaste žlezde i njena biopsija tankom iglom biti neophodan standard (Cooper DS et al, 2006).

Dijagnostički postupak počinje anamnezom koja se fokusira na mogućnost izlaganja jonizujućem zračenju i familijarnim opterećenjem bolestima štitaste žlezde ili drugim endokrinopatijama.

Fizikalnim pregledom valja utvrditi stanje žlezde – njenu veličinu, kvalitet i broj čvorova, kao i postojanje eventualnih znakova poremećaja njene funkcije (promene srčane frekvence, puls, koža...). Štitna žlezda se palpira u prostoru između druge i četvrte trahealne hrskavice, gde su oba lobusa obično približne veličine, ali će se u difuznoj strumi obično više uvećati desni režanj. Pregled štitaste žlezde najbolje je

obaviti dok dete sedi sa vratom pozicioniranim u umerenoj ekstenziji, pri čemu se pacijentu može pristupiti sa zadnje strane i palpirati žlezdu prstima ili sa prednje strane i palpirati palcima (osetljivija tehnika, lakše se određuju granice i postojanje malih nodula). Klinički pregled štitaste žlezde može se smatrati kompletnim tek kada se završi pregledom regionalnih limfnih čvorova, cervikalnih i supraklavikularnih (Bennedbaek FN et al, 2000).

Laboratorijsko ispitivanje podrazumeva određivanje TSH, slobodnog tiroksina, trijodtironina, kalcitonina, tiroglobulina i tiroidnih antitela. Mada će klasičan Hashimoto tiroiditis podrazumevati konstelaciju visokih TPO antitela u sklopu niskog slobodnog T4 a visokog TSH, trebalo bi imati u vidu i postojanje tipa 1A ovog tiroiditisa gde je struma praćena samo prisustvom tiroidnih autoantitela, ne i elevacijom TSH. Onda kada je TSH lagano povišen (između 5 i 10 μ U/ml) uz normalni FT4 i pozitivna antitela govorimo o supkliničkom hipotiroidizmu. Potrebno je imati u vidu, takođe, da 10–15% adolescenata i adulta imaju lako povišene nivoe TPO antitela (ispod 100 IU/L) bez ikakvih znakova bolesti štitaste žlezde. Laboratorijska potvrda autoimune tiroidne bolesti ne isključuje mogućnost postojanja koegzistentnog tiroidnog kancera (oko 20% dece sa papilarnim karcinomom imaju pozitivna tiroidna antitela). Visoki FT4 a nemerljivi TSH upućuje na hipertireoidizam. U dece sa blagim hipertiroidizmom FT4 može biti normalan, ili čak nizak uprkos visokim serumskim koncentracijama T3. Ovo je gotovo jedina situacija kada je u strumi potrebno pratiti nivoe T3. Ukoliko je TSH nizak, a FT4 normalan u dece sa difuznom strumom, diferencijacija Gravesove bolesti od bezbolnog tiroiditisa može biti teška (važno, s obzirom na to da se bezbolni tiroiditis ne leči tirosupresivima).

Tiroidna ultrasonografija definiše konačnu veličinu strume, kao i broj i veličinu eventualnih čvorova. Određivanje same veličine strume mora uzeti u obzir i uzrast deteta (Marqusee E et al, 2000). Normalna veličina štitaste žlezde za uzrast može se proceniti formulom $T = 1.48 + 0.054xA$, gde je T težina štitaste žlezde u gramima a A uzrast u mesecima (formula primenljiva od rođenja pa sve do 20-e godine života). U pokušaju da simplifikuje ovakvu procenu. Svetska zdravstvena organizacija definisala je tiromegaliju kao „lobus veći od terminalne falange pacijentovog palca”. Ultrazvukom se otkrivaju i nepalpabilni čvorovi, te se definiše da li su oni solidni ili cistični (dok je gotovo u svakog drugog ili trećeg deteta solidni čvor maligni, čista cistična lezija je to retko). Dakle, cistični, a pogotovo hiperehogeni noduli nose nizak rizik od maligniteta, dok solidni čvorovi hipoehogene strukture, iregularnog oblika sa haloom i prisustvom kalcifikacija bude veliku sumnju na postojanje kancera. U velikim serijama pokazuje se da ultrazvuk ima 86% tačnosti, 80% senzitivnosti i 88% specifičnosti u detekciji maligne bolesti štitaste žlezde (Bauer AJ et al, 2004).

Scintigrafija će obezbediti podatak o nakupljanju ili nenakupljanju joda u čvoru, na osnovu čega se svi noduli mogu klasifikovati u hiperfunkcionalne ili vruće (tada će TSH biti jako nizak), normofunkcionalne ili tople i hipofunkcionalne ili hladne.

Vruć čvor mora biti veliki (najmanje 2–3cm u dijametri) da bi uzrokovao znake hipertiroidizma. Maligni čvorovi su vrući retko, hladni često. U hladnim čvorovima je preuzimanje i apsorpcija radioaktivnih materijala redukovana u odnosu na ostatak tkiva tiroideje. Scintigrafija može biti ključna u diferencijalnoj dijagnozi Gravesove bolesti od bezbolnog tiroiditisa, s obzirom na to da će u ovom drugom nakupljanje radiojodida biti nisko (u Gravesu visoko). Scintigrafija sa ^{123}J više je nego korisna i potpuno bezbedna dopunska dijagnostička metoda. S obzirom na kratki poluživot radioaktivnog joda i odsustva beta zračenja, štitastoj žlezdi se isporučuje samo 1% radijacije na miliCurie zračenja. Scintigrafija sa ^{131}J obezbeđuje veće gama zračenje i idealna je za standardne gama kamere. I scintigrafija sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perthetatom (TcO_4) omogućava aktivan transport i akumulaciju u štitastu žlezdu. Za razliku od joda, ne oksidiše se i organski se ne vezuje, te vrlo brzo difunduje iz tiroideje kada padnu koncentracije u plazmi. Kako 5–10% tiroidnih tumora, koji su hipofunkcionalni sa radiojodidima, postaju funkcionalni sa tehnecijumom (lažno negativni nalaz na tumor), scintigrafija sa $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ne sme se koristiti za evaluaciju nodularne strume. Generalno, nema nikakve prednosti ove metode u odnosu na biopsiju, te se scintigrafija češće koristi u evaluaciji difuznih, a ne nodularnih struma.

Ipak, niti ehosonografija niti scintigrafija neće imati ultimativnu prediktivnu vrednost. Konačna dijagnoza biće moguća nakon ultrazvukom navođenom aspiracijom tankom iglom na koju treba uputiti svako dete sa verifikovanim tiroidnim čvorom i normalnim ili povišenim TSH, posebno ukoliko je čvor dijametra većeg od 1cm (Alexander EK et al, 2002). Biopsija velikom iglom je nepotrebna, a bez pomoći ultrazvuka neprecizna i potencijalno opasna (posebno kod primarno cističnih nodula ili onih lokalizovanih posteriorno i nepalpabilnih). Oko 20% aspiracija tankom iglom je insuficijentno bez mogućnosti citološke dijagnostike, kada je neophodno biopsiju ponoviti. Posebno veliki oprez mora se imati u diferencijalnoj dijagnozi folikularnih adenoma od folikularnih karcinoma. Osim standardnih patohistoloških tehnika kod sumnji na medularni karcinom potrebno je izvršiti bojenje na kalcitonin.

TERAPIJA STRUMA

I terapija struma biće ključno opredeljena tipom uvećanja štitaste žlezde.

Lečenje difuzne strume biće u stvari lečenje osnovnog njenog uzroka: tiroiditisa, Gravesove bolesti... Lečenje tiroidne disfunkcije redukovaće i volumen štitaste žlezde. U tipu 2A Hashimoto tiroiditisa sa normalizacijom nivoa TSH redukuje se volumen štitaste žlezde za 1/3, a nakon godinu dana lečenja žlezda je upola manjih dimenzija od inicijalnih. U Gravesovoj bolesti, pogotovo u rezistentnim i recidivantnim slučajevima, manja je mogućnost redukcije strume, te je destruktivna terapija radioaktivnim jodom češće potrebna.

U dece sa familijarnom strumom potrebno je samo praćenje, s obzirom na to da će u preko 60% slučajeva doći do spontane regresije strume (Jaruratanasirikul S et al, 2000). Davanje tiroksina redukuje veličinu netoksične strume srazmerno stepenu TSH supresije. Nivo TSH valja održavati u niskom normalnom rangu, 0.2–0.3mU/l. Hirurgija je krajnja mera lečenja netoksične strume kada se čak i u odsustvu citoloških abnormalnosti i tiroidne disfunkcije operacijom postiže potreban estetski, ređe dekompresivni efekat.

Svaki nodul veći od 4cm u promeru valja ukloniti, čak iako je biopsijom pokazana benigna citologija, s obzirom na to da čak i optimalna biopsija ne reprezentuje verno kompoziciju celog nodula.

U slučaju tiroidnih kancera porekla folikularnog epitela hirurgija ostaje terapija izbora. Preporučuje se većinska resekcija tiroideje – totalna na strani lezije i skoro totalna kontralateralno. Unilateralna procedura udružena je sa visokom incidencom recidiva tumora, posebno u papilarnom, koji je imanentno multifokalan. Totalna tiroidektomija nosi rizik od permanentnog hipoparatiroidizma, krvarenja, oštećenja laringijalnog nerva, paralize facijalisa, kompromitacije vazdušnih puteva ili Hornerovog sindroma.

Kontroverzna ostaje potreba postoperativne ablacije radiojodidima nakon hirurgije papilarnih karcinoma sa dubioznim efektima na redukciju recidiva tumora. Ako se radi ablacija češće se vrši CT reevaluacija, ultrasonografija vrata i rendgenografija pluća. Ipak, merenje nivoa tiroglobulina u serumu ključna je tačka postoperativnog monitoringa i određivanja rizika od recidiva. Poželjni nivo tiroglobulina je onaj jedva detektibilni.

Supstituciona postoperativna terapija tiroksinom mora biti takva da maksimalno suprimira TSH: oni sa visokim preoperativnim rizikom TSH mora da drže ispod 0.1mIU/l, a oni sa niskim rizikom od 0.1mIU/l do 0.4mIU/l.

Prognoza dece sa papilarnim i folikularnim karcinomom je generalno dobra. Mortalitet u prvih 10 postoperativnih godina je manji od 1% i to najčešće kod dece uzrasta ispod 10 godina. U slučaju papilarnog karcinoma 30-godišnje preživljavanje je kao u opštoj populaciji, ali se stopa mortaliteta drastično povećava nakon 30-e godine od intervencije, kada se po pravilu razvijaju neuobičajeni karcinomi.

Terapija medularnih karcinoma u dece uslovljena je nasleđem koje ovaj karcinom prati. Može se detektovati u pacijenata sa MEN 2 već u drugoj godini života. Stoga je hirurgija neizbežna u RET pozitivne dece sa MEN 2A već do pete godine (metastaze u limfne čvorove mogu se javiti i pre toga), a u MEN 2B unutar prvih meseci života. Pacijenti sa ovom vrstom karcinoma štitaste žlezde leče se totalnom tiroidektomijom. Ovde je cilj naknadne supstitucione terapije da drži pre normalni nego suprimirani TSH (C ćelije ne odgovaraju na stimulaciju TSH). Održavanje visokog kalcitonina postoperativno budi sumnju na postojanje metastaza. Preživljavanje u prvih 10 godina je 60–80%, veće u MEN tip 2A.

Literatura

- Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97:2397–2403.
- Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4924–4927.
- Bauer AJ, Tuttle MR, Francis GL. Thyroid nodules and thyroid cancer in children and adolescents. In: Pescovitz O and Eugster E (ed): *Pediatric Endocrinology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004: 522–547.
- Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2493–2498.
- Brook CDG, Brown RS. The Thyroid Gland. In Brook CDG and Brown RS (eds): *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology* 1st Edition, Blackwell Publishing, Oxford 2008: 84–98.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109–142.
- Delange FM, Dunn JT. Iodine deficiency. In: UR Braverman LE (ed): *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:264–288.
- Halac I and Zimmerman D. Thyroid Tumors in Children. In: Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology* 5th Edition, Volumen 1, Informa Healthcare Inc, New York 2007: 455–473.
- Huang S. Thyromegaly. In: Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology* 5th Edition, Volumen 1, Informa Healthcare Inc, New York 2007: 443–453.
- Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Suchat K. The natural clinical course of children with an initial diagnosis of simple goiter: a 5-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1109–1113.
- Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab* 2002; 75:202–208.
- Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005; 26:504–524.
- Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2455–2459.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *An Intern Med* 2000; 133:696–700.
- McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV et al. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23:669–85.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348:2646–2655.
- Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91:363–370.
- Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: KH, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders, 2003:457–490.
- Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28:1187–1198.