

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA RACIONALNU DIJAGNOSTIKU POREMEĆAJA
FUNKCIJE ŠTITNJAČE**

**CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES
FOR RATIONAL DETECTION OF THYROID DYSFUNCTION**

ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, MAJA FRANCESCHI, NINA DABELIĆ,
SANJA RONČEVIĆ, LJERKA LUKINAC, ŽELJKA LABAR, NEVEN MATEŠA,
MILJENKO SOLTER, DAMIR DODIG, MIRKO KORŠIĆ, ZDENKA BENCE-ŽIGMAN*

Deskriptori: Bolesti štitnjače – dijagnoza; Testovi funkcije štitnjače; Hipertireoza – dijagnoza; Hipotireoza – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Poremećaji funkcije štitnjače česti su u populaciji, osobito u žena, a dijagnostički postupci za utvrđivanje bolesti štitnjače danas se svrstavaju među najčešće izvođene pretrage. Mnoga društva za štitnjaču razvila su vlastite smjernice za dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Interdisciplinarni tim stručnjaka Hrvatskog društva za štitnjaču proučio je postojeće smjernice drugih društava za štitnjaču i relevantnu literaturu te poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, razvio smjernice za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače; hipotireoze i hipertireoze. Svrha ovih smjernica je preporučiti valjan i racionalan pristup dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače.

Descriptors: Thyroid diseases – diagnosis; Thyroid function tests; Hyperthyroidism – diagnosis; Hypothyroidism – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Thyroid dysfunction is common in the population, especially in women, and thyroid diagnostic tests are among the most often used diagnostic procedures nowadays. Many thyroid societies developed guidelines for the detection of thyroid dysfunction. An interdisciplinary team of experts from the Croatian Thyroid Society studied guidelines of other thyroid societies and international publications, and according to our tradition and clinical practice developed guidelines for rational detection of thyroid dysfunction; hypothyroidism and hyperthyroidism. The aim of these guidelines is to recommend evidence-based and rational approach to the detection of thyroid dysfunction.

Liječ Vjesn 2009;131:328–338

Uvod

Uvođenjem visoko osjetljivih testova »treće generacije« za određivanje tireotropina (TSH) u serumu došlo je do značajne promjene u dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače i uvođenja entiteta supkliničkih poremećaja funkcije štitnjače.¹ Danas su dostupni brojni laboratorijski testovi dijagnostike poremećaja funkcije štitnjače. Vrlo često se nepotrebno izvode pretrage obaju hormona štitnjače i/ili učestalo određuju tiroidna protutijela pa postoji potreba za uvođenjem racionalnosti u taj dio medicinske prakse.

Hrvatsko društvo za štitnjaču osnovano je 30. studenoga 2005. godine u Zagrebu. Prvi znanstveni simpozij Društva održan je 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu i bio je posvećen donošenju smjernica i algoritama za dijagnostiku bolesti štitnjače. Sva slična društva u svijetu okušala su se na tom zadatku koji omogućuje bržu i efikasniju dijagnostiku i time bolju skrb za bolesnika. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču već su objavljene u Liječničkom vjesniku 2008. godine,² a one obuhvaćaju i dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači.

U izradi smjernica i algoritama za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače sudjelovali su vodeći hrvatski stručnjaci svih specijalnosti koji se bave područjem dija-

gnostike i liječenja bolesti štitnjače. Osnovana je radna skupina Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a na čelu s akademikom Zvonkom Kusićem, predsjednikom Društva.

**RADNA SKUPINA
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA IZRADU SMJERNICA ZA RACIONALNU
DIJAGNOSTIKU BOLESTI ŠTITNJAČE**

Zvonko Kusić,¹ Tomislav Jukić,¹ Miljenko Solter,² Zdenka Bence-Žigman,³ Mladen Belicza,⁴ Boris Bonefačić,⁵ Velimir Božikov,⁶ Hrvoje Čupić,⁴ Nina Dabelić,¹ Damir Dodig,³ Danijel Došen,⁷ Maja Franceschi,¹ † Mira Halbauer,³

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (akademik Zvonko Kusić, dr. med.; dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; prim. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.; Nina Dabelić, dr. med.; prim. dr. Sanja Rončević, dr. med.; dr. sc. Ljerka Lukinac, dr. med.; Željka Labar, dr. med.; prim. dr. sc. Neven Mateša, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Miljenko Solter, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Dodig, dr. med.; prim. dr. sc. Zdenka Bence-Žigman, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Z. Kusić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: zvonko.kusic@zg.t-com.hr

Primljeno 20. srpnja 2009., prihvaćeno 28. srpnja 2009.

Ivan Karner,⁸ Anka Knežević-Obad,³ Mirko Koršić,⁹ Ljerka Lukinac,¹ Neven Mateša,¹ Ivan Mihajević,⁸ Marijan Petek,¹ Vlado Petric,¹⁰ Drago Prgomet,¹¹ Ante Punda,¹² Sanja Rončević,¹ Vladimir Sarnavka,¹³ Juraj Smoje,⁸ Aleksandar Smokvina,⁵ † Ante Staničić,¹² Franjo Škreb,¹⁴ Hrvojk Tomić-Brzac,³ Milan Vrkljan,² Josip Žmire.¹⁵

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ² Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ³ Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb; ⁴ Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«; ⁵ Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; ⁶ Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; ⁷ Služba za tumore glave i vrata Klinike za tumore, Zagreb; ⁸ Odjel za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek; ⁹ Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹⁰ Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ¹¹ Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹² Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split; ¹³ Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹⁴ Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; ¹⁵ Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«

U tehničkoj potpori sudjelovali su *Josip Staničić, Marin Prpić i Jure Murgić* iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Radna je skupina proučila postojeće smjernice poznatih svjetskih društava za štitnjaču,³⁻⁹ relevantnu literaturu, poštujući našu tradiciju i kliničku praksu te je održala više sastanaka s iscrpnim i korisnim raspravama. Smjernice je akademik Zvonko Kusić predstavio na Prvome znanstvenom simpoziju Društva 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu.

Potom su Smjernice objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču www.stitnjaca.org, za otvorenu raspravu i preporuke.

Ove smjernice su znanstveno utemeljena preporuka za optimalnu i racionalnu obradu bolesnika, a temelje se na kritički revidiranim i primjenjivim dokazima (»evidence based medicine«). Smjernice i algoritmi nisu namijenjeni kao rigidni standard; kod svakog bolesnika nuždan je individualni pristup dijagnostici bolesti štitnjače.

Racionalna primjena laboratorijskih testova funkcije štitnjače

Smjernice svih društava za štitnjaču³⁻⁹ predlažu određivanje tireotropina (TSH) u serumu kao prvi test za otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače. Određivanje TSH u serumu izvrstan je test probiranja na hipotireozu i hipertireozu, a u ambulantnim uvjetima najosjetljiviji test za otkrivanje blagog (supkliničkog) poremećaja funkcije štitnjače.¹⁰ Ekonomski je opravdan u većini slučajeva kao što je probiranje ili otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače u pojedinih bolesnika s nespecifičnim simptomima, anglosaksonski »case finding«.^{3,7} Pouzdanost mjerenja TSH podrazumijeva intaktnu hipotalamo-pituitarnu os¹¹ i stabilno stanje štitnjače bez obzira na funkciju.⁴ Tada je omjer TSH i slobodnog tiroksina (FT4) – TSH/FT4 obrnuto log/linearan,¹² pa male promjene FT4 uzrokuju višestruke promjene TSH. Zbog poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti metoda određivanja

TSH, indirektni pristup putem mjerenja TSH omogućava bolju osjetljivost otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače u odnosu na FT4.⁴ Tireotropin nije pod utjecajem promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača hormona štitnjače u krvotoku.

Ako je TSH u granicama normale, bolesnik je u eutireozu i nije potrebno daljnje određivanje hormona štitnjače. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu pa je potrebno dodatno odrediti ukupni tiroksin (T4) ili slobodni tiroksin (FT4) radi utvrđivanja radi li se o klinički manifestnoj ili supkliničkoj hipotireozu. Niska (suprimirana) vrijednost TSH zahtijeva određivanje FT4 (T4) i slobodnog trijodtironina (FT3) ili ukupnog trijodtironina (T3) radi obrade hipertireoze.

U stanjima koja utječu na promjenu specifičnih proteinskih nosača procjena slobodnih hormona štitnjače pouzdanija je od određivanja ukupnih hormona štitnjače. Stanja koja mijenjaju koncentraciju globulina koji veže tiroksin (TBG, od engleski thyroxine-binding globulin) prikazana su na tablici 1. U praksi najčešće susrećemo uzimanje kontraceptiva, estrogena ili stanje trudnoće. Tada je povišena razina ukupnih hormona štitnjače zbog povišene razine TBG-a, a ne zbog poremećaja funkcije štitnjače. Promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača mijenjaju ukupne hormone štitnjače, ali ne utječu na promjenu funkcije štitnjače, odnosno razinu slobodnih hormona štitnjače.

Tablica 1. Stanja koja uzrokuju promjenu koncentracije globulina koji veže tiroksin u krvotoku

Table 1. Conditions that alter concentration of thyroxine-binding globulin in the circulation

Povećavaju / Increase	Smanjuju / Decrease
Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives	Testosteron / Testosterone
Trudnoća / Pregnancy	Kortikosteroidi / Corticosteroids
Estrogeni / Estrogens	Teška bolest / Severe illness
Zarazni hepatitis/ Infectious hepatitis	Ciroza / Cirrhosis
Kronični aktivni hepatitis / Chronic active hepatitis	Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome
Nasljedni / Inherited	Nasljedni / Inherited

Međutim, današnje laboratorijske metode određivanja slobodnih hormona štitnjače zapravo donose procjenu slobodnih hormona štitnjače i nisu potpuno neovisne o promjeni koncentracije specifičnih proteinskih nosača, ali su dijagnostički pouzdanije od određivanja ukupnih hormona u uvjetima poremećene koncentracije TBG-a.⁴ Jedino tehnike koje se temelje na fizičkom odvajanju slobodnog od ukupnog hormona kao što su ekvilibrijska dijaliza, ultrafiltracija ili gel-filtracija izravno mjere FT4 i FT3 ali su složene i skupe za rutinsku primjenu.⁴

Lijekovi poput furosemda, salicilata, karbamazepina i fenitoina^{4,13,14} te posebno heparin^{4,15,16} kompetitivno inhibiraju vezanje hormona štitnjače na proteinske nosače u uzorku i akutno povisuju udio FT4 i FT3. U tim slučajevima dolazi do lažnog povišenja slobodne frakcije hormona štitnjače.¹⁴ Heparin indukcijom lipoprotein lipaze dovodi do povišenja slobodnih masnih kiselina u serumu koje su inhibitori vezanja hormona štitnjače na proteinske nosače.^{15,16}

U slučaju neodgovarajućeg nalaza FT4, u odnosu na kliničku sliku i nalaz TSH, potrebno je odrediti T4, jer pogreške rijetko djeluju na oba sustava u istom smjeru, ali vrijedi i obrnuti princip.

Određivanje T4 (FT4) pouzdaniji je pokazatelj funkcije štitnjače u odnosu na TSH 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipertireoze tireostaticima ili jodom-131 ili 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipotireoze.⁴ U navedenim okolnostima serumski T4 (FT4) normalizira se ranije nego TSH. Najmanje 6–12 tjedana potrebno je za prilagodbu pituitarne sekrecije TSH novoj serumskoj razini hormona štitnjače.¹⁷

U bolesnika u kojih nije postignut adekvatan učinak namjenskim liječenjem L-tiroksinom (L-T4) potrebno je odrediti T4 (FT4) i TSH. To uključuje i bolesnike sa sumnjom na neredovito uzimanje L-T4.

U teško oboljelih često nalazimo patološke testove funkcije štitnjače uz odsutnost poremećaja funkcije štitnjače,⁴ a to stanje nazivamo netireoidna bolest štitnjače.¹⁸ Najčešće se javlja u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne njege. Često nalazimo snižene vrijednosti hormona štitnjače. U akutno oboljelih TSH može biti suprimiran, a u fazi oporavka blago povišen. Zbog toga je specifičnost određivanja TSH u hospitaliziranih bolesnika manja, osobito ako uzimaju glukokortikoidne^{19,20} u visokim dozama ili dopamin²¹ jer oba lijeka inhibiraju lučenje TSH. Istodobno određivanje T4 i TSH preporučuje se u teško oboljelih radi otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače, jer metode procjene FT4 nisu pouzdane u navedenim okolnostima.⁴ Ako su vrijednosti T4 i TSH usklađene, npr. visok TSH uz nizak T4, tada se radi o poremećaju funkcije štitnjače, u navedenom slučaju o primarnoj hipotireozu, ali ako vrijednosti T4 i TSH nisu uklađene, tada se najvjerojatnije radi o netireoidnoj bolesti štitnjače.

Određivanje T3 (FT3) rjeđe se primjenjuje u rutinskoj praksi. Zbog povećane pretvorbe FT4 u FT3 u stanju hipotireoze, T3 (FT3) u bolesnika u hipotireozu ostaje dugo u granicama normale i snižen je jedino u dugotrajnoj teškoj hipotireozu. Zbog toga određivanje T3 (FT3) ima malenu osjetljivost u otkrivanju hipotireoze i rutinski se ne primjenjuje.

U bolesnika u hipertireozu potrebno je uz T4 (FT4) odrediti i T3 (FT3). Određivanje T3 (FT3) važno je u dijagnostici i praćenju odgovora na liječenje Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze, ali i u dijagnostici toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše jer je u navednim poremećajima povišen T3 (FT3) često prvi znak hiperfunkcije. Često je povišen T3 (FT3) prvi znak recidiva autoimune Gravesove hipertireoze. Nadalje, povišen T3 (FT3) nalazimo kod tireotropinoma i sindroma rezistencije na hormone štitnjače. Povišen ili paradoksalno normalan T3 upućuje na hipotireozu u netireoidnim bolestima.

Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO) i/ili protutijela na tireoglobulin (TGA) čest su nalaz u bolesnika s autoimunim poremećajem štitnjače, ali u pojedinih bolesnika mogu biti i negativna. Protutijela na TPO su često pozitivna u bolesnika koji imaju Hashimotov ili atrofični tiroiditis i njihova pojava obično prethodi poremećaju funkcije štitnjače. Nađeno je da 4,3% bolesnika s blago povišenim TSH i pozitivnim TPO prijeđe godišnje u hipotireozu za razliku od 2,6% bolesnika s negativnim TPO.²² Pozitivan nalaz TPO može pomoći pri odluci u liječenju graničnih slučajeva.^{23,24} Pozitivna TPO su rizični čimbenik razvoja hipotireoze u bolesnika koji uzimaju amiodaron, interferon ili litij,⁴ razvoja hipotireoze tijekom trudnoće^{24,25} i nakon postpartalnog tiroiditisa.²⁶ Nađena je povezanost pobačaja i neuspjeha fertilizacije *in vitro* s pozitivnim TPO.^{24,27}

Protutijela na TSH-receptor specifična su za Gravesovu bolest. Mogu potvrditi etiologiju hipertireoze u klinički nejasnim slučajevima. Visoka protutijela na TSH-receptor znače rizik od pogoršanja oftalmopatije nakon liječenja Gra-

vesove hipertireoze jodom-131.²⁸ Međutim, njihova je najveća praktična vrijednost u predviđanju relapsa Gravesove hipertireoze nakon završetka liječenja tireostaticima.²⁹ Određivanje TSH-receptorskih protutijela u praćenju medikamentnog liječenja Gravesove hipertireoze ne preporučuje se.³⁰

Smjernice za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

Hipotireoza je stanje hipometabolizma zbog smanjene funkcije štitnjače ili točnije izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1–2% u žena i 0,2% u muškaraca,²² a prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi čak 5–20% u starijih žena.^{24,31–36}

Uglavnom je uzrokovana bolešću štitnjače ili postupkom koji dovodi do razaranja žljezdanog parenhima i/ili uzrokuje poremećaj sinteze hormona štitnjače.^{37–39} U takvom se obliku naziva primarnom hipotireozom, a obilježena je visokom koncentracijom TSH i sniženom koncentracijom FT4 u serumu. Primarna hipotireoza uzrok je oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Zbog toga je određivanje TSH u serumu izvrstan test probiranja na hipotireozu u ambulantnim uvjetima u bolesnika s nespecifičnim simptomima kao što su umor, depresija ili poremećaji menstrualnog ciklusa.¹⁰

Supklinička je hipotireoza stanje blago povišene serumske razine TSH uz normalnu koncentraciju FT4 u serumu.^{23,24,35}

Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis.⁴⁰ Primarna hipotireoza često je posljedica liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131.⁴¹ Može također nastati nakon operacije štitnjače ili vanjskog zračenja područja glave i vrata. Lijekovi koji koče sintezu hormona štitnjače mogu uzrokovati hipotireozu, a to su najčešće tireostatici. Amiodaron,⁴² litij i interferon također mogu uzrokovati hipotireozu.^{38,39} Teški nedostatak joda također može uzrokovati hipotireozu zbog nedostatke sinteze hormona štitnjače. Izrazito rijetki uzroci hipotireoze su infiltrativne bolesti štitnjače kao što je npr. amiloidoza.

Smanjena stimulacija štitnjače putem TSH vrlo je rijedak uzrok hipotireoze, a može biti uzrokovana poremećajem u hipofizi (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusu (tercijarna hipotireoza). Poremećaji u hipotalamusu uzrokuju poremećaj lučenja hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Sekundarna i tercijarna hipotireoza obično se nazivaju centralnom hipotireozom, a zajedničko im je obilježje niska ili nedovoljno povišena razina TSH u serumu u odnosu na sniženu razinu FT4.^{38,39} Smanjeno lučenje TSH iz hipofize obično je povezano sa smanjenim lučenjem ostalih hormona hipofize.

Uzroci prolazne hipotireoze su tihi, postpartalni i subakutni tiroiditis.^{38,39}

Konatalna hipotireoza uzrokovana je najčešće poremećajima embriogeneze štitnjače kao što su ektopija, aplazija ili hipoplazija, a nasljedni poremećaji metabolizma hormona štitnjače čine 10–15% slučajeva konatalne hipotireoze. Centralna konatalna hipotireoza javlja se izuzetno rijetko, a nastaje zbog poremećaja razvoja na razini hipofize i hipotalamusa. Izuzetno je rijetko uzrokovana nasljednim poremećajem biosinteze TSH.⁴³

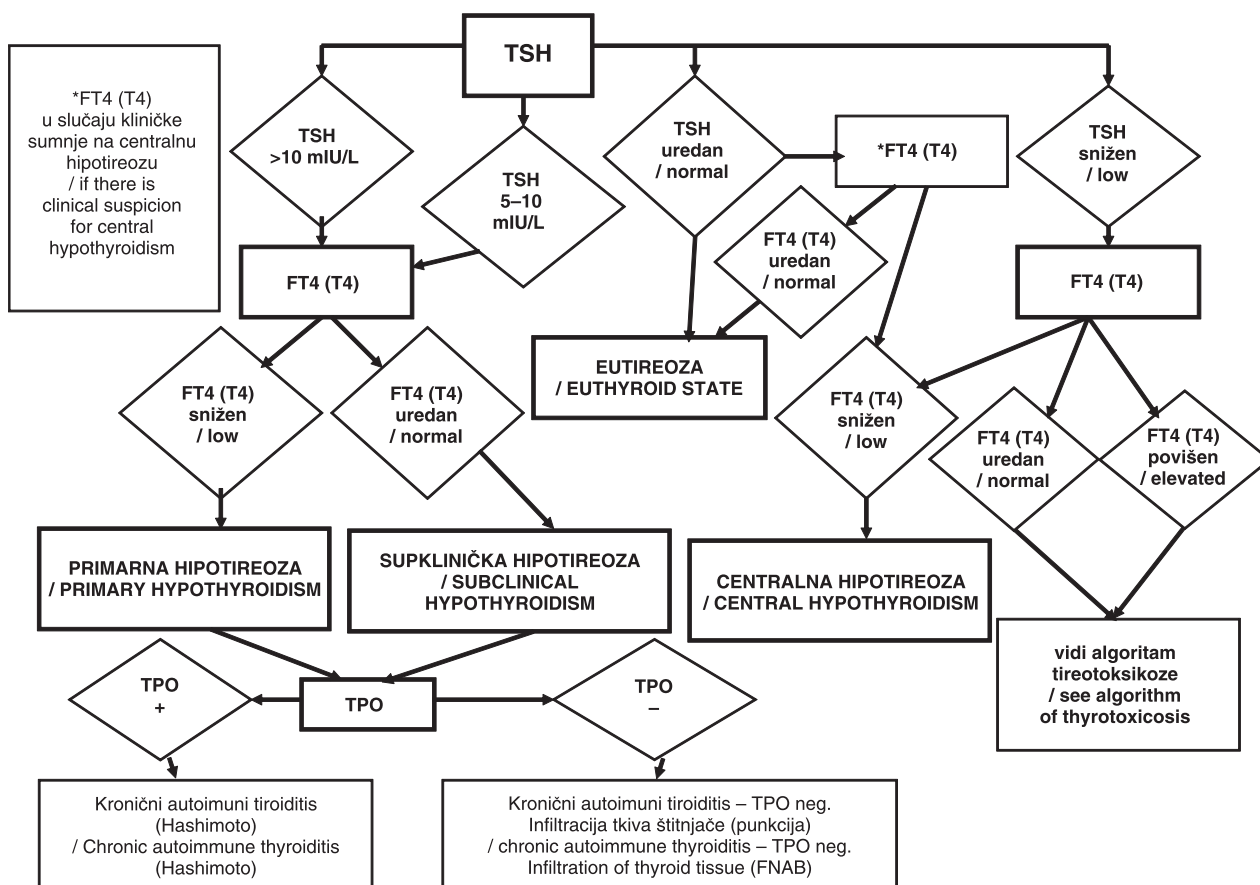
Simptomi i znakovi hipotireoze

Klinički simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima.

Težina bolesti varira od supkliničke hipotireoze do miksedemske kome. Glavna odrednica kliničkih obilježja bolesti je dob. Hipotireoza tijekom fetalnog života i u ranom djetinjstvu može uzrokovati brojne razvojne i funkcionalne poremećaje od kojih je najvažniji poremećen razvoj mozga uz posljedično zaostajanje u psihofizičkom razvoju. Ti razvojni poremećaji su trajni ako se na vrijeme ne započne liječenje supstitucijom hormonima štitnjače. U starije djece simptomi mogu biti teški, ali su reverzibilni. Posljedica hipotireoze u starije djece je usporen rast i spolno sazrijevanje.

Stariji bolesnici imaju manje simptoma, oni su uglavnom nespecifični i najčešće se pogrešno pripišu starenju.

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma, a to su: osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipacija, slabost, iznemoglost, pospanost, bezvoljnost, usporeni pokreti i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozi može biti žuto obojena. Kosa u hipotireozi pojačano ispada, a nokti su tanki i krhki i deformirani. Također se mogu javiti poremećaji menstrualnog ciklusa, artralgijske i



Slika 1. Algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na hipotireozu je određivanje TSH u serumu. Uredan nalaz TSH isključuje hipotireozu, osim u slučaju centralne hipotireoze koja se javlja izuzetno rijetko. U slučaju nalaza TSH 5–10 mU/L, nužno je ponoviti test za 2–3 mjeseca uz određivanje FT4 (T4) kako bi se izbjegla moguća laboratorijska pogreška ili prolazno povišena vrijednost TSH. Ako je vrijednost TSH veća od 10 mU/L, nužno je odrediti FT4 (T4). Ako je FT4 (T4) snižen, tada je bolesnik u primarnoj hipotireozi. Ako je FT4 (T4) uredan uz blago povišen TSH, tada se radi o supkliničkoj hipotireozi. U slučaju primarne, a osobito supkliničke hipotireoze korisno je odrediti protutijela na tiroidnu peroksidazu u serumu (TPO). Pozitivna TPO upućuju na kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis. Ako su TPO negativna, tada se vjerojatno radi o TPO-negativnom kroničnom tiroiditisu, a izuzetno rijetko o infiltraciji štitnjače. Potrebu za punkcijom u TPO-negativnih bolesnika treba procijeniti na temelju kliničke slike. Ako postoji klinička sumnja na centralnu hipotireozu, potrebno je uz TSH odrediti FT4 (T4). Centralna hipotireoza obilježena je sniženom razinom T4 (FT4) u serumu uz urednu ili sniženu vrijednost TSH. Daljnja obrada je potrebna radi utvrđivanja uzroka poremećaja (bolest hipofize ili hipotalamusa).

Ako se tijekom obrade utvrdi snižen TSH, tada je potrebno odrediti FT4 (T4). Ako je vrijednost FT4 (T4) uredna ili povišena, tada je potrebno slijediti algoritam tireotoksikoze.

Figure 1. Algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism

The first step in the management of a patient suspected of hypothyroidism is serum TSH measurement. Normal serum TSH excludes hypothyroidism, except in the rare case of central hypothyroidism. If TSH value is 5–10 mU/L, repeated TSH testing after 2–3 months together with FT4 (T4) measurement is recommended to exclude laboratory error or transient elevation of TSH. If serum TSH level is greater than 10 mU/L, FT4 (T4) should be measured. If serum FT4 (T4) is low, the patient has primary hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is diagnosed if the patient has normal serum FT4 (T4) together with mildly elevated TSH. In the case of primary and especially subclinical hypothyroidism, the measurement of TPO antibodies (TPO) is useful to confirm chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. If TPO are negative, TPO-negative chronic thyroiditis can be present, or rarely, infiltration of the thyroid tissue. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) can be performed in these patients according to clinical findings. In the case of suspected central hypothyroidism, both TSH and FT4 (T4) should be measured. Central hypothyroidism is diagnosed when serum FT4 (T4) is low and TSH is low or normal. Further evaluation is necessary to confirm the cause of the disorder (pituitary or hypothalamic disease).

If the finding is low serum TSH, the next step in the diagnostic evaluation is the measurement of FT4 (T4). If serum FT4 (T4) is normal or elevated, further evaluation should be performed according to the diagnostic algorithm of thyrotoxicosis.

Tablica 2. Skupine bolesnika u kojih se primjenjuje algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

Table 2. Groups of patients assigned to the algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism

1. Klinički simptomi i znakovi hipotireoze / Clinical symptoms and signs of hypothyroidism
2. Rizične skupine – ispitanici i stanja / Risk groups – patients and conditions
– pozitivna protutijela na TPO / positive TPO antibodies
– prethodno liječenje Gravesove hipertireoze (operativno, jodom-131, tireostaticima) / prior treatment of Graves' hyperthyroidism (surgery, iodine-131, antithyroid drugs)
– prethodno vanjsko zračenje vrata / prior external beam radiotherapy of the neck
– liječenje amiodaronom / treatment with amiodarone
– suspektan hipopituitarizam / suspected hypopituitarism
– guša / goiter
– obiteljska anamneza autoimune bolesti štitnjače / positive family history of autoimmune thyroid disease
– osobna/obiteljska anamneza pridruženih autoimunih bolesti / personal/family history of associated autoimmune disorders
– stariji bolesnici / elderly patients
– hiperkolesterolemija / hypercholesterolemia

parestezije. U EKG-u nalazimo bradikardiju i mikrovoltazu. U laboratorijskim nalazima možemo naći anemiju, hiperlipidemiju i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Simptomi i znakovi hipotireoze u starijih bolesnika uglavnom su nespecifični i najčešće se pogrešno pripisuju starenju.

Dugotrajna teška hipotireoza dovodi do razvoja miksedema koji je klinički obilježen tjestastim edemom zbog nakupljanja glikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika. Najčešće nalazimo periorbitalne edeme i edeme ruku i nogu.

Na tablici 2. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze, a na slici 1. algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze. Na tablici 3. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom.

Tablica 3. Smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom
Table 3. Guidelines for follow-up of patients with hypothyroidism

Kod primarne hipotireoze kontrola FT4 (T4) i TSH 6–8 tjedana nakon uvođenja nadomjesnog liječenja L-T4 ili nakon promjene doze L-T4
/ In primary hypothyroidism serum FT4 (T4) and TSH should be measured 6–8 weeks after the introduction of substitution with L-T4 or a change of L-T4 dose

Nakon postizanja eutireoze kontrola TSH jednom na godinu ili češće, ovisno o kliničkim indikacijama / After reaching euthyroid state, serum TSH should be measured yearly or more often if there is clinical indication

U bolesnika u kojih se ne postigne adekvatan učinak supstitucijskim liječenjem L-T4 potrebno je odrediti FT4 (T4) i TSH / In patients without adequate L-T4 substitution serum FT4 (T4) and TSH should be measured

Praćenje supkliničke hipotireoze bez liječenja L-T4
/ Follow-up of subclinical hypothyroidism without L-T4 treatment

– u slučaju pozitivnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH svakih 6 mjeseci / in case of positive TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured every 6 months

– u slučaju negativnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH jednom na godinu / in case of negative TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured yearly

Smjernice za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze

Tireotoksikoza je klinički sindrom hipermetabolizma i hiperaktivnosti kod kojega su povišene serumske vrijednosti hormona štitnjače: slobodnog tiroksina (FT4), slobodnog

trijodtironina (FT3) ili obaju hormona istodobno. Tireotoksikoza je širi pojam od hipertireoze jer obuhvaća sva stanja s povišenom razinom hormona štitnjače u serumu. Hipertireoza označava pojačano stvaranje i izlučivanje hormona štitnjače zbog pojačanog rada žlijezde. Većina bolesnika u tireotoksikozi ima hipertireozu, no kada je tireotoksikoza posljedica upale štitnjače s posljedičnim razaranjem tkiva i oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok, ili su hormoni štitnjače uneseni u organizam izvana, npr. lijekovima ili hranom, tada se ne radi o hiperfunkciji odnosno hipertireozu. Klinička obilježja tireotoksikoze uglavnom su neovisna o uzroku poremećaja, međutim neka upućuju na njezin uzrok. Npr. klinički znakovi oftalmopatije uz simptome i znakove hipertireoze upućuju na Gravesovu bolest. Palpatorni nalaz čvorova štitnjače uz simptome i znakove hipertireoze, osobito u starijih bolesnika upućuje na multinodularnu toksičnu gušu. Palpatorni nalaz većega solitarnog čvora uz simptome i znakove hipertireoze upućuje na toksični adenom, a nalaz bolne, osjetljive i često tvrde, čvoraste štitnjače upućuje na subakutni tireoiditis. Važno kliničko obilježje je i trajanje tireotoksikoze. Bolesnici s tireotoksikozom uzrokovanom upalom štitnjače obično imaju simptome tek nekoliko tjedana, dok bolesnici s Gravesovom hipertireozom mogu imati simptome više mjeseci. Nužno je utvrditi uzrok tireotoksikoze jer je različit terapijski pristup pojedinom poremećaju, a razlikuje se i prognoza.^{44,45}

Supklinička tireotoksikoza stanje je snižene razine tireotropina (TSH) u serumu uz normalnu vrijednost FT3 i FT4.^{24,46,47} Bolesnici u supkliničkoj tireotoksikozi obično nemaju simptome bolesti ili su simptomi blagi i nespecifični. Uzroci supkliničke tireotoksikoze isti su kao i uzroci klinički izražene tireotoksikoze, međutim za razliku od klinički izražene bolesti koja je najčešće uzrokovana Gravesovom hipertireozom, najčešći uzrok supkliničke tireotoksikoze je povećan unos hormona štitnjače u bolesnika na nadomjesnim ili supresijskim liječenjem L-tiroksinom.^{24,46,47}

Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest)

U područjima s dostatnim unosom joda Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest) daleko je najčešći uzrok tireotoksikoze. Obuhvaća 80–90%, a u područjima s nedostatnim unosom joda 50–60% svih slučajeva tireotoksikoze.^{48,49} Najčešće se javlja u žena u dobi od 20 do 50 godina, no može se javiti u svim dobnim skupinama. Gravesova hipertireoza autoimuna je bolest, a patogenetski mehanizam su protutijela koja stimuliraju TSH-receptor i potiču rad štitnjače neovisno o tireotropinu uz često nastanak difuzne guše.⁵⁰ Vrijednost TSH izrazito je snižena, a uz hipertireozu najčešće nalazimo oftalmopatiju, rjeđe dermatopatiju i akropatiju.

Toksični adenom i multinodularna toksična guša

Toksični adenom je solitarni čvor štitnjače koji stvara i izlučuje povećanu količinu hormona tiroksina (T4) i/ili trijodtironina (T3) te uzrokuje hipertireozu. To je benigni monoklonski tumor štitnjače koji ima sposobnost rasta i stvaranja hormona neovisno o djelovanju TSH, pa funkcionira autonomno.⁵¹ Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo veći čvor koji se na scintigramu radioaktivnim jodom ili tehnecij pertehnetatom prikazuje kao funkcionalni (»vrući«) čvor, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače. Javlja se najčešće u srednjoj životnoj dobi. Multinodularna toksična guša (Plummerova bolest) uzrokuje tireo-

toksikozu na sličan način, a javlja se najčešće u starijoj životnoj dobi. Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo multinodularnu gušu, a scintigrafski više funkcionalnih čvorova štitnjače.

U područjima s nedostatnim unosom joda multinodularna toksična guša je čest uzrok hipertireoze (40–50% svih slučajeva) kao i toksični adenom (oko 10%). Učestalost ovih oblika hipertireoze obrnuto je proporcionalna unosu joda.⁵²

Subakutni, tihi i postpartalni tireoiditis

Osnovno obilježje navedenih upala štitnjače je prolazna tireotoksikoza. Upala štitnjače uzrokuje razaranje funkcionalnog tkiva štitnjače s posljedičnim oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok. Subakutni tireoiditis obilježava karakteristična klinička slika bolne štitnjače, osobito na palpaciju i supfebrilna temperatura. Bol je obično konstantna i jaka, a može se širiti prema čeljusti ili uhu. Palpacijom se nađe bolna, osjetljiva i često tvrda, čvorasta štitnjača. Poremećaju može prethoditi virusna upala u području gornjih dišnih putova.⁵³ Subakutni tireoiditis najčešće se javlja sezonski u toplim mjesecima. Simptomi tireotoksikoze obično su blagi, no u pojedinih bolesnika mogu biti jače izraženi. Nalaz povišene sedimentacije eritrocita karakterističan je i pomaže u postavljanju dijagnoze.

Postpartalni i tihi (anglosaksonski »silent«) tiroiditis vjerojatno su varijacije iste bolesti. To su autoimuni poremećaji što potvrđuje histopatološki nalaz i nalaz protutijela u serumu, osobito protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO). Za razliku od subakutnog tiroiditisa štitnjača nije bolna, bolesnici nemaju temperaturu niti povišenu sedimentaciju eritrocita. No, za razliku od subakutnog tiroiditisa, postoji tijekom života rizik od razvoja hipotireoze, osobito nakon postpartalnog tiroiditisa.⁵⁴ Kod svih tiroiditisa zajedničko je obilježje izrazito snižen test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači što je ključno u diferencijalnoj dijagnozi. Subakutni, tihi i postpartalni tiroiditis zajedno uzrokuju do 10% svih slučajeva tireotoksikoze.

Vrlo rijetki uzroci tireotoksikoze s hipertireozom su: tireotropinom, rezistencija na hormone štitnjače, trofoblastični tumor, hiperemeza i trudnoći, masivne funkcionalne metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače, ovarijska struma i lijekovi, najčešće tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa I.^{42,44,45} Rijetki uzroci tireotoksikoze bez hipertireoze su tiroiditis potaknut amiodaronom⁴² i radijacijski tiroiditis.

Klinički simptomi i znakovi hipertireoze

Klinički simptomi i znakovi hipertireoze posljedica su pojačanog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima, a kod Gravesove bolesti i posljedica autoimunog poremećaja. Zbog ubrzanog metabolizma dolazi do povećane potrošnje kisika i sistemske vazodilatacije. Karakteristični simptomi i znakovi hipertireoze su pojačano znojenje, gubitak tjelesne težine, nepodnošljivost topline, palpitacije, nesаница, topla, vlažna i mekana koža. Puls je ubrzan, obično viši od 100 otkucaja u minuti, a česta je i fibrilacija atrijske. Sistolički tlak je povišen, a dijastolički snižen. Čest je »tireotoksični tremor« koji se najčešće očituje kao »finski« tremor ruku. Bolesnik je u hipertireozu najčešće mršav, nemiran, govori ubrzano i emocionalno je nestabilan. Stariji bolesnici općenito imaju manje kliničkih simptoma i u njih uglavnom nalazimo gubitak tjelesne težine i tegobe od strane srca. Hipertireoza dovodi do smanjenja koštane mase, a dugotrajna hi-

peretireoza često uzrokuje osteoporozu. U laboratorijskim nalazima možemo naći povišene vrijednosti serumske alkalne fosfataze, jetrenih transaminaza i bilirubina, ali bez žutice. Žene u hipertireozu mogu imati skraćen menstrualni ciklus uz oskudnu menstruaciju, ponekad s razdobljem amenoreje. U muškaraca se može naći oligospermija te poremećaj morfoloije i pokretljivosti spermija. Zbog toga se u hipertireozu može javiti problem neplodnosti u oba spola. U slučaju trudnoće povećana je opasnost od pobačaja. Gušu nalazimo u oko 80% bolesnika s Gravesovom hipertireozom, a može biti različite veličine, elastična i glatka ili tvrda i lobulirana. Zbog pojačane prokrvljenosti i povišenih brzina protoka kroz tiroidne arterije nad gušom se može čuti šum (Lian). Oftalmopatiju nalazimo u oko trećine bolesnika s Gravesovom hipertireozom i u većine bolesnika je blaga. Često u početku nalazimo periorbitalne edeme. Bolesnici imaju ukočen pogled, retrakciju vjeđa, sjajne oči i ispučene očne jabučice (egzoftalmus). Oftalmopatija je najčešće bilateralna, no može biti i unilateralna (asimetrična). Češća je u žena, a ako se javi u muškaraca, tada je obično jače izražena.

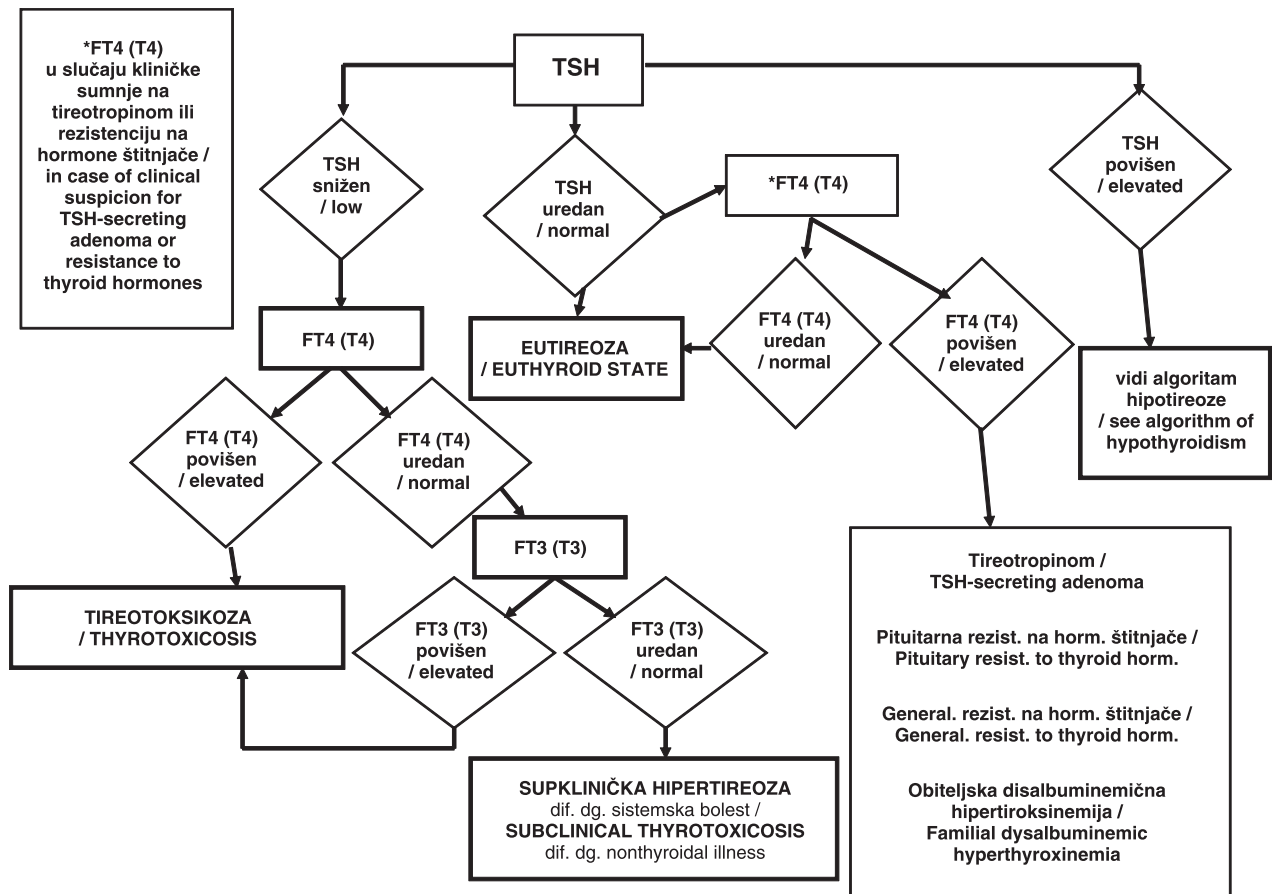
Tablica 4. Skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze

Table 4. Groups of patients assigned to the guidelines and algorithms for rational diagnosis of thyrotoxicosis

- | |
|--|
| 1. Klinički simptomi i znakovi tireotoksikoze
/ Clinical symptoms and signs of thyrotoxicosis |
| 2. Rizične skupine / Risk groups |
| – bolesnici s oftalmopatijom / patients with ophthalmopathy |
| – anamneza autoimune bolesti štitnjače u obitelji
/ positive family history of autoimmune thyroid disease |
| – lijekovi koji utječu na funkciju štitnjače (amiodaron, jod)
/ drugs that alter thyroid function (amiodarone, iodine) |
| – kardiopati (bolesnici s aritmijama, srčanom dekompenzacijom, osobito stariji bolesnici / patients with cardiovascular diseases (arrhythmias, heart failure, especially elderly patients) |

Tablica 5. Smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom
Table 5. Guidelines for follow-up of patients with hyperthyroidism

- | |
|--|
| Tijekom prva 2 do 3 mjeseca nakon uvođenja tireostatika određivanje FT3 (T3) i FT4 (T4) svakih 4–6 tjedana / FT3 (T3) and FT4 (T4) should be measured every 4–6 weeks during the first 2–3 months following the introduction of antithyroid drugs |
| Nakon 2–3 mjeseca liječenja tireostaticima određuju se FT4 (T4) i TSH / After 2–3 months of treatment with antithyroid drugs FT4 (T4) and TSH should be measured |
| Nakon završetka liječenja Gravesove hipertireoze tireostaticima (nakon 12–18 mjeseci liječenja) mogu se odrediti TSH-receptorska protutijela / After stopping antithyroid drugs (after 12–18 months of treatment) TSH-receptor antibodies can be measured |
| Nakon liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 2 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / The first measurement of FT4 (T4) and TSH should be after 2 months following radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory |
| Nakon liječenja toksičnog adenoma ili multinodularne toksične guše jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH i scintigrafija štitnjače s 99mTc nakon 3–4 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / After a subtotal thyroidectomy FT4 (T4) and TSH should be measured after 3–4 months following radioiodine therapy for toxic thyroid adenoma or toxic multinodular goiter. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory |
| Nakon nekompletne tireoidektomije prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 6 tjedana. Ultrazvuk štitnjače se preporučuje učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / After a subtotal thyroidectomy FT4 (T4) and TSH should be measured after 6 weeks. Thyroid ultrasound is recommended after 3 months following surgery. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory |
| Supklinička hipertireoza: Praćenje određivanjem FT3 (T3), FT4 (T4) i TSH svakih 6–12 mjeseci / Subclinical hyperthyroidism: Follow up with serum FT3 (T3), FT4 (T4) and TSH measurement every 6–12 months |



Slika 2. Algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze:

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na tireotoksikozu (hipertireozu) jest određivanje tireotropina (TSH) u serumu jer je to najbolji test za isključivanje poremećaja funkcije štitnjače, osobito u ambulantnim uvjetima. Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH (III. generacija) pojednostavno je dijagnostički pristup tireotoksikozi i omogućio otkrivanje i supkliničkih oblika bolesti. Tireotoksikoza bilo kojeg uzroka dovodi do supresije TSH (osim izrazito rijetkih stanja poput tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače). Uredan nalaz TSH isključuje tireotoksikozu. Preporučljiva funkcionalna osjetljivost metode određivanja TSH treba biti $\leq 0,02$ mU/L. U slučaju nalaza snižene vrijednosti TSH nužno je odrediti slobodni tiroksin (FT4) ili tiroksin (T4). Prednost određivanja FT4 u odnosu na ukupni hormon je u izbjegavanju mogućih pogrešaka zbog povišene koncentracije globulina koji veže tiroksin. Nalaz povišene vrijednosti FT4 (T4) potvrđuje dijagnozu tireotoksikoze. Ako je nalaz FT4 (T4) u granicama normale, tada je nužno odrediti FT3 (T3) radi isključivanja T3-tireotoksikoze. Povišena vrijednost FT3 (T3) uz normalnu vrijednost FT4 (T4) i sniženu vrijednost TSH potvrđuje T3-tireotoksikozu koja je česta na području Europe. Ako su vrijednosti FT4 (T4) i FT3 (T3) uredne, a TSH suprimiran, tada se radi o supkliničkoj tireotoksikozi.

U slučaju kliničke sumnje na tireotropinom ili rezistencije na hormone štitnjače uz TSH se mora odrediti FT4 (T4) jer uredan TSH u tim rijetkim stanjima ne isključuje poremećaj. Serumski FT4 je kod tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače povišen uz uredan ili blago povišen TSH. Lažno povišen FT4 može se naći u bolesnika s obiteljskom disalbuminemičnom hipertiroksinemijom ili onih koji uzimaju neke lijekove (npr. amiodaron). U tih bolesnika vrijednost TSH je u granicama normale. U slučaju nalaza povišene vrijednosti TSH potrebno je slijediti algoritam hipotireoze.

Figure 2. Algorithm for the rational diagnosis of hyperthyroidism

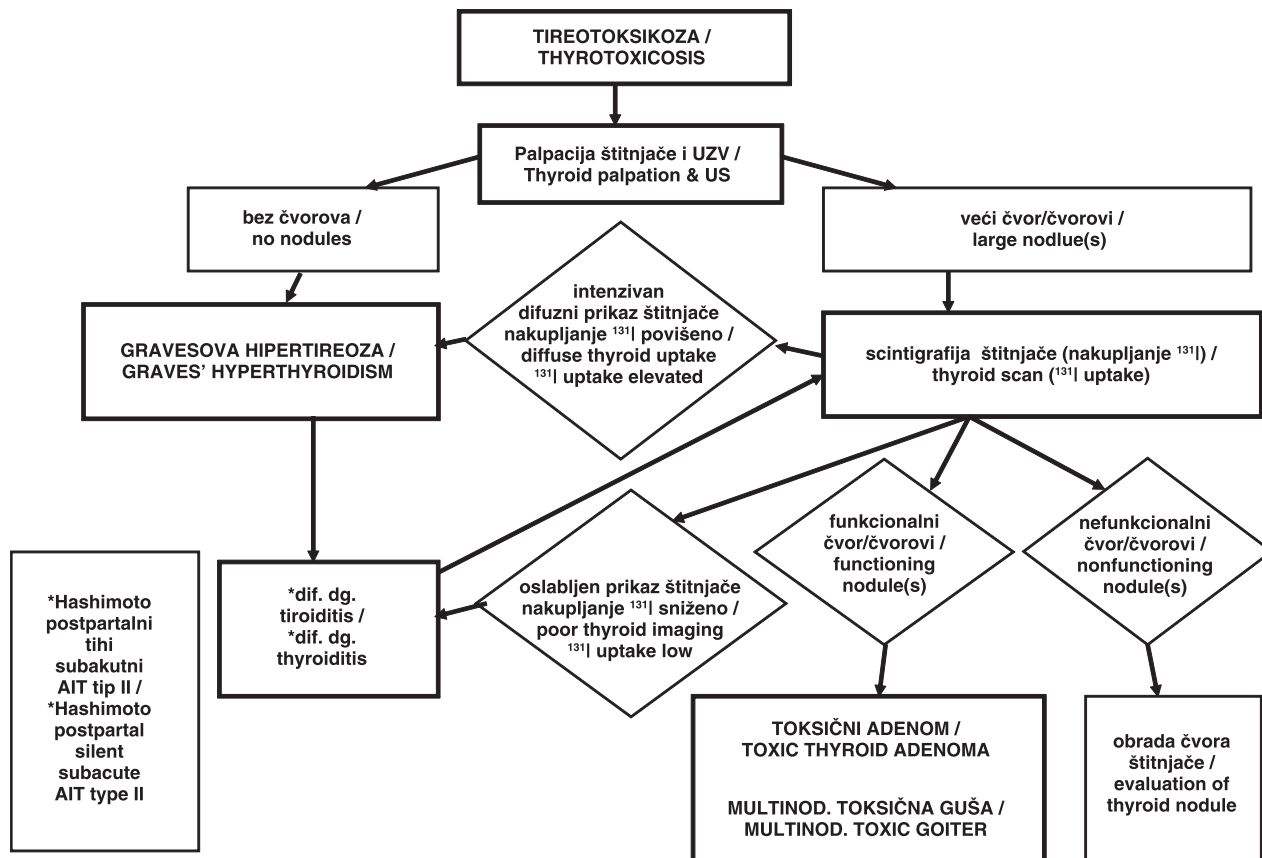
The first step in the management of patients suspected of thyrotoxicosis (hyperthyroidism) is serum TSH measurement. Serum TSH measurement is the single most reliable test to exclude thyroid dysfunction, particularly in the ambulatory settings. The development of ultrasensitive TSH assays (III generation) simplified clinical approach to the diagnosis of thyrotoxicosis and enabled the detection of subclinical forms of the disease. All types of thyrotoxicosis are accompanied by suppressed serum TSH concentration (except rare clinical conditions such as TSH-secreting pituitary adenoma and selective resistance to thyroid hormones). Normal serum TSH level excludes thyrotoxicosis. TSH assay sensitivity must be $\leq 0,02$ mU/L. In case of low serum TSH, serum FT4 (T4) should be measured. Free FT4 estimate instead of total T4 is recommended to avoid possible false elevation of T4 due to elevated thyroxine-binding globulin concentration. Elevated serum FT4 concentration confirms the diagnosis of thyrotoxicosis. If serum FT4 concentration is normal, serum FT3 (T3) should be measured to exclude T3 thyrotoxicosis. Elevated serum FT3 (T3) together with normal FT4 (T4) and low serum TSH concentration confirms the diagnosis of T3 thyrotoxicosis that is a common condition in Europe. If both serum FT4 (T4) and FT3 (T3) are normal, and serum TSH is suppressed, the diagnosis is subclinical thyrotoxicosis.

In case of clinical suspicion for TSH-producing pituitary adenoma or resistance to thyroid hormones, serum FT4 (T4) should also be measured because normal serum TSH does not exclude these rare conditions. In TSH-producing pituitary adenoma and resistance to thyroid hormones serum FT4 (T4) concentration is elevated while serum TSH concentration is normal or mildly elevated. Falsely elevated serum FT4 can be found in patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia or in patients taking certain drugs (like amiodarone). Serum TSH is normal in these patients. If serum TSH is elevated, further evaluation should be performed according to the diagnostic algorithm of hypothyroidism.

Pušenje povećava rizik od razvoja oftalmopatije. U bolesnika s Gravesovom hipertireozom uz znakove oftalmopatije vrlo rijetko nalazimo lokalizirani, najčešće pretibijalni miksedem, a izuzetno rijetko i akropatiju koja se klinički očituje zadebljanjem prstiju ruku i nogu.

Na tablici 4. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze.

Na slici 2. prikazan je algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze, a na slici 3. algoritam za utvrđivanje uzroka



Slika 3. Algoritam za utvrđivanje uzroka tireotoksikoze

Kada se laboratorijskom obradom utvrdi tireotoksikoza, potrebna je daljnja obrada radi utvrđivanja uzroka poremećaja. Daljnje usmjeravanje obrade ovisi o nalazu palpacije i ultrazvuka (UZ) štitnjače. Ako se palpacijom i ultrazvukom štitnjače ne nađu čvorovi, tada je klinička dijagnoza vjerojatno Gravesova hipertireoza. Nalaz oftalmopatije (egzofthalmus) dodatno govori u prilog Gravesovoj bolesti. Kod Gravesove hipertireoze ultrazvučno nalazimo difuzne promjene parenhima štitnjače, pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na obojenom dopleru (kratica CD, od anglosaksonski Color Doppler) i pojačane brzine protoka kroz tiroidne arterije.

U diferencijalnoj dijagnozi tireotoksikoze potrebno je razmotriti mogućnost tiroiditisa. Subakutni tiroiditis ima karakterističnu kliničku sliku. Uzimanje antiaritmika amiodarona također može uzrokovati tiroiditis (tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa II). U slučaju kliničke sumnje na tiroiditis, scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc pertehnetatom ili mjerenje nakupljanja radioaktivnog joda (^{131}I) u štitnjači isključit će ili potvrditi dijagnozu. Scintigrafsko obilježje svih tiroiditisa je izrazito oslabljen prikaz funkcionalnog parenhima štitnjače i izrazito snižen test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači.

Ultrazvuk štitnjače obojenim doplerom (CD) korisna je dijagnostička metoda za razlikovanje tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I i II. Kod tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I (AIT tip I), čije je obilježje pojačana funkcija štitnjače, nalazimo pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na CD-u i povećane brzine protoka kroz tiroidne arterije. Kod tiroiditisa potaknutog amiodaronom (AIT tipa II) nema pojačane prokrvljenosti parenhima štitnjače na CD-u, a brzine protoka kroz tiroidne arterije nisu povišene.

U slučaju palpatornog i/ili ultrazvučnog nalaza većeg čvora/čvorova u štitnjači, scintigrafija štitnjače je nužna radi postavljanja dijagnoze uzroka tireotoksikoze. U slučaju nalaza funkcionalnog čvora na scintigramu, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače, dijagnoza je toksični adenom. U slučaju nalaza više funkcionalnih čvorova na scintigramu, dijagnoza je multinodularna toksična guša. Kod Gravesove hipertireoze štitnjača je na scintigramu difuzno, intenzivno prikazana, a test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači je povišen. U slučaju nalaza nefunkcionalnog čvora/čvorova nužno je slijediti algoritam dijagnostike čvor(ova) u štitnjači.

Uz navedene dijagnostičke postupke važno je napomenuti da razina povišenih vrijednosti FT3 (T3) i FT4 (T4), ali i njihov relativni odnos također imaju važnost u dijagnostici uzroka tireotoksikoze. Izrazito visoke vrijednosti hormona štitnjače obično su obilježje Gravesove hipertireoze, rjeđe toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. T3-tireotoksikozu češće nalazimo kod Gravesove hipertireoze, ali je možemo naći i kod toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. Blaga tireotoksikoza uz predominantni porast FT4 (T4) obično je obilježje tiroiditisa.

Figure 3. Algorithm for the determination of the etiology of thyrotoxicosis

If laboratory testing confirms thyrotoxicosis, further diagnostic evaluation is mandatory to determine the etiology of the disorder. The next step in the diagnostic evaluation depends on the finding of thyroid palpation and ultrasound (US). If there are no nodules according to findings of thyroid palpation and US, clinical diagnosis is probably Graves' hyperthyroidism. In addition, clinical finding of opthalmopathy leads to the diagnosis of Graves' disease. Ultrasound of the thyroid gland in Graves' hyperthyroidism demonstrates diffuse pattern of the thyroid parenchyma. Color Doppler in Graves hyperthyroidism demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries.

In a differential diagnosis of thyrotoxicosis thyroiditis should also be suspected. Subacute thyroiditis is characterized by specific clinical symptoms and signs. Furthermore, amiodarone can induce thyroiditis (amiodarone induced thyrotoxicosis type II, AIT type II). If thyroiditis is suspected according to the clinical findings, thyroid scan or radioactive iodine uptake test can exclude or confirm the diagnosis. Thyroiditis is characterized with poor thyroid gland imaging and very low radioactive iodine uptake test.

Thyroid ultrasound with Color Doppler (CD) is useful diagnostic tool in the differential diagnosis between amiodarone induced thyrotoxicosis type I and II. Amiodarone induced thyrotoxicosis type I (AIT type I) is characterized by increased thyroid function. Color Doppler in AIT type I demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries. However, amiodarone induced thyroiditis (AIT type II) is characterized by the absence of increased vascularity of the thyroid parenchyma on CD and vascular flow through thyroid arteries is not increased.

A thyroid scan is mandatory to determine the etiology of thyrotoxicosis if there is large nodule(s) according to finding of thyroid palpation and/or US. Toxic thyroid adenoma is diagnosed if the thyroid scan reveals a functioning nodule, usually with the suppression of extranodular thyroid tissue. Multinodular toxic goiter is diagnosed if the thyroid scan reveals more than one functioning nodule. Graves' hyperthyroidism is characterized by intense, diffuse thyroid uptake and an elevated radioiodine uptake test. If the thyroid scan reveals nonfunctioning nodule, further diagnostic evaluation should be according to the algorithm for rational diagnostics of thyroid nodule(s).

Furthermore, the level of elevated serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4), and the relative ratio of FT3 (T3) to FT4 (T4) are also important in the evaluation of the etiology of thyrotoxicosis. Very high serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4) are usually seen in Graves' hyperthyroidism, rarely in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. T3 thyrotoxicosis is usually seen in Graves' hyperthyroidism, but can also be seen in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. Mild thyrotoxicosis with predominant elevation of FT4 (T4) is usually seen in thyroiditis.

tireotoksikoze. Na tablici 5. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom.

Probir bolesti štitnjače

Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH omogućio je otkrivanje supkliničkih oblika bolesti: supkliničke hipotireoze i supkliničke hipertireoze. Prevalencija supkliničke hipotireoze u područjima s dostatnim unosom joda iznosi 4–9%, pa čak do 20% u žena starijih od 60 godina.^{24, 31–36} Prevalencija supkliničke hipertireoze znatno je manja i iznosi oko 2%.^{24,46,47} Važno je napomenuti da su tzv. supklinički poremećaji funkcije štitnjače zapravo laboratorijska dijagnoza jer bolesnici obično nemaju kliničke simptome bolesti. Pitanje koristi ranog otkrivanja i liječenja poremećaja predmet je rasprava.^{8,9}

Iako su epidemiološke studije pokazale visoku prevalenciju supkliničke hipotireoze, osobito u starijih žena, istraživanja korisnosti liječenja pokazala su oprečne rezultate. Nasuprot tomu, općenito je prihvaćen stav o liječenju svih trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a imaju supkliničku hipotireozu, kao i bolesnika koji imaju TSH iznad 10 mIU/L.^{8,9,24}

Dokazano je da neotkrivena supklinička hipotireoza može negativno djelovati na neuropsihološki razvoj⁵⁵ i preživljenje fetusa,⁵⁶ a povezana je s hipertenzijom i toksemijom u trudnoći.⁵⁷ Novija istraživanja upućuju na povezanost disfunkcije jajnika i neplodnosti sa supkliničkom hipotireozom.⁵⁸ Zbog navedenih činjenica neki autori zagovaraju probir trudnica na supkliničku hipotireozu⁵⁵ kao i probir žena tijekom obrade neplodnosti.⁵⁸

Supklinička hipotireoza u starijih žena može biti povezana s reverzibilnom hiperkolesterolemijom^{24,59} i povećanim rizikom od ateroskleroze i infarkta miokarda,⁶⁰ a supklinička hipertireoza u starijih osoba može biti povezana s povišenom incidencijom atrijske fibrilacije i smanjenom gustoćom kostiju.^{8,24}

Međutim, stavovi o potrebi probira opće populacije te trudnica i žena koje planiraju trudnoću nisu ujednačeni.^{8,9} Još nije provedeno prospektivno kliničko istraživanje kojim bi se jasno odredio odnos dobiti i troškova probira.

Alternativa probiru opće populacije je agresivno ciljano testiranje bolesnika koji se jave liječniku zbog drugih zdravstvenih razloga, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače, anglosaksonski »case finding«.⁸

Jedna skupina istraživača pokazala je financijsku opravdanost mjerenja TSH svakih pet godina, počevši od 35. godine života.⁶¹ Američko društvo za štitnjaču stoga preporučuje probir svih žena i muškaraca svakih 5 godina, počevši od 35. godine života, a probir je osobito opravdan u žena.³ Američko udruženje kliničkih endokrinologa preporučuje probir žena koje planiraju trudnoću i trudnica u prvom trimestru trudnoće⁶ te probir starijih osoba, osobito starijih žena.⁶² Britansko društvo za štitnjaču smatra da je probir zdrave odrasle populacije neopravdan, ali preporučuje ciljano testiranje žena u menopauzi ili ako traže liječničku pomoć zbog nespecifičnih simptoma.⁷ Američko udruženje patologa preporučuje određivanje TSH u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć te starijih bolesnika pri prijemu u bolnicu, a potom svakih 5 godina.⁶³ Skupina američkih stručnjaka smatra da je probir opće populacije neopravdan pa zagovara agresivno ciljano testiranje osoba koje traže liječničku pomoć, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače te preporučuje ciljano testiranje trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a koje imaju povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače.⁸

Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje probir poremećaja funkcije štitnjače u svih trudnica na početku trudnoće i u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć. Preporuke su navedene na tablici 6.

Tablica 6. Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

Table 6. Screening for thyroid dysfunction – recommendations of the Croatian Thyroid Society

<p>Određivanje TSH trudnicama na početku trudnoće / Serum TSH measurement in pregnant women at the beginning of pregnancy</p> <p>Određivanje TSH ženama starijim od 50 godina ako traže liječničku pomoć / Serum TSH measurement in women older than 50 years if they seek medical help</p>

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem hipotireoze u trudnoći L-tiroksinom, uključujući i supklinički poremećaj funkcije štitnjače, izbjegavaju se posljedice hipotireoze za majku i fetus. Probirom će se otkriti i mali postotak trudnica u hipertireozu, a pravilnim liječenjem i praćenjem hipertireoze u trudnoći može se osigurati normalan tijek trudnoće.

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem poremećaja funkcije štitnjače u starijih žena može se smanjiti negativni utjecaj, ponajprije na kardiovaskularni sustav.

Probir na konatalnu hipotireozu provodi se u Hrvatskoj dugi niz godina, a određuje se TSH u suhoj kapi krvi novorođenčeta na filter-papiru.⁶⁴

Sukob interesa

Svi autori Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje bolesnika s poremećajima funkcije štitnjače te je posve neopтереćen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućih društava i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenog dodatnoga mišljenja«.

Zahvala

Zahvaljujemo svim članovima Radne skupine za izradu Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače, kao i svima onima koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi smjernica. Izrada smjernica financirana je dijelom iz sredstava Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a, a dijelom iz sredstava projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske »Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj« šifra projekta: 134-1342428-2430.

LITERATURA

- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. Clin Chem 1996; 42:140–5.
- Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. Liječ Vjesn 2008;130:213–27.

3. *Ladenson PW, Singer PA, Ain KB i sur.* American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573–5.
4. *Demers LM, Spencer CA urednici.* Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry 2002; URL:http://www.nacb.org/monograph/Thyroid_index.htm
5. *Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH.* American Thyroid Association Guidelines for Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorder. *JAMA* 1990;263:1529–32.
6. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457–69.
7. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests, July 2006. www.acb.org.uk
8. *Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i sur.* Subclinical Thyroid Disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228–38.
9. *Gharib H, Tuttle RM, Baskin JH, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.* Consensus statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581–5.
10. *Spencer CA.* Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:214–7.
11. *Wardle CA, Fraser WD, Squire CR.* Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013–4.
12. *Spencer CA, LoPresti JS, Patel A i sur.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453–60.
13. *Lim CF, Bai Y, Topless DJ, Barlow JW, Stockigt JR.* Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:682–8.
14. *Munro SL, Lim C-F, Hall JG i sur.* Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1141–7.
15. *Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavaliere RR.* Mechanism of heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1259–64.
16. *Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW.* Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentrations as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996;6:79–83.
17. *Uy H, Reasner CA, Samuels MH.* Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995;99:173–9.
18. *Wiersinga WM.* Nonthyroidal illness. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 246–63.
19. *Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T i sur.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95–100.
20. *Samuels MH, McDaniel PA.* Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevation: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700–4.
21. *Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT.* Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387–93.
22. *Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM i sur.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55–68.
23. *Cooper DS.* Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(4):260–5.
24. *Biondi B, Cooper D.* The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Rev* 2008;29(1):76–131.
25. *Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J.* Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197–204.
26. *Othman S, Phillips DIW, Parkes AB.* A long term follow up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990;32:559–64.
27. *Poppe K, Glinoe D.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:149–61.
28. *Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;168:69–75.
29. *Quadbäck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE.* Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibodies determination one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15(9):1047–54.
30. *Feldt Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P.* Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98–103.
31. *Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.* The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Int Med* 2000;160:526–34.
32. *Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77–83.
33. *Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P.* The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979;242:247–50.
34. *Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J i sur.* Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47:87–92.
35. *Jukić T, Labar Ž, Kusić Z.* Subclinical hypothyroidism. *Acta Clin Croat* 2001;40:313–7.
36. *Jukić T, Labar Ž, Lukinac LJ, Kusić Z.* Supklinička hipotireoza u osoba starije životne dobi. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog endokrinološkog kongresa 2003;OP/08: 29.
37. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:697–9.
38. *Ladenson PW.* Diagnosis of hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 857–63.
39. *Roberts Caroline CGP, Landenson PW.* Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793–803.
40. *Weetman AP.* Chronic autoimmune thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 701–13.
41. *Iagaru A, Ross McDougall I.* Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 2007;48:379–89.
42. *Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE.* The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–54.
43. *Van Vliet G.* Hypothyroidism in infants and children: congenital hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 1033–41.
44. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 453–5.
45. *Ladenson PW.* Diagnosis of thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 659–64.
46. *Marqusee E, Haden ST, Utiger RD.* Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:37–49.
47. *Fatourech V.* Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc.* 2001;76: 413–7.
48. *Weetman AP.* Graves Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236–48.
49. *Reinwein D, Benker G, König MP.* The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988;11:193.
50. *Davies TF.* The pathogenesis of Graves' disease. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 457–73.
51. *Corvillain B, Dumont JE, Vassart G.* Toxic adenoma and multinodular toxic goiter. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's. The Thyroid – a Fundamental and Clinical Text, 8. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000, str. 564–72.
52. *Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G.* High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229:415–20.
53. *Farwell AP.* Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 536–47.
54. *Lazarus JH.* Sporadic and postpartum thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 524–35.
55. *Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC i sur.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.

56. *Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE i sur.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
57. *Leung AS, Miller LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH.* Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349–53.
58. *Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH.* Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999;44:455–7.
59. *Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM.* Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643–9.
60. *Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270–87.
61. *Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW.* Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276:285–92.
62. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, 1996: <http://www.aace.com/clinguideindex.htm>.
63. *Glenn GC.* Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:929–43.
64. *Sarnavka V.* Novorođenački skrining. *Paediatr Croat* 2004;48(Suppl 1): 197–203.



Vijesti

News



Europsko društvo za dječju ortopediju (EPOS) u suradnji s Hrvatskim društvom za dječju ortopediju (HDDO) Hrvatskoga liječničkog zbora organiziraju 29. godišnji kongres EPOS-a. Kongres će se održati u Zagrebu, u hotelu Westin od 7. do 10. travnja 2010. godine.

Najnovija dostignuća struke biti će prikazana u okviru glavne teme kongresa – gornji ekstremitet. Uz to biti će izloženo približno 80 znanstvenih usmenih priopćenja i stotinjak e-postera o svim područjima dječje ortopedije. Tijekom kongresa će se održati poseban tečaj s desetak predavanja najboljih europskih i američkih dječjih ortopeda o Legg-Calvé-Perthesovoj bolesti povodom 100-godišnjice otkrića, kao i dva instruktorska tečaja o metodama fiksacije kod korektivnih osteotomija i kod osteogenesis imperfekta.

Kako bi što više domaćih zainteresiranih stručnjaka moglo sudjelovati u radu kongresa, HDDO je dogovorio posebne cijene kotizacija: za uplatu kotizacije do 14. 2. 2010. godine: 200 eura za studente, stažiste, liječnike koji nisu po specijalizaciji ortopedi i za hrvatske liječnike – ortopede članove EPOS-a, te 300 eura za hrvatske liječnike – ortopede koji nisu članovi EPOS-a; jednodnevna kotizacija je 100 eura.

Sve ostale obavijesti (program sastanka, društveni program i ostale uvjete vezane za registraciju i hotelski smještaj) potražite na www.epos.efort.org/zagreb2010 ili kod tehničkog organizatora www.otours.hr