

## IZOTOPSKE TEHNIKE U DIJAGNOSTICI HIPERTIROIDIZMA

**Izotopi** su atomi sa istim brojem protona (pozitivno naelektrisanih čestica), a različitim brojem neutrona (neutralnih čestica) u jezgru atoma. Hemijske osobine izotopa su identične, pa organizam nije u stanju da ih razlikuje. Na primer: stabilan jod i radioaktivne izotope joda naš organizam ne može da razlikuje, jer se radi o istom hemijskom elementu. To predstavlja osnovu ispitivanja funkcije štitaste žlezde i terapije hipertiroidizma korišćenjem radioaktivnih izotopa joda.

Kada bi u jezgru atoma bile prisutne samo pozitivne čestice (protoni), one bi se međusobno odbijale, pa atom ne bi mogao da opstane kao celina. Između protona u jezgru se nalaze neutralne čestice (neutroni) koje stabilizuju jezgro. U prirodi postoji ograničen broj stabilnih konfiguracija jezgara atoma (odnosa broja protona i neutrona). Svako jezgro atoma koje ima višak ili manjak neutrona u odnosu na stabilnu konfiguraciju, postaje nestabilno, odnosno radioaktivno. (**Radioaktivnost = nestabilnost jezgra atoma.**) Radioaktivno jezgro ima višak energije, koju želi da otpusti i postigne stabilno stanje time što emituje jonizujuće zračenje: gama (elektromagnetno) ili naelektrisane čestice (alfa, beta, pozitrone).

Gama jonizujuće zračenje pravi najmanju jonizaciju u materiji kroz koju prolazi, po jedinici dužine svoga puta, pa najmanje oštećuje organsku materiju i ljudski organizam. Beta jonizujuće zračenje (korpuskularno) pravi veću jonizaciju po jedinici dužine puta, pa više oštećuje materiju kroz koju prolazi. Zato se u dijagnostici koriste (ako je moguće) čisti gama emiteri, a u terapiji beta emiteri. Neka radioaktivna jezgra (radionuklidi) su mešoviti (beta i gama) emiteri. Tada se u maloj (dijagnostičkoj) dozi koristi gama frakcija njihove emisije, a u velikoj (terapijskoj) dozi beta frakcija, kojom se uništava npr. toksični adenom štitaste žlezde, odnosno smanjuje funkcija štitaste žlezde kod Graves-Basedowljeve bolesti.

### NAJČEŠĆE KORIŠĆENI RADIOAKTIVNI IZOTOPI JODA U ISPITIVANJU FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE

IZOTOPI JODA	VREME POLURASPADA	EMITOVANO ZRAČENJE		PRIMENA
		VRSTA	E [keV]	
<sup>125</sup> J	60,0 dana	GAMA	27-32	IN VITRO DG
<sup>123</sup> J	13,2 h	GAMA	160	IN VIVO DG
<sup>131</sup> J	8,1 dan	BETA i GAMA	364	IN VIVO DG + TERAPIJA

E predstavlja energiju radionuklida; keV jedinicu energije.

Vreme poluraspada radionuklida označava vreme za koje se početna radioaktivnost svede na pola spontanom radioaktivnim raspadom radioaktivnog jezgra atoma.

#### 1. IN VITRO DIJAGNOSTIKA HIPERTIROIDIZMA

*In vitro* dijagnostika podrazumeva metode kod kojih bolesnik ne dobija nikakvu dozu jonizujućeg zračenja. On daje uzorak krvi i odlazi kući, a kontakt radionuklida i telesne tečnosti (najčešće seruma) bolesnika se dešava u epruveti (*in vitro*).

**U *in vitro* radionuklidne tehnike spadaju:**

- radioimunološke (RIA) analize,
- imunoradiometrijske (IRMA) analize,
- metode kompetitivnog vezivanja za protein (CPBA), i
- radioreceptorske analize (RRA).

Njima se određuju:

- ukupni tiroksin (TT4),
  - ukupni trijodtironin (TT3),
  - slobodni tiroksin (FT4),
  - slobodni trijodtironin (FT3),
  - tireoglobulin (Tg),
- } povišeni u hipertiroidizmu
- visokosenzitivni tireostimulantni hormona (TSH),
- } snižen u hipertiroidizmu
- antitela na tireoglobulin (ATA),
  - antitela na mikrozome (MZA),
  - antitela na tireoidnu peroksidazu (TPO antitela)
- } povišena u Hashimoto tireoiditisu
- antitela na TSH receptore (TSHr antitela),
- } povišena u Graves-Basedow-ljevoj bolesti.

Pad koncentracije antitela na TSH receptore u toku medikamentne terapije, ukazuje na povoljan ishod ove terapije kod Graves-Basedow-ljeve bolesti. U ovoj bolesti su retko povišena ATA i MZA.

Antitela na tireoglobulin su povišena u 70 %, a antitela na mikrozome u 80 % bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom. ATA i/ili MZA su povišena u Hashimoto tireoiditisu u 97 % bolesnika.

## 1. 1. *IN VITRO* RADIONUKLIDNE TEHNIKE

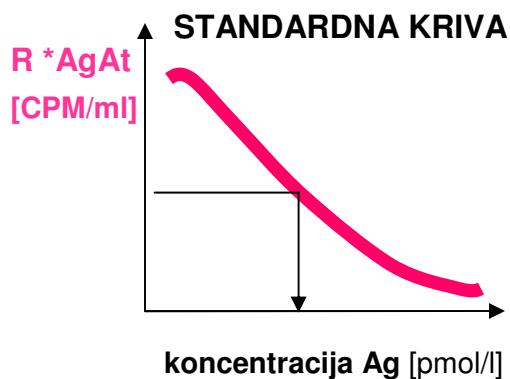
### 1. 1. 1. RIA (radioimunološka) tehnika

Bazira na reakciji antigena sa antitelom, koja se detektuje zahvaljujući emisiji jonizujućeg zračenja upotrebljenog radionuklida, kojim je obeležen antigen (hormon), čija se koncentracija određuje.

Obeležen antigen konstantne koncentracije i antigen uzorka krvi se takmiče za mesta vezivanja na ograničenom broju antitela, čija je koncentracija konstantna.

Detekcija radioaktivnosti nastalog kompleksa \*AgAt vrši se zavisno od radionuklida, kojim je obeležen antigen, gama brojačem ili beta brojačem:

- za **jod-125** (gama emiter), merenjem radioaktivnosti u gama brojaču, a
- za beta emitere: **tricijum (3H), ugljenik-14**, itd., merenjem radioaktivnosti u beta brojaču.



Nakon merenja radioaktivnosti kompleksa \*AgAt, iz standardne krive se očitava koncentracija merene supstancije (hormona).

**RIA analiza** je vrlo osetljiva i specifična tehnika.

R\*AgAt, radioaktivnost kompleksa: obeležen antigen-antitelo;  
CPM/ml, broj impulsa u minuti/ml seruma.

### 1. 1. 2. IRMA (imunoradiometrijska) analiza

“Sendvič” tehnika: At na određivani antigen je na zidu epruvete. Ag iz seruma ili standarda se dodaje antitelu, nakon čega se dodaje u višku drugo, obeleženo antitelo (\*At), koje se vezuje za drugo determinantno mesto na antigenu. Nakon izbacivanja supernatanta (viška \*At), meri se radioaktivnost kompleksa \*AtAgAt, koja je proporcionalna koncentraciji antigena (hormona) koji se određuje. IRMA je osetljivija od RIA tehnike.

### 1. 1. 3. CPBA (metod kompetitivnog vezivanja za protein)

Slična je RIA analizi, samo što umesto antitela koristi specifičan proteinski nosač (npr. TBG za T4).

### 1. 1. 4. RRA (radioreceptorska analiza)

Hormon se direktno vezuje sa specifičnim receptorom, pa je to biološka, a ne imunološka osnova tehnike. Nepogodnost analize je teško izolovanje receptora, kao i nepredvidivost *in vitro* ponašanja.

## 1. 2. IN VITRO ALTERNATIVNE TEHNIKE

*In vitro* alternativne tehnike određivanja biološki aktivnih supstancija ne koriste radionuklide kao obeleživače reakcije antigen-antitelo.

**1. 2. 1. ELISA (enzim-imunološki metod)** kao obeleživač koristi reakciju enzima sa supstratom.

**1. 2. 2. FIA (fluoroimunološki metod)** kao obeleživač koriste fluorofor,

**1. 2. 3. LIA - luminiscentno-imunološke metode** Koristi se hemiluminiscencija – pojava da se tokom hemijske reakcije deo hemijske energije na sobnoj temperaturi pretvara u svetlost. Luminol iz tela svitaca se dodaje kao obeleživač reakcije. Merenje svetlosti (400-450nm) se vrši kolorimetrijski, (spektro)fotometrima, hemiluminometrima sa mikroprocesorom.

Alternativni metodi su manje osetljivi od RIA, ali su brži i jednostavniji, tačnost zadovoljava, pa se sve češće primenjuju.

## 1. 3. TEST STIMULACIJE SA TIREOTROPIN RILIZING HORMONOM (TRH TEST )

TRH test služi za potvrđivanje hipertiroidnog stanja.

Izvođenje TRH testa:

1. Određivanje bazalne vrednosti TSH u serumu (neki lekovi utiču na bazalnu vrednost TSH)
2. 200 µg TRH ("Relefact TRH") i. v.
3. Određivanje TSH u serumu:
  - 20. minutu i 60. minutu od injiciranja TRH, ili
  - 30. minutu nakon injiciranja TRH

Interpretacija TRH testa:

Nakon TRH stimulacije normalno je da dođe do porasta koncentracije TSH u krvi za 10-15 mU/l u odnosu na bazalnu vrednost TSH.

Kod hipertiroidizma vrednost TSH ostaje niska ili dolazi do neznatnog porasta koncentracije TSH (za manje od 2 mU/l) u odnosu na bazalnu vrednost,

## **2. IN VIVO DIJAGNOSTIKA HIPERTIROIDIZMA**

*In vivo* dijagnostika hipertiroidizma podrazumeva unošenje dijagnostičkih doza radioaktivnih izotopa joda ( $^{123}\text{J}$ ,  $^{131}\text{J}$ ) ili drugih radionuklida (radioaktivnih jezgara atoma) u organizam bolesnika.

### **2. 1. KVANTITATIVNI TESTOVI TIREOIDNE FUNKCIJE**

#### **2. 1. 1. TEST FIKSACIJE RADIOAKTIVNOG JODA**

- meri brzinu i stepen akumulacije joda u štitastoj žlezdi.
- može da se radi i kod anafilaktičkog šoka na jod, jer je broj atoma joda koji se unosi dozom radioaktivnog joda nedovoljan za izazivanje takve reakcije.

Indikacije za test fiksacije:

- **De Quervainov (subakutni) tireoiditis**
  - povišena sedimentacija, uvećana, bolna tireoidea,
  - snižena vrednost testa fiksacije,
- **hipertireoza** - priprema za terapiju jodom -131
- dijagnoza dishormonogeneza (u sklopu perhloratskog testa)
- posle totalne ili skoro totalne tireoidektomije kod diferentovanih Ca štitaste žlezde

Kontraindikacije za test fiksacije:

- trudnoća,
- laktacija (jod se izlučuje u mleku).

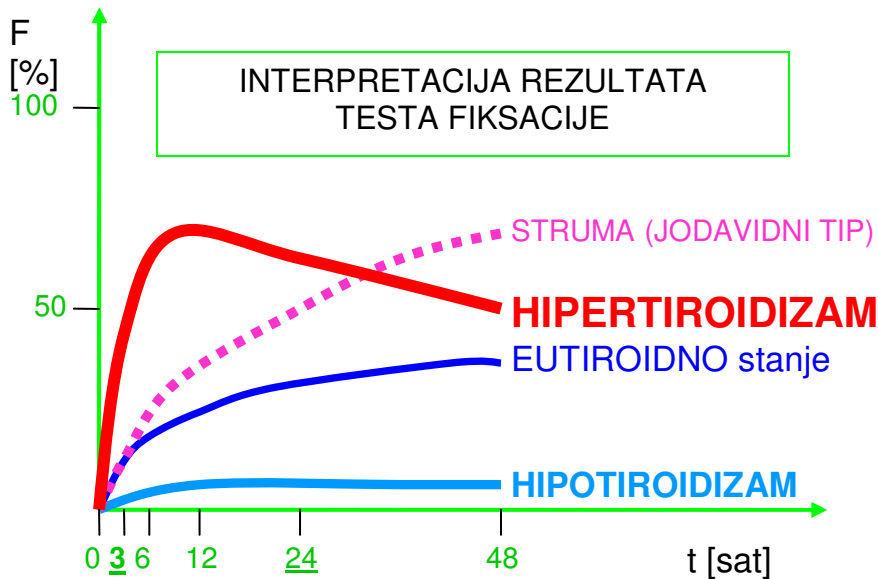
Izvođenje testa fiksacije

Merenje radioaktivnosti u predelu vrata i neposredno iznad kolena (osnovna radioaktivnost) vrši se na: 3 h i 24 h od momenta kada je pacijent popio dijagnostičku dozu radioaktivnog joda (natrijum-jodid:  $\text{Na}^{131}\text{J}$  ili  $\text{Na}^{123}\text{J}$ ).

Izmerene vrednosti radioaktivnosti u predelu vrata (nakon oduzimanja osnovne radioaktivnosti izmerene iznad kolena) se izražavaju kao procenat doze koju je pacijent popio. Normalne vrednosti testa fiksacije su: na 3 h 7 - 25 %, a na 24 h 20 - 47 %.

Povišene vrednosti se sreću kod hipertiroidizma (zbog pojačane funkcije štitaste žlezde) i u jod deficitarnim područjima (jodavidni tip testa fiksacije). Zbog hroničnog nedostatka joda u jod deficitarnim krajevima, štitasta žlezda brzo i intenzivno nakuplja radioaktivni jod, iako bolesnik nije hipermetaboličan.

Snižene vrednosti testa fiksacije registruju se kod hipotiroidizma (zbog smanjene funkcije štitaste žlezde) i kod subakutnog tireoiditisa (štitasta žlezda ne može da vrši svoju funkciju zbog tireoiditisa).



Na vrednost testa fiksacije utiču:

1. Unos stabilnog joda

- smanjen unos joda (u endemskim krajevima) povećava vrednost fiksacije, jer žlezdi nedostaje jod. (Pacijent nije hipertiroidan.) [KJ se koristi za jodiranje kuhinjske soli (20 mg/kg soli).]
- povećan unos joda smanjuje vrednost fiksacije, a pacijent nije hipotiroidan:
  - lekovi [npr. Amiodaron (antiaritmik), Cordarone, Mexaform, Hexoral (F = 1 %, 2 %) jedan do šest meseci smanjuju vrednost fiksacije]
  - snimanje kontrastima koji sadrže jod (intravenska pijelografija 1-2 meseca, bronhografija 6-12 meseci, mijelografija dve godine)
  - jodiranje sluzokože kod apikotomije (F je za 10 % niži)
  - Tireoidni hormoni (Novothyral, Vobenol – do 30 dana smanjuju vrednost testa fiksacije)
  - Strumogene namirnice (kupus, kelj, repa, soja) smanjuju vrednost testa fiksacije

## 2. 1. 2. PERHLORATSKI TEST

Predstavlja varijantu testa fiksacije. Služi za dokazivanje defekta organifikacije joda.

**Indikacije za pergloratski test:**

- dijagnoza Hashimoto tireoiditisa (prisutan defekt organifikacije)
- povišene vrednosti testa fiksacije po jodavidnom tipu
- dijagnoza kongenitalnih struma (dokazivanje defekta organifikacije; povišen TSH, sniženi T3 i T4, štitasta žlezda uvećana, IC nizak)

Izvođenje perhloratskog testa:

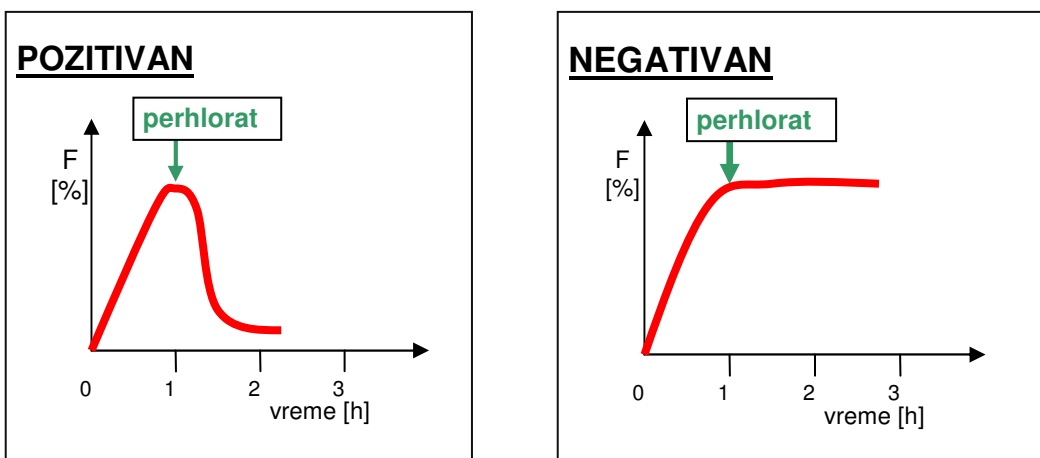
Izmeri se vrednost fiksacije radioaktivnog joda 1 h nakon unosa dijagnostičke doze radioaktivnog joda. Nakon toga bolesniku se daje 0,5 (i.v.) -1 g (per os) perhlorata ( $KClO_4$ , kalijum perhlorat ili  $NaClO_4$ , natrijum perhlorat), koji se vezuje u štitastoj žlezdi za ista mesta za koja se vezuje jodid.

Peroksidaza u tireocitu je potrebna za oksidaciju jodida u jod, koji se zatim ugrađuje u tirozinske ostatke tireoglobulina. Takođe je potrebna i za spajanje MJT i DJT; i spajanje dve molekule DJT. Kada nema peroksidaze koja omogućava jodinaciju tirozina, jodid ulazi u citoplazmu tireocita, ali se ne oksidiše u jod i ne vezuje za tirozin.

Kod poremećaja organifikacije joda, kao i kod nedostatka peroksidaze, jodid se istiskuje iz citoplazme tireocita nakon davanja perhlorata (anjon  $\text{ClO}_4^-$  istiskuje anjon  $\text{J}^-$ ).

Fiksacija se meri na 5 minuta tokom prvih pola sata nakon davanja perhlorata, a zatim na 15 minuta do 2h od davanja perhlorata.

### INTERPRETACIJA REZULTATA PERHLORATSKOG TESTA

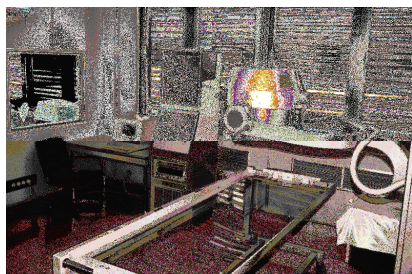


Pad vrednosti procenta fiksacije (nakon davanja perhlorata)  $\geq 50\%$  ukazuje na defekt organifikacije joda. Nepromenjena vrednost procenta fiksacije, ili neznatno niža nakon perhlorata nalazi se kod osoba koje nemaju defekt organifikacije joda.

## 2. 2. SCINTIGRAFIJA ŠTITASTE ŽLEZDE

Metod vizuelnog prikaza funkcionalnog parenhima štitaste žlezde nakon unošenja dijagnostičke doze:

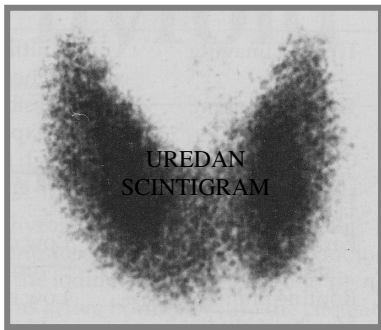
- radioaktivnog izotopa joda ( $\text{Na}^{123}\text{J}$ ,  $\text{Na}^{131}\text{J}$ ) per os ili
- drugih radioaktivnih jezgara (radionuklida:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) i.v. putem.



Najčešće se koristi tehnećijum-99m, jer daje najnižu apsorbovanu dozu zračenja:

- čist je gama emiter
- ima kratko fizičko vreme poluraspada (6 h)
- ima optimalnu energiju za detekciju pomoću nuklearno-medicinske opreme.

Snimanje se vrši pomoću gama scintilacione kamere.



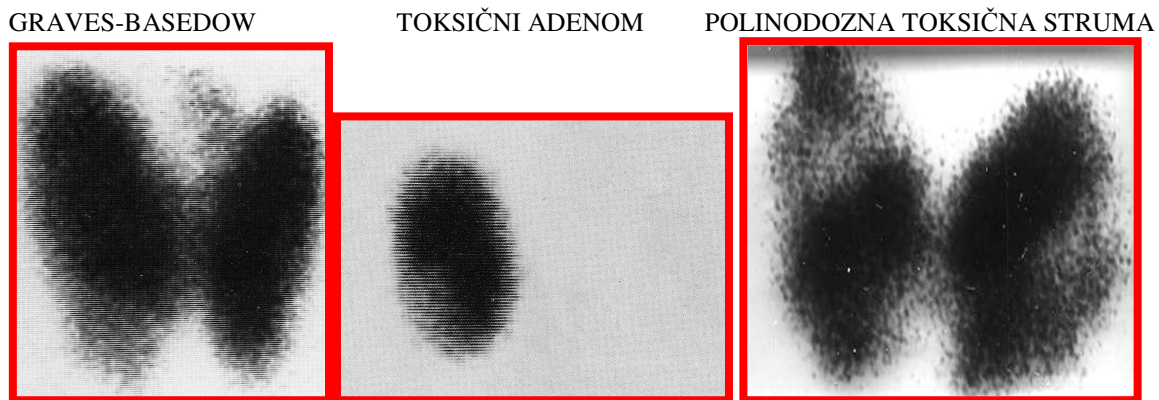
Uredan nalaz podrazumeva relativno ravnomerno vezivanje radionuklida u tkivu štitaste žlezde, koje je oblika leptira, sa dva lobusa (desnim i levim) i istmusom na sredini.

Indikacije za scintigrafiju štitaste žlezde su brojne:

1. nodozna struma (uninodusna ili polinodозна)

2. tireoidni karcinom (u dijagnostici i lečenju)
3. priprema bolesnika za hiruršku intervenciju i procena nakon OP
4. hipertireoza (dijagnostika i lečenje)
5. hipotireoza (dijagnostika)
6. dijagnostika retrosternalne strume
7. dijagnostika ektopične štitaste žlezde

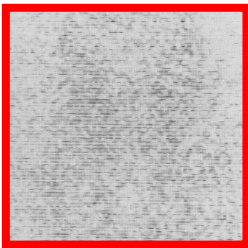
Pored ostalih, tu je i diferenciranje različitih hipertiroidnih stanja (Graves-Basedow, autonomni toksični adenom, polinodozna toksična struma), kao i snimanje u okviru pripreme bolesnika za terapiju radioaktivnim jodom.



U Graves-Basedov-ljevoj bolesti vezivanje radionuklida je izrazito pojačano, difuzno, u kompletnoj štitastoj žlezdi.

U polinodoznoj toksičnoj strumi vezivanje radionuklida je neravnomerno »mrljasto«, sa zonama izrazito pojačane akumulacije.

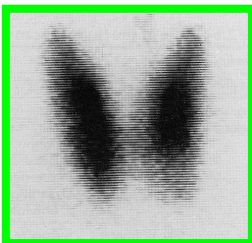
Kod toksičnog adenoma zdravo tkivo štitaste žlezde je suprimovana pojačanom produkcijom hormona u toksičnom adenomu, pa se na scintigramu ne prikazuje. Vezivanje radionuklida je prisutno samo u toksičnom adenomu, gde je izrazito pojačano.



Hipermetaboličko stanje organizma, koje nije rezultat pojačane funkcije štitaste žlezde, već oštećenja njenog tkiva zbog subakutnog tireoiditisa (De Quervain-ov tireoiditis) i izlaska hormona u velikoj količini u cirkulaciju (povišene vrednosti tiroksina, trijodtironina, sedimentacije, leukocita, uz uvećanu, bolnu štitastu žlezdu), scintigrafski se prikazuje potpuno drugačije.

Zbog zapaljenja štitasta žlezda nije u stanju da nakupi radionuklid, pa se na scintigramu i ne prikazuje.

U FAZI TIREOIDITISA

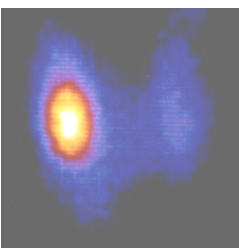


Subakutni tireoiditis može da traje i nekoliko meseci, a leči se analgeticima, antipireticima, a u težim slučajevima i kortikosteroidima.

Nakon četiri meseca isti pacijent je na kontrolnom snimanju imao potpuno uredan scintigrafski nalaz, što je ukazivalo na *restitutio ad integrum*.

NAKON 4 MESECA  
ISTI PACIJENT

## 2. 2. 1. TEST SUPRESIJE HORMONIMA ŠTITASTE ŽLEZDE (WERNER-OV TEST)



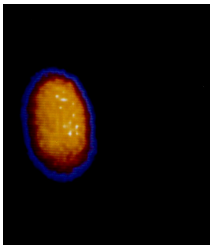
Kada se na scintigramu prikaže hiperfunkcioni nodus, sa okolnim zdravim tkivom štitaste žlezde koje nešto slabije vezuje radionuklid ( $^{123}\text{J}$ , ili  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), postavlja se pitanje da li je to već

autonomni nodus štitaste žlezde koji radi van kontrole negativne povratne sprege (hipotalamus, hipofiza, štitasta žlezda) ili ne. Odgovor na to pitanje može da pruži test supresije hormonima štitaste žlezde (Werner-ov test).

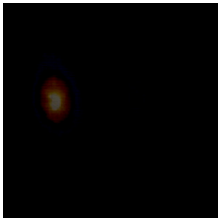
#### IZVOĐENJE :

1. Urade se test fiksacije i scintigram štitaste žlezde ( $^{123}\text{J}$ )
2. Zatim se pacijent podvrgne supresionim dozama hormona štitaste žlezde:
  - 8 dana T3 (Thybon 2x1 tbl., 75-100  $\mu\text{g}/\text{dan}$ ) ili
  - 14 dana T4 (Vobenol ili Novothyral 2x1 tbl, 100-300  $\mu\text{g}/\text{dan}$ )
3. Sledećeg dana (devetog, odnosno petnaestog dana): urade se test fiksacije i scintigram štitaste žlezde.

#### TUMAČENJE:

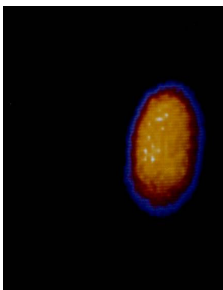


Ako se na scintigramu nakon supresije prikazuje samo hiperfunkcioni “vrući” nodus Wernerov test potvrđuje autonomni toksični adenom i hipertireozu. Vrednost testa fiksacije je niža za manje od 60 %.



Autonomnost nodusa je isključena ako je smanjena akumulacija radionuklida u nodusu, kao i u okolnom tkivu, a vrednost testa fiksacije je snižena za više od 60 % . Pacijent je eutiroidan.

### 2. 2. 2. TEST STIMULACIJE SA TSH (Ambinonski test)

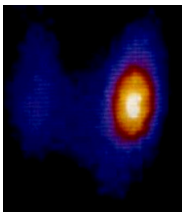


Kada se na scintigramu prikaže samo hiperfunkcioni adenom, bez okolnog tkiva štitaste žlezde, i kad treba proceniti potencijal obnavljanja funkcije ektranodusnog tkiva, radi se test stimulacije sa tireostimulantnim hormonom.

#### IZVOĐENJE:

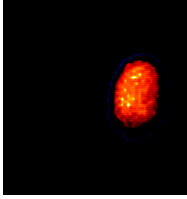
1. Uradi se scintigrafija štitaste žlezde.
2. Tri dana nakon toga bolesnik dobija po 10 i.j. TSH i.m.
3. Četvrtog dana se ponovo radi scintigrafija štitaste žlezde.

#### INTERPRETACIJA:



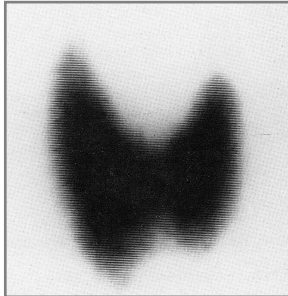
Ukoliko se na scintigramu nakon testa stimulacije prikaže, pored hiperfunkcionog nodusa, i ektranodusno tkivo štitaste žlezde, to je znak funkcionalne sposobnosti ektranodusnog tkiva štitaste žlezde.





Ukoliko se na scintigramu nakon testa stimulacije ne prikaže ektranodusno tkivo štitaste žlezde, to je znak da nema funkcionalnog ektranodalnog tkiva štitaste žlezde.

## 2. 2. 3. PROBLEMI U INTERPRETACIJI SCINTIGRAFSKIH NALAZA

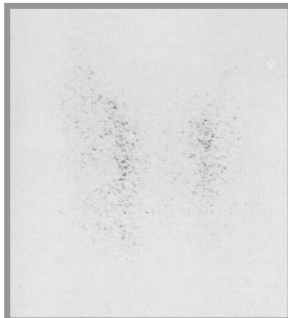


**Difuzno pojačano vezivanje** dijagnostičke doze radioaktivnog izotopa joda ( $^{123}\text{J}$ ) ili tehnećijuma-99m u vidu pertehnetata ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) obično se sreće kod Graves-Basedow-ljeve bolesti. Međutim, pored toga ovakav scintigram može da se dobije i u sledećim situacijama:

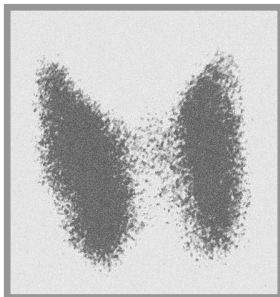
1. kod smanjenog unosa joda (u jod-deficitarnim područjima). Tu zbog hroničnog nedostatka jodida, štitasta žlezda promptno i intenzivno vezuje dijagnostičku dozu anjona pertehnetata koji je podseća na jodid, kao i izotopa joda-123

ili joda-131 u formi natrijum-jodida, koji ona ne razlikuje od stabilnog jodida.

2. kod poremećaja organifikacije joda.



**Loš scintigrafski prikaz štitaste žlezde** može da se registruje kod subakutnog (De Quervain-ovog) tireoiditisa. Međutim, pored toga može da se dobije i kod preteranog unosa joda (lekovima, namirnicama, kontrastnim sredstvima, itd.), ili kod pacijenata koji primaju hormone štitaste žlezde.



Scintigram istog pacijenta nakon prekida prekomernog unosa joda. Uredan nalaz.