

Nowotwór oksyfilny, postać nowotworu pęcherzykowego tarczycy, może występować sporadycznie oraz w postaci rodzinnej. U podłoża zmian oksyfilnych leżą czynniki środowiskowe i genetyczne. GRIM-19 – gen zlokalizowany na chromosomie 19p13.2, odpowiedzialny za metabolizm mitochondrialny i śmierć komórki – wydaje się odgrywać kluczową rolę w patogenezie tego nowotworu.

Opis przypadku: Chłopiec, lat 10, przedpokwitaniowy, został przyjęty do Kliniki w celu diagnostyki gruczolu tarczycy z powodu obciążonego wywiadu rodzinnego w zakresie raka oksyfilnego tarczycy (matka – rak oksyfilny tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz rak trzonu macicy). W badaniu przedmiotowym u chłopca stwierdzono wole II stopnia, z mnogimi guzkami w obu płatach, kliniczną i hormonalną eutyreozę oraz ujemne przeciwciała przeciw-tarczycowe w surowicy krwi. Dominujący guzek, zlokalizowany w prawym płacie (2,6 × 1,7 × 2,6 cm), był lity, hipoechogeniczny w badaniu USG, podobnie jak mniejszy guzek w płacie lewym. Ocena cytologiczna materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej wykazała tzw. zmianę *podejrzaną*. Analiza biomarkerów metodą RT-PCR w aspiracie z biopsji ujawniła dodatni wynik na galektynę 3, sugerując obecność nowotworu. Wykonano lobektomię prawostronną wraz z cieśnią oraz usunięto guzek płata lewego. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolak oksyfilny oraz wole koloidowe makropęcherzykowe i mikropęcherzykowe. Włączono leczenie substytucyjne L-T4. Ocena kliniczna i ultrasonograficzna w ciągu 3 lat nie wykazała cech nawrotu choroby.

Wnioski:

1. Obecność nowotworu oksyfilnego u osoby dorosłej powinna skłonić do rodzinnych badań przesiewowych, aby wykryć ewentualne ognisko nowotworu jeszcze na etapie przedinwazyjnym.
2. U chłopca <10. roku życia z guzem tarczycy ryzyko nowotworu jest wysokie, szczególnie jeśli wywiad rodzinny jest obciążony w tym zakresie.

Słowa kluczowe: guz oksyfilny, guz z komórek Hürthle'a, nowotwór tarczycy, dzieci.

Nowotwór oksyfilny tarczycy u 10-letniego chłopca – postać rodzinna: opis przypadku

Oxyphilic thyroid neoplasm in a 10-year-old boy – a familial pattern: case report

Barbara Rabska-Pietrzak¹, Jarosław Maceluch¹, Jerzy Harasymczuk², Ewa Trejster³, Małgorzata Warzywoda⁴, Danuta Bręborowicz⁵, Marek Niedziela¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Pracownia Patomorfologii, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Zakład Radiologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Zakład Patologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp

Guzami onkocytarnymi, zwanymi również guzami z komórek Hürthle'a, określa się struktury tkankowe, zbudowane z komórek nabłonkowych o wyraźnej kwasochłonnej i drobnoziarnistej cytoplazmie, w której dochodzi do nadmiernego gromadzenia mitochondriów. Jest to bardzo zróżnicowana grupa guzów zarówno pod względem morfologicznym, jak i klinicznym. Geny te mogą występować jako zmiany pojedyncze lub mnogie. W aspekcie endokrynologicznym guzy oksyfilne najczęściej spotyka się w obrębie gruczolu tarczycy, wywodzą się z nabłonka pęcherzyków tarczycy i występują jako zmiany pierwotne lub powstają wtórnie do istniejącego limfocytarnego zapalenia tarczycy. Guzy onkocytarne mogą być zmianą łagodną (gruczolak z komórek Hürthle'a, guzek oksyfilny w wolu guzkowym bądź skupienie onkocytów w wolu Hashimoto) lub zmianą złośliwą (rak oksyfilny albo oksyfilna postać raka brodawkowego). Określenie złośliwości zmiany w guzach onkocytarnych jest możliwe tylko na podstawie badania histopatologicznego. Rozpoznanie formy łagodnej nie zwalnia od wnikliwej obserwacji pacjenta, gdyż zmiany łagodne mogą ulec zezłośliwieniu, co potwierdzają Katoh i wsp., którzy obserwowali u swoich pacjentów progresję mnogich gruczolaków oksyfilnych w raka oksyfilnego na przestrzeni 10 lat [1]. Guzy oksyfilne, jako postać nowotworu pęcherzykowego, mogą występować sporadycznie lub rodzinnie. U podłoża zmian oksyfilnych leżą czynniki środowiskowe i genetyczne. Guzy oksyfilne są przedmiotem szczególnego zainteresowania z uwagi na swój polimorfizm, trudności w różnicowaniu między zmianą łagodną i złośliwą, i w konsekwencji wyborem optymalnej terapii. Celem pracy jest prezentacja rodzinnej postaci nowotworu oksyfilnego na podstawie opisu przypadku choroby u 10-letniego chłopca.

Opis przypadku

Chłopiec, lat 10, przedpokwitaniowy, był hospitalizowany w Klinice z powodu wola wieloguzkowego. Wywiad okołoporodowy dziecka był nieobciążony (urodzony z pierwszej ciąży, w 38. tyg. siłami natury, Apgar 10 pkt). Rozwój chłopca w okresie pourodzeniowym był prawidłowy, do chwili przyjęcia

The oxyphilic tumor is a form of follicular carcinoma, which can occur sporadically or in a familial pattern. Environmental and genetic factors are the underpinnings of the oxyphilic lesion. GRIM-19, a candidate gene located on chromosome 19p13.2 is responsible for mitochondrial metabolism and cell death, and may play the most important role in the development of this tumor.

Case report: A 10-year old prepubertal boy was admitted to the hospital because he had a positive family history for oxyphilic thyroid carcinoma. On physical examination he had a goiter (II^o) with multiple nodules in both lobes, clinical and hormonal euthyroidism, and a negative serum titer for antithyroid antibodies. The dominant nodule (2.6 × 1.7 × 2.6 cm), solid and hypoechogenic on ultrasound, was localized in the right lobe. A similar but smaller nodule was present in the left lobe. Cytological evaluation of the material from fine-needle aspiration biopsy showed a „suspicious” lesion. Gene expression analysis with RT-PCR techniques revealed a positive result for galectin-3 (an anti-apoptotic protein gene) in the biopsy aspirate. A right lobectomy with the isthmus, along with the removal of the nodule in left lobe, was performed. Histopathological examination showed an oxyphilic adenoma and a macro- and microfollicular colloid goiter. The substitution with L-T4 was initiated. A 3-year follow-up did not show any signs of recurrence.

Conclusions:

1. The presence of oxyphilic thyroid carcinoma in an adult should alert the family to perform a screening examination of their biological children in order to detect possible tumor lesions in the pre-invasive stage.
2. In a young child, below 10 years of age, the risk of thyroid neoplasm is high, especially if the family history is positive.

Key words: oxyphilic tumor, Hürthle cell tumor, thyroid neoplasm, children.

do Kliniki dziecko nie chorowało. Wywiad rodzinny pacjenta był obciążony w kierunku raka oksyfilnego. U matki chłopca w 30. roku życia rozpoznano raka oksyfilnego tarczycy ze współistniejącym przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy. Z tego powodu wykonano u niej 2-krotnie tyreoidektomię z następową radiojodoterapią. Kontrolna scyntygrafia ¹³¹I całego ciała w 2. roku po zakończonej kompleksowej terapii nie wykazywała ognisk patologicznego gromadzenia znacznika. Wcześniej u chorej przeprowadzono histerektomię z powodu raka trzonu macicy. Uznano, że są to dwa niezależne od siebie procesy nowotworowe. Obecnie istnieje podejrzenie obecności ognisk przerzutowych w płucach.

Wyniki badań dodatkowych

W chwili przyjęcia do Kliniki chłopiec był w stanie eutyreozy. W badaniu klinicznym stwierdzono wole II stopnia, z wyczuwalnymi palpacyjnie guzkami w obu płatach tarczycy. Wyniki badań hormonalnych (TSH, FT4, FT3) były prawidłowe i potwierdziły hormonalną eutyrozę u pacjenta. Miana przeciwciał przeciw tarczycowym zarówno przeciw tyreoperoksydazie (ATPO), jak i przeciw tyreoglobulinie (ATG) w surowicy były ujemne.

Badanie ultrasonograficzne tarczycy wykazało zmiany ogniskowe w obu płatach gruczołu. W prawym płacie stwierdzono ognisko lite, jednorodne, hipoechogeniczne, owalne o wymiarach 2,6 × 1,7 × 1,6 cm. W płacie lewym stwierdzono podobne, ale mniejsze ognisko o wymiarach 1,6 × 1,1 × 1 cm i nieco wyższej echogeniczności. W prawej części wężyny obecne było mniejsze ognisko o średnicy 3 mm. Opisane ogniska były hipoechogeniczne w porównaniu z mięszem pozaguzkowym i były przyczyną powiększenia tarczycy. W badaniu dopplerowskim PD i CD ogniska wykazywały znacznie wzmożony przepływ naczyniowy w porównaniu z mięszem pozaguzkowym (ryc. 1).

W celu określenia charakteru zmian guzkowych przeprowadzono badanie scyntygraficzne tarczycy przy użyciu Tc-99m. Scyntygrafia uwidoczniała gruczoł tarczowy dwupłatowy w miejscu typowym. Obserwowano prawidłowe obrysy obu płatów, a palpacyjnie dostępne guzki wykazywały identyczny wychwyty znacznika, jak pozostały mięsz gruczołu (ryc. 2).

Zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania w wolu guzkowym, wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC), a otrzymany wynik był następujący:

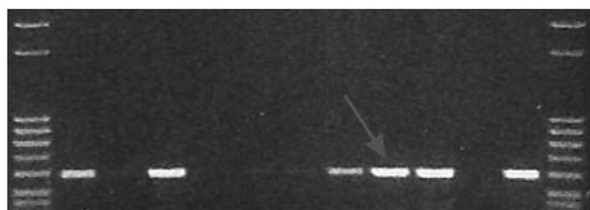
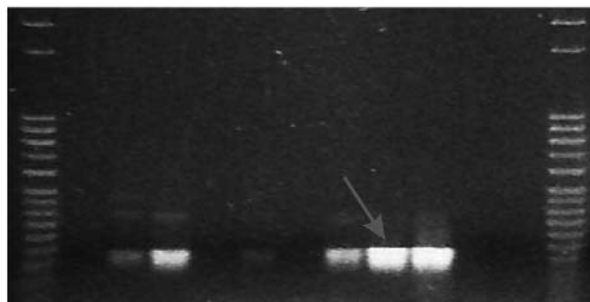
Płat prawy – materiał ubogokomórkowy z obecnością tyreocytów z powiększonymi i nieregularnymi jądrami, płat lewy – liczne tyreocyty o powiększonych jądrami. Pojedyncze jądra hipochromatyczne lub z bruzdami. W jednym jądrze wakuola śródjądrowa. Koloid bardzo skąpy. Obraz cytologiczny zmiany w lewym płacie mieści się w pojęciu guzka pęcherzykowego (w diagnostyce różnicowej – adenoma, guzek rozrostowy). Nie można wykluczyć pęcherzykowej postaci raka brodawkowatego.



Ryc. 1. Obraz USG tarczycy przed operacją
Fig. 1. Thyroid ultrasound before surgery



Ryc. 2. Scyntygrafia tarczycy przed operacją
Fig. 2. Thyroid scintigraphy before surgery



Ryc. 3. Analiza ekspresji galektyny-3, GAPDH i tyreoglobuliny w aspiracie z biopsji

Fig. 3. Galectin-3, GAPDH and thyroglobulin expression in biopsy aspirates

Wynik nie był jednoznaczny i należał do IV grupy rozpoznania cytologicznego (wynik *podejrzany*) [2].

Charakter zmian guzkowych w tarczycy określono także na podstawie badań molekularnych aspiratu z biopsji metodą RT-PCR w kierunku ekspresji galektyny 3, jednego z potencjalnych markerów raka – wynik tego badania był dodatni (ryc. 3.).



Ryc. 4. Obraz USG tarczycy 3 lata po operacji
Fig. 4. Thyroid ultrasound 3 years after surgery

Leczenie

Na podstawie wywiadu, stanu przedmiotowego i wyników badań dodatkowych podjęto decyzję o leczeniu chirurgicznym zmian guzkowych tarczycy, przy czym rozległość zabiegu uzależniono od wyników badań śródoperacyjnych. Wykonano zabieg prawostronnej lobektomii wraz z cieśnią oraz usunięto guzek płata lewego. Po zabiegu wdrożono leczenie substytucyjne L-tyroksyną. Wynik badania histopatologicznego potwierdził obecność gruczolaka oksyfilnego tarczycy oraz wola koloidowego mikropęcherzykowego i makropęcherzykowego. Trzyletnia obserwacja pacjenta nie wykazała żadnych nieprawidłowości klinicznych i hormonalnych, a systematycznie wykonywane badania ultrasonograficzne tarczycy potwierdzają skuteczność leczenia chirurgicznego. Opis ostatniego badania USG jest następujący:

W łoży prawego płata widoczna jest tkanka gruczolowa o wymiarach 0,9 × 0,5 cm (przekrój poprzeczny), a w łoży płata lewego 1,1 × 1,2 cm (przekrój poprzeczny). Grubość węzliny wynosiła 0,3 cm. Echogeniczność tarczycy jest jednorodna, bez zmian ogniskowych. W badaniu dopplerowskim przepływ naczyniowy w obrębie tkanki tarczycowej jest prawidłowy (ryc. 4.).

Diagnostyka obrazowa płuc (RTG) nie wykazała żadnych nieprawidłowości.

Dyskusja

Guzy oksyfilne tarczycy budzą w ostatnich latach wiele kontrowersji zarówno wśród klinicystów, jak i patologów. Głównym problemem jest brak jasnej, jednoznacznej pozycji guzów oksyfilnych w klasyfikacji wg WHO; szczególnie dotyczy to ich postaci brodawkowatej. Ma to istotne znaczenie, z uwagi na potencjalnie większą złośliwość tych guzów w porównaniu z nowotworami, w których utkaniu nie ma komórek oksyfilnych [3]. Gundlrey i Thompson sugerują, że każdy nowotwór oksyfilny tarczycy jest złośliwy [4, 5]. Dalsza, bardziej wnikliwa analiza tych pacjentów, przeprowadzona przez Bondesona i wsp. wskazuje, że co 3. guz z komórek Hürthle'a jest złośliwy [6]. Późniejsza publikacja opracowana na podstawie dużej liczby pacjentów potwierdziła, że rozpoznanie wariantu oksyfilnego raka brodawkowego jest czynnikiem znacznie pogarszającym rokowanie [7]. Guzy oksyfilne stwarzają liczne problemy diagnostyczne, szczególnie, jeżeli chodzi o określenie ich

złośliwości. Badanie cytologiczne nie pozwala jednoznacznie zakwalifikować zmiany z komórek Hürthle'a do grupy zmian łagodnych lub złośliwych i w tych przypadkach stawia się najczęściej rozpoznanie guza pęcherzykowego bądź onkocytnego. Rozróżnienie gruczolaka od raka jest możliwe dopiero po pooperacyjnej ocenie histopatologicznej tych zmian. Diagnostykę przedoperacyjną można wzbogacić o badania molekularne i ocenę biomarkerów raka tarczycy. Jednym z nich jest galektyna 3, białko glikozylowane, które bierze udział w wielu procesach życiowych komórki, m.in. transformacji nowotworowej. Szczególną uwagę zwraca fakt jej wzmożonej ekspresji w komórkach nowotworowych tarczycy. Podjęto próby wykorzystania tego biomarkera w ocenie przedoperacyjnej złośliwości zmian w guzach onkocytnych. Wyniki nie są jednak zbyt obiecujące. Według Volante i wsp. swoistość i specyficzność galektyny 3 w stosunku do guzów oksyfilnych jest znacznie niższa w porównaniu z innymi nowotworami tarczycy. W swoich badaniach nie stwierdził on wzmożonej ekspresji tego białka w żadnym badanym gruczolaku oksyfilnym i tylko w 10% raków oksyfilnych [8]. Niedziela i wsp., na podstawie analizy ekspresji galektyny 3 w chorobie guzkowej u dzieci, również nie rekomendują stosowania galektyny 3 jako pojedynczego markera w ocenie złośliwości zmian, z uwagi na możliwość wyników fałszywie dodatnich, szczególnie w przypadkach guzów tarczycy, które współistnieją z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto [9]. Przedstawiony w pracy pacjent z gruczolakiem oksyfilnym, mimo ujemnego miana przeciwciał przeciwtarczycowych, miał wzmożoną ekspresję galektyny 3 ze względu na obecność komórek Hürthle'a, które mogą być źródłem ekspresji tego markera. Guzy oksyfilne mogą występować sporadycznie i rodzinnie. U podłoża zmian leżą czynniki środowiskowe i genetyczne. Harach i wsp. [10] udowodnili, że wszyscy członkowie rodzin dotkniętych mutacją genu zmapowanego na chromosomie 19p13.2 mieli zmiany wieloguzkowe w obu płatach tarczycy, mimo klinicznej i hormonalnej eutyreozy. Zmiany te odpowiadały nowotworom z komórek Hürthle'a. Autorzy podkreślają, że rodzinna postać nowotworu oksyfilnego ujawnia się w bardzo młodym wieku i ma charakter zmian wielogniskowych o różnej morfologii zmian brodawkowatych [10]. Obraz cytologiczny uzyskany z biopsji tarczycy omawianego przypadku wspiera wspomniane wyżej obserwacje. Region 19p13.2 obejmuje grupę genów zaangażowanych w metabolizm mitochondrialny. Jednym z nich jest GRIM-19. Jego mutacja była pierwszą opisaną mutacją, której przypisywano rolę w patogenezie guzów oksyfilnych. Ostatnie badania Maximo i wsp. sugerują, że rzeczywiście GRIM-19 może uczestniczyć w powstawaniu guzów oksyfilnych tarczycy poprzez wpływ na metabolizm mitochondrialny i śmierć komórki, ale nie można go traktować jako genu – kandydata swoistego dla zmian oksyfilnych. W analizowanym przez niego materiale znanych rodzinnych przypadków nowotworów oksyfilnych nie zidentyfikował on żadnej mutacji w genie GRIM-19, potwierdził natomiast obecność mutacji somatycznej genu GRIM-19 w niektórych przypadkach sporadycznego raka oksyfilnego. Mutację germinatywną tego genu wykryto u wszystkich pacjentów

z wariantem oksyfilnym raka brodawkowatego. U jednego z pacjentów ze sporadyczną postacią oksyfilnego raka brodawkowatego wykryto również rearanżację ret/PTC1 [11]. Zidentyfikowanie mutacji w genie odpowiedzialnym za rodzinną postać nowotworów oksyfilnych daje szansę na wykonanie badań przesiewowych u członków rodzin z obciążonym wywiadem i wykrycie zmian jeszcze w stadium przedinwazyjnym. Jest to bardzo istotne, z uwagi na potencjalną możliwość progresji zmiany łagodnej w złośliwą. Wczesne rozpoznanie w fazie przedinwazyjnej pozwala na bardziej oszczędzający zabieg chirurgiczny i trwałe wyleczenie. Jakkolwiek niektórzy autorzy zalecają całkowitą tyreoidektomię już w przypadku rozpoznania guza o charakterze łagodnym, ze względu na wielogniskowość zmian oraz duże zagrożenie nawrotem i zezłośliwieniem [12]. Jenser i wsp. proponują bardziej oszczędzające postępowanie chirurgiczne, jakkolwiek potwierdzają zagrożenie progresją zmiany łagodnej guza oksyfilnego w złośliwą. W przypadku zmiany łagodnej wykonują całkowitą lobektomię po stronie guza wraz z usunięciem cieśni. Przy rozpoznaniu zmiany złośliwej (cechy makroskopowe bądź histologiczne), wykonywana jest całkowita tyreoidektomia z usunięciem centralnych węzłów chłonnych szyjnych [12]. Postępowanie takie zalecane jest również w polskich rekomendacjach diagnostyki i leczenia raka tarczycy [13]. Pierwszą oznaką nawrotu zmiany i jej zezłośliwienia mogą być przerzuty do węzłów chłonnych oraz odległych narządów. Przerzuty odległe są niewrażliwe na działanie ^{131}I , co ostatecznie pogarsza rokowanie. Sukces terapeutyczny leczenia chirurgicznego w tych potencjalnie złośliwych guzach jest możliwy tylko w przypadkach wczesnego i precyzyjnego rozpoznania. Prezentowany w niniejszej pracy pacjent spełniał te kryteria. Ponadto jest to najmłodszy chory dotąd opisany w literaturze, gdyż do chwili obecnej guz taki odnotowano u 12-letniej, okołopokwitaniowej dziewczynki [14]. U chłopca poniżej 10. roku życia z guzem tarczycy ryzyko nowotworu jest wysokie, szczególnie jeśli wywiad rodzinny jest obciążony w tym zakresie [15]. Ze względu na rodzinny charakter opisanego nowotworu, nieprzypadkowo duże nadzieje związane są z identyfikacją mutacji w linii germinatywnej, typowej dla rodzinnych postaci nowotworów oksyfilnych. U opisanego chłopca zasadne jest zatem leczenie ablacyjne radiojodem resztek pozostawionej tarczycy, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo rozwoju raka oksyfilnego w przyszłości.

Wniosek

Obecność raka oksyfilnego u osoby dorosłej powinna skłonić do rodzinnych badań przesiewowych, tak aby wykryć ewentualne ognisko nowotworu jeszcze na etapie przedinwazyjnym.

Piśmiennictwo

1. Katoh R, Harach HR, Williams ED. Solitary, multiple and familial oxyphil tumours of the thyroid gland. *J Pathol* 1998; 186: 292-9.
2. Niedziela M. Choroba guzkowa tarczycy u dzieci i młodzieży w regionie wielkopolskim – analiza klinicznych i genetycznych czynników występowania nowotworu. Rozprawa habilitacyjna. Dział Wydawnictwo

- Uczelnianych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2002.
3. Hedinger C, Sobin LH. Histological Typing of Thyroid Tumours. International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Geneva; WHO, 1988.
 4. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg* 1983; 118: 529-32.
 5. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 550-60.
 6. Bondeson L, Bondeson A-G, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid. *Ann Surg* 1981; 194: 677-80.
 7. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118: 1131-8.
 8. Volante M, Bozzalla-Cassione F, DePompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Papotti M. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virchows Arch* 2004; 445: 183-8.
 9. Niedziela M, Maceluch J, Korman E. Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol & Metab* 2002; 87: 4411-5.
 10. Harach HR, Lesueur F, Amati P, et al. Histology of familial thyroid tumours linked to gene mapping to chromosome 19p13.2. *J Pathol* 1999; 189: 387-93.
 11. Maximo V, Botelho T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005; 23: 1892-8.
 12. Janser JC, Pusel J, Rodier JF, Navarrete E, Rodier D. Hurthle cell tumor of the thyroid gland. Analysis of a series of 33 cases. *J Chir* 1989; 126: 619-24.
 13. 2001 Polish guidelines [Diagnosis and treatment of malignant thyroid neoplasms. Recommendations of the Scientific Committee of the 2nd Scientific Conference „Thyroid carcinoma 2000”]. *Wiad Lek* 45 (Suppl. 1): 443-61.
 14. Bremer AA, Feldman BJ, Iezza G, Clark OH, Rosenthal SM. Report of a hürthle cell neoplasm in a peripubertal girl. *Thyroid* 2007; 17: 175-8.
 15. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Marek Niedziela**, prof. UM
Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego
II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel. +48 61 848 02 91, 849 14 81
faks +48 61 848 02 91
e-mail: mniedzie@ump.edu.pl