

Sajić S., Zdravković V., Ješić M., Bojić V. / ¹[1]

HIPERTIREOIDIZAM DEČJEG DOBA

Sažetak: Grejvssova bolest je najčešći uzrok hipertireoze kod dece, javlja se predominantno kod ženskog pola i u adolescentnom dobu. Kod manjeg deteta simptomi su nespecifični (tahikardija, gubitak u telesnoj težini, uznemirenost) i dijagnoza se često postavlja sa zakašnjenjem. Uvećanje štitaste žlezde se konstatuje kod skoro svih pacijenata, a očni znaci nisu toliko dramatični kao kod odraslih. Kod dece u pubertetu postoji adekvatna brzina rasta, ali uz stagnaciju u telesnoj težini. Dijagnozu potvrđujemo nalazom povišenih tiroidnih hormona, naročito T₃, uz suprimiran TSH i pozitivna tireostimulišuća antitela na TSH receptor. U većini zemalja antiroidni lekovi su prvi izbor terapije. S obzirom na to da je ovim lekovima potrebno 4–6 nedelja da blokiraju dalju sintezu hormona, beta blokatori su inicijalno neophodni za kliničko smirenje simptoma. Propiltiouracil se više ne preporučuje zbog ozbiljnih i ireverzibilnih oštećenja jetre koji su iziskivali transplantaciju, pa je metimazol lek izbora kod sve dece izuzev u neonatalnoj hipertireozii. Ako se posle 2 godine terapije ne postigne remisija treba da razmišlja o konačnom rešenju hipertireoze. Na raspolaganju su nam dve opcije: primena radioaktivnog joda ili tireoidektomija, od kojih obe imaju svoje prednosti i mane, koje će u daljem tekstu biti detaljnije razmotrene.

Summary: Graves disease is the most common cause of hyperthyroidism in children, with a strong female to male predominance. Hyperthyroidism is rare in children, especially in prepubertal age. Those children present with various symptoms (tachycardia, increased bowel symptoms, weight loss and anxiety) which may cause the delay in diagnosis. Goiter is almost always present, but eye signs are less severe, compared to the adult population. Patients who are at pubertal age have a good growth rate, but gain no weight. Diagnosis is confirmed by the elevation of thyroid hormones, especially T₃, suppressed TSH and positive TSI antibodies. In most countries drug therapy is the first line of the treatment. Because antithyroid drugs need 4-6 weeks to show the effect, beta blockers are

¹ [1] Endokrinološko odeljenje, Univerzitetska dečja klinika, Beograd

used in that period to relieve the symptoms. PTU is no longer recommended in pediatric population due to several case of liver failure that needed liver transplantation. Methimazole is used in all patients except in neonatal hyperthyroidism. After 2 years of treatment if patients do not show the signs of remission, definite treatment should be considered. It can be either surgery or radioactive iodine. Both treatments have their pro et contra which will be discussed in more details.

1. Definicija

Hipertireoidizam je poremećaj koji se odlikuje ubrzanim metabolizmom brojnih telesnih tkiva, a nastaje kao rezultat visokih koncentracija tireoidnih hormona u krvotoku. Osnovni mehanizmi u nastanku hipertireoidizma obuhvataju hiperfunkciju tireoidnih folikularnih ćelija sa povećanom sintezom i sekrecijom tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3), zatim destrukciju folikularnih ćelija sa oslobađanjem već sintetisanih tireoidnih hormona ili egzogeni unos tireoidnih hormona ili jodida (Jod-Basedow). Kod preko 95% dece i adolescenata uzrok hipertireoidizma je difuzna toksična struma (Graves-Basedowljeva bolest). Gravesova bolest je imunogenetski poremećaj koji se klinički odlikuje tireomegalijom, hipertireoidizmom i infiltrativnom oftalmopatijom. Kod oko 60% bolesnika u porodici postoje druge osobe s autoimunim tireoidnim bolestima. Genetske studije ukazuju da je bolest poligenetskog karaktera, pri čemu većina genetskih činilaca deluje u procesu imunoregulacije. Bolest se retko javlja pre 5. godine života, incidencija raste sa uzrastom i vrhunac dostiže u pubertetu i adolescenciji. Kod devojčica je 5 do 6 puta češća u odnosu na dečake. Tako, incidencija bolesti pre puberteta iznosi oko 0,1 na 100 000, dok je u pubertetu približno 3 na 100 000 dece.

2. Etiologija hipertireoidizma u detinjstvu i adolescenciji

- Gravesova bolest
 - Neonatalna Gravesova bolest
 - Gravesova bolest detinjstva
- Autonomni funkcionalni nodus
 - Toksični adenom
 - Hiperfunkcionalni papilarni ili folikularni karcinom
 - Mc Cune – Albrightov sindrom
- Tsh indukovani hipertireoidizam
 - Tsh sekretujući hipofizni adenom
 - Rezistencija hipofize na tireoidne hormone
- Tireoiditis

Subakutni tireoiditis

Toksični tireoiditis kod Hashimotove bolesti

- Egzogeni tireoidni hormoni
- Jodom izazvani hipertireoidizam

3. Etiopatogeneza Graves Basedowljeve bolesti

Uvećanje timusa, splenomegalija, limfadenopatija, infiltracija tireoidee i retroorbitalnih tkiva limfocitima i plazma ćelijama i periferna limfocitoza su dobro poznati nalazi u Gravesovoj bolesti. Pretpostavljeni poremećaj u funkciji T supresornih ćelija (CD8+) dozvoljava ekspresiju T pomažućih ćelija (CD4+) senzibilisanih na TSH antigen. Plazma ćelije proizvode stimulišuća antitela usmerena na tireotropinski receptor. Antitela se vezuju za njegov ekstracelularni domen i stimulišu sintezu hormona na način analogan samom TSH. Pod stimulacijom tih antitela tireoidna žlezda počinje da funkcioniše autonomno, van kontrole povratne sprege hipofize tireoidne žlezde. Sinteza i sekrecija tireoidnih hormona je povećana a sekrecija TSH suprimirana.

4. Oftalmopatija u Gravesovoj bolesti

Prouzrokovana je antitelima protiv antigena zajedničkih za tireoidnu žlezdu i mišiće oka. Ta antitela stimulišu u vezivnom tkivu orbite sintezu glikozaminoglikana, hidrofilnih makromolekula čije nagomilavanje prouzrokuje uvećanje ekstraokularnih mišića orbite i okolnog masnog tkiva.

5. Dijagnoza

Nivoi tiroksina, trijodtironina, slobodnog T_4 i slobodnog T_3 su povišeni. Sekrecija TSH, procenjena senzitivnim metodama je u potpunosti suprimirana. Antitela na tireoglobulin (antitireoglobulinska) i na tireoidnu peroksidazu (antimikrozomalna) ili oba su prisutna kod većine bolesnika. Kod većine bolesnika sa novodijagnostikovanom Gravesovom bolešću mogu se dokazati antitela usmerena na tireotropinski receptor (TRSA). Njihovo iščezavanje predskazuje trajnu remisiju bolesti. Deca sa Gravesovom bolešću često imaju uznapredovalo skeletno sazrevanje.

6. Klinička slika

Bolest se najčešće ispoljava postepeno. Interval između početka bolesti i postavljanja dijagnoze je oko 5 meseci u pubertetskom uzrastu, a u dece pre puberteta oko

8 meseci. Veličina štitaste žlezde je različita. Iako može biti samo diskretno uvećana, pažljivim ispitivanjem se struma nalazi kod gotovo svih bolesnika. Najraniji znak kod dece mogu biti emocionalni poremećaji udruženi sa motornom hiperaktivnošću. Dete postaje razdražljivo i lako se zaplače. Često, zbog poremećaja pažnje, deca popuštaju sa uspehom u školi. Egzofthalmus je primetan kod većine, ali u dečjem uzrastu je obično blaže izražen nego kod odraslih. Najčešće su prisutne samo široko otvorene rime okuli – buljave oči u oko 85% obolelih. Autoimuna oftalmopatija je ređa (prisutna u oko 50 – 75 % obolelih), dok su bol u oku, diplopija, hemoza i oftalmoplegija retke. Pored retrakcije i zaostajanja gornjeg očnog kapka pri pogledu nadole i retkog treptanja, smanjena sposobnost konvergencije je najstalniji znak na očima. Kardiološki znaci su zastupljeni u oko 80% dece, u vidu tahikardije, palpitacija, šuma na srcu tipa prolapsa mitralne valvule, i divergentne arterijske tenzije. Mnogi od znakova u Gravesovoj bolesti se mogu pripisati hiperaktivnosti simpatičkog nervnog sistema. Koža je glatka, rumena, somotasta, sa pojačanim znojenjem. Tremor prstiju može da se zapazi kada dete ispruži ruke. Često postoji izražen apetit, udružen sa gubitkom, ili nenapredovanjem u težini. Pojačan motilitet crevne sluznice se izražava prisustvom čestih, kašastih stolica, dijareja u oko 15% dece. Postoji nepodnošenje toplote u oko 30% dece, lako zamaranje, glavobolje.

Kod dece obolele pre puberteta, zapaža se viši rast, ubrzanje rasta nekoliko meseci pre dijagnoze, i ubrzano skeletno sazrevanje. Deca se, greškom, upućuju kardiologu (zbog šuma na srcu, tahikardije i sistolne hipertenzije), gastroenterologu (zbog dijareje i gubitka u težini), psihijatru i psihologu, zbog izmenjenog ponašanja, slabe koncentracije, popuštanja u školi.

7. Terapija

Većina pedijatrijskih endokrinologa preporučuje medikamentnu terapiju: metimazol (favistan) i propiltiouracil (PTU). Oba jedinjenja inhibišu inkorporaciju već prihvaćenog neorganskog jodida u organsko jedinjenje. Takođe mogu da smanje nivoe TRS antitela direktno utičući na intratireoidnu autoimunost. PTU, u većoj meri nego metimazol, inhibiše ekstratireoidnu konverziju T_4 u T_3 , što može da bude prednost u lečenju neonatalne tireotoksikoze. Za razliku od metimazola, PTU je čvrsto vezan za proteine i ima manju sposobnost prolaska kroz placentu, odnosno mleko. Iz tih razloga, PTU je lek koji ima prednost u lečenju hipertireoidizma kod trudnica i dojilja.

Početna doza metimazola iznosi 0,5–1,0 mg/kg/dan (20 mg/mkv/dan), jedanput ili 2 puta dnevno. PTU se daje u dozi od 5–10 mg/kg/dan, podeljeno u 3–4 doze. Pažljivo praćenje je neophodno kada se započne sa terapijom. Klinički odgovor nastupa unutar 1–3 nedelje, a adekvatna kontrola se postiže unutar 1–3 meseca. Dnevna doza leka se postepeno smanjuje do količina koje su neophodne za održavanje eutireoidnog

statusa. Dalji ili ponovni porast tireoidne žlezde i povećanje serumskog TSH iznad normale ukazuje da je doza leka prevelika.

Toksične reakcije se javljaju pri primeni oba leka, većinom su blage, ali neke mogu da ugroze život. One su nepredvidive i mogu se pojaviti bilo kada u toku terapije. Novija iskustva ukazuju da su te reakcije manje učestale kod bolesnika lečenih metimazolom. Minor neželjeni efekti, u smislu raša, mučnine i glavobolje se javljaju prvih nedelja terapije. Tranzitorna leukopenija (manje od 4000/kub. mm) je česta pojava. Ona nije predznak agranulocitoze i obično nije razlog za prekidanje terapije. Tranzitorna urtikarijalna ospa je česta, ona se tretira kratkotrajnim prekidom terapije i uvođenjem alternativnog antitireoidnog leka. Najozbiljnije reakcije su hipersenzitivne prirode i uključuju agranulocitozu (0,3%), hepatitis, insuficijenciju jetre, lupusu sličan sindrom, glomerulonefritis i vaskulitis koji zahvata kožu i druge organe. Premda retko, opisana je pojava tih reakcija na obe vrste antitireoidnih lekova. Takve bolesnike je najbolje lečiti tireoidektomijom. Neželjeni efekti su češći i ozbiljniji kod manje dece, koja su osetljivija na lek. Najnovije preporuke izdate od strane Američke tireoidne asocijacije, iz 2009, dovode u pitanje bezbednost primene propiltiouracila kod dece, zbog njegove hepatotoksičnosti. Naime, poslednjih godina je prijavljeno 14 slučajeva insuficijencije jetre kod dece usled primene PTU. U registru pacijenata kojima je iz ovog razloga transplantirana jetra postoji 8 dece. U istom saopštenju Američke tireoidne asocijacije komentariše se i veća opasnost od teratogenog oštećenja (atrezija hoana), kod primene metimazola, te se sve više razmatraju, sem medikamentnog, i drugi vidovi terapije hipertireoidizma u dečjoj dobi, kao što je hirurška intervencija i primena radioaktivnog joda. U toku medikamentne terapije neophodno je praćenje krvne slike i hepatograma. U slučaju pojave agranulocitoze hitno prekinuti lek, hospitalizovati dete, primeniti kolonostimulirajući faktor, a u slučaju pojave sepse dati antibiotik (najčešći uzročnik je pseudomonas aeruginosa). Srećom ovi teški slučajevi toksičnih efekata antitireoidnih lekova su retki, no, roditeljima se izdaje pismeno saopštenje da se u slučaju povišene temperature i gušobolje, pojave žutice, jave lekaru i odmah prekinu antitireoidni lek. Jodidi su najstariji antitireoidni lekovi. U velikim dnevnim dozama inhibišu tireoidni transport joda (Wolff Chaikoff-ljev efekat), transport i sintezu jodotironina, kao i oslobađanje tireoidnih hormona. Preparati joda se upotrebljavaju u preoperativnoj pripremi bolesnika za tireoidektomiju, kao i u ozbiljnoj tireotoksičnoj krizi, koja je srećom retka u detinjstvu.

Hirurško lečenje—suptotalna ili totalna tireoidektomija je indikovana u slučajevima kada bolesnik nije spreman da dugotrajno uzima antritireoidne lekove, kada se adekvatnom medikamentnom terapijom ne postiže trajna remisija, odnosno kada je došlo do razvoja toksičnih reakcija na oba tireosupresivna leka. Takođe se preuzima u bolesnika sa velikom strumom, i tireoidnim nodusima. Tireoidektomija se preuzima samo posle uvođenja bolesnika u eutireoidno stanje. Najčešće se vrši dvonedeljna preoperativna priprema deteta Lugolovim rastvorom i beta blokatorima. Posle totalne tireoidektomije neophodna je trajna supstitucija tiroksinom, da bi se TSH održavao na

donjoj granici normale. Komplikacije hirurške terapije podrazumevaju ožiljak, bol na mestu operacije, prolaznu hipokalcemiju. Vrlo ozbiljna komplikacija može biti pareza glasnica i trajni hipoparatiroidizam, usled odstranjenja paratiroidnih žlezda, te ovaj vid operacije treba da obavljaju samo iskusni endokrini hirurzi. S obzirom na gorenavedene komplikacije medikamentne i hirurške terapije hipertireoidizma kod dece, radioaktivni jod je već duže vremena u Americi terapija prvog izbora, a u Evropi u slučaju recidiva. Terapija je vrlo jeftina. Ali, od neobične važnosti je dati pravu, dovoljnu dozu radioaktivnog joda koja je dovoljna za potpunu ablaciju tireoideje i postizanja hipotireoidizma. Efekat delovanja radioaktivnog joda se bazira na postojanju velikog afiniteta ćelija tireoideje, koje ga vezuju. Kada se radioaktivni jod nađe u tireocitu, on emituje beta čestice i uništava tu samu ćeliju, kao i okolne ćelije. Zato je najvažnije odabrati pravu dozu radioaktivnog joda (za adolescente je između 300 i 550 MBq), kako bi se postigla kompletna, selektivna ablacija tireoideje i nastao hipotireoidizam, kao i u slučaju hirurške intervencije. Značajno je istaći da poluživot radioaktivnog joda iznosi 6–8 dana, a ozračenje germinativnih ćelija je uporedivo sa intravenskom pijelografijom. Dugoročno praćenje (36 godina) u 116 pacijenata uzrasta od 3 do 19 godina, je ohrabrujuće. Nije bilo neželjenih efekata i smrtnih slučajeva. Registrovane su normalne trudnoće i zdravo potomstvo. Nije bilo zabeleženih karcinoma tireoide. Prethodne publikacije o pojavi karcinoma tireoideje posle primene radioaktivnog joda odnose se na decu i odrasle lečene nedovoljnom dozom. Stoga je ohrabrujuće da se i u našoj sredini radioaktivni jod primenjuje više u terapiji hipertireoidizma u dečjem uzrastu, ali se svi pedijatrijski autori ipak slažu da ga ne bi trebalo primenjivati u dece mlađe od 5 godina. Podrazumeva se, kao i nakon hirurške terapije, potreba što ranijeg uvođenja supstitucione terapije levotiroksinom.

8. Praćenje, postizanje remisije – prognoza hipertireoidizma kod dece

U početku su potrebne česte kontrole tireoidnih hormona, na 2 nedelje, s tim što TSH ostaje suprimiran veoma dugo. Čim se postigne eutireoidno stanje, dozu tireosupresivnih lekova je potrebno smanjiti za 50%. Redovno se kontrolišu krvna slika i hepatogram, kao što je već navedeno. Za postizanje remisije tokom medikamentne terapije potrebno je od 2 do 5 godina. Ukoliko se pojavi relaps, on obično nastaje unutar 3 do 6 meseci posle prestanka terapije. Oftalmopatija se povlači postepeno i obično nezavisno od hipertireoidizma. Prema većini pedijatrijskih autora, vreme za postizanje remisije u toku lečenja hipertireoidizma kod dece je relativno dugo i iznosi 4,3 godine (+-1,5god.). Naime, u 25% pacijenata remisija se postiže nakon 2 godine, a za svake naredne 2 godine u još 25%. Manji procenat remisija zabeležen je u dečaka i mlađih pacijenata, kao i u bolesnika sa višim vrednostima FT₃ i tireoidnih antitela. Bolja prognoza je postignuta u dece sa inicijalno manjom strumom i većim BMI.

9. Tireoidna oluja

Tireoidna oluja je izuzetno retka u detinjstvu. To je manifestacija hipertireoidizma, koja može ugroziti život deteta. Znaci tireoidne oluje uključuju povišenu temperaturu iznad 38,5 C, tahikardiju koja ne koreliše sa visinom temperature, gastrointestinalnu disfunkciju (kao povraćanje, dijareja, žutica). Može doći i do znakova srčane dekompenzacije, koja je ipak daleko češća kod odraslih pacijenata. Mogu se javiti i ozbiljni neurološki znaci kao konfuzija, pojava konvulzija i koma. Smrtnost nelečenih pacijenata je velika – 90%. Etiologija je nepoznata, a kao precipitirajući faktori se navode infekcija, trauma, hirurške intervencije, upotreba simpatomimetika (npr. pseudoefedrina), naglo ukidanje tireosupresivne terapije, ali ponekad i terapija radioaktivnim jodom. Terapija podrazumeva održavanje homeostaze, hidroelektrolitnog balansa, antipiretike, tireosupresivnu terapiju (sondom kod dece u komi), propranolol, jodna sredstva, i kortikoterapiju (dexametazon kao inhibitor dejodinaze), s ciljem da se što hitnije suprimira konverzija T_4 u T_3 .

10. Zaključak

Iako retko, hipertireoidizam se javlja i u dečjem uzrastu, daleko češće kod devojčica u pubertetu. Postoji pozitivna porodična anamneza i češća udruženost sa drugim autoimunim bolestima. Potrebne su česte kontrole, na dve nedelje do postizanja eutireoidnog stanja, kada se doza tireosupresivnih lekova smanjuje na polovinu, što se najčešće dešava unutar prva 2–3 meseca od uvođenja terapije. Potrebna je redovna kontrola krvne slike i hepatograma. U slučaju febrilnosti, ili pojave žutice, odmah prekinuti medikamentnu terapiju. Publikacije, tokom poslednjih godina, sužavaju terapijsku upotrebu PTU na hipertireoidizam kod trudnica, dojilja, i u slučaju tireotoksikoze u dece, kao i neonatalne hipertireoze, koja je veoma retka. Postajemo sve otvoreniji prema terapiji radioaktivnim jodom kod adolescenata u kojih nije moguće postići remisiju. Neophodno je, u saradnji sa specijalistom za nuklearnu medicinu, pravilno dozirati radioaktivni jod, kako bi se postigla kompletna ablacija tireoideje, analogna onoj u slučaju tireoideotmije. Ipak, svi pedijatrijski autori se slažu da terapija radioaktivnim jodom nije preporučena za decu mlađu od 5 godina. Nalazi ranijih studija o nepovoljnom uticaju terapije radioaktivnim jodom na pojavu kasnih maligniteta tireoideje, kao i njegovog mutagenog delovanja na germinativne ćelije, odnosili su se na pacijente koji nisu dobili dovoljnu dozu ovog leka.

Literatura

1. La Franchi S. Hyperthyroidism. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004, p.1884-1886.

2. Zravković D. Hipertireoidizam. U: Klinička pedijatrijska endokrinologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001, s. 334–339.
3. Dallas J.S, Folley T. P. Hyperthyroidism. In: Pediatric Endocrinology, Fourth edition revised and expanded: Edited by Fima Lifshitz New York , p.371–388
4. Šaranac Lj. Oboljenja štitaste žlezde u dečjem uzrastu; Niš: 2009; str. 43-48.
5. Cooper D.S. and Rivkees S. Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab, June 2009, 94 (6): 1881-1882.
6. Bahn R. S. et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves disease in adults: Report of a Meeting jointly and the Food and Drug Administration. Thyroid, Volume 19, Number 7, 2009, p. 673-674.
7. Holick M.F. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N. Engl J Med 360; 15, Nejm org, apr. 9, 2009, p.1574-1575.
8. Rivkees A.S., Dinauer C. Controversy in clinical endocrinology – an optimal treatment for pediatric Graves disease is radioiodine. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92 (3), 2007, p.797-800.