

SCINTIGRAFIJA ŠTITASTE ŽLEZDE SA 99mTc-methoxyisobutylisonitrilom (MIBI) KOD BOLESNIKA NA TERAPIJI AMIODARONOM: PRELIMINARNI REZULTATI

*Željka Aleksić, Nebojša Paunković, Jane Paunković,
Aleksandar Aleksić*

Sažetak: Amiodaron (AMD), jedan od najdelotvornijih antiaritmika, derivat je benzofurana koji sadrži 2 atoma joda po molekulu, što čini 37,2% težine molekula (75 mg joda u kapsuli od 200 mg). Između 8% i 17% joda iz AMD oslobađa se u cirkulaciju kao neorganski jod, što čini oko 6 mg neorganskog joda na 200 mg AMD svakog dana. Opterećenje jodom i direktna citotoksičnost leka i njegovog metabolita dezetilamiodarona (DEAMD) razlog su indukcije tiroidnih disfunkcija (TD): AMD indukovane tirotoksikozе (AIT), AMD indukovanoг hipotiroidizma (AIH) i subkliničkih (SK) TD kod nekih osoba. Čelijski uptake 99mTc-MIBI-ja, katjenskog kompleksa, posledica je kombinacije njegovog naelektrisanja i lipofilnosti sa visokim negativnim membranskim potencijalom endomitohondrijalno, što uslovljava njegovu retenciju u mitohondrijama, koja nije organ specifična. Obeleživač se ne zadržava u ireverzibilno ishemičnim ćelijama, što ga čini osetljivim markerom ćelijske vijabilnosti. 99mTc-MIBI obezbeđuje kvalitetne scintigrafije štitaste žlezde. Za razliku od joda ili pertehnetata, izgleda da TSH, kao i višak joda, ne utiču na akumulaciju MIBI-ja u štitastoj žlezdi. Naš cilj je bio da procenimo mogućnost MIBI-ja da vizualizira tiroidno tkivo kod osoba opterećenih jodom iz AMD. Scintigrafija štitaste žlezde rađena je 15-30 minuta nakon i.v. aplikacije 222-296 MBq 99mTc-MIBI na gama kameri Siemens Diacam, u matrici 256x256, korišćenjem paralelnog kolimatora visoke rezolucije. Rezultati su prikazani tabelarno, a u radu se komentarišu. Sledi istraživanje daljih mogućnosti.

Ključne reči: Amiodaron, 99mTc-MIBI scintigrafija štitaste žlezde.

Abstract: Amiodarone (AMD) is a potent antiarrhythmic drug, liposoluble benzofuran derivative, containing 75 mg of iodine per 200 mg of active substance (2 atoms of iodine per molecule or 37,2% of molecular weight) and with elimination half-life of several months. Metabolism of 200 mg of AMD yields approximately 6 mg/day of inorganic iodide in circulation. In susceptible patients chronic iodine overload and/or direct cytotoxicity of the drug can induce thyroid dysfunction (TD) – hypothyreosis (AIH), thyrotoxicosis (AIT) or subclinical TD. Cellular uptake of 99mTc-MIBI, cationic complex, is related to its charge and lipophilicity and highly negative membrane potential in the endomitochondrial element which traps the tracer within the organelle's matrix not organ specifically. MIBI is not retained in irreversibly ischemic

Željka Aleksić
Zdravstveni centar Zaječar, Služba za nuklearnu medicinu
Telefon: 019/425-811
e-mail: lukaal@ptt.yu

cells and could be a highly sensitive marker of cell viability. It provides good quality thyroid scans. It seems that TSH and iodine overload do not influence MIBI uptake in the thyroid. Our aim was to estimate capability of MIBI to visualise thyroid tissue in our patients on chronic iodine overload by amiodarone medication. Scintigraphy was done 15-30 minutes after i.v. application of 222-296 MBq ^{99m}Tc -MIBI using gamma camera Siemens Diacam, matrix 256x256, with high resolution parallel colimator. Results are shown in the table and discussed in the article.

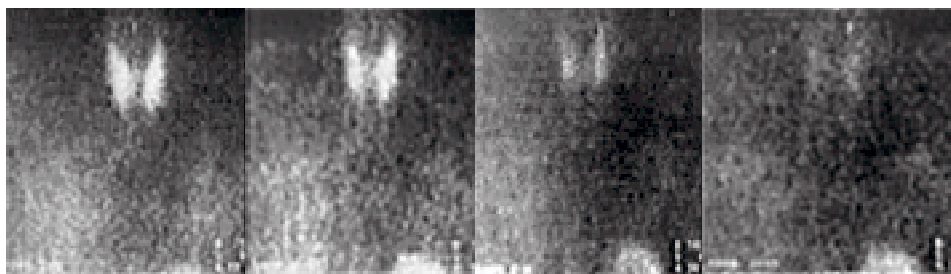
Key words : Amiodarone, ^{99m}Tc -MIBI thyroid scintigraphy.

Uvod

Amiodaron (AMD) je jedan od najdelotvornijih antiaritmjskih lekova kojima danas raspolažemo, a farmakološki oblik leka je u vidu soli hlorovodonične kiseline - amiodaron hidrohlorid . Koristi se za lečenje refraktornih supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija. Od 1967. godine počela je upotreba AMD kao antianginalnog leka. Kasnije su uočena njegova izuzetna antiaritmjska svojstva, te se od 1969. godine koristi kao antiaritmik. Već 1971. godine se posumnjalo da AMD može indukovati hipertiroidizam ili hipotiroidizam. 1973. godine Jonckheer i sar. izveštavaju o bolesnicima sa AMD-indukovanom tirotoksikozom (AIT). 1976. godine Burger i sar. pokazuju dejstvo AMD na periferni metabolizam tiroidnih hormona.

Amiodaron je derivat benzofurana (2-n-butil-3,4'-dietilaminoetoksi-3', 5'-dijodobenzoil-benzofuran) koji sadrži dva atoma joda po molekulu, odnosno jod čini 37,2% težine molekula. To znači da u svakoj kapsuli od 200 mg amiodarona ima oko 75 mg organskog joda. Između 8% i 17% joda iz AMD oslobađa se u cirkulaciji kao neorganski jod, što čini 3 mg neorganskog joda na 100 mg AMD svakog dana (1,2,3,4).

Ćelijsko preuzimanje ^{99m}Tc -MIBI-ja, katjenskog kompleksa, posledica je kombinacije njegovog naelektrisanja i lipofilnosti sa visokim negativnim membranskim potencijalom endomitohondrijalno, što uslovljava njegovu retenciju u mitohondrijama, koja nije organ specifična. Obeleživač se ne zadržava u ireverzibilno ishemičnim ćelijama, što ga čini osetljivim markerom ćelijske vijabilnosti. ^{99m}Tc -MIBI obezbeđuje kvalitetne scintigrafije štitaste žlezde, Slika 1. Za razliku od joda ili pertehnetata, izgleda da TSH, kao i višak joda, ne utiču na akumulaciju MIBI-ja u štitastoj žlezdi (5,6).



Slika 1. Normalna scintigrafija sa ^{99m}Tc -MIBI (185-370 MBq) 5, 30, 60 i 105 minuta nakon intravenske aplikacije radiofarmaka.

Cilj rada

Naš cilj je bio da procenimo mogućnost MIBI-ja da vizualizira tiroidno tkivo kod ispitanika opterećenih jodom iz AMD.

Ispitanici i metode

Kod 7 naših ispitanika na terapiji sa AMD, 6 muškaraca i 1 žene, rađena je scintigrafija štitaste žlezde sa ^{99m}Tc -MIBI-jem. Starost ispitanika je bila od 41 do 64 godine, prosečno 57 godina. Trajanje terapije sa AMD bilo je od 2 do 30 meseci (medijana 11) meseci. Funkcionalni tiroidni status ispitanika je bio sledeći: tri ispitanika eutiroidna, dva ispitanika sa amiodaronom indukovanom tirotoksikozom (AIT), jedan ispitanik sa subkliničkim hipotiroidizmom i jedan ispitanik sa subkliničkim hipertiroidizmom.

Scintigrafija štitaste žlezde rađena je 15-30 minuta nakon i.v. aplikacije 222-296 MBq ^{99m}Tc -MIBI na gama kameri Siemens Diacam, u matrici 256x256, korišćenjem paralelnog kolimatora visoke rezolucije.

Kod nekoliko ispitanika korišćene su i druge vizualizacione metode - kod jednog scintigrafija sa $^{99m}\text{TcO}_4^-$ i ehosonografija sa volumetrijom štitaste žlezde, kao i in vivo funkcijski tiroidni testovi - fiksacija radiojoda (RAIU), kod drugog ispitanika i kratki test fiksacije $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Uptake pertehnetata), kod jednog ispitanika. Svim ispitanicima određivan je nivo TSH ultrasenzitivnom metodom (usTSH). Merenje fiksacije radiojoda (^{131}I) vršeno je nakon 3 i/ili 24 sata od peroralne primene oko 0.37 MBq Na^{131}I scintilacionom sondom sa kristalom NaI (TI), 3x3 inča i divergentnim kolimatorom pravolinijskog skenera Pho/Dot Scanner, Nuclear Chicago. Opseg referentnih vrednosti fiksacije radiojoda je 8-20% za 3 sata i 20-45% za 24 sata. Kratki test fiksacije $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (TcU) izvođen je na gama kameri PHO/GAMMA IV Searle Radiographics sa paralelnim kolimatorom, tako što se nakon intravenske primene oko 50-80 MBq tehnećijum pertehnetata, kontinuirano merila radioaktivnost nad štitastom žlezdom u toku 5 minuta. Korišćen je program HISTO i iz regiona od interesa nad štitastom žlezdom dobija se kriva aktivnost/vreme, a TcU se izračunava iz odnosa priraštaja (slope) aktivnosti izraženog u impulsima u sekundi i aktivnosti nad graničnikom A koji deli završetak „vaskularne” faze od početka rane akumulacije. Priraštaj se meri u linearnom delu krive omeđenom graničnikom A i graničnikom B, koji se postavlja na kraj linearnog priraštaja (najčešće oko 3. minuta). Izračunavanje se vrši množenjem proizvoda priraštaja i aktivnosti nad A sa 1000. Vrednosti iznad 5 su povišene, a ispod 1 snižene (7). TSH je meren ultrasenzitivnom DELFIA metodom (DELFIA hTSH Ultra Wallac Oy, Turku, Finland) sa referentnim opsegom od 0.1-4 mU/L.

Rezultati

BOLESNIK/POL/ STAROST (god)	Th AMD (m)	TIROIDNI STATUS	99mTc-MIBI SCAN	99mTcO ₄ Uptake	RAIU	99mTcO ₄ SCAN	EHO	usTSH (mU/L)
63/M/63	8	EU	BLOK	/	/	/	/	3,60
71/M/56	22	SK HIPO	NORMALNA	/	10/3.5	/	/	4,60
80/M/59	30	AIT	BLOK	<1	8/1.5	BLOK	NORM. VOL. 23.4ml	0,01
93/M/64	2	EU	BLOK	/	/	/	/	0,70
94/Z/41	11	SK HIPER	SLABA VIZUALIZ.	/	/	/	/	0,04
95/M/63	7	EU	BLOK	/	/	/	/	0,70
98/M/51	12	AIT	SLABA VIZUALIZ.	/	/	/	/	0,02

Tabela 1. Rezultati scintigrafije štitaste žlezde sa 99mTc-MIBI-jem i 99mTcO₄, uptake-a 99mTcO₄, fiksacije radiojoda, ehosonografije i ultrasenzitivnog TSH (usTSH) kod naših ispitanika. Th AMD – trajanje terapije amiodaronom u mesecima; EU – eutiroidni; SK HIPO – subklinički hipotiroidizam; SK HIPER – subklinički hipertiroidizam; RAIU – fiksacija radiojoda 3h/24h.

Kod 7 ispitanika kod kojih je rađena scintigrafija štitaste žlezde sa 99mTc-MIBI-jem, kod šestoro njih dobijena je vrlo slaba ili odsutna vizualizacija. Tiroidni status ovih ispitanika je bio različit, od eutiroidnog, preko subklinički hipertiroidnog, do tirotoksikozе. Kod jednog ispitanika, 71, u fazi subkliničkog hipotiroidizma dobijen je normalan scintigram štitaste žlezde (Slika 2.). Kod istog ispitanika, nađena je praktično normalna rana fiksacija radiojoda. Kod ispitanika 80, takođe sa niskom normalnom fiksacijom radiojoda i blokiranim tehnećijumskim uptake-om i AIT, nije vizualizovana štitasta žlezda.



Slika 2. Scintigrafija štitaste žlezde sa 99mTc-MIBI kod ispitanika 71, starog 56 godina, na AMD terapiji 22 meseca, subklinički hipotiroidnog. Akvizicija rađena 30 minuta nakon i.v. aplikacije 222 MBq 99mTcMIBI.

Diskusija i mogući zaključak

Pretpostavljeni mehanizam nastanka amiodaronom indukovano hipotiroidizma (AIH) je perzistentna blokada organifikacije joda izazvana viškom joda. Dokaz za ovakvo događanje kod AIH je: očuvana rana fiksacija ^{131}I i $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ u štitastoj žlezdi, pozitivan perhloratski test i nizak intratiroidni sadržaj joda, što je odlika i klasičnog jodom indukovano hipotiroidizma (IIH).

Postoje dva tipa amiodaronom indukovane tirotoksikoze (AIT). **AIT tip 1** se javlja kod osoba sa prethodnom tiroidnom bolešću kao što su polinodozna, nodozna ili difuzna struma. Subklinički autonomno tkivo štitaste žlezde povećava sintezu hormona u odgovoru na hronično opterećenje jodom iz AMD. Prethodan deficit joda stvara uslove za razvoj autonomnih tiroidnih nodusa, a sledstvena primena joda vodi ka autonomnom prekomernom stvaranju TH od strane ovih nodusa - fenomen poznat kao Jod-Basedow (jodom indukovana tirotoksikoza - IIT). Unger i sar. ovu hipotezu o nastanku AIT nazivaju metabolička hipoteza.

Kod bolesnika sa Graves-ovom bolešću autonomija štitaste žlezde kao posledica autoimune stimulacije objašnjava jodom indukovanu tirotoksikozu. Odlike tipa I AIT su: normalna ili povišena vrednost fiksacije radiojoda, normalna ili lako povišena vrednost serumskog IL-6 i karakterističan ultrazvučni nalaz sa nodoznim ili difuzno hipoehogenim obrascem.

AIT tip 2 se javlja kao posledica direktnog citotoksičnog efekta amiodarona kod osoba sa normalnom štitastom žlezdom. AMD kod ovih osoba izaziva subakutni destruktivni tiroidit sa sledstvenim oslobađanjem već stvorenih hormona u cirkulaciju. Takođe, iz oštećenih tiroidnih ćelija se verovatno oslobađa i IL-6. Fiksacija radiojoda je niska ili odsutna, serumski IL-6 je izrazito povišen, ultrazvučni nalaz nad štitastom žlezdom je normalan (8-16).

Uprkos velikog unosa joda, fiksacija $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ je detektabilna kod bolesnika sa AIH bez obzira na prisustvo ili odsustvo prethodne bolesti štitaste žlezde. Prema istraživanju Ungera i sar. RAIU kod bolesnika sa AIH dostiže maksimum nakon 2 sata i ostaje nepromenjen do 24 sata. Rana fiksacija (do 7 sati) je normalna zbog izostanka inhibicije mehanizma za koncentraciju joda, a niska fiksacija za 24 h se objašnjava smanjenom organifikacijom joda (17). Suprotno ovome, kod bolesnika sa AIT, fiksacija ^{131}I je normalna ili čak povećana kod onih sa prethodnom bolešću štitaste žlezde, dok je vrlo niska kod onih sa normalnom štitastom žlezdom (18). Scintigrafija može ukazati na prisustvo regionalne autonomije. Fiksacija radiojoda je veoma niska kod eutiroidnih osoba na terapiji sa AMD, bez obzira na prisustvo ili odsustvo strume. Pozitivan perhloratski test nađen je kod svih hipotiroidnih bolesnika, a negativan kod svih hipertiroidnih (8,19,20).

Color flow Doppler sonografija (CFDS) može da posluži u diferencijalnoj dijagnozi tipova AIT. Ova tehnika pokazuje intratiroidni protok krvi i daje informacije o morfologiji žlezde. Kod tipa 2 AIT, koji je posledica destruktivnog tiroidita, CFDS pokazuje

odsustvo hipervaskularnosti, dok se kod bolesnika sa tipom 1 AIT nalaze razne ultrazvučne slike, od nepravilno raspoređenih polja parenhimskog protoka, lakog porasta signala mestimično, do znatno povećanog signala difuzno i homogeno (hipervaskularnost) koji odražava hiperfunkciju štitaste žlezde. Kod eutiroidnih osoba na dugoročnoj terapiji amiodaronom takođe nema hipervaskularnosti (21). Roti i sar. kod bolesnika sa prethodnom epizodom AIT nalaze ultrazvučno nehomogenu štitastu žlezdu sa hiperehogenim poljima koji sugerišu fibrozne lezije, nalaz sličan kao kod protekle epizode subakutnog tiroidita. Ovakav ultrazvučni nalaz ukazuje na zalečenje zapaljenskog procesa u AIT koji je posledica destruktivnog tiroidita (22).

Naših 137 uzastopnih ispitanika, 70 muškaraca i 67 žena, prosečne starosti $54,5 \pm 12,5$ godina, na terapiji amiodaronom, praćeno je od 1-324 meseci, prosečno $17,59 \pm 42,98$ meseci. Četrdeset i tri ispitanika (31%), 20 muškaraca i 23 žene razvilo je neku vrstu tiroidne disfunkcije: 19 (14%) hipertiroidizam, 7 (5%) subklinički hipertiroidizam, 7 (5%) hipotiroidizam i 10 (7%) subklinički hipotiroidizam. Devedeset četiri (69%) ispitanika ostalo je eutiroidno.

Kod sedam ispitanika kod kojih je rađena scintigrafija štitaste žlezde sa ^{99m}Tc -MIBI-jem, normalan scintigram je dobijen samo kod jednog ispitanika, subklinički hipotiroidnog. Palpatorni nalaz štitaste žlezde je kod svih bio uredan, sem kod ispitanika 80 kod koga je nađena mala difuzna struma (gradus 0-B). Nismo uočili povezanost mogućnosti vizualizacije štitaste žlezde pomoću MIBI-ja i morfo-funkcionalnih tiroidnih parametara dobijenih ostalim korišćenim vizualizacionim i funkcionalnim metodama. Međutim, ne može se izvesti nikakav pouzdan zaključak s obzirom na, za sada, mali broj ispitanika.

Kod 20 eutiroidnih ispitanika, kojima je rađena SPECT perfuziona scintigrafija miokarda sa ^{99m}Tc -MIBI-jem istom gama kamerom, naknadno smo analizirali i nakupljanje MIBI-ja u štitastoj žlezdi. Akvizicija je rađena 45 minuta nakon i.v. primene prosečno oko 925 MBq ^{99m}Tc -MIBI-ja. Kod svih je vizualizacija štitaste žlezde bila adekvatna.

Mogući uzroci slabe vizualizacije štitaste žlezde sa ^{99m}Tc -MIBI kod naših ispitanika mogli bi biti sledeći:

- Tehnički – kvalitet radiofarmaka, parametri akvizicije (što je malo verovatno).
- Patološki proces u štitastoj žlezdi – difuzna destrukcija tirocita (posledica citotoksičnosti AMD i/ili samog joda) sa ili bez kliničke i/ili biohemijske tiroidne disfunkcije.
- Opterećenje jodom (koje ipak ne bi trebalo da utiče na akumulaciju MIBI u štitastoj žlezdi) (6).
- Za sada nepoznati razlozi.

Sledi istraživanje daljih mogućnosti.

Literatura

1. Rotmensch H. H. and Belhassen B. Amiodarone in the management of cardiac arrhythmias: current concepts. *Medical Clinics of North America*, 1988;72(2):321-357.
2. Unger J., Lambert M., Jonckheer M.H. et al. Amiodarone and thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J. Intern. Med.* 1993;233:435-443.
3. Burger A., Dinichert D., Nicod P. et al. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. *J. Clin. Invest* 1976;58:255-259.
4. Jonckheer M. H., Blockx P., Broeckaert I. et al. 'Low T3 syndrome' in patients chronically treated with an iodine - containing drug, amiodarone. *Clin. Endocrinol.*, 1978;9:27-35.
5. Podoloff D. A. Thallium-201 chloride and technetium-99m sestamibi in tumor imaging. In: *Nuclear medicine*. Henkin RE Ed. Mosby-Year Book Inc., St. Louis, 1493-1495, 1996.
6. Helal B. O., Delbot T., Rolland C. et al. Tc-99m-sestamibi imaging of suppressed thyroid tissue in hyperthyroid patients. *Endocrine. Journal* 2000;47 (suppl.):178.
7. Paunković N., Paunković J., Pavlovic O. Procena autoimune stimulacije štitaste žlezde testom akumulacije 99mTc-pertechnetata. *Radiologia Iugoslavica* 1991; 25: 43-46.
8. Nademanee K., Piwonka R., Singh B. et al. Amiodarone and thyroid. *Prog Cardiovas. Disease* 1989;31(6):427-437
9. Amico J., Richardson V., Alpert B. et al. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch. Intern. Med.* 1984;144:487-490.
10. Kennedy R. L., Griffiths H., Gray T.A. Amiodarone and the thyroid. *Clin. Chem.* 1989;35(9):1882-1887.
11. Singh N. B., Nademanee K. Amiodarone and thyroid function: clinical implication during antiarrhythmic therapy. *Am. Heart. J.* 1983;106:857-869.
12. Martino E., Aghini-Lombardi F., Bartalena L. et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:2722-2726.
13. Pitsiavas V., Smerdely P., Li M. et al. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess in both the BB-W rat and the Wistar rat. *Eur. J. Endocrinol.* 1997;137(1):15-7.
14. Brennan M. D., Erickson D. Z., Carney J. A. et al. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid.* 1995;5(3):177-83.

15. Sato K., Miyakawa M., Eto M. et al. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr. J.* 1999;46(3):443-51.
16. Di Matola T., D'Ascoli F., Fenzi G. et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(11):4323-30.
17. Unger J., Surmont D. W., Sarot J. et al. 24 h-kinetics of iodide uptake in amiodarone induced hypothyroidism. *Thyroidology* 1989; 1 (2): 101-2.
18. Martino E., Aghini-Lombardi F., Lippi F. et al. Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J. Nucl. Med.* 1985; 26 (12) 1402-7.
19. Wiersinga W., Touber J., Trip M. et al. Uninhibited thyroidal uptake of radioiodine despite iodine excess in amiodarone-induced hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1986;63:485-491.
20. Martino E., Bartalena L., Mariotti S. et al. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1988;119:167-173.
21. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S. et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1997;7(4):541-5.
22. Roti E., Bianconi L., De Chiara F. et al. Thyroid ultasonography in patients with a previous episode of amiodarone induced thyrotoxicosis. *J. Endocrinol. Invest.* 1994;17:259-262.