

Е

Еленкова А. *стр.* 62, 64, 66, 70, 136, 140, 141, 143, 144

З

Захариева С. *стр.* 61, 62, 64, 66, 70, 136, 140, 141, 143, 144, 149
Здравкова И. *стр.* 118
Златанова Е. *стр.* 69

И

Иванова Г. *стр.* 39
Иванова Л. *стр.* 157
Иванова Р. Б. *стр.* 39, 49
Иванова Р. *стр.* 49, 64, 66, 140
Иванов Г. *стр.* 95
Илиев Д. *стр.* 132, 142

К

Каменов З. *стр.* 72, 95, 101, 106, 119
Каменова Т. *стр.* 140
Карамалакова Я. *стр.* 44, 50
Керековска В. *стр.* 69
Кирилов Г. *стр.* 62, 64, 70, 108
Ковачева Р. *стр.* 36, 39, 49
Коев Д. *стр.* 105
Кожак М. *стр.* 113
Колева В. *стр.* 48, 52
Колева Д. *стр.* 74, 76, 77
Константинова М. *стр.* 113
Консулова П. *стр.* 73
Костова Б. *стр.* 48
Кръстева Р. *стр.* 95, 101
Крумова Р. *стр.* 124
Къчовски Ц. *стр.* 57

Л

Левтеров Г. *стр.* 46
Лесичкова С. *стр.* 55
Лозанов Б. *стр.* 48, 52
Лозанов Л. *стр.* 48, 52, 115
Луканов Цв. *стр.* 89, 90

М

Маркова А. *стр.* 82, 93
Маровска М. *стр.* 102
Матрозова Й. *стр.* 62, 64, 70, 141
Мекова Р. *стр.* 55
Металова Т. *стр.* 88

Мехмедова Ф. *стр.* 92
Милева Д. *стр.* 115
Миленова В. *стр.* 95
Митева М. *стр.* 46, 133, 142
Младенов М. *стр.* 111
Моллова Е. *стр.* 82, 93
Минчев И. *стр.* 101
Митков М. *стр.* 77

Н

Нанкова А. *стр.* 136
Начев Е. *стр.* 143
Недева Н. *стр.* 144
Николова Г. *стр.* 44, 50
Николова М. *стр.* 88, 95, 101
Николова Р. *стр.* 95
Николова Ю. *стр.* 76
Нончев Б. *стр.* 46, 125, 129, 133
Няголова П. *стр.* 74, 77, 129, 139

О

Орбецова М. *стр.* 73, 74, 76, 77, 125, 129, 132, 133, 139, 142

П

Павлова М. *стр.* 139
Пангова Р. *стр.* 113
Петкова М. *стр.* 54, 87, 124, 131
Петрова Е. *стр.* 153
Петрова Д. *стр.* 39
Петров Д. *стр.* 41, 43
Петров С. *стр.* 73, 132
Попиванов П. *стр.* 98, 99, 100, 128, 130
Порязова Е. *стр.* 142

Р

Рагев Р. *стр.* 113
Райкова А. *стр.* 57
Райков М. *стр.* 57
Райков Н. *стр.* 57
Рачева М. *стр.* 54, 93
Раянова Г. *стр.* 89, 90
Рефетоф С. *стр.* 52
Рилчева В. *стр.* 85, 92
Робева Р. *стр.* 66, 101, 136, 140, 144
Русев Р. *стр.* 62, 141

С

Савов А. *стр.* 66
Сердарова М. *стр.* 121, 123
Сидерова М. *стр.* 38, 69, 96
Сиракова К. *стр.* 100
Стайкова С. *стр.* 96
Станчев П. *стр.* 73, 132, 133
Стойкова В. *стр.* 149
Стойнова М. *стр.* 36, 39

Т

Танкова Ц. *стр.* 107, 108, 110, 121, 123, 147, 149
Темелкова Н. *стр.* 98, 99, 128, 130
Терзиева Д. *стр.* 77
Тилкиан Е. *стр.* 118
Тодорова А. *стр.* 121, 123
Тодорова К. *стр.* 85, 89, 90
Тодоров Г. *стр.* 64
Тошева Г. *стр.* 96
Тушев Р. *стр.* 115

Х

Хаджиев Е. *стр.* 101
Христова Ж. *стр.* 55
Христозов К. *стр.* 35, 38, 69, 96, 111, 137

Ц

Цакова А. *стр.* 55, 97, 106
Цанков Д. *стр.* 115
Царкова П. *стр.* 121
Цветанова Б. *стр.* 82, 93
Цветкова Г. *стр.* 101
Цветков И. *стр.* 115
Цочева Т. *стр.* 95

Ч

Чакърова Н. *стр.* 107, 108, 110, 121, 123
Чонова Е. *стр.* 46, 133

Ш

Шемелекова А. *стр.* 101
Шинков А. *стр.* 39, 49, 88
Шишков С. *стр.* 137

Я

Янева Ж. *стр.* 111



Джузепе Арчимболдо „Лято“, 1573, Милано

Тиреотоксикоза – диференциална диагноза и лечение

К. Христозов

Клиника по ендокринология, МУ, Варна

Тиреотоксикозата представлява клиничен синдром, проявяващ се с хиперметаболизъм в резултат на повишаване на серумните нива на свободния тироксин (Т4) и / или свободния трийодтиронин (Т3). Това клинично състояние се дължи на различни етиологични фактори, характеризира се с многообразни клинични прояви и има различни терапевтични подходи.

Тиреотоксикозата може да възникне: 1) при прекомерна стимулация на щитовидната жлеза от трофични фактори; 2) при автономно активиране на щитовидната жлеза; 3) при пасивно освобождаване на предварително формирани тиреоидни хормони от щитовидната жлеза поради аутоимунни, инфекциозни, химични или механични увреди; или 4) при експозиция на екстратиреоидни източници на тиреоиден хормон, които могат да бъдат или ендогенни (струма овариум, метастатичен диференциран карцином на щитовидната жлеза) или прекомерен прием на екзогенни щитовидни хормони.

Етиологията на това състояние трябва да бъде уточнена, тъй като терапевтичните подходи са различни и зависят от формата на тиреотоксикозата. Ако диагнозата не е ясна въз основа на клиничните прояви и първоначалната биохимична оценка, са показани допълнителни диагностични тестове. Те могат да включват: 1) определяне на тиреоидни аутоантитела (тиреотропин-рецепторни, тиреопероксидазни, тиреоглобулинови), 2) измерване на радиоiod каптацията (RAIU), или тиреоидния кръвоток чрез ултразвуково изследване. Сцинтиграфия с радиоактивен йод (^{123}I) или технеций пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) се провежда при предполагаем токсичен аденом или токсична многовъзлеста гуша.

Подходящото лечение изисква точна диагноза и се определя от съпътстващата коморбидност и предпочитанията на пациента. В повечето случаи първоетапното лечение са тиреостатичните медикаменти. Тиреоидектомията или терапията с радиоактивен йод са подходящо лечение за някои форми на тиреотоксикоза, но не за всички. Бета-адренергичните блокери се препоръчват при всички пациенти със симптоматична тиреотоксикоза, особено в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна честота по-висока от 90 удара в минута или съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

Thyrotoxicosis – Differential Diagnosis and Treatment

K. Hristozov

Clinic of Endocrinology, Medical University, Varna

Thyrotoxicosis is defined as the clinical syndrome of hypermetabolism resulting from increased free thyroxine (T4) and/or free triiodothyronine (T3) serum levels. This clinical state has multiple etiologies, various clinical manifestations, and potential therapies.

In general, thyrotoxicosis can occur if 1) the thyroid is excessively stimulated by trophic factors; 2) constitutive activation of thyroid hormone synthesis and secretion occurs, leading to autonomous release of excess thyroid hormone; 3) thyroid stores of preformed hormone are passively released in excessive amounts owing to autoimmune, infectious, chemical, or mechanical insult; or 4) there is exposure to extrathyroidal sources of thyroid hormone, which may be either endogenous (struma ovarii, metastatic differentiated thyroid cancer) or exogenous (factitious thyrotoxicosis).

The etiology of this state should be determined, because therapeutic approaches are different and depending on the form of the thyrotoxicosis. If the diagnosis is not apparent based on the clinical presentation and initial biochemical evaluation, diagnostic testing is indicated and can include, 1) measurement of thyroid autoantibodies (against thyrotrophin-receptor, thyroperoxidase and thyroglobulin), 2) determination of the radioactive iodine uptake (RAIU), or 3) measurement of thyroidal blood flow on ultrasonography. A ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate scan should be obtained when the clinical presentation suggests a toxic adenoma or toxic multinodular goiter.

Appropriate treatment requires an accurate diagnosis and is influenced by coexisting medical conditions and patient preference. For example, antithyroid drugs are useful in only some of the cases. Thyroidectomy or radioactive iodine therapy are an appropriate treatment for some forms of thyrotoxicosis and not for others. Beta-adrenergic blockade is recommended in all patients with symptomatic thyrotoxicosis, especially elderly patients and thyrotoxic patients with resting heart rates in excess of 90 beats per minute or coexistent cardiovascular disease.

Тиреоид-асоцираната офталмопатия – критерии за терапевтичен подход

Р. Ковачева, М. Стойнова

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София

Тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО) е аутоимунно заболяване на ретроорбиталните меки тъкани, етио-патогенетично свързано с тиреоидните аутоимунни нарушения. Най-често се съчетава с Базедова болест – 80-90% от случаите, по-рядко с тиреоидит на Хашимото (5-10%) или без тиреоидна дисфункция (3-5%). Симптоми на ТАО се установяват в 25-50% от пациентите с Базедова болест, което я определя като най-честата екстратиреоидна проява.

Клиничните белези на ТАО са свързани основно с конгестията на различните видове тъкани в очницата, водеща до разнообразни функционални нарушения. Съобразно характера и тежестта им, офталмопатията се разделя на лека, умерено-тежка, тежка и застрашаваща зрението ТАО. В зависимост от активността на възпалителния процес се наблюдават две последователни фази в протичането на заболяването – активна и неактивна. Тежестта и активността на ТАО са основните компоненти на клиничната ѝ оценка.

Леките форми нерядко имат спонтанна благоприятна еволюция, докато тежките са терапевтично предизвикателство, изискващо продължително лечение и наблюдение от мултидисциплинарен екип. При определяне на лечебния подход в



на рисковите фактори, локално лечение, антиоксиданти, неспецифична имуносупресивна терапия и хирургично лечение. Овладяването на тиреоидна дисфункция и преустановяването на тютюнопушенето са от първостепенно значение при всички пациенти с ТАО. Тежките активни форми на заболяването са показани за имуносупресивно лечение. Средство на първи избор сред имуносупресивните препарати са глюкокортикоидите, като високо-дозовата венозна пулс терапия е с доказана добра ефективност и оптимално съотношение полза/риск. Най-често прилаганата терапия от втора линия е ниско-дозовата фракционирана орбитална радиотерапия. Наскоро утвърдени терапевтични варианти са Ритуксимаб и Циклоспорин в комбинация с перорални глюкокортикоиди. При достигната ремисия на заболяването остатъчните очни прояви подлежат на коригиращо хирургично лечение.

Съвременните познания за патогенезата на ТАО са в основата на разработването на нови, по-специфични таргетни терапии. Последните са обещаваща алтернатива за оптимизиране на лечението и подобряване на прогнозата при тези пациенти.

Thyroid-Associated Ophthalmopathy – Therapeutic Criteria and Challenges

R. Kovatcheva, M. Stoinova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disorder of the retroorbital soft tissues. The etiopathogenesis of TAO is closely related to thyroid autoimmunity. It is most frequently observed in Graves' disease (up to 80-90% of cases) and rarely in Hashimoto's thyroiditis (5-10%) and in subjects without thyroid dysfunction (3-5%). TAO is diagnosed in 25-50% of patients with Graves' disease and is the most common extrathyroid manifestation.

The clinical presentation of TAO includes various signs and symptoms (congestion, exophthalmos, extraocular muscle dysfunction, etc.), and according to its severity, the ophthalmopathy is subdivided into the following groups: mild, moderate, severe and sight-threatening TAO. There are two consecutive phases in the course of TAO according to the activity of the inflammatory process – active and inactive. The severity and activity are the main components of the clinical assessment of TAO.

While mild forms often have spontaneous favorable evolution, the severe ones are a therapeutic challenge requiring long-term treatment and monitoring by a multidisciplinary team. When considering the most appropriate therapeutic approach, the following should be taken into account: control and prognosis of the thyroid disease, presence of risk factors, activity and severity of TAO, previous treatment, impact on the quality of life and presence of accompanying diseases. The current therapeutic options for TAO are: control of risk factors, topical treatment, antioxidants, non-specific immunosuppressive therapy and surgical treatment. Restoration of euthyroidism and cessation of smoking are of utmost importance in all patients with TAO. The severe active forms are indicated for immunosuppressive therapy. Glucocorticoids are the first-line immunosuppressive agents. High-dose intravenous

pulse therapy has high efficacy and an optimal benefit/risk ratio. The most commonly used second-line treatment is the low-dose fractionated orbital radiotherapy. Recently approved therapeutic options are Rituximab and Cyclosporine in combination with oral glucocorticoids. Residual ocular manifestations might be surgically corrected once remission has been achieved.

The current insights into pathogenesis of TAO have provided a basis for developing new, more specific, targeted therapies. The latter are a promising perspective for optimizing treatment and improving prognosis of these patients.

Тиреотропин-рецепторни антитела – диагностично и прогностично значение

¹Димитрова, Радина, ¹Христозов, Кирил, ²Бочева, Яна, ¹Сидерова, Мира

¹Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, ²Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет, Варна

Тиреотропин-рецепторните антитела (TRAb) са специфичен и чувствителен имунологичен маркер за Базедова болест (ББ). Те са хетерогенна група имуноглобулини, както по отношение на молекулна структура, така и по отношение на биологична активност. Стимулиращите TRAb (TSI) активират рецептора за тиреотропина (ТСХ) и увеличават производството на цикличния аденозин монофосфат (сАМР). Блокиращите TRAb намаляват действието на ТСХ, но могат да са и слаби агонисти. Неутралните TRAb нямат влияние върху ТСХ свързването или производството на сАМР. Вероятно участват в генерирането на оксидативни радикали и индукцията на апоптоза. Някои TRAb също инхибират агонист-независимото („конститутивното“) сигнализиране и се наричат „обратни агонисти“. Клиничната картина на ББ се определя от равновесието между противоположната активност на тези антитела, като това равновесие може да се променя в хода на заболяването.

Най-често използваните методи за оценка на TRAb измерват нивата на имуноглобулините, които могат да се свържат с рецептора за ТСХ. Те са широко достъпни, относително по-евтини и по-лесни за изпълнение. Но тези методи не измерват функционалната активност на антителата и не показват дали притежават стимулираща, блокираща или неутрална активност. Те показват по-слаба корелация с клиничната картина, тежестта на заболяването и имат недостатъчна предиктивна стойност за изхода от ББ.

По-скъпите, технически по-взискателните и по-малко достъпните анализи, които показват нивото на стимулиращите антитела, имат способността да разграничат функционалната активност на антителата. Освен това те предоставят по-добра точност, тъй като могат да се открият по-ниски нива на TRAbs. В допълнение, нивата на TSI са по-полезни при оценка на клиничната манифестация на тиреоидната офталмопатия (ТАО), тъй като силно корелират с активността и тежестта ѝ. При пациенти с усложнена ТАО нивата на TSI обикновено остават високи на фона на понижаващи се TRAbs.

В заключение, TRAbs са полезни за диагнозата ББ. Диагностичното значение на TSI при ББ е най-малкото съизмеримо с това на TRAb, но TSI се очертава като по-подходящ маркер за мониториране на терапията.



Thyrotropin Receptor Antibody – Diagnostic and Prognostic Significance

¹Dimitrova, Radina, ¹Hristozov, Kiril, ²Bocheva, Yana, ¹Siderova, Mira

¹Clinic of Endocrinology and metabolic diseases; ²Department of Central Clinical Laboratory University Hospital „Sv. Marina“; Medical University, Varna

Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) are specific and sensitive immunological marker for Graves` Disease (GD). They are heterogeneous in both molecular structure and biological activity. TRAbs that activate Thyrotropin (TSH) Receptor (TSHR) and increase cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production are termed „stimulatory“. Those reducing TSH action are „blocking“ and may themselves be weak agonists. TRAbs having no influence on TSH binding or cAMP induction are termed „neutral.“ They are probably involved in generation of oxidative radicals and induction of apoptosis. Some TRAbs also inhibit agonist-independent („constitutive“) signaling and are therefore termed „inverse agonists.“ The clinical phenotype is thus determined by the balance between their opposing actions with a propensity to change during the course of the disease.

The most commonly used TRAb assays, measure the binding of immunoglobulins (Igs) to the TSHR. They are widely available, relatively cheaper and easier to perform. These methods do not measure the functional activity of Igs, nor do they discriminate between the Igs with stimulating, blocking, or neutral activity. They present lack of absolute correlation with clinical phenotype, with severity of the illness and demonstrate lack predictive value for GD outcome.

The more expensive, technically demanding and less freely available assays that measure stimulating antibodies (TSI) have the ability to differentiate the functional activity of TRAbs. In addition, they provide better accuracy because lower levels of TRAbs can be detected. Furthermore, TSI levels provide greater performance power for assessing the clinical manifestation of Graves' orbitopathy (GO) as strongly correlate with its clinical activity and clinical severity. In patients with complicated GO TSI levels usually remain high while TRAbs may decrease.

In conclusion, TRAbs are useful for GD diagnosis. The diagnostic performance of TSI immunoassay in GD is at least comparable to that of current TRAb immunoassays but TSI is better marker for the therapy monitoring.

Ефективност и безопасност на един глюкокортикоиден режим при лечение на пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия: краткосрочни резултати

Мария Стойнова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Ралица Иванова, Машка Ангелова, Инна Димитрова, Гергана Иванова, Даниела Петрова
Медицински университет, София, Клиничен център по ендокринология и геронтология

Увод: Тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО) е най-честата екстратиреоидна проява на Базедовата болест. Тежките форми (5-8%) значително влошават зрителната функция и качеството на живот на пациентите и представляват сериозно терапевтично предизвикателство. Системната глюкокортикоидна (ГК)

терапия е средство на първи избор в тези случаи, като съществуват различни схеми на приложение.

Цел: Да се оцени ефективността и безопасността на един ГК режим при лечение на пациенти с умерено-тежка до тежка форма на ТАО (по класификацията на EUGOGO).

Материали и методи: В проучването са включени 31 пациенти с нелекувана активна умерено-тежка до тежка ТАО – 87,1% жени, 12,9% мъже, средната възраст – 51 години (25-68). 80,6% са с хипертиреозидизъм, а 19,4% – с хипотиреозидизъм, от които половината – с тиреоидит на Хашимото, останалите – с постоперативен хипотиреозидизъм.

При всички пациенти бе проведена системна ГК терапия, включваща три курса на трикратни инфузии на 500 мг метилпреднизолон (МПЗ) през ден с междинно четирикратно мускулно приложение на 125 мг МПЗ веднъж седмично. Общата продължителност на ГК курс бе 3 месеца, общата кумулативна доза – 5500 мг. Тиреоидният и очният статус бяха системно проследявани от ендокринолог и офталмолог. За оценка на клиничните прояви на ТАО бяха използвани субективни и обективни методи: екзофталмометрия по Хертел, тонометрия, определяне на визус, оценка на конгестивните прояви, очевдигателните нарушения, CAS (clinical activity score), както и на качеството на живот на пациентите чрез специфичен въпросник. Терапевтичният отговор бе класифициран в три категории: добър, частичен и липсващ според критериите на Барталена.

Резултати: Добър терапевтичен отговор се установи при половината от случаите, липсващ – в 10%, при останалите пациенти се отчете частично повлияване. Средната стойност на CAS изходно бе 5, като в края на терапевтичния курс спадна до 3. Отчете се значимо намаляване на проптозата. При 58% от пациентите се установи подобрение на диплопията, като пълното ѝ отзвучаване настъпи при над 50% от тях. Наблюдавано бе и статистически значимо подобрение на качеството на живот.

В хода на ГК терапия не бяха наблюдавани тежки странични реакции, които да наложат прекъсването ѝ. Най-честите нежелани лекарствени реакции бяха: повишаване на ВОН, налагащо антиглаукомна терапия (22,6%), влошаване на контрола на налична артериална хипертония (13%), влошаване на въглеродният толеранс (13%), повишаване на телесното тегло.

Заключение: Изследваният ГК режим за лечение на умерено-тежка до тежка ТАО е с много добра ефективност и поносимост при ниска честота на странични реакции.

Efficacy and Safety of one Particular Glucocorticoid Regimen in Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Short-Term Results

Mariya Stoynova, Rusanka Kovacheva, Aleksandar Shinkov, Ralitsa Ivanova, Mashka Angelova, Inna Dimitrova, Gergana Ivanova, Daniela Petrova
Medical University - Sofia, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

Introduction: Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease. Its severe forms (5-8%) significantly impair patients' visual function and quality of life and pose a serious therapeutic challenge. Systemic



glucocorticoid (GC) therapy is the first-line treatment in such cases. Different GC regimens are used.

Aim: To assess the efficacy and safety of one particular GC regimen in the treatment of patients with moderate-to-severe TAO (according to EUGOGO classification).

Materials and Methods: The study included 31 patients with untreated active moderate-to-severe TAO – 87,1% females, 12,9% males, mean age – 51 years (25-68), 80,6% of the cases presented with hyperthyroidism, 19,4% – with hypothyroidism.

All patients were treated with systemic GC therapy, which consisted of three courses of three infusions of methylprednisolone (MP) 500 mg applied on alternative days with intermediary administration of MP 125 mg (intramuscularly) once a week for four weeks.

The last infusion was followed by a 3-month long course with low-dose oral GC. The total duration of the GC course was 3 months; the total cumulative dose of GC - 5500 mg. Thyroid and ocular status were monitored regularly by an endocrinologist and an ophthalmologist. To assess the clinical manifestations of the TAO, subjective and objective methods were used: Hertel's exophthalmometry, ocular tonometry, measurement of visual acuity, evaluation of soft tissue involvement, dysfunction of the extraocular muscles and clinical activity score, as well as quality of life through a disease-specific questionnaire. The therapeutic response was classified into three categories: good, partial and missing according to the Bartalena's criteria.

Results: A good therapeutic response was observed in half of the subjects, missing in 10%. The rest of them had a partial response. The mean CAS at baseline was 5 and decreased to 3 at the end of the GC course. There was a significant reduction in proptosis. An improvement in diplopia was reported in 58% of the patients, half of whom had complete resolution. In addition, the quality of life improved significantly.

No serious side effects were reported during the GC course. The most common adverse effects were: elevation of the intraocular pressure requiring antiglaucoma therapy (22,6%), suboptimal control of preexisting arterial hypertension (13%), impairment of carbohydrate tolerance (13%) and weight gain.

Conclusion: The GC regimen studied has proven to have high efficacy and good tolerability with low incidence of adverse effects.

Диагностична точност на ехографските характеристики на тиреоидита на Хашимото

Жулиета Геренова^{1,2}, Дамян Петров³

¹ Клиника по ендокринология, Университетска болница, ² Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ ³ Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

В днешно време ултразвукото изследване на щитовидната жлеза в реално време е метод, който се използва като важна част от изследването и диагностиката на тиреоидните заболявания. Обикновено е първи избор за оценка на размера и морфологията на щитовидната жлеза. Въпреки че понастоящем, съществуват многобройни описания на ехографските характеристики на тиреоидита на Хашимото (ТХ), съществуват противоречия за честотата на наличието на една или друга от тях.

Целта на това проучване е да се изследват специфичните ехографски характеристики при 104 пациента с ТХ и 30 здрави контроли и да сравни тяхната чувствителност, специфичност и диагностична точност за диагнозата на ТХ. При

Всички пациенти и при контролите се оцениха ехогенността и хомогенността на тиреоидния паренхим, описани са контурите и васкуларитета на щитовидната жлеза; беше отбелязано наличието на фокални лезии, фиброзни септи и локо-регионални лимфни възли. Изчислен бе обемът на щитовидната жлеза. Допълнително пациентите са разделени на 3 подгрупи според тиреоидната функция: група I (n = 35) – лица с ТХ в еутиреоидна фаза; група II (n = 21) – пациенти с хипотиреоидизъм; група III (n = 48) включва пациенти с хипотиреоидизъм, лекувани с левотироксин (LT4). Ехографските характеристики бяха сравнени между трите подгрупи пациенти.

Резултати: Диагностичната стойност на отделните ехографски характеристики на пациентите с ТХ е представена на таблица 1 (ППС-позитивна предиктивна стойност; НПС – негативна предиктивна стойност):

Ехографски характеристики	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	ППС (%)	НПС (%)	Точност (%)
Хетерогенност на паренхима	94,2	93,33	98,0	82,4	94,0
Хипоехогенност	86,5	93,33	97,8	66,7	88,6
Неравни контури	92,0	96,7	98,9	78,4	93,1
Паренхимни септи	27,9	100,0	100,0	28,6	44,0
Лимфни възли	67,3	100,0	100,0	46,9	74,6

Установихме статистически значими разлики в изследваните параметри между подгрупите пациенти с ТХ, по отношение на хетерогенността на паренхима на щитовидната жлеза и нейната ехогенност. При пациентите с хипотиреоидна фаза на ТХ преобладаваше силно изразената хипоехогенност, докато при тези с еутиреоидна фаза на ТХ и лекуваните с левотироксин пациенти най-често наблюдавахме умерена по степен хипоехогенност.

Заключение: Наличието на ехографски признаци като хетерогенност на паренхима на щитовидната жлеза, хипоехогенност, неравни контури, наличието на паренхимни септи и визуализирането на регионалните лимфни възли може да бъде полезно за диференциране на ТХ от здравата щитовидна жлеза. Силно изразената хомогенна хипоехогенност може най-често да се наблюдава като ултразвуков маркер на хипотиреоидизъм при пациенти с ТХ.



Diagnostic Accuracy of Sonographic Features of Hashimoto's Thyroiditis

Julieta Gerenova^{1,2}, Damian Petrov³

¹ Clinic of Endocrinology, University Hospital; ² Department of Propeudetics of Internal Diseases; ³ Department of Social Medicine and Health Management, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

Nowadays, real-time thyroid ultrasound examination is a method used as an essential part of examination and diagnostic of thyroid diseases and is generally the first choice for evaluation of thyroid size and morphology. Although there are currently numerous descriptions of the echographic features of Hashimoto's thyroiditis, it is not entirely clear the prevalence of one or the other.

The aim of this study was to investigate the specific sonographic features of 104 HT patients and 30 healthy controls and compare their sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in diagnosis of HT. In all patients and controls were evaluated echogenicity and homogeneity of thyroid parenchyma, were described contours and vascularity of thyroid gland; was noted the presence of focal lesions, fibrous septa and local lymph nodes. Thyroid volume was calculated. Additionally, patients were divided into three subgroups according to the thyroid function: group I (n=35) involved subjects with normal thyroid function; group II (n=21) included patients with hypothyroidism; group III (n=48) involved subjects with hypothyroidism treated with Levothyroxine (LT4) and also all studied sonographic were analyzed between them.

Results: Diagnostic index of individual sonographic features for Hashimoto's thyroiditis patients are presented in table 1:

Sonographic features	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Parenchymal heterogeneity	94,2	93,33	98,0	82,4	94,0
Hypoechoogenicity	86,5	93,33	97,8	66,7	88,6
Ill - defined margins	92,0	96,7	98,9	78,4	93,1
Parenchymal septations	27,9	100,0	100,0	28,6	44,0
Lymph node	67,3	100,0	100,0	46,9	74,6

We found statistically significant differences in studied parameters between subgroups of HT patients, for thyroid parenchymal heterogeneity and echogenicity. In patients with hypothyroid HT was prevalent severe hypoechoogenicity, while in euthyroid HT and HT patients under treatment, most frequently we observed moderate hypoechoogenicity.

Conclusions. The presence of sonographic features as the parenchymal thyroid heterogeneity, hypoechoogenicity, ill-defined margins, parenchymal septations and regional lymph nodes may be useful for differentiate HT from healthy thyroid. Severe homogenous hypoechoogenicity may be most frequently seen sonographic marker of hypothyroidism in HT patients.

Серумни нива на крайните продукти на окислението на липидите, протеините и нуклеиновите киселини при пациенти с Тиреоидит на Хашимото

Жулиета Геренова^{1,2}, Галина Николова³, Янка Карамалакова³, Веселина Гаджева³.

¹Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Св. Кирило и Методи“ Клиника по Ендокринология, Университетска болница, ²Катедра Пропедевтика на Вътрешни болести, ³Катедра по Химия и биохимия, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

Известна е водещата роля на оксидативния стрес, който е резултат от дисбаланс между образуването на свободни радикали и механизмите на антиоксидантна защита в развитието на голям брой аутоимунни нарушения включително и болести на щитовидната жлеза. Тиреоидитът на Хашимото (ТХ) е най-честото аутоимунно тиреоидно заболяване. Добре известно е че някои пациенти с ТХ са в еутиреоидно състояние в продължение на много години, а други от тях макар че нормализират функцията, в резултат на лечението с levothyroxine (LT4), продължават да имат различни оплаквания. Ролята на тиреоидната дисфункция за повишена продукция на свободни радикали бе описана, но все още не е напълно ясно, дали аутоимунитетът допълнително допринася за наличие на оксидативен стрес.

Цел: Цел на настоящето проучване е да се изследва наличието на оксидативен стрес при новодиагностицирани пациенти с ТХ в еутиреоидна фаза и при пациенти с ТХ в еутиреоидно състояние, в резултат на лечение с LT4. За тази цел изследвахме в серума нивата на някои крайни продукти на окислението на липидите - малондиалдехид (MDA), протеините - протеин карбонилно съдържание (PCC) и на нуклеиновите киселини - чрез количеството на 8-хидрокси-2,-дезоксигуанозина (8-OHdG).

Изследвани са 14 пациенти (1 мъж и 13 жени; средна възраст: 41±6 год.) с новодиагностициран ТХ в еутиреоидна фаза; 35 лица с ТХ (2 мъже и 33 жени; ср. възраст: 51 ± 3 год); лекувани с LT4, 23 контроли.

Резултати: Установихме повишени нива на MDA в еутиреоидните пациенти с ТХ в сравнение със здравите контроли: (2,68±0,15 µmol/l, vs. 1,98±0,11 µmol/l, p=0,00, t-test). Подобно статистическо значимо повишено серумно ниво на MDA наблюдавахме при пациентите с ТХ на лечение с LT4 сравнени със здравите контроли. (2,82±0,11 µmol/l, vs. 1,98±0,11 µmol/l, p=0,00, t-test).

Нивата на PCC, използван за установяване на увредата на протеините от оксидативния стрес бяха статистически по-високи при пациентите с Тиреоидит на Хашимото, еутиреоидна фаза в сравнение с контролите (8,43±0,8 pmol/mg, vs 1,96±0,3 pmol/mg, p = 0,00, t-test). Нашето проучване показва също така, сигнификантно повишаване на нивата на PCC при пациентите с ТХ, лекувани с LT4 в сравнение с контролните лица (8,58±0,14 pmol/mg, vs 1,96±0,3 pmol/mg, p = 0,00, t-test). Увредата на ДНК установена чрез изследване на количеството на 8-OHdG чрез ELISA в проби от пациентите с ТХ показва наличие на статистически повишено ниво на 8-OHdG в двете групи пациенти в сравнение с контролите (ТХ еутиреоидна фаза 2,52±0,4 ng/ml vs. 0,67±0,03 ng/ml, p=0,00; пациенти с ТХ лекувани с LT4 2,42±0,2 ng/ml vs 0,67±0,03 ng/ml, p= 0,00, съответно).



Заклучение: Установените промени в нивата на MDA, PCC и 8-OHdG в серума на новодиагностицирани пациенти с ТХ еутиреоидна фаза показва нарушен антиоксидантен статус. След лечението с левотироксин и нормализирането на тиреоидната функция оксидативния стрес персистира. Дисбалансът между продукцията и елиминирането на реактивните кислородни продукти съществува независимо от функционалния тиреоиден статус и е резултат от нарушените имунни процеси, което допълнително допринася за патогенезата на ТХ

Serum Levels of Final Products of Oxidation of Lipids, Proteins and Nucleic Acids In Patients with Hashimoto's Thyroiditis

Julieta Gerenova^{1,2}, *Galina Nikolova*³, *Yanka Karamalakova*³, *Veselina Gadjeva*³.

¹Clinic of Endocrinology, University Hospita; ²Department of Propeudetics of Internal Diseases; ³Department Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

A prominent role of oxidative stress which occurs as a result of imbalance between free-radical production and antioxidant defense mechanisms, in the induction of several autoimmune disorders including thyroid diseases, has been described. Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disorder. It is well known that many HT patients are in euthyroid state for years and others of them, with normalization of function due to treatment with levothyroxine, continue to have various complaints. Although the role of presence of thyroid dysfunction for overproduction of free radicals has been elucidated, is not fully clear the role of autoimmunity to sustain the presence of oxidative stress despite the normal thyroid function.

Aim: The aim of the present study was to determine whether oxidative stress (OS) occurs in newly diagnosed euthyroid HT patients and whether persists in HT patients achieving euthyroid state under levothyroxine treatment. For this purpose, we investigated the levels of some important final products of oxidation of lipids – malondialdehyd (MDA), proteins - protein carbonyl content (PCC) and nucleic acids – 8-hydroxy-2,-deoxyguanosine quantity (8-OHdG).

We investigated 14 (1 male and 13 female; mean age 41±6 yr) with newly diagnosed patients with euthyroid HT; 35 subjects (2 male and 33 female; mean age 51±3yr) with HT treated with Levothyroxine (LT4). Twenty tree healthy subjects were included as controls.

Results: We found elevated levels of MDA in euthyroid HT patients compared to healthy controls (2,68±0,15 µmol/l, vs. 1,98±0,11 µmol/l, p=0,00, t-test). Similar statistically significant increased serum levels of MDA were observed in HT patients treated with Levothyroxine comparing to controls (2,82± 0,11µmol/l, vs. 1,98±0,11 µmol/l, p=0,00, t-test).

The levels of PCC, used to assess the oxidative protein damage were statistically higher in euthyroid HT patients compared to the controls (mean 8,43 nmol/mg ± 0,8, vs mean 1,96 nmol/mg ± 0,3, p = 0,00, t-test). Our study showed also a statistically significant increases in the levels of registered PCC levels in HT patients under treatment comparing to controls (mean 8,58 nmol/mg ± 0,14, vs mean 1,96 nmol/mg ± 0,3, p = 0,00, t-test).

DNA damage, measured as amount 8-OHdG by ELISA method, in samples from HT patients demonstrated that there is a statistically significant increase in the amount of 8-OHdG in both studied patients' groups comparing to the controls (euthyroid HT 2,52±0,4 ng/ml vs. 0,67±0,03 ng/ml, p=0,00; HT under treatment 2,42±0,2 ng/ml vs 0,67±0,03 ng/ml, p= 0,00, respectively).

Conclusions: The observed changes in MDA levels, PCC and 8-OHdG quantity in blood of newly diagnosed euthyroid HT patients, suggested impaired antioxidant status. After treatment with levothyroxine, and normalization of thyroid function the presence of oxidative stress persists. Our results demonstrate that the imbalance between the production and elimination of reactive oxigene species may contribute to the pathogenesis of HT and may be related to the persistence of autoimmunity.

Честота на ехографските предиктори за малигненост при папиларни тиреоидни карциноми с диаметър под и над 10мм

¹Боян Нончев; ¹Антоанета Аргатска; ¹Мария Митева; ²Росен Димов; ³Владимир Данев; ⁵Емилия Чонова; ⁵Георги Левтеров; ⁶Любослав Димов

¹Клиника по ендокринология УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, МУ, Пловдив; ²Клиника по хирургия УМБАЛ „Каспела“ МУ, Пловдив; ³Катедра по патоанатомия МУ, Пловдив; ⁴Отделение по патоанатомия УМБАЛ „Каспела“ МУ, Пловдив; ⁵Клиника по ендокринология УМБАЛ „Каспела“ МУ, Пловдив; ⁶МУ Пловдив

Ултразвуковото изследване е основно средство за оценка на риска от злокачественост на тиреоидните възли. Прогностичната стойност на отделните рисков ехографски белези е широко анализирана. Въпреки че не е сред ултразвуковите предиктори за малигненост, размерът на възлите се взема предвид при определяне на индикациите за ТАБ (EUTIRADS).

Цел: Да се проучат ултразвуковите характеристики на малигнените възли при пациенти с папиларен тиреоиден карцином и да се анализира честотата на рисковите ехографски белези при карциноми с диаметър под и над 10 мм.

Пациенти и методи: В проучването са включени 212 пациенти (ж:м =5,23:1) на средна възраст 47,36±1,26 год. с диагноза папиларен карцином на щитовидна жлеза. Анализирани са данните на общо 216 злокачествени възли. Извършена е ехография на шийна област, ТАБ с цитологичен анализ, хистологично изследване на хирургично отстранените тиреоидни възли.

Резултати: В сравнение със субсантиметровите злокачествени възли карциномите с диаметър над 1 см се срещат по-често при мъже (OR=2,914; p=0,04) и са солитарни (OR=3,153; p=0,002). За тях са по-характерни неправилната форма (OR=2,075; p<0,05), наличието на микрокалцификати (OR=3,218; p=0,002), интранодален кръвоток (OR=16,923; p<0,0001) и регионални лимфни метастази (OR=11,733; p<0,0001) при поставяне на диагнозата. Подчертаната хипоехогенност и дорзалното акустично засенчване са по-чести при карциноми с диаметър под 10 мм (OR=4,286; p<0,0001, съответно OR=2,950; p=0,015). Не се установиха различия между двете групи по отношение на съчетанието с автоимунен тиреоидит, локализацията в рамките на жлезата, наличието на дорзално акустично усилване, периферни и макрокалцификати, съотношението височина/ширина в трансверзален срез.

Заклучение: Ехографските белези асоциирани с малигненост се срещат с различна честота при тиреоидните карциноми с диаметър под и над 10 мм. Вероятна причина за това са промените в тъканните характеристики при растежа на тумора. Данните от настоящото и други проучвания по проблема могат да бъдат от полза за прецизната ехографска оценка на риска от малигненост при възли категория 5 по EUTIRADS.



Incidence of the Ultrasound Predictors of Malignancy in Papillary Thyroid Cancers with a Diameter Less and More Than 10 mm

¹Boyan Nonchev; ¹Antoaneta Argatska; ¹Maria Miteva; ²Rosen Dimov; ³Vladimir Danev; ⁴Emilia Chonova; ⁵Georgi Levterov; ⁶Liuboslav Dimov

¹Clinic of endocrinology UMBAL „Sv. Georgi“, MU, Plovdiv; ²Clinic of Surgery UMBAL „Kaspela“, MU, Plovdiv; ³Department of Pathology UMBAL „Sv. Georgi“, MU, Plovdiv; ⁴Department of Pathology UMBAL „Kaspela“, MU, Plovdiv; ⁵Clinic of endocrinology UMBAL „Kaspela“, MU, Plovdiv; ⁶Medical University Plovdiv

Ultrasonography is the main diagnostic tool for assessing the risk of malignancy of thyroid nodules. The prognostic value of the high-risk ultrasound characteristics has been extensively analyzed. Although the size of the nodule is not among the ultrasound predictors of malignancy, it has been taken into account in determining the indications for FNAB (EUTIRADS).

Aim: To examine the ultrasound characteristics of malignant nodules in patients with papillary thyroid carcinoma and to analyze the incidence of suspicious ultrasound features in cancers with a diameter less and more than 10 mm.

Patients and Methods: A total of 212 patients (F:M=5,23:1; mean age 47,36±1,26y) diagnosed with papillary thyroid carcinoma were included in the study. We analyzed 216 malignant thyroid nodules. An ultrasound neck examination, FNAB with cytological analysis and histological examination of the surgically removed thyroid nodules were performed.

Results: Compared to subcentimeter malignant nodules, cancers with a diameter greater than 1 cm are more common in men (OR=2,914; p=0,04) and are solitary (OR=3,153; p=0,002). They are characterized by higher frequency of irregular shape (OR = 2,075; p<0,05), presence of microcalcifications (OR = 3,218; p=0,002), intranodal bloodflow (OR=16,923; p<0,0001) and regional lymph node metastases at diagnosis (OR=11,733; p<0,0001). Marked hypoechogenicity and dorsal acoustic shadowing are more common in cancers with a diameter less than 10 mm (OR=4,286, p<0,0001, respectively OR=2,950; p=0, 015). No differences between the two groups are seen in terms of the presence of autoimmune thyroiditis, localization within the gland, presence of dorsal acoustic enhancement, peripheral and macrocalcifications, height/width ratio in transverse scan.

Conclusion: Ultrasound characteristics suggestive of malignancy occur with a different frequency in thyroid cancers with a diameter less and more than 10 mm. Possible cause of this difference is the change in tissue characteristics during tumor growth. The data from this and other studies focused on the problem can be useful in ultrasound assessment of malignancy risk in EUTIRADS category 5 nodules.

Адипонектин и липиден профил при пациенти с хипотиреоидизъм и затлъстяване

Лъчезар Лозанов, Веселина Колева, Десислава Горчева, Бойка Костова, Радослав Борисов, Боян Лозанов

Клиника по вътрешни болести, Ендокринно отделение, Агжибадем Сити Клиник, Токуда болница

Ролята на тиреоидните хормони за секрецията на някои адипоцитокени във връзка с липидния статус и телесното тегло е дискутабилна.

Цел на проучването бе определяне на корелациите между атерогенните липопротеини, телесното тегло и серумния адипонектин при хипотиреоидни пациенти.

Материали и методи. Серумните Lp (a), ApoB, адипонектин, инсулин и глюкоза на гладно бяха определени при 118 пациенти (85 жени, 33 мъже, на средна възраст 43 ± 11 г), разделени в 4 групи: гр. А - хипотиреоидни ($BMI 36 \text{ kg/m}^2$), гр. В - еутиреоидни ($BMI 38 \text{ kg/m}^2$); гр. С - хипотиреоидни/ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$; гр. К - контроли (еутиреоидни, ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$).

Резултати. Установихме положителни корелации между TSH, адипонектин, Lp (a), ApoB и HOMA-IR. При хипотиреоидните пациенти серумните Lp (a) бяха значимо по-високи спрямо тези при еутиреоидните групи, независимо от ИТМ ($p < 0,0001$). При хипотиреоидните пациенти с $BMI <25 \text{ kg/m}^2$ серумният адипонектин бе значимо по-висок от колкото при групите с висок ИТМ (гр. А,В) и контролите (гр. К): средни стойности съответно 19,1; 7,5 и 6,0 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,0001$).

Заключение. Получените резултати показват, че хипотиреоидизмът е свързан със значимо повишени серумни нива на адипонектин и високо-рисквите липопротеини, независимо от ИТМ. Доказано е, че Lp (a) са високо-рискъв предиктивен фактор за атеросклероза. Обратно, адипонектинът е доказан протективен фактор, ето защо повишаването му при хипотиреоидизъм и високи нива на липопротеините може да се обсъжда като компенсаторна реакция.

Adiponectin and Lipid Profile of the Patients with Hypothyroidism and Obesity

Lachezar Lozanov, Vesselina Koleva, Dessislava Gortcheva, Boyka Kostova, Radoslav Borissov and Boyan Lozanov

Clinic of Internal Diseases, Endocrine Dept, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital

The role of thyroid hormones for the secretion of certain adipocytokines in relation to lipid status and body weight is debatable.

The aim of the study was to determine the correlations between atherogenic lipoproteins, body weight and serum adiponectin in hypothyroid patients.

Materials and methods. Serum Lp(a), ApoB, adiponectin, insulin and fasting glucose were screened in 118 patients (85 women, 33 men, mean age 43 ± 11 g) divided into 4 groups: A - hypothyroid ($BMI 36 \text{ kg/m}^2$), B - euthyroid ($BMI 38 \text{ kg/m}^2$); C - hypothyroid ($BMI <25 \text{ kg/m}^2$); K - controls (euthyroid, $BMI <25 \text{ kg/m}^2$).

Results. We have found positive correlations between TSH, adiponectin, Lp(a), ApoB and HOMA-IR. Serum Lp (a) in hypothyroid patients was significantly higher than in the euthyroid group, regardless of BMI ($p < 0,0001$). In hypothyroid group with $BMI <25 \text{ kg/m}^2$, serum adiponectin was significantly higher than in the high BMI groups (A,B) and controls



(K): mean values of 19,1, 7,5 and 6,0 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,0001$).

Conclusion. The results obtained show that hypothyroidism is associated with significantly elevated serum levels of adiponectin and the high-risk lipoproteins regardless of BMI. Lp(a) has been documented to be a high-risk predictive factor for atherosclerosis. Conversely, adiponectin is a proven protective factor for CV events therefore its elevation in hypothyroidism and the high levels of lipoprotein may be considered as a compensatory response.

Диагностична стойност на ехографското и цитологичното изследване при диференциран тиреоиден карцином

Инна Димитрова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Ралица Иванова, Рагина Иванова, Калин Видинов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Тиреоидният карцином се установява при около 5% от възлите на щитовидната жлеза. Диференцираният тиреоиден карцином (ДТК) включва папиларния (ПТК) и фоликуларния карцином (ФТК). ПТК представлява над 90% от случаите, като честота му расте в световен мащаб за сметка на папиларния микрокарцином.

Материали и методи: Представяме 69 пациенти с нодозна струма (57 жени, 12 мъже, средна възраст 41,9 години) и суспектни ехографски белези – EU-TIRADS 4 и 5, в 2 случая – EU-TIRADS 3 с допълнителни критерии за ехографска суспекция. При всички е извършена тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологично изследване на възлите в щитовидната жлеза и на суспектни лимфни възли, при наличие на такива, успоредно с изследване на тиреоглобулин в смив от пунктат. Всички пациенти са оперирани – тиреоидектомия или лобектомия, с хистологична верификация на диагнозата.

Резултати: При ехографското изследване на възлите се установи солидна хипоехогенна структура в 94% от случаите, неравни граници – в 41,7%, микрокалцификати – в 59,4%. При 47,8% от възлите най-големият диаметър е ≤ 10 мм. Цитологични данни за малигненост (B6) имаше в 49,2% от случаите, суспектни (B5) – в 33,3%, недетерминиран резултат (B3 и B4) – в 11,6%, доброкачествен (B2) – в 1,5% и недиагностичен (B1) – в 4,4%. Хистологичното изследване при всички пациенти установява ДТК, като потвърждава ехографската суспекция в 100% от случаите, а цитологичната суспекция – в 94,2%.

При 18 пациенти (26%) са описани ехографски суспектни лимфни възли, като при 15 от тях (21,7%), с достъпна локализация, е извършена ТПБ със или без смив за тиреоглобулин. В 11 от случаите (73,3%) ехографската суспекция е потвърдена цитологично и/или биохимично. От всички пациенти с ехографски суспектни лимфни възли при 77,8% (14) метастатичният им характер е потвърден хистологично.

Заключение: Настоящото проучване установи висока корелация между ехографската суспекция за малигненост, цитологичното и хистологично изследване.

Diagnostic Value of Ultrasound Investigation and Cytology in Differentiated Thyroid Cancer

Inna Dimitrova, Roussanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Ralica Ivanova, Radina Ivanova, Kalin Vidinov

Clinical center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Thyroid cancer is found in approximately 5% of thyroid nodules. Differentiated thyroid carcinoma (DTC) includes papillary (PTC) and follicular carcinoma (FTC). PTC is over 90% of cases and its incidence increases worldwide along with the incidence of papillary microcarcinoma (PMC).

Materials and methods: We report 69 patients with nodular goiter (57 females, 12 males; average age of 41,9 years) with suspicious ultrasound characteristics – EU-TIRADS 4 and 5, 2 cases of EU-TIRADS 3 but with accessory suspicious ultrasound characteristics. Fine needle biopsy (FNB) with cytology was performed of the thyroid nodules of all patients and of suspicious lymph nodes, when they were present, along with the measurement of thyroglobulin in washout. All patients underwent surgery – thyroidectomy and lobectomy with histological verification.

Results: Ultrasound investigation of thyroid nodules found solid hypoechoic structure in 94% of cases, irregular margins – in 41,7%, microcalcifications – in 59,4%. Forty seven point eight percent of nodules were ≤ 10 mm in the biggest diameter. Cytologically malignant (B6) were 49,2% of cases, suspicious (B5) – 33,3%, indeterminate (B3 and B4) – 11,6%, benign (B2) – 1,5% and nondiagnostic (B1) – 4,4% of cases. Histological investigation in all patients found DTC and confirmed ultrasound suspicion in 100%, also cytological suspicion – in 94,2%.

In 18 patients (26%) were found lymph nodes with suspicious ultrasound characteristics and 15 of them (21,7%), whose lymph nodes were accessible, underwent FNB with or without thyroglobulin washout. In 11 of cases (73,3%) the ultrasound suspicion was confirmed cytologically and/or biochemically. Of all patients with suspicious ultrasound lymph nodes in 77,8% (14) the metastatic character was confirmed histologically.

Conclusion: The present study found high correlation between ultrasound suspicion for malignancy, cytological and histological investigation.

Биомаркери на оксидативния стрес при пациенти с тиреоидит на Хашимото, изследвани с ЕПР спектроскопия

Жулиета Геренова^{1,2}, Галина Николова³, Янка Карамалакова³, Веселина Гаджева³

¹ Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“ ² Катедра Пропедевтика на Вътрешни болести, ³ Катедра по Химия и биохимия, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

Оксидативният стрес играе значителна роля при аутоимунните заболявания. Аутоимунният тиреоидит на Хашимото (ТХ) е най-разпространеното орган-специфично аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Някои пациенти се откриват в състояние на тежък хипотиреоидизъм, други остават еутиреоидни в продължение на десетилетия. Въпреки че ролята на тиреоидната дисфункция за повишена продукция на свободни радикали бе многократно доказана, данните за значението на аутоимунния дисбаланс за поддържането на оксидативен стрес, при еутиреоидно състояние на пациентите с ТХ са противоречиви.



Целта на настоящето проучване е използвайки Електрон Парамагнитен Резонанс спектроскопията да се изясни радикаловия механизъм на увредите при аутоимунният тиреоидит на Хашимото и ефекта на провежданото лечение с тиреоидни хормони. Проведени са следните Електрон Парамагнитен Резонанс изследвания:

1. Определяне на аскорбатни радикали;
2. Определяне на Реактивни Кислородни Видове (ROS) продукти;
3. Определяне на $\cdot\text{NO}$ радикали.

Изследвани са 49 пациента с Тиреоидит на Хашимото: 14 (1 мъж и 13 жени; средна възраст: 41 ± 6 год.) новодиагностицирани пациенти с ТХ еутиреоидна фаза, 35 (2 мъже и 33 жени; средна възраст: 51 ± 3 год.) с ТХ лекувани с Levothyroxine, в дозировка поддържаща еутиреоидно състояние. 23 здрави лица са включени като контроли. Всички проби са изследвани като трипликати.

Установихме повишени нива на аскорбатните радикали при пациентите с ТХ еутиреоидна фаза в сравнение със здравите контроли. ($1,9 \pm 0,3$, vs $0,7 \pm 0,1$, $p < 0,00$). Подобно статистическо значимо увеличение наблюдавахме при пациентите с ТХ, лекувани с Levothyroxine сравнени с контролите ($1,77 \pm 0,2$, vs $0,7 \pm 0,1$, $p < 0,00$).

Друго доказателство за наличие на оксидативен стрес в това проучване, са статистически по-високите нива на Реактивните Кислородни Видове продукти измерени и двете групи изследвани пациенти в сравнение с контролите (ТХ еутиреоидна фаза $1,60 \pm 0,22$ vs. $0,46 \pm 0,08$, $p = 0,00$; ТХ на фона на лечение $1,69 \pm 0,2$ vs. $0,46 \pm 0,08$, $p = 0,00$, съответно).

Повишени нива на $\cdot\text{NO}$ са наблюдавани при пациентите с ТХ еутиреоидна фаза, сравнени със здравите контроли ($35,24 \pm 2,3$ vs. $9,65 \pm 0,8$, $p = 0,00$). Нашето проучване показва също статистически значимо повишаване на нивата на регистрираните $\cdot\text{NO}$ радикали при ТХ на фона на провежданото лечение, сравнени с контролите ($34,73 \pm 1,5$ vs. $9,65 \pm 0,8$, $p = 0,00$).

В заключение, тези данни подкрепят тезата, че отклоненията в показателите на оксидативния стрес, са последица от персистиращия аутоимунен дисбаланс. Нашите резултати определят възможната полза от добавяне на антиоксиданти в лечебната схема на ТХ, независимо от фазата на заболяването.

Real Time Oxidative Stress Biomarkers Measured In Patients with Hashimoto's thyroiditis – An Electron Paramagnetic Resonance Study

Julieta Gerenova^{1,2}, Galina Nikolova³, Yanka Karamalakova³, Veselina Gadjeva³.

¹Clinic of Endocrinology, University Hospital; ²Department of Propeudetics of Internal Diseases; ³Department Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disorder. It is well known that many HT patients are in euthyroid state for years and others of them with hypothyroidism, achieve euthyroidism due to treatment with levothyroxine. Although the role of presence of thyroid dysfunction for overproduction of free radicals has been elucidated, the data about the role of autoimmunity to sustain the presence of oxidative stress despite the normal serum thyroid hormone levels are contradictory. We investigated the changes in oxidative stress markers in HT patients in euthyroid state and under treatment with levothyroxine compared to healthy controls.

The present study aimed by using electron paramagnetic resonance spectroscopy (EPR) methods to elucidate the radical mechanisms included in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis by following out the sera levels of some „real time“ oxidative stress biomarkers. We investigated 49 with HT: 14 (1 male and 13 female; mean age yr: 41±6) newly diagnosed patients with euthyroid HT, 35 subjects (2 male and 33 female; mean age yr: 51 ± 3) with HT treated with Levothyroxine. 23 healthy subjects were included as controls. All samples were measured in triplicate and presented as arbitrary units.

We found elevated levels of ascorbate radicals in euthyroid HT patients compared to healthy controls (1,9±0,3, vs 0,7±0,1, p<0,00). Similar statistically significant increase was observed in HT patients treated with Levothyroxine comparing to controls (1,77±0,2, vs 0,7±0,1, p<0,00).

Another confirmation about oxidative stress availability in this study were statistically higher levels of reactive oxygen species products found in both studied patients' groups comparing to the controls (euthyroid HT 1,60 ± 0,22 vs. 0,46 ± 0,08, p=0,00; HT under treatment 1,69 ± 0,2 vs. 0,46 ± 0,08, p=0,00, respectively).

Increase in the levels of Nitric oxide (\cdot NO) are observed in euthyroid HT patients compared with the controls (35,24 ± 2,3 vs. 9,65 ± 0,8, p=0,00). Our study showed also a statistically significant increases in the levels of registered \cdot NO radicals in HT patients under treatment comparing to controls (34,73 ± 1,5 vs. 9,65 ± 0,8, p=0,00).

In conclusions, oxidative stress is increased similarly in both euthyroid HT and HT patients under treatment and these data reinforce the idea that this is consequence of autoimmunity per se. Our results determine the addition of antioxidants in the treatment of HT patients regardless of disease activity.

Недостатъчност на високите дози левотироксин при аутоимунен хипотиреоидизъм: Ефект на глюкокортикоидната пулс-терапия

Десислава Горчева¹, Лъчезар Б. Лозанов¹, Веселина Колева¹, Самуил Рефетоф², Боян Лозанов¹

¹Аджибадем Сити Клиник Токуда болница, Клиника по вътрешни болести, Ендокринно отделение; ² Университет на Чикаго, Медицински център, Чикаго, Илиноис, САЩ

Цел на проучването: Да се изяснят причините за недостатъчния ефект на заместителното лечение с високи дози левотироксин при някои хипотиреоидни пациенти.

Методи: TSH, FT4, TPO-ab, TG-ab, T4-ab, метилпреднизолон и в. пулс

Резултати: 42-годишна жена с тиреоидит на Hashimoto и постоперативен хипотиреоидизъм на заместително лечение с левотироксин (L-T4) 150 мкг и трийодотиронин (L-T3) 37,5 мкг/24h бе приета в отделението с: TSH-23,8 8 mIU/l, FT4-6,18 pmol/l (норма 9-19 pmol/l), TPO-ab 696 IU / ml, TG-ab 818 IU /ml. Установиха се положителни циркулиращи T4-антитела. Пациентката спазваше изискванията на лечението, прием на други медикаменти бе изключен. Тестът за L-T4 чревна абсорбция показа нормално увеличение на серумния FT4. След интравенозно прилагане на 500 Метил-преднизолон (MPS) 500 mg iv / 24h за три последователни дни, при същите дози L-T4 /L-T3, серумният FT4 се повиши до 14,5 pmol/l, TSH спадна до 0,18 mIU/l, циркулиращите T4- ab се снижиха под референтната граница успоредно със значимо снижение на TPO-ab. Изключи се L-T3 и L-T4 150 мкг дн. монотерапия бе продължена през следващите 3 месеца. Повторно повишение на TSH



и циркулиращите T4-антитела се установиха след около 100 дни. Прилагането на два пулса с MPS 500 mg iv / 24h бе последвано от нормализиране на циркулиращите T4- ab и FT4, успоредно със снижение на TSH под референтната граница.

Заключение: Недостатъчният ефект на високите дози левотироксин при хипотиреозизъм зависи от много фактори и механизми, повлияващи абсорбцията на L-T4 в тънките черва или свързването на циркулиращия хормон с циркулиращи активни молекули. Нашите данни дават основание да се предположава, че наличие на T4- автоантитела могат да са причина за недостатъчен ефект на заместителното лечение при аутоимунен хипотиреозизъм, което би могло да бъде преодоляно с високи дози глюкокортикоиди, освобождаващи FT4 от свързващите го имунни комплекси.

Insufficiency of High Doses Levothyroxin in Autoimmune Hypothyroidism: Effect of Glucocorticoid Pulse Administration

Dessislava Gortcheva¹, Lachezar B. Lozanov¹, Vesselina Koleva¹, Samuel Refetoff² and Boyan Lozanov¹

¹Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Clinic Of Internal Diseases, Endocrine Depart.

² The University of Chicago, Medical Center, Chicago, Illinois, USA

The aim of the study was to explore the causes of insufficiency of the high doses levothyroxine supplementation of some hypothyroid patients.

Methods: thyroid hormones, TPO-ab, TG-ab, T4-ab, methylprednisolon i.v.pulses

Results: A 42-year old woman with Hashimoto thyroiditis and postoperative hypothyroidism receiving levothyroxine (L-T4) 150 µg and liothyronine (L-T3) 37,5 µg/24h was admitted to the hospital with abnormal tests: TSH- 23,8 mIU/l, FT4- 6,18 pmol/l (normal range 9-19 pmol/l), TPO-ab 696 IU/ml, TG-ab 818 IU/ml. The positive circulating T4-antibodies were established. The patient had a good adherence to medication, administration of other drugs was excluded. The test of L-T4 absorption revealed a normal increase of serum FT4. Methylprednisolon (MPS) was administered in pulses of 500 mg i.v./24h for three consecutive days while continuing the same doses of L-T4/L-T3, resulted in a rapid increase of FT4 to 14,5 pmol/l, fall of TSH to 0,18 mU/l and decrease of T4-antibodies to the background value; TPO-ab also decreased significantly. Then L-T3 was excluded and monotherapy of 150 mcg L-T4 was continued during the next three months. The effect persisted for about 100 days when TSH and the circulating T4-ab increased anew. The second administration of MPS 500 mg in two pulses resulted again in normalization of FT4 and T4-antibodies in parallel by decrease of TSH.

Conclusion: The effectiveness of levothyroxine administration in hypothyroidism depends on many factors and mechanisms influencing the L-T4 absorption in small intestines or binding of circulating hormone to different active molecules in circulation. Our data suggest that the presence of T4 autoantibodies may be a cause of an inadequate effect of replacement therapy in autoimmune hypothyroidism that could be overcome with high doses of glucocorticoids via release of FT4 from the binding immune complexes.

Качество на живот при пациентки с аутоимунен тиреоидит

М. Петкова, К. Благоева, М. Рачева

Софийски университет, Медицински факултет, УБ „Лозенец“, София

Аутоимунният тиреоидит е широко разпространено заболяване, чиято честота в последните години значително нараства. Той е основна причина за тиреоидна недостатъчност и въпреки, че заместителната терапия нормализира нивата на тиреоидните хормони, качеството на живот на тези пациенти е променено.

Цел:

Целта на настоящето изследване беше да се оцени качеството на живот на жени с аутоимунен тиреоидит и се сравни с това на жени без аутоимунно заболяване.

Пациенти и методи:

Кратък 36-точков въпросник за оценка качеството на живот беше попълнен от 47 жени с аутоимунен тиреоидит на възраст 22-69 год., провеждащи или не заместителна терапия с тиреоидни хормони и 40 жени на възраст 24-65 год. без данни за аутоимунно заболяване. Използваният въпросник за оценка качеството на живот обхващаше 8 аспекта на човешкото здраве: физическо състояние, телесна болка, ограничения следствие на физически здравословни проблеми, ограничения следствие на персонални или емоционални проблеми, емоционално състояние, социална функция, енергия/умора и общо здравословно състояние. Въпросниците бяха попълвани в амбулаторна обстановка в УБ „Лозенец“, София. Пациентите бяха разделени на две групи в зависимост от новото на TSH: първата група включваше пациенти с нива на TSH < 4,0 mU/ml, а втората-такива, с нива на TSH > 4,0 mU/ml.

Резултати:

Анализът на данните от използвания въпросник показва, че качеството на живот на пациентите с аутоимунен тиреоидит и хипотиреоидизъм ($p < 0,05$) е по-лошо, сравнено с това на популацията без аутоимунно заболяване. Беше намечена корелация между нивото на TSH и параметрите от въпросника за качеството на живот.

Заклучение:

Влошеното качество на живот на пациентите с аутоимунен тиреоидит е свързано с нивото на TSH. Подбръване състоянието на тези пациенти изисква поддържане на оптимални нива на тиреоидните хормони.

Quality of Life in Patients with Autoimmune Thyroiditis

M. Petkova, K. Blagoeva, M. Racheva

SU, Medical Faculty, UH „Lozenetz“, Sofia

Autoimmune thyroiditis is a frequent disorder with increasing prevalence during last years. It is leading cause for hypothyroidism. Although the therapy with Levothyroxine restores the hormonal levels, the quality of life in patients is impaired.

Aim:

The aim of this study is to evaluate the health related quality of life impairment in patients with autoimmune thyroiditis.



Patients and methods:

The Short Form-36 questionnaire which measures Quality of Life was used in 47 women aged from 22 to 69 years with autoimmune thyroiditis and in 40 women aged from 24 to 65 years without autoimmune thyroiditis. The Short Form-36 is a 36 item questionnaire which measures Quality of Life across eight domains, which are both physically and emotionally based. The eight domains that the SF36 measures are as follows: physical functioning; role limitations due to physical health; role limitations due to emotional problems; energy/fatigue; emotional well-being; social functioning; pain; general health. The questionnaire was answered in outpatient based clinic in UH „Lozenetz“, Sofia. The patients were divided into two groups depending on level of TSH: first group included patients with TSH < 4,0 mU/ml, the second group included patients with TSH > 4,0 mU/ml.

Results:

Almost all scales of the questionnaire SF-36 in patients with hypothyroidism were significantly lower ($p < 0,05$), than in healthy people. The relationship was found between the quality of life in patients with autoimmune thyroiditis and TSH level.

Conclusion:

A decreased in quality of life in patients with autoimmune thyroiditis is related to a level of TSH. To improve the quality of life in these patients, the level of TSH should be maintained in the optimal levels.

Циркулиращите CD3(+)/CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцити не са увеличени при пациенти с аутоимунен тиреоидит

Р. Мекова¹, М. Боянов¹, Д. Бакалов¹, С. Лесичкова², А. Цакова², Ж. Христова²

¹ Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ София; ² Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, МУ София

Въведение: CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцитите са Th1 субпопулация, която се отличава със засилените си провъзпалителни и цитотоксични функции. CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцитите пролиферират при множество аутоимунни заболявания, включително и при Базедова болест.

Цел на изследването: да се определят дали пропорциите на циркулиращите CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцитите са повлияни от наличието на аутоимунен тиреоидит (АТ).

Пациенти и методи: Участваха 46 пациенти с новодиагностициран АТ (25 еутироидни и 21 хипотироидни), 25 пациенти с вече известен АТ на заместително лечение с левотироксин, както и 21 здрави контроли. При всички участници се сне подробна анамнеза, извърши се физикален преглед и ултразвуково изследване на щитовидната жлеза (Fukuda-Denshi 550). Пропорциите на циркулиращите CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцити се определиха чрез флоуцитометрия, като се използва комбинация от конюжирани моноклонални антитела CD4 FITC/CD 28PE/ CD3 perCP (Immunoposter S.L.). Серумните нива на тиреоидните хормони и антитела се изследваха чрез трето поколение ECLIA методика (Roche Diagnostics).

Резултати: Процентът на циркулиращите CD3(+)/CD4(+)/CD28(-) Т лимфоцити не се различава между пациентите и здравите контроли: 1,82% спрямо 1,4% ($p = 0,30$). При еутиреоидните пациенти тази субпопулация Т лимфоцити е средно

2,1% (0,0-21,3), при тези със субклиничен хипотиреоидизъм – 1,5% (0,2-6,9) и 1,3% (0,04-18,7) при хипотиреоидните ($p = 0,21$). CD3 + CD4 (+) CD28 (-) Т лимфоцитите са значително по-високи при жените, отколкото при мъжете ($p = 0,019$). Те корелират с възрастта на пациентите ($r = 0,485$, $p = 0,019$) и обратно – с нивата на TgAb ($r = -0,265$, $p = 0,032$) и TRAb ($r = -0,236$, $p = 0,046$). Броят на повишените тиреоидни антитела има обратна зависимост с CD3 (+) CD4 (+) CD28 (-) Т лимфоцитите ($p = 0,01$).

Изводи: не се откриват промени в CD3 (+) CD4 (+) CD28 (-) Т лимфоцитите при пациенти с АТ. Възможно е това да е една от патогенетичните разлики между Базедовата болест и АТ, в рамките на аутоимунните тиреоидни заболявания.

Circulating CD3(+)/CD4(+)/CD28(-) T Lymphocytes Are not Elevated in Patients with Autoimmune Thyroiditis

R. Mekova¹, M. Boyanov¹, D. Bakalov¹, S. Lesichkova², A. Tsakova², J. Hristova²

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University Sofia; ² Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University Sofia

Introduction: CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes are a Th1 subpopulation that is characterized by its enhanced proinflammatory and cytotoxic functions. CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes proliferate in a number of autoimmune diseases, including Graves disease.

Aim of the study: to determine whether the proportions of CD4(+)/CD28(-) T lymphocytes are affected by the presence of autoimmune thyroiditis (AIT).

Patient and methods: Forty-six patients with newly diagnosed AIT (25 euthyroid and 21 hypothyroid), 25 patients with previously known AIT on levothyroxine replacement, as well as 21 healthy controls participated in this study. Medical history was collected, physical examination and thyroid ultrasound/Fukuda-Denshi 550/ were performed. The proportions of circulating CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes were assessed by flow cytometry with a combination of conjugated monoclonal antibodies CD4 FITC/CD28PE/CD3perCP / Immunostep S.L./. Serum levels of thyroid hormones and antibodies were determined by third generation ECLIA assays(Roche Diagnostics).

Results: The percentages of circulating CD3(+)/CD4(+)/CD28(-) T lymphocytes did not differ between patients and healthy controls: 1,82% versus 1,4% ($p=0,30$). The median proportion of CD3(+)/CD4(+)/CD28 (-) T lymphocytes in the euthyroid patients was 2,1% (0,0-21,3), 1,5% (0,2-6,9) in the subclinically hypothyroid ones, and 1,3% (0,04-18,7) in the hypothyroid ones ($p = 0,21$ for the inter-group differences). CD3 + CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes were significantly higher in women than in men ($p = 0,019$). They correlated with the patients age ($r = 0,485$, $p = 0,019$), and also inversely - with the TgAb levels ($r = -0,265$, $p = 0,032$) and TRAb levels ($r = -0,236$, $p = 0,046$). The number of elevated thyroid antibodies was also inversely correlated with the CD3(+)/CD4(+)/CD28(-) T lymphocytes ($p = 0,01$).

Conclusions: The proportion of circulating CD3 (+) CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes in patients with AT did not differ from that in healthy controls. This may be one of the pathogenetic differences between Graves disease and AT in the spectrum of autoimmune thyroid diseases.



Склерозираща терапия с етанол на щитовидни възли със солидна и преимуществено солидна структура.

Коментар на приложения метод при 204 наши пациента.

Н. Райков*, **А. Райкова-Къчовска****, **Сн. Вичева*****, **Ц. Къчовски******,

М. Райков*****, **М. Авджийска*******,

* Медицински комплекс „Плюс“ – Варна, ендокринолог, ** МБАЛ Добрич – Добрич, Първо вътрешно отделение, *** Онкологичен диспансер „Марко Марков“ – Варна; Отделение по клинична патология **** СБАГАЛ, Варна „Проф. Д-р Димитър Стаматов“, ***** Медицински университет – Варна

Златният стандарт в лечението на тиреоидните възли е хирургичният. Базиращи се на бенигнения цитологичен резултат, навлезлите в практиката: склерозираща терапия с етанол (PEI) и авангардните аблативни техники (ILP, RFA, HIFU и MWA), прилагани под ехографски контрол, са алтернатива на оперативното отстраняване на доброкачествените щитовидните възли.

PEI и хирургичната резекция, са средство на първи избор при лечението на възли с кистозна и преимуществено кистозна структура.

Цел: Проследяване терапевтичния ефект от прилагането на PEI, при възли с преобладаваща солидна структура и сравняване с този на термоаблативните методи.

Материали и методи: От регистрирани около 500 пациента с проведени PEI за период 2012-2018 г са селектирани 204 пациента с проведена PEI на щитовидни възли с преобладаващо солидна структура. Възлите са разделени на 3 групи според обем на кистозната компонента.

Приложен е следния алгоритъм: 1. субкутанна анестезия с Лидокаин; 2. пункция и аспирация на кистозното съдържимо; 3. ТБ на солидната компонента; 4. интранодална апликация на Лидокаин; 5. интранодална апликация на етанол 95 градуса.

Проследяването на пациентите е на интервали от 2 месеца и повече от 2 месеца.

Странични действия: локална болка, контролирана от прилагания Лидокаин; много рядката, бързопреходна дисфония.

Резултати: Приложена PEI на 213 възела при 204 пациента. Среден изходен обем на възлите 5,07cc. Аплицирано средно количество етанол – 1,55cc. Проведена еднократна PEI на 171 възела – среден процент на свиване (СПС) – 57%. Двукратна PEI на 35 възела – СПС 69%; трикратна PEI на 6 възела – СПС 75%. При 16 възела е регистрирано свиване над 90%.

Регистриран СПС след първата PEI при възли с до 10% кистозната компонента- СПС 52%; при кистозна компонента 10-30% – СПС 54%; кистозна компонента 30-50% – СПС 63%.

Според литературните данни постигнатата редукция на обема след прилагането на термоаблативните методи е 13 до 93% за година, с преимущество от 10% за RFA.

Заключение: Добрата ефективност на PEI, ниската цена и лесното прилагане правят метода съпоставим с авангардните аблативни техники. При необходимост е възможен по-голям брой процедури.

The Ethanol Sclerotherapy of Thyroid Nodes with Solid and Predominantly Solid Structure

A comment of the applied method on 204 patients

N. Raikov*, **A. Raykova-Kachovska****, **S. Vicheva*****, **Ts. Kachovki******,
Miroslav Raykov*****, **M. Avdzhyska*******

*Medical Complex „Plus“, Varna, **MBAL Dobrich, First Department of Internal Medicine, ***Oncological Dispensary „Marko Markov“, Department of clinical pathology, Varna, ****SBAGAL – Varna „Prof. Dr Dimitar Stamatov“, *****Medical University, Varna

Surgery is the golden standard in thyroid nodes treatment. Based on the preliminary benign cytology PEI and the modern ablative techniques (ILP, RFA, HIFU and MWA), applied with US guidance are an alternative modality to surgery for treatment of the benign thyroid nodes.

Aim: To follow the treatment effect of PEI on thyroid nodes with solid and predominantly solid structure and to compare it with the effect of the thermoablative methods.

Materials and methods: For the period 2012-2018 we applied PEI to more than 500 patients. We selected 204 of them with nodes with predominantly solid structure. According to the degree of the cystic component we divided them into three groups.

We use the following algorithm:

1. a skin anaesthesia with Lidocain, 2. a puncture and an aspiration of the cystic part of the node, 3. a biopsy of solid nodes part, 4. intranodal application of Lidocain, 5. intranodal application of ethanol 95 degree.

We followed the patients for a periods of 2 months and more than 2 months.

The side effects of PEI: 1/a local pain, controlled by the Lidocain 2/rare transitory hoarseness.

Results: PEI was applied on 203 nodes in 204 patients. The initial average nodes volume was 5,07 cc. The average volume of the applied ethanol was 1,55cc. We did: one step PEI on 171 nodes with average shrinkage percent (ASP) – 57%; two step PEI on 35 nodes with ASP – 69%; tree step PEI on 6 nodes with ASP – 75%. A shrinkage over 90% seen in 16 nodes.

We registered (after the one step PEI) an ASP 52% in the group of nodes with a cystic portion up to 10%; an ASP 54% – in the group 10-30% cystic portion nodes and an ASP 63% in the nodes group with 30% – 50% cystic portion.

Regarding the scientific data, the volume reduction after the thermoablative methods 13%-93% with an advantage with 10% for the RFA.

Conclusion: The very good results of PEI, the low cost and the easy application make the method comparable to the thermoablative techniques. If necessary, a greater number of procedures are possible.



Сандро Ботичели „Флора“, детайл 1477-1482, Уфици, Флоренция



Джузепе Арчимболдо „Есен“, 1576, Милано

Субклиничен синдром на Кушинг

Проф. Сабина Захариева, дмн

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет-София

Субклиничният хиперкортизолизъм се дефинира като нарушения на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос без наличието на класическите клинични симптоми на изявен хиперкортизолизъм. Субклиничен синдром на Кушинг най-често се установява при пациенти със случайно установени надбъбречни аденоми, като ранен симптом на рецидив на болестта на Кушинг след проведена трансфеноидална аденомектомия, както и при част от пациентите със захарен диабет тип 2 с лош метаболитен контрол, метаболитен синдром и резистентна артериална хипертония. Основен проблем при диагнозата на субклиничния синдром на Кушинг е липсата на специфична клинична картина при това състояние. Не съществува и консенсус за най-добрия алгоритъм за поставяне на диагнозата, вероятно поради факта, че различните пациенти имат различни клинични прояви и биохимични нарушения. Диагнозата на субклиничния хиперкортизолизъм включва потиснат АКТХ (<5 pg/ml), повишен свободен кортизол в урината, липса на супресия на кортизола под 5,0 mg/dl след прием на 1 mg дексаметазон, повишен вечерен серумен или слюнчен кортизол и/или потиснат DHEAS. В наше ретроспективно проучване сред 515 пациенти с надбъбречни инциденталомии честота на субклиничния синдром на Кушинг е 6,2%, а в други проучвания при пациенти с хипофизни аденоми достига 4,8%. Това състояние не трябва да се приема като етап от развитието на синдрома на Кушинг, тъй като повечето пациенти никога не прогресират до изявен хиперкортизолизъм. В нашето проучване нито един от проследените пациенти със субклиничен синдром на Кушинг не развива изявено заболяване. Сходството в клиничната картина на синдрома на Кушинг и метаболитния синдром дава основание да се допусне, че при метаболитен синдром нивото на кортизола е повишено. Данните показват, че в повечето случаи нивото на кортизола е нормално, дори ниско. На тъканно ниво ефектът на кортизола се влияе от много други фактори. 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 1 (11 β -HSD1) представлява ключов ензим, който катализира вътреклетъчната конверсия на кортизон до физиологично активен кортизол. Установено е, че активността на 11 β -HSD1 е повишена селективно във висцералната мастна тъкан и е намалена в черния дроб. 11 β -HSD1 усилва глюкокортикоидния ефект в клетката и допринася за натрупването на висцерална мастна тъкан, за инсулиновата резистентност и за развитието на хипертонията чрез директни и индиректни ефекти в черния дроб, бъбреците и съдовете. Селективни инхибитори на този ензим биха могли да предоставят алтернатива в лечението на синдрома на Кушинг. Необходими са допълнителни проучвания, които да определят оптималния диагностичен и терапевтичен подход при всеки пациент.

Subclinical Cushing's Syndrome

Prof. Sabina Zacharieva, MD, PhD, DMSci

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Subclinical hypercortisolism is defined as alterations of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis without classical symptoms of clinically overt hypercortisolism. Subclinical Cushing's syndrome is usually seen in patients with an incidentally discovered adrenal mass, at the early phase of recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery and in a subset of patients with type 2 diabetes with poor metabolic control, metabolic syndrome and resistant arterial hypertension. A major issue for the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome is that this entity is not characterized by a specific clinical picture. There is also no agreement on the best strategy for the diagnosis of subclinical hypercortisolism, most likely because different individuals may present with different clinical features and biochemical abnormalities. The diagnosis of subclinical Cushing's syndrome include suppressed ACTH (<5 pg/ml), increased urine-free cortisol, suppression of cortisol to greater than 5,0 mg/dl after 1 mg dexamethasone, elevated late night serum or salivary cortisol, and/or suppressed DHEAS. In our retrospective study among 515 patients with adrenal incidentalomas the prevalence of subclinical Cushing's syndrome was 6,2%. In other studies in patients with pituitary adenomas it reaches 4,8%. This disorder should not be considered as a stage in the development of Cushing's syndrome as most patients never progress to overt hypercortisolism. In our study none of the patients with subclinical Cushing's syndrome that were followed-up progressed to overt disease. The similarities between the clinical features of Cushing syndrome and those of metabolic syndrome raised the hypothesis that metabolic syndrome is associated with glucocorticoid excess. However, in most cases of metabolic syndrome plasma cortisol concentrations are normal or even low. Many other factors may influence cortisol activity at the tissue level. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) is a key enzyme that catalyzes the intracellular conversion of cortisone to physiologically active cortisol. It has been found that 11 β -HSD1 activity is selectively increased in visceral fat depots and decreased in liver. These data suggest that 11 β -HSD1 amplifies glucocorticoid action in cells and contributes to visceral fat accumulation, insulin resistance and hypertension through direct and indirect effects on the liver, kidney and vasculature. Selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) may offer an alternative in the treatment of Cushing's syndrome. Additional studies are needed to define optimal diagnostic and therapeutic approaches with detailed phenotypic characterization of each patient.

Първичен алдостеронизъм: 30-годишен опит в Клиничния Център по Ендокринология, София

*Йоанна Матророва, Владимир Василев, Росен Русев, Георги Ганчев,
Георги Кирилов, Атанаска Еленкова, Сабина Захариева*

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Въведение. В последните години се установи, че първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринна хипертония, диагностицирана средно при около 6.1% от изследваните хипертоници в зависимост от тежестта на артериал-



ната хипертония, като може да достигне до около 20% при случаи резистентна хипертония. Също така след множество проучвания днес вече е известно, че ПА е свързан с повишен сърдечно-съдов риск в сравнение с пациенти с есенциална хипертония поради допълнителни вредни ефекти на алдостерона по отношение на съдовете и миокарда. В последните години усилията са насочени към усъвършенстване на диагностичните методи и анализа на метаболитните усложнения при ПА, основно свързани с възлехигратните нарушения при изследваните пациенти.

Цел. Да се анализира база данни, която включва изследваните случаи с ПА в УСБАЛЕ през последните 30 години по отношение на антропометрични и метаболитни показатели.

Методи. В Клиничния център по Ендокринология към УСБАЛЕ бяха анализирани базите данни, съдържащи характеристики на пациентите с ПА, преминали за последните 30 години. Установи се, че за периода 1987-2017г. през УСБАЛЕ са преминали 206 пациента с ПА. В Клиниката по Хипоталамо-хипофизарни и надбъбречни заболявания са изследвани 182 случая, а към Клиниката по Ендокринна хирургия от други клиници са насочени 24 случая с аеном на Кон за оперативно лечение. Основната методологична разлика в поставянето на диагнозата на пациентите с ПА в последните 10 години е свързана с въвеждане на рутинно използване на съотношението алдостерон/ренин като скринингов тест и Каптоприловия тест като потвърждение на диагнозата на ПА.

Резултати. Установи се, че в периода 1988-2004г в УСБАЛЕ са диагностицирани 56 случая с ПА, като хипокалиемия се установява в 89,3% от случаите. След въвеждане на рутинно използване на по-горе посочените диагностични методи в периода 2005-2017г са диагностицирани 126 случая с ПА при честота на хипокалиемията от 61,1% сред изследваните пациенти. Сред пациентите с ПА по отношение на разпределението по пол и възраст се установиха 40,1% мъже и 59,9% жени със средна възраст на групата $52,81 \pm 11,92$ г. Сред тях се диагностицираха 82 случая на идиопатична хиперплазия (ИХА) и 80 случая на алдостерон-продуциращ аеном (АПА). По отношение на метаболитните показатели 46,7% от пациентите с ПА бяха диагностицирани с хипергликемия. Сред тях се установяват 30,2% случая със захарен диабет и 16,5% с предиабет. Пациентите с ИХА са с по-висок индекс на телесна маса ($29,92 \pm 4,97$ vs $27,44 \pm 5,15$, $p=0,003$), по-голяма честота на захарен диабет (36,6% vs 20%, $p=0,019$) и по-високи триглицериди ($1,54 [1,12-2,02]$ vs $1,2 [0,86-1,84]$, $p=0,014$) в сравнение с пациентите с АПА.

Изводи. След въвеждане на по-чувствителни методи за диагноза на ПА потвърдените случаи на ПА нарастват двукратно, което показва значението на използването на съотношението алдостерон/ренин и на Каптоприловия тест, съответно като скринингов и потвърдителен тест. В сравнение с общата популация с България, пациентите с ПА показват значително по-висока честота на възлехигратните нарушения. Пациентите с ИХА по-често извяват метаболитен синдром в сравнение с АПА, което се потвърждава от показателите на метаболитния профил при двете групи.

Primary aldosteronism: 30 years of experience in the Clinical Centre of Endocrinology, Sofia

Joanna Matrozova, Vladimir Vassilev, Rossen Russev, Georgi Gantchev, Atanaska Elenkova, Sabina Zacharieva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Introduction: Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension, comprising 5-10% among the investigated hypertensive patients. It has been recognized that PA is associated with increased cardiovascular risk due to the additional harmful effects of aldosterone on heart and vessels.

Aim. To investigate our database, which consists of PA patients that have been investigated in the Clinical Centre of Endocrinology in the last 30 years.

Methods. Over the period 1987-2017, 206 patients have been diagnosed at the Clinical Centre of Endocrinology. Among them, 182 cases have been investigated in the Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal diseases, and 24 patients were referred to the Clinic of Endocrine Surgery for operative treatment from other hospitals. For the last 10 years, the aldosterone-to-renin ratio has been used as a screening test, and the Captopril test as a confirmatory method for the diagnosis of PA.

Results. Over the period 1988-2004, 56 cases with PA were diagnosed, among them 89,3% with hypokalemia. After the introduction of the aforementioned diagnostic methods, over the period 2005-2017, 126 cases with PA were found, with a prevalence of hypokalemia of 61,1%. In the group of patients with PA we found 40,1% males and 59,9% females with a mean age of $52,81 \pm 11,92$ years. Among them 82 patients were diagnosed with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and 80 patients with aldosterone-producing adenoma (APA). Data analysis demonstrated 46,7% of PA with hyperglycemia (30,2% patients with diabetes and 16,5% with prediabetes). Patients with IHA had higher body mass index ($29,92 \pm 4,97$ vs $27,44 \pm 5,15$, $p=0,003$), higher prevalence of diabetes mellitus (36,6% vs 20%, $p=0,019$) and higher triglycerides ($1,54 [1,12-2,02]$ vs $1,2 [0,86-1,84]$, $p=0,014$) compared to patients with APA.

Conclusions. After the introduction of more sophisticated diagnostic methods for PA, the prevalence of this disease was found to be more than two times higher, which confirms the importance of aldosterone-to-renin ratio and Captopril test in the diagnostic approach. Patients with PA have a higher prevalence of carbohydrate disorders compared to the general population in Bulgaria. Patients with IHA are diagnosed more with the metabolic syndrome, which underlines the importance of screening for carbohydrate disorders in this population.

Метаболитни нарушения при пациенти с феохромоцитом: ретроспективно проучване в един специализиран център за последните 40 години (1978-2017)

А. Еленкова¹, Г. Ганчев¹, В. Василев¹, Й. Матрозова¹, Г. Тодоров², Г. Кирилов¹, Р. Иванова¹, С. Захариева¹

¹Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София;

²УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София