

# AUTOIMUNSKJE BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE: *IN VIVO* DIJAGNOSTIKA

Snežana T. Živančević-Simonović<sup>1</sup>, Aleksandar Lj. Đukić<sup>1</sup>, Milovan D. Matović<sup>1</sup> i Ljiljana A. Dimitrijević<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, Kragujevac, <sup>2</sup>Institut za imunologiju i virusologiju „Torlak“, Beograd

## AUTOIMMUNE THYROID DISEASES: *IN VIVO* DIAGNOSTICS

Snezana T. Zivancevic-Simonovic<sup>1</sup>, Aleksandar L. Djukic<sup>1</sup>, Milovan D. Matovic<sup>1</sup> i Ljiljana A. Dimitrijevic<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathophysiology, School of Medicine, University of Kragujevac, <sup>2</sup>Institute of Immunology and Virology, Torlak, Belgrade, Serbia and Montenegro

Primljen/Received: 17. 02. 2004.

Prihvaćen/Accepted: 26. 03. 2004.

### ABSTRACT

Autoimmune thyroid disease, Graves disease and Hashimoto thyroiditis, cause changing in morphology and function of the thyroid tissue. Graves disease is characterized by an increased synthesis and release of thyroid hormones (hyperthyrosis). Hashimoto thyroiditis is characterized by the destruction and regeneration of thyroid follicles, which are clinacally expressed by symptoms of hypothyrosis. Less frequently, Hashimoto thyroiditis is expressed by transient thyrototoxicosis (if the destruction of the thyroid gland tissue is extremely emphasized). In order to examine thyroid morphology and function, there are numerous *in vivo* diagnostic methods. Ultrasonography enables the examination of the fine structure and vascularization of the thyroid gland, and nuclear medicine methods reflect the function of the thyroid tissue. Radioactive iodine uptake is useful in assessment of the ability of thyrocytes to uptake iodide, and scintigraphy gives the morpho-functional picture of the thyroid gland. Scintigraphy of orbital tissue gives the insight of orbital accumulation of the activated leucocytes. Although modern imaging methods (positron emission tomography, computed tomography and magnetic resonance imaging) are very useful in assessment of nodular changes in the thyroid gland and retrosternal goiter, these techniques are not widely applied in diagnostic procedures of autoimmune thyroid diseases. In this study we reviewed *in vivo* diagnostic methods used in the examination of Graves disease and Hashimoto thyroiditis, we considered their significance in the investigation of pathological process in the thyroid gland and we noticed the factors which could influence the results of morphological and functional investigations of the thyroid gland.

**Keywords:** Graves disease, Hashimoto thyroiditis, ultrasonography, scintigraphy, radioactive iodine uptake, diagnostics

**List of abbreviations:** CDFI – Color Doppler Flow Imaging, CT – computed tomography, FDG – fluoro-deoxy-glucose, MRI –Magnet Resonance Imaging, NIS –sodium iodide simpporter, PET – positron emission tomography, Tc – technetium, TPO – thyroid peroxidase, TSH – thyrostimulating hormone, TSHR – thyrostimulating hormone receptor

### UVOD

Autoimunske bolesti štitaste žlezde, Gravesova bolest i Hashimoto tireoiditis, nastaju usled aktivacije autoimunskog procesa usmerenog prema antigenima tireocita (1-4). Pri tom kod obolelih od Gravesove bolesti dolazi do prekomerne stimulacije tireoidnih ćelija, sa povećanim stvaranjem i oslobađanjem tireoidnih hormona koji prouzrokuju nastanak tireotoksikoze, a kod obolelih od hroničnog autoimunskog (Hashimoto) tireoiditisa do manje ili više intenzivnog zapaljenjskog procesa u štitastoj žlezdi, koji konačno prouzrokuje nastanak hipotireoze. U nekim slučajevima, u ranoj fazi autoimunskog tireoiditisa, usled prekomernog oslobađanja tireoidnih hormona iz razorenih tireocita može da se javi prolazna tireotoksikoza. Ovaj oblik se označava kao nemi (engl. silent) ili bezbolni tireoiditis, a njegov naziv ističe razliku ovog prolaznog autoimunskog tireoiditisa od subakutnog (de Quervainovog) virusnog zapaljenja štitaste žlezde (4). Kada se bezbolni ti-

### SAŽETAK

Autoimunske bolesti štitaste žlezde, Gravesova bolest i Hashimoto tireoiditis, prouzrokuju promenu strukture i funkcije tireoidnog tkiva. Grave-sovu bolest karakteriše povećana sinteza i oslobađanje tireoidnih hormona (hipertireoza), a Hashimoto tireoiditis destrukcija i regeneracija tireoidnih folikula, koje se klinički ispoljavaju simptomima hipotireoze, a ako je destrukcija tkiva štitaste žlezde veoma izražena, privremeno mogu da se jave i simptomi tireotoksikoze. Da bi se ispitala struktura i funkcija tireoidnog tkiva primenjuju se brojne *in vivo* dijagnostičke metode. Ultrasonografija daje uvid u finu strukturu i vaskularizaciju štitaste žlezde, a metode nuklearne medicine odslikavaju funkciju tireoidnog tkiva. Testom fiksacije radioaktivnog joda procenjuje se sposobnost tireocita da preuzmu jodid, a scintigrafijom se dobija morfofunkcijska slika štitaste žlezde. Scintigrafijom orbite kod obolelih od Gravesove bolesti ispituje se stepen infiltracije orbitalnog tkiva aktivisanim leukocitima. Iako su savremene imaging metode (pozitronska emisiona tomografija, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca) veoma korisne u ispitivanju nodoznih promena u štitastoj žlezdi i substernalne strume, te metode nisu značajnije zastupljene u dijagnostici autoimunskih tireoidnih bolesti. U ovom radu su prikazane *in vivo* dijagnostičke metode koje se koriste u dijagnostici Gravesove bolesti i Hashimoto tireoiditisa, njihov značaj u ispitivanju patološkog procesa u štitastoj žlezdi i faktori koji svojim dejstvom mogu da utiču na rezultate ispitivanja.

**KLjučne reči:** Gravesova bolest, Hashimoto tireoiditis, ultrasonografija, scintigrafija, test fiksacije radioaktivnog joda, dijagnostika.

**Skrćenice:** CDFI – kolor Doppler (engl. Color Doppler Flow Imaging), CT – kompjuterizovana tomografija, FDG – fluorodeoksi glukoza, MRI – magnetna rezonanca (engl. Magnet Resonance Imaging), NIS – natrijum-jodidni simpporter (engl. sodium iodide simpporter), PET – pozitronska emisiona tomografija, Tc – tehnecijum, TPO – tireoidna peroksidaza, TSH – tireostimulišući hormon, TSHR – receptor za TSH

reoiditis javi kod žena posle porođaja, on se označava kao postpartalni tireoiditis (4). S obzirom na to da ispoljavaju autoimunskih bolesti štitaste žlezde može da bude veoma raznovrsno i da klinička slika u trenutku ispitivanja ima karakteristike hipertireoze, hipotireoze ili nepromenjene funkcije štitaste žlezde, u diferencijalnoj dijagnozi ovih bolesti koriste se brojne *in vitro* i *in vivo* metode. *In vitro* dijagnostičkim metodama može se utvrditi poremećaj tireoidne funkcije i potvrditi autoimunska patogeneza bolesti (5), a *in vivo* procedurama ispitati morfofunkcijske karakteristike štitaste žlezde (6).

Gravesovu bolest (difuznu toksičnu strumu) prvi je opisao engleski lekar Parry 1825. godine (7), a ime je dobila po irskom lekaru Robertu Gravesu koji je 1835. godine prikazao tri žene obolele od ove bolesti (8). Gravesovu bolest karakteriše hipertireoza, difuzna struma, oftalmo-patija (kod oko 50% obolelih), dermatopatija (kod 1-2%

obolelih) (9). Klinička slika bolesti može da bude heterogena i čak atipična, posebno kod starijih osoba.

Pošto je Hashimoto 1912. godine opisao četiri žene kod kojih je tireoidna žlezda bila uvećana, a njena građa podsećala na limfoidno tkivo (struma lymphomatosa) (10), bolest je po njemu i dobila ime (Hashimoto disease). Kasnije je pokazano da u patogenezi bolesti ključnu ulogu ima autoimunski proces i da su u serumu obolelih prisutna antitireoidna antitela (11). Hronični autoimunski tireoiditis manifestuje se pojavom strume i/ili hipotireoze (4), a nekad u početku bolesti može da se detektuje prolazna tireotoksikoza.

Pri pregledu bolesnika, palpacijom vrata se procenjuje veličina i morfologija štitaste žlezde. Kod obolelih od Gravesove bolesti štitasta žlezda je difuzno uvećana (može biti izražen piramidalni lobus) i nešto je mekše konzistencije (zbog hipertrofičnih tireoidnih folikula). Palpacijom predela vrata kod osoba sa Hashimoto tireoiditisom uočava se (diferencira se) difuzno uvećana štitasta žlezda, njena konzistencija je čvršća (engl. firm) a površina često nepravilna (4). Kod oko 13% obolelih, posebno kod starijih osoba, izražena fibroza prouzrokuje nastanak uvećane i tvrde žlezde koja može da podseća na maligno izmenjeno žlezdano tkivo (12). Iako jednostavna, palpacija je veoma neprecizna metoda u proceni veličine (13) i morfologije žlezde (14). Da bi se preciznije odredila veličina i morfologija štitaste žlezde, primenjuje se nekoliko *imaging* metoda: ultrasonografija, scintigrafija, pozitronska emisiona tomografija (PET), kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) (engl. Magnet Resonance Imaging).

## ULTRASONOGRAFIJA

Na značaj ultrazvuka u biologiji ukazao je 1790. godine Lazzaro Spalanzani (15) koji je na osnovu svojih eksperimenata zaključio da »slepi miš vidi ušima«. Jamakava i Naito su 1965. godine prvi načinili ultrasonografski pregled štitaste žlezde. Emitovani ultrazvučni talasi se prostiru kroz prostor, delom apsorbuju, a delom lome i odbijaju od prepreka (refleksija) i na taj način daju informacije o kvalitetu prepreka, što je u osnovi dijagnostičke primene ultrazvuka u medicini. Do refleksije ultrazvuka u organizmu dolazi na granici između dve sredine, a zavisi od njihovih karakteristika (gustina tkiva). Gustina je najmanja za gasove, vodu i masno tkivo, a najveća je za čvrsta tkiva (kosti), dok meka tkiva imaju dosta sličnu gustinu (16). Ukoliko se reflektujuća površina kreće, pored refleksije ultrazvučnog talasa nastaje i promena njegove frekvencije, što je poznato kao Doplerov efekat (Doppler) koji se koristi za praćenje brzine kretanja krvi (Dopler-sonografija) (17-24).

Zbog dostupnosti, male cene ultrazvučnog pregleda, neznatne nelagodnosti zbog položaja pri pregledu (hiperekstenzije vrata) i odsustva štetnih efekata (koliko je poznato, na osnovu dosadašnjeg korišćenja), sonografija je na jednom od prvih mesta tokom dijagnostičkih postupaka vezanih za bolesti štitaste žlezde. Tokom ultrazvučnog pregleda dobijaju se sledeće dijagnostičke informacije o štitastoj žlezdi: anatomska lokalizacija, oblik, veličina, ultrazvučna struktura i prokrvljenost tkiva, te promene u su-

sednim anatomskim lokalitetima (pre svega stanje regionalnih limfnih nodusa) (25-27).

Promene u anatomskoj lokalizaciji imaju najveći značaj u otkrivanju anatomskih varijeteta i razvojnih anomalija štitaste žlezde (posebno kada se kombinuju sa metodama vizualizacije u nuklearnoj medicini) (28, 29). Promene u obliku i veličini štitaste žlezde sreću se tokom patoloških procesa koji imaju difuzni i/ili pak nodozni karakter. Na poprečnom preseku lobusi štitaste žlezde imaju oblik trouglova koji su spojeni tkivnim mostom (koji odgovara istmusu), a na uzdužnom preseku lobusi imaju elipsoidan (vretenast) oblik. Prosečna dužina lobusa je 4 do 6 cm, širina 2 do 2,5 cm, a debljine 1 do 2 cm. Istmus ima prosečnu dužinu od 2 cm, širinu 1 do 1,5 cm, a debljinu do 0,5 cm. Primenom elipsoidnog metoda iz formule (dužina x širina x debljina x /6) ili prema Pankovu (uzimanjem u obzir dužine, širine i debljine desnog i levog režnja) može se izračunati zapremina i masa štitaste žlezde, što je posebno važno pri izračunavanju doze joda 131 za terapiju Gravesove bolesti. Analiza ultrazvučne strukture štitaste žlezde pruža veoma dragocene podatke koji mogu biti iskorisćeni tokom dijagnostičkog postupka. Dominantna refleksija ultrazvučnog talasa u tkivu štitaste žlezde nastaje na granici između koloidne tečnosti i solidnog tkiva. Normalna štitasta žlezda ima homogeno, izoehogenu strukturu. Što su folikuli ispunjeni koloidom veći, reflektuju se ultrazvučni talasi koji imaju veću amplitudu i veću gustinu (ultrazvučna slika hiperehogenosti). I suprotno, svi patološki procesi koji imaju za posledicu uvećanje udele solidnog tkiva (ćelija) u odnosu na količinu koloida (npr. infiltracija inflamatornih ćelija) imaju za posledicu pojave hipoehogene ultrazvučne slike (30-32).

Analiza Color Doppler Flow Imaging-a (CDFI) pruža nam uvid u stepen i oblik vaskularizacije štitaste žlezde. Prihvaćeno je da postoje četiri stepena vaskularizacije tkiva štitaste žlezde (19), odnosno četiri karakteristična obrasca. Obrazac 0 podrazumeva protok krvi ograničen na periferne arterije štitaste žlezde, dok je protok unutar parenhima tiroideje odsutan. Opšte je prihvaćeno da je ovakav nalaz normalan. Obrazac I karakteriše umereno povišen protok u parenhimu štitaste žlezde. Obrazac II jasno pojačan protok kroz tkivo štitaste žlezde sa difuznom, homogenom distribucijom signala. Obrazac III izuzetno pojačan signal sa homogenom distribucijom unutar tkiva štitaste žlezde. Ovakav signal predstavlja osnovu entiteta «tiroidni pakao» (engl. thyroid inferno).

Kod obolelih od Gravesove bolesti (slika 1.) štitasta žlezda je obično difuzno uvećana, njena ultrazvučna struktura je nehomogena, pretežno hipoehogena ili hipo/izoehogena (kod 70-90% ispitanika). U zavisnosti od trajanja bolesti i vrste terapije, ultrazvučna struktura može da bude i normoehogena, hipoehogena ili mešane ehogenosti (33, 34). Primenom dugotrajne tireosupresivne terapije može doći do pojave cističnih promena (ređe formiranja pseudonodusa i nodusa štitaste žlezde), dok nakon primene terapijske doze radioaktivnog joda 131 obično dolazi do smanjenja veličine štitaste žlezde (35, 16). Stepem vaskularizacije tkiva štitaste žlezde u Gravesovoj bolesti je pojačan (obrasci II i III), dok se po ulasku u remisiju stepen vaskularizacije smanjuje (36, 37).

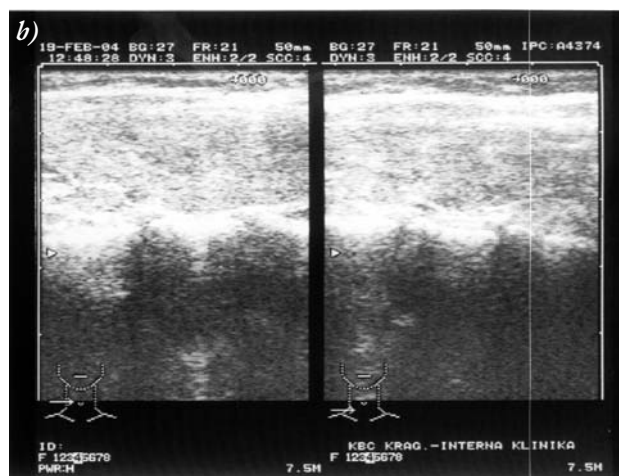


**Slika 1.** Morbus Graves - transvezalni presek štitaste žlezde. Na slici je prikazana difuzno uvećana (gr. III) štitasta žlezda sa uvećanim istmusom, desni lobus većeg volumena. Ultrazvučna struktura tkiva je nehomogena, pretežno hipo/izoehogena, tako da se stiče utisak brojnih „pseudonodusa“. Ne registruju se jasno izdvojene nodozne promene.

Kod osoba sa Hashimoto tireoiditisom (slika 2.) štitasta žlezda je u ranim fazama bolesti obično difuzno uvećana (38), njena ultrazvučna struktura je nehomogena, pretežno hipoehogena (kod 18-77% obolelih) (39, 40), ali ovaj nalaz nije specifičan. Sa razvojem bolesti i pojavom fibroze tkiva, ultrazvučna slika se može promeniti. U ultrazvučnoj slici javlja se fibrozna komponenta (tipa punkti-formnih fibroza ili fibroznih traka), tako da se mogu formirati pseudonodusi (41). Zbog neravnih ivica, žlezda se teže diferencira od okolnih struktura, a fibrozne strukture se prikazuju kao hiperehogene trake (fibrozna septa) (42, 34). U početku bolesti registruje se pojačan stepen vaskularizacije tkiva (obično obrazac II, ređe III), a kasnije on postaje normalan (obrazac 0).

Tokom ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde, diferencijalno dijagnostički, treba voditi računa o subakutnom (De Quervenov) tireoiditisu, atrofičnom tireoiditisu i hroničnom fibrozirajućem tireoiditisu (Riedel). U subakutnom tireoiditisu obično postoji asimetrično uvećanje štitaste žlezde, ultrazvučna struktura tkiva je nehomogena, sa pojavom hipoehogenih (migratornih) polja koja imaju pojačan stepen vaskularizacije i koja su osetljiva na pritisak sonde. U patoanatomskoj osnovi ovih hipoehogenih polja stoji inflamatorni infiltrat (43). Atrofični tireoiditis karakteriše se normalnom ili smanjenom veličinom štitaste žlezde koja ima očuvan oblik. Ultrazvučna struktura tkiva je nehomogena, obično hipo/izoehogena, a stepen vaskularizacije tkiva je normalan. Hronični fibrozni tireoiditis (Riedel-ova struma) ima u osnovi difuzno uvećanu štitastu žlezdu, nehomogene ultrazvučne strukture (u rasponu od hipoehogene do hiperehogene).

Pored tipičnih, postoje i atipični oblici autoimunskih bolesti štitaste žlezde, koji daju izmenjenu sliku na ultrazvučnom pregledu, kao i drugim dijagnostičkim procedurama (na primer, kod 3% obolelih Gravesova bolest nastaje u polinodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi (44). Pored brojnih prednosti ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde (visoka rezolucija i mogućnost vizualizacije protoka krvi), nemogućnost procene funkcije strukturno izmenjenog tireoidnog tkiva iziskuje primenu drugih, komplementarnih, *imaging* procedura.



**Slika 2.** Thyreoiditis chronica Hashimoto: a) transvezalni presek b) longitudinalni preseki kroz desni i levi lobus. Registruje se difuzno uvećana štitasta žlezda gr. Ib, istmus je normalne debljine. Ultrazvučna struktura tkiva je izuzetno nehomogena, pretežno hipo/izoehogena, sa brojnim, mestimično slivenim, mestimično pojedinačnim hipoehogenim poljima. Prisutna je izražena fibrozna komponenta tipa punkti-formnih fibroza i fibroznih traka. Izražen fenomen pseudonodulacija, ali se ne registruju jasno izdvojene nodozne promene.

## METODE NUKLEARNE MEDICINE

Metodama nuklearne medicine, testom fiksacije radioaktivnog joda i scintigrafijom štitaste žlezde, mogu se dobiti dragocene informacije o funkciji tireoidnog tkiva. Obe metode se zasnivaju na sposobnosti tireocita da koncentrišu jodid do vrednosti koje su 20-40 puta veće od njegove koncentracije u plazmi (45). U fiziološkim uslovima u organizmu se nalazi oko 445 $\mu$ g neorganskog joda (75 $\mu$ g konstantnog i 370 $\mu$ g joda unetog hranom), a od toga se u štitastoj žlezdi nalazi oko 85 $\mu$ g (19%).

## TEST FIKSACIJE RADIOAKTIVNOG JODA

S obzirom na to da se deo joda koji je unet u organizam preuzima aktivnošću tireocita, fiksacija joda predstavlja deo (proporciju) jodidnog pula koji je preuzet u štitastoj žlezdi. Smatra se da je era kliničke nuklearne medicine otpočela 1940. godine kada je Hamilton Geigerovim brojačom izmerio fiksaciju radioaktivnog joda u tireoidnoj žlezdi (46). Za procenu funkcijske aktivnosti tireocita 1950. godine uveden je test 24-časovne fiksacije radioaktivnog joda (47). Iako se pertehnetat ne organifikuje, on se na membrani tireocita preuzima identičnim mehanizmom

kao i jodid i zato se može koristiti u testu fiksacije (10 ili 20 minuta posle i.v. aplikacije  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata). Pokazana je dobra korelacija fiksacije radioaktivnog joda i pertehnetata (48), osim kod obolelih od Hashimoto tireoiditisa, kod kojih nekad može biti smanjena fiksacija joda, ali ne i tehnecijum pertehnetata (48).

Fiksacija radioaktivnog joda normalno iznosi 8-20% (posle 3 časa), odnosno 25-45% (24 časa od peroralnog unosa joda), a fiziološke varijacije posledica su razlika u veličini jodidnog pula kod zdravih osoba. Iako unos malih i srednjih doza jodida ne utiče na preuzimanje simultano aplikovanog  $^{131}\text{I}$  u štitastoj žlezdi (49), ako se unos jodida poveća, oni inhibišu aktivnost mRNK za tireoidnu peroksidazu (TPO) i natrijum jodidni simporter (NIS), usled čega se organsko vezivanje jodida smanjuje, što predstavlja akutni Wolff-Chaikoffljev efekat (50). Dugotrajni prekomerni unos jodida, praćen povećanjem njihove koncentracije u serumu (100 do 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) prouzrokuje gubitak Wolff-Chaikoffljevog efekta (engl. escape from the Wolff-Chaikoff effect) i povećanje organifikacije joda.

Test fiksacije radioaktivnog joda (3 ili 24 časa od peroralnog unosa) može da razluči Gravesovu bolest od bezbolnog subakutnog tireoiditisa. Osim toga, test fiksacije neophodan je radi procene veličine terapijske doze  $^{131}\text{I}$ . Usled hiperfunkcije tireocita, kod Gravesove bolesti povećano je preuzimanje jodida u štitastoj žlezdi i vrednosti testa fiksacije, a kod subakutnog tireoiditisa inflamatorni proces u štitastoj žlezdi onemogućava preuzimanje jodida, te je fiksacija veoma smanjena. U dijagnozi Hashimoto tireoiditisa test fiksacije radioaktivnog joda ima manji značaj, zato što je preuzimanje jodida u štitastoj žlezdi može biti normalno, povećano (4) ili smanjeno (51), što zavisi od faze bolesti. Ako se javi prolazna tireotoksikoza, u kojoj se isprazne rezerve sintetisanih hormona, oslobođeni tireoidni hormoni inhibišu sekreciju TSH, te je vrednost testa fiksacije smanjena. Kada prestane dejstvo viška oslobođenih tireoidnih hormona na sekreciju TSH, a rezerve hormona su ispražnjene, povećava se preuzimanje jodida i test fiksacije može imati normalne ili povećane vrednosti. Iz istog razloga se u subkliničkoj fazi Hashimoto tireoiditisa, pod dejstvom povećane koncentracije TSH, povećava fiksacija jodida. U fazi hipotireoze koja je prouzrokovana insuficijencijom štitaste žlezde (dugotrajnim inflamatornim i fibroznim procesom) vrednost testa fiksacije je smanjena.

Na test fiksacije radioaktivnog joda utiču brojni faktori, što treba imati u vidu pri tumačenju dobijenih rezultata. Osim kod Gravesove bolesti, povećana sinteza tireoidnih hormona praćena povećanjem vrednosti testa fiksacije javlja se u fazi oporavka žlezde posle supresije (prekida tireosupresivne terapije, posle prolaznog ili subakutnog tireoiditisa i supresije tireoidne funkcije egzogenim unosom hormona), što se označava kao »rebound« efekat. Vrednosti testa fiksacije povećane su i kod osoba sa nedovoljnim unosom jodida (hranom ili vodom) i kod gubitka tireoidnih hormona (nefrotski sindrom, hronične dijareje). Fiksacija radioaktivnog joda smanjena je usled primene lekova koji inhibišu aktivnost tireocita, pri prekomernom unosu tireoidnih hormona (*thyrotoxicosis factitia*), kod bolesti koje utiču na skladištenje hormona u tireoidnim foli-

kulima i prekomernog unosa jodida (organskih boja koje se koriste kao kontrastna sredstva, antiaritmika amiodarona, narodnih lekova koji sadrže zelene orahe).

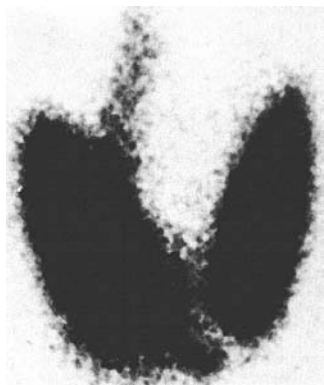
### SCINTIGRAFIJA ŠTITASTE ŽLEZDE

Dok se fiksacijom radioaktivnog joda u štitastoj žlezdi njena funkcija procenjuje na osnovu broja impulsa (kvantitativno), scintigrafijom se prikazuje distribucija radioobeleživača u žlezdi i intenzitet njegove akumulacije, što daje vizuelni prikaz (sliku) funkcijske aktivnosti tireocita koji se registruje gama scintilacionom kamerom. Scintigram stoga u sebi objedinjuje funkcijske i morfološke (strukturne) karakteristike štitaste žlezde (morfologiju koja je zasnovana na funkciji). Zato što je preuzimanje radioobeleživača zavisno od aktivnosti natrijum-jodidnog simportera, za scintigrafiju štitaste žlezde koriste se izotopi joda ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) i  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat. Fizičke karakteristike izotopa i dostupnost centrima za nuklearnu medicinu određuju njihovu zastupljenost u ispitivanju štitaste žlezde. Kao čist gama emiter sa energetske pikom od 159 keV i poluživotom od 13 sati  $^{123}\text{I}$  je najbolji obeleživač za scintigrafiju štitaste žlezde. Apsoorbovana doza pri primeni  $^{123}\text{I}$  u žlezdi iznosi samo 1% od doze koja se apsorbuje pri scintigrafiji sa  $^{131}\text{I}$ . Međutim, kao ciklotronski produkt  $^{123}\text{I}$  je znatno skuplji od drugih obeleživača, a njegov poluživot dodatno otežava primenu u centrima koji su udaljeni od mesta proizvodnje. Drugi izotop joda koji se koristi za scintigrafiju štitaste žlezde,  $^{131}\text{I}$ , pored gama zračenja (364 keV) emituje i beta zračenje, što mnogostruko povećava apsorbovanu dozu, ali istovremeno omogućava njegovu primenu i terapiji Gravesove bolesti. I poluživot  $^{131}\text{I}$  koji iznosi 8 dana doprinosi velikoj apsorbovanoj dozi u štitastoj žlezdi. Iako se ne organifikuje, tehnecijum  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat (produkt molibdenskog generatora, poluvreme raspada 6 sati, fotopik 140 keV) se preuzima identičnim mehanizmom kao i izotopi joda i njegova primena omogućava dobijanje odličnih scintigrama štitaste žlezde. Kao čist gama emiter sa poluživotom od 6 sati, koji je dostupan i u poređenju sa izotopima joda nije skup,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetat veoma je zastupljen u ispitivanju morfologije i funkcije štitaste žlezde.

Zbog prekomerne stimulacije tireocita antiTSHR antitelima kod obolelih od Gravesove bolesti na scintigramima se uočava uvećana štitasta žlezda sa homogenom akumulacijom radioobeleživača. Osim difuzne homogene akumulacije, izražen je piramidalni lobus (51). Pored difuzne i homogene akumulacije radioobeleživača u uvećanoj štitastoj žlezdi, što je tipičan nalaz na scintigramu obolelih od Gravesove bolesti (slika 3), mrljasta akumulacija sa toplim i fotopeničnim područjima karakteriše Gravesovu bolest u prethodno razvijenoj polinodoznoj strumi, a kod 2.7% obolelih od Gravesove bolesti postoje nodusi (što se označava kao Marine-Leinhardtov sindrom) (slika 4).

Scintigrafijom se kod osoba sa Hashimoto tireoiditisom vizualizuje struma sa nejednakom akumulacijom radioobeleživača (52) (slika 5). Zbog regeneracije tireoidnih folikula, koja je karakteristična za Hashimoto tireoiditis, i zbog toga što se tireoidni folikuli razlikuju u sposobnosti odgovora na povećanu koncentraciju TSH, na scintigramu se uočava neravnomerna (mrljasta) distribucija radio-

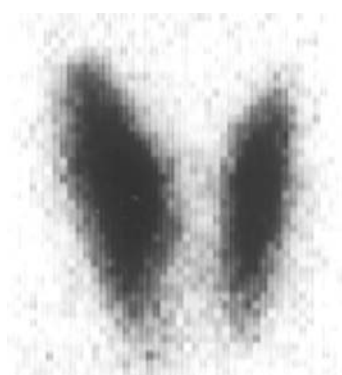
obeleživača sa poljima povećane akumulacije (u kojima se nalaze folikuli koji odgovaraju na TSH) i poljima smanjene akumulacije (zato što folikuli ne odgovaraju na TSH stimulaciju) (slika 6), a vremenom se razvija polinodozna struma.



**Slika 3.** Scintigram tireoidne žlezde kod pacijenta sa Gravesovom bolešću. Oba tireoidna lobusa su znatno uvećanih dimenzija, istmus je zadebljao, a prikazuje se i piramidalni lobus.



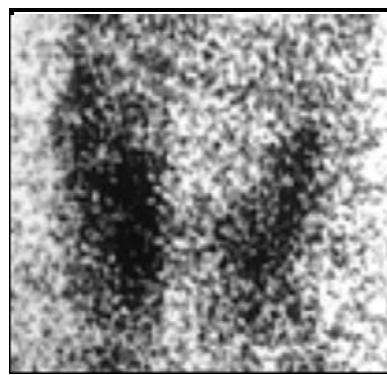
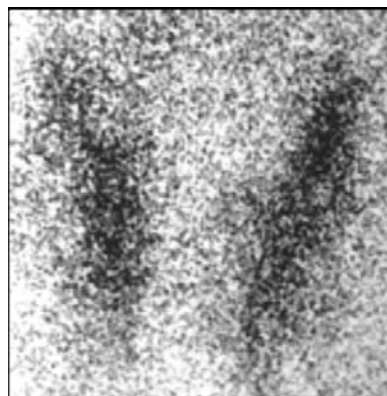
**Slika 4.** Scintigram tireoidne žlezde kod pacijenta sa Gravesovom bolešću i afunkcionalnim nodusom u desnom tireoidnom lobusu (Marine-Leinhardtov sindrom).



**Slika 5.** Scintigram tireoidne žlezde kod pacijenta sa Hashimoto tireoiditisom u ranoj fazi bolesti. Uvećana tireoidna žlezda intenzivno akumulira radioobeleživača, čija distribucija je difuzno lako neravnomerna.

Scintigrafija štitaste žlezde koristi se veoma dugo i njeno mesto u ispitivanju morfofunkcijskih poremećaja u štitastoj žlezdi vremenom se menjalo. Zato što se u odsustvu palpabilnih nodusa drugim metodama, pre svega *in vitro* dijagnostikom, može proceniti funkcija žlezde i detektovati prisustvo antiTSHR antitela, scintigrafija štitaste žlezde se ne koristi u dijagnostici difuzne strume koja karakteriše Gravesovu bolest. U jednoj studiji je još 1987. godine pokazano da scintigrafsko ispitivanje štitaste žle-

zde nije neophodno primeniti kod 45% ispitanika (53). Iako su tireoidni scintigrami decenijama korišćeni za procenu volumena štitaste žlezde, u poređenju sa drugim tehnikama (pre svega sa ultrazvukom), manje su tačni (54, 55) i danas se ne preporučuju.



**Slika 6.** Scintigram tireoidne žlezde kod pacijenta sa Hashimoto tireoiditisom u kasnijoj fazi bolesti. Uvećana tireoidna žlezda oslabljeno akumulira radioobeleživača, čija distribucija je veoma neravnomerna.

## SINTIGRAFIJA ORBITE

Pored scintigrafije štitaste žlezde, kod obolelih od Gravesove bolesti sa izraženom oftalmopatijom primenjuje se i scintigrafija orbite. Osnov za scintigrafsku vizualizaciju orbitopatije predstavlja prisustvo aktivisanih leukocita u orbitalnom tkivu s obzirom na to da aktivisani leukociti ispoljavaju receptore za somatostatin i da se za njih specifično vezuju radioobeleženi somatostatinski analozi. Orbitalna Gravesova bolest (tireoidna orbitopatija) može se vizualizovati scintigrafijom sa oktrotidom [ $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe1}$ ] (56, 57) ili pentetidom (58) obeleženim indijumom 111 ili sa ligandom P829 koji se vezuje za somatostatinske receptore a obeležen je tehnećijumom 99m (59). Dostupnost radioobeleživača, mala cena, bolji kvalitet scintigrama (zbog veće energije  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  u odnosu na  $^{111}\text{In}$ ), manja apsorbovana doza i kraći protokol akvizicije prednost daje scintigrafiji sa  $^{99\text{m}}\text{Tc-P829}$  u odnosu na  $^{111}\text{In}$ -obeležene analoge somatostatina.

## POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA, MAGNETNA REZONANCA

Metabolizam glikoze u tkivu koje se ispituje osnov je za korišćenje  $^{18}\text{FDG-PET}$  tehnike (60, 61). U pogledu morfologije, slike tireoideje kod vizualizacije PET metodom odgovaraju UZ nalazima velike rezolucije i daju bolje anatomske detalje od scintigrama sa  $^{131}\text{I}$ . Tako, na primer, ho-

mogena distribucija obeleživača na scintigramu sa I31I, zbog povećane prostorne rezolucije, na PET nalazu može da se prikaže kao nehomogena (62). S obzirom na to da se doza radioaktivnog joda izračunava uz pretpostavku da je distribucija radioaktivnog joda u žlezdi homogena, podatak o nehomogenosti je veoma važan zato što nehomogena akumulacija radioaktivnog joda može da utiče na ishod terapije Gravesove bolesti.

Iako omogućavaju trodimenzionalnu vizualizaciju visoke rezolucije, osim u anatomotopografskoj evaluaciji substernalne strume CT i MR nemaju prednosti nad ultrasonografijom.

## ZAKLJUČAK

S obzirom na to da autoimunske bolesti štitaste žlezde, Gravesova bolest i Hashimoto tireoiditis, mogu da prouzrokuju promenu tireoidne funkcije (tireotoksikozu ili hipotireozu) i strukture (hiperplaziju, destrukciju i regeneraciju folikula), primena brojnih *in vitro* i *in vivo* dijagnostičkih metoda neophodna je da bi se postavila dijagnoza bolesti. U ovom radu su prikazane *in vivo* dijagnostičke metode, koje omogućavaju ispitivanje strukture (ultrazvuk, CT, MRI) i funkcije (test fiksacije radioaktivnog joda, scintigrafija) tireoidnog tkiva. Iako su *in vivo* dijagnostičke metode prikazane izdvojeno, njihovi rezultati se analiziraju zajedno sa rezultatima *in vitro* testova (koncentracije tireoidnih hormona i prisustva autoantitela na tireoidne antigene u krvi ispitanika). Tek objedinjena analiza svih dijagnostičkih postupaka pruža jasan uvid u prirodu patološkog procesa u štitastoj žlezdi.

## LITERATURA

- Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. J Clin Invest 2001; 108: 1253-9.
- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaime JC, McLachlan SM. The thyrotropin receptor: interaction with thyrotropin and autoantibodies. Endocr Rev 1998; 19: 673-716.
- McLachlan SM, McGregor A, Rees Smith B, Hall R. Thyroid-autoantibody synthesis by Hashimoto thyroid lymphocytes. Lancet 1979; 1: 162-3.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335: 99-107.
- Živančević-Simonović S, Đukic A, Matović M, Dimitrijević Lj. Autoimunske bolesti štitaste žlezde: *in vitro* dijagnostika. Medicus 2003; 4: 23-30.
- Clarke SEM, Rankin SC. The thyroid gland. Imaging 2002; 14: 103-14.
- Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. In: Collected Work. Vol 1. Underwood, 1825: 478.
- Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid. Lond Med Surg J 1835; 7: 515-23.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ 2003; 168: 575-85.
- Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219-48.
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956; 2: 820-1.
- Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol 1974; 5: 161-70.
- Jarlov AE, Hegedüs L, Gjørup T, Hansen JE. Accuracy of the clinical assessment of thyroid size. Dan Med Bull 1991; 38: 87-9.
- Jarlov AE, Nygaard B, Hegedüs L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. Thyroid 1998; 8: 393-8.
- Lukač I. Ultrasonografija. U: Borota R, Stefanović Lj, ur. Nuklearna medicina. Novi Sad, Medicinski fakultet, 1992: 245-74.
- Todorović-Đilas Lj. Ultrasonografija i citodijagnostika oboljenja štitaste žlezde. Novi Sad: Graphic Art, 1996.
- Angelillis L, Urso M, Ambrosio GB. The use of color Doppler sonography in the diagnosis of thyroid pathology. Minerva Endocrinol 1995; 20: 225-32.
- Anguissola R, Bozzini A, Campani R, et al. Role of color-coded duplex sonography in the study of thyroid pathology. Personal experience. Radiol Med (Torino) 1991; 81: 831-7.
- Arslan H, Unal O, Algun E, Harman M, Sarkaya ME. Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves' Disease. Eur J Ultrasound 2000; 11: 117-22.
- Baldini M, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalera M, Catalamessa L. Thyroid vascularisation by color Doppler ultrasonography in Graves' Disease. Changes related to different phases and the long-term outcome of the disease. Thyroid 1997; 7: 823-8.
- Becker D, Lohner W, Martus P, Hahn EG. Color Doppler ultrasonographic detection of focal thyroid nodules. Ultraschall Med 1999; 20: 41-6.
- Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P, Rago T, Brogioni S, Martino E. Color flow Doppler sonography in thyrotoxicosis factitia. J Endocrinol Invest 1996; 19: 603-6.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and II amiodarone-induced thyrotoxicosis. Thyroid 1997; 7: 541-5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies *in vivo* by color flow Doppler sonography. Eur J Endocrinol 1999; 140: 452-6.
- Tohnosu N, Onoda S, Isono K. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph node metastases in esophageal cancer with special reference to the relationship between the short to long axis ratio (S/L) and the cancer content. J Clin Ultrasound 1989; 17: 101-6.
- Mende U, Zoller J, Dietz A, Wannenmacher M, Born IA, Maier H. The sonography in the primary staging of head and neck tumors. Radiology 1996; 36: 207-16.
- Yusa H, Yoshida H, Ueno E, Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T. Follow-up ultrasonography for late neck metastases of head and neck cancer. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 725-30.
- Garetti L, Gallo N, Balma E, Durando R, Palestini N, Suppo M. Intergration of B-mode and color Doppler ultrasonography in the preoperative diagnosis of thyroid lesions. Preliminary experience in 91 cases. Minerva Chir 1997; 52: 783-8.
- Goldner B., Dodić M., Mijović Z. Klinički ultrazvuk u bolesti štitaste i paraštitastih žlezda. Beograd: Medicinski fakultet, Janus, 1995.
- Hegedüs L. Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 339-60.
- Hirning T, Zuna I, Schlaps D, et al. Quantification and classification of echographic findings in the thyroid gland by computerized B-mode texture analysis. Eur J Radiol 1989; 9: 244-7.
- Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. Semin Ultrasound CT MRI 1995; 16: 279-95.
- Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' Disease and Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 83: 3908-12.
- Malešević M. Ultrazvučna dijagnostika štitaste žlezde. U: Borota R, Stefanović Lj, ur. Nuklearna medicina. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1992: 283-93.
- Lagalla R, Caruso G, Finazzo M. Monitoring treatment response with color and power Doppler. Eur J Radiol 1998; 27 (Suppl 2): 49-56.

36. Summaria V, Salvatori M, Rufini V, Mirk P, Garganese MC. Diagnostic imaging of thyrotoxicosis. *Rays* 1999; 24: 273–300.
37. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, et al. Thyroid blood flow evaluation by color flow Doppler sonography distinguishes Graves' Disease from Hashimoto's Thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 857–61.
38. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, Cantalamesa L. Color Doppler sonography in Graves' Disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 203–7.
39. Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis: a prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 391–5.
40. Sostre S, Reyes M. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 115–21.
41. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol* 2000; 36: 5–10.
42. Lagalla R, Caruso G, Benza I, Novara V, Callida F. Echo-color Doppler in the study of hypothyroidism in the adult. *Radiol Med Torino* 1993; 6: 281–3.
43. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999; 12: 1189–93.
44. Fogelman I, Cooke SG, Maisey MN. The role of thyroid scanning in hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1986; 11: 397–400.
45. Vieja ADL, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000; 80: 1083–105.
46. Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism of the thyroid gland in situ by the use of radioiodine in normal subjects and in patients with various types of goiter. *Am J Physiol* 1940; 131: 135–43.
47. Werner SC, Hamilton HB, Leifer E, et al. An appraisal of radioiodine tracer techniques. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 1054–76.
48. Maisey MN, Natarajan TK, Hurley PJ. Validation of a rapid computerized method of measuring <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate uptake for routine assessment of thyroid structure and function. *J Clin Endocrinol Metabol* 1973; 36: 317–22.
49. Chung JK. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002; 43: 1188–200.
50. Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, et al. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and expression of thyroid peroxidase and the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter mRNAs in dog thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 131: 195–203.
51. Datz FL. Endocrine system imaging. In: *Handbook of nuclear medicine*. 2nd ed. Mosby, 1993: 15.
52. Akamizu T, Kohn LD, Hiratani H, Saijo M, Tahara K, Nakao K. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2116–21.
53. Tindall H, Griffiths AP, Penn ND. Is the current use of thyroid scintigraphy rational? *Postgrad Med J* 1987; 63: 869–71.
54. Wesche ME, Tiel-Van Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Ultrasonographic vs. scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for <sup>131</sup>I therapy. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 341–6.
55. Huysmans DA, de Haas MM, van den Broek WJ, et al. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol* 1994; 67: 519–23.
56. Postema PT, Krenning EP, Wijngaarde R, et al. [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>] octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1845–51.
57. Colao A, Lastoria S, Ferone D, et al. Orbital scintigraphy with [<sup>111</sup>In-diethylenetriamine pentaacetic acid-d-phe<sup>1</sup>]-octreotide predicts the clinical response to corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3790–4.
58. Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1995; 36: 550–4.
59. Burggasser G, Hurlt I, Hauff W, et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer <sup>99m</sup>Tc-p829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med* 2003; 44: 1547–55.
60. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993; 114: 728–34.
61. Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET vs. thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998; 39: 453–9.
62. Flower MA, Irvine AT, Ott RJ, et al. Thyroid imaging using positron emission tomography—a comparison with ultrasound imaging and conventional scintigraphy in thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 1990; 63: 325–30.