

NAJPOGOSTEJŠE BOLEZNI ŠČITNICE

MOST FREQUENT THYROID DISORDERS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

*Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: simona.gaberscek@kclj.si

ALI STE VEDELI?

- Da noduse v ščitnici odkrijemo zelo pogosto, za zdravljenje pa se odločimo redko.
- Da so pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom protitelesa le označevalec bolezni.
- Da se ščitnična orbitopatija pogosteje pojavi pri kardiilih.
- Da se je po zvečanju preskrbe z jodom v Sloveniji pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici zmanjšala in prestavila v starejše življenjsko obdobje.

1 UVOD

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki leži na spodnjem delu vratu. Sestavljena je iz dveh režnjev, ki sta povezana z istmusom. Folikularne celice v ščitnici sintetizirajo in izločajo ščitnična hormona tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3). V ščitnici nastane ves T_4 in približno 20 % T_3 . Preostali T_3 nastaja v tkivih pod vplivom encima dejodaza tipa I, ki pretvarja T_4 v T_3 . Delovanje ščitnice uravnava tirootropin (TSH), ki ga izloča hipofiza, ter količina joda v ščitničnih ce-

POVZETEK

Najpogostejša bolezen ščitnice je nodozna golša. Noduse v ščitnici lahko z ultrazvočno preiskavo odkrijemo pri 19 do 65 % neizbrane populacije. Običajno jih ni potrebno zdraviti. Za operacijo ščitnice se odločimo, če je nodus sumljiv za raka ščitnice ali če nodozna golša povzroča kompresijske težave na vratu. Najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice je Hashimotov tiroiditis. Najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav Hashimotovega tiroiditisa je genetska predispozicija. Zaradi postopnega propada ščitničnega tkiva se z leti običajno razvije hipotiroza (zmanjšano delovanje ščitnice). Hipotirozo uspešno zdravimo z levotiroksinom. Povečano delovanje ščitnice (hipertirozo) najpogosteje povzroči bazedovka. Bazedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri je v serumu zvišana koncentracija protiteles proti receptorju za tirootropin v membrani ščitničnih celic. Bazedovko prične zdraviti s tirostatiki. Druga najpogostejša bolezen, ki povzroča hipertirozo, je avtonomno tkivo v ščitnici, ki ga uspešno zdravimo z radioaktivnim jodom 131. Če bolezen ščitnice pravočasno prepoznamo in ustrezno zdravimo, nimajo škodljivih posledic.

KLJUČNE BESEDE:

golša, Hashimotov tiroiditis, bazedovka, avtonomno tkivo v ščitnici

ABSTRACT

Nodular goiter is the most frequent thyroid disorder. By ultrasound, thyroid nodules has 19–65% of unselected population. Usually, treatment is not required. Thyroidectomy is indicated in case of suspicion of thyroid cancer or compressive symptoms in the neck. Hashimoto's thyroiditis is the most frequent autoimmune thyroid disease. Genetic predisposition is the most important risk factor for the occurrence of Hashimoto's thyroiditis. Due to gradual destruction of thyroid tissue, hypothyroidism (underactive thyroid) eventually develops. Hypothyroidism is successfully treated with levothyroxine. Hyperthyroidism (overactive thyroid) is most frequently caused by Graves' disease that is an autoimmune thyroid disease, characterized by increased serum level of antibodies against thyrotropin receptor in the membrane of thyroid cells.



Antithyroid drugs represent an initial treatment of Graves' disease. Second most frequent disease causing hyperthyroidism is thyroid autonomy, which is successfully treated with radioactive iodine 131. Timely recognized and adequately treated thyroid disorders do not have harmful consequences.

KEY WORDS:

goiter, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, thyroid autonomy

licah, ki vpliva na izraženost transportne beljakovine NIS (natrijev-jodidni simporter) v membrani folikularnih celic. Bolezni ščitnice so zelo pogoste. Nekatere se kažejo v spremenjeni velikosti, druge v spremenjenem delovanju ščitnice, pri nekaterih boleznih pa se združijo oboje. Žleza se lahko poveča, a deluje normalno, lahko pa deluje preveč ali premalo, ob tem pa je normalno velika, povečana ali zmanjšana. Na pojavnost bolezni ščitnice na določenem področju pomembno vpliva preskrba z jodom na tem področju (1).

2 GOLŠA IN NODUS V ŠČITNICI

Opredelitev

Evtirotična golša je povečana ščitnica, ki deluje normalno. Difuzna golša pomeni, da je ščitnica povečana enakomerno, nodozna golša pa pomeni, da ščitnica vsebuje enega ali več nodusov. Ob tem je žleza lahko povečana, včasih pa je normalno velika in vsebuje manjše noduse. Velikost ščitnice in prisotnost nodusov ugotavljamo s kliničnim pregledom in z eno od slikovnih metod. V rutinskem diagnostičnem postopku je to običajno ultrazvok ščitnice. Difuzna golša je pogostejša na področjih s pomanjkanjem joda (2). V pogojih premajhnega vnosa joda se v žlezi tvorijo rastni dejavniki, ki zaradi proliferacije žilja, foliklov in fibroblastov volumno povečajo žlezo. Nodusi v ščitnici pa so bolj kot z jedno preskrbo povezani z genetsko predispozicijo. O tem lahko sklepamo iz rezultatov raziskave, v kateri smo ugotavljali pojavnost difuzne in nodozne golše v Sloveniji pred in po zvečanju vsebnosti kalijevega jodida v kuhinjski soli v letu 1999. Po letu 1999 je postala Slovenija področje ustrezne preskrbe z jodom, pred tem pa je bila področje z blagim pomanjkanjem joda. Po letu 1999 se je za več kot 80 %

zmanjšala pojavnost difuzne golše, pojavnost nodusov v ščitnici pa se je celo povečala (3). Slednje pripisujemo temu, da noduse naključno odkrijemo pogosteje kot včasih zaradi pogostejše uporabe različnih slikovnih metod, zlasti ultrazvoka. Naključna najdba v ščitnici ali incidentalom pomeni, da nodus odkrijemo nepričakovano v diagnostičnem postopku zaradi neke druge bolezni (4). V zadnjih letih incidentalome v ščitnici odkrijemo tudi s preiskavo PET CT (pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo) z 18F-FDG (s fluorom 18 označena fluorodeoksiglukoza). Žariščno kopičenje v ščitnici je povezano s povečanim tveganjem za raka v ščitnici (5). Na velikost ščitnice vplivajo tudi spol (golša je pogostejša pri ženskah), indeks telesne mase (velikost ščitnice narašča premo sorazmerno s pusto telesno maso), kajenje (tiocianat v serumu kadilcev zavira vstop joda v ščitnico), zdravila (na primer litij).

Pogostnost

S kliničnim pregledom odkrijemo noduse v ščitnici pri 2 do 6 % preiskovancev, z ultrazvočno preiskavo pa pri 19 do 65 %. Z ultrazvokom ščitnice namreč odkrijemo zelo majhne spremembe, tudi takšne, velike okoli 1 mm. Čeprav je nodusov v ščitnici veliko, pa je rak ščitnice relativno redka bolezen. Približno 5 do 15 % nodusov je malignih. Med letoma 2010 in 2014 smo v Sloveniji letno odkrili raka ščitnice povprečno pri 42 moških in 116 ženskah (6). V Sloveniji sicer letno odkrijemo 2000 novih bolnikov z nodusom v ščitnici (3).

Klinična slika

Bolniki lahko sami opazijo oteklino na vratu, pogosto pa jo opazijo drugi. Če je golša večja, lahko povzroča težave, kot so tiščanje, občutek tujka, oteženo dihanje ali požiranje, hripavost.

Zdravljenje

Po opravljeni celoviti diagnostiki, ki vključuje klinični pregled, ultrazvok ščitnice, laboratorijske preiskave, pogosto tudi scintigram ščitnice in ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo, se odločamo o načinu zdravljenja. Večine golš/nodusov ne zdravimo, ampak spremljamo. Bolnika ponovno pregledamo, če se golša/nodus poveča. Za operacijo ščitnice se običajno odločimo, kadar je citološki izvid sumljiv za raka v ščitnici, kadar golša povzroča težave na vratu, kadar raste oziroma bolnika moti. Pri starejših bolnikih se včasih odločimo za zdravljenje golše z radioaktivnim jodom 131 (I-131). S tem načinom zdravljenja, ki je zlasti primeren za bolnike, pri katerih je operacija tvegana, lahko dosežemo od 30 do 50 % zmanjšanje golše (7).

3 HASHIMOTOV TIROIDITIS

Opređelitev

Hashimotov tiroiditis (HT) je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri limfocitni infiltraciji žleze običajno sledi postopen propad aktivnega ščitničnega tkiva (8). Zato se v poteku HT pogosto pojavi zmanjšano delovanje ščitnice - hipotiroza. Več kot 90 % bolnikov s HT ima zvišano serumsko koncentracijo protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO), približno 80 % bolnikov pa zvišano koncentracijo protiteles proti tiroglobulinu (antiTg). Protitelesa so le označevalec bolezni, mehanizem destrukcije žleze pa je verjetno pogojen s celično imunostjo. Znano je, da k pojavu bolezni najpomembneje prispeva genetska predispozicija. Poleg tega je pojav bolezni povezan še z zunanjimi dejavniki, na primer z vnosom joda, ter z endogenimi dejavniki, na primer z ženskim spolom (8).

Pogostnost

Protitelesa so trikrat pogostejše zvišana pri ženskah kot pri moških. Pri ženskah odkrijemo bolezen 5 do 10-krat pogostejše kot pri moških. Velika ameriška epidemiološka raziskava je ugotovila protitelesa antiTPO pri 17 %, protitelesa antiTg pa pri 15,2 % žensk (9). V Sloveniji odkrijemo letno približno 3000 novih bolnikov s HT (3). Po zvečanju jodne preskrbe v Sloveniji se je pojavnost HT povečala za dvakrat in v zadnjih letih ostaja stabilna (3). Populacijske raziskave so na področjih s pomanjkanjem joda ugotovljale 13 % prevalenco HT (9), na področjih z ustreznim vnosom joda 18 % (9) in na področjih s prevelikim vnosom joda 25 % prevalenco HT (11). Rezultati kažejo na pomembno vlogo joda v patogenezi bolezni.

Klinična slika

V poteku HT kratkemu obdobju povečanega delovanja ščitnice – hipertirozi - običajno sledi normalno, temu pa premajhno delovanje ščitnice. Simptomi zmanjšane delovanja so nespecifični, bolniki najpogosteje navajajo utrujenost, porast telesne teže, suho kožo, slabše prenašanje mraza.

Zdravljenje

Povečanega delovanja ščitnice običajno ni treba zdraviti, zmanjšano delovanje pa zdravimo z levotiroksinom (L-T4). Ker se hipotiroza zaradi HT običajno razvija postopno, tudi zdravljenje pričnemo z nizkimi odmerki L-T4, ki jih postopno

zvišujemo. Cilj zdravljenja je normalizacija koncentracije TSH, prostega T₄ in prostega T₃, kar običajno dosežemo pri večini bolnikov. Zdravljenje je ponavadi trajno, potrebne so občasne kontrole TSH in ščitničnih hormonov ter po potrebi prilagoditev odmerka L-T4, kar običajno uredimo kar s telefonskim posvetom osebnega zdravnika s tirologom (specialistom, ki se ukvarja z boleznimi ščitnice).

4 BAZEDOVKA

Opređelitev

Bazedovka (Gravesova bolezen) je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri so v serumu zvišana protitelesa proti receptorju za TSH na ščitničnih celicah (antiTSH-R) (12). Protitelesa so najpogostejše stimulirajoča, zato povzročijo povečano delovanje ščitnice. Bolniki imajo lahko tudi zvišano koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg. Za pojav bazedovke je najpomembnejša genetska predispozicija (12). Pri približno 30 % bolnikov, zlasti pri kadilcih, se pojavi tudi prizadetost oči oziroma ščitnična orbitopatija (13).

Pogostnost

V Sloveniji odkrijemo letno približno 600 do 700 novih bolnikov z bazedovko (12). Bolezen se pojavlja pri ženskah petkrat pogostejše kot pri moških. Najpogostejše se prvič pojavi okoli 40. leta starosti (12). Po izboljšanju jodne preskrbe v Sloveniji se pojavnost bazedovke ni pomembno spremenila (3).

Klinična slika

Bolniki imajo običajno zelo izražene simptome hipertiroze, kot so nemir, razbijanje srca, hujšanje, utrujenost, potenje, slabo prenašanje vročine, pospešena prebava, tresenje. Kadar so pri bolnikih z bazedovko prizadete tudi strukture v orbiti, govorimo o ščitnični orbitopatiji. Bolniki s ščitnično orbitopatijo imajo pogosto občutek peska v očeh, oči se solzijo, moti jih svetloba. Zrklo je pogosto potisnjeno naprej, kar imenujemo eksoftalmus (13). Pritisk zadebeljenih očesnih mišic na vidni živec lahko povzroči distiroidno optično nevropatijo, ki jo je treba ustrezno zdraviti, sicer lahko vodi v izgubo vida.

Zdravljenje

Hipertirozo zaradi bazedovke najpogostejše pričnemo zdraviti s tirostatiki, ki zavirajo sintezo ščitničnih hormo-



nov. Tirostatiki imajo običajno blage in le redko hude stranske učinke (12). Blagi so srbež kože, rdečica, urtikarija, hudi pa agranulocitoza, hepatotoksičnost, vaskulitis. Če bi bolnika zdravili samo z visokimi odmerki tirostatikov, bi se sčasoma pojavila hipotiroza. Temu se lahko izognemo na dva načina. Pri prvem načinu nizkemu odmerku tirostatika dodamo nizek odmerek L-T4 (režim »block-and-replace«), pri drugem načinu pa odmerek tirostatika toliko znižamo, da ohranjamo evtirotično stanje (titracijski režim). V literaturi ni na voljo kakovostnih prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bi dokazale prednost prvega ali drugega načina zdravljenja. V Sloveniji najpogosteje uporabljamo prvi način, saj obstajajo poročila o imunomodulatornem učinku tirostatikov (14), ta učinek pa je verjetno odvisen od odmerka, zato ne želimo zdraviti s prenizkimi odmerki tirostatikov. Zagovorniki titracijskega načina zdravljenja basedovke menijo, da se z uporabo tega režima zmanjša tveganje za stranske učinke tirostatikov. Vendar so raziskavah, v katerih so to ugotavljali, uporabljali precej višje odmerke tirostatikov, kot jih uporabljamo danes, zato s tem argumentom ne moremo zavreči režima »block-and-replace«. Zdravljenje s tirostatiki običajno traja 9 do 12 mesecev. Z zdravljenjem želimo normalizirati koncentracijo TSH, ščitničnih hormonov ter protiteles antiTSH-R. Če nam to ne uspe, če se bolezen ponavlja, če imajo bolniki ščitnično orbitopatijo ali stranske učinke tirostatikov, se najpogosteje odločimo za zdravljenje basedovke z I-131, redko pa za operacijo ščitnice.

5 AVTONOMNO TKIVO V ŠČITNICI

Opredelitev

Avtonomno tkivo v ščitnici sintetizira in izloča ščitnične hormone neodvisno od obeh regulacijskih mehanizmov. Avtonomno tkivo je lahko razporejeno po celotni ščitnici, pogosteje pa je omejeno na avtonomni nodus. Nastane zaradi mutacije genov za TSH-R ali za proteine G. Zaradi stimulacije adenilat-ciklaze ščitnične celice pospešeno sintetizirajo in izločajo ščitnične hormone (15).

Pogostnost

Na pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici pomembno vpliva preskrba z jodom. Na področjih s pomanjkanjem joda je pojavnost večja zaradi večje pogostnosti mutacij.

V Sloveniji odkrijemo letno približno 500 novih bolnikov z avtonomnim tkivom. Pojavnost bolezni se je v desetih letih po zvečanju preskrbe z jodom zmanjšala za 27 % (3). Zanimivo je tudi, da so bili bolniki, pri katerih smo avtonomno tkivo prvič odkrili leta 2009, pomembno starejši kot bolniki, pri katerih smo bolezen prvič odkrili leta 1998. To pomeni, da se je pojav bolezni prestavil v starejše življenjsko obdobje oziroma da je verjetnost pojava bolezni premo sorazmerna s časom bivanja v okolju s pomanjkanjem joda (16).

Klinična slika

Bolniki imajo pogosto povečano ščitnico (15). Hipertiroza se razvija počasi in pogosto traja več let, da postane klinično zaznavna. Simptomi hipertiroze običajno niso zelo izraziti. Če so bolniki z avtonomnim tkivom izpostavljeni čezmernemu vnosu joda (antiaritmik amiodaron, rentgenska kontrastna sredstva), se hipertiroza običajno zelo poslabša. Zato predstavlja vsako avtonomno tkivo, tudi tisto, pri katerem ščitnica deluje še normalno, veliko tveganje za pojav hude hipertiroze, povzročene s čezmernim vnosom joda. Po zvečanju preskrbe z jodom v letu 1999 je to tveganje nekoliko manjše, saj smo ugotovili, da sta tako pogostnost kot izraženost hipertiroze zaradi čezmernega vnosa joda pomembno manjši kot pred zvečanjem preskrbe z jodom (17).

Zdravljenje

Najustreznejše zdravljenje hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva je aplikacija terapevtskega odmerka I-131 (15). Bolniki ga zaužijejo v obliki kapsule. I-131 se nakopiči v ščitnici in tam oddaja visokoenergijske žarke beta, ki imajo v tkivu kratek doseg. Avtonomne celice propadejo, zdrave pa običajno preživijo in lahko vrsto let po zdravljenju z I-131 delujejo normalno. Po zdravljenju z I-131 svetujemo letne kontrole TSH pri izbranem zdravniku, saj se lahko sčasoma pojavi hipotiroza, ki jo klinično zelo težko prepoznamo. Zdravljenje z I-131 je kontraindicirano v času nosečnosti in dojenja, saj bi s tem uničili ščitnico pri plodu oziroma dojenčku. I-131 uporabljamo za zdravljenje bolezni ščitnice že več kot 70 let. Obsežne epidemiološke raziskave so pokazale, da je zdravljenje varno. Del sevanja I-131 so tudi žarki gama, ki imajo doseg več metrov. Zato morajo bolniki, zdravljeni z I-131, upoštevati navodila varstva pred sevanji. Po zvečanju preskrbe z jodom v Sloveniji potrebujemo za ozdravitev hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva nekoliko višje odmerke I-131 kot pred tem (16). To je posledica večje vsebnosti joda v ščitnični celici in zato manjšega privzema joda v celico (16).

6 SKLEP

Bolezni ščitnice so sicer pogoste, a so njihovi simptomi večinoma nespecifični, zato moramo nanje zavestno pomisliti. Pogosteje se pojavijo pri sorodnikih obolelih, saj so v veliki meri genetsko pogojene. Če bolezni ščitnice ustrezno zdravimo, nimajo trajnih škodljivih posledic in ne vplivajo pomembno na kvaliteto življenja.

7 LITERATURA

1. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-induced thyroid disorders: an example from Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Jun;67(2):93-8.
2. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):879-88.
3. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011 Oct;52(5):615-21.
4. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014; Sep;3(3): 154-63.
5. Jamsek J, Zagar I, Gaberscek S, Grmek M. Thyroid lesions incidentally detected by (18)F-FDG PET-CT – a two centre retrospective study. *Radiol Oncol.* 2015 Mar;25;49(2):121-7.
6. Rak v Sloveniji 2014 [Internet]. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut.* [cited 2019 March 17] Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2014.pdf
7. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goite: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):102-32.
8. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics.* 2011 Dec;12(8):576-88.
9. Hollowell JG, Staehling WD, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
10. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):561-6.
11. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid.* 2009 Sep;19(9): 937-44.
12. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 749-50.
13. Jaki Mekjavić P. Ščitnična orbitopatija. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 750-2.
14. Kocjan T, Wraber B, Kocijancic A, Hojker S. Methimazole upregulates T-cell-derived cytokines without improving the existing Th1/Th2 imbalance. *J Endocrinol Invest* 2004 Apr;27(4):302-7.
15. Pirnat E. Avtonomno tkivo ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 759-61.
16. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Dec;79(6):867-73.
17. Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S, Gaberšček S. Effects of adequate iodine supply on the incidence of iodine-induced thyroid disorders in Slovenia. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):558-66.

