

# EP ENDOKRYNOLOGIA POLSKA

POLISH JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY

---

Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I

Tom/Volume 62

Rok/Year 2011

## SZKOLENIE PODYPLOMOWE/POSTGRADUATE EDUCATION

**Patogeneza orbitopatii tarczycowej — czy reakcja autoimmunologiczna przeciwko receptorowi TSH tłumaczy wszystko?**

Pathogenesis of thyroid eye disease — does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases?

Jack R. Wall, Hooshang Lahooti ..... 1

**Zrobić USG tarczycy każdy może, trochę lepiej lub trochę gorzej**

Thyroid ultrasound — a piece of cake?

Marek Ruchala, Ewelina Szczepanek ..... 8

## PRACE POGLĄDOWE/REVIEWS

**Chromogranina A (CgA) — wpływ różnych czynników *in vivo*, *in vitro* i istniejących chorób na jej stężenia we krwi**

Chromogranin A (CgA) — the influence of various factors *in vivo* and *in vitro*, and existing disorders on its concentration in blood

Piotr Glinicki, Wojciech Jeske ..... 25

## SZKOLENIE PODYPLOMOWE/POSTGRADUATE EDUCATION

**Metody diagnostyki łysienia u pacjentów z endokrynopatiami**

Methods of hair loss evaluation in patients with endocrine disorders

Małgorzata Olszewska, Olga Warszawik, Adriana Rakowska, Monika Słowińska, Lidia Rudnicka ..... 29

## MATERIAŁY ZJAZDOWE/CONGRESSIONAL PAPERS

**III Zjazd Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologii 25–26 listopada 2010 roku, Kraków**

Jolanta Kunert-Radek ..... 35





# Patogeneza orbitopatii tarczycowej — czy reakcja autoimmunologiczna przeciwko receptorowi TSH tłumaczy wszystko?

Pathogenesis of thyroid eye disease — does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases?

Jack R. Wall, Hooshang Lahooti

Department of Medicine, the University of Sydney, Australia

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (2): 222–227

## Streszczenie

Orbitopatia tarczycowa lub tarczycowa choroba oczu (TED, *thyroid eye disease*) jest złożoną chorobą zapalną oka i zwykle towarzyszy chorobom tarczycy. Obserwacje kliniczne potwierdzają istnienie trzech głównych podtypów TED: miopatii ocznej, miopatii zastoinowej i mieszanej orbitopatii zastoinowej i miopatycznej. Chociaż dokładna patofizjologia TED pozostaje niejasna, prawdopodobnie jest ona wyrazem reakcji autoimmunologicznej z udziałem uczulonych limfocytów T i przeciwciał skierowanych przeciwko swoistym antygenom oczodołu i wspólnemu antygenowi nabłonka pęcherzykowego tarczycy i tkanek oczodołu. Jednym dobrze poznanym powodem tej reakcji jest receptor hormonu stymulującego tarczycę (TSHR, *thyroid-stimulating hormone receptor*), którego ekspresję stwierdzono także na fibroblastach i preadipocytach pobranych z oczodołu osób chorych. U większości pacjentów z orbitopatią współwystępuje choroba Gravesa, u 10% zapalenie tarczycy Hashimoto z łagodnymi zmianami ocznymi wyrażonymi głównie pod postacią retrakcji powieki górnej, a u 10% orbitopatia nie wiąże się z chorobami tarczycy — tak zwana choroba Gravesa z eutyreozą. Orbitopatia może także wystąpić u pacjentów z przejściowym zapaleniem tarczycy, rakiem tarczycy i chorobą Gravesa wiele lat po leczeniu nadczynności. Sytuacja, w której nie spodziewa się obecności przeciwciał przeciw TSHR, sugeruje, że we wszystkich przypadkach związek między przeciwciałami TSHR i chorobą oczu został wnikliwie zbadany. W niniejszym badaniu dotyczącym TED badano znaczenie przeciwciał przeciwko innym antygenom mięśni oka i tkanki łącznej oczodołu (OCT, *orbital connective tissue*), a szczególnie kalsekwestrynie (CASQ1, *calcium binding protein calsequestrin*), białku wiążącemu wapń i antygenowi błony oczodołowych fibroblastów, kolagenowi XIII. Powstały następujące robocze hipotezy patogenezy TED: a) reakcją inicjującą w oczodole jest połączenie przeciwciała i limfocytu T z TSHR w obszarze tkanki łącznej oczodołu; b) towarzyszące zapalenie mięśni zewnątrzoczdolowych i powieki wskazuje na reakcję autoimmunologiczną przeciw antygenom mięśni szkieletowych, takim jak CASQ1, lub na nieswoistą reakcję tkanki łącznej oczodołu, jak proponuje większość zwolenników „hipotezy TSHR”. W niniejszej pracy przedstawiono dowody na to, że reakcję autoimmunologiczną przeciwko TSHR, obserwowaną w obrębie oczodołu, można stwierdzić w rozwoju wszystkich przypadków TED. Chociaż istnieje ogólnie bliska korelacja między orbitopatią i przeciwciałami TSHR, wiele wyjątków sugeruje, że dalsze badania nad potencjalną rolą autoimmunizacji przeciwko kalsekwestrynie i kolagenowi XIII są uzasadnione. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny I): 1–7)

**Słowa kluczowe:** orbitopatia, receptor TSH, choroba Gravesa, mięśnie zewnątrzoczdolowe, zapalenie tarczycy Hashimoto, choroba Gravesa z eutyreozą, autoimmunizacja

## Abstract

Thyroid associated ophthalmopathy, or thyroid eye disease (TED), is a complex inflammatory disorder of the eye that, as its name implies, is usually associated with thyroid disease. Clinical observation supports the existence of three main TED subtypes, namely ocular myopathy, congestive myopathy, and mixed congestive and myopathic ophthalmopathy. Although the precise pathophysiology of TED remains unclear, it is likely to reflect an autoimmune reaction involving sensitised T lymphocytes and autoantibodies directed against a specific orbital or thyroid-and-orbital shared antigen(s). One well-studied candidate in this immune reaction is the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), which is also expressed in the orbital fibroblast and preadipocyte. Most patients with ophthalmopathy have associated Graves' disease, 10% have Hashimoto's thyroiditis in which the eye changes are often mild and expressed mainly as upper eyelid retraction (UER), and 10% have no apparent associated thyroid disease — so-called "euthyroid Graves' disease". Ophthalmopathy can also occur in some patients with transient thyroiditis, thyroid cancer, and Graves' disease many years after treatment of the hyperthyroidism — situations where TSHR antibodies are not expected to be present, suggesting that the relationship between TSHR antibodies and the eye disorder has not been established for all cases. In our studies of TED we have investigated the nature and significance of antibodies targeting other eye muscle and orbital connective tissue (OCT) antigens, in particular the calcium binding protein calsequestrin (CASQ1) and the orbital fibroblast membrane antigen collagen XIII. Our working hypotheses for the pathogenesis of TED are: i) the initial reaction



in the orbit is antibody and T lymphocyte targeting of the TSHR in the OCT compartment, and ii) the associated extra ocular and upper eyelid muscle inflammation reflects either autoimmunity against primary skeletal muscle antigens such as CASQ1 or a secondary, non specific effect of the OCT reactions as proposed by the main proponents of the "TSHR hypothesis". Here, we review the evidence that autoimmunity against the TSHR expressed in the orbit can be implicated in the development of all cases of TED. Although there is a close general correlation between ophthalmopathy and TSHR antibodies there are many exceptions, suggesting that the continued study of the possible role of autoimmunity against calsequestrin and collagen XIII is justified.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement I): 1–7)

**Key words:** ophthalmopathy, TSH-receptor, Graves' disease, extra ocular muscle, Hashimoto's thyroiditis, euthyroid Graves' disease, autoimmunity

## Wstęp

Oftalmopatia jest częstym objawem choroby Gravesa. Związek między „wytrzeszczonymi oczyma” a wolem był opisywany już w 1000 roku naszej ery przez perskiego lekarza Avicennę [1]. Oftalmopatia najczęściej towarzyszy nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i wtedy jest nazywana oftalmopatią Gravesa [2, 3]. Oftalmopatia może także towarzyszyć niektórym przypadkom okresowego (podostrego lub niemego) zapalenia tarczycy [4, 5]. Obserwuje się ją także u 1/3 pacjentów z postępującym zapaleniem tarczycy (choroba Hashimoto) [6]. Są dwie sytuacje, w których obserwuje się oftalmopatię przy braku przeciwciał przeciwko TSHR (TSHR, *thyroid-stimulating hormone receptor*) — jest to rak tarczycy [7] i choroba Gravesa wiele lat po leczeniu nadczynności tarczycy (Wall i wsp. obserwacje nieopublikowane). W około 10% przypadków oftalmopatia występuje mimo braku reakcji immunologicznej przeciwko tarczycy — jest nazywana wtedy chorobą Gravesa z eutyreozą (EGD, *euthyroid Graves disease*) [2]. W przedstawionym artykule wszystkie te przypadki określa się mianem tarczycowej choroby oczu (TED, *thyroid eye disease*). Autorzy przeanalizowali mocne i słabe strony hipotezy o związku TSHR z powstawaniem TED, próbując stworzyć spójną hipotezę, która może tłumaczyć wszystkie przypadki TED u wszystkich pacjentów.

## Reakcja autoimmunologiczna w przebiegu tarczycowej choroby oczu

Chociaż dokładna patofizjologia TED pozostaje niejasna, najprawdopodobniej jest ona wyrazem reakcji autoimmunologicznej, w której uczestniczą uczulone limfocyty T i przeciwciała skierowane przeciwko swoistym antygenom oczodołu lub „antygenom wspólnym dla oczodołu i tarczycy”. Kontrowersje dotyczące patogenezy TED wynikają z 1) nieznamości pierwotnego antygeny wywołującego reakcję autoimmunologiczną, 2) nie wiadomo także, czy mięśnie okoruchowe lub tkanka łączna oczodołu (OCT, *orbital connective tissue*) są pierwotnym docelowym antygenem, lub obie tkanki są zajęte procesem zapalnym równocześnie, 3) nale-

ży również wyjaśnić związek orbitopatii i reakcji autoimmunologicznej w obrębie tarczycy. Podczas gdy wielu autorów uważa, że TED jest spowodowana reakcją krzyżową przeciwko TSHR w obrębie tkanek oczodołu [8], istnieje coraz więcej dowodów, że reakcja autoimmunologiczna przeciwko antygenom mięśni okoruchowych, szczególnie kalsekwestrynie (CASQ1, *calcium binding protein calsequestrin*), może również odgrywać rolę w rozwoju choroby po przerwaniu włókien mięśniowych (CASQ1 jest głównie białkiem wewnątrzkomórkowym). Możliwe również, że początkowa reakcja przeciwko TSHR prowadzi do stymulacji fibroblastów oczodołu, a ich proliferacja powoduje uszkodzenie mięśni okoruchowych.

Tarczycowa choroba oczu została opisana przez Jacka Walla jako „ograniczona wielosystemowa choroba autoimmunologiczna” obejmująca antygeny OCT, włókna mięśni okoruchowych, gruczoł łzowy, ludzki odpowiednik gruczołu Harderiana i tarczycę [9]. Poza TSHR i CASQ1 innym istotnym antygenem oczodołowym jest kolagen XIII, antygen tkanki łącznej podlegający ekspresji na błonach fibroblastów oczodołowych. Wydaje się, że reakcje tkankowe odzwierciedlają wielość celów reakcji autoimmunologicznej, obejmujących wymienione antygeny, a także białka jądrowe.

## Klasyfikacja tarczycowej choroby oczu

Wyróżnia się trzy podstawowe podtypy TED: oftalmopatię zastoinową, miopatię oczną i mieszaną oftalmopatię zastoinową i miopatyczną — która jest postacią najczęstszą. Główne objawy kliniczne i antygeny odpowiedzialne za wystąpienie poszczególnych postaci wymieniono w tabeli I. W przebiegu oftalmopatii zastoinowej proces zapalny jest umiejscowiony głównie w obrębie OCT z względnym zaoszczędzeniem mięśni okoruchowych. Objawia się ona obrzękiem powiek, nastrzykiem spojówkowym, obrzękiem spojówki, łzawieniem i wytrzeszczem. Z kolei miopatia oczna charakteryzuje się zapaleniem i obrzękiem mięśni okoruchowych i objawia się zaburzeniem ich funkcji, dwojeniem i czasami bolesnością towarzyszącą ruchom oczu.

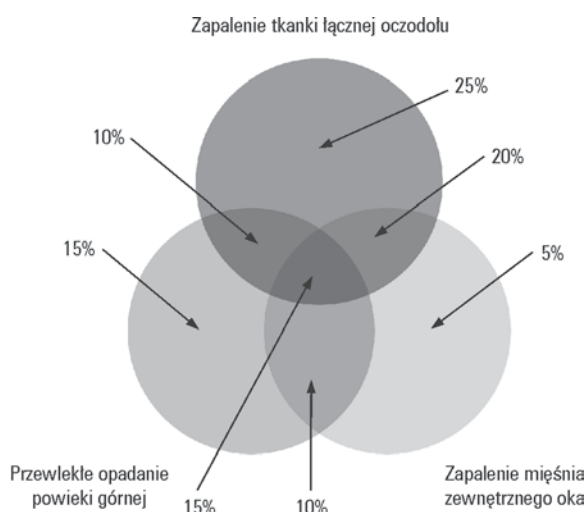
Chociaż cechy zastoju i miopatii mogą występować oddzielnie, najczęstszą postacią TED jest oftalmopatia

Tabela I. Podtypy orbitopatii tarczycowej, cechy kliniczne i autoprzeciwciała występujące u pacjentów

Table I. Thyroid eye disease subtypes, clinical features, and candidate autoantibodies

Podtyp TED	Główne cechy kliniczne	Autoantygeny-kandydaci
Miopatia oczna	Dwojenie Dysfunkcja EOM Wytrzeszcz	Kalsekwestryna G2s* Flawoproteiny
Oftalmopatia zastoinowa	Łzawienie oczu Obrzęk okołoczołowy Nastrzyk i obrzęk spojówki Wytrzeszcz	TSHR Kolagen XIII
Mieszana postać zastoinowo-miopatyczna	Objawy zastoju i miopatii	Wszystkie powyższe

\*G2 — fragment czynnika transkrypcyjnego FOX-P1; EOM (*extra ocular muscle*) — mięśnie okoruchowe, TSHR (*thyroid-stimulating hormone receptor*) — receptor hormonu stymulującego tarczycę



**Rycina 1.** Proponowany związek między trzema głównymi składowymi orbitopatii tarczycowej (dysfunkcja mięśnia zewnętrznego oka [EOM], tkanka łączna oczodołu [OCT] i stan zapalny tkanki tłuszczowej oraz opadanie powieki górnej [UER]) oraz szacunkowa częstość współwystępowania (%)

**Figure 1.** Proposed relationships between the three main components of "thyroid eye disease" [extra ocular muscle (EOM) dysfunction, orbital connective tissue (OCT), and fat inflammation and upper eyelid retraction (UER)] and estimated frequencies (%) of their associations

mieszana zastoinowa i miopatyczna. U połowy pacjentów obserwuje się również retrakcję powieki górnej (UER, *upper eyelid retraction*) występującą u około 40% pacjentów z „orbitopatią Gravesa” [10]. U pacjentów z zapaleniem tarczycy typu Hashimoto UER i opóźnienie zamykania powiek są często, oprócz łagodnego wytrzeszczu, jedynymi objawami oftalmopatii [6] i mogą stanowić osobny podtyp TED. Szacowaną częstość występowania trzech komponentów TED oddzielnie i w połączeniu przedstawiono na rycinie 1. U około 70% pacjentów z TED (tj. chorobą Gravesa lub Hashimoto z towarzyszącą oftalmopatią lub EGD) obserwu-

je się zapaleniem OCT, u 50% dochodzi do zajęcia EOM, a u 50% obserwuje się przewlekłą UER. Zmiany te w postaci izolowanej występują u odpowiednio 25%, 5% i 15% pacjentów.

### Hipoteza receptora TSH

Ogólnie akceptowana teoria patogenezy TED głosi, że pierwotna reakcja polega na powstawaniu przeciwciał działających na TSHR obecnych w obrębie OCT, co prowadzi do zapalenia tkanki oczodołu objawiającego się stymulacją fibroblastów oczodołu, produkcją kolagenu i glikozaminoglikanów (GAGS, *glycosaminoglycans*), objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zapalenia okołoczołowego i spojówki oraz zastojem [11]. Według tej teorii miopatia oczodołowa jest spowodowana niedokrwieniem mięśni okoruchowych wywołanym zapaleniem w obrębie OCT, czyli jest procesem wtórnym. Receptor hormonu stymulującego tarczycę jest dobrym kandydatem na antygen wywołujący ten proces, ponieważ jest obecny na preadipocytach oczodołowych i fibroblastach (jak też w obrębie tarczycy) [9, 11]. Ekspresja TSHR w innych tkankach, takich jak jądra, tkanka tłuszczowa i tkanka łączna skóry [12, 13] może tłumaczyć rozwój obrzęku śluzowatego podudzi i pałczkowatości palców jako lokalnej manifestacji uogólnionego zaburzenia tkanki łącznej w przebiegu choroby Gravesa. Można także uważać, że brak specyficzności reakcji bardziej uprawdopodobnia reakcję w obrębie oczodołu. Włókna mięśni okoruchowych zawsze wydawały się najbardziej prawdopodobnym kandydatem na antygen mający wywoływać reakcję autoimmunologiczną niż luźna tkanka tłuszczowa w i wokół mięśni okoruchowych (z tego powodu istnieje długotrwałe zainteresowanie oczyma i mięśniami okoruchowymi).

Chociaż uważa się, że TSHR odgrywa główną rolę w patogenezie TED, nie wiadomo, czy przeciwciała przeciwko TSHR wiążą się z powstawaniem wszystkich przypadków TED. Na przykład mało prawdopodob-

nym jest, aby przeciwciała przeciwko TSHR miały powodować rozwój oftalmopatii wiele lat po wystąpieniu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa lub u pacjentów z chorobą Hashimoto, u których zmiany oczne mogą powstawać, mimo braku przeciwciał przeciwko TSHR. Ponadto u noworodków, u których dochodzi do rozwoju niemowlęcej tyreotoksykozy, nie obserwuje się rozwoju orbitopatii, nawet gdy u ich matek występują objawy choroby oczodołu. Amato i wsp. [14] przedstawili przypadek mężczyzny rasy białej, u którego doszło do rozwoju choroby Gravesa z eutyreozą po przejściu podostrego zapalenia tarczycy z brakiem przeciwciał przeciwko TSHR, ale z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko mięśniom okoruchowym. Receptor hormonu stymulującego tarczycę występuje także na fibroblastach i adipocytach w ścianie jamy brzusznej, a jednak nie obserwuje się zmian patologicznych w tych komórkach w przebiegu choroby Gravesa [15]. Nie można jednak wykluczyć, że przeciwciała przeciwko TSHR były obecne na początku rozwoju choroby oczu u wszystkich pacjentów z TED, włączając pacjentów z chorobą Hashimoto i EGD, ale były niewykrywalne podczas pojawienia się objawów lub w czasie wykonania pierwszych badań.

Podsumowując, wszystkie przedstawione sytuacje wskazują, że związek między reakcją autoimmunologiczną, TSHR i oftalmopatią nie został udowodniony we wszystkich przypadkach. Aby przetestować hipotezę, że reakcja autoimmunologiczna przeciwko TSHR tłumaczy wszystkie przypadki TED, autorzy przeanalizowali artykuły opublikowane w PubMed od 2005 roku, w których omawiano związek między rozwojem oftalmopatii a przeciwciałami przeciwko TSHR. Mimo że niektóre artykuły mogły zostać pominięte, 10 prac, które przeanalizowano, wydaje się reprezentować pogląd badaczy obowiązujący przez ostatnie 20 lat. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli II. Udowodniono związek między przeciwciałami przeciwko TSHR — szczególnie przeciwciałami stymulującymi TSHR [tzw. immunoglobuliny stymulujące tarczycę (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*)] a powstaniem oftalmopatii u pacjentów z reakcją autoimmunologiczną przeciwko tarczycy, jednak związek ten nie jest ścisły u osób z EGD, a nawet u osób z chorobą Gravesa zdarzają się wyjątki.

## Choroba Gravesa z eutyreozą

W celu szczegółowej analizy związku między powstawaniem oftalmopatii a przeciwciałami przeciwko TSHR autorzy zanalizowali 10 przypadków pacjentów z EGD, obserwowanych przez kilka lat (czas trwania obserwacji 3–7 lat, mediana obserwacji 4 lata), u których stwierdzono prawidłowe stężenie TSH i  $fT_4$  i nie stwierdzono

przeciwciał przeciwko tarczycy (Wall i wsp., w przygotowaniu). U 4 przebadanych osób nie wykryto przeciwciał przeciwko TSHR, przeciwciała CASQ1 wykryto u 4 osób spośród 8 przebadanych, przeciwciała przeciwko kolagenowi XIII wykryto u 2 spośród 8 przebadanych osób. Objawy okulistyczne określono według standardowej klasyfikacji i nomenklatury [25–27] podczas pierwszej wizyty w poradni chorób tarczycy w *Nepean Hospital*. Aktywność kliniczna choroby (CAS, *clinical activity score*) była w zakresie 1–7 punktów (mediana 5), co wskazywało, że choroba była aktywna. U 4 pacjentów stwierdzono zajęcie mięśni okoruchowych (klasa 4 w klasyfikacji NOSPECS, typ 2 wg Nunery), u 3 z nich stwierdzono zwiększenie objętości mięśni w badaniu tomokomputerowym oczodołów, u 2 z 8 pacjentów stwierdzono istotną UER (odległość między brzegiem powieki górnej a odbłaskiem z rogówki > 5 mm). Dwóch pacjentów leczono małymi dawkami prednizolonu podczas trwania badania. U 3 pacjentów w badaniu USG tarczycy stwierdzono gruczolaka pęcherzykowego (rozpoznanie potwierdzone po leczeniu operacyjnym), wole i guzki, ale nie zaobserwowano objawów reakcji autoimmunologicznej, poza „łagodnym zapaleniem” u 1 pacjenta (Wall i wsp. w przygotowaniu).

## Znaczenie reakcji autoimmunologicznej przeciwko kalsekwestrynie

We wcześniejszych badaniach (ocena poziomu przeciwciał przeciwko kalsekwestrynie metodą *western blot* przy użyciu surowego preparatu kalsekwestryny przygotowanego z mięśni serca królika) autorzy stwierdzili umiarkowany związek między przeciwciałami przeciwko kalsekwestrynie a powstawaniem oftalmopatii. Przeciwciała przeciwko kalsekwestrynie wykryto u 40% pacjentów z klinicznie aktywną autoimmunologiczną orbitopatią tarczycową i jedynie u 5% osób zdrowych [28]. Gdy Proter i wsp. [29] wykazali, że ekspresja kalsekwestryny jest 4,8-krotnie wyższa w mięśniach okoruchowych niż w innych mięśniach szkieletowych, co pozwala wytłumaczyć specyficzną reakcję zapalną w obrębie mięśni okoruchowych w przebiegu choroby Gravesa, autorzy postanowili ponownie przeanalizować rolę kalsekwestryny w patogenezie TED. Kalsekwestryna wydaje się dobrym kandydatem na antygen wywołujący reakcję autoimmunologiczną, ponieważ wykazano, że jest rozprowadzana w obrębie komórki w okresie różnicowania w fazie tubul mięśniowych, gdzie może być wykrywana przez przeciwciała i limfocyty T. We wczesnych badaniach autorzy oceniali występowanie przeciwciał przeciwko kalsekwestrynie w dużej grupie pacjentów z autoimmunologiczną chorobą tarczycy z oftalmopatią i bez niej, stosując analizę ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), wykorzystu-

**Tabela II. Zależność między przeciwciałami przeciwko receptorowi TSH i orbitopatią u pacjentów z autoimmunologiczną chorobą tarczycy****Table II. Relationship between TSH-receptor antibodies and ophthalmopathy in patients with autoimmune thyroid disease**

Grupa	Główne wnioski	Komentarz	Autorzy
GO z niedoczynnością tarczycy (n = 11) GO z eutyreozą (n = 28)	Średnie TBII 2,2 jm./l w obu grupach v. 8,6 u pacjentów z nadczynnością tarczycy i oftalmopatią (p = 0,02)	Stężenie TSHR Ab „bardzo niskie” w obu grupach. Nie mierzono TSI	Eckstein i wsp. [16]
Jeden przypadek EGD	Ujemne TSHR Ab	Nie mierzono TSI	Cakir [17]
Choroba Gravesa przed leczeniem	U pacjentów z GO stwierdzono wyższe stężenie TSHR Ab niż u osób bez oftalmopatii	Nie mierzono TSI	Massart i wsp. [18]
Jeden pacjent ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u którego doszło do rozwoju oftalmopatii	Stwierdzono bliski związek między objawami ocznymi a stężeniem i występowaniem TSHR Ab	Nie mierzono TSI	Antonelli i wsp. [7]
GO	U 65% pacjentów stwierdzono dodatnie stężenie TSI, u 69% doszło do rozwoju oftalmopatii v. 24% u osób z ujemnymi lub granicznie dodatnimi wynikami	Ogólna dodatnia korelacja, ale z wieloma wyjątkami	Acuna i wsp. [19]
GO i izolowana miopatia oczna (n = 7), u 6 osób zwiększona objętość EOM	U 5 z 7 pacjentów występowało dodatnie TBII, u 1 dodatnie TPO Abs, ale ujemne TBII	„Podobny profil TSHR Ab jak u innych pacjentów z GO”, z wyjątkiem 1 pacjenta	Gerlach, Febert [20]
Nawracająca GO po całkowitym usunięciu tarczycy	Średnia TRAb 33,8 jm./l v. 3,4 jm./l przed całkowitym usunięciem tarczycy i po jego wykonaniu	Ścisła ogólna korelacja między oftalmopatią a TSHR Abs	Nart i wsp. [21]
Choroba Gravesa (n = 210)	92% TBII dodatnie, ale stężenie nie korelowało z nasileniem oftalmopatii	Badanie retrospektywne	Lin i wsp. [22]
EGD (n = 35; A) GO (n = 9; B)	TBII u 28,6% z A i TAb dodatnie u 83% z B; w B oba dodatnie 100%	TSI bardziej związany z EGD niż TBII	Kazuo i wsp. [23]
GO (n = 482)	„Dysfunkcja tarczycy związana z większym nasileniem oftalmopatii w porównaniu z eutyreozą”	Badanie retrospektywne	Kim i wsp. [24]

GO (*Graves' ophthalmopathy*) — oftalmopatia Gravesa; TBII (*TSH binding inhibiting immunoglobulin*) — hamująca immunoglobulina wiążąca TSH, Ab (*antibody*) — przeciwciało, EGD (*euthyroid Graves' disease*) — choroba Gravesa z eutyreozą, TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*) — immunoglobulina stymulująca tarczycę, EOM (*extra ocular muscle*) — mięśnie okoruchowe, TPO (*thyroid peroxidase*) — peroksydaza tarczycowa

jąc wysokocyszczoną kalsekwestrynę z mięśni szkieletowych królika. Autorzy wykazali, że obecność przeciwciał przeciwko kalsekwestrynie była dobrym markerem oftalmopatii, a szczególnie postaci miopatycznej oftalmopatii Gravesa [10, 30, 31].

Następnie autorzy postanowili określić różnicę w ekspresji genów w obrębie tarczycy u osób z oftalmopatią Gravesa (GO, *Graves' ophthalmopathy*) i z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa bez objawów orbitopatii (GH, *Graves' hyperthyroidism*) jako możliwe wytłumaczenie reakcji autoimmunologicznej wywołanej chorobą tarczycy. Dokonano ekstrakcji RNA z gruczołów tarczycowych pacjentów z chorobą Gra-

vesa. Próbkę RNA przebadano na Illumina® Human Ref-8 Expression BeadChips™ zawierających 20,5193 genów. Wyniki dotyczące wyselekcjonowanych genów potwierdzono ilościowym PCR (qPCR), a poziom translacji białek mierzono analizą *western blot*. U pacjentów z GO i GH 295 genów podlegało różnej ekspresji. Spośród nich gen sercowej kalsekwestryny (*CASQ2, cardiacalsequestrin*) podlegał najsilniejszej ekspresji u osób z GO (2,2-krotnie więcej) [32]. U osób z GO obserwowano również większą ekspresję genu podjednostki flavoproteinowej dehydrogenazy burszycynianowej (1,4-krotnie), podczas gdy geny kodujące antygeny tarczycowe tyreoglobuliny, peroksydazę tarczycową i TSHR

nie podlegały różnej ekspresji u osób z GH i GO [32]. Białko kalsekwestryna pochodzące z mięśni sercowych i szkieletowych jest w 68,4% homologiczne pod względem aminokwasów [33]. W poprzednich pracach wykazano, że stężenie RNA kodującego kalsekwestrynę mięśni szkieletowych jest 4,7-krotnie wyższe w mięśniach okoruchowych niż w mięśniach żuchwy [29], a ekspresja kalsekwestryny z mięśni sercowych jest 2,7-krotnie wyższa w obrębie mięśni okoruchowych [34]. Na podstawie tych zaskakujących danych autorzy postulują, że zwiększona ekspresja genów dla CASQ2 u pacjentów z chorobą Gravesa może prowadzić do powstania autoprzeciwciał i uczulonych limfocytów T, które reagują krzyżowo z kalsekwestryną w obrębie mięśni okoruchowych u pacjentów, u których dochodzi do rozwoju orbitopatii.

### Oftalmopatia u pacjentów z zapaleniem tarczycy

Podostre zapalenie tarczycy (SAT, *subacute thyroiditis*) i nieme zapalenie tarczycy (ST, *silent thyroiditis*) są najczęstszymi przyczynami przemijającej tyreotoksykozy. Istnieją doniesienia o rozwoju nadczynności tarczycy w chorobie Gravesa z dodatnimi przeciwciałami przeciwko TSHR i oftalmopatią po przebyciu SAT [35, 36]. Autorzy przeanalizowali występowanie objawów ocznych i powiekowych oraz występowanie dodatnich przeciwciał przeciwko mięśniom okoruchowym i kolagenowi XIII u 11 pacjentów z przemijającym zapaleniem tarczycy, 5 z SAT i 6 z ST oraz u osób z grupy kontrolnej (grupy badana i kontrolna z podobną proporcją płci i w podobnym wieku). U 5 pacjentów z przemijającym zapaleniem tarczycy stwierdzono oftalmopatię podczas pierwszej wizyty lub podczas obserwacji. Przeciwciała przeciwko TSHR wykryto jedynie u jednej z tych osób, u 20-letniej kobiety, u której doszło do rozwoju choroby Gravesa po epizodzie ST, natomiast u 7 pacjentów stwierdzono obecność jednego lub więcej przeciwciał przeciwko mięśniom okoruchowym lub kolagenowi XIII, a stężenie przeciwciał korelowało z nasileniem objawów ocznych. Najczęściej wykrywano przeciwciała przeciwko kalsekwestrynie i Fp. Przeciwciała przeciwko kolagenowi XIII wykryto u 2 pacjentów z ST [5].

Ostatnio autorzy analizowali występowanie i fenotyp oftalmopatii u pacjentów z chorobą Hashimoto, wiążąc występowanie objawów ocznych z przeciwciałami przeciwko kalsekwestrynie i kolagenowi XIII [6]. Autorzy wykazali, że nieznacznie nasilone objawy oczne są powszechne u osób z chorobą Hashimoto, a ogólna częstość występowania oftalmopatii jest o wiele większa niż wcześniej przypuszczano — dotyczy około 1/3 pacjentów. Jednak związek między objawami

miocnymi a przeciwciałami przeciwko kalsekwestrynie był nieznaczny, a u niektórych pacjentów z dodatnimi przeciwciałami nie występowały objawy oczne, co może odzwierciedlać długi naturalny przebieg choroby Hashimoto.

### Czynniki ryzyka oftalmopatii

Zróznicowanie fenotypów objawów ocznych u pacjentów z TED wskazuje, że złożone oddziaływania między czynnikami endogennymi (czynniki genetyczne, wiek, płeć męska) i egzogennymi (palenie tytoniu, nadczynność i niedoczynność tarczycy, leczenie radiojodem) mogą wpływać na rozwój i nasilenie oftalmopatii [37]. Palenie tytoniu wydaje się największym czynnikiem ryzyka rozwoju oftalmopatii [38, 39], podczas gdy znaczenie czynników genetycznych dla jej rozwoju pozostaje nieznane. W ostatnio publikowanych pracach oceniono zmiany genetyczne związane z GO na podstawie małych badań kliniczno-kontrolnych z genami kandydatami. Związek między reakcją autoimmunologiczną przeciwko TSHR i kalsekwestrynie a przypuszczalnymi czynnikami genetycznymi jest nieznany, ale może być wykryty na podstawie tradycyjnych badań populacyjnych, na przykład na podstawie określenia związku między oftalmopatią a polimorfizmem genów dla CASQ1, TSHR i kolagenu XIII — badania trwają w laboratorium autorów.

### Wnioski

Większość badaczy i czytelników przyjmuje hipotezę dotyczącą roli TSHR w rozwoju oftalmopatii tarczycowej. Jednak znaczenie reakcji autoimmunologicznej przeciwko kalsekwestrynie należy również brać pod uwagę. Istnieje silny związek między przeciwciałami przeciwko TSHR a oftalmopatią; jego nasilenie zmienia się w zależności od stosowanego testu i populacji badanych pacjentów. Autorzy uważają, że przeciwciała przeciwko TSHR mogą być czynnikiem inicjującym proces zapalny w obrębie oczodołów, natomiast reakcja przeciwciał i uczulonych limfocytów T przeciwko kalsekwestrynie lub innym antygenom błony komórkowej mięśni okoruchowych może oddzielnie i niezależnie prowadzić do zapalenia oczu i powiek oraz ich uszkodzenia, co objawia się w postaci dwojenia i UER. Chociaż jest mniej prawdopodobne, aby reakcja autoimmunologiczna przeciwko TSHR w OCT prowadziła do wtórnego uszkodzenia mięśni okoruchowych, szczególnie że miopatia oczna może występować jako izolowane zaburzenie u pacjentów bez zapalenia OCT (lub w przypadku EGD, zapalenia tarczycy), nie można jej wykluczyć. Należy przeprowadzić długoletnie, większe badania prospektywne obejmujące wyselekcjono-



wanych pacjentów z autoimmunologiczną reakcją przeciwko tarczycy z oftalmopatią i bez niej oraz pacjentów z EGD, grupą kontrolną składającą się z pacjentów z innymi zaburzeniami mięśni i chorobami oczu.

## Piśmiennictwo

- Nabipour I, Burger A, Moharreri MR i wsp. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. *Thyroid* 2009; 19: 7–8.
- Burch HB, Wartofsky B. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747–793.
- Yamada M, Wu Li A, Wall J. Thyroid-associated ophthalmopathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 523–549.
- Gopinath B, Adams CL, Musselman R i wsp. Antibodies against calsequestrin and type XIII collagen are good markers for chronic upper eyelid retraction. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 81–88.
- Gopinath B, Ma G, Wall JR. Eye signs and serum eye muscle and collagen XIII antibodies in patients with transient and progressive thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17: 1123–1129.
- Tjiang H, Lahooti H, McCorquodale T i wsp. Eye and eyelid abnormalities are common in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20: 287–290.
- Antonelli A, Fallahi P, Tolari S i wsp. Thyroid associated ophthalmopathy and TSH-receptor antibodies in non metastatic thyroid cancer after Total thyroidectomy. *Am J Med Sci* 2008; 336: 288–290.
- Bahn RS. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 2: 216–220.
- Wall JR. Graves' disease is a multi-system autoimmune disorder in which extra ocular muscle damage and connective tissue inflammation are variable features. "In my view". *Thyroid* 2002; 12: 35–36.
- Tani J, Wall JR. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy. *CMAJ* 2006; 175: 239.
- Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 287–296.
- Heufelder AE, Dutton CM, Sarka G i wsp. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid* 1993; 3: 297–300.
- Stadlmayr W, Spitzweg C, Bichlmair AM i wsp. TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid* 1997; 7: 3–12.
- Amato G, Rotondi N, Salzano I i wsp. Extraocular muscle antibodies positivity as the only serum marker of euthyroid Graves' ophthalmopathy following subacute thyroiditis: case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 950–952.
- Bell A, Gagnon A, Grunder L i wsp. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C335–340.
- Ekstein AK, Losch C, Glowacka D i wsp. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1052–1056.
- Cakir M. Euthyroid Graves' ophthalmopathy with negative autoantibodies. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1547–1549.
- Massart C, Sapin R, Gibassier J i wsp. Intermethod variability in TSH-receptor antibody measurement: implications for the diagnosis of Graves' disease and for the follow up of Graves' ophthalmopathy. *Clin Chem* 2009; 55: 183–186.
- Acuna OM, Athanassaki I, Paysse EA. Association between thyroid-stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in paediatric patients with Graves' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 146–150.
- Gerlach M, Ferbert A. Pure eye muscle involvement in endocrine orbitopathy. *Eur Neurol* 2008; 60: 67–72.
- Nart A, Uslu A, Aykas A i wsp. Total thyroidectomy for the treatment of recurrent Graves' disease with ophthalmopathy. *Asian J Surg* 2008; 31: 115–118.
- Lin MC, Hsu FM, Bee YS i wsp. Age influences the severity of Graves' ophthalmopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24: 283–288.
- Kazuo K, Fujikado T, Ohmi G i wsp. Value of thyroid stimulating antibody in the diagnosis of thyroid associated ophthalmopathy of euthyroid patients. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 1080–1083.
- Kim JM, La Bree L, Levin L i wsp. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *J Ophthalmol* 2004; 88: 72–74.
- Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM i wsp. Clinical-Criteria for the Assessment of Disease-Activity in Graves Ophthalmopathy — a Novel-Approach. *British Journal of Ophthalmology* 1989; 73: 639–644.
- Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 646–648.
- Nunery WR, Martin RT, Heinz GW i wsp. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1993; 9: 77–82.
- Gunji K, Kubota S, Stolarski C i wsp. A 63 kDa skeletal muscle protein associated with eye muscle inflammation in Graves' disease is identified as the calcium binding protein calsequestrin. *Autoimmunity* 1999; 29: 1–9.
- Porter JD, Khanna S, Kaminski HJ i wsp. Extraocular muscle is defined by a fundamentally distinct gene expression profile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12062–12067.
- Gopinath B, Musselman R, Beard N i wsp. Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 56–62.
- Gopinath B, Musselman R, Adams CL i wsp. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features. *Thyroid* 2006; 16: 967–974.
- Wescombe L, Gopinath B, Lahooti H i wsp. The cardiac calsequestrin gene (CASQ2) is up-regulated in the thyroid in patients with Graves' ophthalmopathy — support for a role of autoimmunity against calsequestrin as the triggering event. *Clin Endo* 2010; 73: 522–528.
- Beard NA, Laver DR, Dulhunty AF. Calsequestrin and the calcium release channel of skeletal and cardiac muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2004; 85: 33–69.
- Diehn JJ, Diehn M, Marmor MF i wsp. Differential gene expression in anatomical compartments of the human eye. *Genome Biol* 2005; 6: R74.
- Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F i wsp. Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature. *Thyroid* 1996; 6: 345–348.
- Iitaka M, Momotani N, Hisaoka T i wsp. TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 445–453.
- Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R i wsp. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 3–19.
- Thornton J, Kelly SP, Harrison RA i wsp. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2007; 21: 1135–1145.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders — a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153–161.



# Zrobić USG tarczycy każdy może, trochę lepiej lub trochę gorzej

## Thyroid ultrasound — a piece of cake?

**Marek Ruchała, Ewelina Szczepanek**

*Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań*

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (3): 330–344

### Streszczenie

Wprowadzenie badań sonograficznych zrewolucjonizowało diagnostykę chorób tarczycy. Obecnie badanie ultrasonograficzne tarczycy jest stałym elementem rutynowego badania gruczołu tarczowego. Jedną z największych zalet tego badania jest łatwość jego przeprowadzania, jednak do odpowiedniej interpretacji jego wyników są potrzebne rzetelna wiedza teoretyczna oraz duże doświadczenie. Celem niniejszej pracy było przedstawienie najważniejszych aspektów techniki i interpretacji obrazu ultrasonograficznego tarczycy z uwzględnieniem najczęstszych trudności, jakie osoba przeprowadzająca to badanie może napotkać w codziennej praktyce.

(Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny I): 8–24)

**Słowa kluczowe:** diagnostyka endokrynologiczna, ultrasonografia, choroby tarczycy, pomyłki diagnostyczne

### Abstract

The introduction of sonographic imaging has revolutionized the diagnostics of thyroid pathologies. Nowadays, thyroid ultrasound examination has become an essential part of routine thyroid gland evaluation. Although one of the greatest advantages of this examination lies in its simplicity, it requires a solid theoretical background, as well as a lot of experience for the examiner to become fluent in adequate interpretation of its results. The aim of this summary is to present a review of the most important aspects of both the technique and interpretation of thyroid ultrasound pictures with regard to the most common difficulties a thyroid sonographer may come across in everyday practice. (Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement I): 8–24)

**Key words:** endocrine diagnostic techniques, ultrasonography, thyroid diseases, diagnostic errors

*„Dostrzega się tylko to, czego się szuka,  
rozpoznaje się tylko to, o czym się wie”.*

Merril C. Sosman

### Wstęp

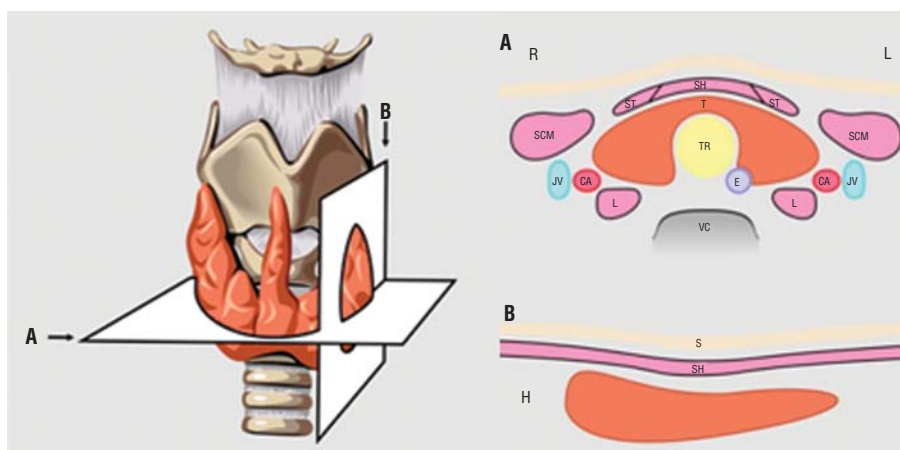
Ostatnie lata przyniosły szerokie rozpowszechnienie technik ultrasonograficznych w diagnostyce patologii tarczycy. Rozwój technologiczny obrazowania z użyciem ultradźwięków zbiegł się jednocześnie z jego rosnącą dostępnością. Z uwagi na liczne zalety ultrasonografia tarczycy, z metody zarezerwowanej dla badań eksperymentalnych, używanej jedynie jako technika wspomagająca inne metody diagnostyczne, stała się badaniem podstawowym i złotym standardem w diagnostyce chorób tarczycy. Zapewnia ona powtarzalną, nieinwazyjną i wykonywaną w czasie rzeczywistym ocenę morfologii gruczołu tarczowego. Jednocześnie

jest badaniem szybkim i komfortowym dla pacjentów, niezwiązanym z ekspozycją na działanie izotopów promieniotwórczych ani promieniowania Roentgena. Badanie można powtarzać wielokrotnie, a nawet przeprowadzać u dzieci i kobiet w ciąży.

Główną zaletą ultrasonografii w diagnostyce tyreo logicznej jest jej wysoka czułość w wykrywaniu patologii gruczołu tarczowego. Badanie ultrasonograficzne tarczycy obecnie ma szerokie zastosowanie nie tylko w diagnostyce, ale i w monitorowaniu leczenia chorób tarczycy, zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego. Ponadto ultrasonograficzna ocena objętości gruczołu zwykle poprzedza leczenie nadczynności tarczycy jodem promieniotwórczym, wspomagając precyzyjne oszacowanie dawki radioizotopu. Ultrasonografia tarczycy jest badaniem szybkim, łatwym i tanim, co umożliwiło jej zastosowanie w populacyjnych badaniach przesiewowych. Ostatnio wzbogacono klasycz-



Dr hab. n. med. Marek Ruchała, prof. UMP, Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: 601 748 905, faks: 61 869 16 82, e-mail: mruchala@ump.edu.pl



**Rycina 1.** Przekrój poprzeczny (A) i podłużny (B) tarczycy. CA — tętnica szyjna; E — przełyk; H — kierunek dogłowy; JV — żyła szyjna; L — mięsień długi szyi; S — skóra; SCM — mięsień mostkowo-obojętkowo-sutkowy; SH — mięsień mostkowo-gnykowy; ST — mięsień mostkowo-tarczowy; T — tarczyca; TR — tchawica; VC — kręgosłup

**Figure 1.** Transverse (A) and longitudinal (B) section of the thyroid. CA — carotid artery; E — esophagus; H — head direction; JV — jugular vein; L — long muscle of the neck; S — skin; SCM — sternocleidomastoid muscle; SH — sternohyoid muscle; ST — sternothyroid muscle; T — thyroid; TR — trachea; VC — vertebral column

ne badanie ultrasonograficzne o najnowsze techniki, w tym obrazowanie przepływów metodą Dopplera, technikę *virtual convex*, obrazowanie trójwymiarowe, ultrasonografię z zastosowaniem kontrastu czy wreszcie sonoelastografię, co dodatkowo podniosło wartość diagnostyczną tego badania. Najistotniejszą, jak dotąd, zaletą ultrasonografii tarczycy jest jednak możliwość wizualizacji końcówki igły biopsyjnej podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, która zapewnia precyzję w nakłuwaniu nawet bardzo niewielkich zmian ogniskowych, co przyniosło znaczący postęp w diagnostyce choroby guzkowej tarczycy. Zatem nie budzi wątpliwości, dlaczego rolę głowicy ultrasonograficznej w diagnostyce endokrynologicznej porównuje się obecnie z rolą, jaką odgrywał stetoskop dla kardiologa [1].

Mimo niekwestionowanych zalet, badanie ultrasonograficzne posiada jednak swoje ograniczenia. Wiązka ultradźwiękowa nie penetruje przez struktury uwapnione, dlatego sonograficzna ocena wola położonego głęboko zamostkowo bądź zmian ogniskowych zawierających zwapnienia jest istotnie ograniczona. Ponadto, badanie ultrasonograficzne jest badaniem typowo morfologicznym, zatem wyciąganie na jego podstawie wniosków na temat stanu funkcjonalnego tarczycy jest całkowicie nieuprawnione. Co więcej, mimo że pewne cechy sonograficzne zmian ogniskowych w tarczycy mogą wzbudzać podejrzenie nowotworu, nie można różnicować między zmianą łagodną a złośliwą wyłącznie na podstawie obrazu sonograficznego. Należy pamiętać, że kluczowe znaczenie dla wiarygodności i powtarzalności badań ultrasonograficznych mają jakość sprzętu, na jakim jest wy-

konywane badanie, i doświadczenie badającego. Zatem świadomość zarówno zalet, jak i ograniczeń tego badania jest kluczem do właściwej interpretacji obrazów sonograficznych.

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja najistotniejszych i aktualnych faktów dotyczących zarówno techniki wykonywania, jak i interpretacji badania ultrasonograficznego tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem najczęstszych trudności, jakie sonografista wykonujący badania tarczycy może napotkać w codziennej praktyce.

## Topografia tarczycy — istotne fakty

Tarczyca jest nieparzystym narządem endokrynnym, zlokalizowanym powierzchownie w dolnej części szyi. W warunkach prawidłowych gruczoł tarczowy jest zbudowany z dwóch płatów — prawego i lewego, które są połączone cieśnią (ryc. 1). W badaniu ultrasonograficznym tarczyca jest oddzielona od hiperechogenicznej skóry cienką warstwą mięśni, przylegającą do przedniej ściany tarczycy, utworzoną przez mięsień mostkowo-gnykowy, mięsień mostkowo-tarczowy i zlokalizowany najbardziej bocznie mięsień mostkowo-obojętkowo-sutkowy. Duże naczynia szyjne (tętnica szyjna wspólna i żyła szyjna wewnętrzna) znajdują się na ścianie bocznej tarczycy. Do ściany tylnobocznej przylega mięsień długi szyi, szczególnie dobrze widoczny u mężczyzn i osób szczupłych. Oba płaty tarczycy są umiejscowione bocznie w stosunku do tchawicy. Przełyk, często błędnie opisywany jako zmiana ogniskowa w tarczycy, znajduje się na ścianie tylnopryśrodkowej

tarczycy, najczęściej po stronie lewej. Zwykle jest to owalna lub okrągła struktura o średnicy około 10 mm. Przełyk można łatwo zróżnicować od ogniska na ścianie tylnej tarczycy, prosząc pacjenta o przełknięcie śliny, co pozwala na zaobserwowanie koncentrycznego zaciśnięcia się światła przełyku oraz błysku przełykanej hiperechogenicznej treści w obrębie jego światła.

## Technika badania

W trakcie badania ultrasonograficznego tarczycy pacjent znajduje się w pozycji na wznak, z głową odchyloną ku tyłowi. Sonografista trzyma głowicę jak pióro i umieszcza ją w dolnej części szyi. Szczególnie istotnym elementem jest zapewnienie ciągłego i dokładnego przylegania głowicy do badanej powierzchni, która powinna być obficie pokryta żelem ultrasonograficznym.

Należy również zwrócić uwagę na parametry techniczne sprzętu używanego do badania tarczycy. Częstotliwość fali ultradźwiękowej jest odwrotnie proporcjonalna do jej długości i zdolności przenikania przez struktury anatomiczne. Ultrasonografy wyposażone w głowice o wysokich częstotliwościach zapewniają obrazowanie w wysokiej rozdzielczości organów zlokalizowanych powierzchownie. Zatem minimalna wymagana częstotliwość liniowej głowicy używanej w ultrasonografii tarczycy powinna wynosić co najmniej 7,5 MHz, przy czym obecnie coraz częściej są używane głowice o nawet wyższych częstotliwościach, sięgających do 15 MHz [2].

Rutynowo, tarczycę obrazuje się w dwóch zasadniczych płaszczyznach: poprzecznej i podłużnej (ryc. 1). Aby uwidocznić poprzeczny przekrój tarczycy, głowicę umieszcza się prostopadle do osi długiej tarczycy. W pierwszej kolejności skanuje się cały płat, począwszy od bieguna górnego do dolnego, w poszukiwaniu jakichkolwiek nieprawidłowości. Następnie gruczoł uwidacznia się w jego przekroju podłużnym. Osiąga się to przez skręcenie głowicy o 90° i umieszczenie jej równolegle do mięśnia mostkowo-obojętkowo-sutkowego, aby uwidocznić obydwie bieguny płata. Czynności te powinno się wykonać dla każdego płata oddzielnie.

## Opis badania

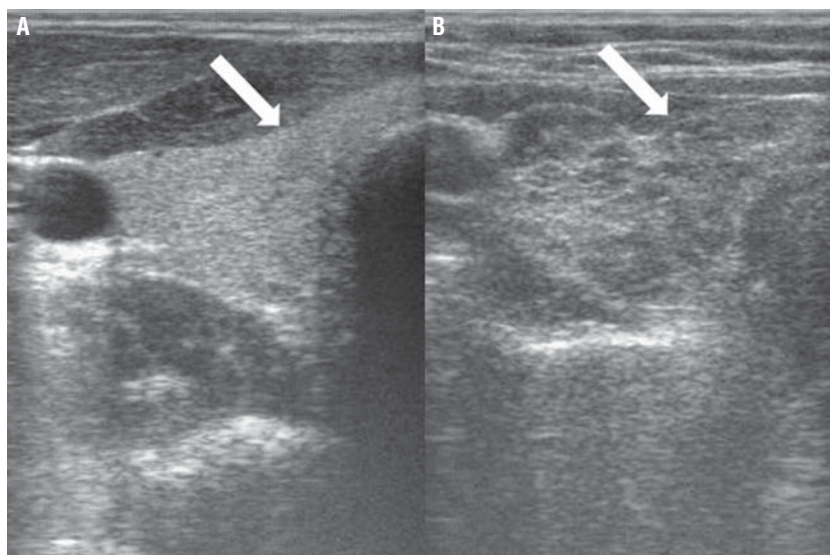
Wynik badania ultrasonograficznego w pierwszej kolejności powinien opisywać lokalizację tarczycy. Zwykle, jeśli nie jest to sprecyzowane w opisie badania, należy przyjąć, że umiejscowienie gruczołu jest typowe. Czasami, w przypadku wola znacznych rozmiarów, jeśli nie jest możliwe uwidocznienie dolnych biegunów płatów, taką tarczycę opisuje się jako położoną częściowo zamostkowo lub śródpiersiowo. W takim przypadku skośne ustawienie głowicy ułatwia uwidocznienie naj-

niziej umiejscowionych części gruczołu, które są położone poniżej wcięcia szyjnego mostka. Natomiast jeśli nie jest możliwe uwidocznienie tarczycy w miejscu jej typowej szyjnej lokalizacji, a w wywiadzie nie można potwierdzić usunięcia operacyjnego tarczycy, budzi to podejrzenie dysgenezy tarczycy i nakazuje konieczność poszukiwania tarczycy o położeniu ektopowym.

Istotnym elementem badania ultrasonograficznego gruczołu tarczowego jest ocena wielkości tarczycy na podstawie pomiaru trzech wymiarów każdego z płatów. Umożliwia to precyzyjne oszacowanie objętości tarczycy. Płat tarczycy ma kształt elipsoidalny, a jego wymiar poprzeczny (szerokość) jest największy w części centralnej, w przybliżeniu na poziomie cieśni. Objętość tarczycy w ml (cm<sup>3</sup>) wylicza się, korzystając z matematycznego wzoru na objętość elipsoidy:

$$a \times b \times c \times \frac{\pi}{6} \text{ lub, w praktyce, } a \times b \times c \times \frac{1}{2},$$

gdzie: a — szerokość, b — głębokość i c — długość płata tarczycy [3]. Szerokość płata tarczycy jest odległością mierzoną między ścianą boczną a ścianą przyśrodkową płata, głębokość jest odległością między ścianą przednią a ścianą tylną, podczas gdy długość jest dystansem mierzonym od bieguna górnego do bieguna dolnego płata tarczycy. Niezwykle istotne jest to, aby pomiar szerokości i głębokości płata tarczycy przeprowadzać na poziomie cieśni w celu zapobieżenia niedoszacowaniu wielkości tarczycy przez pomiar tych odległości w pobliżu biegunów. Z tego samego powodu ocenę długości płata tarczycy powinno się przeprowadzać w części centralnej płata. Pomiaru szerokości i głębokości płata tarczycy dokonuje się w przekroju poprzecznym, natomiast długość płata ocenia się w przekroju podłużnym. Aby zapewnić dokładność pomiaru, głowicę ultrasonografu powinno się umieścić prostopadle, a nie skośnie w stosunku do płaszczyzny skóry. Bardziej nowoczesne aparaty ultrasonograficzne są wyposażone w oprogramowanie umożliwiające automatyczną kalkulację objętości tarczycy po wprowadzeniu trzech wymiarów płata. Jest niezwykle istotne, aby wyznaczać objętość dla każdego płata tarczycy z osobna, ponieważ asymetria tarczycy jest często spotykanym zjawiskiem. Prawy płat jest zwykle większy, bardziej wydłużony i częściej podlega przemianie guzkowej [4–6]. Całkowita objętość tarczycy jest zatem sumą objętości obu jej płatów. Przy obliczaniu objętości tarczycy nie uwzględnia się natomiast wielkości cieśni ani dodatkowej tkanki tarczycy w postaci płata piramidowego czy tarczycy dodatkowej. Rekomendowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) objętość tarczycy u kobiet nie powinna przekraczać 18 ml, podczas gdy u mężczyzn — 25 ml. Wartości prawidłowe objętości tarczycy dla dzieci są znormalizowane w zależności od płci i wieku. Co istotne,



**Rycina 2. A.** Prawidłowa tarczycza. Należy zwrócić uwagę na jednorodną echogeniczność i wyraźne granice narządu. **B.** Tarczycza o obniżonej i niejednorodnej echogeniczności u pacjenta z autoimmunologiczną chorobą tarczycy. Należy zwrócić uwagę na brak wyraźnych granic między tarczyczą a mięśniami

**Figure 2. A.** Normal thyroid. Note homogeneous echogenicity and well-defined borders. **B.** Thyroid of decreased and heterogeneous echogenicity in a patient with autoimmune thyroid disease. Note ill-defined borders between the thyroid and muscles

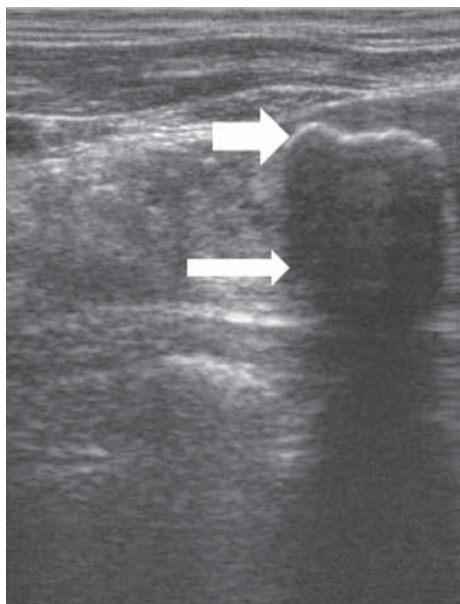
nie podaje się dolnej granicy normy objętości tarczycy. Dopóki jest ona wystarczająca dla zapewnienia adekwatnej produkcji hormonalnej, objętość tarczycy uznaje się za prawidłową.

Jednym z najistotniejszych elementów badania ultrasonograficznego tarczycy, często niestety pomijanym w ocenie radiologicznej, chociaż kluczowym dla diagnostyki endokrynologicznej, jest opis echogeniczności gruczołu. Echogeniczność tarczycy może być jednorodna (prawidłowa) bądź niejednorodna. W ocenie echogeniczności tarczycy najważniejszym elementem jest porównanie jej echogeniczności do echogeniczności okolicznych mięśni, które w warunkach prawidłowych powinny być hipoechogeniczne w stosunku do tarczycy, a granica między mięśniami a tarczycą powinna być z łatwością dostrzegalna. Taką echogeniczność tarczycy określa się mianem prawidłowej (tarczycza normoechogeniczna). Jeśli echogeniczność tarczycy jest zbliżona do echogeniczności mięśni, gruczoł określa się jako hipoechogeniczny (tarczycza o obniżonej echogeniczności, ryc. 2). W ocenie echogeniczności tarczycy powinno się zawierać również stwierdzenie dotyczące obecności dodatkowych zjawisk, jak zwapnienia czy włóknienie. Zwapnienia w ultrasonografii są widoczne jako struktury wysoce hiperechogeniczne o różnej wielkości, powodujące powstanie cienia akustycznego, który w znaczącym stopniu utrudnia lub uniemożliwia ocenę tkanek położonych grzbietowo w stosunku do zwapnienia (ryc. 3). Zatem ocena ognisk zawierających zwapnienia znacznych rozmiarów lub posiadających

zwapniałą otoczkę jest niezwykle utrudniona. Z kolei hiperechogeniczne liniowe zmiany widoczne w mięszu tarczycy mogą wskazywać na proces włóknienia (ryc. 4).

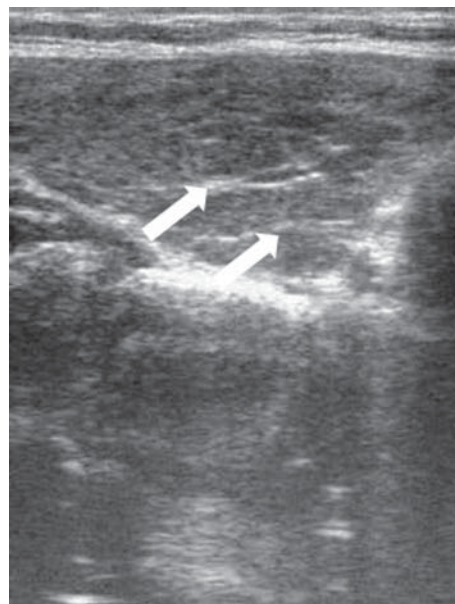
W niektórych przypadkach cennych informacji dostarcza ocena ukrwienia mięszu tarczycy i zmian ogniskowych. Obecnie większość aparatów ultrasonograficznych jest wyposażona w obrazowanie z zastosowaniem techniki Dopplera. Wizualizacja przepływu krwi jest szczególnie przydatna w różnicowaniu zmian widocznych jako struktury bezechowe (ogniska torbielowe lub naczynia, ryc. 5). Dodatkowo, wzmożone lub zmniejszone unaczynienie mięszu tarczycy może wskazywać na określone zmiany czynnościowe, jak również być pomocne w różnicowaniu typu lub fazy autoimmunologicznej choroby tarczycy (ryc. 6). Zaobserwowano, że niektóre warianty unaczynienia zmian ogniskowych tarczycy korelują z ryzykiem złośliwości, a w przypadku węzłów chłonnych mogą wskazywać na występowanie zmian o charakterze przerzutowym. Obecność wzmożonego unaczynienia typu centralnego wiąże się z większym ryzykiem złośliwości w porównaniu ze zmianami charakteryzującymi się obwodowym unaczynieniem [7].

W przypadku gdy w tarczycy wykrywa się obecność zmian ogniskowych, powinno się opisać ich lokalizację (biegun górny, część centralna lub biegun dolny; ściana boczna, przyśrodkowa, przednia lub tylna) oraz ich charakterystykę. Ta ostatnia powinna uwzględniać liczbę zmian (ognisko pojedyncze lub zmiany wie-



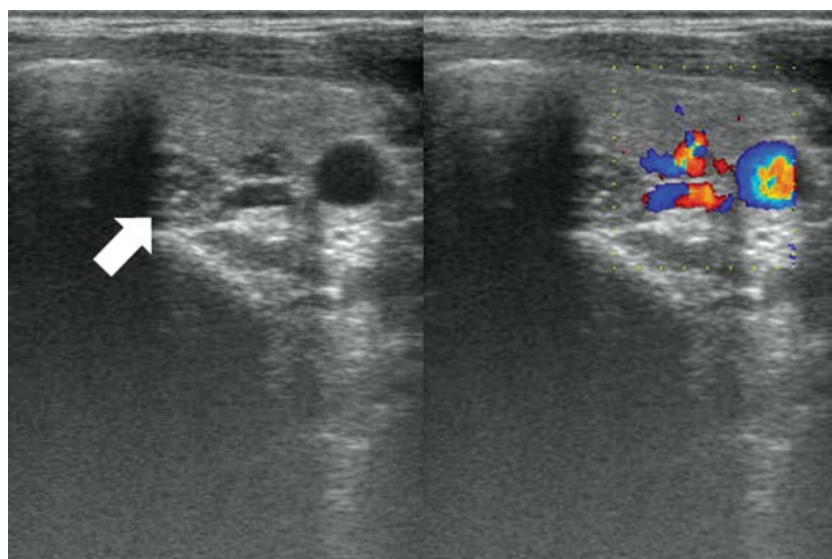
**Rycina 3.** Cień akustyczny (cieńsza strzałka) zlokalizowany grzbietowo w stosunku do masywnego zwapnienia (grubsza strzałka)

**Figure 3.** Acoustic shadow (thin arrow) located dorsally to the massive calcification (thick arrow)



**Rycina 4.** Hiperechogeniczne pasma w miąższu tarczycy wskazujące na proces włóknienia typowy dla późnej fazy choroby Hashimoto lub stanu po leczeniu jodem promieniotwórczym

**Figure 4.** Hyperechogenic lines in thyroid parenchyma, indicating the process of fibrosis, typical for late phase of Hashimoto's thyroiditis or status after radioiodine treatment

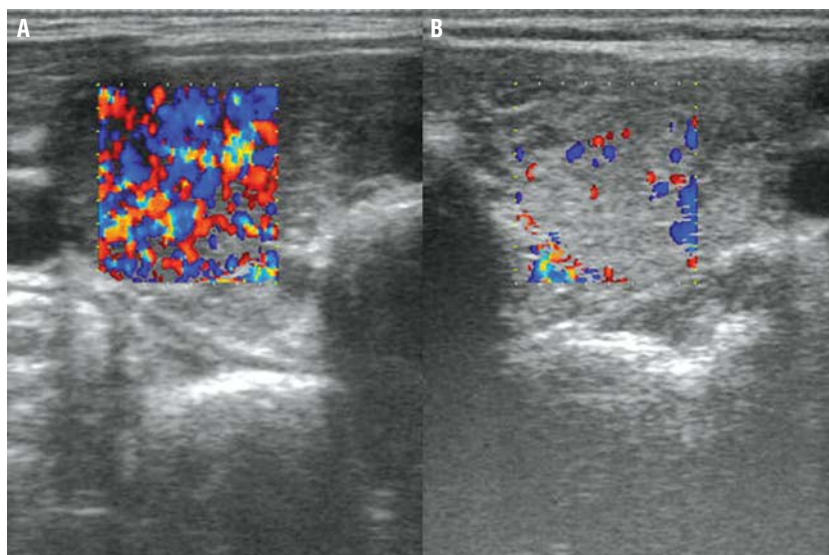


**Rycina 5.** Różnicowanie między torbielami a naczyniami krwionośnymi w badaniu z wykorzystaniem techniki Dopplera z kodowaniem przepływów kolorem. Strzałka wskazuje przełyk. Przepływ krwi wewnątrz zmiany potwierdza obecność prawidłowych naczyń

**Figure 5.** Differentiation of cystic lesions and vessels using the Doppler colour flow imaging. An arrow indicates the esophagus. The blood flow inside the lesions confirms the presence of normal vessels

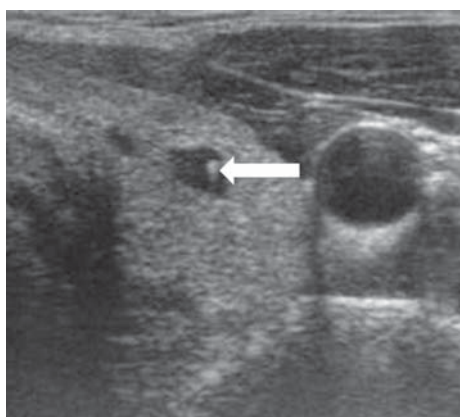
loogniskowe), wielkość (trzy wymiary), strukturę (ognisko torbielowate, lite lub mieszane) i echogeniczność (ognisko bezechowe, hipoechogeniczne, izoechogeniczne lub hiperechogeniczne). Echogeniczność ognisk w tarczycy opisuje się w odniesieniu do otaczającego miąż-

szu tarczycy. Ogniska bezechowe to w przeważającej części torbiele proste, które mogą być opróżnione podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej i zawierają w sobie płyn surowiczy, surowiczo-krwisty lub koloid. Torbiele proste są to zwykle zmiany o owalnym lub



**Rycina 6. A.** Znacznie zwiększony przepływ krwi w tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. **B.** Zmniejszone unaczynienie tarczycy w chorobie Hashimoto

**Figure 6. A.** Markedly increased thyroid blood flow in Graves' disease. **B.** Decreased thyroid vascularization in Hashimoto's thyroiditis



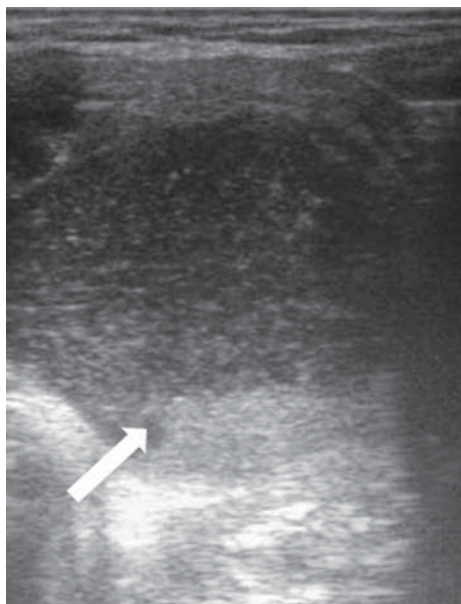
**Rycina 7.** Artefakt w kształcie ogona komety w torbieli zawierającej bardzo gęsty koloid

**Figure 7.** A comet-tail artefact in a very dense colloid thyroid cyst

okrągłym kształcie, regularnych granicach i charakterystycznym wzmocnieniu ściany tylnej. W różnicowaniu ognisk bezdechowych i naczyń przydatne może być obrazowanie z użyciem techniki Dopplera, ukazujące przepływ wewnątrz naczynia, podczas gdy brak przepływu jest typowy dla torbieli (ryc. 5). Torbiele mogą być również wielokomorowe i zawierać liczne przegrody lub nawet zwapnienia. Torbiele surowicze są zwykle całkowicie bezdechowe. Jeśli zawartość torbieli cechuje duża gęstość, można obserwować artefakt typu ogona komety (ryc. 7), mianem którego określa się hiperechogeniczną zmianę wewnątrz torbieli, przypominającą zarysem kometę [8], przy czym jej obecność pozwala przewidywać trudności w opróżnieniu torbieli i

konieczność użycia w tym celu igły o średnicy większej niż standardowa. Zaaspirowana zawartość ma zwykle zabarwienie białe lub żółtawe oraz konsystencję gęstego kleju. Torbiele krwotoczne są kolejnym rodzajem zmian torbielowych. Mogą one zawierać drobne echa w środku, a ich obecność zależy od czasu, który upłynął od utworzenia się torbieli. „Młode” torbiele prezentują się jako zmiany z dość równomiernie rozmieszczonymi drobnymi echami wewnętrznymi, podczas gdy torbiele „starsze” mogą być całkowicie bezdechowe lub mogą zawierać osad złożony ze starych elementów morfotycznych krwi w części grzbietowej torbieli (ryc. 8). Barwa zaaspirowanej treści może sięgać od ciemnożółtej aż do brązowej, dlatego określa się te torbiele mianem „czekoladowych”.

Zmiany lite są kolejnym typem zmian ogniskowych w tarczycy. Ognisko lite określa się mianem hipoechogenicznego, jeśli jego echogeniczność jest obniżona w stosunku do otaczającego miększu, izoechogenicznego, jeśli jego echogeniczność jest zbliżona do otaczającego miększu tarczycy lub hiperechogenicznego, jeśli ognisko wykazuje podwyższoną echogeniczność w stosunku do otaczającego miększu. Ogniska izoechogeniczne są najtrudniej dostrzegalne ze względu na echogeniczność zbliżoną do prawidłowego miększu tarczycy. W niektórych przypadkach udaje się je uwidocznienie wyłącznie dzięki hipoechogenicznej otoczce typu „halo” (ryc. 9). Hipoechogeniczność ogniska jest jednym z markerów złośliwości [9]. Niektóre ogniska prezentują tak zwane utkanie gąbczaste, które definiuje się jako skupienie licznych drobnych torbielek w obrębie ponad 50% objętości ogniska [10] (ryc. 10).



**Rycina 8.** Duża krwotoczna torbiel tarczycy, zawierająca w części grzbietowej osad ze starych elementów morfotycznych krwi

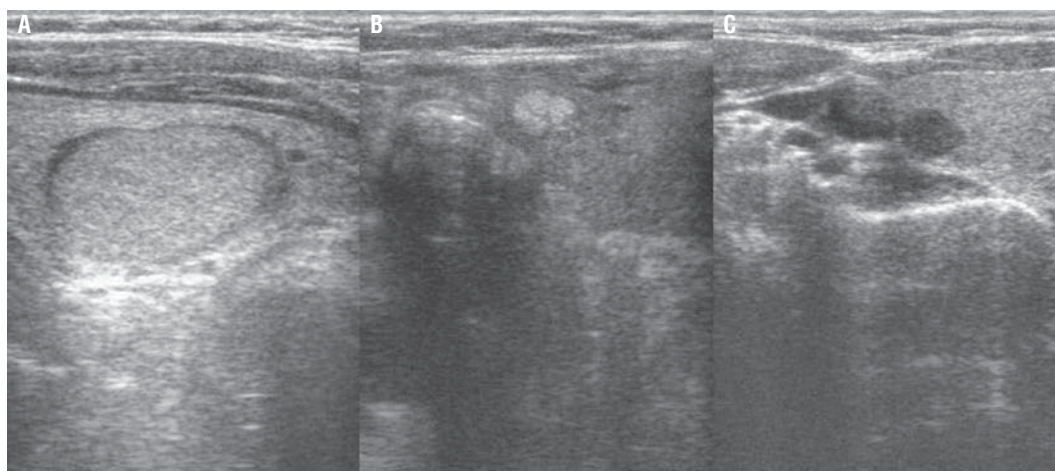
**Figure 8.** A large haemorrhagic thyroid cyst, containing sediment of old morphotic elements of blood in the dorsal part of the cyst

Kształt ogniska można skategoryzować w kilka zasadniczych typów: ognisko okrągłe (kiedy wszystkie wymiary ogniska są jednakowe), owalne (szerokość ogniska jest większa niż wymiar przednio-tylny), głębsze niż szersze (kiedy wymiar przednio-tylny jest większy niż wymiar poprzeczny) lub nieregularne [10]. Spośród wymienionych ogniska „głębsze niż szersze” budzą największe podejrzenie złośliwości [9]. Jest również niezwykle istotne, aby w opisie uwzględnić charakter granic ogniska, które mogą być wyraźne i gład-

kie lub rozmyte. Granice ostre są bardziej typowe dla zmian łagodnych, podczas gdy rozmyte granice cechują częściej zmiany o charakterze złośliwym.

Wreszcie, istotnym elementem jest określenie obecności i rodzaju zwapnień w obrębie ogniska. Mikrozwapnienia, o wymiarach poniżej 2 mm, które mają postać drobnych hiperechogenicznych struktur, są charakterystyczne dla zróżnicowanego raka tarczycy, podczas gdy makrozwapnienia są bardziej typowe dla raka rdzeniastego. Podejrzenie raka tarczycy budzą zwłaszcza mikrozwapnienia tworzące nieregularny układ. Kolejnym rodzajem zwapnień stwierdzanym w obrębie ognisk w tarczycy są zwapnienia obrączkowate, zwane również zwapnieniami typu skorupki jajka [10] (ryc. 11).

Nowoczesną techniką ultrasonograficzną, która znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce choroby guzkowej tarczycy, jest sonoelastografia. Wykorzystuje ona powszechnie znaną klinicznie prawidłowość, że zmiany o zmniejszonej elastyczności i twardej konsystencji w badaniu palpacyjnym budzą podejrzenie złośliwości [11–13]. Ocena ta jest obciążona dużą dozą subiektywizmu i bardzo zależy od doświadczenia badającego. Sonoelastografia zapewnia natomiast obiektywną ocenę sztywności tkankowej przez pomiar stopnia odkształcenia zmiany pod wpływem siły zewnętrznej. W pierwszych badaniach wykazano wysoką czułość i swoistość tej metody w wykrywaniu zmian złośliwych w tarczycy, przy czym zmniejszona elastyczność zmiany wiąże się z podwyższonym ryzykiem złośliwości [14]. Na rycinie 12 przedstawiono ognisko w tarczycy o zróżnicowanej elastyczności, posiadające regiony zarówno o prawidłowej, jak i znacznie zmniejszonej elastyczności. W przypadku wola wieloguzowatego wykonanie sonoelastografii może być rów-



**Rycina 9.** A. Ognisko izoechogeniczne z hipoechogeniczną otoczką. B. Ognisko hiperechogeniczne. C. Ognisko hipoechogeniczne  
**Figure 9.** A. Isoechogenic nodule with hypoechoogenic capsule. B. Hyperechogenic nodule. C. Hypoechoogenic nodule





**Rycina 10.** Ognisko o tak zwanym utkaniu gąbczastym  
**Figure 10.** A nodule with so-called spongiform appearance

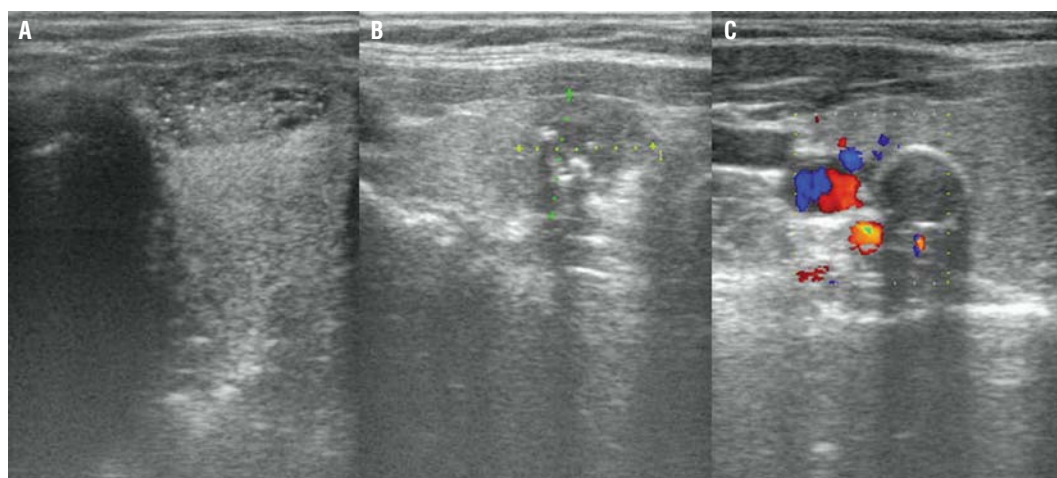
niez pomocne w wyborze ognisk podejrzanych, które powinny się poddać biopsji i badaniu cytologicznemu, a nawet w wyborze miejsca szczególnie podejrzanego w obrębie jednego ogniska, w które należy kierować igłę biopsyjną w przypadku ognisk o zróżnicowanym stopniu elastyczności.

Mimo że badanie ultrasonograficzne nie jest badaniem różnicującym zmiany złośliwe od łagodnych, istnieją pewne cechy ognisk, które powinny wzmacniać czujność onkologiczną. Należy jednak pamiętać, że

wymienione cechy mogą jedynie sugerować obecność zmiany złośliwej, ale nigdy nie przesądzają o rozpoznaniu. Mimo to jest niezwykle istotnym, aby w opisie badania ultrasonograficznego podkreślać cechy budzące podejrzenie złośliwości. W tabeli I podsumowano sonograficzne cechy, które sugerują obecność zmiany złośliwej w tarczycy [9, 10]. Na rycinie 13 zaprezentowano przykłady ognisk „podejrzanych sonograficznie”, które okazały się rakami tarczycy w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym. Należy ponadto pamiętać, że z jednej strony cechy, takie jak rozmiar zmiany czy lokalizacja ogniska, nie korelują z ryzykiem złośliwości [9]. Z drugiej strony, zmiany nieposiadające cech sonograficznych wskazujących na możliwy złośliwy charakter (izoechogeniczne, o regularnym kształcie, bez mikrozwapnień) mogą się okazać również rakami tarczycy (ryc. 14). Diagnozę zmiany złośliwej można potwierdzić przedoperacyjnie jedynie na podstawie badania cytologicznego aspiratów biopsyjnych z biopsji cienkoigłowej pod kontrolą USG lub pooperacyjnie — w badaniu histopatologicznym.

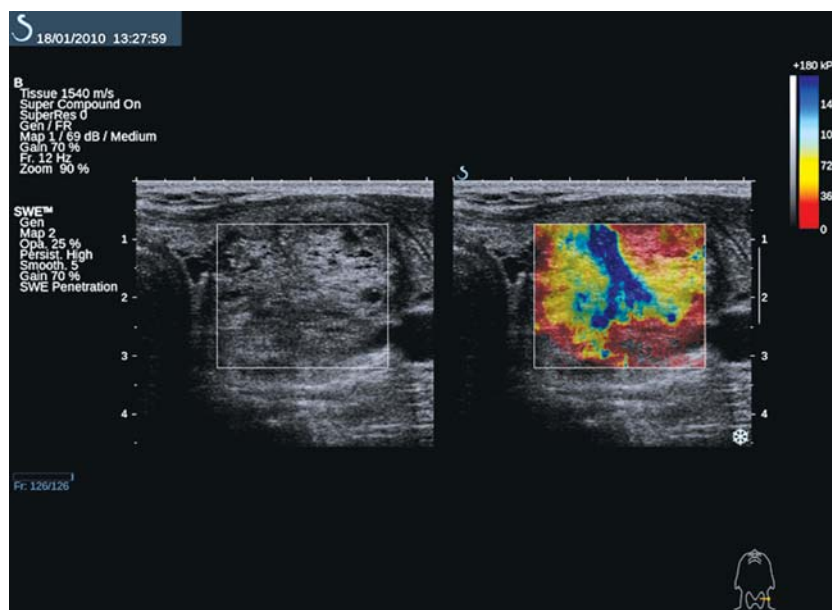
W przypadku wola wieloguzkowego, aby uprościć opis badania, zaleca się używanie w opisie zmian terminu „zmiany wielogniskowe” i podanie szczegółowej charakterystyki jedynie największych lub najistotniejszych klinicznie, czyli najbardziej podejrzanych zmian ogniskowych (ryc. 15).

Często popełnianym błędem w opisie badania sonograficznego tarczycy jest używanie terminów zarezerwowanych dla oceny klinicznej lub histopatologicznej w opisie obrazu ultrasonograficznego zmian. Termin „guzek” powinien być pojęciem zarezerwowanym dla zmian wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym,



**Rycina 11.** Trzy podstawowe rodzaje zwapnień w obrębie zmian ogniskowych tarczycy: A. Mikrozwapnienia. B. Makrozwapnienia. C. Zwapnienia typu „skorupki jajka” lub obrączkowate

**Figure 11.** Three main types of calcifications in thyroid lesions: A. Microcalcifications. B. Macrocalcifications. C. „Egg-shell” or rim calcification



**Rycina 12.** Ocena elastyczności guzka tarczycy w badaniu sonoelastograficznym. Niebieski kolor wskazuje obszary o dużej sztywności, kolor czerwony wskazuje obszary o dużej elastyczności

**Figure 12.** The evaluation of elasticity of a thyroid nodule by sonoelastography. Blue colour indicates regions of high level of stiffness, while red indicates those of high elasticity

**Tabela I.** Ultrasonograficzne cechy ognisk tarczycy „podejrzanych sonograficznie”

**Table I.** Ultrasound features of “sonographically suspected” thyroid nodules

Pojedyncze
Lite
Hypoechoogeniczne
O nieostrych granicach
O nieregularnym kształcie
Z mikro- i makrozwapnieniami
„Wyższe” niż szersze
Posiadające wzmożone ukrwienie typu centralnego
O obniżonej elastyczności
Ze współistnieniem podejrzanych, powiększonych węzłów chłonnych w otoczeniu

podczas gdy w opisie badania sonograficznego należy używać dla ścisłości określeń „zmiana ogniskowa” lub „ognisko”. Mając świadomość, że badanie ultrasonograficzne jest badaniem typowo morfologicznym i na jego podstawie nie jest możliwe zróżnicowanie zmian łagodnych i złośliwych, w raportach z badania ultrasonograficznego powinno się unikać terminu „gruczolak”, często nieprawidłowo używanego dla opisu zmian lito-torbielowatych o regularnym kształcie. Termin ten określa rozpoznanie histopatologiczne i jest nacechowany

sugestią łagodnego charakteru zmiany, co może zaważyć na dalszym postępowaniu.

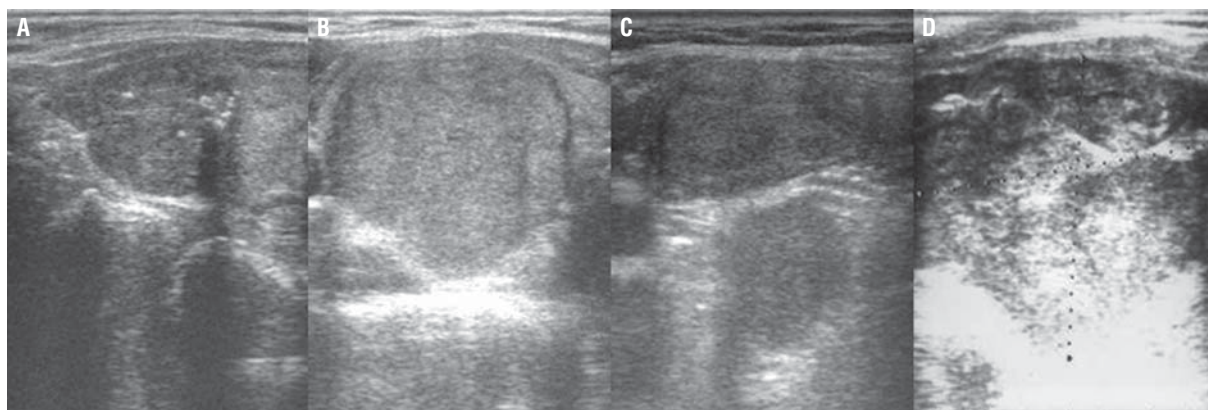
Ponadto sekwencja, w jakiej wykonuje się i zarazem opisuje wszystkie składowe badania ultrasonograficzne tarczycy, nie jest szczególnie istotna. Kluczowym jest natomiast, aby trzymać się raz wypracowanego schematu w przypadku każdego kolejnego badania, co pozwoli zminimalizować ryzyko pominięcia istotnych elementów badania tarczycy.

## Wyzwania w diagnostyce ultrasonograficznej różnych patologii tarczycy

### Zaburzenia rozwojowe tarczycy

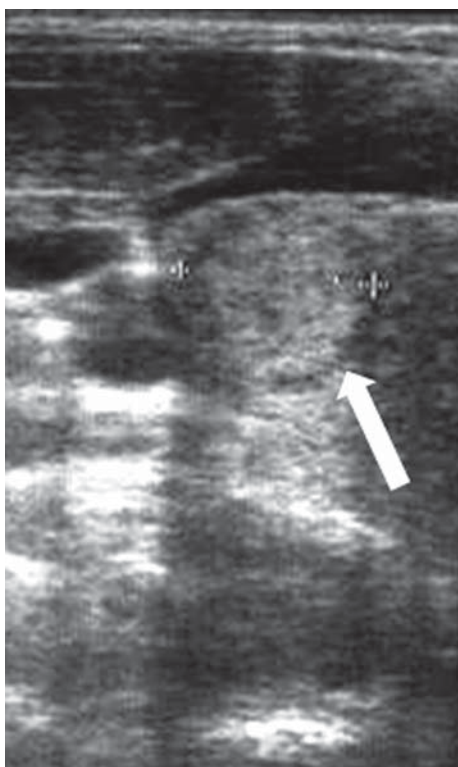
Tarczyca jest narządem szczególnie podatnym na zmienność morfogenetyczną, zatem ultrasonografiści mogą obserwować w praktyce klinicznej różne warianty rozwojowe gruczołu tarczowego, które bywają źródłem pomyłek diagnostycznych.

Agenezja tarczycy jest konsekwencją nierozwinięcia zawiązka tarczycy bądź jego inwolucji na bardzo wczesnym etapie rozwoju. Skutkuje to całkowitym brakiem tkanki tarczycy, który jest zwany atyreozą. W badaniu ultrasonograficznym szyi nie jest możliwe uwidocznienie tarczycy zarówno w jej typowej lokalizacji, jak i w potencjalnych miejscach występowania tarczycy ektopowej. W łożu tarczycy można natomiast odnaleźć jedynie tkankę łączną bądź struktury bezechowe



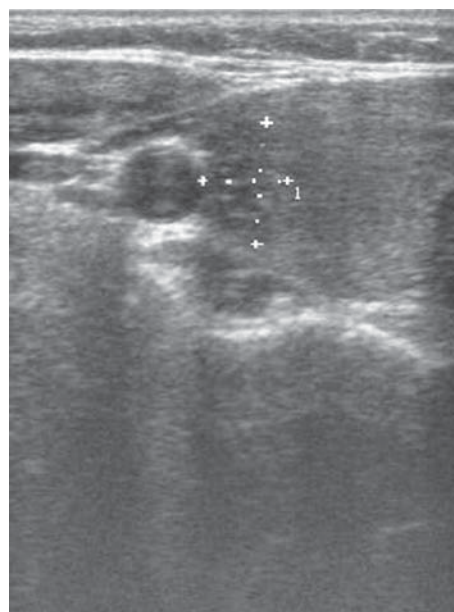
**Rycina 13.** Przykłady „podejrzanych sonograficznie” ognisk w tarczycy, w przypadku których zdiagnozowano raka tarczycy. **A.** Rak brodawkowaty. **B.** Rak pęcherzykowy. **C.** Rak rdzeniasty. **D.** Rak anaplastyczny

**Figure 13.** Examples of “sonographically suspected” nodules which turned out to be thyroid cancers. **A.** Papillary cancer. **B.** Follicular cancer. **C.** Medullary cancer. **D.** Anaplastic cancer



**Rycina 14.** Ognisko izoechogeniczne o regularnych granicach bez mikrozwapnień zdiagnozowane jako rak brodawkowaty tarczycy  
**Figure 14.** An isoechogenic thyroid nodule, with regular borders and no microcalcifications, which appeared to be thyroid cancer

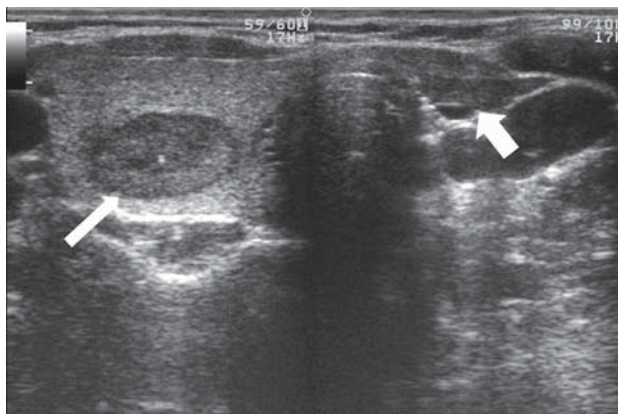
o nieznanym pochodzeniu i znaczeniu. Ponadto, obserwuje się również wpuklanie się mięśni mostkowo-tarczowych i mostkowo-gnykowych w obręb łoża tarczycy. W niektórych przypadkach mogą być one błędnie rozpoznane i opisane jako płaty tarczycy o obniżonej echogeniczności. Podobne zjawisko, ale występu-



**Rycina 15.** Mikrorak brodawkowaty tarczycy (9 × 6 mm) u pacjentki z wolem wieloguzkowym. Pozostałe większe zmiany ogniskowe były łagodne. W przypadku wola wieloguzkowego należy opisywać i diagnozować cytologiczne nie tylko największe ogniska, ale przede wszystkim te, które posiadają cechy sugerujące ich złośliwy charakter

**Figure 15.** Papillary microcarcinoma (9 × 6 mm) in a patient with multinodular goiter. The remaining larger nodules were benign. In multinodular goiter, not only the largest nodules should be described and diagnosed cytologically, but especially those with features suggestive of malignant character

jące jednostronnie, obserwuje się w przypadku hemiangenезji tarczycy (ryc. 16). Ponadto, pojedynczy płat tarczycy często podlega kompensacyjnemu przerostowi, któremu nierzadko towarzyszy przemiana guzkowa.

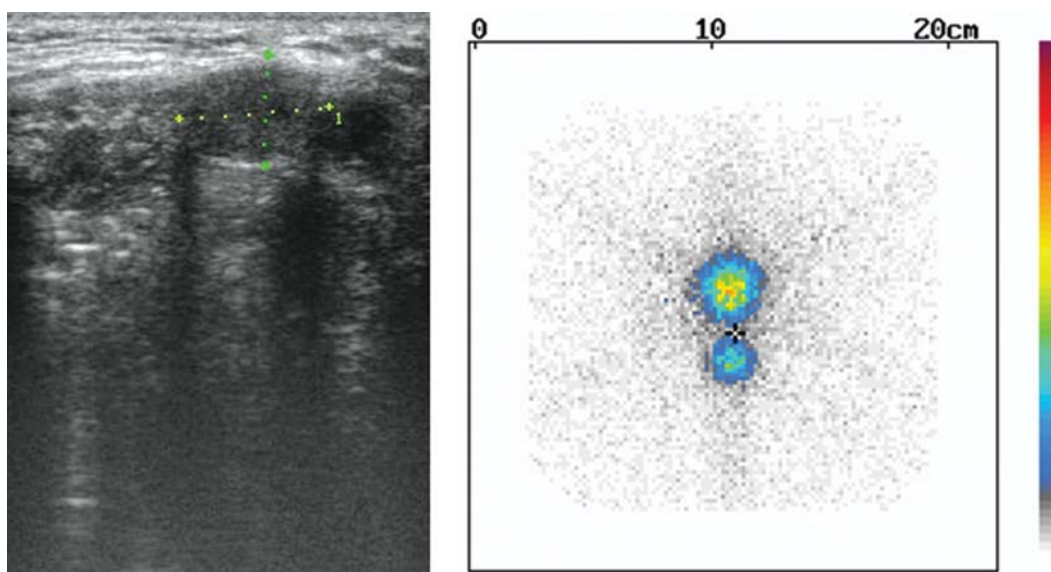


**Rycina 16.** Hemiogeneza tarczycy. Widoczne wpuklenie się mięśni szyi po stronie lewej (grubsza strzałka) oraz kompensacyjny przerost prawego płata tarczycy, zawierającego hypoechogeniczne ognisko (cieńsza strzałka)

**Figure 16.** Thyroid hemiagenesis. Note the indentation of neck muscles on the left side (thick arrow), compensatory enlargement and hypoechogenic nodule of the right thyroid lobe (thin arrow)

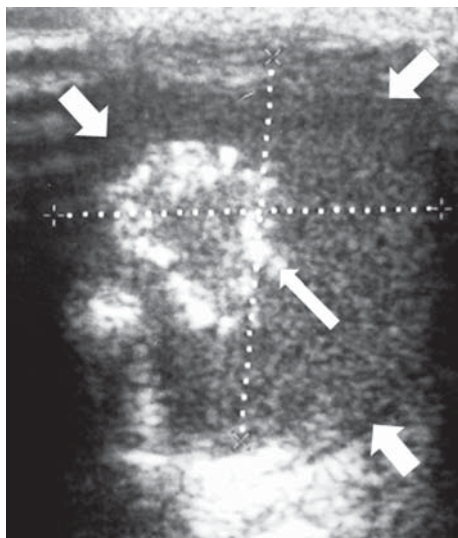
Dość często obserwuje się również u tych pacjentów niejednorodną, obniżoną echogeniczność mięszu tarczycy [15]. Możliwa jest również sytuacja, że nie udaje się uwidocznnić tkanki tarczycy w jej typowej lokalizacji. W tej sytuacji jest istotne, aby poszukiwać tarczycy położonej ektopowo, która najczęściej znajduje się w okolicy językowej lub podjęzykowej (ryc. 17). Aby tego dokonać, należy głowicę sonograficzną umieścić w górnej części szyi, w linii pośrodkowej, tuż poniżej zuchwy, i poszukiwać tkanki o echogeniczności zbliżonej do tar-

czycy w pobliżu języka. Język można łatwo zidentyfikować wśród sąsiednich struktur anatomicznych, prosząc pacjenta o poruszanie nim. Mianem tarczycy podjęzykowej określa się gruczoł zlokalizowany między mięśniami bródkowo-gnykowym a zuchwowo-gnykowym. Sporadycznie, ektopowa lokalizacja tarczycy może dotyczyć okolicy nad- i podgnykowej lub przedkrtaniowej. Jedną z form zaburzeń rozwojowych tarczycy jest hipoplazja, kiedy to tarczyca o prawidłowej lokalizacji prezentuje objętość niewystarczającą dla utrzymania prawidłowej funkcji hormonalnej. Należy pamiętać, że nawet w przypadku prawidłowo wykształconej tarczycy można obserwować obecność dodatkowej tkanki gruczołowej w postaci pozostałości przewodu tarczowo-językowego, jaką jest torbiel środkowa szyi lub płat piramidowy. Torbiel środkowa rozwija się, kiedy przewód tarczowo-językowy zamiast zarastać i ulegać inwolucji, pozostaje, a jego światło wypełnia się płynem. W ścianie torbieli można odnaleźć ogniska utkanka tarczycy, które mogą również podlegać przemianie nowotworowej (ryc. 18). Najczęściej torbiele takie lokalizują się w okolicy podgnykowej, ale również mogą być zlokalizowane nadgnykowo, wewnątrzjęzykowo, śródkrtaniowo lub nawet w okolicy zamostkowej. W badaniu ultrasonograficznym torbiel przedstawia się jako struktura bezechowa, wypełniona płynem i charakteryzująca się wzmocnieniem widocznym na ścianie tylnej, typowym dla zmian cystycznych. W przypadku nadkażenia, płyn ten zmienia się z przezroczystego i surowiczego na gęsty (ropny), który dodatkowo może zawierać echa wewnętrzne. Niekiedy torbiel ta jawi się jako bardzo mała zmiana hipoechogeniczna



**Rycina 17.** Ektopowa tarczyca językowa u pacjenta z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. A. Obraz ultrasonograficzny. B. Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym

**Figure 17.** Ectopic lingual thyroid in a patient with congenital hypothyroidism. A. Ultrasound picture. B. confirmation by scintiscan



**Rycina 18.** Rak brodawkowy tarczycy (cieńsza strzałka) w ścianie torbieli przewodu tarczowo-językowego (grubsza strzałka)

**Figure 18.** Thyroid papillary cancer (thin arrow) in the wall of a thyroglossal duct cyst (thick arrows)

na poziomie cieśni. Płat piramidowy jest z kolei pozostałością doogonowego odcinka przewodu tarczowo-językowego, który ze względu na powszechność występowania można traktować jako wariant rozwojowy prawidłowej tarczycy [16]. Jego wielkość jest bardzo zmienna, zwykle jednak jest dłuższy u kobiet. Łączy się on z tarczycą najczęściej po lewej stronie cieśni, rzadziej z jej częścią środkową lub prawostronną. Sporadycznie może odchodzić od lewego płata tarczycy [17]. Czasami, poza prawidłową tarczycą, może występować tak zwana tarczyca dodatkowa, którą w badaniu sonograficznym można uwidocznnić w każdym miejscu na drodze zstępowania zawiązka tarczycy podczas rozwoju zarodkowego.

### Wole proste

Wole proste w badaniu ultrasonograficznym charakteryzuje rozlane powiększenie gruczołu o dość jednorodnej echogeniczności. W niektórych przypadkach echogeniczność może być wzmożona i nieco niejednorodna, a czasem można zauważyć również drobne elementy zwyrodnienia torbielowatego lub zwapnienia. Po leczeniu L-tyroksyną i/lub wprowadzeniu suplementacji jodowej obserwuje się zwykle redukcję rozmiarów wola.

### Rozlana autonomia tarczycy

Nie istnieje typowy dla tej jednostki obraz sonograficzny tarczycy. Podłożem tego rodzaju nadczynności tarczycy jest autonomiczna czynność grupy pęcherzyków, rozproszonych w obrębie miąższu tarczycy i nietworzących widocznej struktury ogniska w obrębie tarczy-

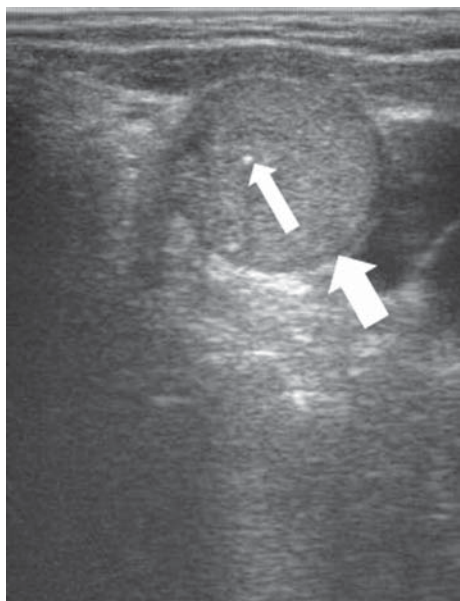
cy. Tarczyca może mieć całkowicie prawidłową lub nieznacznie obniżoną echogeniczność, wynikającą z nasilonego opróżniania pęcherzyków z tyreoglobuliny. Możliwe jest również współistnienie wola prostego lub zmian ogniskowych.

### Choroba guzkowa tarczycy

Częstość występowania ognisk w tarczycy, wykrywanych w badaniu ultrasonograficznym w różnych badaniach przesiewowych waha się w zakresie 19–67% [18, 19]. Rosnąca wykrywalność zmian ogniskowych powoduje konieczność podjęcia decyzji o rodzaju postępowania u tych chorych. Rola ultrasonografii tarczycy leży nie tylko w diagnostyce choroby guzkowej, gdzie biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG stanowi złoty standard, ale również w monitorowaniu pod kątem ewentualnej progresji choroby i efektywności leczenia zarówno farmakologicznego, jak i operacyjnego. W przypadku leczenia farmakologicznego obserwacja sonograficzna obejmuje monitorowanie zmian wielkości i charakteru ognisk oraz poszukiwanie nowych zmian ogniskowych. Ogniska powiększające się, zwłaszcza w trakcie leczenia L-tyroksyną, wymagają rozważenia leczenia chirurgicznego. Monitorowanie pacjentów po strumektomii, z potwierdzonym histopatologicznie łagodnym charakterem zmian, wymaga oceny pod kątem nawrotu choroby guzkowej w postaci zmian odrostowych. Ocena ultrasonograficzna łoży tarczycy po operacji często jest utrudniona ze względu na obecność zrostów i bliznowacenie oraz fakt, że normalne stosunki anatomiczne ulegają zaburzeniu pod wpływem działania chirurgicznego. Resztkowa masa tarczycy zwykle prezentuje niejednorodną, obniżoną echogeniczność. W obrębie łoży tarczycy można uwidocznnić pozostałości torebki tarczycy lub tkankę łączną. Jeśli w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym zdiagnozowano zmianę złośliwą, w ocenie ultrasonograficznej powinno się uwzględnić nie tylko monitorowanie pod kątem zmian odrostowych, ale również ocenę szyjnych węzłów chłonnych (ryc. 19). W przypadku gdy objętość pozostawionych kikutów tarczycy u tych chorych przekracza 2,0–2,5 ml, należy podjąć decyzję o reoperacji.

### Autoimmunologiczna choroba tarczycy

Hipoechogeniczność miąższu jest cechą charakterystyczną chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, z których najczęściej spotyka się zapalenie tarczycy typu Hashimoto. Przyczynami obniżenia echogeniczności miąższu tarczycy w przypadku przewlekłego zapalenia tarczycy są nacieczenie limfocytarne oraz destrukcja gruczołu przez autoprzeciwciała. W przypadku choroby Gravesa-Basedowa hipoechogeniczność wynika przede wszystkim z nasilonego opróżniania



**Rycina 19.** Nawrót raka brodawkowatego tarczycy. Hipoechogeniczna zmiana (grubsza strzałka) z mikrozwapnieniami (cieńsza strzałka)

**Figure 19.** Recurrence of thyroid papillary cancer. Hypoechoic lesion (thick arrow) with microcalcifications (thin arrow)

pęcherzyków tarczycy i w konsekwencji redukcji ich objętości, a także wzmożonego unaczynienia mięszu, będących konsekwencją nadmiernego pobudzenia receptora TSH przez przeciwciała.

## Choroba Gravesa-Basedowa

Główną cechą obrazu ultrasonograficznego w chorobie Gravesa-Basedowa jest rozlane i bardzo znaczące obniżenie echogeniczności tarczycy. Echogeniczność jest również niejednorodna, z obrazem często porównywanym do sera szwajcarskiego z powodu licznych, drobnych, głęboko hipoechogenicznych obszarów, typowych dla początkowej fazy choroby. W odróżnieniu od przewlekłego zapalenia tarczycy, gdzie echogeniczność zwykle jest zmieniona miejscowo, chorobą Gravesa-Basedowa cechuje rozlane obniżenie echogeniczności w obrębie całego gruczołu. Tarczyca ulega powiększeniu zwłaszcza w wymiarze przednio-tylnym, co powoduje, że przyjmuje ona kształt nieco kulisty. Zastosowanie obrazowania z wykorzystaniem techniki Dopplera pozwala uwidocznnić znaczne nasilenie unaczynienia tarczycy (ryc. 6A). W przeciwieństwie do zapalenia Hashimoto w okresie remisji choroby dochodzi do normalizacji obrazu ultrasonograficznego tarczycy. U pacjentów z długo trwającą chorobą, zwłaszcza u tych, u których zastosowano uprzednio leczenie jodem promieniotwórczym, można uwidocznnić linijne hiper-

echogeniczne pasma, będące wykładnikiem włóknienia. Należy również pamiętać, że około 15% przypadków choroby Gravesa-Basedowa przebiega z prawidłowym obrazem ultrasonograficznym, dlatego niewystępowanie zaburzeń echogeniczności tarczycy nie wyklucza tego rozpoznania. Choroba ta może również nakładać się na uprzednio zmieniony mięsz tarczycy. Współistniejące zmiany ogniskowe są najczęściej hiperechogeniczne w stosunku do otaczającego mięszu tarczycy. Niezwykle rzadką jednostką jest współistnienie autonomicznego ogniska w tarczycy z chorobą Gravesa-Basedowa, która jest nazywana zespołem Marine-Lenhart.

## Autoimmunologiczne zapalenia tarczycy

### Zapalenie tarczycy typu Hashimoto

Obniżenie echogeniczności tarczycy i liczne drobne obszary hipoechogeniczne, tworzące obraz pseudoguzków, są typowymi cechami zapalenia typu Hashimoto (ryc. 6B). Echogeniczność tarczycy jest zbliżona do mięśni, więc często pojawiają się trudności w wyznaczeniu granicy między tarczycą a sąsiadującymi strukturami anatomicznymi (ryc. 2B). Obraz sonograficzny czasem przypomina ten spotykany w chorobie Gravesa-Basedowa, dlatego należy podkreślić jednak pewne istotne różnice. W badaniu techniką Dopplera, w przeciwieństwie do choroby Gravesa-Basedowa, obserwuje się znacznie zmniejszony przepływ krwi przez tarczycę. Ponadto obraz sera szwajcarskiego nie jest zbyt częsty i można go obserwować jedynie w początkowej fazie choroby. Początkową fazę przewlekłego zapalenia tarczycy charakteryzuje obecność powiększonych i wydłużonych węzłów chłonnych, zlokalizowanych głównie pod mięśniem mostkowo-obończykowo-sutkowym, w regionie przedtchawiczym oraz poniżej dolnych biegunów tarczycy. Objętość tarczycy jest zmienna w zależności od fazy choroby. Początkowo tarczyca może mieć prawidłową lub nawet zwiększoną objętość. Rzadko przyjmuje ona jednak kształt kulisty, ale raczej jest powiększona w swym wymiarze poprzecznym. W późnej fazie choroby Hashimoto częstym zjawiskiem jest zanik gruczołu. Ponadto późniejszej fazie choroby zwykle towarzyszą proces włóknienia i zastępowanie czynnej tkanki tarczycy przez tkankę łączną, co ujawnia się jako linijne, hiperechogeniczne pasma, które penetrują gruczoł bądź nawet dzielą go na pseudozraziki. Nieprawidłowy obraz sonograficzny tarczycy w zapaleniu Hashimoto do końca życia chorego nie ulega poprawie. Jednakże opisane zmiany nie dają 100% czułości rozpoznania sonograficznego, ponieważ aż do 10% przypadków zapalenia Hashimoto może przebiegać z całkowicie prawidłowym obrazem sonograficznym tarczycy.

### **Ciche zapalenie tarczycy**

Obraz ultrasonograficzny w tej patologii nie jest wystarczająco specyficzny dla wnioskowania o rozpoznaniu wyłącznie na jego podstawie. Ciche zapalenie tarczycy może przebiegać z prawidłową wielkością i echogenicznością tarczycy. Obszary o obniżonej echogeniczności mogą być obserwowane, podczas gdy w skrajnych przypadkach obraz może przypominać podostre zapalenie tarczycy. Istotnie częściej niż w przypadku pozostałych rodzajów zapalenia w cichym zapaleniu tarczycy obszary o najbardziej obniżonej echogeniczności znajdują się w przedniej części gruczołu. Jednym z podtypów cichego zapalenia tarczycy jest zapalenie poporodowe.

### **Zapalenie tarczycy typu Riedela**

Zapalenie tarczycy typu Riedela jest szczególnym i rzadkim podtypem przewlekłego zapalenia tarczycy, zwanym również pod nazwą zespołu inwazyjnego włóknienia. Z czasem miąższ tarczycy stopniowo jest zastępowany przez tkankę łączną, a gruczoł staje się twardym drewnem. W obrazie ultrasonograficznym zapalenie Riedela przedstawia się jako obszar hipoechogeniczny o nieostrych granicach i z silnie zaznaczonym procesem włóknienia. Ze względu na fakt, że tarczyca staje się niezwykle twarda, może dochodzić w przebiegu choroby do ucisku i przemieszczenia tchawicy lub nawet jej zdeformowania [20, 21].

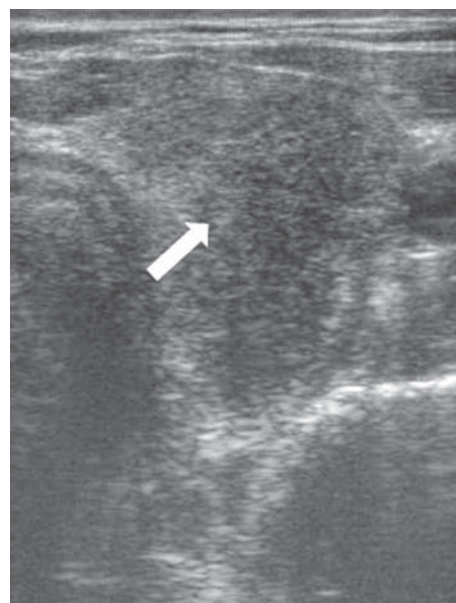
### **Inne zapalenia tarczycy**

#### **Ostre zapalenie tarczycy**

Obraz ultrasonograficzny początkowej fazy ostrego zapalenia tarczycy różni się w znaczący sposób od spotykanego w późniejszych fazach choroby. Początkowo ostre zapalenie tarczycy można z łatwością pomylić z podostrem ze względu na obserwowane w przypadku obu typów zapaleń obszary o niejednorodnej obniżonej echogeniczności i nieostrych granicach, o zróżnicowanym kształcie i rozmiarach, które przechodzą gładko w regiony o prawidłowej echogeniczności. Jednak w ciągu kilku dni obserwuje się zwykle stopniową rezolucję zmian, z utworzeniem ropnia prezentującego się jako zmiana cystyczna lub lito-torbielowata. Aspiracja płynu ujawnia obecność ropy.

#### **Zapalenie tarczycy typu de Quervaina**

W badaniu ultrasonograficznym podostre zapalenie tarczycy charakteryzuje się powiększeniem gruczołu tarczowego, zwłaszcza w wymiarze przednio-tylnym. Nieostro ograniczone obszary o niejednorodnej i często obniżonej echogeniczności oraz zróżnicowanych kształtach i rozmiarach przechodzą płynnie w regiony o prawidłowej echogeniczności (ryc. 20). Podostre za-



**Rycina 20.** Sonograficzny obraz podostrego zapalenia tarczycy

**Figure 20.** Sonographic picture of subacute thyroiditis

palenie tarczycy może się nakładać na uprzednio istniejące patologie tarczycy, w tym zmiany ogniskowe, nawet jeśli pacjent wcześniej nie miał takiej świadomości. Najczęściej zajęty jest jeden płat tarczycy, jednak nie jest to regułą i zbliżone zmiany mogą występować w przeciwległym płacie lub nawet współistnieć w obrębie obu płatów tarczycy. Co jest typowe, wraz z poprawą kliniczną, zachodzącą pod wpływem leczenia przeciwzapalnego, dochodzi do ewolucji zmian sonograficznych i stopniowego zanikania obszarów zmienionych zapalnie, bez pozostawienia zmian rezydualnych.

#### **Popromienne zapalenie tarczycy u chorych leczonych jodem promieniotwórczym**

Leczenie jodem promieniotwórczym indukuje w tarczycy stan swoistego popromiennego zapalenia, które charakteryzuje się niejednorodną i obniżoną echogenicznością miąższu tarczycy. Typowo są widoczne jasne, hiperechogeniczne pasma, będące wykładnikiem procesu włóknienia, które jest przejawem zastępowania funkcjonującej tkanki tarczycy przez tkankę łączną. Po leczeniu jodem zwykle obserwuje się zmniejszenie rozmiarów ognisk i gruczołu w całości. W niektórych przypadkach temu procesowi mogą towarzyszyć zwyrodnienie torbielowate i zwapnienia.

#### **Wtórne zmiany w tarczycy**

Niektóre zmiany diagnozowane w obrębie gruczołu tarczowego nie wywodzą się z tkanki tarczycy, a mogą być zmianami przerzutowymi bądź pochodzenia limfatycznego. Zwykle prezentują się one w sposób zbli-

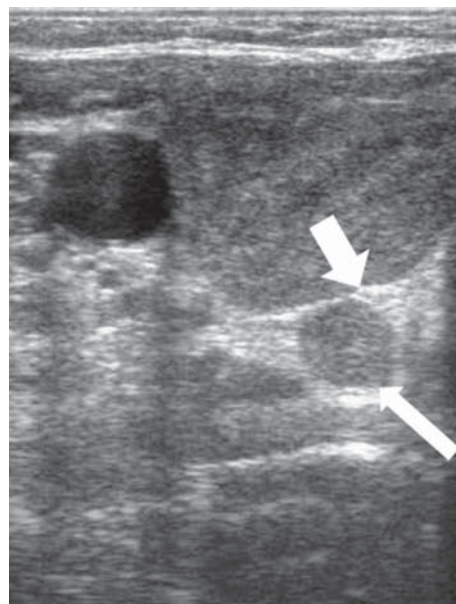


**Rycina 21.** Pierwotny chłoniak nieziarniczny tarczycy  
**Figure 21.** Primary non-Hodgkin lymphoma of the thyroid

żony do pierwotnych nowotworów tarczycy, jako hipoechogeniczne ogniska o nieostrych granicach. Chłoniak tarczycy częściej rozwija się u chorych z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i zwykle należy do nieziarnicznych chłoniaków wywodzących się z komórek B (ryc. 21). Niezwykle rzadkim zjawiskiem jest ziarnica złośliwa o lokalizacji tarczycowej.

### Ultrasonografia przytarczyc

U 95% populacji występują cztery przytarczycy, zlokalizowane w biegunach płatów tarczycy, jednak ich liczba i umiejscowienie mogą być bardzo zmienne. Niezmienione przytarczycy mają wielkość ziarna soi oraz echogeniczność zbliżoną do tarczycy, dlatego nie mogą być uwidocznione w badaniu ultrasonograficznym. Tym niemniej, powiększone przytarczycy mogą być dość łatwo uwidocznione jako zmiany hipoechogeniczne, o gładkich obrysach i pozatorebkowej lokalizacji, przy czym najczęściej lokalizują się one w przestrzeni między mięśniem długim szyi a tchawicą, na ścianie tylnopryśrodkowej tarczycy (85%). W 10–15% przypadków ich lokalizacja jest wewnątrz- lub okołograciowa, w 3% — wewnątrz- lub okołograciowa lub nawet śródpiersiowa [22]. Zwykle są zmianami litymi, jednak w przypadku ognisk znacznych rozmiarów możliwe jest zwyrodnienie torbielowate powiększonego gruczołu. Przytarczycy mają zwykle kształt wydłużony, owalny do okrągłego i nie jest możliwe ich uwidocznienie, do-

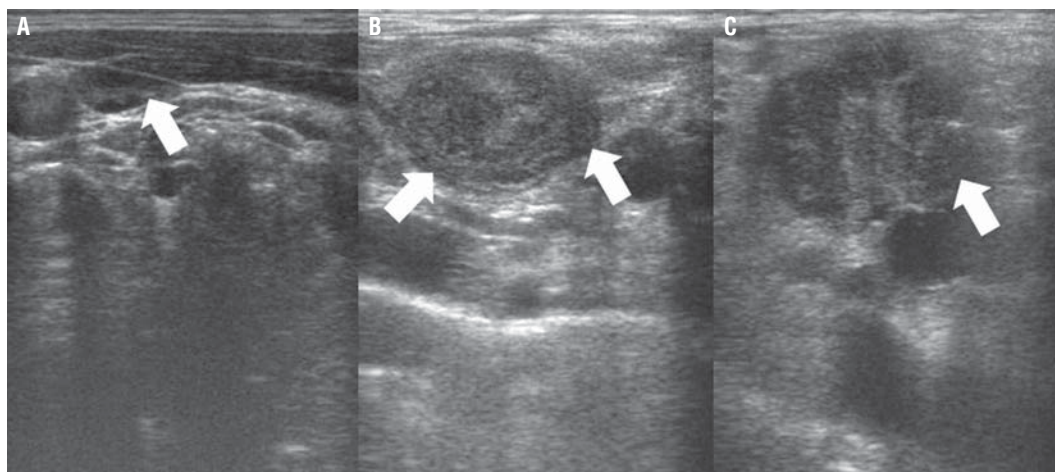


**Rycina 22.** Gruczolak przytarczycy. Hipoechogeniczne ognisko zlokalizowane na tylnej ścianie tarczycy (cieńsza strzałka). Należy zwrócić uwagę na pozatorebkową lokalizację zmiany — grubsza strzałka wskazuje torebkę tarczycy

**Figure 22.** Parathyroid adenoma. Hypoechoic lesion located on the posterior wall of the thyroid (thin arrow). Notice the extracapsular location — thick arrow indicates thyroid capsule

póki rozmiary gruczołu nie przekroczą 5 mm. Pojedyncza, powiększona przytarczycza budzi podejrzenie gruczolaka przytarczyc (ryc. 22). Hiperplazja bądź wtórna nadczynność przytarczyc przedstawia się natomiast jako rozlane powiększenie gruczołów przytarczyczych. W diagnostyce różnicowej w przypadku podejrzenia powiększenia przytarczyc w badaniu sonograficznym należy uwzględnić zmiany ogniskowe w tarczycy zlokalizowane w pobliżu torebki tarczycy, węzły chłonne lub struktury anatomiczne, czyli mięsień długi szyi, przełyk lub nietypowo zlokalizowane naczynia czy pnie nerwowe. U pacjenta kierowanego na badanie ultrasonograficzne na podstawie klinicznych i/lub biochemicznych wykładników nadczynności przytarczyc należy zbadać całą okolicę okołotarczycową pod kątem obecności powiększonych gruczołów przytarczyczych. Wynik badania powinien w pierwszej kolejności opisywać wielkość i dokładną lokalizację powiększonych przytarczyc. W potwierdzeniu lokalizacji zmienionych gruczołów pomocne może być wykonanie scyntygrafii MIBI. Jednak niepowodzenie w wizualizacji powiększonych przytarczyc metodą ultrasonografii nie wyklucza rozpoznania nadczynności z uwagi na możliwą lokalizację ektopową zmienionych gruczołów.





**Rycina 23.** Węzły chłonne. **A.** Odczynowy węzeł chłonny — owalny kształt i wyraźna zatoka. **B.** Duży przerzutowy węzeł szyjny (16 × 12 mm) u pacjenta z rakiem brodawkowatym tarczycy. **C.** Pakiet policyklicznych przerzutowych węzłów chłonnych w okolicy nadobojczykowej

**Figure 23.** Lymph nodes. **A.** Reactive lymph node — oval and with marked sinus. **B.** Large metastatic cervical lymph node (16 × 12 mm) in a patient with thyroid papillary cancer. **C.** Polycyclic metastatic lymph nodes forming a package in the supraclavicular area

## Sonograficzna ocena regionalnych węzłów chłonnych

Prawidłowe węzły chłonne zwykle występują pojedynczo, są owalne, z dobrze zaznaczoną zatoką. W przeciwieństwie do nich podejrzane węzły chłonne są przeważnie okrągłe, głęboko hipoechogeniczne, z niemożliwą do uwidocznienia zatoką, o nieostrych granicach oraz potencjalnie do tworzenia pakietów, a ich średnica przekracza najczęściej 10 mm (ryc. 23). Węzły przerzutowe cechują się ponadto wzmożonym unaczynieniem w obrazowaniu z zastosowaniem techniki Dopplera. Współwystępowanie podejrzanego ogniska w obrębie tarczycy i nieprawidłowych węzłów chłonnych powinno budzić podejrzenie zaawansowanego raka tarczycy. Badanie regionalnych węzłów chłonnych jest niezbędnym elementem oceny pacjentów po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka tarczycy w wywiadzie. W tych przypadkach należy opisywać wielkość i lokalizację każdego węzła wraz z zaznaczeniem obecności cech podejrzanych, aby jakąkolwiek zmianę w ich charakterze lub wymiarach można było monitorować, porównując z wynikami z poprzednich badań.

## Wnioski

Obecnie jesteśmy świadkami intensywnego rozwoju metod diagnostycznych wykorzystujących fale ultradźwiękowe, podczas gdy jednocześnie coraz więcej z tych technik znajduje zastosowanie w praktyce. Klasyfikacja ocena ultrasonograficzna tarczycy wciąż jednak odgrywa bardzo istotną rolę zarówno w ustaleniu roz-

poznania, jak i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Należy jednak pamiętać, że nie może ona nigdy zastąpić holistycznego podejścia do pacjenta ani jej wynik nie może być interpretowany bez uwzględnienia historii choroby czy stanu klinicznego chorego. Ponadto jakość sprzętu wykorzystywanego do badania, przeszkolenie oraz doświadczenie ultrasonografisty są jednymi z kluczowych czynników decydujących o wiarygodności tego badania. Dlatego parafrazując tezę tytułową, można stwierdzić, że badanie ultrasonograficzne tarczycy nie jest trudne, ale jednocześnie stanowi wyzwanie dla tych, którzy chcą to badanie wykonywać naprawdę dobrze.

## Piśmiennictwo

- Weiss RE, Lado-Abeal J. Thyroid nodules: diagnosis and therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 46–52.
- Guth S, Theune U, Aberle J i wsp. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 699–706.
- Maiorana R, Carta A, Floriddia G i wsp. Thyroid hemiagenesis: prevalence in normal children and effect on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1534–1536.
- Park IH, Kwon SY, Jung KY i wsp. Thyroid hemiagenesis: clinical significance in the patient with thyroid nodule. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 605–607.
- Yildirim M, Dane S, Seven B. Morphological asymmetry in thyroid lobes, and sex and handedness differences in healthy young subjects. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1173–1179.
- Vakili C, Azizi MR, Fatourehchi V. Distribution of nodules in thyroid lobes. *Pahlavi Med J* 1978; 9: 289–295.
- Varverakis E, Neonakis E, Tzardi M i wsp. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 44–51.
- Ahuja A, Chick W, King W i wsp. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 129–133.
- Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. *Endocr J* 2008; 55: 931–938.

10. Moon WJ, Jung SL, Lee JH i wsp. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation — multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–770.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109–142.
12. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i wsp. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
13. Gharib H, Papini E, Valcavi R i wsp. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63–102.
14. Rago T, Santini F, Scutari M i wsp. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917–2922.
15. Ruchala M, Szczepanek E, Szaflarski W i wsp. Increased risk of thyroid pathology in patients with thyroid hemigenesis: results of a large cohort case-control study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 153–160.
16. Ignjatovic M. Double pyramidal thyroid lobe. *J Postgrad Med* 2009; 55: 41–42.
17. Braun EM, Windisch G, Wolf G i wsp. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29: 21–27.
18. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992; 93: 359–362.
19. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226–231.
20. Papi G, LiVolsi VA. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 (supl.): S50–63.
21. Ozbayrak M, Kantarci F, Olgun DC i wsp. Riedel thyroiditis associated with massive neck fibrosis. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 267–271.
22. Klima G. *Ultrasonografia tarczycy* Wyd. Urban & Partner, 1997.



# Chromogranina A (CgA) — wpływ różnych czynników *in vivo*, *in vitro* i istniejących chorób na jej stężenia we krwi

Chromogranin A (CgA) — the influence of various factors *in vivo* and *in vitro*, and existing disorders on it's concentration in blood

Piotr Glinicki, Wojciech Jeske

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (4): 384–387

## Streszczenie

Chromogranina A (CgA, *chromogranin A*) jest powszechnie uznawana jako główny, niespecyficzny marker guzów neuroendokrynych (NET, *neuroendocrine tumours*). Liczne czynniki i stany patologiczne mogą wpływać na stężenie CgA. Wśród czynników powodujących największy wzrost stężenia CgA należy wymienić: leki z grupy inhibitorów pompy protonowej i blokerów receptorów H<sub>2</sub>, natomiast spośród różnych patologii: przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka typu A (*atrophic gastritis*), postępująca niewydolność nerek, rak prostaty. Wpływ na wynik oznaczenia CgA ma także rodzaj użytego materiału biologicznego (czy jest to surowica czy osocze) oraz na przykład wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM.

Istnieje również wiele czynników i stanów patologicznych, które mają umiarkowany lub niewielki wpływ na stężenie CgA, wśród nich wymienia się: choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), niewydolność wątroby, niewydolność serca, nieleczone nadciśnienie tętnicze, hiperkortyzolemia, ciąża oraz u niektórych pacjentów spożycie posiłku.

Dla prawidłowej interpretacji oznaczeń CgA niezbędna jest dobra znajomość potencjalnego wpływu na jej stężenie we krwi różnych czynników, stosowanych leków lub współistniejących schorzeń.

(Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny I): 25–28)

**Słowa kluczowe:** *chromogranina A, guzy neuroendokryne*

## Abstract

Chromogranin A (CgA) is regarded as a major, nonspecific neuroendocrine tumour (NET) marker. The results of CgA blood concentration, however, may actually be influenced by various factors or coexisting pathological conditions. Among the factors causing a substantial increase of the blood CgA concentration are: treatment with proton-pump inhibitors or H<sub>2</sub>-receptor blockers, chronic atrophic gastritis (type A), impaired renal function, prostate cancer and BPH, and rheumatoid arthritis with high level of RF IgM. In addition, the sort of investigated biological material (whether it is serum or plasma) is of importance.

There are also many conditions which may have a moderate or little influence on the concentration of CgA, among them are: inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease), deteriorating liver function, untreated essential hypertension, heart failure, hypercortisolism, pregnancy, and, in some subjects, ingestion of a meal.

Proper assessment of the CgA results requires detailed knowledge about various factors, drugs, and pathological conditions influencing its concentration in blood.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement I): 25–28)

**Key words:** *chromogranin A, neuroendocrine tumours*

## Wstęp

Chromogranina A (CgA, *chromogranin A*) jest 49-kDa kwaśną glikoproteiną zbudowaną z 439 aminokwasów. Występuje w prawidłowych i nieprawidłowych komórkach neuroendokrynych [1, 2]. Gen kodujący CgA znajduje się na chromosomie 14. Chromogranina A jest głównym białkiem wiążącym jony Ca<sup>2+</sup> i może agregować

w przypadku wysokiego ich stężenia [3]. Należy do rodziny chromogranin/sekretogranin — kwaśnych białek wydzielniczych, które znajdują się w tak zwanym rozproszonym układzie endokrynnym (DES, *diffuse endocrine system*) przewodu pokarmowego i układu oddechowego, w gruczołach endokrynych (nadnercza, przysadka) oraz w grupach komórek endokrynych rozproszonych w tkankach gruczołowych (trzustka, tarczyca) [4].



Chromogranina A posiada wiele funkcji wewnątrzkomórkowych i zewnątrzkomórkowych:

- jako pro-hormon jest prekursorem aktywnych biologicznie peptydów (wazostatyny, pankreostatyny, chromostatyny), które pełnią autokrynną, parakrynną i endokrynną funkcję;
- uczestniczy w produkcji, magazynowaniu, transporcie i funkcjach regulacyjnych hormonów peptydowych [5–7].

## CgA — krążący marker nowotworowy

Chromogranina A jest głównym, niespecyficznym markerem guzów NET. Ekspresja CgA zależy od typu komórki oraz liczby ziarnistości wydzielniczych w poszczególnych komórkach [8]. Fizjologicznie jest wydzielana na drodze egzocytozy i może być badana we krwi jako tak zwany krążący marker nowotworowy. Jest uniwersalnym markerem komórek i guzów neuroendokrynnych, takich jak: guzy neuroendokrynną przewodu pokarmowego (GEP-NET, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours*), rakowiaki, guz chromochłonny nadnerczy (*pheochromocytoma*), rak rdzeniasty tarczycy, gruczolaki przytarczyc, zespoły wieloguczolowe MEN 1, *neuroblastoma*, rak drobnokomórkowy płuca, guzy neuroendokrynną oskrzeli i inne [9, 10]. Oznaczenie stężenia CgA we krwi może być przydatne w monitorowaniu progresji lub regresji guzów NET oraz podczas kontroli ich leczenia.

Czułość tego markera w guzach NET waha się w zakresie 10–100%, natomiast specyficzność 68–100% [10]. U pacjentów z chorobą przerzutową czułość CgA wynosi 60–100%, a stężenie może wzrosnąć nawet 100–1000 razy. Najwyższe stężenie obserwuje się w rakowiakach z przerzutami do wątroby [11]. W małych guzkach (z wyjątkiem *gastrinoma*), takich jak: *insulinoma*, *paraganglioma*, małych rakowiakach oskrzeli, guzach przysadki, stężenie CgA może być w normie [12]. Najwyższą czułość w oznaczaniu CgA notuje się w *gastrinoma* (100%), *pheochromocytoma* (89%), rakowiakach (80%), nieczynnych guzach endokrynnych trzustki (69%), raku rdzeniastym tarczycy (50%) [13]. Zwykle stężenie CgA zależy do wielkości guza i obecności przerzutów [14, 15].

## Wpływ różnych czynników patologicznych i chorób na stężenie CgA we krwi

Częstymi przyczynami podwyższonego stężenia CgA mogą być przebiegające skrycie *gastritis atrophicans* typu A oraz zapalenie błony śluzowej żołądka w przebiegu infekcji *Helicobacter pylori* [16, 17].

Przewlekły wzrost stężenia gastryny w przebiegu *gastritis*, zwłaszcza u pacjentów leczonych inhibitora-

mi pompy protonowej (PPIs, *proton pump inhibitors*), może doprowadzić do rozwoju hiperplazji komórek ECL (*enterochromaffin-like cells*) żołądka. Pomiar stężenia CgA w surowicy może więc być użytecznym narzędziem do monitorowania hiperplazji komórek ECL, która może poprzedzać powstanie zmienionych nowotworowo komórek neuroendokrynnych [18–20]. U pacjentów z aktywną infekcją *Helicobacter pylori*, potwierdzoną w testach serologicznych, mogą występować wysokie stężenia gastryny i CgA w porównaniu z pacjentami z ujemnymi wynikami tych testów [21].

W przypadkach częściowo upośledzonej funkcji nerek czy wątroby stężenie CgA w surowicy lub osoczu może być podwyższone. W niewydolności nerek stężenie CgA wzrasta stopniowo, osiągając dość wysokie wartości w schyłkowym stadium choroby [22].

Podwyższone stężenie CgA we krwi może występować zarówno w raku prostaty, jak i w łagodnym przerście gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). Rosnące stężenie CgA w raku prostaty, które świadczy o jego neuroendokrynną transformacji, wiąże się ze złym rokowaniem [23].

Nieznaczny wzrost stężenia CgA może wystąpić we: wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, chorobie Crohna, chorobie Parkinsona, reumatoidalnym zapaleniu stawów, nadczynności przytarczyc (HPT), nadczynności tarczycy oraz u niektórych kobiet w okresie pomenopauzalnym (prawdopodobnie wskutek zwiększonego pobudzenia układu sympatycznego) oraz podczas ciąży [17, 24–25].

W ciężkich chorobach serca, zawale albo niewydolności serca, a także w nadciśnieniu tętniczym, przebiegającym z pobudzeniem układu sympatycznego i wzrostem wydzielania glikokortykoidów, może dojść do podwyższenia stężenia CgA [26–28].

Stężenie CgA może wzrosnąć również u pacjentów z: nowotworami klatki piersiowej, płuc, głowy i szyi, przewodu pokarmowego, macicy, układu moczowo-płciowego i układu krwiotwórczego, które nie są zaliczane do guzów neuroendokrynnych [29].

## Wpływ leków na stężenie CgA we krwi

Istnieją dwie główne grupy leków, które mogą wpływać na stężenie CgA we krwi, należą do nich: PPIs oraz inhibitory receptorów histaminowych ( $H_2$ -RAs, *histamine  $H_2$ -receptor blockers*). Leki te są ważne w leczeniu refluksu żołądko-przelykowego, wrzodu trawiennego i są szeroko stosowane w celu ochrony żołądka podczas leczenia steroidami i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [30–31].

Zahamowanie wydzielania soku żołądkowego stymuluje komórki G żołądka do produkcji gastryny. W związku z tym długotrwałe stosowanie PPIs i w mniej-

Tabela I. Wpływ różnych stanów patologicznych i leków na stężenie CgA we krwi  
Table I. The effect of various pathological conditions and drugs on the CgA blood level

Znaczny albo umiarkowany wpływ na stężenia CgA we krwi	Umiarkowany albo niewielki wpływ na stężenie CgA we krwi
<ul style="list-style-type: none"> <li>— inhibitory pompy protonowej</li> <li>— inhibitory receptorów histaminowych</li> <li>— <i>atrophic gastritis</i> (typ A)</li> <li>— niewydolność nerek</li> <li>— obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM (RF IgM)</li> <li>— chemioterapeutyki stosowane w leczeniu guzów NET przez ich efekt nefrotoksyczny albo uszkodzenie tkanki guza</li> <li>— rak prostaty i BPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— zapalne choroby jelit (choroba wrzodowa, choroba Leśniowskiego-Crohna)</li> <li>— nieleczone nadciśnienie tętnicze</li> <li>— ostre zespoły wieńcowe</li> <li>— niewydolność serca</li> <li>— wielkomórkowe zapalenie tętnic</li> <li>— pogarszająca się funkcja wątroby (marskość, przewlekłe <i>hepatitis</i>)</li> <li>— gruczolakorak trzustki</li> <li>— rak wątroby</li> <li>— nadczynność tarczycy</li> <li>— nadczynność przytarczyc (HPT)</li> <li>— obturacyjna choroba płuc u osób palących</li> <li>— reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>— choroba Parkinsona</li> <li>— łagodny przerost prostaty</li> <li>— guzy nieendokrynne (nowotwory piersi, płuc, głowy i szyi, przewodu pokarmowego, macicy, układu moczowo-płciowego i układu krwiotwórczego)</li> </ul>

szym stopniu H<sub>2</sub>-RAs może prowadzić do hiperplazji komórek enterochromafinowych ściany żołądka (ECL) [32].

W związku z silnym wpływem PPIs na stężenie CgA należy je odstawić na co najmniej 2 tygodnie przed badaniem stężenia CgA. Jeżeli istnieje konieczność stosowania leków hamujących sekrecję soków żołądkowych, wówczas zaleca się, aby przez okres 2 tygodni PPIs zastąpić H<sub>2</sub>-RAs i 3 dni przed pobraniem krwi przerwać ich stosowanie [21, 33–36].

Leczenie kortykosteroidami może powodować około 2-krotny wzrost stężenia CgA, podczas gdy większość leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wykazuje niewielki lub brak wpływu na stężenie CgA we krwi [13].

Podczas chemioterapii guzów neuroendokrynych (np. podczas leczenia streptozotocyną) wskutek zmniejszenia masy nowotworu, często przebiegającego z uszkodzeniem tkanek, stężenie CgA może okresowo wzrosnąć. Wpływ nefrotoksyczny tych leków może być również przyczyną podwyższenia stężenia CgA [37].

### Czynniki *in vivo* i *in vitro*, które mogą wpływać na stężenie CgA we krwi

Chromogranina A jest stosunkowo stabilnym białkiem. Materiał biologiczny (surowica, osocze) może być przechowywany w temperaturze –20°C przez długi czas. Cykle zamrażania/rozmarzania nie uszkodzają cząsteczki CgA [38]. Chromogranina A występuje fizjologicz-

nie u osób zdrowych, natomiast jej stężenie nie zależy od wieku i płci [39, 40], jedynie Tsao i wsp. [41] zaobserwowali wyższe stężenia u mężczyzn niż u kobiet, niezależnie od wieku. Dzielne wahania CgA wynoszą około 20–25% [42] i wyższe wartości obserwuje się późnym popołudniem i w nocy [43]. Wzrost stężenia CgA po wysiłku jest niewielki i występuje głównie u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [44].

Rozważając stabilność CgA, należy jednak pamiętać, że może ona agregować w obecności jonów Ca<sup>2+</sup>. Z tego powodu, zapewne, obserwuje się znaczne różnice w stężeniu CgA w zależności od rodzaju użytego do badania materiału biologicznego (surowica lub osocze). Autorzy niniejszego artykułu wykazali, że oznaczając stężenie CgA przy użyciu metody IRMA i ELISA, istotnie wyższe wartości były w osoczu niż w surowicy i różnica ta wyniosła 20–76% [45].

Stężenie CgA może również zmieniać się w zależności od spożytego posiłku. Posiłek może stymulować komórki G i ECL ściany żołądka i przyczynić się do wydzielania gastryny i CgA [46]. Efekt ten obserwuje się zwłaszcza u pacjentów długotrwale przyjmujących PPIs lub H<sub>2</sub>-RAs. Dotychczas nie wiadomo, czy wzrost stężenia CgA po posiłku występuje również u pacjentów niestosujących PPIs. Zaleca się więc, aby krew na oznaczenie stężenia CgA była pobierana na czczo [47]. We wstępnych badaniach autorów niniejszego artykułu w grupie pacjentów i ochotników zdrowych ten wzrost był niewielki, lecz w kilku przypadkach różnica ta wyniosła 24–36%.

Na wynik badania CgA w osoczu i/lub surowicy mogą wpływać również takie czynniki, jak: hemoliza, lipemia, zmętnienie próbki, obecność włóknika oraz obecność różnych (auto)przeciwciał: przeciwciała heterofilne, przeciwciała przeciw awidynie oraz obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM (RF-IgM) [48].

## Wnioski

Badania biochemiczne są bardzo pomocne w rozpoznawaniu choroby, obserwacji i monitorowaniu efektów leczenia. Prawidłowa ich interpretacja wymaga jednak dobrej znajomości wielu czynników i chorób, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych. W niniejszym artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat chromograniny A, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wiele czynników *in vivo* i *in vitro*, które mogą mieć wpływ na stężenie CgA we krwi (tab. I). Omówienie tych kwestii wydaje się ważne dla praktyki klinicznej i właściwej oceny uzyskanych wyników.

## Piśmiennictwo

- Barakat MT, Meeran K, Bloom S. Neuroendocrine tumours. *Endocrine Related Cancer* 2004; 11: 1–18.
- Payan-Carreira R, Rodrigues P, Carvalho PRF. Chromogranin-A expression in the bovine testis. *Anim Repr Sci* 2006; 96: 146–153.
- Yoo AH, You AH, Kang MK i wsp. Localization of the secretory granule marker protein chromogranin B in the nucleus. *J Biol Chem* 2002; 277: 16011–16021.
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004; 79: 769–794.
- Koshimizu H, Kim T, Cawley NX i wsp. Chromogranin A: A new proposal for trafficking, processing and induction of granule biogenesis. *Regul Pept* 2010; 160: 153–159.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin Family. *N Engl J Med* 2003; 348: 1134–1149.
- Inomoto C, Osamura RY. Formation of secretory granules by chromogranins. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 201–203.
- Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 15–31.
- Kos-Kudła B, Fołtyn W, Zemczak A i wsp. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET). *Przeg Gastroenter* 2006; 1: 3–9.
- Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S i wsp. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 644–652.
- Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41–56.
- Lorenzo MJV. Neuroendocrine tumors — fascination and infrequency. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 195–208.
- Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Bouillon R i wsp. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumors. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 431–440.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering G i wsp. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38: 876–889.
- Bilek R, Safarik L, Ciprova V i wsp. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 2008; 57: 171–179.
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W i wsp. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–2628.
- Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R i wsp. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2712–2717.
- Kleveland O, Syversen U, Slørdahl KW i wsp. Enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia/neoplasia as a source of chromogranin A (CgA) increase in blood. *Digestion* 2001; 64: 71–74.
- Syversen U, Ramstad H, Gamme K i wsp. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol* 2004; 10: 969–973.
- Peracchi M, Gebbia C, Basilisco D i wsp. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 443–448.
- Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D i wsp. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 145–153.
- O'Connor DT, Pandian MR, Carlton E i wsp. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin a: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem* 1989; 35: 1631–1637.
- Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR i wsp. Elevated plasma chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 358–361.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194–202.
- Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W i wsp. A comparison between the diagnostic value of the measurement of gonadotropins,  $\beta$ -subunits and chromogranin A and their response to TRH in clinically nonfunctioning,  $\beta$ -subunit secreting and gonadotroph pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 784–789.
- Takiyuddin MA, Cervenka JH, Hsiao RJ i wsp. Chromogranin A. Storage and release in hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 237–246.
- Takiyuddin MA, Farmer RJ, Kailasam MT i wsp. Chromogranin A in human hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 213–220.
- Jansson AM, Røsjø H, Omland T i wsp. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 25–32.
- Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF i wsp. Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2427–2443.
- Czerwionka-Szaflarska M, Brazowski J. Inhibitory pompy protonowej w medycynie wieku rozwojowego. *Pol Merk Lek* 2007; 128: 154–158.
- Waldum HL, Syversen U. Serum chromogranin A in the control of patients on long-term treatment with inhibitors of acid secretion. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 741–743.
- Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217–1221.
- Giusti M, Sidoti M, Augeri C i wsp. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004; 299–303.
- Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E i wsp. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; 39: 649–653.
- Igaz P, Müllner K, Hargitai B i wsp. Marked chromogranin A elevation in a patient with bilateral adrenal incidentalomas, and its rapid normalization after discontinuation of proton-pump inhibitor therapy. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 805–808.
- Stridsberg M, Eriksson B, Fallström (imie) i wsp. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept* 2007; 139: 80–83.
- Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FRE. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309–339.
- Sorhaug S, Langhammer A, Waldum HL i wsp. Increased serum levels of Chromogranin A in male smokers with airway obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28: 542–548.
- Dittadi R, Meo S, Gion M. Biological variation of plasma chromogranin A. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 109–110.
- Drivsholm L, Paloheimo LI, Österlind K. Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 667–671.
- Tsao KC, Wu JT. Development of an ELISA for the detection of serum chromogranin A (CgA) in prostate and non-neuroendocrine carcinomas. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 21–29.
- Takiyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH i wsp. Ultradian variations of chromogranin A in human. *Am J Physiol* 1991; 261: 939–944.
- Giampaolo B, Angelica M, Antonio S. Chromogranin „A” in normal subjects, essential hypertensives and adrenalectomized patients. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 41–50.
- Elias AN, Wilson AF, Pandian MR i wsp. Chromogranin A concentrations in plasma of physically active men after acute exercise. *Clin Chem* 1992; 38: 2348–2349.
- Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 346–350.
- Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M i wsp. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 802–811.
- Frossmark R, Jianu CS, Martinsen TC i wsp. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scan. J Gastroenterol* 2008; 43: 20–24.
- Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA) — characteristic of the currently available laboratory methods and conditions which can influence the results. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 415–419.



# Metody diagnostyki łysienia u pacjentów z endokrynopatiami

Methods of hair loss evaluation in patients with endocrine disorders

Małgorzata Olszewska<sup>1</sup>, Olga Warszawik<sup>2</sup>, Adriana Rakowska<sup>2</sup>, Monika Słowińska<sup>2</sup>, Lidia Rudnicka<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

<sup>3</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (4): 406-411

## Streszczenie

Łysienie może towarzyszyć wielu chorobom endokrynnym (lub gruczołów dokrewnych), między innymi niedoczynności przysadki, niedoczynności i nadczynności tarczycy, niedoczynności przytarczyc, cukrzyca, niedobór hormonu wzrostu, hiperprolaktynemii, zespołowi policystycznych jajników, zespołowi SAHA, zespołowi Cushinga, wrodzonemu przerostowi nadnerczy i guzom wirylizującym.

U większości pacjentów z endokrynopatiami obserwuje się rozlane łysienie niebliznowaciejące: anagenowe, telogenowe lub łysienie androgenowe. Rzadziej spotyka się ogniskowe, niebliznowaciejące łysienie plackowate występujące u pacjentów z zapaleniami tarczycy oraz łysienie bliznowaciejące. W niektórych przypadkach wyniki badania dermatologicznego pacjentów z łysieniem mogą nasunąć podejrzenie choroby endokrynologicznej. Klasycznymi metodami badania chorób skóry owłosionej głowy są: ważenie włosów, test pociągania, test mycia, trichogram i badanie histopatologiczne. Nowymi, nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi są: fototrichogram, trichoskan, trichoskopia i obrazowanie włosów i skóry owłosionej głowy metodą refleksyjnej konfokalnej mikroskopii skaningowej *in vivo*. (Endokrymol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny I): 29-34)

**Słowa kluczowe:** łysienie, łysienie telogenowe, łysienie androgenowe, trichogram, trichoskopia

## Abstract

Hair loss may accompany several endocrine disorders, including hypopituitarism, hypothyreosis, hyperthyreosis, hypoparathyroidism, diabetes mellitus, growth hormone deficiency, hyperprolactinaemia, polycystic ovary syndrome, SAHA syndrome, congenital adrenal hyperplasia, Cushing syndrome, or virilising tumours. Most patients with endocrine disorders present with diffuse non-scarring alopecia, such as anagen effluvium, telogen effluvium or androgenetic alopecia. Focal non-scarring alopecia, such as alopecia areata coexisting with autoimmune thyroiditis, is less frequent and scarring alopecia is a rare finding in patients with endocrine abnormalities. In some cases an endocrine disorder may be suspected based on dermatological findings during hair loss evaluation. Classic methods of hair evaluation include hair weighing, pull test, wash test, the trichogram, and histopathological examination. Newly developed non-invasive diagnostic techniques include the phototrichogram, trichoscan, trichoscopy, and reflectance confocal microscopy.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement I): 29-34)

**Key words:** alopecia, telogen effluvium, androgenetic alopecia, trichogram, trichoscopy

## Wstęp

Łysienie może towarzyszyć wielu chorobom gruczołów dokrewnych, między innymi, takim jak: niedoczynność przysadki, nadczynność i niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, cukrzyca, niedobór hormonu wzrostu, hiperprolaktynemia, zespół policystycznych jajników, zespół SAHA, wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga czy guzy wirylizujące [1, 2]. W niektórych przypadkach już dermatologiczna ocena włosów i skóry owłosionej głowy może nasunąć podejrzenie choroby endokrynologicznej.

Łysienie androgenowe jest częstym schorzeniem, które występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Chociaż u jego podłoża leżą zaburzenia hormonalne, w większości przypadków rozpoznaje się je u osób z prawidłowym stężeniem androgenów w surowicy [3]. Patomechanizm łysienia androgenowego znacznie lepiej poznano w przypadku mężczyzn niż kobiet. U mężczyzn wzmożona aktywność 5 $\alpha$ -reduktazy i zwiększone stężenie dihydrotestosteronu w otoczeniu mieszków włosowych powodują ich miniaturyzację i w konsekwencji utratę włosów [4]. Rola dihydrotestosteronu w łysieniu androgenowym kobiet jest niejasna.



Niektórzy autorzy (Olsen) wskazują, że etiologia utraty włosów w tak zwanych okolicach androgenowych u kobiet jest wieloczynnikowa i postulują stosowanie terminu „łysienia typu kobiecego”, które odnosi się do przeredzenia gęstości włosów w centralnej części skóry głowy, szczególnie u pacjentek z prawidłowym stężeniem androgenów w surowicy.

Łysienie telogenowe to utrata włosów następująca na skutek zbyt wczesnego przejścia włosa w fazę telogenu, czego skutkiem jest skrócenie jego cyklu wzrostu i wcześniejsze wypadnięcie. Ten rodzaj łysienia, przebiegający zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej, może być wywoływany wieloma czynnikami. Najczęstszymi schorzeniami endokrynologicznymi doprowadzającymi to tego rodzaju łysienia są niedoczynność i nadczynność tarczycy, hiperprolaktynemia i zespół policystycznych jajników [1, 2, 5, 6].

Mianem łysienia plackowatego określa się nagłą ogniskową utratę włosów, która może prowadzić do łysienia całkowitego. Nierzadko spotyka się jego rozlaną, obejmującą ponad 40% powierzchni, odmianę o powolnym przebiegu. U około 25% pacjentów z łysieniem plackowatym stwierdza się wykładniki autoimmunologicznych chorób tarczycy [7].

Do klasycznych metod stosowanych w diagnostyce chorób owłosionej skóry głowy należą: ważenie włosów, test pociągania, test mycia, trichogram i badanie histopatologiczne. Współczesne metody diagnostyczne obejmują także fototrichogram, trichoskan, trichoskopię i refleksyjną mikroskopię konfokalną *in vivo* [3]. Poniżej omówiono techniki, które mogą być zastosowane zarówno w ocenie, jak i monitorowaniu łysienia u pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi.

## Test mycia

Test mycia jest prostą metodą pozwalającą na zróżnicowanie łysienia telogenowego i androgenowego. Metoda ta opiera się na obserwacji, że podczas mycia stwierdza się zwiększoną utratę włosów w łysieniu telogenowym, podczas gdy nie występuje ona w łysieniu androgenowym. Obecnie test ten ma tylko znaczenie historyczne z powodu niskiej czułości i swoistości [8].

## Test pociągania

Test pociągania jest prostym testem, który pozwala w trakcie badania dermatologicznego na ocenę aktywnej utraty włosów. U pacjenta, który przez 24 godziny nie mył włosów, ujmuje się między kciuk, palec wskaźujący i środkowy pasmo około 40–60 włosów, a następnie delikatnie, ale zdecydowanie, pociąga się je wzdłuż łodygi włosa. Test uznaje się za dodatni, jeśli w rękę badającego pozostaje więcej niż 6 włosów [9]. Wy-

konuje się go zazwyczaj w trzech okolicach: czołowej, potylicznej i lewej lub prawej ciemieniowej. Usunięte w tym badaniu włosy są włosami telogenowymi, a ich odsetek odzwierciedla ogólny procent włosów w tej fazie wzrostu. Wynik badania jest dodatni w łysieniu telogenowym, ale nie jest dla niego specyficzny. Może być również dodatni w aktywnej fazie łysienia androgenowego i anagenowego. Jest trudny do wykonania u pacjentów z krótkimi włosami. Chociaż w badaniu tym nie określa się w dokładny sposób nasilenia utraty włosów, jest trudne do standaryzacji o niskiej czułości i swoistości, to bywa pomocne jako dodatkowa metoda oceny aktywności łysienia.

## Ważenie włosów

Metodę tę stosuje się w badaniach klinicznych do oceny odrostu włosów i oceny skuteczności miejscowo lub ogólnie stosowanych leków i kosmetyków. W pierwszej fazie badania goli się włosy z obszaru czołowo-ciemieniowego o powierzchni około 1,34 cm<sup>2</sup>. Miejsce zaznacza się trwałym tatuażem. Następnie pozwala się włosom odrosnąć przez okres 4–24 miesięcy, po czym obcina się je i zbiera. W drugiej fazie badania włosy ponownie się goli, nakłada się środek terapeutyczny przez taki sam okres, jak w fazie pierwszej, po którym włosy się obcina. Odtłuszczone włosy z obu próbek się waży. Środek uznaje się za efektywny, jeśli włosy z drugiej próbki ważą więcej niż z pierwszej [10].

## Trichogram jednostki powierzchni

Jest to półinwazyjna metoda, która pozwala określić trzy podstawowe parametry wzrostu włosów: gęstość ujęć mieszków włosowych, stosunek włosów anagenowych do telogenowych oraz grubość łodygi włosa. Włosy wyrwane z określonej okolicy (zazwyczaj o powierzchni 60 mm<sup>2</sup>) ocenia się klinicznie i mikroskopowo. Metodę tę wykorzystuje się do monitorowania zmian włosów w badaniach klinicznych, ich obserwacji w przebiegu cyklu i oceny stosowanych leków i kosmetyków. W dużym stopniu zależy od prawidłowego pobrania próbki do badania, dlatego w praktyce klinicznej ma mniejsze znaczenie niż klasyczny trichogram [11, 12].

## Trichogram

Trichogram jest półinwazyjną mikroskopową metodą najszerzej wykorzystywaną w diagnostyce utraty włosów w praktyce klinicznej w Europie. Pozwala na ocenę proporcji włosów znajdujących się w poszczególnych fazach wzrostu [12].

Pacjent nie powinien myć włosów przez 3 dni przed badaniem. Następnie za pomocą pincety szybkim i zde-



cydowanym ruchem wyrzywa się około 100 włosów. Zazwyczaj bada się dwie okolice: czołową (2 cm od linii nasady włosów i 2 cm od linii środkowej) oraz potyliczną (2 cm bocznie od guzowatości potylicznej). W łysieniu plackowatym włosy do badania pobiera się z bliskiego otoczenia ogniska łysienia oraz symetrycznie zlokalizowanej skóry niezmienionej. Niektórzy badacze pobierają włosy z czterech obszarów (czołowego, potylicznego, ciemieniowego po stronie lewej i prawej). Pod mikroskopem ocenia się opuszki włosów, określając, ile z nich znajduje się w poszczególnych fazach cyklu. Wynik badania podaje się w procentach badanych włosów. Za prawidłowy uznaje się trichogram, w którym 66–96% włosów jest w fazie anagenu, 0–6% — katagenu, 2–18% — telogenu, a 0–18% to włosy dystroficzne/dysplastyczne [13].

Trichogram jest metodą najbardziej użyteczną w rozpoznawaniu ostrego łysienia telogenowego. W tych przypadkach odsetek włosów telogenowych jest znacznie podwyższony, często 2-krotnie przekracza górną granicę normy [2, 13]. Znacznie zwiększony odsetek włosów dystroficznych i nieznacznie włosów telogenowych, z towarzyszącą miniaturyzacją mieszków włosowych, przemawia za łysieniem androgenowym, jednak trichogram nie jest metodą pozwalającą na jednoznaczną diagnozę tego rodzaju łysienia [14]. Przyczyną ograniczającą przydatność tej metody w rozpoznawaniu łysienia androgenowego jest fakt, że włosy meszkowe, niezbędne do rozpoznania łysienia androgenowego, nie zawsze są uchwycone do badania razem z włosami terminalnymi, ponieważ są zbyt krótkie.

Trichogram można również wykorzystać do monitorowania leczenia, szczególnie łysienia telogenowego [13, 15].

## Fototrichogram

Fototrichogram jest nieinwazyjnym badaniem polegającym na monitorowaniu wzrostu włosów za pomocą makrofotografii wybranego obszaru skóry owłosionej głowy. Opiera się ono na fakcie, że włosy anagenowe rosną około 1 mm w przeciągu 3 dni, włosy katagenowe wydłużają się nieznacznie, a włosy telogenowe nie rosną w ogóle [16, 17]. Aby przeprowadzić badanie, goli się włosy z 1–3 obszarów skóry głowy o powierzchni około 1 cm<sup>2</sup>, a następnie obszary te się fotografuje. Kolejną fotografię wykonuje się po 3 dniach i ocenia odsetek włosów rosnących (anagenowych).

Zwiększony odsetek włosów telogenowych, podobnie jak w klasycznym trichogramie, świadczy o ostrym łysieniu telogenowym [13, 18].

Ograniczenia tej metody diagnostycznej wynikają z braku możliwości oceny większych obszarów skóry, możliwości doboru nieodpowiedniej lokalizacji do ba-

dania oraz faktu, że pacjenci z łysieniem często odmawiają zgolenia włosów.

## Trichoskan

Trichoskan opiera się na tych samych podstawach teoretycznych co fototrichogram [19, 20]. Dwie zasadnicze różnice między badaniami polegają na tym, że trichoskan jest metodą automatyczną, wykorzystującą program komputerowy do oceny obrazu i zamiast konwencjonalnej fotografii wykorzystuje się fotografię dermoskopową. W celu lepszego uwidocznienia włosów stosuje się farbę (np. Goldwell top chic, black 2N, Darmstadt, Niemcy) [13].

Wskazania do badania są podobne do tych dla klasycznego trichogramu. Zaletą metody jest jej zautomatyzowanie, natomiast wadami brak czułości w ocenie nieprawidłowości budowy łodygi włosa i ocenie cienkich, odrastających włosów telogenowych, a także możliwość wystąpienia artefaktów związanych z farbowaniem włosów [14].

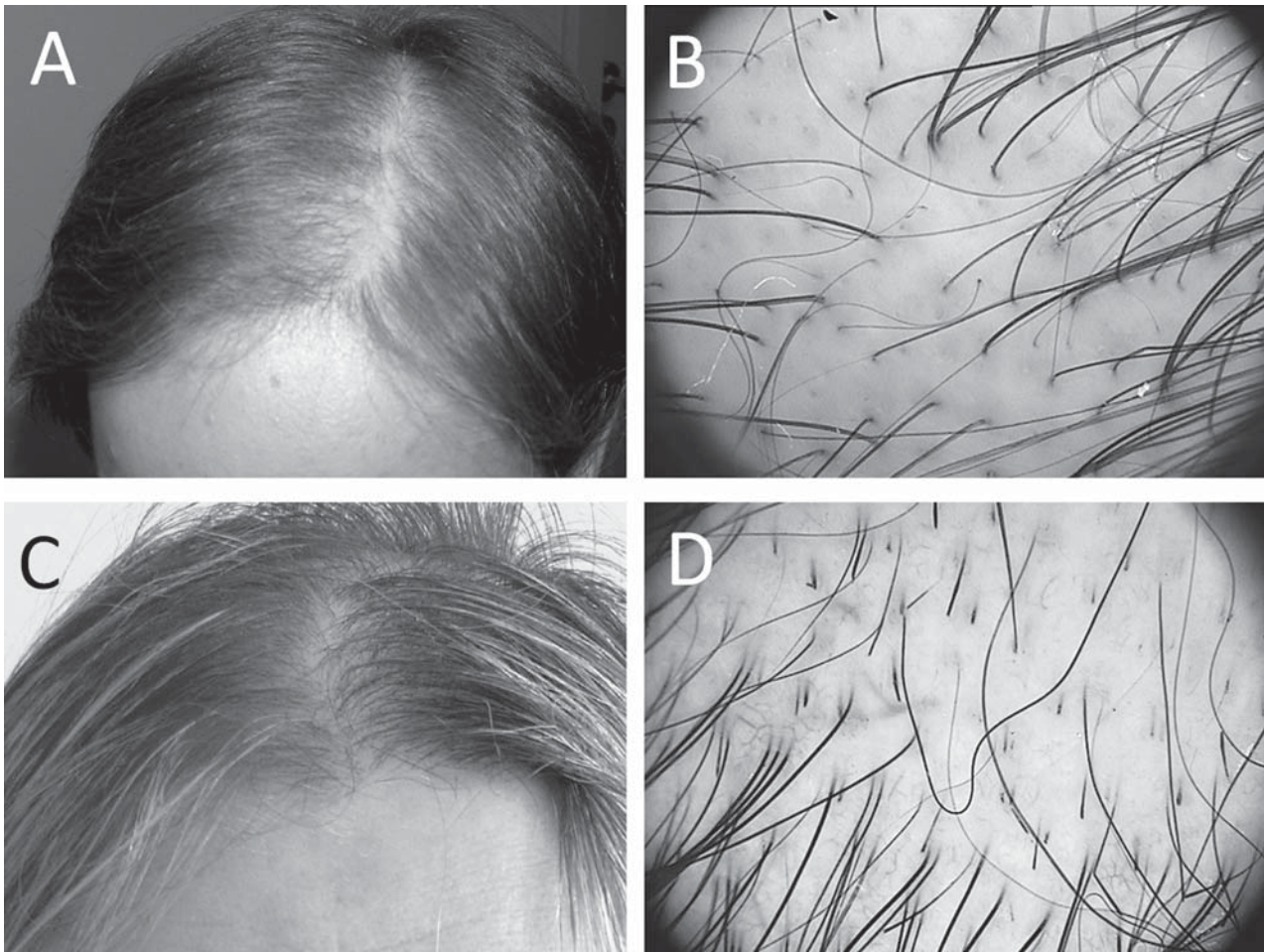
## Trichoskopia

Trichoskopia jest metodą wykorzystującą do oceny włosów i skóry owłosionej głowy dermoskopię lub wideodermoskopię [21, 22]. Umożliwia ona oglądanie w dużym powiększeniu włosów, ujść mieszków włosowych i innych struktur trichologicznych. Wykorzystuje się zazwyczaj powiększenia 20- i 70-krotne, ale w codziennej praktyce dermatologicznej 10-krotne powiększenie, które daje ręczny dermatoskop, często jest wystarczające.

Typowe badanie trichoskopowe obejmuje ocenę włosów i skóry okolicy czołowej, potylicznej i ciemieniowej po obu stronach. W niektórych przypadkach dodatkowo wybiera się inne lokalizacje do badania, w tym również brwi i rzęsy, a także włosy innych okolic niż skóra głowy.

Badanie to pozwala na rozróżnienie włosów terminalnych od meszkowych, za które uważa się te poniżej 0,03 mm grubości. Uwidocznia drobne włosy o długości 1–2 mm i mniejszej oraz nieprawidłowości w budowie łodygi włosa. Podczas badania można również określić liczbę włosów wyrastających z jednego mieszka włosowego [23].

Oglądając ujścia mieszków włosowych w tak dużym powiększeniu, ocenia się, czy są one prawidłowe, puste, zwłókniałe („białe kropki”), wypełnione masami hiperkeratocytycznymi („żółte kropki”), czy zawierają resztki uszkodzonych włosów („czarne kropki”) [24]. W trakcie badania trichoskopowego owłosionej skóry głowy określa się także jej wzorzec naczyńniowy.



**Rycina 1.** Trichoskopia jest nową techniką umożliwiającą nieinwazyjne różnicowanie łysienia. W łysieniu androgenowym (A, B) dominują zmienna grubość włosa i obecność włosów ścięczałych. W rozlanym łysieniu plackowatym (C, D) na zdjęciu dominują włosy wykrzyknikowe i zwężające się, obecne są czarne punkty. W obu chorobach są widoczne liczne żółte punkty, co odróżnia je od innych przyczyn łysienia

**Figure 1.** Trichoscopy is a new technique, which allows non-invasive differentiation of hair disorders. In androgenic alopecia (A, B) most prominent is hair shaft thickness heterogeneity and presence of vellus hairs. In diffuse alopecia areata (C, D) micro-exclamation mark hairs and tapered hairs dominate in the picture and black dots are present. In both diseases multiple yellow dots are visible, what differentiates these diseases from other causes of hair loss

W łysieniu androgenowym metoda ta pozwala uwi-  
docznić w sposób nieinwazyjny nieprawidłowości  
w budowie włosa, które w innych technikach łączą się  
z koniecznością usunięcia włosów. Rakowska i wsp. [25]  
zapropozowali kryteria, które w badaniu trichoskopowym  
umożliwiają różnicowanie między łysieniem androgenowym  
kobiet a przewlekłym łysieniem telogenowym. Są to kryteria  
większe: 1 — więcej niż 4 żółte kropki w okolicy czołowej  
liczone z 4 pól widzenia przy 70-krotnym powiększeniu,  
2 — mniejsza średnia grubość włosów w okolicy czołowej  
w porównaniu z okolicą potyliczną; 3 — więcej niż 10%  
włosów cienkich (< 0,03 mm grubości) w okolicy czołowej.  
Mniejsze kryteria zawierają podwyższony stosunek w  
okolicy czołowej do potylicznej: 1 — jednostek łojowo-  
mieszekowych z pojedynczą łodygą włosa, 2 — włosów mesz-

kowych i 3 — jednostek włosowych z przebarwieniem  
okołomieszkowym. Spełnienie 2 większych lub jedne-  
go większego i 2 mniejszych kryteriów umożliwia rozpo-  
znanie łysienia androgenowego typu żeńskiego  
z 98% swoistością.

Dla rozpoznania łysienia plackowatego w badaniu  
trichoskopowym najczulszym wskaźnikiem jest wystę-  
powanie równomiernie rozmieszczonych żółtych kropek  
(mieszki z masami hiperkeratotycznymi) i krótkich  
włosów meszkowych, natomiast wskaźnikiem najbar-  
dziej swoistym jest występowanie czarnych kropek,  
włosów ścięczałych (lub wykrzyknikowych) i połama-  
nych [26, 27] (ryc. 1).

Chociaż w trichoskopii nie opisuje się charaktery-  
stycznego obrazu łysienia telogenowego, to można je  
podejrzewać na podstawie obecności krótkich, ciem-

nych odrastających włosów i obecności mieszków włosowych przy nieobecności cech łysienia plackowatego.

Trichoskopia pozwala również na uwidocznienie zaburzeń budowy i barwy łodygi włosa charakterystycznych dla dysplazji ektodermalnych, które mogą towarzyszyć zaburzeniom endokrynnym.

### Mikroskopia świetlna

Mikroskopia świetlna pozwala na bezpośrednią ocenę łodygi włosa, wykrycie nieprawidłowości w jej budowie i grubości. Metoda ta jest obecnie rzadko wykorzystywana, ale jest szczególnie przydatna w diagnozowaniu genetycznych dystrofii włosów [28].

### Mikroskopia w świetle spolaryzowanym

Światło spolaryzowane jest światłem, którego fale są skierowane w jednej płaszczyźnie. Mikroskop polaryzacyjny składa się z dwóch filtrów polaryzacyjnych — polaryzatora (umieszczonego pod kondensatorem) i analizatora. Przepuszczają one tylko promienie światła o ściśle określonej polaryzacji, skrzyżowane ze sobą pod kątem 90°, co pozwala na uwidocznienie nieprawidłowości łodygi włosa.

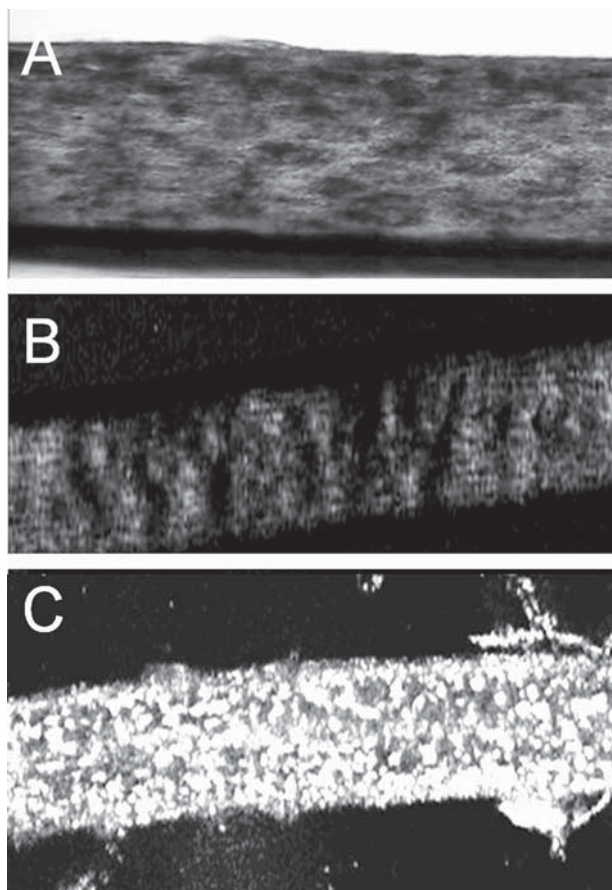
Metoda ta ma szczególną wartość w diagnozowaniu trichotiodystrofii. Uwidacznia charakterystyczne dla tej choroby ciemne i jasne prążki w obrębie łodygi włosa, określane mianem objawu tygrysiego ogona, niewidoczne w badaniu w mikroskopie świetlnym [29].

### Histopatologia

Badanie histopatologiczne skóry owłosionej głowy, chociaż najbardziej inwazyjne z dotychczas omówionych, pozostaje złotym standardem w diagnostyce łysienia. Wycinek zazwyczaj pobiera się szcanką o średnicy 4 mm. Patolodzy sugerują wykonanie trzech biopsji [30]: horyzontalnej i wertykalnej (z ogniska chorobowego) i horyzontalnej (ze skóry klinicznie niezmienionej). Klinicyści preferują wykonanie jednej biopsji i ewentualnie jej powtórzenie, gdy jest to konieczne. Coraz częściej do wyboru właściwego miejsca pobrania wycinka wykorzystuje się trichoskopię. Badanie histopatologiczne umożliwia ocenę liczby mieszków włosowych, odsetek mieszków anagenowych i telogenowych, stopień ich miniaturyzacji, a także ocenę struktur okolicznych i nieprawidłowości skóry.

### Badanie immunopatologiczne mieszków włosowych

Badanie immunopatologiczne uwidacznia obecność wybranych cząstek w obrębie ujść mieszków włosowych [31, 32]. Nie znajduje ono zastosowania w diagnostyce łysienia towarzyszącego zaburzeniom gruczołów dokrewnych.



**Rycina 2.** Obrazy fragmentu włosa pacjenta z trichotiodystrofią, która może towarzyszyć hypogonadyzmowi i innym zaburzeniom rozwojowym, nie wykazują żadnych zmian w mikroskopie świetlnym (A), charakterystyczne paski „ogonu tygrysa” w świetle spolaryzowanym (B) i ziarnista struktura w refleksyjnym mikroskopie konfokalnym (C)

**Figure 2.** Hair shaft of a patient with trichothiodystrophy, which may be associated with hypogonadism and other developmental abnormalities, shows no significant abnormalities in light microscopy (A), a characteristic „tiger-tail” stripes in polarized light microscopy (B) and a grainy structure in reflectance confocal microscopy (C)

### Mikroskopia konfokalna *in vivo*

Refleksyjna konfokalna laserowa mikroskopia skaninowa, również nazywana refleksyjną mikroskopią konfokalną (RCM), jest optyczną techniką, która pozwala na nieinwazyjne obrazowanie w czasie rzeczywistym komórek górnych warstw skóry z dokładnością bliską histopatologicznej. Przy głębokości penetracji około 200  $\mu\text{m}$  w głąb pozwala na uwidocznienie naskórka, górnych warstw skóry właściwej i naskórkowej części

mieszków włosowych i włosów. W trakcie jednej sesji ocenia się powierzchnię skóry głowy o wymiarach  $8 \times 8$  mm, w polach widzenia o wielkości  $500 \times 500 \mu\text{m}$ . Zdjęcia uzyskane metodą RCM, tak zwane przekroje optyczne tkanek, odpowiadające horyzontalnym przekrojom poszczególnych warstw skóry, mogą być następnie przekształcane w trójwymiarowy obraz [33, 34].

Refleksyjna mikroskopia konfokalna początkowo znalazła zastosowanie w badaniu zarówno łagodnych, jak i złośliwych zmian barwnikowych, zwłaszcza w diagnostyce wczesnych form czerniaka. W ostatnich latach ukazały się doniesienia o możliwości wykorzystania tej metody w diagnostyce łysienia [35]. Dotychczas opublikowano prace, gdzie mikroskopia konfokalna posłużyła jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne w przypadkach łysienia plackowatego, androgenowego i genetycznych dystrofiach włosów (ryc. 2). Główną zaletą tej metody jest możliwość uzyskania największego powiększenia skóry techniką nieinwazyjną. Wadą jest z kolei ograniczona wielkość badanego obszaru, co może skutkować błędną diagnozą wynikającą ze złego doboru miejsca badania. Aby temu zapobiec, nowe urządzenia są wyposażone w wideodermatoskop.

## Wnioski

Diagnostyka łysienia jest złożoną, czasochłonną procedurą. Dokładne badanie dermatologiczne włosów i skóry owłosionej głowy może niekiedy nasunąć podejrzenie zaburzeń endokrynnych. U pacjentów z rozpoznanymi już schorzeniami gruczołów dokrewnych pogłębiona diagnostyka łysienia jest niezbędna w celu wykluczenia innych przyczyn utraty włosów. Obecnie stosowane metody diagnostyczne pozwalają na precyzyjną ocenę zaburzeń włosów i mogą stanowić cenne narzędzie wykorzystywane w próbach klinicznych.

## Piśmiennictwo

- Tosti A, Piraccini BM, Sisti A i wsp. Hair loss in women. *Minerva Ginecol* 2009; 61: 445–452.
- Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA i wsp. Hair growth and disorders. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2008.
- Trüeb RM. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (4): 284–298.
- Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J i wsp. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 301–311.
- Sinclair R. Chronic telogen effluvium: a study of 5 patients over 7 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 12–16.
- Baldari M, Guarrera M, Rebori A. Thyroid peroxidase antibodies in patients with telogen effluvium. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (8): 980–982.
- Kasumagić-Halilović E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16: 123–125.
- Rebori A, Guarrera M, Baldari M i wsp. Distinguishing androgenetic alopecia from chronic telogen effluvium when associated in the same patient: a simple noninvasive method. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1243–1245.
- Shapiro J, Wiseman M, Lui H. Practical management of hair loss. *Can Fam Physician* 2000; 46: 1469–1477.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R i wsp. EEMCO group (European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products): EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 98–110.
- Rushton DH, De Brouwer B, De Coster W i wsp. Comparative evaluation of scalp hair by phototrichogram and unit area trichogram analysis within the same subjects. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 150–153.
- Blume-Peytavi U, Hillmann K, Guarrera M. Hair growth assessment techniques. W: Hair growth and disorders. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (red.). Springer-Verlag, Berlin 2008: 125–157.
- Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 33–38.
- Olszewska M, Rudnicka L, Rakowska A i wsp. Postępy w diagnostyce łysienia. *Przeegl Dermatol* 2009; 96: 247–253.
- Tosti A, Misciali C, Bardazzi F i wsp. Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology* 1992; 18: 124–125.
- Van Neste D. Female patients complaining about hair loss: documentation of defective scalp hair dynamics with contrast-enhanced phototrichogram. *Skin Res Technol* 2006; 12: 83–88.
- Van Neste D, Trüeb RM. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 578–583.
- Kang H, Kang TW, Lee SD i wsp. The changing patterns of hair density and thickness in South Korean women with hair loss: clinical office-based phototrichogram analysis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 14–21.
- Hoffmann R. Trichoscan: Combining epiluminescence microscopy of hair growth in vivo. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 362–368.
- Hoffmann R. Trichoscan: What is new? *Dermatology* 2005; 211: 54–62.
- Olszewska M, Rudnicka L, Rakowska A. Trichoscopy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1007.
- Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A i wsp. Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 651–654.
- Rakowska A. Trichoscopy (hair and scalp videodermscopy) in the healthy female. Method standardization and norms for measurable parameters. *J Dermatol Case Rep* 2009; 1: 14–21.
- Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 799–806.
- Rakowska A, Słowińska M, Kowalska-Oleędzka E i wsp. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichol* 2009; 1: 23–130
- Inui S, Nakajima T, Nakagawa K i wsp. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47: 688–693.
- Inui S, Nakajima T, Itami S. Coudability hairs: a revisited sign of alopecia areata assessed by trichoscopy. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 361–365.
- Rakowska A, Słowińska M, Kowalska-Oleędzka E i wsp. Trichoscopy in genetic hair shaft abnormalities. *J Dermatol Case Rep* 2008; 2: 14–20.
- Itin PH, Fistarol SK. Hair shaft abnormalities-clues to diagnosis and treatment. *Dermatology* 2005; 211: 63–71.
- Whiting DA. Histology of the human hair follicle. W: Hair growth and disorders. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb MR (red.). Springer-Verlag, Berlin 2008; 107–123.
- Sar-Pomian M, Kołacińska-Strasz Z, Łabęcka H i wsp. Skóra owłosiona głowy w pęcherzycy. *Przeegl Dermatol* 2010; 97: 14–20.
- Dańczak-Pazdrowska A, Mariak I, Dmochowski M i wsp. Pęcherzyca zwykła u dwóch braci. Pęcherzycowe złoży IgG4 w mieszkach włosowych. *Post Derm Alerg* 2003; 6: 365–370.
- Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 73–82.
- Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M i wsp. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 1421–1430.
- Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. In vivo reflectance confocal microscopy: usefulness for diagnosing hair diseases. *J Dermatol Case Rep* 2008; 4: 55–59.



## III Zjazd Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologii 25–26 listopada 2010 roku, Kraków

W dniach 25–26 listopada 2010 roku w Auditorium Maximum w Krakowie, równoległe z Forum Endokrynologii, odbył się III Zjazd Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologii (PTNE). Konferencja została zorganizowana przez Zarząd Główny PTNE przy współudziale Sekcji Endokrynologii Doświadczalnej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) kierowanej przez profesora Macieja Zabła i Sekcji Neuroendokrynologii

PTE kierowanej przez profesora Marka Bolanowskiego. Nieocenionej pomocy w organizacji Zjazdu udzielił Rektorat Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie. Trudu przewodniczenia Komitetowi Organizacyjnemu Zjazdu podjęła się Prorektor ds. Nauki Uniwersytetu Rolniczego — profesor Krystyna Pierzchała-Koziec, Viceprezes PTNE. Sesje tematyczne Zjazdu obejmowały między innymi zagadnienia doty-



**Rycina 1.** Otwarcie III Zjazdu PTNE (Prezes PTNE — J. Kunert-Radek, Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego — K. Pierzchała-Koziec)



**Rycina 3.** W trakcie sesji plakatowej



**Rycina 2.** Profesor Tony Plant w trakcie wykładu



**Rycina 4.** Profesor Marek Pawlikowski odbiera dyplom Honorowego Członka PTNE



Rycina 5. Profesor Tony Plant Członkiem Honorowym PTNE



Rycina 6. Wręczenie dyplomu Honorowego Członka PTNE Profesorowi Stefanowi Zgliczyńskiemu

czące melatoniny i neuroendokrynologii starzenia — była to sesja dedykowana pamięci profesora Michała Karaska. Poruszano także problemy neuroendokrynologii rozrodu, zagadnienia roli neurohormonów w rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów oraz znaczenie neuroendokrynologii w zespole metabolicznym. W Zjeździe wzięło udział 80 osób, głównie członków Towarzystwa, w tym dwóch znamienitych gości zagranicznych, profesor Tony Plant z Uniwersytetu w Pittsburghu (Stany Zjednoczone) — Prezes Światowej Federacji Towarzystw Neuroendokrynologii (INF), i profesor Karl-Heinz Herzig z Uniwersytetu w Oulu w Finlandii. Wygłoszono 25 referatów i przedstawiono 15 doniesień plakatowych. Zarówno prezentowane wykłady, jak i prace plakatowe były szeroko komentowane i dyskutowane.

Polskie Towarzystwo Neuroendokrynologii na zaproszenie Prezesa PTE — profesora Andrzeja Milewicz, zorganizowało w dniu 26 listopada w ramach Międzynarodowego Forum Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych sesję poświęconą neuroendo-



Rycina 7. Z podziękowaniem profesorowi Andrzejowi Milewiczowi za zaproszenie PTNE do udziału w Forum Endokrynologii — sesja poświęcone neuroendokrynologii

krynologii. Wykład profesora Marka Pawlikowskiego, dotyczący receptorów somatostatynowych i dopaminowych w guzach neuroendokrynnych, referat profesora Wojciecha Zgliczyńskiego, poświęcony postępowi w rozpoznawaniu guzów przysadki oraz wystąpienie profesor Jolanty Kunert-Radek, podsumowujące *state of art* w leczeniu guzów przysadki, cieszyły się dużym zainteresowaniem uczestników Forum. Sala wykładowa w Auditorium Maximum, w której odbywała się sesja, okazała się zdecydowanie zbyt mała dla Kolegów zainteresowanych prezentowanymi problemami.

W drugim dniu Zjazdu odbyło się Walne Zgromadzenie członków Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologii. Zebraniu sprawozdawczo-wyborczemu przewodniczył profesor Ludwik Malendowicz. Po prezentacji sprawozdań dotyczących 4-letniej kadencji ustępujący Zarząd uzyskał jednogłośnie absolutorium. Uczestnicy Walnego Zgromadzenia przegłosowali proponowane zmiany w statucie dotyczące wprowadzenia tytułu prezesa honorowego Towarzystwa i zaakceptowali nadanie tej godności profesorowi Markowi Pawlikowskiemu, założycielowi i pierwszemu Prezesowi Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologii. Zakoceptowali również jednogłośnie nadanie tytułu Honorowego Członka PTNE czterech znakomitym i bardzo zasłużonym dla neuroendokrynologii polskiej i światowej naukowcom: profesorowi Tony'emu Plantowi, profesorowi Kazimierzowi Kochmanowi, profesorowi Markowi Pawlikowskiemu oraz profesorowi Stefanowi Zgliczyńskiemu. Wręczenie dyplomów Honorowych Członków PTNE odbyło się podczas uroczystej kolacji w zabytkowych salach restauracji „Wierzynek”. Miłym akcentem towarzyskim Zjazdu był także wieczór w „Piwnicy pod Baranami”.

Na III Zjeździe PTNE Prezesem Towarzystwa na nową kadencję została wybrana ponownie profesor

Jolanta Kunert-Radek (Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) oraz Viceprezesem ponownie profesor Krystyna Pierzchała-Koziec (Katedra Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie). W skład zarządu weszli: profesor Bogusława Baranowska (Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej CMKP w Warszawie), profesor Alina Gajewska (Zakład Neuroendokrynologii Instytutu Fizjologii i Żywienia Zwierząt PAN, Jabłonna), profesor Marlena Juszcak

(Zakład Patofizjologii i Neuroendokrynologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), profesor Katarzyna Winczyk (Zakład Neuroendokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), profesor Wojciech Zgliczyński (Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie).

Plan pracy na bieżącą kadencję Zarządu Głównego obejmuje, między innymi III Łódzkie Spotkania Przesadkowe planowane wiosną 2012 roku. Do zobaczenia w Łodzi!

*Za Zarząd Główny PTNE*

*Jolanta Kunert-Radek*

*Polskie Towarzystwo Neuroendokrynologii*

*ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź*

*e-mail: neuroendo@csk.umed.lodz.pl; sekretariat@ptne.pl*

*www.ptne.pl*

