

ZDRAVSTVENI CENTAR, NUKLEARNA MEDICINA, ZAJEČAR

TESTIRANJE TIREOIDNE AKUMULACIJE ^{99m}Tc PERTEHNETATA METODOM NORMALIZOVANOG "SLOPE-A"

Nebojša Paunković i Džejn Paunković

U V O D

Štitasta žlezda pored fiziološki neophodnog jodida, akumulira i neke druge jednovalentne anjone (perhlorat, pertehnetat, tiocijanat i sl)¹. Osnovna razlika između jodida i pertehnetata je što se jod koristi za biosintezu tireoidnih hormona, dok se tehnećijumova so ne "organifikuje". Ovaj fiziološki nedostatak može da bude i prednost, tj merenjem akumulacije radioaktivnog pertehnetata testira se samo zahvatanje ("trapping") a ne složeniji proces - vezivanje ("binding")². Tumačenje fizioloških osnova za pomenute mehanizme pretrpelo je značajne izmene ili bar pojašnjenja. Rana zapažanja da štitasta žlezda koncentriše jod iz plazme (1915), da postoji specijalizovani tireoidni mehanizam za tu koncentraciju (1940) i da je on posredovan ATP-azno uslovljenim kotransportom sa Na^+ (sredina 1970-ih)³ dopunjena su dokumentovanjem postojanja specifičnog membranskog transportnog proteina: Na^+ -I simporter (NIS). Godine 1996 izolovana je cDNK koja kodira NIS kod pacova. Od tog doba najveća pažnja procesa kojim se jodid koncentriše u štitastu žlezdu usmerena je na molekularni nivo⁴.

S druge strane, praktični aspekti nalagali su da se prilagodi neki od jednostavnih "in vivo" testova za kliničku dijagnostiku tireoidne funkcije. Široko korišćenom testu fiksacije ^{131}I (uptake) stavljena je ozbiljna zamerka: duže fizičko i biološko poluvreme u organizmu kao i energija nepodesna za danas primenjivane "gama kamere". Naravno da je iz tehničkih razloga još teže rutinski koristiti ^{123}I , pa se analogni jon pertehnetat nameće kao izuzetno prihvatljiva zamena fiziološki potrebnom jodidu. Ipak, uobičajene tehnike testova kojima se meri tireoidni "uptake", nisu u svakodnevnoj rutinskoj primeni. Osnovni razlog je što nisu jako konformni za današnja shvatanja u kliničkoj nuklearnomedicinskoj tireologiji. Potrebno je meriti aktivnost doze u špricu, paziti na reproducibilnost "geometrije merenja", vršiti korekciju merenja za radioaktivni raspad, za atenuaciju u organizmu, ekstratireoidnu aktivnost koja je kod tehnećijuma znatna⁵. Sem toga uobičajeno trajanje ovih testova (20-40 min) angažuje opremu i osoblje koje bi za to vreme moglo da radi neki isplativiji test (kardiološki ili onkološki).

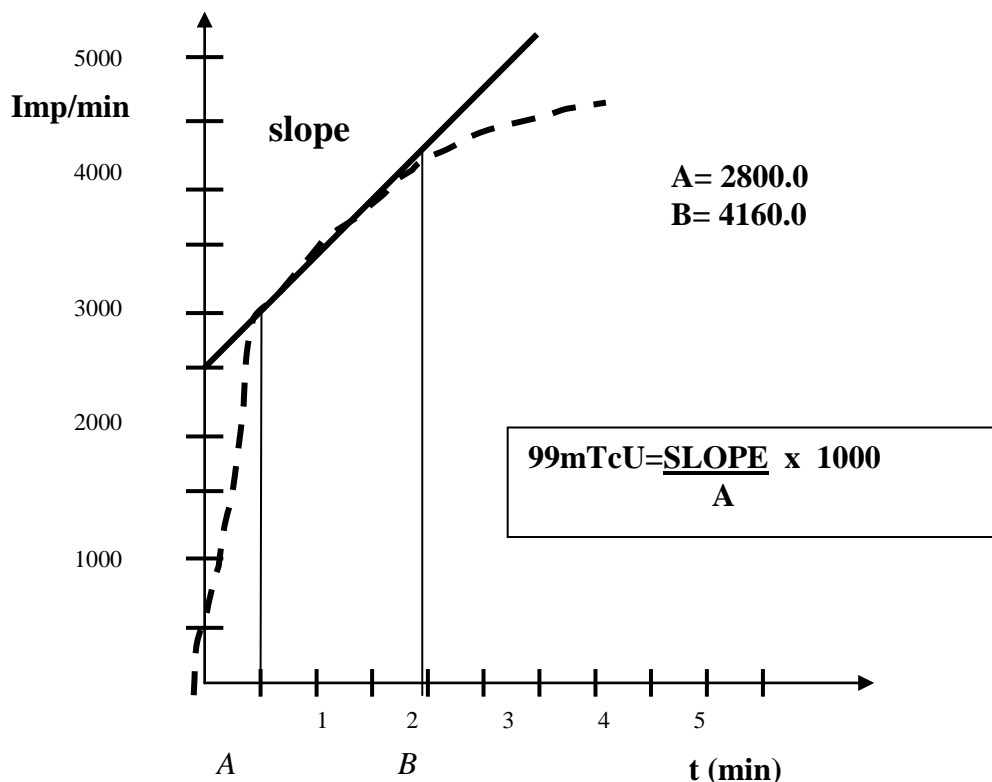
Cilj ovog našeg prikaza je da radioizotopske tireološke laboratorije upoznamo sa testom koji smo razradili i koji primenjujemo više godina.

METOD RADA

Uveli smo test kojim se meri "rani uptake", tj "trapping" (odnosno samo zahvatanje od strane tireocita) ^{99m}Tc pertehnetata⁶. Korišćen je sveže dobijen eluat i inače vrlo kvalitetnog univerzalnog ^{99}Mo - ^{99m}Tc generatora proizvodnje Instituta «Vinča» - Beograd.

Koristi se scintilaciona gama kamera sa paralelnim kolimatorom opšte namene sa programom za akviziciju podataka (radioaktivni impulsi) – na pr kao za radiorenoografske krivulje (obično 4

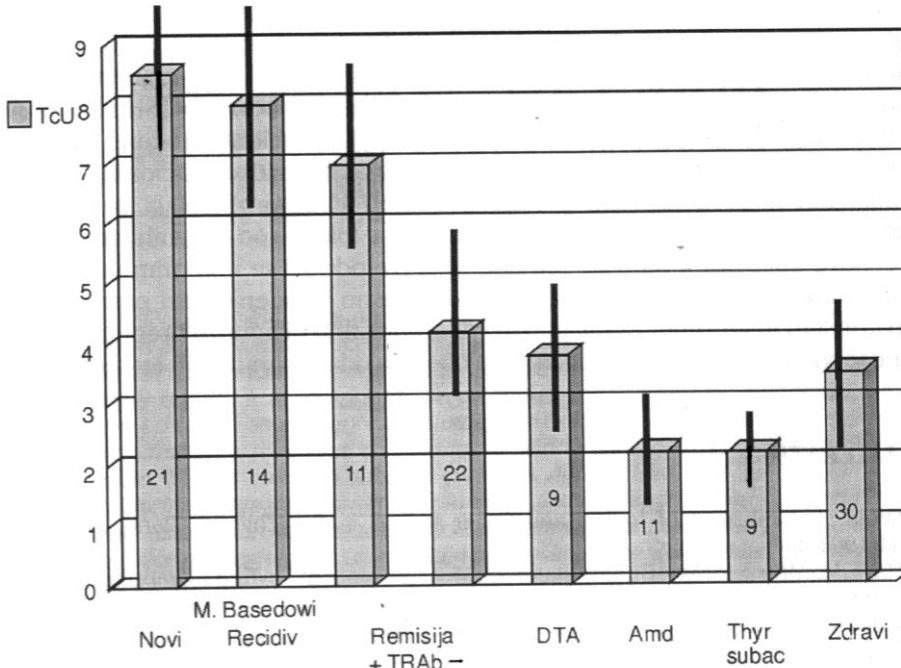
frame/sec). Pacijent je u ležećem položaju sa lako zabačenom glavom. Posle i.v. aplikovanog «bolusa» sterilnog ^{99m}Tc pertehnetata (80-100 MBq u volumenu manjem od 0,5 ml), vrši se kontinuirana registracija u toku od 5 minuti radioaktivnosti nad vratom (registracija se vrši oko 30 sekundi pre aplikacije obeleživača i oko 4,5 minuta posle toga). Po završenoj akviziciji vrši se procesiranje obradom "regiona od interesa" koji se posle snimanja označi nad štitastom žlezdom. Dobija se krivulja koja jasno ima inicijalni segment (analogno "vaskularnoj fazi" na renogramu – označimo ga «kursorom» A) i kasnije gotovo uvek lepo izraženu "akumulacionu fazu" (kraj njenog linearnog dela označimo «kursorom» B). Indeks akumulacije računamo tako što iz toka akumulacionog procesa izračunat prirast aktivnosti -"slope" (naš kompjuterski program izračunava ovaj prirast preko fitovane funkcije najmanjih kvadrata), podelimo aktivnošću na početku slope-a (tj na kraju inicijalnog dela krive - aktivnost u «kursoru» A), i iz praktičnih razloga (da bi indeks bio veći od jedinice) pomnožimo ga sa 1.000. Ovakvom normalizacijom prirasta prema početnoj aktivnosti na krivulji izbegavamo potrebu za poznavanjem ukupno injicirane aktivnosti, samim tim nije potrebna ni korekcija za geometriju merenja (tj ne meri se aktivnost u špricu), a pošto se samo koristi ROI nad štitastom žlezdom nema potrebe ni za korekcijom za ekstratireoidnu aktivnost ⁷. Krivulja je shematski prikazana na slici 1.



Slika 1. Prikaz krivulje aktivnost/vreme nad štitastom žlezdom

REZULTATI

Ovako prilagodjenom tehnikom, u fazi uvođenja (1989-90 godina)⁸ ispitali smo 30 zdravih dobrovoljaca, 68 bolesnika sa imunogenom hipertireozom (35 pre početka medikamentne Th, i 33 u stabilnoj remisiji) i 9 bolesnika sa verovatnom "diseminovanom tireoidnom autonomijom". Poslednjih godina ovim nalazima smo priključili i rezultate dobijene kod pacijenata sa hipertireozom uzrokovanom jodom bogatim antiaritmijским preparatom (Amiodaron)⁹, kao i nalaze kod hipertireoze u toku subakutnog tireoiditisa. Rezultate prikazujemo na grafikonu 1.



Grafikon 1 Vrednosti indeksa tireoidne akumulacije ^{99m}Tc pertehnetata (TcU) kod bolesnika sa hipertireoidnim sindromom i zdravih osoba
 TRAb – antitela na receptore za TSH, DTA – diseminovana tireoidna autonomija, Amd – amiodaron, Thyр subac – subakutni tireoiditis

DISKUSIJA

In vivo testovi tireoidne akumulacije izotopa joda i tehnećijuma danas se redje primenjuju u tireoidnoj dijagnostici. Osnovni razlog tome je što se široko dostupnim testovima tireoidne funkcije in vitro (određivanje koncentracije tireoidnih hormona i tireotropina) funkciono stanje štitaste žlezde jednostavnije testira. Na ovom mestu samo ćemo diskutovati mesto in vivo testova u dijagnozi hipertireoidizma. U kliničkoj praksi se često zaboravlja da je hipertireoidizam sindrom a ne jednostavan poremećaj tireoidne funkcije. Naime, povećana koncentracija tireoidnih hormona i suprimiran TSH, samo ukazuju da u cirkulaciji ima više

tireoidnih hormona a ne i da je štitasta žlezda hiperfunkcionalna. U sklopu tih razmatranja, in vivo testovi imaju svoje jako značajno mesto: njima se razgraničava da li je hipertireoidni sindrom izazvan hiperfunkcijom štitaste žlezde (tireotoksikoza) ili je posledica destrukcije tireoidnog tkiva (tireoiditisi) ili možda posledica viška joda u štitastoj žlezdi ili čak egzogeno uslovljen (izazvan unosom tiroksina). Drugim rečima, in vivo testovima se postavlja diferencijalna dijagnoza hipertireoza. I ne samo to, «uptake» testovima se i u samoj tireotoksikozi vrši dalja diferencijacija. Uptake (ili «trapping» kod ^{99m}Tc pertehnetata) je viši kod jako stimulisanih autoimunih tireotoksikoza (Graves-Bazedovljeva bolest) nego kod onih sa malom ili nikakvom autoimunom stimulacijom (neimunogene hipertioze). U nemogućnosti čestog određivanja «tireostimulantnih antitela» (antitela na receptore za TSH sa stimulantnim delovanjem), praćenje visine «uptake-a» daje indirektnu procenu autoimune stimulacije štitaste žlezde. Na kraju, u kombinaciji sa distribucionim prikazom akumuliranih radioabeležiivača u štitastoj žlezdi (scintigram) dobija se kompletna morfofiziološka slika tireoidnog tkiva – razlikuju se fokalne od difuznih hiperfunkcija.

Sve gore pomenuto za «uptake» testove odnosi se i na primenu testa čiju smo modifikaciju mi razradili. Uz tehnički savesno izvodjenje, test predstavlja izuzetno koristan instrument za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu tireoidnih disfunkcija. Posebno je koristan u menadžmentu obolelih od autoimune hipertireoze^{8,10}.

LITERATURA

- 1 Wolff J.: Transport of iodine and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev*, 1964, 44:45
- 2 Hays M., Wesselosky B. Simultaneous measurement of thyroidal trapping ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) and binding (131 I-): clinical and experimental studies in man. *J Nucl Med* 1978, 14:785-92.
- 3 Larsen RP and Ingbar SH. The Thyroid Gland, In: Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JU Ed. 360-78. Saunders Co., Philadelphia 1992.
- 4 Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): A new field in thyroiology. *Trends in Endocrinology and metabolism*, 2000, 11:99-105.
- 5 Higgins HP, Ball D., Eastha S. 20-min ^{99m}Tc thyroid uptake: A simplified method using gamma camera. *J Nucl Med* 1973, 14:907-11.
- 6 Milenković S., Vučina J., Jačimović Lj., Karanfilov E., Memedović T.: Universal ^{99m}Tc Generator for human use, *Isotopenpraxis*, 1983, 19 (3):85-87.
- 7 Paunkovic N., Paunkovic J., Pavlovic O.: Procena autoimune stimulacije štitaste žlezde testom akumulacije ^{99m}Tc pertehnetata. *Radiol Jugosl* 1991, 25:43-6.
- 8 Paunkovic N., Miladinovic J., Pavlovic O. Evaluation of autoimmune stimulation of thyroid by ^{99m}Tc pertechetate uptake test. *Europ J Nucl Med* 1989, 15:524.
- 9 Aleksić Ž. Nastanak tireoidnih disfunkcija izazvanih jodidima iz antiaritmijskih preparata. Magistarski rad, Beograd 2002.
- 10 Paunković N., Paunković J. Autoimuna tireoidna stimulacija u hipertireozi. *Megatrend*, Beograd, 1997.

Rad štampan u monografiji J.Vučine i sar. Tehnecijum- 99m generator na bazi molibdena- 99 visoke specifične radioaktivnosti. Institut za nuklearne nauke »Vinča«, Beograd, 2003. str. 135-140.