

Kirurško liječenje bolesti štitnjače u pedijatrijskoj populaciji

Surgical treatment of thyroid diseases in pediatric population

Denis Dujmenović, Gordana Stipančić, Lavinia La Grasta Sabolić, Hrvoje Čupić, Tomislav Baudoin*

Sažetak

Bolesti štitnjače jedne su od najčešćih endokrinih poremećaja u djece, ali pojavljuju se rjeđe u toj dobi nego u odraslih osoba. Poremećaji hormona štitnjače poput hipotireoze i hipertireoze u dječjoj dobi mogu uzrokovati zastoj u rastu i razvoju. S druge strane, tumori štitnjače u djece su, u usporedbi s odraslim osobama, u većem postotku maligni i imaju veću sklonost lokoregionalnom širenju i recidiviranju. Pristup djeci s bolestima štitnjače je multidisciplinarni, pedijatri endokrinolozi skrbe o bolesnicima dijagnostički i konzervativno ih liječe, a otorinolaringolozi provode kirurško liječenje. Kirurško liječenje primjenjuje se kod medikamentozno nekontrolirane hipertireoze, uvećane štitnjače koja uzrokuje kompresiju okolnih organa, te tumora štitnjače. Prikazana su tri oboljela djeteta kod kojih je primijenjena totalna tireoidektomija u svrhu liječenja bolesti štitnjače. Prva, osmogodišnja djevojčica koja je prije operativnog zahvata dvije godine medikamentozno liječena zbog hipertireoze uslijed Gravesove bolesti, druga, šesnaestogodišnjakinja kojoj je tijekom ultrazvučne obrade vratne limfadenopatije potvrđen papilarni karcinom štitnjače i treći, osmogodišnji dječak, nositelj mutacije na protoonkogenu RET, koja se klinički manifestira sindromom multiple endokrine neoplazije (MEN 2A). U redovitom praćenju pedijatra kod djeteta je primijećen porast kalcitonina u krvi, te je učinjena totalna tireoidektomija.

Ključne riječi: štitnjača, hipertireoza, papilarni karcinom, tireoidektomija, djeca

Summary

Thyroid disease is one of the most common endocrine disorders among children, although they are less common than among adults. Hormonal disorders such as hypothyroid and hyperthyroidism can lead to growth and developmental delays. In addition, thyroid tumors in children are more often malignant and have a greater tendency for locoregional spread and recurrence compared to adults. The approach to a child with thyroid disease is multidisciplinary in which pediatric endocrinologists provide conservative care and otolaryngologists perform surgical treatment. Surgical treatment is indicated in cases of drug resistant hyperthyroidism, enlarged thyroid gland that causes compression of surrounding organs and thyroid tumors. We present the cases of three pediatric patients who had undergone a total thyroidectomy. The first patient is an 8-year-old girl who received medical treatment for hyperthyroidism due to Graves' disease for two years prior to surgery. The second patient is a 16-year-old girl who was diagnosed with papillary carcinoma in the right thyroid lobe during an ultrasound scan. The third patient is an 8-year-old boy who is a carrier of the RET proto-oncogene mutation that manifests clinically as multiple endocrine neoplasia syndrome

*Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, Odjel za otorinolaringologiju i oralnu kirurgiju (Denis Dujmenović, dr.med.); KBC „Sestre milordnice“, Klinika za pedijatriju (izv.prof.dr.sc. Gordana Stipančić, dr.med., prim. Lavinia La Grasta Sabolić, dr.med.); Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, (izv.prof.dr.sc. Gordana Stipančić, dr.med., prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jarak (prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (izv.prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (izv.prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / Corresponding address: Denis Dujmenović, dr.med., Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, Odjel za otorinolaringologiju i oralnu kirurgiju E-mail: dujmenovic.denis@gmail.com

Primljeno/Received 2022-08-31; Ispravljeno/Revised 2023-02-02; Prihvaćeno/Accepted 2023-02-03

type 2A (MEN2A). During the regular pediatric follow-up, his laboratory results showed an increase in serum calcitonin levels. Despite normal ultrasound findings, we performed an elective total thyroidectomy on the patient due to the risk of developing medullary thyroid cancer later in life.

Key words: thyroidgland, hyperthyroidism, papillarycarcinoma, thyroidectomy, children

Med Jad 2023;53(1)47-54

Uvod

Bolesti štitnjače jedne su od najčešćih poremećaja endokrinih žlijezda u djece. U usporedbi s odraslim osobama, bolesti štitnjače rjeđe se pojavljuju u djece i imaju drugačiji tijek i odgovor na liječenje. Poremećaji hormona štitnjače u djece također uzrokuju zastoj u rastu i razvoju djece. Na evaluaciju i liječenje bolesti štitnjače u djece uvelike utječu smjernice za liječenje istih u odraslih, dok jasne smjernice za liječenje djece ne postoje. Stoga, liječenje pedijatrijskih bolesnika zahtijeva uvažavanje posebnih karakteristika tiroidne funkcije i disfunkcije u dječjoj i adolescentskoj dobi.^{1,2} Zbog rijetke pojave u dječjoj dobi u liječenje je uključen multidisciplinarni tim. Najčešće indikacije za kirurško liječenje bolesti štitnjače, kao i u odraslih, uključuju medikamentozno nekontroliranu hipertireozu, uvećanu štitnjaču koja uzrokuje kompresiju okolnih organa, te tumore štitnjače. U neke djece postoji i potreba za elektivnom totalnom tireoidektomijom. Elektivno kirurško liječenje provodi se u nositelja mutacija gena, koje se klinički manifestiraju sindromima gdje se pojavljuju maligni tumori štitnjače. Elektivnim ili profilaktičkim liječenjem smanjuje se morbiditet djece koja su nositelji mutacije.³

Hipertireoza se pojavljuje u otprilike 1 na 5000 djece. Daleko najčešći uzrok hipertireoze u djece je Gravesova bolest - u gotovo 95% slučajeva. Gravesova bolest je uzrokovana autoantitijelima koja se vežu za tireotropinske receptore i stimuliraju rast štitnjače i pretjeranu produkciju hormona štitnjače. Kliničke manifestacije bolesti su difuzna struma i simptomi i znakovi uzrokovani hipertireozom. Distiroidna orbitopatija čest je znak ove bolesti u odraslih, dok se u djece pojavljuje rjeđe i u blažem obliku. Rjeđi su uzroci hipertireoze u djece autoimuni tireoiditis, de Quervainov tireoiditis, toksični čvor ili adenom, trauma te iradijacija.⁴⁻⁶

Prema nekim istraživanjima oko 1-2 % djece ima čvorove u štitnjači.⁸ Učestalost se razlikuje ovisno o geografskom području. Prevalencija je jednaka u muške i ženske djece do dobi od 10 godina, a nakon te dobi u ženske djece je dvostruko veća učestalost.^{7,8} Većina čvorova u djece su benigni, ali postotak malignih čvorova je oko 10-50%, ovisno o istraživanjima, te incidencija iznosi 1,14/100000.⁹

Štitnjača je u djece posebno osjetljiva na iradijaciju i sklona karcinogenezi. U usporedbi s odraslima, djeca oboljela od karcinoma štitnjače imaju češće limfne i udaljene metastaze u vrijeme postavljanja dijagnoze, te veći postotak recidiva nakon liječenja. Kao i kod odraslih, razlikujemo papilarni, folikularni, medularni karcinom štitnjače, te druge rjeđe maligne tumore.¹⁰

Većina karcinoma štitnjače u djece nastaje sporadično, no međutim, manji dio bolesnika imaju specifični rizik za razvoj karcinoma štitnjače poput izloženosti ionizirajućem zračenju ili genetske predispozicije. Genetska predispozicija razlikuje nekoliko sindroma u kojima se obiteljski javljaju karcinomi, te s druge strane nesindromsku povezanost.¹⁰ Kod sindroma u kojima se redovito javljaju karcinomi štitnjače u obitelji, djeca bi trebala proći evaluaciju i praćenje. Neki od sindroma su adenomatozna polipoza kolona kod koje se javlja papilarni karcinom, sindromi PTEN hamartoma, DICER1 sindrom, Wernerov sindrom, sindrom multiple endokrine neoplazije tip 2 (MEN2) i familijarni medularni karcinom štitnjače (FMTC).^{10,11}

Prikazi bolesnika

Prikaz prve bolesnice

Djevojčica stara 8 godina liječi se zbog hipertireoze uslijed Gravesove bolesti, od svoje šeste godine. Dijagnoza je tada potvrđena kliničkim statusom, nalazima hormona štitnjače, ultrazvučnim (UZV) nalazom i laboratorijskim nalazima autoantitijela. Od sedme godine života bolesnica se liječi u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i praćena je od strane pedijatrijskog endokrinologa. U kliničkoj slici kod bolesnice je prisutna tahikardija, tremor ruku, egzoftalmus, uvećana štitnjača i auskultacijski prisutan šum nad štitnjačom. Iz heteroanamnestičkih podataka od majke saznaje se da je bolesnica često nemirna, ima poremećano spavanje, te loše spava. Na oftalmološkom pregledu utvrđen je uredan vid na oba oka, obostrano donji *scleral show* znak, uz uredan UZV orbite. Iz laboratorijskih nalaza izdvaja se povišena razina hormona štitnjače (fT4=36.2 pmol/L, T3 7.85 nmol/L), snižena razina tireotropnog hormona (TSH < 0.008 mIU/L), povišena razina

antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO>600 kIU/L), antitijela na tireoglobulin (anti-TG>4000 IU/L) i antitijela na TSH receptore (anti-TSHR>30 IU/L). Iz ultrazvučnog nalaza štitnjače izdvaja se simetrična štitnjača, nepravilnih kontura, uvećana za dob, ukupnog volumena oko 32.8 ccm, težine oko 36 g, u cijelosti inhomogeno prikazanog parenhima, lobulirana, pojačano vaskularizirana, bez fokalnih lezija. Bolesnica je liječena tireostatikom tiamazolom i kratkotrajno beta-blokatorom atenololom. U daljnjem praćenju kod bolesnice dolazi do poboljšanja u kliničkoj slici, te smanjenja volumena štitnjače na UZV pregledu, uz pojavu hipotireoze, pri čemu je u terapiju uvedena i hormonska nadomjesna terapija levotiroksinom. U laboratorijskim nalazima se prati daljnje povećanje autoantitijela u serumu, te se s obzirom na izrazito visoku razinu antitijela ne očekuje remisija bolesti uz tireostatsku terapiju. Bolesnica je upućena na Kliniku za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Sestre milosrdnice. U ovom slučaju odlučili smo se za kirurško liječenje u vidu totalne tireoidektomije. U općoj anesteziji bolesnici je učinjena totalna tireoidektomija uz poštivanje pravila tireoidne kirurgije – prikaza i očuvanja doštitnih žlijezda i povratnih laringealnih živaca, te egzaktne hemostaze (Slika 1).



Slika 1. Uvećana štitnjača nakon tireoidektomije (29.12.2021.)

Figure 1 Enlarged thyroid gland after thyroidectomy (29.12.2021)

Patohistološki nalaz govorio je u prilog limfomatozne strume, a iz nalaza se izdvaja da je parenhim štitnjače građen od malih, atrofičnih,

razorenih folikula ispunjenih oskudnim koloidom, a intersticijsko vezivno tkivo prožeto obilnim limfoidnim filtratom limfocita i plazma stanica unutar kojeg se nalaze sekundarni folikuli s izrazitim germinativnim centrima. Zbog asimptomatske paratireoprivne hipokalcemije bolesnica je liječena supstitucijskom terapijom kalcijevim karbonatom i kalcitriolom, te hormonskom nadomjesnom terapijom levotiroksinom. Četiri mjeseca nakon operativnog liječenja bolesnica je u praćenju pedijatrijskog endokrinologa, te je bez simptoma i znakova hipertireoze, u laboratorijskim nalazima prate se hormoni štitnjače unutar referentnih vrijednosti, a zbog hipokalcemije trenutno je na supstitucijskoj terapiji.

Prikaz druge bolesnice

Djevojka stara 15 godina upućena je na pregled endokrinologa s nalazom ultrazvuka vrata na kojem je opisan čvor u desnom režnju štitnjače. Bolesnica je ranije preboljela limfadenitis vrata, te je liječena antibiotikom, a prilikom dijagnostičke obrade u vidu ultrazvučnog pregleda vrata uočen je čvor unutar desnog režnja štitnjače. Iz obiteljske anamneze kod bolesnice valja istaknuti da je baka s majčine strane liječena zbog karcinoma štitnjače. Ponovljeni UZV štitnjače opisao je u desnom režnju štitnjače prema istmusu, hiperehogeni čvor ograničen hipoehogenim rubom dimenzija 0.8x0.6x0.9 cm i inhomogenu strukturu parenhima štitnjače. Učinjeni laboratorijski nalazi hormona štitnjače ukazivali su na hipotireozu (TSH=20.352 mIU/L, T3=1.77 nmol/L, fT4=8.8 pmol/L), a nalazi antitijela (anti-TPO=305.4 kIU/L, anti-TG=23.8 IU/L) na kronični limfocitni tireoiditis. U terapiju je bolesnici uveden levotiroksin i učinjena punkcija čvora u desnom režnju štitnjače, uz citološku analizu punktata. U citološkom nalazu opisane su brojne pločaste, sincicijalne i acinarne nakupine atipičnih epitelnih stanica koje upućuju na papilarni karcinom. Kod bolesnice smo se odlučili za kirurško liječenje. U općoj anesteziji najprije je učinjena desnostrana lobektomija štitnjače, a uzorak desnog režnja poslan je na intraoperativnu patohistološku analizu (Slika 2). Nalaz analize potvrdio je dijagnozu papilarnog karcinoma unutar desnog režnja štitnjače, te je zahvat nastavljen i učinjena je totalna tireoidektomija. Patohistološki nalaz govorio je u prilog papilarnog karcinoma štitnjače u desnom režnju, promjera 0.6 cm, a histološki je građen od pretežno folikularnih formacija obloženih atipičnim tireocitima čije jezgre pokazuju fenomen brušenog stakla, uz nalaz preklapanja nuklearnih brazdi, te pseudoinkluzija. Opisani tumor se ne širi izvan parenhima štitne

žlijezde, i odgovara papilarnom karcinomu štitnjače, folikularnom podtipu, prema osmom izdanju UICC TNM klasifikacije, stadija pT1. Preostali parenhim pokazuje promjene u sklopu limfocitne strume. Postoperativno se kod bolesnice pratila prolazna pareza lijeve glasnice, te je na kontrolnom pregledu tri mjeseca nakon operativnog zahvata uočen oporavak pareze glasnice, te uredna pomičnost obiju glasnica. U kontrolnom postoperativnom praćenju bolesnica je pregledana od strane specijalista nuklearne medicine. Na postoperativnom UZV-u vrata ne uočava se znakova recidiva bolesti, vrijednost tumorskog biljega tireoglobulina je vrlo niska, uz negativna antitireoglobulinska protutijela.



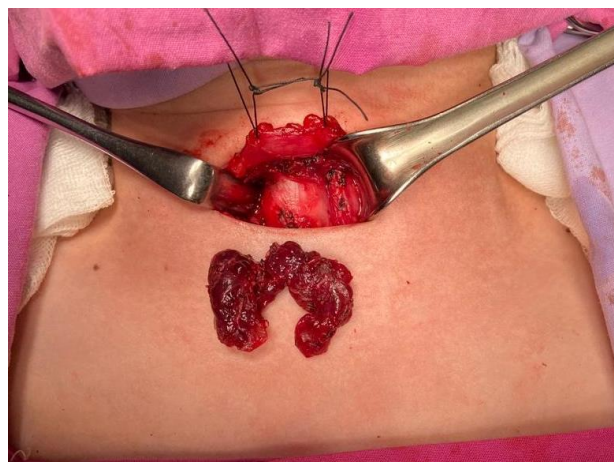
Slika 2. Intraoperativni pogled nakon desnostrane lobektomije. Istmus štitnjače je pridržan hvataljkom (13.02.2022.)

Figure 2 Intraoperative view after right sided lobectomy, the thyroid isthmus is held with a clamp (13.02.2022)

Prikaz trećeg bolesnika

Dječak star 8 godina upućen je na pregled otorinolaringologa radi mišljenja o elektivnoj totalnoj tireoidektomiji. Radi se o zdravom dječaku čiji otac ima potvrđenu gensku mutaciju na kodonu 790 protoonkogenom RET, koja se klinički manifestira kao MEN 2A sindrom. Prvotno je bolest potvrđena u očeve sestre oboljele od medularnog karcinoma štitnjače. Bolesnikov otac je tireoidektomiran, ali nije

utvrđen karcinom štitnjače. U dječaka je učinjena genetska analiza protoonkogenom RET, te je potvrđena točkasta mutacija na eksonu 13, kodonu 790 u kojoj je aminokiselina leucin zamijenjena fenilalaninom (TTG-TTT). Ultrazvučnim pregledom štitnjače prikaže se mala štitnjača ukupnog volumena oko 2.9 ccm, težine oko 3,2 g, blago difuzno izmijenjenog parenhima s nekoliko koloidnih cista, bez suspektih čvorova. U laboratorijskim nalazima hormoni štitnjače bili su unutar referentnog raspona, uz negativna autoantitijela. Redovito je kontrolirana razina tumorskih markera kalcitonina i karcinoembrijskog antigena (CEA), te je tijekom praćenja došlo do porasta razine kalcitonina u serumu (15.11 ng/L) iznad referentnih vrijednosti (8.31 – 14.3 ng/L), uz urednu razinu CEA. S obzirom na tendenciju porasta kalcitonina, unatoč tome što se radiološki nisu uočili suspekti čvorovi u štitnjači, kod dječaka smo se odlučili za profilaktičku elektivnu totalnu tireoidektomiju zbog rizika za razvoj medularnog karcinoma štitnjače. U preoperativnoj obradi učinjen je i probir na feokromocitom koji se u navedenom sindromu također pojavljuje. Nalaz metanefrina i normetanefrina u urinu bio je negativan. Bolesniku je u općoj anesteziji učinjena totalna tireoidektomija i uzorak štitnjače poslan na redovnu patohistološku analizu (Slika 3). Histološki nalaz pokazao je smeđi parenhim štitnjače i tkivo štitnjače građeno do različito širokih folikula koji su ispunjeni koloidom i obloženi kubičnim tireocitima, bez prisutnosti medularnog karcinoma. Četiri mjeseca nakon zahvata bolesnik je na hormonskoj nadomjesnoj terapiji levotiroksinom i bez tegoba.



Slika 3. Intraoperativni pogled nakon totalne tireoidektomije (29.03.2022.)

Figure 3 Intraoperative view after total thyroidectomy (29.03.2022)

Rasprava

U liječenju Gravesove bolesti u djece i adolescenata primjenjuju se tireostatski lijekovi, radioaktivni jod, te kirurško liječenje u vidu totalne tireoidektomije. Većina pedijatrijskih endokrinologa preporučuje terapiju tireostatikom kao prvi modalitet liječenja. U liječenju se najčešće upotrebljava tiamazol (metimazol). Kod neke djece upotrebljava se i propiltiouracil koji uzrokuje češće i teže nuspojave, pa se zbog toga nalazi u drugoj liniji terapije. Cilj je ove terapije je postići remisiju bolesti i eutiroidno stanje, kako bi se navedena terapija mogla prekinuti.^{5,12} Remisija Gravesove bolesti definira se kao eutiroidno stanje u trajanju od jedne godine nakon prekida uzimanja tireostatske terapije.¹³ Postotak remisije varira između 25-65% u različitim istraživanjima. U djece je razdoblje uzimanja tireostatske terapije obično produljeno i do 10 godina. Jednom kada dođe do remisije bolesti u 3-47% bolesnika dolazi do relapsa. Ablacija radioaktivnim jodom (I-131) efikasan je modalitet liječenja i dovodi do izlječenja bolesti i stanja hipotireoze, te potrebe za hormonskom nadomjesnom terapijom. Primjenjuje se kao drugi modalitet liječenja u djece koja imaju recidivirajuću hipertireozu nakon dugotrajne medikamentozne terapije i potrebno je definitivno izlječenje te u djece s teškim nuspojavama na medikamentoznu terapiju.⁵ Terapija radioaktivnim jodom rezervirana je za djecu stariju od 10 godina, a može se upotrebljavati i u djece između 5 i 10 godina u smanjenoj dozi. U djece mlađe od 5 godina postoji rizik od razvoja karcinoma štitnjače nakon zračenja zbog osjetljivosti štitnjače na isto, te se stoga u toj dobi ne preporučuje taj modalitet liječenja.^{5,14} Kirurško liječenje također je često rezervirano za djecu kao drugi modalitet liječenja, te se preporučuje i u djece mlađe od 5 godina. Osobito je korisna vrsta terapije u djece s uvećanom štitnjačom. Metoda izbora je totalna ili gotovo totalna (*near-total*) tireoidektomija.⁵ Komplikacije kirurškog liječenja u djece slične su onima u odraslih. Prolazna hipokalcemija javlja se u 10 – 30 % djece, a trajna u 1 – 2 %. Ozljeda povratnog laringealnog živca događa se u otprilike 1% slučajeva, a postoperativno krvarenje u njih oko 4%.³ Bez obzira na modalitet liječenja, svi bolesnici zahtijevaju doživotno praćenje.⁵

Karcinomi su u djece rijetka bolest, iako ukupna incidencija karcinoma sporo raste unazad nekoliko desetljeća. Većina čvorova u štitnjači u djece su benigni. Postoji značajan napredak u liječenju karcinoma u djece, pa tako i karcinoma štitnjače.¹⁵ Shodno tome, godine 2015. Američko

društvo za štitnjaču (*American Thyroid Association, ATA*) objavilo je smjernice za liječenje čvorova u štitnjači i diferenciranih karcinoma štitnjače u djece i adolescenata. U preoperativnoj obradi potrebno je učiniti kompletan ultrazvučni pregled vrata. U neke djece potrebno je učiniti kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonanciju (MR) radi procjene invazije aerodigestivnog trakta, te scintigrafiju štitnjače ukoliko je kod bolesnika prisutna supresija TSH. Preporučuje se da kirurško liječenje provodi kirurg s iskustvom u zahvatima na endokrinim žlijezdama i u pedijatrijskoj populaciji u većim centrima koji pružaju potpunu pedijatrijsku skrb. Za bolesnike oboljele od papilarnog ili folikularnog karcinoma štitnjače preporučeni zahvat je totalna tireoidektomija zbog povećane incidencije bilateralne i multifokalne bolesti.¹⁶ U bolesnika s malim unilateralnim tumorom ograničenim na štitnjaču moguće je učiniti i gotovo totalnu tireoidektomiju s ciljem minimalizacije mogućnosti komplikacija kirurškog zahvata.¹⁷ Disekciju centralne regije vrata potrebno je učiniti u slučaju klinički dokazanih metastatskih limfnih čvorova. Ponekad je potrebno učiniti i elektivnu disekciju centralne regije u slučaju ekstratireoidne invazije ili suspektne lokoregionalne metastaze. Disekciju lateralnih regija vrata potrebno je učiniti u slučaju klinički i citološki dokazanih metastaza, tj. nije preporučena elektivna disekcija.^{18,19} Ablacija radioaktivnim jodom provodi se postoperativno u djece kod koje postoje veće metastaze u limfne čvorove centralne regije vrata i metastaze u limfne čvorove lateralnih regija vrata.¹⁰ Unatoč tome što se djeca inicijalno prezentiraju češće od odraslih s proširenom tumorskom bolešću, imaju bolju prognozu i više stope preživljenja od odraslih, čak i u slučajevima udaljenih metastaza i recidiva bolesti. Stope recidiva variraju između 10 i 35%, no tek 2.5% bolesnika umire od bolesti.²⁰ Opisani 30-godišnji specifični mortalitet bolesnika liječenih od papilarnog karcinoma u dječjoj dobi je 1.1%.²¹

Medularni karcinom štitnjače pojavljuje se u 1 – 2% svih karcinoma štitnjače u odraslih i u oko 4% svih karcinoma štitnjače u djece, te ima lošiju prognozu i niže stope preživljenja u odnosu na diferencirane karcinome štitnjače.¹⁰ Češće metastazira u limfne čvorove i daje udaljene metastaze u mozak, pluća, kosti, jetru i druge organe. Sindrom multiple endokrine neoplazije pojavljuje se u tri tipa, MEN 1, MEN 2A i MEN2B. MEN 2A i MEN 2B karakterizirani su pojavom medularnog karcinoma štitnjače. MEN 2A sindrom pojavljuje se s incidencijom od 1/1973500 osoba. Uzrokovan je mutacijom RET protoonkogen, a u kliničkoj slici

kod oboljelih razvijaju se medularni karcinom štitnjače, feokromocitom i hiperplazija paratireoidne žlijezde. Prema sadašnjim smjernicama svako dijete čiji roditelj nosi mutaciju trebalo bi biti podvrgnuto genskoj analizi kako bi se utvrdilo je li nositelj RET mutacije i o kojem tipu mutacije se radi. S obzirom na to da se u gotovo svih bolesnika koji su nositelji mutacije pojavljuje medularni karcinom štitnjače, postoji preporuka da se provede profilaktička tireoidektomija prije pojave karcinoma. Stanice medularnog karcinoma secerniraju u krv i određene proteine koji nam služe kao markeri tumorske bolesti, od kojih su najpouzdaniji kalcitonin i CEA. U slučaju porasta tumorskih markera ponekad se odlučujemo na raniji zahvat i u odsustvu klinički verificiranog tumora. Utvrđeno je da pojedine vrste mutacije RET protoonkogeni imaju lošiju prognozu, te da se kod bolesnika s tim mutacijama ranije pojavljuje karcinom. Stoga, postoje tri razine rizika za razvoj medularnog karcinoma. U prvu skupinu najvećeg rizika spadaju bolesnici s mutacijom na kodonu 918 kromosoma 10q11.2, kod kojih bi se profilaktička totalna tireoidektomija trebala učiniti u prvoj godini života, po mogućnosti u prvim mjesecima života, zbog utvrđene pojave metastatskog medularnog karcinomu već u toj ranoj dobi. U drugu skupinu visokog rizika spadaju bolesnici s mutacijom gena na kodonu 883 ili 634, te bi se kod njih tireoidektomija trebala učiniti u dobi od 5 godina ili ranije, uzimajući u obzir razinu kalcitonina u serumu. U treću skupinu spadaju djeca s mutacijama na kodonu 533, 609, 611, 618, 620, 630, 631, 666, 768, 790, 804, 891 ili 912. U toj skupini djece profilaktička tireoidektomija preporučuje se izvesti u slučaju kada razina kalcitonina kao tumorskog markera u serumu raste ili u slučaju kada se roditelji djeteta odluče na zahvat radi izbjegavanja čestih i dugotrajnih kontrolnih pregleda i reevaluacija. Profilaktička totalna tireoidektomija značajno smanjuje morbiditet i mortalitet djece nositelja mutacije, a u pojedine djece podvrgnute profilaktičkoj tireoidektomiji histološki nalaz je pokazao prisutnost tumorske bolesti koja klinički nije bila vidljiva.^{10,22}

Kirurški zahvati na štitnjači u djece su rijetki, ali se njihova važnost povećava s evidentnim porastom bolesti štitnjače u djece. Preporučljivo je da zahvate izvode kirurzi iskusni u polju tireoidne i dječje kirurgije u centrima koji pružaju sveobuhvatnu skrb za oboljelu djecu. Uspješnim kirurškim liječenjem, uz dodatno onkološko, endokrinološko i drugo liječenje, smanjuje se morbiditet i mortalitet oboljele djece i doprinosi boljoj prognozi bolesti štitnjače u djece u usporedbi s odraslima.

Literatura

1. Ledbetter DJ. Thyroid surgery in children. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:60–5.
2. Dimachkieh AL, Kazahaya K, Chelius DC. Assessment and Management of Thyroid Disease in Children. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52:957–67.
3. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1969–75.
4. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents> Datum pristupa: 17.08.2022.
5. LaFranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents> Datum pristupa: 17.08.2022.
6. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:358–63.
7. Shimura H, Sobue T, Takahashi H. et al. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:861–9.
8. Baez JC, Zurakowski D, Vargas SO, Lee EY. Incidental Thyroid Nodules Detected on Thoracic Contrast-Enhanced CT in the Pediatric Population: Prevalence and Outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W360–5.
9. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr.* 2014;164:1481–5.
10. Wassner AJ. Thyroid nodules and cancer in children. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-nodules-and-cancer-in-children> Datum pristupa 17.08.2022.
11. Graves CE, Gosnell JE. Medullary Thyroid Carcinoma in Children. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150921
12. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767–76.
13. Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: Response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583–9.
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of

- Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343–421.
15. Smith MA, Seibel NL, Altekrose SF et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28:2625–34.
 16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716–59.
 17. Spinelli C, Strambi S, Rossi L et al. Surgical management of papillary thyroid carcinoma in childhood and adolescence: an Italian multicenter study on 250 patients. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1055–9.
 18. Machens A, Elwerr M, Thanh PN, Lorenz K, Schneider R, Dralle H. Impact of central node dissection on postoperative morbidity in pediatric patients with suspected or proven thyroid cancer. *Surgery.* 2016;160:484–92.
 19. Kim J, Sun Z, Adam MA et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 2017;52:120–3.
 20. Dermody S, Walls A, Harley EH. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;89:121–6.
 21. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936–2015). *World J Surg* 2018;42:329–42.
 22. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567–610.

