

ОБОЉЕЊА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ У АКРОМЕГАЛИЈИ

Милан Петаков, Светозар Дамјановић, Драгана Грудић, Марина Ђуровић, Мирјана Симић,
Сандра Обрадовић, Вера Поповић

УВОД

Акромегалија је ретко обољење окарактерисано прекомерном секрецијом хормона раста (GH) најчешће од стране аденома хипофизе. Удружена је са повећаном учесталошћу различитих доброћудних и злоћудних тумора, као и настанком струме (1, 2). Учесталост струме у акромегалији достиже и 80% када се укључи ехосонографски преглед штитасте длезде (3), док палпацијом учесталост иде и до 71% (4).

Испитивана је инциденција и морфологија струме, као и функција штитасте длезде код пацијената са акромегалијом, као и пролактиномом.

Материјал и методе

У периоду од 1995. до 2000. године испитивано је 86 болесника са новооткривеном акромегалијом (52 дена и 34 мушкарца старости 12–77 година) као и 48 болесника са пролактиномом (31 дена и 17 мушкараца, старости 15–71 године). Дијагноза акромегалије постављена је на основу класичних симптома и знакова болести, потврђеног присуства аденома хипофизе (компјутеризована томографија-СТ, или нуклеарна магнетна резонанца – NMR), као и након одговарајућег лабораторијског испитивања (повећана просечна серумска концентрација хормона раста-GH добијена од 3 дневна мерења у 08, 11 и 13h, повећан IGF-I, и/или изостанак нормалне супресије GH испод нивоа детектибилности током оралног оптерећења гликозом – OGTT). Код пацијената са акромегалијом процењена је и дудина трајања болести до момента постављања дијагнозе (на основу анамнезних података као и увидом у доступне фотографије пацијената). Присуство струме анализирано је палпацијом и ехосонографским прегледом.

Дијагноза пролактинома постављена је на основу клиничке слике (галактореја-аменореја, губитак либида и потенције, испади ширине видног поља), измерених повишених концентрација пролактина у крви (IRMA-ИНЕП-Земун), као и доказаног присуства аденома хипофизе (СТ или NMR).

Концентрације хормона раста у серуму одређиване су флуорометријском методом заснованој на сендвич-техници, помоћу 2 моноклонална антитета уперена против различитих епитопа молекула GH (Delfia Kit, Wallac OY, Turku, Finland). Минимална граница детекције кита је била 0.011 µg/l, са inter-assay коефицијентом варијације (CV) 6.3% и intra-assay CV 5.0%.

Концентрације укупног IGF-I мерене су помоћу поликлоналног радиоимуноесеја (RIA) након екстракције киселином и етанолом (ИНЕП, Земун, Југославија). Сензитивност есеја је 0.2 µg/l, intra-assay CV 3.2% и inter-assay CV 9.1%.

Коришћене су одговарајуће статистичке методе за поређење добијених података (анализа варијанси Ђ АНОВА, ХИ-квадрат тест), а р вредност мања од 0.05 сматрана је статистички значајном.

Резултати

Код 16 (19%) болесника са акромегалијом није нађена палпабилна струма, 41 болесник

(48%) имао је дифузну струму, 14 (16%) полинодозну струму, а 15 (17%) мононодозну струму. Струма (дифузна или нодозна) је била нешто чешћа код дена са акромегалијом (88%) него код мушкараца (71%). Учесталост дифузне струме била је статистички значајно мања код пацијената са пролактиномом (13% *versus* 87%, дифузна *vs.* нормална тиреоидна дл.), док није нађена нити једна нодозна струма.

Код 1 дене са нодозном струмом и дијагнозом MEN I, током оперативног лечења примарног хиперпаратиреоидизма нађен је окултни тиреоидни папиларни карцином те је учињена тотална тиреоидектомија.

Није нађена статистички значајна разлика у просечним концентрацијама HR код пацијената са акромегалијом и струмом у односу на пацијенте без струме (17.5 *vs.* 17.7 $\mu\text{g/l}$), као ни концентрацијама IGF-I (957.5 *vs.* 875.4 $\mu\text{g/l}$) и дудини трајања болести (7.9 *vs.* 9.5 година).

У моменту постављања дијагнозе акромегалије, сви пацијенти су били лабораторијски еутироидни, изузев 1 дене код које је дијагностикована дифузна токсична струма и спроведено тиреосупресивно лечење, као и 1 дене са изолованом секундарном хипотиреозом која је супституисана L-тироксиним.

Дискусија

Анализирана је инциденција палпабилне струме као и тиреоидна функција код 86 болесника са новооткривеном, дакле нелеченом акромегалијом, и показано је да је учесталост струме, без обзира на њену морфологију, изразито повећана код пацијената са акромегалијом у односу на пацијенте са пролактиномом. То потврђује јасну повезаност повећаних концентрација хормона раста и IGF-I и патогенезе струме у акромегалији.

Удруденост акромегалије и струме одавно је позната. Преваленција струме у акромегалији достиже и 80% када се примени ехсонографски преглед (1). Од једне половине до 2/3 струма су нодусне. Патогенеза повећане учесталости струме у акромегалији није у потпуности разјашњена, али раније је показана позитивна корелација између тиреоидне запремине и плазматских концентрација хормона раста и IGF-I (5). У основи удрудености акромегалије и струме вероватно је дејство IGF-I као познатог стимулатора раста како нормалне тако и туморски измењене штитасте длезде, обзиром да је он главни медијатор прекомерне стимулације раста карактеристичне за акромегалију. Томе у прилог су и бројна базична и клиничка истрадивања која су током неколико последњих деценија показала везу инсулину сличних фактора раста (IGFs) и туморогенезе. Yashiro и сарадници доказали су 1989. године, присуство рецептора за IGF-I код карцинома у односу на нормално ткиво (6). Tode и сарадници још 1989. године показали су да постоји аутокрини продукција IGF-I од стране културе хуманих тиреоидних фоликуларних ћелија, а 1992. године је показана и аутокрини продукција IGF-I од стране ћелијских линија хуманог тиреоидног карцинома (7). Најзад, још 1986. године показан је митогени ефекат екзогеног IGF-I на ћелијску линију пацовских фоликуларних ћелија (FRTL5), при чему је IGF-I испољио адитивни ефекат на ћелијску пролиферацију са TSH (синтеза DNA се повећала до 9 пута када је дат само IGF-I, а до 30 пута када су заједно дати IGF-I и TSH (8).

Но, и сам хормон раста (HR) може бити одговоран за нетуморски и туморски тиреоидни раст, обзиром на његово интринзично митогено дејство у различитим ткивима, као и чињеницу да стимулише експресију *c-myc* протоонкогена у ткивима и пре но што индукује експресију IGF-I (9).

Интересантно је да није било значајне разлике у просечним концентрацијама хормона раста, концентрацијама IGF-I као и дудини трајања акромегалије код наших пацијената са и без струме. То указује да, вероватно, и други фактори могу имати улогу у настанку струме (дефицит јода, други фактори из спољње средине...).

У закључку, постоји јасна удруденост акромегалије и нетуморског и туморског раста штитасте длезде. У циљу превенције тиреоидних болести у акромегалији, неопходно је што раније поставити дијагнозу и спровести успешно хируршко лечење. Клиничари треба да буду

опрезни приликом испитивања пацијената са акромегалијом и струмом, поготово ако је струма нодозна обзиром на већи ризик од малигне алтерације (1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Balkany C., Cushing WG.: An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1995, 5(1): 47–50.
2. Cheung N. W., Boyages SC.: The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1994, 46(5): 545–9.
3. Cannavo S., Squadrito S., Finocchiaro M. D., Curto L., Almoto B., Vieni A., Trimarchi F. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow up. *Horm. Metab. Res.* 2000, 32(5): 190–5.
4. Wuster C., Steger G., Schmelye A., Gottswinter J., Mine HW, Yiegler R.: Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm. Metab. Res.* 1991, 23(3): 131–4.
5. Miyakawa M., Saji M., Tsushima T., Wakai K., Shizume K.: Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67(5): 973–8.
6. Yashiro T., Obba Y., Muarakami H et al.: Expression of insulin-like growth factor receptors in primary human thyroid neoplasms. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1989, 121: 112–120.
7. Onoda N., Ohmura E., Tsushima T et al.: Autocrine role of insulin-like growth factor 1 in a human thyroid cancer cell line. *Eur. J. Cancer.* 1992, 28A:1904–9.
8. Tramontano D., Cushing G. W., Moses A. C., Ingbar S. H.: Insulin-like growth factor I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves IgG. *Endocrinology* 1986, 119:940–2.
9. Murphy Q, Bell G. I., Friesen H. G.: Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo. *Endocrinology*, 1987, 120:806.