

Slov Pediatr 2013; 20: 20-28

Prikaz primera / Case report

## HIPERTIROZA IN TIROIDNA KRIZA

### HYPERTHYROIDISM AND THYROID STORM

B. Zupančič, N. Bratina

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika,  
UKC Ljubljana, Ljubljana*

#### IZVLEČEK

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki vpliva na porabo energije ter rast in razvoj organizma. Hipertiroza je največkrat posledica avtoimunske bolezni, ki z avtoprotitelesi povzroči prekomerno tvorbo ščitničnih hormonov. Hipertirozo povzročajo še številni drugi vzroki, ki pa so manj pogosti. Simptomi in znaki bolezni odražajo pospešeno presnovo in zvišan adrenergični tonus. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in značilnih laboratorijskih izvidov. Po začetnem zdravljenju s tirostatikom in s kasnejšim dodatkom tiroksina dosežemo stabilno remisijo bolezni le pri slabi tretjini bolnikov. Pri ostalih moramo bolezen največkrat zdraviti operativno ali z radioterapijo, ki pa povzročita doživljenjsko hipotirozo. Zelo redek zaplet hipertiroze je tiroidna kriza, ki je nujno stanje z relativno visoko smrtnostjo. Bolnike s hipertirozo v skladu z evropskimi smernicami zdravimo na terciarni ravni.

**Ključne besede: hipertiroza, otroci in mladostniki, zdravljenje, tiroidna kriza.**

#### ABSTRACT

The thyroid gland is an endocrine organ that controls the energy use, growth and development of the body. Hyperthyroidism is most commonly caused by an autoimmune disorder, which produces thyroid antibodies that stimulate the thyroid to overproduce thyroid hormones. Numerous other causes are rarer. Symptoms and signs of the illness are due to increased metabolism and increased adrenergic tone. The diagnosis is made on the basis of typical clinical and laboratory findings. After the initial treatment with thyrostatic drugs and the subsequent addition of thyroid replacement therapy, only about one third of patients reach a stable remission. The remainder usually need definitive treatment, with surgical removal of the thyroid gland or radiotherapy, which both result in lifelong hypothyroidism. Thyroid storm is a very rare complication, which is an emergency with a relatively high mortality. Patients with hyperthyroidism are treated in tertiary centres in accordance with valid European guidelines.

**Key words: hyperthyroidism, child and adolescent, therapy, thyroid storm.**

## PREDSTAVITEV PRIMERA

Deček L. I., rojen 1997, je bil zaradi suma na hipertirozo napoten v endokrinološko ambulanto Pediatrične klinike. V njegovi družini je imel kronično bolezen ščitnice tudi očetov brat. Tri leta po pojavu hipertiroze pri L. I. so bolezen ščitnice (Hashimotov tiroiditis) potrdili tudi pri njegovem bratu, ki ima vitiligo.

L. I. je prvi otrok v družini, rojen 2 dni po izračunanem roku s porodno težo 3780 g in porodno dolžino 56 cm. Zaradi zlatenice v obdobju novorojenčka je potreboval fototerapijo. Pri starosti pet let je imel operacijo fimoze in orhidopeksijo desno, ugotovili pa so tudi atopični dermatitis. Dva meseca pred pregledom so starši opazili, da ima povečan tek, pri čemer pa je hujšal. V zadnjih petih mesecih naj bi zrastel za 9 cm. Učiteljica je opazala, da se že pol leta težko osredotoča na pouk in je nemiren. Zaradi konjunktivitisa ga je pregledal okulist. Med pregledom v endokrinološki ambulanti je bil deček nemiren, opazili smo eksoftalmus ter blago vnetno reakcijo veznic. Ščitnica je bila zmerno povečana, elastična in brez tipnih nodusov. Srčna akcija je bila ritmična in tahikardna (130/min). Deček je imel toplejšo kožo, tremorja nismo zaznali. Sicer je bil somatski status v mejah normalnih vrednosti.

V laboratorijskih izvidih so izstopale zavrta vrednost TSH (0,021 mE/l) ter izrazito povišani vrednosti prostega T3 (24,62 pmol/l) in prostega T4 (56,6 pmol/l). Ultrazvočna preiskava ščitnice je pokazala zadebeljeno ščitnico, ki je bila dobro prekrvljena, in izrazito lisaste strukture s hipoehogenimi področji. Okulist je opazil širši očesni rež, hipere-mični veznici in na UZ orbit vidne zadebeljene zunanje očesne mišice.

V zdravljenje smo uvedli metimazol (Athyrazol®). Ob kontrolnem pregledu čez 14 dni smo ugotovili eksoftalmus s konjunktivalnim draženjem, potne roke in normokardno srčno akcijo. Tremorja nismo zaznali. TSH je bil še vedno zavrta (0,028 mE/l), vrednosti prostega T3 in T4 pa v upadanju (11,3 pmol/l in 23,42 pmol/l). Določili smo protitelesa proti Tg (19 IU/ml) ter protitelesa proti TPO (306 IU/ml) in TSI (<2,4 E/l). Nadaljevali smo zdravljenje z metimazolom.

Ob rednih kontrolnih pregledih smo klinično ugotavljali evtirozo, prisotnost eksoftalmusa ter močno povečano ščitnico (klinično in ultrazvočno). Laboratorijski izvidi so pokazali porast vrednosti TSH in znižanje ščitničnih hormonov v območje hipotiroze, zato smo v zdravljenje ob zniževanju odmerka metimazola dodatno uvedli še L-tiroksin (Euthyrox®). Vrednosti protiteles anti-Tg in anti-TPO so začele naraščati in so ob uporabi naših laboratorijskih metod postale nemerljivo visoke (>500 IU/ml in >1300 IU/ml). Po dveh letih je ob poskusu ukinitve zdravljenja z metimazolom prišlo do prve ponovitve (relapsa) bolezni. Ponovno smo uvedli višje odmerke metimazola. Tudi v nadaljnjem poteku bolezni je pri dečku vsak poskus ukinitve zdravljenja privedel do ponovega relapsa.

Po petih letih in pol smo dečka napotili na ablacijo ščitnice z radiojodom 131-I; prejel je 578 MBq. Zdaj redno prejema L-tiroksin.

Na zadnjem kontrolnem pregledu leta 2012 nismo ugotovili motenj v delovanju ščitnice. Vrednosti TSH, prostega T3 in T4 so normalne, prav tako so v normalnem območju tudi protitelesa anti-Tg in anti-TPO; ščitnice ni bilo tipati.

## UVOD

Ščitnica je ena največjih žlez z notranjim izločanjem. Nahaja se spredaj na vratu, tik pod ščitničnim hrustancem. Istmus, ki povezuje oba ščitnična režnja, leži v mediani črti, tik pod krikoidnim hrustancem.

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki vpliva na porabo energije, tvorjenje beljakovin in občutljivost telesa na druge hormone. Aktivna hormona sta trijodtironin (T3) in tiroksin (T4); pospešujeta presnovo ter vplivata na rast in razvoj živčevja. Ščitnica proizvaja tudi kalcitonin, ki je vključen v homeostazo kalcija.

Tvorbo ščitničnih hormonov uravnava TSH (angl. *thyroid-stimulating hormone*), ki ga izloča sprednji režanj hipofize, njegovo delovanje pa nadzoruje TRH (angl. *thyrotropin-releasing hormone*), ki ga

izloča hipotalamus. Prekomerno delovanje ščitnice imenujemo **hipertiroza**, premajhno izločanje ščitničnih hormonov pa **hipotiroza**.

### Anatomija

Ščitnica ima metuljasto obliko in se nahaja spredaj na vratu; leži pred grlom ter ob grlu in sapniku, zadaj se dotika požiralnika. Zgoraj sega do spodnje tretjine tiroidnega hrustanca, spodaj pa do četrtega hrustančnega loka na sapniku (1).

### Fiziologija

Za tvorjenje ščitničnih hormonov je pomemben jod, ki ga dobimo s hrano. S pomočjo aktivnega transporta (natrijev jodni transporter, NIS) vstopa v folikularno celico ter se s pomočjo nosilne beljakovine prenaša v koloid. Jod oksidira v jodid s pomočjo hidrogenske peroksidaze, ki jo nadzoruje encim tiroidna peroksidaza (TPO), ki leži na apikalni membrani. Z jodiranjem tirozilnih ostankov tiroglobulina nastanejo predhodniki ščitničnih hormonov: 3-monojodtirozin (MIT) in 3,5-dijodtirozin (DIT). TPO nato katalizira povezavo dveh DIT v T4 ter povezavo DIT in MIT v T3.

Ščitnica izloča T4 in T3 v krvni obtok glede na potrebe organizma, sproščanje pa se uravnava preko osi hipotalamus-hipofiza-ščitnica (1-3).

## HIPERTIROZA

### Incidenca

Najpogostejši vzrok hipertiroze pri otrocih in mladostnikih je Gravesova bolezen. Leta 2004 je bila incidenca tirotoksikoze v Angliji in na Irskem 0,9 na 100.000 otrok, mlajših od 15 let, od tega 96 % posledica Gravesove bolezni. Prevalenca Gravesove bolezni je bila 0,02 % (1:5000), najvišja v starostni skupini 11–15 let. Bolezen je pogostejša pri deklicah kot pri dečkih (5:1); podatki za Slovenijo za 10-letno obdobje kažejo celo razmerje 9:1 (4,5).

### Patogeneza

Za Gravesovo bolezen so značilna ščitnico stimulirajoča avtoprotitelesa (angl. *thyroid stimulating immunoglobulin*, TSI), ki se vežejo na receptor TSH in ga s spodbujajo k prekomernemu tvorjenju ščitničnih hormonov. Pogosto so prisotna tudi anti-TPO (antitiroidno peroksidazna protitelesa) in/ali anti-Tg (antitiroglobulinska) protitelesa. Raziskava pri enojajčnih dvojčkih na Danskem je pokazala, da je v kar 80 % zbolel tudi drugi dvojček v paru, kar kaže, da na razvoj bolezni pomembno vpliva tudi dednost (6). Ščitnične bolezni pogosto spremlja tudi Gravesova oftalmopatija, ki je najverjetneje posledica vezave protiteles na t. i. TSH receptor-like protein v retroorbitalnem vezivnem tkivu.

Pogosto ugotavljamo pozitivno družinsko anamnezo za avtoimunske bolezni ščitnice. Tako pri otrocih in mladostnikih ter v njihovem sorodstvu pogosto ugotavljamo tudi druge avtoimunske endokrinološke bolezni (sladkorno bolezen, celiakijo, primarno adrenalno insuficienco) in neendokrine avtoimunske motnje (vitiligo, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, miastenijo gravis, trombocitopenično purpuro, perniciozno anemijo). Nekateri bolniki imajo tudi antinevtrofilna protitelesa. Pri otrocih s trisomijo 21 je tveganje za Gravesovo bolezen večje (raziskava v Španiji je potrdila, da ima 6,5/1000 otrok s trisomijo 21. kromosoma tudi hipertirozo): bolezen se v tej skupini otrok pojavi pri nižji starosti, oba spola pa sta prizadeta enako pogosto. Pogostejša je tudi pri otrocih s Turnerjevim sindromom (7, 8).

### Klinična slika

Klinična slika otrok s hipertirozo je podobna kot pri odraslih, dodatno pa motnja lahko vpliva tudi na rast in pubertetni razvoj. Najpogosteje se bolezen prične nejasno, spremembe v počutju pa se pojavljajo že več mesecev pred postavitvijo diagnoze.

- *Rast* je pri nezdravljeni hipertirozi pospešena, hitrejše je tudi zorenje epifiz. Na rast lahko vpliva skorajda neopazno, bolj očitno pri mlajših bolnikih. Ob uporabi tirostatikov se hitrost rasti in kostna starost približata normalnima.

- *Puberteta*. Pubertetni razvoj zaostaja oziroma se upočasni, če je že prisoten ob začetku bolezni. Pri deklicah se lahko razvije sekundarna amenoreja. Hipertiroza povzroča visoke vrednosti SHBG (*angl.* sex hormone-binding protein) ter zato tudi visoke vrednosti estradiola pri deklicah in testosterona pri dečkih. S pričetkom jemanja tirostatikov se stanje postopno normalizira.
- *Koža* je topla zaradi povečanega pretoka krvi. Zaradi tanjšega sloja keratina je tudi mehkejša. Povečano je potenje, prisotna je oniholiza, nohti so mehkejši, lasje se stanjšajo. Vitiligo in *alopecia areata* sta lahko prisotna v sklopu drugih avtoimunskih bolezni.
- *Oči*. Prisotna je lahko retrakcija zgornje veke, ki je dvignjena nad roženični rob. Očesna reža je širša, pri pogledu navzdol pa veka zaostaja. Vnetje v zunajočesnih mišicah in maščobnem tkivu povzroča zvišanje retrobulbarne glaukoma. Pojavljajo se motnje v venskem in limfnem obtoku, periorbitalni edemi in edem veznice. Zvišan tlak povzroči eksoftalmus, gibljivost zrkla je omejena, prizadet pa je lahko tudi vidni živec. Pogosto se pojavljajo dvojni vid, fotofobija in solzenje. Če je očesna reža tako široka, da se oko ne more popolnoma zapreti, lahko pride do poškodb roženice. Pri otrocih so težave z očmi običajno nekoliko blažje kot pri odraslih.
- *Golša*. Večina otrok z Gravesovo boleznijo ima difuzno golšo. Površina ščitnice je gladka in brez tipnih nodusov. Takšna golša redko povzroča disfagijo in dispnejo.
- *Srce in ožilje*. Prisotna je lahko sinusna tahikardija pa tudi atrijska fibrilacija, vendar redkeje kot pri odraslih. Povečan je minutni volumen srca, kar je posledica večje krčljivosti in tudi večje potrebe po kisiku v perifernih tkivih, manjši je periferni žilni upor.
- *Prebavila*. Bolnik značilno ne pridobiva telesne teže ali jo kljub povečanemu teku celo izgublja. Izguba teže je posledica višje bazalne presnove, pospešenega prehajanja hrane in slabšega vsrkavanja hranil ter driske. Z zdravljenjem se izgubljanje telesne teže preneha, ostane pa lahko hiperfagija, ki pri nekaterih bolnikih privede do prekomerne telesne teže.
- *Živčevje in mišice*. Prisotna je lahko šibkost proksimalnih mišic, zmanjšana je mišična masa in slabša krčljivost mišic. Miopatija je posledica katabolnega delovanja ščitničnih hormonov. Redko je prisotna hipokalemična periodična paraliza, ki jo srečamo predvsem med azijskimi narodi. Ob Gravesovi bolezni lahko ugotovimo tudi miastenijo gravis in povečan timus. Pogosto ugotavljamo tremor in živahne globoke kitne reflekse. V nekaterih primerih hipertirozo spremljajo tudi ataksija, horea in benigna znotrajlobanjska hipertenzija, ki po zdravljenju izzvenijo. Opisujejo tudi povezanost z boleznijo *moyamoya*, ki se kaže z ishemičnimi napadi in epilepsijo (obojestranska zožitev terminalnih delov karotid s prominentnimi kolateralami).
- *Endokrini sistem in presnova*. Pri deklicah se lahko pojavi sekundarna amenoreja, pri dečkih pa popravljiva (reverzibilna) ginekomastija. Povečana je lahko resorpcija kosti, ki povzroča večjo poroznost kortikalnih kosti in manjši volumen trabekularnih kosti. Med izvidi laboratorijskih preiskav lahko ugotavljamo povišane ravni serumske alkalne fosfataze in osteokalcina ter kalcija. To preprečuje oz. ovira izločanje parathormona in tvorjenje vitamina D ter privede do osteoporoze in povečanega tveganja za zlome. Razgradnja lipidov prevlada nad njihovo sintezo, zato so vrednosti celokupnega holesterola in holesterola HDL znižane, nižje pa je tudi njuno razmerje. Sladkorna bolezen je težje vodljiva in bolnik potrebuje večje odmerke insulina.
- *Psihično stanje*. Pri otrocih so nihanja v razpoloženju in motnje obnašanja izrazitejša kot pri odraslih. Navadno so bolniki hiperaktivni, težko se osredotočijo in zberejo ter tudi slabo spijo; v šoli postanejo manj uspešni. Pri otrocih, ki zbolijo pred 4. letom, lahko pride do celostnega razvojnega zaostanka (1, 5, 9, 10).

## Diagnosticiranje

Diagnozo hipertiroza lahko navadno postavimo že na osnovi anamneze in klinične slike, potrdimo pa jo z laboratorijskimi testi. Serumska vrednost TSH je znižana, medtem ko sta vrednosti prostega T4 in prostega T3 zvišani. Tudi protitelesa razreda TSI, anti-TPO in anti-Tg so povišana. Pri diagnosticiranju se skoraj vedno poslužimo tudi ultrazvočne preiskave ščitnice; če prikaže gomolj v ščitnici ali kakršno koli drugo nejasnost, moramo opraviti še scintigrafijo ščitnične žleze (5, 9).

## Vzroki

1. *Gravesova bolezen ali bazedovka.* Gravesova bolezen je vzrok kar 90 % primerov hipertiroze. Do povečane sinteze ščitničnih hormonov pride zaradi vezave protiteles na receptor TSH. Zvišana so protitelesa TSI in TBII, pri 60–80 % pa tudi protitelesa anti-TPO in pri 20–40 odstotkih še protitelesa anti-Tg. UZ pokaže difuzno povečano, hipoehogeno in lisasto žlezo. Scintigrafija navadno ni potrebna.
2. *Multinodularna hipertiroidna golša.* Je relativno redek vzrok hipertiroze, prisotna pa je kar pri tretjini otrok z McCune-Albrightovim sindromom. Gre za avtonomno prekomerno tvorjenje ščitničnih hormonov v nodusih. Protitelesa so negativna, klinično pa ugotavljamo vozličasto ščitnico. Izvid scintigrafije je normalen, lahko pa je prisotno večžariščno kopičenje.
3. *Avtonomno tkivo ščitnice ali Plummerjeva bolezen.* Na bolezen posumimo, če pri pregledu opazimo solitarni nodus. Največkrat je povečano tvorjenje ščitničnih hormonov posledica mutacije v receptorju za TSH. Adenom navadno izloča T3, zato v serumu ugotavljamo zvišano vrednost T3 ter znižano vrednost TSH. Prosti T4 je normalen ali zvišan. Protitelesa so negativna, kontrast pa se kopiči samo v nodusu.
4. *Adenom hipofize, ki proizvaja TSH.* Ščitnica je lahko normalna ali difuzno povečana, prisotno je difuzno kopičenje kontrasta, ščitnična protitelesa pa so negativna. V otroštvu se pojavlja izjemno redko.
5. *Neodzivnost (rezistenca) na ščitnične hormone.*

Gre za avtosomno dominantno bolezen z mutacijo v podenoti receptorja beta za ščitnične hormone. Prisotna je golša ob povišani vrednosti prostega T4 in normalni ali rahlo povišani vrednosti TSH. Neodzivnost je lahko generalizirana ali hipofizna; pri hipofizni neodzivnosti je večja verjetnost za nastanek hipofizne tirotropne hipertrofije.

Do kliničnih, patofizioloških in biokemijskih učinkov, ki so posledica prekomerne izpostavljenosti ščitničnim hormonom, lahko pride tudi zaradi prekomernega izločanja normalno sintetiziranih hormonov.

1. *Hipertiroična faza Hashimotovega tiroiditisa* – kronični limfocitni tiroiditis je avtoimunska bolezen, ki privede do postopnega uničenja ščitničnega tkiva. V 90 % so prisotna protitelesa anti-TPO, v 40–70 % pa tudi protitelesa anti-Tg. Ščitnica dolgo deluje nemoteno, nato pa se pogloblja hipotiroza. Vmes so prehodna hipertiroična obdobja. Protitelesa TSI so negativna. Klinično je prisotna čvrsta, lahko občutljiva golša; opažamo slabo kopičenje kontrastnega sredstva.
2. *Subakutni granulomatozni tiroiditis ali de Quervainova bolezen.* Gre za bolečo oteklino ščitnice, ki je najverjetneje virusne etiologije. Vnetje povzroči avtonomno sproščanje prehdhodno sintetiziranih hormonov. Protitelesa so negativna, s scintigrafijo ne dokažemo kopičenja kontrasta. V otroštvu je bolezen izjemno redka.
3. *Akutni gnojni tiroiditis* je akutno bakterijsko vnetje ščitnice, pri katerem lahko pride do avtonomnega sproščanja predhodno sintetiziranih hormonov. Tudi ta vzrok hipertiroze v otroštvu srečamo le izjemoma. V Sloveniji v zadnjih dvajset letih nismo zabeležili nobenega primera te bolezni pri otrocih.
4. *Udarec v vrat.* Ob poškodbi ščitničnega tkiva lahko pride do sproščanja že sintetiziranih hormonov.
5. *Obremenitev z jodom.* Zaradi prevelike količine joda predhodno spremenjena ščitnica ni zmožna samouravnavanja tvorbe ščitničnih hormonov, zato pride do pretirane sinteze. Scintigrafija pokaže kopičenje radiojoda.

6. *Iatrogena tirotoksikoza*. Največkrat je prisotna pri mladostnikih, ki uživajo tiroksin, da bi izgubili telesno težo. Na bolezen moramo pomisliti ob znakih hipertiroze brez prisotnosti golše. Vrednost serumskega tiroglobulina je znižana, medtem ko je pri vseh endogenih oblikah hipertiroze zvišana. Scintigrafija ne pokaže kopičenja (1, 5, 9, 10).

### Zdravljenje

Otroke in mladostnike s simptomi in kliničnimi znaki hipertiroze obravnava in vodi pediater endokrinolog. Zdravljenje Gravesove bolezni običajno začnemo s tirostatiki (metimazol, propiltiouracil) v visokih odmerkih, ki jih nato hitro (po 7–14 dneh) znižamo do vzdrževalnih odmerkov, nato pa dodamo L-tiroksin. Odmerek tirostatikov moramo prilagajati ob sprotne preverjanju laboratorijskih izvidov, da vzpostavimo evtirozo. TSH je lahko zavrt še 6 mesecev po pričetku zdravljenja.

Če so pri bolniku prisotni znaki izrazito povečane odzivnosti na kateholamine (tahikardija, dispneja, zmanjšana telesna zmogljivost), za krajši čas zdravimo še z blokatorjem beta (propranololom) in odsvetujemo telesno udejstvovanje. Ko se vrednosti ščitničnih hormonov normalizirajo, z dajanjem blokatorja beta prenehamo. Na začetku zdravljenja moramo klinično stanje spremljati pogosto (na 2–3 tedne), v remisiji pa na 2–3 mesece.

Zdravljenje s tirostatiki lahko povzroča tudi neželeno učinke, npr. kožne alergijske reakcije, srbečico, bolečine v sklepih, prebavne motnje, spremembe vonja in okusa, artritis, agranulocitozo (3/1000), hepatotoksičnost (pri 0,1–0,2 % bolnikov, smrtnost 50 %), vaskulitis in Stevens-Johnsonov sindrom. Zato moramo redno spremljati tudi hemogram in jetrne encime. Ob povišani telesni temperaturi moramo vedno takoj določiti krvno sliko, da izključimo morebitno agranulocitozo.

Začetno zdravljenje traja običajno 18 mesecev do 2 leti. Remisijo dosežemo pri manj kot 30 % otrok in mladostnikov; v prvem letu po prenehanju zdravlje-

nja pride do ponovitve bolezni pri več kot 50 % bolnikov, po dveh letih pa pri več kot 60 % bolnikov. Ob ponovitvah bolezni in pri bolnikih, ki tirostatikov ne morejo prejemati, se odločimo za dokončno zdravljenje z radioaktivnim jodom ali s kirurškim posegom. Ne glede na izbiro načina zdravljenja je končni rezultat hipotirodizem, zato otrok potrebuje otrok doživljenjsko nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom (5, 9, 10).

Potekajo tudi klinične raziskave o uporabi bioloških zdravil za zdravljenje Gravesove bolezni, predvsem rituksimaba. To je himerno monoklonsko protitelo, usmerjeno proti površinski molekuli CD20, ki znižuje število celic B in s tem tudi število avtoimunskih protiteles. Zaenkrat je bilo uspešno pri zdravljenju oftalmopatije, manjše pa je bilo tudi število ponovitev bolezni (relapsov) (11).

### TIROIDNA KRIZA

Tiroidna kriza je redko in življenje ogrožajoče stanje z močno izraženimi kliničnimi znaki tirotoksikoze. Razvije se lahko pri bolniki z nezdravljeno hipertirozo, navadno pa jo sprožijo operacija, poškodba, okužba, obremenitev z jodom ali porod. Predoperativna priprava bolnikov pred tiroidektomijo je bistveno zmanjšala pojavnost tiroidne krize. Vzrok za razvoj tiroidne krize ni povsem jasn, obstaja pa hipoteza, da je kriza posledica hitrega porasta serumskih vrednosti ščitničnih hormonov, povečane odzivnosti na kateholamine in povečane občutljivosti tkiv na ščitnične hormone. Raven ščitničnih hormonov ne odraža resnosti klinične slike. V Sloveniji smo pri mladostnikih v zadnjih 10 letih diagnosticirali samo en primer tiroidne krize (5, 10).

### Diagnosticiranje

Diagnozo postavimo na podlagi tipične klinične slike. Značilni znaki so:

- motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija, tahikardija, ventrikularne ekstrasistole);
- psihomotorni nemir, ki lahko preide v somnolenco in komo;

- dehidracija (bruhanje, driska) ter
- čezmerno potenje in hipertermija (telesna temperatura, višja od 41°C).

Če so ob tem prisotni še oftalmopatija, tremor in povečana ščitnica, je diagnoza toliko bolj prepričljiva. Prisotni so laboratorijski znaki hipertiroze – znižana raven TSH ter zvišani vrednosti T3 in T4. Nespecifični laboratorijski znaki so blaga hiperglikemija, hiperkalcemija, patološki jetrni testi ter levkocitoza ali levkopenija. Hiperglikemija je sekundarna in je posledica inhibicije izločanja inzulina, povzročene s kateholamini, in povečane glikogeneze. Hiperkalcemija je posledica hemokoncentracije in povečane resorpcije kosti (Tabela 1).

Tabela 1. Lestvica za oceno tiroidne krize po Burchu in Wartofskem.

Table 1. Scoring system for evaluation of thyroid crisis according to Burch and Wartofski.

Diagnostični parametri	Točke
<b>termoregulatorna disfunkcija</b>	
temperatura (°C)	
37,2–37,7	5
37,8–38,2	10
38,3–38,8	15
38,9–39,2	20
39,3–39,9	25
>/=40,0	30
<b>motnje osrednjega živčevja</b>	
brez	0
blage (agitacija)	10
zmerne (delirij, psihoza, ekstremna letargija)	20
hude (krči, koma)	30
<b>GIT- jetrna disfunkcija</b>	
brez	0
zmerna (driska, slabost/bruhanje, bolečine v trebuhu)	10
huda (nepojasnjena zlatenica)	20
<b>motnje srca in ožilja</b>	
tahikardija (frekvenca)	
90–109	5
110–119	10
120–129	15
130–139	20
>/=140	25
<b>zastojna srčna odpoved</b>	
brez	0
blaga (edem stopal)	5
zmerna (bazalni poki)	10
huda (pljučni edem)	15

atrijska fibrilacija	
brez	0
prisotna	10
<b>sprožilni dejavnik</b>	
brez	0
prisoten	10

Rezultat, večji od 45 točk, zelo verjetno pomeni tiroidno krizo, ob vrednosti manj kot 25 točk pa je le malo verjetna. Vrednost 25–45 točk lahko kaže na razvijajočo se krizo. Točkovni sistem ima precejšnjo občutljivost, vendar slabo specifičnost (10,12).

### Zdravljenje

Tiroidno krizo zdravimo tako kot hipertirozo, le da so odmerki zdravil višji. Nujno je zdravljenje v intenzivni enoti, kljub temu je smrtnost 20–30 %. Za končni izid zdravljenja je pomembno podporno zdravljenje, prepoznava in zdravljenje sprožilnih dejavnikov ter usmerjeno zdravljenje hipertiroze. Pri večini bolnikov moramo nadomeščati tekočino, medtem ko moramo pri nekaterih zaradi kongestivne srčne odpovedi uporabiti diuretike. Zaradi hitrejšega metabolizma so včasih potrebni višji odmerki blokatorjev beta in digoksina. Zdraviti moramo tudi okužbe ter agresivno zniževati telesno temperaturo. Paracetamol je ustrežnejše zdravilo kot aspirin; aspirin namreč zvišuje raven prostega T3 in prostega T4, ker preprečuje njuno vezavo na proteine. Za zdravljenje tiroidne krize uporabljamo naslednja zdravila:

- *blokatorje beta* za zmanjševanje simptomov in znakov, ki so posledica zvišanega adrenergičnega tonusa (propranolol – možnost intravenskega dajanja, intenzivno monitoriranje bolnika); esmolol kot drugo zdravilo izbire; blokatorje kalcijevih kanalov pri bolnikih z astmo;
- *tirostatike*, saj zmanjšajo sintezo novih ščitničnih hormonov 1–2 uri po dajanju;
- *raztopine joda*, ki zavirajo sproščanje hormonov nekaj ur po dajanju, a zahtevajo predhodno dajanje tirostatikov, da preprečimo uporabo joda za sintezo novih hormonov (Lugolova raztopina);
- *radioaktivni jod*, ki preprečuje periferno konverzijo T4 v T3, je učinkovit, varen in poceni

ter se ob peroralnem jemanju hitro vsrka v črevesu;

- *kortikosteroide*, saj zmanjšajo konverzijo T4 v T3, stabilizirajo vazomotoriko in ugodno učinkujejo na relativno adrenalno insuficienco.

Če je tiroidna kriza posledica uničenja ščitnice ob uporabi amiodarona, skupaj s tirostatikom uspešno uporabimo *kalijev perklorat*, ki s kompetitivno inhibicijo zmanjšuje privzem joda v ščitnico. Če zdravljenje s tirostatiki ni mogoče, je potrebna *tiroidektomija*. Zelo pomembna je predoperativna priprava, s katero preprečimo poslabšanje tirotoksikozе ob operaciji. Uvedemo blokatorje beta, kortikosteroide in jodovo raztopino. Naštetā zdravila bolniki prejema jo 5–7 dni, operacija pa moramo izvesti 6.–8. dne, najkasneje 10. dan, da Wolff-Chaikoffov učinek ne izzveni (1, 10, 13).

## ZAKLJUČEK

Prekomerno delovanje ščitnice imenujemo hipertiroza, klinične manifestacije hipermetabolnega stanja ob povišanih vrednostih prostega T4 in prostega T3 v krvnem obtoku pa tirotoksikozā. Hipertiroza je v 90 % primerov posledica Gravesove bolezni, ki je avtoimunska bolezen. Sledita multinodularna tiroidna golša ter hipertirotična faza Hashimotovega tiroiditisa. Zbolijo predvsem najstniki, prevladujejo deklice. Glede na značilno anamnezo in klinično sliko diagnosticiranje prekomernega delovanja ščitnice ni težavno, če le pomislimo nanj. Bolnike s hipertirozo v skladu z evropskimi smernicami vedno napotimo v terciarno ustanovo.

Pri otrocih zelo redko nastopi tudi tiroidna kriza. Gre za nujno stanje, ki zahteva zdravljenje v intenzivni enoti, kljub temu pa smrtnost ostaja zelo visoka. Potrebno je intenzivno podporno zdravljenje in hkratno zdravljenje hipertiroze z vsemi zdravili, ki jih uporabljamo tudi sicer, vendar v mnogo večjih odmerkih.

## LITERATURA

1. Raine JE. Thyroid disorders. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Van Vliet G eds Practical endocrinology and diabetes in children, 3rd edn., Blackwell Publishing Ltd. 2011: 116-8.
2. Huang SA, de Castro Neves LA. Thyroid Hormone Metabolism In: Brent GA. Thyroid Function testing, Springer 2010: 1-20.
3. Van der Deure et al. Genetic Influences on Thyroid Function Tests In: Brent GA. Thyroid Function testing, Springer 2010: 22.
4. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(3): 358.
5. Bratanič N et al. Zdravljenje avtoimune hipertiroze pri otrocih in mladostnikih – izkušnje zadnjih 10 let Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike v Ljubljani. Zdrav vestn 2003; 72: 141-4.
6. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 930.
7. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-LeRoux JA, et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71:110.
8. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, et al. Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. J Endocrinol Invest 2010; 33: 69.
9. Bratanič N et al. Obravnava golše pri otrocih in mladostnikih. Kržišnik C, Battelino T. Pediatrična hematologija in onkologija. Pediatrična endokrinologija. Neonatologija. Pediatrična nevrologija. Pediatrična intenzivna terapija. Otroška psihiatrija, Ljubljana: Littera picta 2011; 23: 57-65.
10. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. Endocrinol Metab North Am 2006;



- 35: 663-86.
11. Rodien P. Rituximab in Graves' disease. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 515-16.
  12. Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab North Am* 1993; 22: 263-77.
  13. Migneco A, Ojetti V, Testa A, De Lorenzo A, Gentiloni Silveri N. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 69-74.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Doc. dr. Nataša Bratina, dr. med.  
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,  
Pediatrična klinika,  
UKC Ljubljana,  
Bohoričeva 20,  
Ljubljana

Prispelo / Received: 4.12.2012

Sprejeto / Accepted: 15.1.2013