

KSIAŻKA ABSTRAKTÓW

XXIII ZJAZD POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
ENDOKRYNOLOGICZNEGO
GDAŃSK 2025
11-13 września

prof. dr hab. n. med. **Beata Kos-Kudła**
Przewodnicząca Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. **Renata Świątkowska-Stodulska**
Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego

SympoMed
konferencje medyczne

SPIS TREŚCI

P1 – Choroby Nadnerczy

P2 – Choroby Tarczycy

P3 – Reprodukcyjność

P4 – Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

P5 – Choroby Przysadki

P6 – Neuro-Endokrynologia

P7 – Endokrynologia Molekularna

P8 – Cukrzyca

P9 – Otyłość i Metabolizm

P10 – Ciekawe Przypadki Kliniczne

P11 – VARIA



P1

Choroby Nadnerczy



Choroby Nadnerczy

1. Białka i peptydy z rodziny granin w diagnostyce biochemicznej incydentaloma nadnerczy i nowotworów produkujących katecholaminy (PPGLs)

Piotr Glinicki 1,2

Alicja Szatko^{1,2}, Dorota Leszczyńska², Urszula Ambroziak³, Nadia Sawicka-Gutaj⁴, Barbara Bromińska⁴, Marta Araujo-Castro^{5,6}, Henrik Falhammar^{7,8}, Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa,

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,

⁵Endocrinology & Nutrition Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madryt, Hiszpania & Instituto de Investigación Biomédica Ramón y Cajal (IRYCIS)

⁶University of Alcalá. Madryt,

⁷Department of Endocrinology, Karolinska University Hospital, Sztokholm,

⁸Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Sztokholm

Wstęp. Incydentaloma nadnerczy to nowotwory nadnerczy wykryte przypadkowo podczas rutynowych badań obrazowych. Nowotwory Pheochromocytoma-paraganglioma (PPGLs) wywodzą się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy lub komórek progenitorowych grzebienia nerwowego poza nadnerczami. Są to komórki neuroendokrynne, które wykazują czynność wydzielniczą. 75% nowotworów typu incydentaloma nadnerczy to nieczynne hormonalnie gruczolaki kory nadnerczy (NFAA). Część nowotworów nadnerczy wykazuje czynność hormonalną i jest odpowiedzialna za występowanie zespołów klinicznych, które wymagają pogłębionej diagnostyki lub mogą wykazywać zagrożenie onkologiczne. Do tych nowotworów należą: rak kory nadnerczy (ACC), guz chromochłonny (PHEO), pierwotny hiperaldo-steronizm (PA), zespół MACS i zespół Cushinga (CS). Rodzina granin składa się z licznych białek i peptydów, które są produkowane i wydzielane do krwi przez komórki endokrynne i neuroendokrynne i mogą być oznaczane w surowicy / osoczu jako krążące markery nowotworowe.

Cel pracy. Celem tego projektu była ocena przydatności białek i peptydów z rodziny granin w diagnostyce klinicznej nowotworów nadnerczy i PGL.

Materiał i metody. Do badania włączono 80 pacjentów z różnymi nowotworami nadnerczy (PHEO, PA, ACC, MACS, CS, NFAA) oraz pacjentów z PGL.

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie wybranych białek i peptydów w osoczu lub surowicy: CgA (cała cząsteczka, hCgA 1–439 aa); Prepro-Chromogranina A / WE-14, (hCgA 342-355 aa); Katestatyna / Chromogranina A (hCgA 352-372 aa); Serpinina / Prepro-Chromogranina A (hCgA 429-454 aa); Pankreastatyna / Chromogranina A (hCgA 250-301 aa) -amide; Wazostatyna-2 / Chromogranina A (hCgA 1-76 aa); Chromogranina B (CgB) (hCgB 1-657 aa); Sekretogranina II (SgII) / Chromogranina C (CgC) (hCgC 1–617 aa); Sekretoneuryna (33 aa).

Stężenie badanych białek i peptydów w surowicy lub osoczu oznaczono metodami immunochemicznymi: ELISA i EIA.

Wyniki. W ramach przeprowadzonego projektu badawczego uzyskano następujące wyniki badanych biomarkerów różnicujących poszczególne nowotwory nadnerczy (PHEO, PA, ACC, MACS, CS) i PGL względem grupy kontrolnej (NFAA):

PHEO vs NFAA: CgA ($p=0,005$), Wazostatyna-2 ($p=0,019$), Sekretoneuryna ($p=0,002$) i SgII ($p=0,001$). PA vs. NFAA: Pankreastatyna ($p=0,039$). PGL vs. NFAA: Sekretoneuryna ($p=0,021$) i SgII ($p=0,002$). ACC vs. NFAA: Serpinina ($p=0,044$). CS vs. NFAA: Serpinina ($p=0,011$), Pankreastatyna ($p=0,045$), Sekretoneuryna ($p=0,039$) i SgII ($p<0,001$). MACS vs. NFAA: SgII ($p=0,011$). Nie wykazano przydatności badanych biomarkerów w różnicowaniu przyczyn hiperkortyzolemii pomiędzy grupami CS i MACS.

Wnioski. Uzyskane wyniki wykazały różną przydatność badanych białek i peptydów z rodziny granin w diagnostyce klinicznej: CgA (PPGLs), Sekretoneuryna (PPGLs, CS, PA), SgII (PPGLs, CS), Pankreastatyna (PA, CS), Wazostatyna-2 (PPGLs) i Serpinina (ACC).

Choroby Nadnerczy

2. Nowe biomarkery w diagnostyce biochemicznej pheochromocytoma

Piotr Glinicki^{1,2}

Alicja Szatko^{1,2}, Magdalena Ostrowska^{1,2}, Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Guz chromochłonny (Pheochromocytoma) jest rzadkim, zwykle łagodnym nowotworem zbudowanym z komórek neuroendokrynnych (chromafinowych) rdzenia nadnerczy. Jest on przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego. Diagnostyka biochemiczna guza chromochłonnego opiera się na oznaczeniu stężenia / wydzielania metabolitów amin katecholowych we krwi lub moczu. Najbardziej czułymi biomarkerami w diagnostyce biochemicznej guza chromochłonnego są wolne metanefryny w osoczu (metanefryna, normetanefryna i 3-metoksytyramina) oznaczane techniką LC-MS/MS. Komórki endo- i neuroendokrynnie mają zdolność produkcji i wydzielania różnych białek, peptydów i neuropeptydów, które wraz z aminami katecholowymi są uwalniane do krwi i mogą być oznaczane jako tak zwane krążące markery nowotworowe.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia wybranych białek z rodziny granin oraz INSM-1 (Insulinoma-associated protein 1) w diagnostyce biochemicznej pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy.

Materiał i metody. Pacjentów podzielono na 4 grupy:

1. Pacjenci z guzem chromochłonnym (n=39),
2. Pacjenci z incydentaloma nadnerczy - NFAA (n=20),
3. Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (n=20),
4. Grupa kontrolna - zdrowi ochotnicy (n=40).

U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenia stężenia metanefryny, normetanefryny i 3-metoksytyraminy w osoczu oraz oznaczono stężenie badanych biomarkerów: CgA (cała cząsteczka, hCgA 1-439 aa); Prepro-Chromogranina A / WE-14, (hCgA 342-355 aa); Katestatyna / Chromogranina A (hCgA 352-372 aa); Serpinina / Prepro-Chromogranina A (hCgA 429-454 aa); Pankreastatyna / Chromogranina A (hCgA 250-301 aa) -amide; Chromogranina B (CgB) (hCgB 1-657 aa); proSAAS

(hproSAAS 1-227 aa) oraz białko INSM-1. Guz chromochłonny potwierdzono w badaniu histopatologicznym po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. Dodatkowo wykonano badania IHC na obecność CgA oraz synaptofizyny w tkance guza.

Oznaczenia biochemiczne wykonano przy użyciu techniki LC-MS/MS (wolne metanefryny w osoczu) oraz przy użyciu różnych technik immunochemicznych: RIA, IRMA, ELISA (badane białka i peptydy).

Wyniki. U pacjentów z guzem chromochłonny stężenia CgA, WE-14 i Katestatyny były istotnie wyższe ($p < 0,001$) w porównaniu z grupami kontrolnymi (NFAA, NT i zdrowi ochotnicy). Stężenie INSM-1 było istotnie wyższe ($p < 0,001$) u pacjentów z guzem chromochłonny w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

W grupie pacjentów z guzem chromochłonny uzyskano następujące wskaźniki wartości diagnostycznej analizowanych biomarkerów: CgA: czułość 82% i swoistość 100% (AUC 0,930); CgB: czułość 87% i swoistość 77% (AUC 0,885); WE-14: czułość 90% i swoistość 95% (AUC 0,959); Katestatyna: 80% czułość i 92% swoistość (AUC 0,903); Pankreastatyna: 80% czułość i 95 swoistość (AUC 0,913); proSAAS: 82% czułość i 67% swoistość (AUC 0,760); INSM-1: 97% czułość i 100% swoistość (AUC 0,976).

Wniosek. Oznaczenie biomarkerów: CgA, WE-14, Katestatyny i INSM-1 wykazało najwyższą wartość diagnostyczną u pacjentów z guzem chromochłonny.

Choroby Nadnerczy

3. Wdrożenie czulej strategii diagnostycznej pierwotnego aldosteronizmu: 12-miesięczne doświadczenia własne

Piotr Kmiec

Jowita Fiszer, Renata Świątkowska-Stodulska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Dychotomiczna klasyfikacja chorych na czterech etapach diagnostyki pierwotnego aldosteronizmu (PA), tj. (i) kwalifikacji do oceny przesiewowej, interpretacji (ii) wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ARR), (iii) wyniku testu potwierdzającego oraz (iv) wyniku cewnikowania żył nadnerczowych, stoi w sprzeczności z faktem występowania kontinuum nasilenia wydzielania nadmiaru aldosteronu (Ald). W praktyce klinicznej częstym problemem w wykluczeniu lub potwierdzeniu PA jest stosowanie przez chorych leków interferujących w oś RAA. Na przełomie grudnia 2023 i stycznia 2024 r. w Klinice Endokrynologii i Ch. Wewn. Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego został wprowadzony algorytm postępowania w diagnostyce PA mający na celu zwiększenie czułości w wykrywaniu tej częstej endokrynopatii. Jego podstawowymi założeniami były: 1) oznaczanie ARR u pacjentów ze wskazaniem do jego wykonania pomimo leków interferujących, 2) wprowadzenie progów ARR uwzględniających leki interferujące, 3) ponowna ocena ARR po częściowej modyfikacji terapii (zamiast pełnej), 4) ujednolicenie procedury testu dożylnego obciążenia 0,9% NaCl (m.in. wykonywanie jedynie w pozycji siedzącej), 5) częstsze stosowanie alternatywnych testów potwierdzających PA (dotustnego testu obciążenia solą lub testu z kaptoprylem), 6) sugestia rozważenia MRA nawet bez przeprowadzenia testu potwierdzającego PA u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem występowania gruczolaka wydzielającego aldosteron (APA) oraz w u chorych, u których zdecydowano, że nie będzie wykonywane cewnikowanie żył nadnerczowych (AVS), 7) uwzględnienie ciągłości autonomii wydzielania aldosteronu: dodatni ARR przy ujemnym wyniku testu potwierdzającego nie wykluczał terapii MRA. Po roku funkcjonowania ujednoliconego algorytmu do PA możliwa jest analiza typu „przed-po” dwóch 12-miesięcznych okresów czasowych w kontekście przeprowadzanej diagnostyki. Obecnie w toku opracowywania są dane statystyczne obejmujące liczbę i odsetek osób spośród kwalifikujących się, u których a) wykonano oznaczenia ARR, b) przeprowadzono ponowną ocenę ARR, c) wykonano test potwierdzający PA, d) rozpoznano PA, e) wykonano AVS, f) włączono antagonistę rec. mineralokortykoidowego czy wykonano adrenalektomię. Wstępne dane dot. liczby testów potwierdzających PA wskazują na ponad 50% wzrost częstości ich przeprowadzania. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność celowanego leczenia, algorytmy postępowania diagnostycznego

powinny cechować się wysoką czułością. Proponowane podejście pozwala na uzyskanie jej, co przynosi istotne korzyści pacjentom.

Choroby Nadnerczy

4. Znaczenie autonomicznej sekrecji kortyzolu w guzach chromochłonnych i przyzwojakach: implikacje kliniczne i okołooperacyjne

Karolina Zawadzka¹

Jan Calissendorff^{2,3}, Ewelina Rzepka⁴, Michał Pędziwiatr⁵, Henrik Falhammar^{2,3},
Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁴

¹Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Katedra Medycyny Molekularnej i Chirurgii, Instytut Karolinska, Sztokholm,

³Klinika Endokrynologii, Szpital Uniwersytecki Karolinska, Sztokholm,

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁵II Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Guzy chromochłonne oraz przyzwojaki (PPGL – pheochromocytoma i paraganglioma) to nowotwory neuroendokrynne charakteryzujące się nadmierną sekrecją katecholamin. Ostatnie badania wykazały, że u części pacjentów z PPGL obserwuje się podwyższone stężenia glikokortykosteroidów w osoczu. Celem niniejszego badania była ocena częstości występowania autonomicznej sekrecji kortyzolu, jej implikacji klinicznych oraz wpływu na wyniki okołooperacyjne u pacjentów z rozpoznaniem PPGL.

Materiały i metody. Przeprowadzono retrospektywne badanie w dwóch ośrodkach referencyjnych, obejmujące pacjentów poddanych adrenalektomii lub resekcji przyzwojaków zlokalizowanych poza-nadnerczowo. Na podstawie wyniku testu hamowania z 1 mg deksametazonu (DST) zakwalifikowano pacjentów do grupy z prawidłowym stężeniem kortyzolu ($<1,8 \mu\text{g/dl}$) lub do grupy z brakiem supresji kortyzolu ($\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$). Dokonano analizy parametrów klinicznych, profilu biochemicznego, charakterystyki guzów, przebiegu okołooperacyjnego oraz obserwacji odległych.

Wyniki. Spośród 106 analizowanych pacjentów z PPGL u 24,5% stwierdzono brak adekwatnej supresji kortyzolu po teście DST. Chorzy ci byli istotnie starsi (mediana wieku: 66 vs. 56 lat; $p<0,001$), częściej płci żeńskiej (84,6% vs. 48,8%; $p=0,001$), a także stwierdzano u nich większe rozmiary guza (5,2 vs. 4,0 cm; $p<0,05$). W grupie z brakiem hamowania kortyzolu istotnie częściej rozpoznawano cukrzycę zarówno przed zabiegiem (50,0% vs. 26,8%; $p<0,05$), jak i w okresie pooperacyjnym (33,3% vs. 12,7%; $p<0,05$).

Obserwowano również częstsze występowanie chorób sercowo-naczyniowych, wyższe stężenia metoksykatecholamin w osoczu i moczu oraz niższe wartości DHEAS. Odsetek powikłań okołooperacyjnych, w tym nadmiernej utraty krwi, konieczności konwersji do laparotomii oraz przedłużonej hospitalizacji, był istotnie wyższy w tej grupie ($p<0,05$).

Wnioski. Autonomiczna sekrecja kortyzolu występuje u około jednej czwartej pacjentów z PPGL i wiąże się z większym rozmiarem guza, wyższym ryzykiem cukrzycy oraz zwiększonym ryzykiem okołooperacyjnym. Rutynowe wykonywanie testu hamowania z deksametazonem może poprawić opiekę okołooperacyjną oraz dostarczyć istotnych danych dotyczących rokowania i leczenia u pacjentów z PPGL.

Choroby Nadnerczy

5. Diagnostyczne zastosowanie terapii małą dawką inhibitora metyraponu u chorych z guzami nadnerczy przebiegającymi z łagodnym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu (MACS) – doniesienie wstępne

Agata Tuszyńska-Meissner^{1,2}

Karolina Madej-Urbane¹, Aleksandra Borycka¹, Lucyna Bednarek-Papierska¹

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Szkoła Doktorska Medycyny Translacyjnej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Łagodne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (MACS) jest najczęstszym zaburzeniem czynności wydzielniczej nadnerczy. Charakteryzuje się utratą rytmu dobowego wydzielania kortyzolu. Ponieważ adrenalektomia nie przynosi poprawy klinicznej u wszystkich pacjentów, trudno określić precyzyjne kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Sposobem na przywrócenie prawidłowego rytmu sekrecji kortyzolu jest podanie wieczorem krótko działającego inhibitora steroidogenezy - metyraponu w celu zmniejszenia nocnej syntezy kortyzolu. Celem badania jest ocena poprawy wybranych parametrów metabolicznych i hormonalnych oraz ocena poprawy klinicznej w zakresie stopnia kontroli chorób przewlekłych u pacjentów z MACS po zastosowaniu metyraponu przez 6 miesięcy. Uzyskane wyniki będą wykorzystane jako element selekcji pacjentów do kwalifikacji do adrenalektomii z analizą porównawczą tych samych parametrów po leczeniu operacyjnym. Prezentowane wyniki dotyczą pierwszej grupy pacjentów z MACS leczonych metyraponem i mają charakter doniesienia wstępnego. Spośród planowanej grupy 50 pacjentów 20 osób rozpoczęło leczenie, w tym 8 osób ukończyło 6-miesięczny okres terapii. Wykonano badania laboratoryjne i hormonalne (m.in. profil dobowy kortyzolu, stężenie ACTH, wydalanie wolnego kortyzolu w DZM) przed upływem 1, 3 i 6 miesięcy od włączenia leku oraz po upływie tych okresów. Przeprowadzono ocenę składu ciała i gęstości mineralnej kości. Zastosowano metyrapon w dawce 500 mg, przyjmowany wieczorem około 18:00–19:00. Lek jest dobrze tolerowany. Nie obserwowano omdleń, objawowej hipotensji, zaburzeń elektrolitowych. Prezentowana grupa pacjentów składa się z 7 kobiet i 1 mężczyzny w wieku $63,4 \pm 7,41$ lat z chorobami towarzyszącymi, najczęściej: dyslipidemią (8/8), nadciśnieniem tętniczym (7/8), nadmierną masą ciała (7/8), obniżoną gęstością mineralną kości (5/8), zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (4/8). W trakcie leczenia metyraponem zaobserwowano redukcję nocnego i porannego stężenia kortyzolu oraz jego dobowego wydalania w moczu. Nie stwierdzono wzrostu stężenia ACTH. U pacjentów, którzy ukończyli pełny kurs leczenia, wykazano

spadek masy ciała (3/8), redukcję tłuszczowej masy ciała (3/8), zmniejszenie obwodu talii (7/8), stężenia insuliny (4/8) i kwasu moczowego (7/8). U połowy chorych (4/8) udało się odstawić co najmniej jeden lek hipotensyjny. Planowane jest dalsze rozszerzanie grupy badanej i przeprowadzenia analizy statystycznej wyników. Badanie ma na celu próbę predykcji pacjentów z MACS, którzy mogą osiągnąć dobry efekt leczenia operacyjnego, i jednocześnie wskazanie chorych, dla których adrenalektomia może nie przynieść korzyści zdrowotnych. W przyszłości możliwe będzie rozważenie przewlekłego stosowania leczenia farmakologicznego jako alternatywy dla leczenia operacyjnego.

Choroby Nadnerczy

6. Charakterystyka kliniczna i znaczenie czynników rokowniczych w guzach onkocytnych nadnerczy – doświadczenia własne

Anna Kurzyńska¹

Ewelina Rzepka¹, Karolina Węgrzyn², Magdalena Ulatowska-Białas³, Marta Opalińska¹, Anna Grochowska⁴, Michał Pędziwiatr⁵, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Marcin Motyka²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

²Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Katedra Patomorfologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁴Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁵II Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wprowadzenie. Guzy onkocytnie nadnerczy (adrenal oncocytic neoplasms, AONs) to rzadkie nowotwory kory nadnerczy. Ich obraz radiologiczny często sugeruje raka nadnercza, co utrudnia diagnostykę przedoperacyjną. W przeciwieństwie do klasycznego raka kory nadnerczy guzy onkocytnie zazwyczaj mają łagodny przebieg kliniczny. Klasyfikacja Lin-Weiss-Bisceglia dzieli je na łagodne, o niepewnym potencjale złośliwości i złośliwe (raki onkocytnie). Rokowanie zależy od charakteru zmiany: 5-letnie przeżycie wynosi do 100% dla zmian łagodnych, 88% dla zmian niepewnych i 47% dla raków onkocytnych.

Cel pracy. Ocena charakterystyki klinicznej, aktywności hormonalnej, leczenia i rokowania u pacjentów z guzami onkocytnymi nadnerczy w materiale jednego ośrodka klinicznego.

Materiał i metody. Analizowano retrospektywnie dane 11 pacjentów (8 kobiet, 3 mężczyzn) z histopatologicznym rozpoznaniem guza onkocytnego nadnercza, pozostających pod opieką Oddziału Klinicznego Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2005–2023. Zidentyfikowano 12 guzów, w tym jeden przypadek guzów obustronnych. Uwzględniono dane demograficzne, lokalizację, aktywność hormonalną, leczenie, typ histologiczny i indeks Ki-67.

Wyniki. Średni wiek rozpoznania wynosił 48 lat (21–65). Guzy częściej lokalizowały się w prawym nadnerczu (6 przypadków). U 6 pacjentów (55%) stwierdzono aktywność hormonalną (4 przypadki

ACTH-niezależnego zespołu Cushinga, 2 hiperandrogenizmu). U jednej osoby rozpoznano klasyczną postać wrodzonego przerostu nadnerczy. Adrenalectomię przeprowadzono u 10 pacjentów; u 1 chorego zastosowano mitotan z powodu nieoperacyjnego charakteru zmiany. Według klasyfikacji Lin-Weiss-Bisceglia 4 guzy uznano za łagodne, 4 za zmiany o niepewnym potencjale złośliwości, 4 za raki onkocytarne. Odnotowano 1 wznowę w grupie zmian o niepewnym potencjale złośliwości, z późniejszą reklasyfikacją do raka, oraz 1 wznowę w grupie guzów złośliwych. Mitotan zastosowano jako leczenie adjuwantowe u 2 pacjentów. Mediana średnicy guzów wynosiła 22 mm dla zmian łagodnych, 70 mm dla zmian o niepewnym potencjale złośliwości i 83 mm w przypadku zmian złośliwych, a indeks proliferacyjny Ki-67 wyniósł odpowiednio: 1–1,5%, 2–5%, 6–29%.

Wnioski. Guzy onkocytarne nadnerczy częściej niż opisywane w literaturze wykazywały aktywność hormonalną. Klasyfikacja Lin-Weiss-Bisceglia oraz Ki-67 pozostają kluczowymi narzędziami oceny złośliwości. Ze względu na ryzyko nawrotu, wynoszące w prezentowanej grupie 18%, niezbędna jest długoterminowa obserwacja pacjentów ze zmianami złośliwymi oraz o niepewnym potencjale złośliwości.

Choroby Nadnerczy

7. Neuropeptydy w diagnostyce biochemicznej guza chromochłonnego: ocena przydatności diagnostycznej neuropeptydu Y (NPY) oraz ludzkiego transkryptu regulowanego przez kokainę i amfetaminę (CART)

Alicja Szatko^{1,2}

Magdalena Ostrowska^{1,2}, Wojciech Zgliczyński², Piotr Glinicki^{1,2}

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Pheochromocytoma jest rzadkim guzem, który rozwija się z komórek chromafinowych rdzenia nadnerczy. Komórki neuroendokrynne rdzenia nadnerczy, obok katecholamin, mają zdolność syntezy różnych białek, peptydów i neuropeptydów oraz wydzielania ich do krwi.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia neuropeptydów: neuropeptydu Y i ludzkiego transkryptu regulowanego przez kokainę i amfetaminę (CART) w diagnostyce pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy.

Materiał i Metody. Pacjentów podzielono na 4 grupy:

1. Pacjenci z pheochromocytoma (n=51),
2. Pacjenci z incydentaloma nadnercza (n=23),
3. Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (n=20),
4. Grupa kontrolna - zdrowi ochotnicy (n=52).

U wszystkich pacjentów wykonano następujące oznaczenia biochemiczne: stężenie metanefryny i normetanefryny w osoczu, stężenie chromograniny A (CgA), NPY oraz CART.

Oznaczenia biochemiczne wykonano techniką LC-MS/MS oraz zastosowano różne metody immunologiczne (IRMA, ELISA).

Wyniki. Stężenia analizowanych biomarkerów (CgA, NPY i CART) były istotnie wyższe ($p < 0,001$) w porównaniu z grupami kontrolnymi (gruczolak nadnercza, nadciśnienie pierwotne i osoby zdrowe).

Wskaźniki czułości, swoistości i AUC analizowanych biomarkerów (CgA, NPY i CART) porównano w grupie pacjentów z pheochromocytoma vs. grupy kontrolne: gruczolak nadnercza, nadciśnienie pierwotne i osoby zdrowe:

Pheochromocytoma vs. gruczolak: CgA: 84% czułości i 96% swoistości (AUC 0,932), NPY: 80% czułości i 78% swoistości (AUC 0,808) oraz CART: 43% czułości i 100% swoistości (AUC 0,768).

Pheochromocytoma vs. nadciśnienie pierwotne: CgA: 78% czułości i 100% swoistości (AUC 0,945), NPY: 47% czułości i 100% swoistości (AUC 0,615) oraz CART: 72% czułości i 85% swoistości (AUC 0,797).

Pheochromocytoma vs. osoby zdrowe (dawcy krwi): CgA: 84% czułości i 98% swoistości (AUC 0,923), NPY: 90% czułości i 86% swoistości (AUC 0,897) oraz CART: 60% czułości i 49% swoistości (AUC 0,403).

Wnioski. Spośród analizowanych biomarkerów oznaczenie stężenia CgA wykazało najwyższą wartość dyskryminacyjną pomiędzy pacjentami z guzem chromochłonnym a pozostałymi grupami badawczymi (kontrolnymi). Neuropeptyd Y charakteryzował się wysoką swoistością przy porównaniu grupy pacjentów z guzem chromochłonnym z pozostałymi grupami kontrolnymi.

Choroby Nadnerczy

8. Ocena stężenia INSM-1 w różnicowaniu zmian nowotworowych w nadnerczach – badanie wstępne

Alicja Szatko^{1,2}

Dorota Leszczyńska², Urszula Ambroziak³, Michał Łomiak², Magdalena Ostrowska^{1,2},
Małgorzata Bobrowicz³, Wojciech Zgliczyński², Piotr Glinicki^{1,2}

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Wstęp. W ostatnich latach częstość występowania incydentaloma nadnerczy wzrosła dziesięciokrotnie, równoległe ze wzrostem liczby wykonywanych badań obrazowych. Algorytm diagnostyczny incydentaloma nadnerczy obejmuje integrację wyników badania klinicznego, badań laboratoryjnych i obrazowych. Jednak w wielu przypadkach rutynowa diagnostyka nie jest wystarczająca do dokładnego określenia typu nowotworu nadnerczy. INSM-1 (Insulinoma-associated protein 1) jest produkowanym przez komórki endokrynne i neuroendokrynne neuropeptydem o potencjalnym zastosowaniu w endokrynologii onkologicznej.

Cel badania. Celem badania była ocena przydatności INSM-1 w diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy i pozanadnerczowych przyzwojaków, paraganglioma (PGL).

Materiał i metody. Do badania włączono 104 pacjentów z guzami nadnerczy i PGL (średnia wieku 52 lata, 94 kobiety): 30 pacjentów z łagodnym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu (MACS), 12 z zespołem Cushinga (CS), 3 z rakiem kory nadnerczy (ACC), 9 z pierwotnym hiperaldosteronizmem (PA), 10 z myelolipoma, 7 z pheochromocytoma (PHEO), 30 z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami (NFAA) i 3 z paraganglioma (PGL). Diagnostykę poszczególnych guzów przeprowadzono w oparciu o aktualne wytyczne ECE / ENS@T. Stężenie INSM-1 w osoczu oznaczono za pomocą metody ELISA u wszystkich badanych.

Wyniki. W badanych grupach pacjentów (MACS, CS, ACC, PA, myelolipoma, PHEO i PGL) wyznaczono wskaźniki czułości i swoistości biomarkera INSM-1. U pacjentów z MACS wskaźniki czułości i swoistości wynosiły odpowiednio 77% i 43%, podczas gdy w CS wynosiły 58% i 63%. U pacjentów z PA czułość i swoistość wynosiły 56% i 71%, podczas gdy w ACC: 67% i 53%. W nowotworach wydzielających

katecholaminy wskaźniki czułości i swoistości wynosiły odpowiednio: PHEO – 57% i 77%, natomiast PGL – 67% i 60%. U pacjentów z nowotworami typu myelolipoma wskaźniki czułości i swoistości wyniosły: 50% i 57%.

Wniosek. Wstępne badanie przydatności oznaczania nowego biomarkera INSM-1 wykazało zróżnicowaną przydatność w diagnostyce pacjentów z różnymi nowotworami nadnerczy (MACS, ACC) oraz z nowotworem PGL.

Choroby Nadnerczy

9. Czy brak supresji kortyzolu w teście z 1mg deksametazonu (>1,8 ug/dl) jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych?

Joanna Kokoszka

Marta Opalińska^{1,2}, Magdalena Kolasa¹, Katarzyna Sitarz¹, Aleksandra Banaś³, Gabriela Pabian³, Jolanta Bugajska⁴, Krystyna Sztefko⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

²Katedra Endokrynologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,

³Koło Studenckie Endokrynologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,

⁴Zakład Biochemii Klinicznej Instytutu Pediatrii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Kraków

Incidentaloma nadnercza to zmiana o średnicy powyżej 1 cm wykrywana podczas badań obrazowych przeprowadzanych z innych powodów. W ostatnich latach zauważono wzrost wykrywalności guzów nadnerczy, co jest związane z postępowaniem w diagnostyce obrazowej. W przypadku takiej diagnozy kluczowe jest przeprowadzenie oceny hormonalnej oraz ustalenie, czy guz jest złośliwy, czy łagodny. Według nowych wytycznych zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z guzem nadnercza wykluczyć endogenne hiperkortycyzm przez ocenę supresji sekrecji kortyzolu w teście z 1mg deksametazonu (DXA), uznając za punkt odcięcia poziom 1,8ug/dl. Brak supresji kortyzolu w teście z deksametazonem (kortyzol >1,8 ug/dl) oraz cech jawnego klinicznie zespołu Cushinga powinny skłonić do rozpoznania łagodnej autonomicznej sekrecji kortyzolu (mild autonomous cortisol secretion, MACS). Choć klinicznie jawny zespół Cushinga jest rzadki, to 20–50% guzów nadnerczy może być związanych z łagodnym hiperkortycyzmem, co stanowi około 0,2–2% populacji. Według literatury pacjenci z MACS są narażeni na wyższe ryzyko rozwoju takich schorzeń jak otyłość, nadciśnienie, hiperlipidemia, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, choroby sercowo-naczyniowe, osteoporoza, a także cukrzyca typu 2. Celem badania było sprawdzenie, czy brak supresji kortyzolu w teście z 1mg deksametazonu (>1,8 ug/dl) korelował z częstszym występowaniem wśród badanych pacjentów schorzeń kardiometabolicznych tj. otyłości, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Baza danych obejmowała 917 pacjentów z guzkiem nadnercza zdiagnozowanych w Klinice Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2017–2020. We wszystkich przypadkach przeprowadzono test supresji z 1mg deksametazonu. Z analizy wykluczono pacjentów z pierwotnym

hiperaldosteronizmem, pheochromocytoma, jawnym zespołem Cushinga, rakiem nadnerczy oraz przerzutami do nadnerczy. Ostatecznie badaniem objęto 837 pacjentów. U 543 (64,9%) pacjentów stwierdzono hamowanie wydzielania kortyzolu (kortyzol < 1,8ug/dl), a u 294 (35,1%) brak supresji (kortyzol >1,8ug/dl). Analiza ukazała, że pacjenci z brakiem supresji kortyzolu w teście z DXA (kortyzol >1,8ug/dl) częściej mieli chorobę niedokrwioną serca ($p=0,004$), niewydolność serca ($p=0,009$), cukrzycę typu II ($p=0,04$) oraz POCHP ($p=0,002$). Zależność pomiędzy wyższą kortyzolemią a nadciśnieniem tętniczym była bliska istotności statystycznej ($p=0,06$). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że brak supresji kortyzolu w teście z 1mg deksametazonu jest częsty wśród pacjentów z incydentaloma nadnercza oraz stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych.

Choroby Nadnerczy

10. Efektywność terapii uzupełniającej Mitotanem w raku kory nadnerczy na podstawie analizy jednośrodkowej

Agnieszka Kotecka-Blicharz¹

Kornelia Hasse-Lazar¹, Alexander Cortez², Jordi Gras-Ozimek¹, Tomasz Gawlik¹, Aleksandra Syguła¹, Magdalena Wyciślik¹, Łukasz Kluczyński¹, Ewa Chmielik³, Agnieszka Czarniecka⁴, Marcin Zeman⁴, Barbara Jarzab¹, Daria Handkiewicz-Junak¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice,

²Dział Analiz Bioinformatyczno-Biostatystycznych, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice,

³Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice,

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice

Podstawą w terapii raka kory nadnercza jest leczenie chirurgiczne. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu rekomendowane jest prowadzenie terapii uzupełniającej mitotanem z rozważeniem ewentualnej radioterapii na obszar łoża pooperacyjnej w przypadku resekcji R1 lub Rx. Mitotan jest lekiem o wąskim oknie terapeutycznym, obarczonym wysoką toksycznością, stosowanym w terapii uzupełniającej raka kory nadnercza poza wskazaniami rejestracyjnymi. Celem niniejszej analizy była ocena efektywności mitotanu w terapii uzupełniającej pacjentów z rakiem kory nadnercza. Z grupy 184 pacjentów operowanych z powodu raka kory nadnerczy w latach 2002–2024 r., do analizy wybrano 88 chorych leczonych mitotanem we wskazaniu uzupełniającym. Oceniano czas wolny od choroby rozumiany jak czas od rozpoczęcia terapii mitotanem do wystąpienia wznowy w postaci miejscowej lub przerzutów odległych oraz ryzyko wznowy podczas terapii mitotanem, biorąc pod uwagę dotychczas uznane w praktyce klinicznej czynniki ryzyka, takie jak stadium ENSAT, Ki67 czynność hormonalną oraz radykalność zabiegu. W grupie 88 chorych 47 (53%) stanowiły kobiety. Mediana wieku w chwili operacji wynosiła 52 lata (zakres 13–80). W 42 przypadkach (51%) potwierdzono czynność hormonalną nowotworu. Wśród 88 pacjentów najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w stadium zaawansowania ENSAT II – 42 chorych (48%) i ENSAT III – 22 osoby (25%). Ki67 powyżej 10% potwierdzono u 39 chorych (44%). U 17 chorych (19%) resekcję oceniono jako nieradykalną (R1). Mediana czasu leczenia mitotanem wynosiła 17 miesięcy

(zakres 1–179). Wznowę potwierdzono u 50% pacjentów leczonych uzupełniająco mitotanem. Natomiast w podgrupie chorych z Ki67>20% odsetek wznów osiągnął aż 70%. Mediana czasu do wznowy wynosiła 28 miesięcy (zakres 1–258). W obrębie całej analizowanej grupy 66% wznów wystąpiła w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego. Mediana czasu obserwacji pacjentów, u których nie potwierdzono wznowy, wynosiła 42 miesiące (zakres 2–288). Zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej Ki67>10% i stadium ENSAT>1 były czynnikami istotnie statystycznie zwiększającymi ryzyko wznowy. Istotny wpływ czynności hormonalnej nowotworu na ryzyko wznowy potwierdzono jedynie w analizie jednoczynnikowej. Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie kluczową kwestią w praktyce klinicznej jest optymalne oszacowanie ryzyka wznowy w przypadku raka kory nadnercza po leczeniu chirurgicznym.

Choroby Nadnerczy

11. MACS – czy łagodna autonomiczna sekrecja kortyzolu jest „łagodna”?

Mari Minasyan^{1,2}

Ewelina Rzepka^{1,2}, Anna Bogusławska^{1,2}, Joanna Kokoszka¹, Elena Valassi^{3,4},
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{1,2}, Aleksandra Gilis-Januszczyńska^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NSSU
w Krakowie, Kraków,

²Katedra Endokrynologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Endocrinology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

⁴Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Wstęp. Łagodna autonomiczna sekrecja kortyzolu (MACS) to stan niewielkiego nadmiaru kortyzolu, spowodowany autonomicznym wydzielaniem kortyzolu przez guz/y nadnercza/y. Pacjenci z MACS nie rozwijają typowych dla zespołu Cushinga objawów, ale charakteryzują się zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, metabolicznych, kostnych.

Materiały i metody. Charakterystyka kliniczna populacji pacjentów z MACS (kortyzol w teście z 1mg dexamethasonu (kor dst)>1,8ug/dL, ACTH<20pg/mL) hospitalizowanych z powodu incidentaloma nadnercza w referencyjnym endokrynologicznym ośrodku dla południowo-wschodniej Polski w latach 2018–2024. Kryteria wykluczenia: aktywna złośliwa choroba nowotworowa, steroidoterapia, aktywny proces infekcyjny, nadużywanie alkoholu.

Wyniki. Przeanalizowano 203 (74% kobiety; 67+/-10 lat) pacjentów z MACS (ACTH 12,7pg/mL+/-4,3; kor dst 2,83ug/dL [Q1:1,8,Q4:13,9]. Obustronne guzy nadnerczy 37,5%, jednostronne guzy w lewym nadnerczu 36,5%, jednostronne guzy w prawym nadnerczu 22%, 3,5% przerost nadnerczy, 0,5% pogrubienie trzonu nadnercza. Wśród zmian obustronnych – u 7% mutacja ARMC5. Masa ciała: 40,5% otyłość, 31,5% normowaga, 28% nadwaga. Cukrzyca/ nieprawidłowa tolerancja glukozy: 48%, zła kontrola cukrzycy 23%. Nadciśnienie tętnicze: 84%, zła kontrola nadciśnienia tętniczego 23%. Dyslipidemia: 71%. Choroba niedokrwienna serca: 20%. Powikłania kostne: 11% złamania patologiczne (73% kręgosłup, 23% żebra, 4% kości przedramienia). Wśród chorych ze złamaniami: densytometria odcinka lędźwiowego kręgosłupa – 13,6% osteoporoza i 18% osteopenia; densytometria szyjki kości udowej – 27% osteoporoza, 13,6% osteopenia. W całej grupie: densytometria odc. lędźwiowego – 5% osteoporoza i 8% osteopenia; densytometria

szyjki kości udowej – 6,4% osteoporoza i 6,4% osteopenia. Powikłania wątrobowe: 14% izolowane stłuszczenie wątroby, 15% izolowane podwyższenie prób wątrobowych, 7,5% stłuszczenie i podwyższone próby wątrobowe. Wśród podwyższonych prób wątrobowych: 30,5% tylko GGTP, 26% tylko ALT, 19,5% ALT i AST, 8,7% ALT i GGTP, 4,3% ALP i GGTP, po 2% inne kombinacje. Epizody zakrzepowo-zatorowe: 5,4% (w tym 64% zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, 27% zatorowość płucna, 9% obydwu zdarzenia). Zaburzenia zdrowia psychicznego: 12,8% depresja, 4,5% nerwica, 4,5% bezsenność.

Leczenie. 19 osób było leczonych operacyjnie (11 z jednostronnymi zmianami i 8 z obustronnymi zmianami). U 4 osób z obustronnymi zmianami po operacyjnym leczeniu nie uzyskano remisji, u 2 osób uzyskano przejściową remisję (21 i 276 miesięcy). 9 osób zostało włączonych do badania klinicznego z relakorilantem (6 osób z obustronnymi zmianami, 3 osoby z wyjściowo obustronnymi zmianami i nawrotem MACS po jednostronnej adrenalektomii). U 175 osób (86%) przyjęto strategię kontroli powikłań.

Wnioski. Pacjenci z MACS charakteryzują się znaczącą współchorobowością, wymagają kontroli i leczenia powikłań MACS. U osób z jednostronnymi zmianami w nadnerczach należy rozważyć leczenie operacyjne, u osób ze zmianami obustronnymi leczenie adrenostatyczne.

Choroby Nadnerczy

12. Odmienne oblicza kliniczno-diagnostyczne pierwotnego hiperaldosteronizmu – analiza w oparciu o wybrane przypadki kliniczne

Ewa Tywanek¹

Agnieszka Cabanek¹, Agnieszka Zwolak^{1,2}

¹Oddział Endokrynologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie, Lublin,

²Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin

Wstęp. Pierwotny hiperaldostronizm (PA) jest najczęstszą przyczyną hipertensji uwarunkowanej hormonalnie. Autonomiczna nadprodukcja aldosteronu może wynikać z jedno- lub obustronnego rozrostu kory nadnercza, być efektem nadprodukcji hormonu przez gruczolaka kory nadnercza lub kazuistycznie przez raka kory nadnercza.

Cel badania. Nie tylko etiologia pierwotnego hiperaldosteronizmu może być różnorodna. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wybranych różnic kliniczno-diagnostycznych między wybranymi pacjentami z potwierdzonym PA.

Materiał i metody. Spośród pacjentów Oddziału Endokrynologicznego Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie, u których potwierdzono pierwotny hiperaldosteronizm, wybrano trzech chorych o odmiennym przebiegu klinicznym zaburzenia, przeanalizowano wyniki badań diagnostycznych prowadzących do rozpoznania choroby oraz dalsze postępowanie.

Wyniki. Pacjentka I: Hipertensja stwierdzona w wieku lat 38, PA rozpoznany w oparciu o wyniki testu z 0,9% NaCl (przeprowadzonego w pozycji siedzącej) i testu z Captoprilem, w CT jamy brzusznej bez zmian w nadnerczach, bez lateralizacji produkcji aldosteronu w cewnikowaniu żył nadnerczowych (AVS), wdrożono terapię spironolaktonem. **Pacjentka II:** Nadciśnienie tętnicze rozpoznane w wieku lat 33, polifarmakoterapia hipotensyjna, hipokaliemia (K: 1,7mmol/L). Z uwagi na wahania RR i zaburzenie elektrolitowe, testy potwierdzenia w kierunku PA niemożliwe do przeprowadzenia, w profilu steroidowym z moczu dobowego nadmiar metabolitów aldosteronu, ponadto w toku diagnostyki stwierdzono łagodną nadprodukcję kortyzolu (mACS). W CT jamy brzusznej zmiana ogniskowa nadnercza lewego (33x29x35mm) – chora skierowana do leczenia zabiegowego. Po adrenalektomii lewostronnej potwierdzono ustąpienie nadmiaru kortyzolu i aldosteronu. **Pacjent III:** Hipertensja rozpoznana w wieku

lat 18, do diagnostyki w kierunku PA skierowany w wieku lat 58. Polifarmakoterapia NT z nieoptymalnym efektem hipotensyjnym, z tendencją do hipokaliemii i hipomagnezemii. PA rozpoznany w oparciu o wynik testu przesiewowego, w profilu steroidowym nie stwierdzono nadmiaru metabolitów aldosteronu. W CT jamy brzusznej bez zmian w nadnerczach, wdrożono terapię spironolaktonem, zredukowano dawki leków hipotensyjnych, skierowano do diagnostyki genetycznej.

Wnioski. Nadmiar aldosteronu poza niekorzystnym wpływem na wartości ciśnienia tętniczego wywiera m.in. szkodliwy efekt na śródbłonek naczyń oraz mięsień sercowy, doprowadzając do powikłań sercowo-naczyniowych, także niezależnych od hipertensji. Wobec powyższego niezwykle istotna jest czujność diagnostyczna w kierunku PA z uwzględnieniem ogromnej różnorodności przebiegu klinicznego oraz wyników badań diagnostycznych prowadzących do rozpoznania zaburzenia.

Choroby Nadnerczy

13. Steroidomika oraz wybrane białka i peptydy z rodziny granin - nowe narzędzia w diagnostyce biochemicznej pacjentów z hormonalnie czynnymi nowotworami nadnerczy

Piotr Glinicki^{1,2}

Alicja Szatko^{1,2}, Anna Siejka³, Marlena Godlewska⁴, Dorota Leszczyńska², Magdalena Zielińska³, Ewa Kowalska-Ciszek³, Joanna Klimiuk-Balas³, Nadia Sawicka-Gutaj⁵, Anna Bętkowska⁴, Urszula Ambroziak⁶, Małgorzata Bobrowicz⁶, Agnieszka Ochocińska³, Damian Gawel⁴, Marek Ruchała⁵, Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa,

⁴Zakład Biologii Komórki i Immunologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

⁵Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Wstęp. Zastosowanie nowoczesnych technik analitycznych typu “-omics”, zwłaszcza badań z zakresu steroidomiki nadnerczowej stwarza nowe kierunki badań w diagnostyce klinicznej chorób nadnerczy. Ponadto badania nowych biomarkerów w postaci białek, peptydów, neuropeptydów mogą być przydatne na różnych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych. Białka i peptydy z rodziny granin są produkowane i wydzielane przez komórki endo- i neuroendokrynne wraz z hormonami do krwi. Mogą być oznaczane w surowicy/osoczu jako krążące biomarkery nowotworowe.

Cel pracy. Celem pracy była ocena kliniczna i analityczna badanych biomarkerów w postaci profilu steroidowego w moczu oraz wybranych białek i peptydów z rodziny granin w diagnostyce klinicznej hormonalnie czynnych nowotworów nadnerczy.

Materiał i Metody. Do badania włączono 61 pacjentów z różnymi nowotworami nadnerczy, (średnia wieku 48 lat, 55% kobiet; MACS, CS, PA). U wszystkich pacjentów oznaczono profil steroidowy (41 analizów) w DZM, oraz wybrane białka i peptydy z rodziny granin we krwi: CgA (cała cząsteczka, hCgA 1-439 aa); Prepro-Chromogranina A / WE-14, (hCgA 342–355 aa); Katestatyna / Chromogranina A (hCgA 352-372 aa);

Serpinina / Prepro-Chromogranina A (hCgA 429–454 aa); ProSAAS (hProSAAS 1-227 aa).

Profil steroidowy w moczu oznaczono przy pomocy techniki GC/MS (Hewlett Packard, 6890 Series GC System, USA; Hewlett Packard 5973 Mass Selective Detector, USA). Białka i peptydy z rodziny granin oznaczono technikami immunochemicznymi (ELISA/EIA).

Wyniki. W badanych grupach u pacjentów z nowotworami nadnerczy (CS, MACS, PA) wykonano analizę profilu steroidowego w moczu oraz badanie profilu wybranych białek i peptydów z rodziny granin. Porównanie grupy CS z grupą NFAA wykazało istotne różnice dla: ET/AN ($p=0,010$), THS ($p=0,003$), THF ($p=0,007$), wolnego kortyzolu ($p=0,004$) i CgA ($p=0,002$). Porównanie grupy MACS vs. NFAA wykazało istotne różnice dla: AN ($p=0,008$) An-3-ol ($p=0,002$) oraz THS ($p=0,009$). W przypadku PA vs. NFAA wykazano istotne różnice dla THAldo ($p=0,026$).

Następnym etapem projektu była analiza wybranych biomarkerów oznaczonych w profilu steroidowym w moczu (ET/AN, THS, THF, wolny kortyzol) oraz białka – chromograniny A w grupie pacjentów z CS w celu oceny przydatności tego narzędzia diagnostycznego. W badaniu panelu biomarkerów (ET/AN + CgA, THS + CgA, THF + CgA, wolny kortyzol + CgA) wskaźniki czułości i swoistości wyniosły 80–100%.

Wnioski. Badanie profilu steroidowego w moczu oraz stężenia chromograniny A we krwi wykazały wysoką przydatność w diagnostyce zespołu Cushinga. Analiza łączonych badań metabolomicznych (steroidomiki) i immunochemicznych może być przydatna w pogłębionej diagnostyce biochemicznej zmian nowotworowych w nadnerczach.

Choroby Nadnerczy

14. Profil steroidowy w osoczu w diagnostyce nowotworów nadnerczy – badanie wstępne

Piotr Glinicki^{1,2}

Alicja Szatko^{1,2}, Małgorzata Rogozińska³, Inga Cytrych³, Magdalena Ostrowska^{1,2}, Urszula Ambroziak⁴,
Małgorzata Bobrowicz⁴, Dorota Leszczyńska², Nadia Sawicka-Gutaj⁵, Konrad Kowalski³,
Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Laboratorium Masdiag, Warszawa,

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,

⁵Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań

Wstęp. Incydentaloma nadnerczy to przypadkowo wykryty nowotwór w badaniu obrazowym wykonanym z powodów innych niż podejrzenie guza nadnercza. 75% nowotworów typu incydentaloma to łagodne, nieczynne hormonalnie zmiany w nadnerczach. Wśród różnych typów nowotworów nadnerczy wyróżnia się również nowotwory będące przyczyną różnych zespołów klinicznych, takich jak: rak kory nadnerczy (ACC), pierwotny hiperaldosteronizm (PA), zespół Cushinga (CS) oraz MACS.

Metabolomika celowana i jej specyficzna odmiana – steroidomika, umożliwia nowoczesną i nieinwazyjną ocenę zaburzeń metabolicznych w nowotworach nadnerczy i może być przydatna w diagnostyce zespołów klinicznych będących konsekwencją rozwoju zmian nowotworowych w nadnerczach.

Cel badania. Celem badania była ocena kliniczna przydatności oznaczania profilu steroidowego w osoczu w diagnostyce różnicowej pacjentów z nowotworami nadnerczy.

Materiał i metody. Do badania włączono 85 pacjentów z różnymi nowotworami nadnerczy (średnia wieku 51 lat; 52% kobiety; 11 PA, 6 ACC, 34 MACS, 12 CS, 22 NFAA). U wszystkich pacjentów oznaczono panel 14 steroidów w osoczu: 11-deoxycortisol, cortisol, cortisone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone (11-DOC), 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S, progesterone, testosterone, 11-dehydrocorticosterone (11-DHC), 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol. Oznaczenia wykonano

techniką LC-MS/MS (QTRAP®5500, Sciex, USA).

Wyniki. U wszystkich pacjentów wykonano rutynowe badania laboratoryjne, obrazowe i zastosowano odpowiednie leczenie w celu zakwalifikowania ich do badanych grup.

W ramach przeprowadzonej analizy wyników profilu steroidowego z obrazem klinicznym i rutynowymi badaniami diagnostycznymi wykazano przydatność 6 steroidów do różnicowania poszczególnych nowotworów nadnerczy: 11-deoksykortyzol (MACS, ACC, CS), kortyzol (MACS, ACC, CS), kortykosteron (MACS, ACC), 11-DOC (MACS, ACC), DHEA-S (MACS), 11-DHC (MACS).

Wnioski. Oznaczanie profilu steroidowego w osoczu techniką LC-MS/MS umożliwia nieinwazyjną diagnostykę różnicową zmian nowotworowych w nadnerczach. Wstępne wyniki projektu wykazały przydatność tego badania szczególnie w diagnostyce hiperkortyzolemii.

P2

Choroby Tarczycy



Choroby Tarczycy

1. Charakterystyka pacjentów z rakiem anaplastycznym tarczycy leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii w Gliwicach w latach 2008–2024

Aleksandra Kropińska¹

Natalia Ogarek¹, Aleksandra Ledwon¹, Aleksandra Król¹, Marek Hamm¹, Aleksandra Blewaska¹, Ewa Paliczka-Cieślik¹, Agnieszka Czarniecka², Małgorzata Oczko- Wojciechowska³, Dagmara Rusinek³, Jolanta Krajewska¹, Daria Handkiewicz-Junak¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice,

²III Oddział Chirurgii Onkologicznej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice,

³Zakład Genetyki Klinicznej i Molekularnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach Gliwice

Wstęp. Anaplastyczny rak tarczycy (ATC) to rzadki i obarczony wysoką śmiertelnością nowotwór, stanowiący 1–2% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy, ale odpowiadający za ponad 50% zgonów. Leczenie operacyjne i radykalna radioterapia jest możliwa w nielicznych przypadkach. Radioterapia samodzielna lub w skojarzeniu z chemioterapią jest podstawą leczenia, ale przeżycie pozostaje niskie. W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości agnostycznego zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie, niestety w wąskiej grupie chorych.

Cel. Charakterystyka pacjentów z ATC leczonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach. Materiał i metody. Analiza retrospektywna pacjentów z ATC leczonych w NIO w latach 2008–2024.

Wyniki. Do badania włączono 101 chorych (55 kobiet, 46 mężczyzn) w wieku od 34 do 91 lat (mediana 68,5 roku). Liczba pacjentów z ATC zgłaszających się do NIO w Gliwicach wzrosła: 50% chorych była leczona w latach 2008–2018, pozostali w ciągu ostatnich 5 lat. Pierwszym objawem u 63% chorych był szybko rosnący guz na szyi, u 21% wystąpiły objawy inwazji miejscowej (chrypka, dysfagia, duszność). W chwili rozpoznania w 22% przypadków rak był ograniczony do tarczycy, w 43% stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, a w 34% przerzuty odległe. Leczenie operacyjne przeprowadzono u 53/84 chorych, w tym jedynie u 14 radykalne. Radioterapię otrzymało 71% chorych, w tym 13% radiochemioterapię. Chemioterapię zastosowano u 6 chorych. Badania molekularne ATC rozpoczęto w 2022 r. i wykonano je

u 38 chorych: u 6 wykryto mutację genu BRAF V600E, u 1 fuzję genu NTRK, co umożliwiło zastosowanie leczenia celowanego u 6 chorych.

Wnioski. Leczenie ATC stanowi ogromne wyzwanie. Mimo postępu nadal kluczowe jest wczesne rozpoznanie, potencjalnie umożliwiające radykalne leczenie chirurgiczne z następową radioterapią. U chorych leczonych paliatywnie jak najszybciej należy wykonać badanie molekularne guza. Wciąż brakuje badań prospektywnych umożliwiających wybranie najlepszych opcji postępowania.

Choroby Tarczycy

2. Wartość stężenia tyreoglobuliny a wykrywalność niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy w badaniu [18F]FDG PET/CT

Kamila W. Undas^{1,2}

Maksymilian Osiowski¹, Maksymilian Olesiński¹, Katarzyna Kaczmarek¹, Ewelina Chudyba¹,
Tymoteusz Gorczański¹, Monika Buziak-Bereza³, Małgorzata Trofimiuk-Muldner³,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Marta Opalińska³

¹Studenckie Koło Naukowe Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. U około 30% pacjentów z rozsiałym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) w toku terapii następuje utrata jodochwytności. Wiąże się to z większą agresywnością nowotworu z następowym skróceniem 10-letniego przeżycia. Diagnostyka lokalizacyjna niejodochwytnych przerzutów DTC w sytuacji podwyższonych stężeń tyreoglobuliny (Tg) często pozostaje wyzwaniem diagnostycznym. Coraz częściej wykorzystywana jest pozytonowa tomografia emisyjna z 2-[18F]fluoro-2-deoksy-D-glukozą (PET/CT z [18F]FDG) w wybranych przypadkach po zastosowaniu stymulacji egzogennym hormonem tyreotropowym (rhTSH).

Cel. Głównym celem badania było określenie punktu odcięcia stężenia podstawowej i stymulowanej Tg u pacjentów z DTC z podwyższonym stężeniem Tg. Kolejnym celem badania była analiza czynników klinicznych i histopatologicznych związanych z FDG awidnością w badaniu PET/CT.

Metody. Do analizy włączono 76 pacjentów z DTC z podwyższonym stężeniem podstawowej Tg, prawidłowym aTg, na supresji TSH i z ujemnym badaniem scyntygraficznym całego ciała z ¹³¹I i brakiem jednoznacznych ognisk choroby w USG szyi, u których wykonano badanie FDG PET/CT w związku z podejrzeniem nawrotu choroby. Wszyscy włączeni do analizy pacjenci przebyli tyreoidectomię z następową terapią radiojodem. Wyniki PET/CT z [18F]FDG skorelowano ze stężeniami podstawowej Tg (nie stymulowanej rhTSH) oraz klinicznymi i histopatologicznymi cechami guza pierwotnego.

Wyniki. U 59 pacjentów rozpoznano raka brodawkowatego, u 12 pęcherzykowego, a u 5 osób raka onkocytarnego. Mediana wieku chorych w momencie rozpoznania wynosiła 58 (41–70) lat. Kobiety stanowiły 61,8%. W badaniu [18F]FDG PET/CT wznowę w łożu pooperacyjnej stwierdzono u 16 pacjentów (21,1%), zmiany przerzutowe do węzłów chłonnych szyi u 20 osób (26,3%) oraz meta do kości u 5 pacjentów (6,6%). Mediana poziomu podstawowej Tg dla pacjentów z dodatnim wynikiem PET/CT wynosiła odpowiednio 18,14 (1,85–133,15) ng/ml i 6,65 (1,37–17,14) ng/ml ($p=0,195$). Spośród wszystkich analizowanych wskaźników histopatologicznych jedynie obecność angioinwazji związana była z wyższą częstością FDG awidnych zmian przerzutowych (86,7% vs. 27,3%; $p=0,004$, $n=26$).

Wnioski. Stężenie podstawowe tyreoglobuliny w surowicy (niestymulowane rhTSH), nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z podejrzeniem nawrotu niejodochwytnego raka tarczycy, u których badanie PET/CT dało wynik dodatni, a tymi z wynikiem ujemnym. Najniższe stężenie Tg, przy którym uzyskano dodatni wynik badania PET/CT, wynosiło 1,85 ng/ml.

Choroby Tarczycy

3. Ocena diagnostyczna wybranych białek i peptydów z rodziny granin i INSM-1 w diagnostyce pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy

Piotr Glinicki^{1,2}

Agnieszka Żyłka³, Alicja Szatko^{1,2}, Joanna Długosińska³, Magdalena Ostrowska^{1,2},
Małgorzata Gietka-Czernel², Marek Dedecjus³, Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak rdzeniasty tarczycy (MTC) stanowi 3,5–5% raków tarczycy. Wywodzi się z komórek neuroendokrynnych (komórek C) produkujących kalcytoninę. Diagnostyka biochemiczna MTC opiera się na oznaczeniu stężenia czułego i swoistego biomarkera – kalcytoniny (CT) oraz CEA i prokalcytoniny (PCT). Komórki neuroendokrynnne mają zdolność produkcji różnych białek i neuropeptydów, np. białek i peptydów z rodziny granin oraz INSM-1 (Insulinoma-associated protein 1), które są wydzielane razem z kalcytoniną do krążenia i mogą być oznaczane we krwi jako tzw. krążące markery nowotworowe.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia wybranych białek i peptydów z rodziny granin i INSM-1 w diagnostyce pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy.

Materiał i metody. Do badania włączono 34 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC): 7 pacjentów z nowo zdiagnozowanym MTC oraz 8 pacjentów z przerzutami odległymi (4–15 lat po usunięciu tarczycy) oraz MTC – bez wznowy lub przerzutów (n= 19). Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych ochotników. U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie: kalcytoniny, prokalcytoniny, CEA, INSM-1 oraz CgA (cała cząsteczka, hCgA 1-439 aa), Prepro-Chromograniny A / WE-14, (hCgA 342-355 aa), Katestatyny / Chromograniny A (hCgA 352-372 aa); Serpininy / Prepro-Chromograniny A (hCgA 429-454 aa), Pankreastatyny / Chromograniny A (hCgA 250-301 aa) -amide; Chromograniny B (CgB) (hCgB 1-657 aa) oraz proSAAS (hproSAAS 1-227 aa). Stężenie badanych białek i peptydów oraz CT, PCT i CEA w surowicy lub osoczu oznaczono różnymi metodami immunochemicznymi: ELISA, EIA, RIA i CLIA.

Wyniki. U pacjentów z aktywną postacią MTC stężenie CT, CEA, PCT, INSM-1, WE-14, Katestatyny i Serpininy było istotnie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy w przypadku CgA, CgB, proSAAS i Pankreastatyny w badanych grupach. W przypadku pacjentów ze stabilną postacią MTC tylko stężenia CEA, INSM-1 i Serpininy były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie pacjentów z aktywną postacią MTC otrzymano następujące wskaźniki oceny diagnostycznej badanych biomarkerów: CT: 93% czułości i 100 specyficzności (AUC 0,968), PCT: 100% czułości i swoistości, INSM-1: 100% czułości i 95% swoistości (AUC 0,997), WE-14: 86,7% czułości i 87,5% swoistości (AUC 0,922), Katestatyna: 80% czułości i 85% swoistości (AUC 0,899), Serpinina: 53% czułości i 95% swoistości (AUC 0,764). W grupie pacjentów ze stabilną postacią MTC największą przydatność diagnostyczną miało oznaczenie stężenia INSM-1: 57,9% czułości i 82,5% swoistości (AUC 0,720) oraz Serpininy: 47,4% czułości i 90% swoistości (AUC 0,737).

Wnioski. U pacjentów z aktywną postacią MTC największą przydatność diagnostyczną miało oznaczenie stężenia CT, PCT i CEA oraz nowych biomarkerów: INSM-1 oraz wybranych peptydów z rodziny granin: WE-14, Katestatyny i Serpininy.

Choroby Tarczycy

4. Wznowa węzłowa u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy – analiza przydatności stosowanych metod diagnostycznych

Agnieszka Suligowska^{1,2}

Janusz Kopczyński³, Agnieszka Walczyk^{1,2}, Danuta Gąsior- Perczak^{1,2}, Iwona Pałyga^{1,2},
Artur Kuchareczko^{1,2}, Estera Mikina^{1,2}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce,

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce,

³Zakład Patologii Nowotworów, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp. Chorzy z rakiem brodawkowatym tarczycy (RBT) po zakończonym leczeniu początkowym pozostają w dożywotniej kontroli onkologicznej. Wznowa choroby dotyczy najczęściej węzłów chłonnych lub łoży tarczycy. Badanie USG szyi jest podstawowym narzędziem stosowanym w ocenie stanu choroby, a fenotyp ultrasonograficzny przerzutowych węzłów chłonnych jest dobrze zdefiniowany.

Cel. Celem pracy była ocena czułości i swoistości fenotypu ultrasonograficznego węzłów chłonnych podejrzanych o charakter przerzutowy, wyniku biopsji cienkoigłowej celowanej (BACC) oraz oznaczenia stężenia tyreoglobuliny (Tg) w popłuczynach z igły biopsyjnej w rozpoznaniu przerzutów RBT.

Metody. Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich wyników BACC węzłów chłonnych w połączeniu z oznaczeniem Tg w popłuczynach z igły biopsyjnej, wykonanych u chorych z RBT w latach 2015–2024 w jednym ośrodku. Wskazanie do wykonania BACC wynikało z ultrasonograficznego fenotypu węzłów chłonnych sugerującego występowanie przerzutów. Chorzy z potwierdzonym przerzutem do węzła w BACC lub wysokim stężeniem Tg w popłuczynach mimo ujemnego wyniku BACC byli kierowani do leczenia operacyjnego. U pozostałych chorych kontynuowano obserwację.

Wyniki. W analizowanym okresie wykonano 442 BACC u 345 pacjentów: 63 mężczyzn (18,3%) i 282 kobiet (81,7%). Rozpoznanie przerzutu do węzła chłonnego na podstawie badania cytologicznego, w oparciu o oznaczenie Tg lub z zastosowaniem obu metod, postawiono odpowiednio u: 51;70;49 chorych. Dotychczas leczenie operacyjne przeprowadzono u 56 chorych. W przeprowadzonej analizie czułość badania cytologicznego wynosi- 76%, czułość pomiaru tyreoglobuliny w popłuczynach z igły biopsyjnej- 90%, natomiast w połączeniu obu metod- 93,2%.

Wnioski. Wykorzystanie cech ultrasonograficznych w ocenie węzłów chłonnych u chorych z RBT jest przydatne w typowaniu zmian do BACC ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem przerzutów. Pomiar stężenia Tg w popłuczynach z igły biopsyjnej znacznie podnosi wartość diagnostyczną BACC węzłów chłonnych.

Choroby Tarczycy

5. Ryzyko prozakrzepowe w zaburzeniach funkcji tarczycy a karbonylacja białek jako czynnik modyfikujący właściwości sieci fibrynowych

Kamila W. Undas^{1,2}

Julianna Dąbrowa¹, Joanna Natorka^{3,4}, Piotr Mazur^{5,6}, Anetta Undas^{3,4}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁷

¹Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków,

³Zakład Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁴Krakowskie Centrum Badań Medycznych i Technologii, Szpital im. św. Jana Pawła II, Kraków,

⁵Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁶Katedra Chirurgii Serca, Leipzig Heart Center, Lipsk,

⁷Katedra i Klinika Endokrynologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Karbonylacja białek (PC) jako biomarker stresu oksydacyjnego jest zwiększona zarówno w nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy. W obu zaburzeniach funkcji tarczycy obserwuje się prozakrzepowe właściwości sieci fibrynowej, tj. jej zwiększoną gęstość i upośledzenie lizy. Celem badania było określenie, czy podwyższone stężenia PC we krwi są związane z prozakrzepowym fenotypem fibryny u pacjentów w nadczynności i niedoczynności tarczycy przed terapią prowadzącą do eutyreozy i po niej. Do analizy włączono 31 pacjentów z nadczynnością tarczycy, 29 z niedoczynnością oraz 29 osób stanowiących grupę kontrolną dobraną pod względem płci i wieku. Wraz z oceną całkowitego stężenia PC w osoczu oceniono właściwości sieci fibrynowych *in vitro* (przepuszczalność osoczowej sieci fibrynowej pod danym ciśnieniem hydrostatycznym, Ks; czas lizy skrzepu w obecności tkankowego aktywatora plazminogenu, CLT), stężenie białek fibrynolizy (PAI-1, TAFI) oraz generację trombinę metodą trombogramu automatycznego przed 3-miesięczną skuteczną terapią i po jej zakończeniu. Pacjenci z nadczynnością tarczycy mieli wyższe na poziomie tendencji statystycznej wartości PC (+9,1%; $p=0,05$), podczas gdy osoby z niedoczynnością gruczołu cechowało wyższe o 17,2% stężenie PC w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnic w stężeniach PC pomiędzy grupami pacjentów. PC przed leczeniem była ujemnie skorelowana z Ks zarówno wśród pacjentów z nadczynnością ($R=-0,425$, $p=0,017$), jak i niedoczynnością tarczycy ($R=-0,510$, $p=0,005$). Jedynie u pacjentów z nadczynnością PC wykazywała dodatnią korelację

z CLT ($R=0,556$, $p=0,001$), ale nie z inhibitorami fibrynolizy lub poziomem fibrynogenu, plazminogenu i generacji trombiny. PC po leczeniu uległa zmniejszeniu o 19,6% ($p<0,001$) w grupie z nadczynnością i o 23,4% ($p<0,001$) u osób z niedoczynnością, osiągając wartości jak w grupie kontrolnej. PC po leczeniu była ujemnie skorelowana z Ks ($R=-0,401$, $p=0,031$) i CLT ($R=0,537$, $p=0,003$) jedynie u pacjentów z niedoczynnością. Badanie pokazało, że u osób z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy podwyższona PC może przyczyniać się do powstawania bardziej zbitych sieci fibrynowych, upośledzając fibrynolizę u pacjentów z nadczynnością gruczołu. Obniżona PC po leczeniu normalizującym hormony tarczycy utrzymywała swój wpływ na właściwości sieci fibrynowych jedynie u pacjentów z niedoczynnością. Nasze wyniki wskazują na złożone interakcje stresu oksydacyjnego z krzepnięciem krwi w chorobach tarczycy.

Choroby Tarczycy

6. Upłynnienie koloidu – nieoczekiwany efekt termoablacji laserowej zmian ogniskowych w tarczycy – doniesienie wstępne

Arkadiusz Zygmunt^{1,2}

Łukasz Krotowski¹, Andrzej Lewiński¹, Zbigniew Adamczewski^{1,3}

¹ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

² Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,

³ Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Zmiany koloidowe stanowią najczęstszy typ łagodnych zmian ogniskowych w tarczycy. W oparciu o badanie USG klasyfikowane są do grupy EU-TIRADS-PL2 i mogą być poddane obserwacji bez konieczności wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC). Jedynie w przypadku dużych guzów koloidowych, powodujących istotny ucisk na otaczające narządy i/lub wywołujących deformację kształtu szyi, należy rozważyć leczenie. Wycięcie guza dotychczas stanowiło najczęściej wybraną opcję terapeutyczną, zwłaszcza gdy wykonanie aspiracji służącej ewakuacji komponentu płynowego kończyło się niepowodzeniem wynikającym z dużej gęstości koloidu. Termoablacja jest formą terapii mikroinwazyjnej i z dużym powodzeniem jest stosowana zwłaszcza w objawowych zmianach ogniskowych o strukturze lito-płynowej lub płynowo-litej. Zastosowanie wysokiej temperatury wywołuje martwicę skrzepową, prowadząc do zmniejszenia objętości zmian. Efekty zastosowania terapii z użyciem energii światła laserowego w zmianach wypełnionych gęstym koloidem dotychczas nie były prezentowane. Przedstawiamy przypadki dwóch poddanych zabiegowi termoablacji z powodu objawowych koloidowych guzów tarczycy chorych, u których nie udało się uzyskać ewakuacji komponentu płynowego podczas BACC. Z uwagi na duże rozmiary zmian i techniczne ograniczenia zabiegu z użyciem pojedynczej elektrody (6000J/zabieg) pacjentki te zostały zakwalifikowane do drugiego zabiegu w przeciągu 3 miesięcy. Pacjentka 1. 67-letnia chora zakwalifikowana do termoablacji z powodu objawowego guza płata lewego tarczycy (30x29x39 mm – EU-TIRADS-PL 2 – zmiana bezechowa z obecnością licznych hiperechogenicznych wtrętów prezentujących artefakty „ogona komety”). W czasie pierwszego zabiegu (10.2021) podjęto ponownie bezskuteczną próbę ewakuacji koloidu. Przed drugim zabiegiem (01.2022) zmiana była mniejsza, a próba aspiracji efektywna; ewakuowano 12 ml rzadkiego koloidowego płynu, po czym przeprowadzono termoablację. W badaniu kontrolnym wykonanym w grudniu 2023 r. uwidoczniono litą hipoechogeniczną zmianę z hiperechogenicznym centrum o wymiarach 11x10x12 mm - około 4% objętości wyjściowej. Pacjent 2. 36-letnia chora zakwalifikowana do termoablacji z powodu objawowego guza

płata lewego tarczycy (27x16x35 mm - EU-TIRADS-PL2 - zmiana bezechowa z obecnością licznych hiperechogenicznych wtrętów prezentujących artefakty „ogona komety”). W czasie pierwszego zabiegu (09.2023) podjęto ponownie bezskuteczną próbę ewakuacji koloidu; podano wówczas energię w ilości 6000 J. Przed drugim zabiegiem (03.2024) zmiana była mniejsza (18x14x23 mm - EU-TIRADS-PL2), a próba aspiracji efektywna; pobrano 2 ml treści gęstego, ciemnobrązowego płynu. Po ewakuacji płynu objętość zmiany była na tyle mała, że podano tylko 508 J energii. Uzyskanie zmiany właściwości fizycznych koloidu pod wpływem energii cieplnej, która spowodowała, że możliwa była aspiracja rzadkiego koloidu i uzyskanie znaczącego zmniejszenia objętości guza, spowodowało ustąpienie dolegliwości bez konieczności przeprowadzenia leczenia operacyjnego wycięcie guza. W naszej opinii przed kwalifikacją do zabiegu operacyjnego u chorych z objawowymi guzami koloidowymi powinno się rozważyć wykonanie termoablacji. Należy podkreślić, że przestrzeganie ustalonych rekomendacji i staranna selekcja pacjentów mają nadal kluczowe znaczenie dla osiągnięcia optymalnych wyników leczenia przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych.

Choroby Tarczycy

7. Funkcjonalna chirurgia onkologiczna w zaawansowanym raku brodawkowatym tarczycy z naciekiem krtani – częściowa laryngektomia i rekonstrukcja wolnym płatem z przedramienia jako skuteczna alternatywa terapeutyczna

Piotr Góralski

Łukasz Ścibik, Karol Dominiak, Magdalena Kwapisz, Jacek Gałczyński, Marek Dedecjus

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak brodawkowaty jest najczęstszą postacią raka tarczycy o indolentnym przebiegu klinicznym i dobrym rokowaniu. Niemniej w niektórych przypadkach guz pierwotny może osiągnąć znaczne rozmiary i naciekać sąsiednie struktury szyi, w tym krtani i tchawicę. Takie postaci zaawansowane lokalnie stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne i mogą wymagać rozległych zabiegów chirurgicznych, które jednak należy prowadzić z uwzględnieniem maksymalnego zachowania funkcji oraz jakości życia pacjenta.

Opis przypadku. 58-letni mężczyzna został poddany całkowitej tyreoidektomii z powodu guza prawego płata tarczycy o wymiarach 24×26×30 mm, który w biopsji cienkoigłowej wykazywał cechy raka brodawkowatego (kategoria VI wg Bethesda). Śródoperacyjnie stwierdzono naciekanie guza na chrząstkę tarczową krtani z jej częściową destrukcją. Ze względu na brak zgody pacjenta na wykonanie laryngektomii, przeprowadzono resekcję zmiany z pozostawieniem dodatniego marginesu (R1). Badanie histopatologiczne potwierdziło klasyczny wariant raka brodawkowatego tarczycy (pT3bN0R1). W pooperalnym badaniu ultrasonograficznym szyi, stwierdzono obecność resztkowej zmiany w łożu prawego płata tarczycy. Po konsultacji laryngologicznej pacjent został zakwalifikowany do dalszego leczenia chirurgicznego – wykonano oszczędzającą częściową laryngektomię z wyłonieniem czasowej tracheostomii oraz rekonstrukcją ubytku wolnym płatem skórno-powięziowym z przedramienia. Rekonstrukcja objęła boczną ścianę krtani i tchawicy po stronie prawej. Zabieg pozwolił na zachowanie funkcji głosu i połykania, zapewniając jednocześnie radykalność onkologiczną w zakresie struktur krtaniowych.

Wnioski. Pierwotnie zaawansowany rak tarczycy naciekający krtani stanowi wyzwanie terapeutyczne, wymagające rozległego leczenia chirurgicznego. W wybranych przypadkach z naciekiem struktur krtani częściowa laryngektomia z mikrochirurgiczną rekonstrukcją może stanowić wartościową alternatywę dla

całkowitej laryngektomii, minimalizując okaleczenie i poprawiając jakość życia pacjenta. Kluczowe znaczenie ma indywidualizacja leczenia oraz ścisła współpraca w ramach zespołu wielodyscyplinarnego.

Choroby Tarczycy

8. Nie taki TIRADS straszny jak go malują, czyli o zmianach ogniskowych tarczycy słów kilka

Jakub Wronecki

Aneta Olszyńska-Podleśna, Klaudia Brożyna-Tkaczyk, Beata Matyjaszek-Matuszek

Kliniczny Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w Lublinie, Lublin

Wstęp. Zmiany ogniskowe w tarczycy występują u znacznej części społeczeństwa. Badanie ultrasonograficzne tarczycy jest podstawowym i nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym służącym ocenie ich występowania. Większość zmian ma charakter łagodny, jednak istnieją pewne cechy ultrasonograficzne, które zwiększają prawdopodobieństwo ich złośliwości. W Polsce złotym standardem od 2022 r. jest klasyfikacja EU-TIRADS-PL, na podstawie której klinicyści dokonują stratyfikacji ryzyka złośliwości zmian, co w zależności od nadanej im kategorii warunkuje dalsze postępowanie i pozwala na wyodrębnienie zmian ogniskowych, które należy poddać biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC). Pomimo zaleceń nadal wynik badania USG nie zawsze zawiera klasyfikację zmian wg EU-TIRADS-PL. Dodatkowo, ze względu na subiektywną część oceny radiologicznej, ważne jest doświadczenie badającego.

Cel badania. Celem badania była ocena częstości stosowania klasyfikacji EU-TIRADS-PL oraz porównanie wyników uzyskanych na podstawie badania USG z wynikiem badania cytologicznego.

Materiały i metody. Retrospektywnie dokonano analizy 120 wyników badań cytologicznych materiału pobranego podczas BACC (łącznie 196 zmian ogniskowych), porównując do szacowanego ryzyka złośliwości na podstawie klasyfikacji EU-TIRADS-PL określonej na podstawie badania USG kwalifikującego do BACC. W przypadku gdy zmiany nie zostały zakwalifikowane przez wykonującego badanie USG, oceniono kategorię na podstawie opisu ultrasonograficznego zmiany.

Wyniki. Jedynie 63 zmiany (32%) miały określoną kategorię EU-TIRADS-PL w trakcie badania USG, przy czym 3 z nich miały ocenę „4/5” bądź „3/5”. Wśród nich 25 zmian (40%) określono jako kategorię 5. Na podstawie wyniku badania USG sklasyfikowano 187 z 196 zmian. Większość zmian miała kategorię 3 (42%), jednak po reklasyfikacji, spadł udział zmian kategorii 5 (do 29%), natomiast wzrósł odsetek zmian kategorii 4. Dodatkowo, opis badania USG wskazywał, że 3 zmiany powinny mieć kategorię 2, czyli nie wymagającą biopsji. Wynik badania cytologicznego potwierdził, że jedynie 2 (1%) ze zmian otrzymały kategorię

Bethesda IV, a 19 (10%) kategorię III. Nie było zmian o wyższej kategorii. Odsetek badań niediagnostycznych wynosił 13%.

Wnioski. Powszechnie stosowana klasyfikacja EU-TIRADS-PL na podstawie badania USG jest niewątpliwie użytecznym narzędziem diagnostycznym zmian ogniskowych tarczycy. Pomimo unifikacji nie jest ona pozbawiona wad, gdyż badanie USG cechuje się subiektywizmem, co może przekładać się na nadinterpretację i niewłaściwą kwalifikację zmian ogniskowych tarczycy do dalszej diagnostyki. Z drugiej strony należy zwrócić szczególną uwagę na zmiany ogniskowe tarczycy, które w badaniu cytologicznym zostały zaklasyfikowane jako atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS), a w badaniu USG prezentują wiele cech przemawiających za ich złośliwym charakterem.

Choroby Tarczycy

9. Głębokie uczenie w diagnostyce USG nowotworu tarczycy: ocena potencjału wybranych modeli opartych na uczeniu głębokim

Jakub Kukowski¹

Tomasz Hałas¹, Piotr Durniat¹, Wiktor Sadowy¹, Halina Kwaśnicka¹, Sabina Przygodzka²,
Krzysztof Wróblewski², Tomasz Tomkalski²

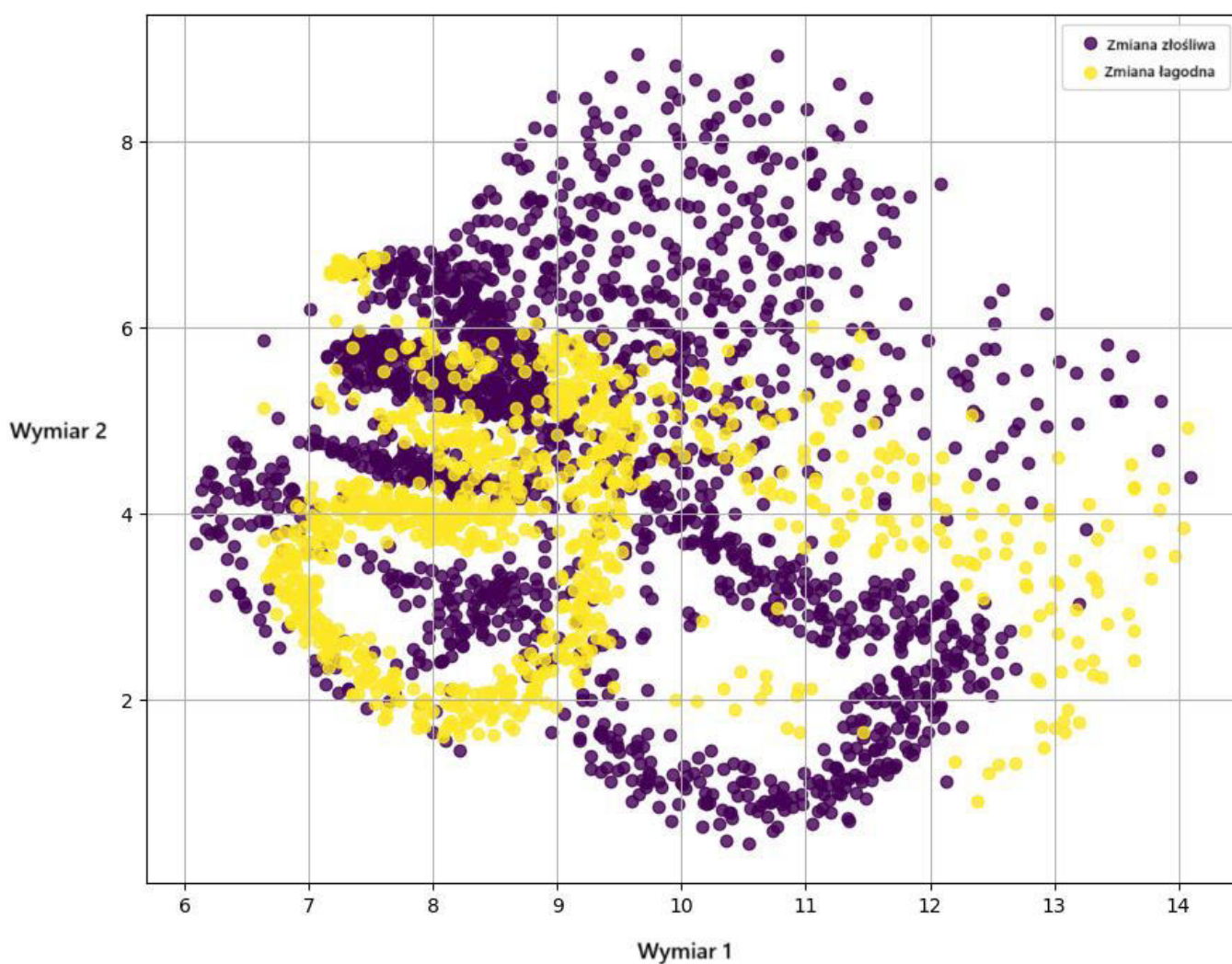
¹Katedra Sztucznej Inteligencji, Politechnika Wrocławska, Wrocław,

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu, Wrocław,

³Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska, Wrocław

Diagnozowanie raka tarczycy nadal jest złożonym problemem. Kwestię złośliwości zmiany ogniskowej można rozstrzygnąć dopiero po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego tarczycy. Większość strumektomii okazuje się postępowaniem nadmiarowym. Jednym z elementów wspomagających diagnozę jest analiza obrazów USG tarczycy. Współczesne metody sztucznej inteligencji, szczególnie zaawansowane modele maszynowego uczenia, wydają się obiecującym kierunkiem badań. Celem pracy jest zbadanie wybranych modeli opartych na uczeniu głębokim pod kątem wydobywania z obrazu USG tarczycy cech charakterystycznych dla zmian złośliwych. Jest to zgodne z zasadą, że maszyna może zobaczyć na obrazie elementy niedostrzegalne ludzkim okiem. Identyfikacja takich cech mogłaby znacząco przyspieszyć proces diagnostyczny, ale też zwiększyć jego trafność, ograniczając liczbę zbędnych operacji i poprawiając komfort oraz bezpieczeństwo pacjentów. Cel poboczny to zgromadzenie własnego zbioru danych, umożliwiającego wszechstronną analizę możliwości zaawansowanych metod sztucznej inteligencji. W pracy skupiono się na analizie różnych wersji i rozmiarów modelu DINO, który w literaturze jawi się jako obiecujący. Analizę prowadzono z wykorzystaniem danych etykietowanych, jak i nieetykietowanych. Do wstępnego trenowania modeli wykorzystano nieetykietowane obrazy USG: BUSI (pierś), Breast-Lesions-USG (pierś), CAMUS (serce), HC18 (płód). Do dotrenowania (specjalizowania) modeli wykorzystywano zbiory USG tarczycy: nieetykietowane DDTI, HUN_DB; etykietowane: TNCD, Stanford AIM, Thy-wise i niewielki zbiór autorski. W pierwszym etapie przeprowadzono proces wyuczenia modelu cech pozwalających rozróżniać obrazy USG tarczycy na dwie grupy – ze zmianami ogniskowymi wykazującymi cechy złośliwości oraz pozostałe. Jest to podstawowe zadanie do stosowania maszynowego uczenia. Najlepsze wyniki daje model DINOv2 ViT-g/14. Na rysunku pokazano jak ten model grupuje wyuczone cechy obrazów dla dwóch grup obrazów – ze zmianami ogniskowymi o cechach złośliwości oraz bez nich.

Widać, że wyuczone przez model zestawy cech grupują się w dwa wyraźne klastry, odpowiadające dwóm klasom obrazów USG. Wyniki, choć są w fazie początkowej i nie nadają się do wysnuwania ogólnych wniosków, są na tyle obiecujące, że celowa jest kontynuacja badań. Warto badać inne modele uczenia się cech oraz różne klasyfikatory pod kątem jakości klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu tarczycy. Kolejnym interesującym kierunkiem badań jest wykorzystanie łączonych danych – USG pacjenta i jego wyników badań krwi lub innych parametrów. Rozwój własnego, dobrze opisanego zbioru obrazów USG tarczycy skorelowanych z innymi danymi klinicznymi pacjenta, umożliwiłby badania z wykorzystaniem danych wielomodalnych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad potencjalnym wpływem metod sztucznej inteligencji na proces diagnostyki i/lub terapii nowotworu tarczycy. Efekty pogłębionych badań pozwolą na poprawę jakości diagnostyki oraz polepszą komfort pacjentów, co jest nadrzędnym celem badań.



Rys. 1. Wizualizacja wyuczonych cech obrazów USG przez DINO z użyciem UMAP

Choroby Tarczycy

10. Podtyp Warthin-like raka brodawkowatego tarczycy – doświadczenia ośrodka, raport wstępny

Jacek Gałczyński¹

Olga Wajtryt¹, Elwira Bakula-Zalewska², Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Podtyp Warthin-like raka brodawkowatego tarczycy (WLPTC) jest rzadko występującym wariantem, nazwanym tak ze względu na podobieństwo do guza Warthina gruczołów ślinowych. Histopatologicznie charakteryzuje się tworzeniem struktur brodawkowatych, obecnością komórek oksyfilnych i naciekiem limfocytarnym. Wykazano, że WLPTC występuje częściej u kobiet, zwłaszcza w czwartej dekadzie życia, i często jest związany z autoimmunologiczną chorobą tarczycy oraz charakteryzuje się korzystnym rokowaniem, które zależy również od współistniejącego podtypu w przypadku wieloogniskowości.

Cel badania. Przeprowadzono retrospektywny przegląd danych 35 pacjentów z WLPTC zdiagnozowanym w latach 2021–2025. Celem analizy było scharakteryzowanie pacjentów, w tym pod względem danych demograficznych, wyników badań histopatologicznych i przebiegu leczenia.

Dyskusja. W analizowanej grupie 35 pacjentów kobiety stanowiły 86% (n = 30), a mężczyźni 14% (n=5). Współistniejące autoimmunologiczne zapalenie tarczycy stwierdzono w 31 przypadkach (88%). Wieloogniskowość zaobserwowano w 28 przypadkach (80%), a współistniejące podtypy to najczęściej podtyp klasyczny, pęcherzykowy, onkocytny i hufnalowy. Zgodnie z klasyfikacją TNM rozkład był następujący: pT1a u 18 pacjentów (51%), pT1b – 13 pacjentów (37%) i pT2 u 5 pacjentów (14%); żaden guzek nie był większy niż 4 cm. Przerzuty do węzłów chłonnych potwierdzono w przedziale centralnym (pN1a w 5 z 35 przypadków, 14%) i w przedziale bocznym (pN1b w 1 z 29 przypadków, 3%). Nie stwierdzono przerzutów odległych. W 21 przypadkach (60%) stwierdzono, że guzek jest wewnątrztrzczycowy, a w 9 przypadkach (24%) zaobserwowano mikroskopowe cechy naciekania torebki. Angioinwazja była obecna w 5 przypadkach (17%). Zgodnie z klasyfikacją AJCC 8. edycja 100% pacjentów zostało sklasyfikowanych

jako Stopień I. Na podstawie stratyfikacji ryzyka ATA 2015: 11 pacjentów (31%) zostało ocenionych jako pacjenci niskiego ryzyka, a 23 pacjentów (65%) – pośredniego ryzyka. W naszej grupie 32 pacjentów (91%) otrzymało leczenie jodem radioaktywnym (RAI); odpowiedź na leczenie była doskonała w przypadku 80%, przy czym w 1 przypadku stwierdzono niepełną odpowiedź biochemiczną, podczas gdy 6 pacjentów oczekuje na wyniki.

Wnioski. Podtyp Warthina-like choć bardzo charakterystyczny, jest rzadko diagnozowany. Jest związany z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wykazuje przebieg kliniczny podobny do innych podtypów raka brodawkowatego i ma dobre rokowanie, które zależy również od współistniejącego podtypu.

Choroby Tarczycy

11. Endoskopowa tyreoidektomia z dostępu przez przedsionek jamy ustnej (TOETVA) w leczeniu mikroraka tarczycy – skuteczna metoda o wysokiej wartości estetycznej

Piotr Góralski

Magdalena Kwapisz, Jacek Gałczyński, Marek Dedecjus

Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Standardowe postępowanie w raku tarczycy o niskim ryzyku obejmuje lobektomię bez konieczności leczenia uzupełniającego radiojodem oraz dalszą kontrolą ultrasonograficzną. Endoskopowa tyreoidektomia przez przedsionek jamy ustnej (TOETVA) stanowi mało inwazyjną alternatywę dla klasycznego dostępu szyjnego, oferując korzyści estetyczne przy zachowaniu pełnej skuteczności onkologicznej, szczególnie w leczeniu mikroraka brodawkowatego.

Cel. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metody TOETVA w leczeniu raka tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem zmian ogniskowych o średnicy <2 cm.

Materiał i metody. W okresie od listopada 2019 r. do marca 2025 r. na Oddziale Chirurgii Endokrynologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie wykonano 35 zabiegów TOETVA u kobiet ze zmianą ogniskową tarczycy o największym wymiarze <2 cm. Wszystkie pacjentki (wiek: 24–74 lata, BMI: 16,9–29,0 kg/m²) poddano jednostronnej lobektomii z monitorowaniem nerwów krtaniowych w czasie rzeczywistym (16 zabiegów lewostronnych, 19 prawostronnych). Cytologiczna kwalifikacja przedoperacyjna według systemu Bethesda: III – 10 przypadków, IV – 7, V – 18, VI – 1; brak cech przerzutów węzłowych w USG. Średni czas operacji: 98,75 min (zakres: 85–120 min). Wyniki histopatologiczne: 1 rak onkocytny (pT2N0), 15 mikroraków brodawkowatych (pT1aNx/0), 1 mikrorak brodawkowaty z zajęciem węzłów chłonnych (pT1aN1), 2 przypadki mikroraka wielogniskowego (pT1a(m)N0), 1 mikrorak pęcherzykowy (pT1aN0), 2 raki brodawkowate o wielkości 1–2 cm (pT1bN1a), 2 FTUMP, 11 zmian łagodnych. Nie odnotowano konieczności konwersji do klasycznej tyreoidektomii. Powikłania ograniczały się do przemijającego porażenia fałdu głosowego (1 pacjentka – 3,6%). Obecność przytarczyc w materiale operacyjnym stwierdzono u 2 pacjentek, bez objawów hipokalcemii. Średni czas hospitalizacji: 4 dni. Wszystkie pacjentki pozytywnie oceniły wynik kosmetyczny zabiegu. Trzy (8,5%) pacjentki zakwalifikowano do radykalizacji z dostępu szyjnego

przed uzupełniającym leczeniem jodem promieniotwórczym.

Wnioski. TOETVA jest bezpieczną i skuteczną metodą chirurgicznego leczenia mikroraka brodawkowego tarczycy w grupie pacjentek o niskim ryzyku, zapewniającą jednocześnie bardzo dobre efekty estetyczne. Metoda ta może być wartościową alternatywą wobec klasycznego dostępu, przy odpowiednio dobranej kwalifikacji chirurgicznej.

Choroby Tarczycy

12. Poamiodaronowa nadczynność tarczycy

Małgorzata Sierpień

Marcela Maksymowicz, dr Anna Mieszkowska, prof. Beata Matyjaszek Matuszek

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny
nr 4 w Lublinie, Lublin

Amiodaron jest lekiem antyarytmicznym zawierającym w swojej budowie jod. Przyjmowany przez dłuższy okres może powodować niedoczynność tarczycy-AIH (głównie na obszarach prawidłowej podaży jodu) lub nadczynność tarczycy-AIT (na obszarach ubogich w jod). AIT może wynikać z wykorzystania jodu jako substratu, a tym samym zwiększenia syntezy hormonów tarczycy – typ I – lub jego destrukcyjnego wpływu na tyreocyty i uwolnienia hormonów z uszkodzonych komórek - typ II.

Celem pracy jest przedstawienie trudności terapeutycznych u pacjenta, u którego rozpoznano AIT nieodpowiadającą na prowadzone leczenie zachowawcze. Pacjent lat 77 z licznymi obciążeniami ogólnointernistycznymi dotychczas nieleczony z powodu zaburzeń funkcji tarczycy, został przyjęty do Klinicznego Oddziału Ratunkowego z powodu nasilenia zawrotów głowy oraz wystąpienia dolegliwości bólowych w obrębie klatki piersiowej. W toku diagnostyki wykonanej w KOR wykluczono kardiologiczne oraz neurologiczne przyczyny objawów. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano jawną nadczynność tarczycy, najprawdopodobniej na podłożu stosowania amiodaronu z powodu migotania przedsionków i komorowych pobudzeń dodatkowych. Wobec zagrażającego przełomu hipermetabolicznego pacjenta przyjęto na Oddział Endokrynologii, na którym niezwłocznie włączono leczenie tyreostaticzne przy użyciu tiamazolu. Przeprowadzono pełną ocenę tyreologiczną, wykluczając autoimmunizacyjne podłoże zaburzeń. W ocenie ultrasonograficznej obserwowano cechy wola mięsistego z obrazem zapalnym i obniżonymi naczyniowymi przepływami. Na podstawie wyników badań oraz braku skuteczności leczenia tyreostaticznego wysnuto podejrzenie poamiodaronowej nadczynności tarczycy typu II lub mieszanej, w rozwoju której obserwowane są mechanizmy charakterystyczne zarówno dla typu I i II, wobec tego do leczenia dołączono GKS. W kolejnych dniach hospitalizacji nie obserwowano obniżenia stężeń wolnych hormonów tarczycy (HT), w związku z tym do leczenia dołączono prep. litu, a następnie nadchloranu sodu. Wobec braku skuteczności leczenia pacjenta zakwalifikowano do zabiegu terapeutycznej plazmaferezy. Wykonano 4 plazmaferezy, po których przetoczono łącznie 6 j. FFP oraz 200 mg albumin. Uzyskano prawidłowe stężenie FT3, przy utrzymującym się wysokim, powyżej progu metody stężeniu

FT4. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego pacjenta zakwalifikowano do tyreoidektomii totalnej ze wskazań życiowych. W okresie pooperacyjnym obserwowano osłabienie siły mięśniowej, rozpoznano pooperacyjną niedoczynność przytarczyc, do leczenia włączono prep. alfa-kacydolu oraz dożylny i doustny prep. wapnia. W ocenie osi tyreotropowej obserwowano utrzymującą się supresję stężenia TSH, przy podwyższonym stężeniu HT. Utrzymano leczenie deksametazonem w zredukowanej dawce, podano 1 j. KKP oraz 200 mg albumin. Po wystąpieniu normalizacji stężenia wolnych hormonów tarczycy włączono prep. lewotyroksyny. Pacjenta wypisano z zaleceniem dalszej opieki w ramach Poradni Endokrynologicznej

Choroby Tarczycy

13. Termoablacja techniką RFA (ang. radiofrequency ablation) łagodnych guzów tarczycy

Krzysztof Kaczka¹

Anna Jałocha-Kaczka²

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny CKD, Łódź,

²Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Wstęp. W ostatnich latach pojawiają się nowe, alternatywne metody leczenia guzów tarczycy: RFA, ablacja laserowa, HIFU, ablacja mikrofalowa. Ich zastosowanie może prowadzić do zmniejszenia, a czasami nawet do całkowitego zniknięcia guzów tarczycy. Wśród tych metod RFA zyskuje największą popularność. Jest to technika ablacji, która wykorzystuje prąd zmienny o częstotliwości od 200 do 1200 kHz, co generuje energię cieplną, prowadząc do martwicy tkanek.

Cel pracy. Ocena zastosowania techniki RFA w leczeniu łagodnych guzów tarczycy.

Materiał i metodyka. W badaniu uczestniczyło 39 pacjentów (33 (84,6%) kobiety i 6 (15,4%) mężczyzn, średnia wieku 51,2 lat) z łagodnymi guzami tarczycy wywołującymi objawy uciskowe. Zabiegowi RFA poddano chorych jedynie z łagodnymi guzami tarczycy (II według klasyfikacji Bethesda). Guzy miały strukturę litą – 30 (76,9%) pacjentów lub lito-torbielowatą – 9 (23,1%) pacjentów.

Zabiegi przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym (1% lignokaina) pod kontrolą ultrasonograficzną, stosując hydrodissekcję i technikę „ruchomego strzału” (ang. moving shot). Chorzy nie otrzymywali środków sedatywnych podczas zabiegu. U wszystkich chorych monitorowano ciśnienie tętnicze, tętno i saturację.

Do wyliczenia objętości guza zastosowano uproszczony wzór na objętość elipsoidy: objętość (ml) = $\pi/6$ × szerokość (cm) × grubość (cm) × długość (cm).

Skuteczność zabiegu oceniono za pomocą współczynnika redukcji objętości (ang. volume reduction ratio-VRR). Objętość guzów oraz VRR zmierzono po 3 i 6 (32 pacjentów) miesiącach od zabiegu.

Wyniki. Średnia objętość guzów u chorych wynosiła $7,9 \pm 4,8$ ml. Po 3 i 6 miesiącach zmniejszyła się ona odpowiednio do 4,7 i 2,9 ml. Współczynniki VRR po 3 i 6 miesiącach wynosiły 66,2 i 72,9%. Dwudziestu ośmiu (71,8%) pacjentów zgłosiło zmniejszenie ucisku na szyi. Powikłania stwierdzono u 3 kobiet. U jednej z nich oparzeniu uległa skóra, co skutkowało martwicą wymagającą wycięcia. U 2 pacjentek zaobserwowano obecność dużego krwiaka na szyi. Nie stwierdzono porażenia nerwów krtaniowych wstecznych ani niedoczynności przytarczyc. Siedmiu chorych podczas wizyty kontrolnej lub konsultacji telefonicznej zgłosiło silny ból szyi od 3 do 7 doby po zabiegu.

Żaden z pacjentów nie wymagał suplementacji hormonów tarczycy. Jeden z pacjentów jest niezadowolony z efektów zabiegu i oczekuje na przeprowadzenie klasycznego zabiegu chirurgicznego.

Wnioski. RFA może być alternatywną metodą leczenia guzów tarczycy u wybranych chorych.

Choroby Tarczycy

14. Ocena przydatności diagnostycznej nowych biomarkerów: XIAP i surwiwiny w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy

Alicja Szatko^{1,2}

Agnieszka Żyłka³, Joanna Długosińska³, Magdalena Ostrowska^{1,2}, Małgorzata Gietka-Czernel²,
Wojciech Zgliczyński², Marek Dedecjus³, Piotr Glinicki^{1,2}

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Wstęp. Rak rdzeniasty tarczycy (MTC) stanowi 3,5–5% raków tarczycy. W rutynowej diagnostyce biochemicznej stosuje się oznaczanie stężenia kalcytoniny (CT), prokalcytoniny (PCT) oraz CEA. W ramach diagnostyki biochemicznej poszukuje się nowych biomarkerów przydatnych na różnych etapach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) oraz surwiwina należą do rodziny białek – inhibitorów apoptozy (IAP). Przy wykorzystaniu mikromacierzy tkankowych badano poziom ekspresji XIAP i surwiwiny u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Nie badano oceny klinicznej oznaczania tych dwóch białek we krwi u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności dwóch nowych białek (biomarkerów): XIAP i surwiwiny w diagnostyce biochemicznej raka rdzeniastego tarczycy.

Materiał i metody. Do badania włączono 34 pacjentów z MTC. Pacjentów podzielono na 2 grupy:

Pacjenci z potwierdzoną aktywną postacią MTC (n= 15, 7 mężczyzn w wieku 34–69 lat oraz 8 kobiet w wieku 37–61 lat). U wszystkich wykonano badania biochemiczne (stężenie CT, PCT i CEA we krwi), obrazowe, BACC i badanie histopatologiczne. W grupie tej było 7 pacjentów z nowo zdiagnozowanym MTC oraz 8 pacjentów z przerzutami odległymi (4–15 lat po usunięciu tarczycy).

Pacjenci z potwierdzonym MTC w fazie stabilnej choroby, bez wznowy lub przerzutów (n= 19, 7 mężczyzn w wieku 32–69 lat oraz 12 kobiet w wieku 35–86 lat). U wszystkich pacjentów wykonano badania

biochemiczne (stężenie CT, PCT i CEA we krwi), badania obrazowe, BACC i badanie histopatologiczne.

Grupę kontrolną stanowiło 40 osób zdrowych – krwiodawców (20 kobiet w wieku 19–48 lat oraz 20 mężczyzn w wieku 20–52 lata), u których wykonano badania obrazowe (USG tarczycy) oraz oznaczono stężenie kalcytoniny, PCT i CEA we krwi.

Stężenie kalcytoniny (CT) i prokalcytoniny (PCT) w surowicy oznaczono metodą CLIA na analizatorze LIAISON[®]XL. Stężenie CEA oznaczono w surowicy metodą IRMA firmy CisBio. Stężenie XIAP oraz surwiwiny w surowicy oznaczoną metodą ELISA (firma Fine Test).

Wyniki. Porównano biomarkery w badanych grupach pacjentów: XIAP: MTC (aktywna postać) vs. grupa kontrolna ($p=0,797$); surwiwinę: MTC (postać aktywna) vs. grupa kontrolna ($p=0,857$), XIAP: MTC (postać stabilna) vs. grupa kontrolna ($p=0,793$) oraz surwiwinę: MTC (postać stabilna) vs. grupa kontrolna ($p=0,844$).

W oparciu o krzywe ROC [AUC (95%CI)]: porównano badane biomarkery w grupie pacjentów z MTC (postać aktywna) vs. grupa osób zdrowych: XIAP 0,477 (0,296;0,657; $p=0,866$), surwiwina 0,483 (0,302;0,664; $p=0,951$); CT 0,940 (0,857;1,203; $p<0,001$); PCT 1,000 ($p<0,001$); CEA 0,855 (0,704;1,004; $p<0,001$).

Wnioski. Oznaczanie stężenia XIAP i surwiwiny w surowicy w diagnostyce MTC charakteryzuje się ograniczoną wartością diagnostyczną. Badanie wymaga kontynuacji na większej liczbie pacjentów z MTC.

Choroby Tarczycy

15. Śródoperacyjny system wykrywania autofluorescencji przytarczyc oparty na sondzie PTeye™ chroni więcej przytarczyc podczas całkowitego wycięcia tarczycy niż oczy chirurga

Marcin Barczyński

Mateusz Dworak, Karolina Krakowska, Katarzyna Kołodziejska, Aleksander Konturek

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wstęp. Jak pokazały wcześniejsze badania, wykrywanie autofluorescencji w bliskiej podczerwieni (NIRAF) ma potencjał w podniesieniu trafności śródoperacyjnej identyfikacji przytarczyc w trakcie operacji tarczycy. Jednak wartość dodana systemu detekcji optycznej przytarczyc opartej na sondzie laserowej (PTeye™) w porównaniu z wizualizacją przytarczyc oczami chirurga pozostaje wciąż kontrowersyjna w aspekcie klinicznym. Celem tego badania była ocena wpływu zastosowania PTeye™ w trakcie operacji całkowitego wycięcia tarczycy na liczbę śródoperacyjnie zidentyfikowanych i zachowanych in situ przytarczyc oraz minimalizację ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

Materiał i metody. Badanie retrospektywne, kohortowe. W oparciu o prowadzoną w rejestrze EURO-CRINE bazę danych pacjentów operowanych w klinice w okresie od grudnia 2023 r. do maja 2024 r. zidentyfikowano 532 pacjentów poddanych całkowitemu wycięciu tarczycy i spełniających kryteria włączenia do badania. W grupie badanej (SG, n=268) korzystano z PTeye™ do identyfikacji przytarczyc, natomiast w grupie kontrolnej (CG, n=264) nie stosowano metody NIRAF i identyfikacja przytarczyc opierała się wyłącznie na wizualizacji wzrokowej i doświadczeniu chirurga. Pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba zidentyfikowanych przytarczyc. Drugorzędowe punkty końcowe badania to: stężenie parathormonu (PTH) w surowicy w pierwszym dniu po operacji (POD1), liczba pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PTH w surowicy w POD1, liczba przytarczyc przypadkowo usuniętych / poddanych reimplantacji / zidentyfikowanych w materiale operacyjnym przez histopatologa oraz częstość występowania przejściowej i trwałej niedoczynności przytarczyc (po 6 miesiącach od operacji).

Wyniki. W porównaniu SG vs. CG zidentyfikowano średnio 3,5 vs. 2,4 PG ($p<0,01$). Stężenie PTH w surowicy po operacji wynosiło odpowiednio 24,5 vs. 21,7 pg/ml ($p=0,07$). Mniej pacjentów z SG miało nieoznaczalne stężenie PTH (3,7% vs. 8,3%, $p=0,034$). Częstość przejściowej niedoczynności przytarczyc była niższa w SG (21,3% vs. 4,5%, $p<0,001$), ale odsetek utrwalonej niedoczynności przytarczyc był porównywalny (0,4% vs.

1,1%, $p=0,33$).

Wnioski. Wykrywanie NIRAF za pomocą sondy PTeye™ ułatwia trafną identyfikację przytarczyc i ich zachowanie in situ, prowadząc do minimalizacji ryzyka wystąpienia przejściowej niedoczynności przytarczyc po operacjach całkowitego wycięcia tarczycy.

15. Intraoperative probe-based parathyroid autofluorescence detection system with PTeye™ preserves more parathyroids during total thyroidectomy than surgeon's naked eyes.

Marcin Barczynski

Mateusz Dworak, Karolina Krakowska, Katarzyna Kołodziejska, Aleksander Konturek

Department of Endocrine Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kraków

Background. Near infrared autofluorescence (NIRAF) detection has previously demonstrated potential for real-time parathyroid glands (PGs) identification. However, the clinical added value of a NIRAF probe-based detection system (PTeye™) remains unclear relative to a surgeon's own ability to identify and preserve PGs.

Method. A retrospective cohort study was conducted of 532 patients undergoing total thyroidectomy (TT) operated in a single institution. Patients in Study Group (SG) underwent TT with visual identification of PGs facilitated by use of PTeye™ (03/2024-05/2024, $n=268$), whereas patients in Control Group (CG) underwent TT with visual identification of PGs without PTeye™ (12/2023-02/2024, $n=264$). Data were collected prospectively and entered into the Eurocrine database. The primary outcome was number of identified PGs. The secondary outcomes were: PTH serum level on postoperative day 1 (POD1), number of patients with undetectable PTH serum level on POD1, number of inadvertently removed / autotransplanted / identified in the specimen PGs, prevalence of transient and permanent hypoparathyroidism (at 6 months postoperatively).

Results. Comparing SG vs CG: mean of 3.5 vs 2.4 PGs were identified ($p<0.01$), PTH serum level was 24.5 vs 21.7 pg/ml ($p=0.07$), number of patients with undetectable PTH serum level on POD1 was 10/268 (3.7%) vs 22/264 (8.3%) [$p=0.034$], prevalence of transient hypoparathyroidism was 57/268 (21.3%) vs 12/264 (4.5%) [$p<0.001$], and permanent 1/268 (0.4%) vs 3/264 (1.1%) [$p=0.33$], respectively.

Conclusion. Probe-based NIRAF detection with PTeye™ can be a valuable adjunct to intraoperative identification of PGs with clinical translation into improved functional preservation and minimized risk of at least transient postoperative hypoparathyroidism.

Choroby Tarczycy

16. Profil genetyczny niskozróżnicowanego raka tarczycy

Agnieszka Walczyk^{1,2}

Emilia Niedziela^{1,2}, Kinga Hińcza-Nowak³, Artur Kowalik^{3,4}, Stanisław Góźdź^{1,5}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

²Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce,

³Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce,

⁴Zakład Biologii Medycznej, Instytut Biologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

⁵Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce

Wstęp. Rak niskozróżnicowany tarczycy (ang.: poorly differentiated thyroid cancer; PDTC) jest rzadkim typem nowotworu wywodzącym się z komórki pęcherzykowej tarczycy, określonym wg klasyfikacji WHO z 2022 r. jako rak o wysokim stopniu złośliwości (ang.: high-grade non-anaplastic cell-follicular derived thyroid carcinoma; HGTC). Z uwagi na niską dojrzałość PDTC cechuje go gorsze rokowanie, stąd przedmiotem zainteresowania są profil genetyczny i możliwości terapii celowanych zależnych od charakterystyki molekularnej guza.

Materiał i metody. 39 przypadków PDTC, rozpoznanych między 2002 a 2023 r. Metoda analizy molekularnej: sekwencjonowanie nowej generacji (ang.: next generation sequencing; NGS) 50 genów w tkance guza.

Wyniki. W badanym materiale w 29 guzach zidentyfikowano patogenne zdarzenia molekularne, w pozostałych 10 nie ujawniono takich mutacji. Najczęściej identyfikowano (12/39; 30,7%), mutację w genach N-RAS, H-RAS, K-RAS, wśród których większość (11/12; 92%) stanowiły guzy z mutacją w eksonie 3, kodonie 61 (p.Q61R) genu N-RAS lub H-RAS. W siedmiu (18%) przypadkach stwierdzono mutację w genie PTEN; sześciu (15,4%) – mutację TP53; a w czterech (10,2%) – PIK3CA. Mutację w eksonie 15 genu BRAF stwierdzono w dwóch przypadkach (5,1%), ale nie były one zlokalizowane w kodonie 600. W pojedynczych przypadkach ujawniono mutacje w genach AKT1, STK11, CTNNB1, MLH-1, EGFR, SMARCB1, VHL, CDKN2A,

MET, IDH1, EZH1. W 12 (30,7%) guzach zidentyfikowano więcej niż jedno patogenne zdarzenie genetyczne.

Wnioski. PDTC jest guzem heterogenicznym molekularnie. Z uwagi na niejednorodność genetyczną diagnostyka molekularna metodami nowej generacji (NGS) może być przydatnym narzędziem w procesie kwalifikacji do leczenia celowanego molekularnie chorych na raka niskozróżnicowanego tarczycy.

Choroby Tarczycy

17. Ocena użyteczności klinicznej ultrasonografii wzmocnionej kontrastem (CEUS) w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych gruczołu tarczowego

Agnieszka Żyłka¹

Katarzyna Dobruch-Sobczak², Piotr Góralski¹, Jacek Gałczyński¹, Elwira Bakuła-Zalewska³,
Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa ,

²Zakład Radiologii II, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

³Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Ultrasonografia stanowi podstawowe narzędzie w diagnostyce zmian ogniskowych gruczołu tarczowego. Głównym ograniczeniem tej metody jest subiektywność oraz brak jednej cechy sonograficznej pozwalającej na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych. Ultrasonografia wzmocniona kontrastem (CEUS) jest metodą umożliwiającą dokładną ocenę perfuzji naczyniowej w obrębie zmiany ogniskowej tarczycy, z uwzględnieniem zarówno oceny cech jakościowych w czasie rzeczywistym, jak i parametrów ilościowych w analizie retrospektywnej.

Cel. Celem niniejszej pracy jest ocena użyteczności klinicznej badania CEUS w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych tarczycy.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 188 pacjentów powyżej 18. roku życia (155 kobiet i 33 mężczyzn) ze zmianą ogniskową tarczycy z wynikiem cytopatologicznym po biopsji cienkoigłowej odpowiadającym kategorii II-VI wg systemu Bethesda. Byli to pacjenci zakwalifikowani do leczenia operacyjnego w Klinice Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie. U wszystkich pacjentów w okresie przedoperacyjnym wykonano badanie CEUS z podaniem dożylnym środka kontrastowego SonoVue o objętości 1,5 ml. Następnie dokonano analizy 15 cech jakościowych wzorców wzmocnienia kontrastowego badanej zmiany, wyniki poddano analizie statystycznej w korelacji z cechami badania B-mode oraz wynikami histopatologicznymi.

Wyniki. Na podstawie badania histopatologicznego wykazano 123 przypadki raka tarczycy (100 kobiet, 23 mężczyzn; średni wiek $46,5 \pm 13,9$ lat) oraz 65 zmian łagodnych (55 kobiet, 10 mężczyzn; średni wiek $49,8 \pm 13,5$ lat). Porównano wyniki badania CEUS w obu grupach, wykazując dominujące cechy zmian złośliwych takie jak wzmocnienie kontrastu nieintensywne ($n=44$ vs. $n=11$, $p<0,001$) oraz niejednorodne ($n=101$ vs. 40 , $p=0,003$), z powolną fazą napływu ($n=40$ vs. $n=10$, $p=0,018$). Natomiast cechy takie jak: intensywne wzmocnienie kontrastu ($n=36$ vs. $n=33$, $p<0,002$), szybka faza napływu ($n=26$ vs. $n=29$, $p=0,029$), powolna faza wypłukiwania ($n=19$ vs. $n=12$, $p=0,001$) oraz wzmocnienie typu ring ($n=11$ vs. $n=5$, $p=0,006$) uznano za predyktory zmian łagodnych. W analizie regresji wieloczynnikowej odnotowano dwie istotne kombinacje cech badania B-mode oraz CEUS: hipoechogeniczność w połączeniu z niejednorodnym wzmocnieniem kontrastu wskazujące na trzykrotnie wyższe ryzyko raka tarczycy ($OR=3,36$, $95\%CI$ [$1,49$; $7,73$], $p=0,004$), natomiast nierówne brzegi oraz nieintensywne lub porównywalne z otaczającym mięszem tarczycy wzmocnienie kontrastowe wiąże się z czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zmiany złośliwej ($OR=4,03$, $95\% CI$ [$1,67$; $10,18$], $p=0,002$).

Wnioski. Wstępne wyniki wskazują, iż CEUS jest użytecznym narzędziem diagnostycznym w ocenie ryzyka złośliwości zmian ogniskowych gruczołu tarczowego. Połączenie jakościowych parametrów wzmocnienia kontrastowego z cechami ultrasonograficznymi w badaniu B-mode istotnie zwiększa przydatność tej metody w przedoperacyjnej detekcji raka tarczycy.

Choroby Tarczycy

18. Wykorzystanie dwuenergetycznej tomografii komputerowej (DECT) w diagnostyce przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy

Adam Daniel Durma

Marek Saracyn, Arkadiusz Zegadło, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Zróżnicowany rak tarczycy (ZRT) jest najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem endokrynnym. W Polsce co roku rozpoznaje się ponad 4000 nowych przypadków. W leczeniu ZRT stosuje się wycięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi i uzupełniające leczenie radiojodem. Przerzuty raka rozpoznaje się przy użyciu USG, scyntygrafii, [18F]FDG PET/CT oraz tomografii z kontrastem. Użycie jodowych środków kontrastowych może jednak opóźnić uzupełniające leczenie radiojodem. Dwuenergetyczna tomografia komputerowa (DECT) jest nowoczesnym wariantem tomografii komputerowej, pozwalającym na wyliczenie stężenia endogennego jodu w tkankach (bez podawania jodowych środków kontrastujących).

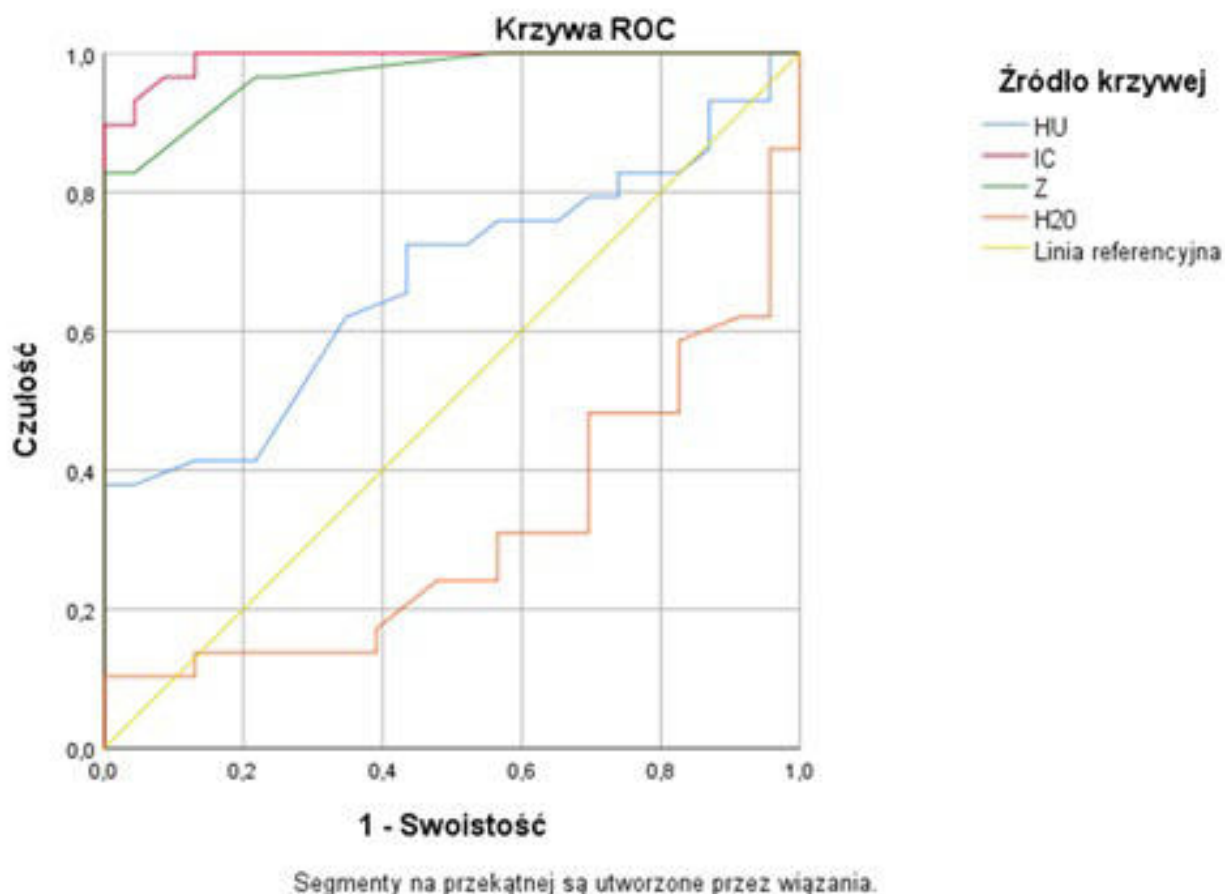
Cel badania. Ze względu na fakt, iż przerzuty ZRT mogą gromadzić jod podobnie jak zmiana pierwotna lub prawidłowe tyreocyty, podjęto próbę wykorzystania badania DECT w diagnostyce przerzutów ZRT.

Materiał i metody. Do prospektywnego badania włączono 37 chorych po zabiegu całkowitego usunięcia tarczycy z powodu ZRT, u których stwierdzono obecność zmian ogniskowych podejrzanych o przerzuty. Pacjenci zostali poddani badaniu DECT po co najmniej 6 miesiącach od ostatniego podania radiojodu lub jodowych środków kontrastujących (JŚK). U chorych oceniono łącznie 80 zmian. Poza parametrami DECT wykonano laboratoryjną ocenę markerów ZRT.

Wyniki. U 83,8% (31/37) chorych badanie DECT potwierdziło wzmożoną akumulację jodu endogennego w ocenianych zmianach (scyntygrafia była dodatnia tylko u 16,7% chorych (6/36). U 93,5% (29/31) chorych, u których badanie DECT było dodatnie, potwierdzono histopatologicznie przerzuty ZRT (1 chora została zdyskwalifikowana z operacji, poddano ją leczeniu radiojodem i potwierdzono akumulację radioaktywnego jodu w scyntygrafii; drugi chory pozostaje w obserwacji klinicznej). Czułość badania wyniosła 93,5%, swoistość 100%, wartość predykcyjna dodatnia 100%, wartość predykcyjna ujemna 71,4%, a dokładność

94,4%. Dla oceny poszczególnych zmian/węzłów pole pod krzywą (AUC) dla stężenia jodu (IC) wyniosło 0,992. W analizie krzywej ROC dla punktu odcięcia stężenia endogennego jodu >250 ug/cm³ czułość badań wynosi 96,6%, przy swoistości 87,0%.

Wnioski. DECT jest użyteczna w diagnostyce przerzutów ZRT. Metoda ta charakteryzuje się dużą czułością i swoistością, która pozwala na rozpoznanie przerzutów w podejrzanym węzłach chłonnych czy zmianach ogniskowych w płucach. Należy zwrócić szczególną uwagę na brak użycia JŚK w trakcie badania, co nie opóźnia ewentualnego leczenia uzupełniającego radiojodem.



Choroby Tarczycy

19. Przeżycie chorych z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego tarczycy w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Agnieszka Walczyk^{1,2}

Emilia Niedziela^{1,2}, Iwona Pałyga^{1,2}, Danuta Gąsior-Perczak^{1,2}, Stanisław Góźdź^{1,3}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

²Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce,

³Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce

Wstęp. Rak niskozróżnicowany tarczycy (ang.: poorly differentiated thyroid cancer; PDTC) jest rzadkim typem nowotworu, który cechuje wysoki stopień złośliwości skutkujący większą agresywnością guza w porównaniu do raka dobrze zróżnicowanego tarczycy (well-differentiated thyroid cancer; WDTC). Obowiązująca od 2018 r. ósma edycja klasyfikacji nowotworów złośliwych według stopnia zaawansowania TNM (ang.: T-tumor, N-node, M-metastases) zoptymalizowała prognozowanie ryzyka zgonu z powodu raka zróżnicowanego tarczycy w zależności od stopnia zaawansowania choroby na etapie rozpoznania, ale nie uwzględniła różnic w przebiegu klinicznym WDTC i PDTC. Według zaktualizowanej klasyfikacji 98–100% chorych na raka zróżnicowanego tarczycy przeżyje 10 lat, jeśli chorobę rozpoznano w stopniu I zaawansowania oraz około 85–95% – jeśli w stopniu II. Rozpoznanie choroby zaawansowanej w stopniu IV nadal daje szansę przeżyć ponad 10 lat prawie połowie chorych. Przeżycie chorych na PDTC jest wciąż szacowane zgodnie z kryteriami przyjętymi dla raka zróżnicowanego tarczycy. Jednak wiele danych wskazuje, że ta grupa chorych jest zagrożona krótszym przeżyciem, również w niższych stopniach zaawansowania choroby.

Materiał i metody. Analiza retrospektywna stopnia zaawansowania choroby zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji TNM oraz przeżycia zależnego od choroby (ang.: disease-specific survival; DSS) u 53 chorych na raka niskozróżnicowanego tarczycy rozpoznanego w okresie 2000–2019, będących w leczeniu i obserwacji w jednym ośrodku do 31 grudnia 2024 r.

Wyniki. W badanej grupie PDTC rozpoznano chorobę w I stopniu zaawansowania u 21 (39,6%) chorych, w II stopniu u 22 (41,5%), a u 10 – w stopniu III-IV (18,9%). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 94 miesiące (przedział: 1–261 mies.) 5-letnie i 10-letnie przeżycie zależne od choroby wynosiło odpowiednio: 67,9% oraz 60,4%. W okresie pierwszego roku od rozpoznania zmarło ośmiu chorych z powodu raka,

co skutkowało obniżeniem przeżycia rocznego do 84,9%. W I stopniu zaawansowania przeżycie zależne od choroby było podobne i wynosiło 95,2% zarówno dla przeżycia 5-, jak i 10-letniego, w II stopniu – DSS 5-,10-letnie wynosiło odpowiednio: 68,2% oraz 54,5%, a w stopniach III–IV odpowiednio: 10% i 0%.

Wnioski. PDTC jest rakiem tarczycy o gorszym rokowaniu wynikającym z wysokiego stopnia złośliwości guza. Prognozowanie wieloletniego przeżycia zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji TNM dla raka zróżnicowanego tarczycy w zależności od stopnia zaawansowania choroby może być jednak nieadekwatnie optymistyczne w grupie chorych z rozpoznaniem PDTC. Niewykluczone, że utworzenie odrębnej klasyfikacji realniej szacującej przeżycie chorych na raka niskozróżnicowanego tarczycy powinno być uwzględnione w kolejnej edycji systemu stopniowania zaawansowania choroby wg TNM.

Choroby Tarczycy

20. Leczenie celowane molekularnie raka rdzeniastego tarczycy z mutacją RET selektywnym inhibitorem antyRET

Dominika Kochan-Olszewska¹

Agnieszka Walczyk^{1,2}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, ,

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce

Wstęp. Rak rdzeniasty tarczycy (MTC) stanowi 5–10% wszystkich przypadków raka tarczycy. Germinalne mutacje w onkogenie RET występują w 20–25% przypadków, a mutacje somatyczne aż w 75% wszystkich przypadków. Inhibitory multikinaz tyrozynowych od lat są stosowane w leczeniu zaawansowanych, progresywnych przypadków choroby, natomiast nową opcją terapeutyczną są selektywne inhibitory kinazy RET.

Cel. Celem pracy jest retrospektywna analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa selperkatynibu w leczeniu chorych z zaawansowanym MTC z mutacją RET prowadzonym w naszym ośrodku.

Opis przypadku. Analizie poddano dokumentację medyczną wszystkich czterech pacjentów z rozpoznaniem rakiem rdzeniastym tarczycy, u których prowadzona jest terapia selperkatynibem. U 3 pacjentów występowała mutacja somatyczna RET Met918Thyr, u 1 pacjenta germinalna mutacja proto-onkogeny RET Thyr791Phe. Zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania: T2mN1bR0M1 (choroba przetrwała strukturalnie z przerzutami do kości, wątroby i płuc), T3aN1bMxR1 (M1 – przerzuty do płuc, węzłów chłonnych śródpiersia po 2 miesiącach od operacji), pT2N1bM0 (M1 – ogniska meta w wątrobie po 4 miesiącach od operacji), pT1aN1b (ilościowo: N2 – wg ATA), M0 (M1 – przerzuty do wątroby po 12 latach od operacji). Od operacji usunięcia tarczycy do początku leczenia selperkatynibem minęło u naszych pacjentów odpowiednio: 5 miesięcy, 8 miesięcy, 5 lat, 12 lat. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem u wszystkich pacjentów odnotowano gwałtowne narastanie stężenia kalcytoniny, czas podwajania stężenia kalcytoniny wynosił odpowiednio: 4 miesiące, 7 miesięcy, 3 miesiące, 7 miesięcy. U wszystkich chorych wystąpiła biochemiczna odpowiedź na leczenie widoczna w postaci szybkiego obniżenia stężenia kalcytoniny. Po 21 dniach leczenia doszło do obniżenia stężenia kalcytoniny odpowiednio o 99,25%, 94,91%, 97,46%, 91,78%. Odpowiedź strukturalną na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Zmiany przerzutowe w płucach oceniano metodą tomografii komputerowej (TK) natomiast zmiany w wątrobie

metodą rezonansu magnetycznego (MR). U pierwszego pacjenta stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR, Complete Response) w oparciu o wynik TK klatki piersiowej i stabilizację choroby (SD, Stable Disease) w badaniu MR wątroby. U drugiego pacjenta stwierdzono stabilizację choroby (SD) na podstawie wyniku badania TK klatki piersiowej i całkowitą odpowiedź na podstawie RM wątroby. U trzeciego pacjenta stwierdzono częściową odpowiedź (Partial Response, PR) w oparciu o wynik MR wątroby. U czwartego pacjenta odnotowano stabilizację choroby (SD) w oparciu o wynik MR wątroby oraz całkowitą odpowiedź (CR) na podstawie badania TK klatki piersiowej. Czas obserwacji wynosił od 13 do 45 miesięcy. Odpowiedź na leczenie trwa u pierwszego pacjenta 14 miesięcy, u drugiego 27 miesięcy, u trzeciego 12 miesięcy, u czwartego 45 miesięcy. Działania niepożądane, które pojawiły się u pacjentów: pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego krwi wymagające modyfikacji leczenia, zapalenie płuc, suchość w jamie ustnej oraz zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych. W żadnym przypadku nie było konieczności zmniejszenia dawki czy przerwania leczenia. Żaden z pacjentów nie doświadczył progresji choroby od czasu rozpoczęcia leczenia antyRET.

Wnioski. Terapia selperkatynibem zaawansowanego, progresywnego MTC z mutacją w onkogenie RET jest wysoce skuteczna i bezpieczna. Selektywne inhibitory antyRET powinny być lekiem pierwszego wyboru dla tej grupy chorych.

Choroby Tarczycy

21. Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów z guzkami tarczycy IV kategorii cytologicznej wg klasyfikacji Bethesda

Piotr Wiśniewski^{1,2}

Ewa Zalewska², Małgorzata Struk-Panfil², Renata Świątkowska-Stodulska^{1,2}

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, ²Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

Wstęp. Trudność w rozróżnieniu zmian łagodnych i złośliwych w guzkach tarczycy IV kategorii według systemu Bethesda (dalej: B-IV) pozostaje aktualnym problemem klinicznym, istotnie wpływającym na decyzje terapeutyczne. Potwierdzenie lub wykluczenie nowotworu złośliwego w tej grupie wymaga badania histopatologicznego całego guzka, co wiąże się z koniecznością zabiegu operacyjnego i ryzykiem związanych z nim powikłań. W grupie zoperowanych pacjentów częstość występowania raka okazuje się jednak relatywnie niska, ok. 20–30%. Alternatywą jest monitorowanie podejrzanego guzka i przeprowadzenie zabiegu w przypadku pojawienia niepokojących zmian w obrazie radiologicznym lub klinicznym. Nadal jednak nie wiadomo, jakie są następstwa kliniczne długoterminowej obserwacji oraz co powinno być sygnałem do zmiany strategii na operacyjną. Jednym z potencjalnych sygnałów mógłby być wzrost rozmiarów guzka.

Cel. Celem pracy była analiza przebiegu klinicznego B-IV w długoterminowej obserwacji oraz ocena potencjalnych czynników związanych z ich progresją i ryzykiem złośliwości.

Materiał i metody. Retrospektywnie przeanalizowano dane pacjentów z jednego ośrodka. Zidentyfikowano osoby, które spełniały następujące kryteria włączenia: 1) odnotowane w dokumentacji rozpoznanie B-IV, 2) dostępna dokumentacja pozwalająca na analizę co najmniej dwuletniego okresu obserwacji danego guzka. Progresję definiowano jako wzrost objętości guzka o ponad 50% względem wartości początkowej, zgodnie z rekomendacjami ATA. Za wystąpienie nowotworu złośliwego przyjęto jego histopatologiczne rozpoznanie, wykluczając NIFTP oraz guzy o granicznej złośliwości.

Wyniki. W dokumentacji medycznej z lat 2010–2025 zidentyfikowano i zakwalifikowano do analiz 180 osób w wieku 25–85 lat (śr. 54,8), z których 87% stanowiły kobiety. Odstęp pomiędzy pierwszym a ostatnim badaniem USG wynosił 2–23 lata, mediana 4 lata. Guzki B-IV miały wyjściowo wielkość od 3 do 33 mm,

mediana 7 mm. U 21% współistniała autoimmunologiczna choroba tarczycy (AITD), u 24% zmiana B-IV miała charakter oksyfilny. Progresję wielkości (>50% wzrost objętości) stwierdzono u 89 osób (49%), mediana przyrostu wyniosła 129%, IQR: 80%–231%. W regresji logistycznej nie wykazano istotnych zależności pomiędzy progresją a wiekiem, płcią, wyjściową objętością guzka, charakterem oksyfilnym ani AITD. Histopatologiczne rozpoznanie uzyskano u 35 pacjentów (19%): 21 z progresją oraz 14 bez progresji. Nowotwór złośliwy stwierdzono u 5/21 osób z progresją (24%) oraz 1/14 osób bez progresji (7%). Choć odsetek raka był wyższy w grupie z progresją, różnica nie była istotna statystycznie (OR=4,1, 95% CI: 0,4–39,3). Wzrost objętości guzka o >129% (powyżej mediany) także nie wiązał się z częstszym występowaniem złośliwości (OR=1,2, 95% CI: 0,2–7,1).

Wnioski. Progresja wielkości guzków B-IV w długoterminowej obserwacji występuje u około połowy pacjentów. Ocenione przez nas cechy kliniczne najpewniej nie są istotnymi predyktorami wystąpienia progresji guzka. Dane sugerują potencjalny związek między progresją guzka a wyższym ryzykiem złośliwości, jednak konieczne są dalsze badania w większych grupach.

Choroby Tarczycy

22. Leczenie jodem radioaktywnym nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa u dzieci i młodzieży – analiza wskazań i skuteczności terapii w 20-letnim doświadczeniu ośrodka

Aleksandra Król

Ewa Paliczka-Cieślík, Kornelia Hasse-Lazar, Aleksandra Ledwon, Barbara Michalik, Aleksandra Kropińska, Daria Handkiewicz-Junak

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy oddział w Gliwicach, Gliwice

Wstęp. Choroba Gravesa i Basedowa (GB) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy (NT). Przebieg kliniczny u dzieci i młodzieży różni się istotnie w stosunku do przebiegu u osób dorosłych niższym odsetkiem remisji, większą liczbą działań niepożądanych leków oraz wpływem leczenia na rozwój i dojrzewanie. Większość chorych w tej grupie wiekowej wymaga leczenia radykalnego – całkowitej tyroidektomii lub terapii jodem radioaktywnym (^{131}I). Zgodnie z wytycznymi ATA dzieci z NT poniżej 5 r.ż. nie powinny być poddawane terapii ^{131}I , w grupie 5–10 r.ż. należy stosować aktywność do 10 mCi. Celem leczenia u dzieci jest ablacja tarczycy.

Metoda i cel badania. Przedstawiono analizę pacjentów do 19 r.ż leczonych ^{131}I z powodu NT w przebiegu choroby GB w latach 2001–2023, w tym wskazań do terapii oraz skuteczności leczenia.

Wyniki. W analizowanej grupie 104 chorych w wieku 5–19 lat dominowały dziewczęta (K77/ M27), w tym 35 dzieci nie przekroczyło 15 r.ż. Powodem skierowania do leczenia ^{131}I były: nietolerancja tyreostatyków (uczulenie, leukopenia, małopłytkowość, hepatotoksyczność, zapalenie stawów – 15/104), chwiejna i nasilona NT (13/104), choroby współistniejące (cukrzyca t.l, astma, padaczka, zespół nerczycowy, wada serca, zapalenie wątroby, trisomia 21, choroba Kawasaki – 20/104) oraz przetrwała nadczynność definiowana jako brak remisji po 2 latach leczenia farmakologicznego lub nawrotowa NT (77/104). U części pacjentów występowało więcej niż jedno wskazanie do leczenia. Dwoje dzieci przebyło wcześniej operację tarczycy, u 6 wykonano przed leczeniem biopsję zmian guzkowych. Aktywność terapeutyczną ^{131}I obliczano indywidualnie dla każdego dziecka wg wzoru Marinello, z uwzględnieniem objętości tarczycy ocenianej USG, jodochwytności i docelowej dawki pochłoniętej 200–300Gy w celu uzyskania ablacji. Leczenie tyreostatyczne odstawiano tydzień przed podaniem izotopu. U 7 pacjentów zastosowano osłonę

glikokortykosteroidową z uwagi na towarzyszącą orbitopatię. Mediana czasu obserwacji w analizowanej grupie wyniosła 17 miesięcy, nie obserwowano powikłań terapii, w tym zaostrzenia objawów ocznych. Pojedynczą aktywność zastosowano u 92/104 leczonych, wśród dzieci do 15 r.ż u 34/35. Podania drugiej aktywności wymagało 12/104 pacjentów, leczenie zastosowano po 12–24 miesiącach. Ostatecznie wyleczono z nadczynności całą grupę, uzyskując u większości niedoczynność tarczycy (eutyreozę w trakcie ostatniej kontroli u 4 dzieci).

Wnioski. 1. Główne wskazania do terapii ^{131}I u dzieci i młodzieży stanowią powikłania farmakoterapii, choroby współistniejące, nasilona NT, brak uzyskania remisji po minimum 2 latach leczenia lub kolejny nawrót choroby. 2. Terapia ^{131}I z zastosowaniem indywidualnie obliczonej aktywności izotopu prowadzi do wyleczenia przy jednorazowym podaniu u 90% pacjentów do 19 r.ż., bez istotnych powikłań. 3. Terapia izotopowa jest leczeniem z wyboru w grupie dzieci z chorobami współistniejącymi, nietolerancją leków i chwiejnym przebiegiem nadczynności tarczycy.

Choroby Tarczycy

23. Analiza czasu wystąpienia oraz lokalizacji przerzutów odległych u chorych z rakiem pęcherzykowym tarczycy w grupie 3285 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy

Tomasz Trybek¹

Agnieszka Walczyk^{1,2}, Iwona Pałyga^{1,2}, Stanisław Góźdź^{2,3}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce,

²Collegium Medicum Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

³Klinika Onkologii Klinicznej Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce

Wstęp. Rak pęcherzykowy tarczycy wykazuje zdolność przerzutowania odległego drogą naczyń krwionośnych.

Cel. Celem pracy była analiza czasu wystąpienia oraz lokalizacji przerzutów odległych u chorych z rakiem pęcherzykowym tarczycy.

Materiał i metodyka. Badaniem objęto grupę 3285 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy leczonych w jednym ośrodku w latach 2001–2022. Poddano analizie dokumentację medyczną wszystkich chorych, wyłoniono z badanej grupy chorych z rakiem pęcherzykowym, przeanalizowano przebieg choroby z uwzględnieniem czasu wystąpienia przerzutów odległych i ich lokalizacji.

Wyniki. W badanej grupie rozpoznano raka pęcherzykowego tarczycy u 204/3285 (6,2%) chorych, w tym u 28/204 (14%) chorych stwierdzono przerzuty odległe. U 14 (50%) pacjentów rozpoznano przerzuty do kości, u 5 (17,8%) do płuc, u 8 (28,6%) chorych jednocześnie do płuc i kości i u 1 (3,6%) chorej – do płuc i nerki. U 27 (96,4%) osób przerzuty odległe stwierdzono już w momencie rozpoznania choroby tarczycy, natomiast u jednej osoby przerzuty rozpoznano po 10 latach od leczenia skojarzonego – operacyjnego i 131I, po okresie bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie pierwotne.

Wnioski. Przerzuty odległe u chorych z rakiem pęcherzykowym tarczycy, najczęściej występują w kościach i płucach i zwykle są rozpoznane już na początku choroby. Późne pojawienie się przerzutów, po okresie odpowiedzi bardzo dobrej na leczenie, jest zjawiskiem niezwykle rzadkim (w naszym materiale jeden przypadek – przerzut raka pęcherzykowego tarczycy do nerki i płuc).

Choroby Tarczycy

24. Zastosowanie tocilizumabu w leczeniu orbitopatii tarczycowej odpornej na leczenie glikokortykosteroidami – analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa

Joanna Rymuza¹

Aleksander Kuś¹, Dorota Białas-Niedziela², Monika Turczyńska², Dariusz Kęcik², Tomasz Bednarczuk¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa,

²Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Wprowadzenie. Orbitopatia tarczycowa (GO) wciąż stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Gravesa (EUGOGO) leczeniem pierwszego rzutu pozostaje dożylna terapia metyloprednizolonem. Pomimo stosowania zalecanej terapii u około 40–60% pacjentów nie uzyskuje się zadowalającej odpowiedzi klinicznej. W takich przypadkach wskazane jest rozważenie terapii drugiego rzutu. Jedną z rekomendowanych opcji jest tocilizumab (TCZ), ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi interleukiny 6 (IL-6).

Cel. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia TCZ zastosowanego u pacjentów z GO oporną na terapię glikokortykosteroidami (GCS).

Metody. Obecnie w naszym ośrodku prowadzimy prospektywne, obserwacyjne badanie obejmujące pacjentów leczonych TCZ z GO oporną na terapię GCS. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie wyników leczenia pierwszych 32 pacjentów z okresem 24-tygodniowej obserwacji włączonych do badania w latach 2021–2024. Wszyscy chorzy zostali wcześniej poddani terapii wysokimi dawkami GCS, która okazała się nieskuteczna lub w krótkim czasie doszło do nawrotu objawów. TCZ podawano w schemacie 4 wlewów co miesiąc w dawce 8 mg/kg. Pierwszorzędowym celem badania było porównanie zmiany wskaźnika composite ophthalmic score oraz jakości życia (GO-QoL) przed leczeniem i po nim. Odpowiedź na leczenie była uznawana za pozytywną w przypadku poprawy ≥ 2 parametrów w jednym oku, bez pogorszenia w drugim: a. redukcji szerokości szpary powiekowej o ≥ 2 mm, b. zmniejszenia o ≥ 2 punkty w 7-punktowej skali CAS, c. zmniejszenia wytrzeszczu o ≥ 2 mm, d. poprawy ruchomości oczu o ≥ 1 stopień w skali Gormana. Drugorzędowe wyniki obejmowały: osiągnięcie inaktywacji procesu zapalnego, poprawę objawów zapalenia tkanek miękkich.

Wyniki. Do badania włączono 32 pacjentów z GO oporną na terapię GCS (22 kobiety, średni wiek 52 lata, średni czas trwania GO 16 miesięcy). Zaobserwowano poprawę wskaźnika composite score u 66% (21/32) pacjentów. U 66% pacjentów odnotowano poprawę o ≥ 6 punktów w kwestionariuszu oceniającym jakość życia GO-QoL. Stwierdzono: poprawę CAS o ≥ 2 punkty u 72% pacjentów, zmniejszenie wytrzeszczu o ≥ 2 mm u 50% (średnia zmiana wytrzeszczu wynosiła 2 mm), zmniejszenie szerokości szpary powiekowej o ≥ 2 mm u 38%. U 22% chorych odnotowano poprawę w zakresie diplopii w skali Gormana. Działania niepożądane odnotowane w trakcie leczenia miały w zdecydowanej większości przypadków charakter łagodny. U jednego pacjenta wystąpił epizod niestabilnej dławicy piersiowej, zaklasyfikowany jako stopień 3 według skali CTCAE v5.0. W okresie obserwacji nie stwierdzono przypadków neuropatii nerwów wzrokowych ani nawrotu objawów aktywnej GO.

Wnioski. Uzyskane wyniki potwierdzają, że TCZ stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z aktywną GO oporną na leczenie GCS. Terapia z zastosowaniem TCZ prowadziła do istotnego zmniejszenia nasilenia objawów ocznych. W świetle uzyskanych wyników TCZ powinien być rozważany jako obiecująca i bezpieczna alternatywa w leczeniu pacjentów z aktywną GO oporną na standardową terapię GCS.

Choroby Tarczycy

25. Nielosowa inaktywacja chromosomu X u pacjentek z chorobą Hashimoto

Igor Syrenicz¹

Jakub Pobłocki¹, Izabela Uzar², Bogusław Czerny², Anelli Syrenicz¹, Agnieszka Boroń³,
Andrzej Ciechanowicz³

¹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin,

²Zakład Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin,

³Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin

Wstęp i cel badania. Choroba Hashimoto to przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy opisane po raz pierwszy jako „wole limfocytowe” w 1912 r. przez Hakaru Hashimoto. Zapadalność na chorobę Hashimoto wynosi ok. 1/1000 osób, z tym że u kobiet choroba ta występuje nawet 9–10 razy częściej niż u mężczyzn. Wyniki wiarygodnych badań wskazują, że w patogenezie choroby Hashimoto istotną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna, w tym zaburzenia w inaktywacji chromosomu X (XCI, ang. X-chromosome inactivation). Inaktywacja chromosomu X polega na losowym wyciszeniu, poprzez metylację DNA, jednego z pary chromosomów X u kobiety, co skutkuje tym, że w połowie jej komórek nieaktywny jest matczyzny chromosom X, a w pozostałych 50% jej komórek nieaktywny jest z kolei chromosom X odziedziczony od ojca. Nielosowa XCI jest dość powszechna, a dodatkowo jej częstość zwiększa się wraz z wiekiem kobiet. Stąd też celem naszej pracy była ocena związku nielosowej inaktywacji chromosomu X z wybranymi cechami klinicznymi choroby Hashimoto u pacjentek z tym rozpoznaniem.

Materiał i metody. Analizę nielosowej inaktywacji chromosomu X wykonano u 92 pacjentek (w wieku od 18 do 54 lat) z rozpoznaniem choroby Hashimoto. Z dokumentacji medycznej tych chorych uzyskano następujące dane: wiek przy rozpoznaniu, wskaźnik masy ciała przy rozpoznaniu, stężenia przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO), przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-TG), tyreotropiny (TSH), wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3). XCI została określona metodą HUMARA w próbkach genomowego DNA z leukocytów krwi obwodowej tych pacjentek. Podstawą tej metody jest trawienie próbek genomowego DNA enzymami restrykcyjnymi wrażliwymi na metylację (HpaII i HhaI), a następnie ich amplifikacja w łańcuchowej reakcji polimerazy ze starterami flankującymi region polimorfizmu liczby powtórzeń trójnukleotydowych CAG genu AR kodującego receptor androgenowy i rozdział uzyskanych

amplikonów w elektroforezie kapilarnej. Jako próg niełosowej XCI przyjęto $\geq 80\%$.

Wyniki. U 15 spośród 92 badanych kobiet stwierdzono homozygotyczny genotyp polimorfizmu AR (taka sama liczba powtórzeń CAG w obu allelach AR) i pacjentki te zostały wyłączone z dalszej analizy. Wśród pozostałych 77 kobiet u 22 (28,6%) stwierdzono niełosową inaktywację chromosomu X, z tym że u 12 z nich w $\geq 80\%$ komórek był aktywny chromosom X z allelem genu AR o większej liczbie powtórzeń CAG, a u 10 z allelem o mniejszej liczbie powtórzeń. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z losową i niełosową XCI w zakresie wszystkich analizowanych parametrów klinicznych.

Wnioski. Wyniki naszych wstępnych badań sugerują, że niełosowa inaktywacja chromosomu X dotyczy co najmniej jednej czwartej kobiet z chorobą Hashimoto i nie ma związku z przebiegiem klinicznym choroby.

Choroby Tarczycy

26. Wybrane zaburzenia metaboliczne oraz hematologiczne u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy (AITD) – w oparciu o wyniki badań własnych

Ewa Tywanek¹

Joanna Świrski¹, Agnieszka Zwolak^{1,2}, Krzysztof Giannopoulos³

¹Oddział Endokrynologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie, Lublin,

²Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin,

³Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin

Wstęp. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy (AITD) są najczęściej diagnozowaną narządowo swoistą grupą chorób z autoagresji, stanowią również główną przyczynę niedoczynności gruczołu wśród populacji zamieszkujących obszary o adekwatnym zaopatrzeniu w jod. Czynnościowa dysfunkcja tarczycy, jak również sama autoimmunizacja ukierunkowana na gruczoł, wywierają znaczący wpływ na metaboliczną i hematologiczną homeostazę organizmu.

Cel badania. Często nieoptymalne samopoczucie pacjentów z AITD, mimo potwierdzenia biochemicznej eutyreozy, skłoniło zespół badawczy do poszukiwania potencjalnie współistniejących z AITD zaburzeń metabolicznych i hematologicznych.

Materiał i metody. Badaniem objęto 106 osób: 67 pacjentów z AITD oraz 29 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Wśród uczestników badania dokonano oceny wskaźników charakteryzujących tyreologiczną funkcję ustroju oraz przeprowadzono ocenę wyrównania metabolicznego ustroju w oparciu o trzy grupy parametrów (antropometryczne, biochemiczno-metaboliczne oraz biochemiczne oceniające zaopatrzenie organizmu w wybrane pierwiastki i witaminy), dokonano również analizy wybranych parametrów hematologicznych.

Wyniki. Analiza parametrów metabolicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną ($p > 0,05$). Wśród uczestników grupy badanej odnotowano (wybrane): istotnie wyższe miana przeciwciał aTG i aTPO w grupie osób z prawidłową masą ciała wobec chorych z otyłością; istotnie wyższe miana przeciwciał aTG u osób z niedoborem magnezu; niższe stężenie kwasu foliowego u osób z podwyższonym mianem aTG; podwyższone stężenie TSH wiązało się z wyższym poziomem

homocysteiny, a niższym żelaza i wit. B12. Chorzy leczeni L-tyroksyną cechowali się mniejszymi masą ciała i obwodem talii oraz niższymi BMI, WHR, WHtR i glikemią ($p < 0,05$). Analiza statystyczna wykazała ujemne korelacje w parach: fT4 i BMI/WHtR, fT3 i cholesterol całkowity/LDL, aTG i cholesterol całkowity/LDL, TSH i żelazo, fT3 i magnez, +aTG i kwas foliowy/magnez, terapia T4 i BMI/obwód talii/WHR/WHtR, a dodatkowo: TSH i >obwód talii, aTPO i przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a ($p < 0,05$). Spośród ocenianych parametrów morfologicznych odsetek limfocytów był znacząco niższy, a wskaźniki RDW-SD oraz PLR, RLR i MLR znacząco wyższe w populacji badanej w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,05$). W populacji z AITD: stężenia fT3 były niższe w grupie osób z podwyższonymi parametrami MCH i MCV; badani z obecnością przeciwciał aTPO osiągnęli wyższe wartości MCH i MCV ($p < 0,05$). Dodatkowo wykazano między stężeniem fT3 w relacji do RBC, Hgb i HCT. Ujemne zależności opisano dla par: dawka stosowanej L-tyroksyny i RBC/Hgb, czas trwania choroby i Hgb ($p < 0,05$).

Wnioski. Wśród pacjentów z AITD stwierdzono szereg zależności i korelacji między wyrównaniem tyreologicznym ustroju a parametrami metabolicznymi i hematologicznymi. Wyniki badania mogą stanowić punkt wyjścia do rozważań i owocnej debaty nad zasadnością szerszej diagnostyki metabolicznej, biochemicznej i hematologicznej wśród pacjentów z AITD, a tym samym w perspektywie przyczynić się do poprawy efektywności terapii chorych.

Choroby Tarczycy

27. Zależność między poziomem selenu, mianem przeciwciał TRAb i objętością tarczycy u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa i wolem guzkowym – badanie przekrojowe

Krzysztof Wróblewski¹

Jakub Szczot¹, Konrad Dendys¹, Marcin Dereziński¹, Karolina Skulimowska¹, Karolina Łuczak¹, Sabina Przygodzka¹, Miłosz Mandryk¹, Konrad Szydło¹, Klaudia Żurowska¹, Tomasz Tomkalski^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu, Wrocław

²Politechnika Wrocławska, Wrocław

Od wielu lat badacze wykazują zainteresowanie wpływem selenu na występowanie i przebieg chorób tarczycy. Ten mikroelement, wchodząc w skład trzech rodzin enzymów – peroksydaz glutationowych, dejodynaz jodotyroninowych oraz reduktaz tioredoksynowych, odgrywa istotną rolę w ochronie lipoprotein przed stresem oksydacyjnym, w mechanizmach syntezy i naprawy DNA, konwersji hormonów tarczycy w tkankach docelowych oraz w regulacji funkcji immunologicznych. Głównym źródłem selenu dla człowieka jest dieta, a jego zawartość w żywności zależy od warunków geograficznych i środowiskowych. Zakresy referencyjne stężenia selenu w surowicy różnią się w zależności od źródła. Human Biomonitoring Commission rekomenduje wartości 50–120 µg/L, podczas gdy inni autorzy za optymalne, zapewniające prawidłową syntezę i funkcję selenoprotein, uznają stężenie 90–120 µg/L. Badania pokazują, że deficyt selenu wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na autoimmunologiczne choroby tarczycy, a nadmierna suplementacja może prowadzić do rozwoju selenozy, wywoływać stres oksydacyjny, zaburzać syntezę hormonów tarczycy, a także zwiększać ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II. Głównym celem pracy była analiza zależności pomiędzy stężeniem selenu w surowicy a mianem przeciwciał TRAb u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa kwalifikowanych do leczenia radiojodem (¹³¹I). Cele poboczne obejmowały: porównanie stężenia selenu pomiędzy grupami pacjentów wydzielonymi na podstawie rozpoznania klinicznego – z chorobą Gravesa-Basedowa (61 osób), wolem guzkowym (19 osób) oraz współistnieniem choroby Gravesa-Basedowa i zmian guzkowych tarczycy (8 osób), a także ocenę korelacji między stężeniem selenu a objętością tarczycy w obrębie wymienionych grup. Analizę zależności pomiędzy zmiennymi przeprowadzono z wykorzystaniem współczynnika korelacji *r* Pearsona. Do analizy różnic w stężeniu selenu pomiędzy grupą pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa a grupą pacjentów z wolem

guzkowym zastosowano dwustronny test t-Studenta. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między stężeniem selenu w surowicy a mianem przeciwciał dla receptora TSH (r -Pearsona = -0,191; $p > 0,05$) u pacjentów z Chorobą Gravesa-Basedowa. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności między stężeniem selenu a objętością tarczycy w żadnej z badanych grup chorych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu selenu pomiędzy pacjentami z chorobą Gravesa-Basedowa a pacjentami z wolem guzkowym ($p = 0,85$). Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad rolą selenu w patogenezie i przebiegu chorób tarczycy celem oceny zasadności oraz skuteczności jego suplementacji jako potencjalnego elementu wspomagającego terapię tych schorzeń. Z uwagi na istotne zróżnicowanie stężeń selenu u pacjentów oraz potencjalne ryzyko działań niepożądanych związanych z jego nadmierną podażą wskazane wydaje się oznaczanie poziomu tego pierwiastka w surowicy przed rozpoczęciem suplementacji.

Tabela 1.

Rozpoznanie	Choroba Gravesa-Basedowa	Choroba Gravesa-Basedowa z wolem guzkowym	Wole guzkowe
Liczebność	61	8	19
Zakres stężeń Se w surowicy (ug/dl)	48,1 – 164,7	53,4 – 115,4	31 – 147
Średnia stężenia Se w surowicy (ug/dl)	79,27	77,71	80,64
Mediana stężenia Se w surowicy (ug/dl)	77,2	71,15	80,1
Odchylenie standardowe stężenia Se w surowicy (ug/dl)	20,34	19,86	30,59
r-Pearsona stężenie Se; TRAb	-0,191 ($p > 0,05$)		Nie dotyczy
r-Pearsona stężenie Se; objętość tarczycy	-0,23 ($p > 0,05$)	-0,401 ($p > 0,05$)	-0,065 ($p > 0,05$)

Choroby Tarczycy

28. Skuteczność ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA) w leczeniu łagodnych ogniskowych guzków tarczycy

Piotr Góralski

Magdalena Kwapisz, Agnieszka Żyłka, Jacek Gałczyński, Marek Dedecjus

Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Klasycznym postępowaniem przy dużych zmianach guzowatych tarczycy jest leczenie operacyjne, jednak coraz większą popularnością cieszą się metody małoinwazyjne, takie jak ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA). RFA pozwala na zmniejszenie objętości zmiany bez pozostawiania widocznych blizn na skórze oraz na minimalizację ryzyka powikłań, takich jak pooperacyjna niedoczynność tarczycy czy uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego.

Cel badania. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RFA u pacjentów z łagodnymi ogniskowymi zmianami tarczycy, z uwzględnieniem stopnia redukcji objętości guza (VRR) oraz występowania powikłań.

Materiał i metody. Do badania prospektywnego przeprowadzonego w latach 2020–2023 zakwalifikowano 87 pacjentów (77 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku od 24 do 74 lat, u których rozpoznano łagodny guz tarczycy (kat. II wg Bethesda). Wykonano łącznie 99 procedur RFA w znieczuleniu miejscowym techniką „moving-shot” pod kontrolą USG. Mierzono wielkość i objętość guza przed zabiegiem i w kontrolach po 3, 6 i 12 miesiącach oraz obliczano wskaźnik redukcji objętości. Oceniano stan kliniczny pacjenta oraz zgłaszane działania niepożądane lub powikłania.

Wyniki. Mediana początkowej objętości guzka: 16,6 ml. VRR wynosiła średnio: 50% po 3 miesiącach, 56% po 6 miesiącach oraz 59% po 12 miesiącach. U 60,85% pacjentów uzyskano $\geq 50\%$ redukcji po jednej sesji RFA. Łagodne powikłania wystąpiły u 2% (ból, obrzęk, krwiak). U 12 pacjentów konieczne było powtórzenie zabiegu, a u 4 ostatecznie wykonano chirurgiczną resekcję.

Dyskusja. RFA jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla leczenia operacyjnego u wybranych pacjentów z łagodnymi guzami tarczycy, pozwalającą na redukcję objętości zmiany przy jednoczesnym zachowaniu funkcji narządu. Pomimo minimalnego ryzyka powikłań zabieg powinien być wykonywany w warunkach

szpitalnych, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjenta. Wdrożenie metody RFA może zmniejszyć konieczność leczenia operacyjnego w tej grupie pacjentów.

Choroby Tarczycy

29. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Hashimoto w stadium eutyreozy w zależności od współwystępowania zespołu metabolicznego

Aldona Janoska¹

Maria Stelmachowska-Banaś², Piotr Woźniak¹, Urszula Mackiewicz³, Wojciech Zgliczyński²

¹Klinika Endokrynologii, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa,

³Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Choroba Hashimoto (HT) jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w krajach rozwiniętych. Z kolei zespół metaboliczny (ZM) występuje w Polsce u 33% kobiet, co sprawia, że objawy obu chorób mogą współwystępować i nakładać się na siebie, powodując obniżenie jakości życia.

Pacjenci i metody. Do badania włączono 57 kobiet z HT w wieku 18–55 lat z prawidłowo wyrównaną czynnością tarczycy w trakcie substytucji L-tyroksyną, które podzielono na dwie grupy: 1. z HT bez ZM i 2. z HT i ZM. Grupę kontrolną stanowiło 29 kobiet w wieku 18–55 lat bez HT: 1. bez ZM i 2. z ZM. Wszystkie badane wypełniły kwestionariusze oceny jakości życia takie jak: ThyPRO, PHQ-9, CESDR, skala zmęczenia MFIS.

Wyniki. W badaniu stwierdzono istotnie niższą jakość życia u kobiet z HT w porównaniu z grupą kontrolną. Na podstawie kwestionariusza ThyPRO u pacjentek z HT w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano istotnie więcej objawów somatycznych ($p < 0,001$), częstsze zmęczenie ($p = 0,015$) oraz bardziej nasilone zaburzenia pamięci ($p = 0,020$). W skali PHQ-9 wyższą punktację uzyskały pacjentki z HT (7,6 pkt.) niż kobiety w grupie kontrolnej (6,6 pkt.), choć różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,364$), a średnik wynik był poniżej 12 pkt. – wartość graniczna dla polskiej populacji. Z kolei nieprawidłowy wynik (powyżej 16 pkt.) odnotowano u kobiet z HT w skali CESDR oraz stwierdzono istotnie wyższą punktację u pacjentek z HT (śr. 16,6 pkt.) w porównaniu z grupą kontrolną (10,5 pkt.) ($p = 0,043$). Na podstawie skali zmęczenia MFIS wykazano istotnie statystycznie większe zmęczenie u pacjentek z HT (30,6 pkt.) w porównaniu z kobietami bez HT (20,7 pkt.) ($p = 0,012$). Porównując pacjentki z HT bez ZM z grupą kontrolną pacjentek bez ZM, uzyskano różnice istotne statystycznie podobne jak powyżej. Natomiast u kobiet z HT i ZM w porównaniu z grupą kontrolną kobiet z ZM bez HT: w skali ThyPRO nie

zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania objawów somatycznych, nasilenia zmęczenia oraz zaburzeń pamięci. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w skalach CESDR oraz MFIS. Porównując kobiety z HT w zależności od współwystępowania lub nie ZM, wykazano że u pacjentek z HT i ZM w skali ThyPRO obserwowano gorszą ocenę swojego wyglądu ($p<0,001$) oraz odczuwanie bardziej negatywnego wpływu choroby tarczycy na jakość życia ($p=0,002$) niż u kobiet z HT bez ZM.

Wnioski. HT wpływa na obniżenie jakości życia, zarówno w sferze somatycznej, jak i psychicznej. Obserwowano to zarówno u pacjentek z HT i ZM, jak i z samą HT. U pacjentek z HT i ZM stwierdzono silniejsze niezadowolenie ze swojego wyglądu oraz większe poczucie negatywnego wpływu choroby tarczycy na jakość życia w porównaniu do pacjentek z HT bez ZM. Jednak większy wpływ HT na jakość życia zaobserwowano u badanych pacjentek, które nie miały stwierdzonego ZM.

Choroby Tarczycy

30. Wysokozróżnicowany rak tarczycy w ciąży. Analiza retrospektywna nowo zdiagnozowanych pacjentek

Maciej Bulwa

Konrad Samborski, Magdalena Kołton, Małgorzata Haras-Gil, Barbara Jarzęb,
Daria Handkiewicz-Junak, Jolanta Krajewska

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

Wstęp. Czy ciąża ma wpływ na rokowanie w przypadkach wysokozróżnicowanego raka tarczycy u kobiet w ciąży?

Dotychczas powstały głównie analizy retrospektywne, które nie wykazały istotnych różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS) oraz czasie wolnego od progresji (PFS) pomiędzy grupą pacjentek zdiagnozowanych w czasie ciąży a grupą pacjentek, które w momencie diagnozy nie były w ciąży.

Cel badań. Celem pracy jest analiza dynamiki złośliwych guzków tarczycy obserwowanych u kobiet w ciąży

Materiały i metody. Do analizy retrospektywnej włączono 75 kobiet w średnim wieku $30,9 \pm 4,8$ lata z budzącymi czujność onkologiczną guzkami tarczycy wykrytymi w czasie ciąży.

U wszystkich pacjentek wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) podejrzanych zmian. Wyniki BAC zostały sklasyfikowane według systemu Bethesda do oceny badań cytologicznych tarczycy.

Do obserwacji ultrasonograficznej zostały zakwalifikowane pacjentki z wynikiem BAC Bethesda V (podejrzenie złośliwości) lub Bethesda VI (zmiana złośliwa).

Obserwacja ta obejmowała kontrolne badanie ultrasonograficzne szyi wykonywane co 2–3 miesiące do momentu operacji. Średni czas obserwacji od diagnozy do operacji lub do ostatniej wizyty kontrolnej wyniósł 10,0 miesięcy (zakres od 1,0 do 39,0 miesiąca).

Wyniki. Rak brodawkowaty tarczycy zdiagnozowany został u 53 pacjentek, natomiast u pozostałych 22 pacjentek rozpoznano podejrzenie raka brodawkowatego tarczycy (Bethesda V). Jedynie 2 pacjentki były operowane podczas ciąży (poza NIO-PIB), podczas gdy w przypadku 65 pacjentek (86,7%) operacja odbyła się po porodzie.

Pełne wyniki zostaną zaprezentowane w trakcie konferencji.

Wnioski. Strategia uważnego czuwania jest bezpiecznym postępowaniem w przypadku pacjentek, u których w czasie ciąży zdiagnozowany został rak brodawkowaty tarczycy lub podejrzenie raka brodawkowatego tarczycy.

Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność starannego monitorowania pacjentek w celu wyboru optymalnego momentu na przeprowadzenie operacji.

Choroby Tarczycy

31. Analiza postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia

Małgorzata Kołton

Aleksandra Kukulska, Małgorzata Haras-Gil, Alexander Cortez, Zofia Kołosza, Marcela Krzempek, Barbara Jarząb, Daria Handkiewicz-Junak, Jolanta Krajewska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Gliwice

Wstęp. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost zachorowań na raka tarczycy (RT), głównie niskiego ryzyka, gdzie zbyt agresywne postępowanie nie przynosi korzyści klinicznych, a wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań i potencjalnym niekorzystnym wpływem na jakość życia. Celem niniejszej pracy jest ocena, czy deeskalacja leczenia w RT niskiego ryzyka jest możliwa, a badanie USG może być pomocnym przedoperacyjnym narzędziem stratyfikacji ryzyka nawrotu.

Materiał i metody. Retrospektywnej analizie poddano kolejnych 1043 chorych z pooperacyjnym rozpoznaniem RT. Przeanalizowano obraz USG, uwzględniając wielkość i granice guzka, obecność patologicznego unaczynienia, nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanych węzłów chłonnych szyi. Wszyscy chorzy przebyli leczenie operacyjne, w tym 967 (92,7%) pierwotnie całkowite wycięcie tarczycy, a 47 (4,5%) operację oszczędzającą (usunięcie płata tarczycy z cieśnią). 26 (2,5%) chorych wymagało wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy.

Wyniki. Pooperacyjnie u 498 chorych wielkość ogniska pierwotnego wynosiła <1 cm, a ogółem u 855 chorych średnica guza pierwotnego nie przekraczała 2 cm. Raka niskiego ryzyka rozpoznano u 50,5% pacjentów. Naciek pozataarczycowy stwierdzono w 16,3% przypadków, a minimalny naciek pozataarczycowy – w 5,4% przypadków. Angioinwazję rozpoznano w 240 przypadkach, a przerzuty do węzłów chłonnych w 396 przypadkach, w tym mikroprzerzuty <2 mm – w 112 przypadkach. Wielkość ogniska nowotworowego w USG wiązała się z częstością występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym (HP). Obecność nacieku torebki tarczycy w USG zwiększała ryzyko wystąpienia nacieku pozataarczycowego w HP ponad dwukrotnie (OR 2,32; 95% CI 1,38–3,82); obecność patologicznego unaczynienia guzka w USG zwiększa ryzyko wystąpienia angioinwazji niemal trzykrotnie (OR 2,83; 95% CI 1,53 – 5,17), natomiast obecność podejrzanych węzłów chłonnych w USG zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w HP

niemal trzynastokrotnie (OR 12,98; 95% CI 8,05–21,42), a w grupie węzłów chłonnych bocznych – prawie trzydziestokrotnie (29,72; 95% CI 17,43–51,31). W analizie wieloczynnikowej obecność nacieku torebki tarczycy w przedoperacyjnym USG prawie czterokrotnie zwiększała ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu (OR 3,64; 95% CI 2,15–6,18; $p < 0,001$), a obecność podejrzanych węzłów chłonnych ponad sześciokrotnie (OR 6,37; 95% CI 3,65–11,11; $p < 0,001$). Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą, wartość odcięcia dla podwyższonego ryzyka wystąpienia nawrotu według ATA (pośredniego i wysokiego) wynosi 17 mm. W oparciu o przedoperacyjną stratyfikację ryzyka na podstawie USG 391 chorych (37,5%) mogłoby być kwalifikowanych do usunięcia płata tarczycy z cieśnią.

Wnioski. Deeskalacja terapii w raku tarczycy jest klinicznie uzasadniona i możliwa, a przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne szyi może służyć jako narzędzie stratyfikacji ryzyka wystąpienia nawrotu raka i być pomocne w planowaniu adekwatnego zakresu operacji.

P3

Reprodukcja



Reprodukcja

1. Znaczenie hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) w ocenie rozwoju płciowego i zdrowia reprodukcyjnego u dziewcząt z uwzględnieniem profilu hormonalnego

Elżbieta Sowińska-Przepiera¹

Mariola Krzyścin², Agnieszka Brodowska², Anelli Syrenicz¹

¹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin,

²Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Wstęp. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w ocenie zdrowia reprodukcyjnego kobiet, również w młodszym wieku, przypisuje się oznaczaniu stężenia hormonu anty-Müllerowskiego (AMH). Hormon ten produkowany jest przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych i uznawany za wiarygodny wskaźnik rezerwy jajnikowej oraz potencjału rozrodczego. U dorosłych kobiet stężenie AMH wykorzystywane jest do oceny pierwotnej lub wtórnej dysfunkcji gonad w różnych stanach chorobowych, natomiast u dzieci i nastolatków jest mniej poznane. Dostępne badania sugerują, że oznaczenie stężenia AMH może mieć znaczenie kliniczne w populacji pediatrycznej, zwłaszcza w kontekście monitorowania rozwoju płciowego oraz wczesnej diagnostyki zaburzeń endokrynologicznych.

Cel badania. Celem pracy była ocena stężeń AMH u dziewcząt w różnym wieku rozwojowym oraz analiza zależności między AMH a wybranymi hormonami układu przysadka-jajnik.

Materiał i metody. Badaniem objęto 238 dziewcząt, które podzielono na sześć grup wiekowych odpowiadających kolejnym etapom rozwoju: niemowlęstwo, wczesne dzieciństwo, wiek przedszkolny, wiek szkolny, adolescencja oraz młoda dorosłość. W każdej grupie oznaczono stężenie AMH, FSH, LH, estradiolu, testosteronu, androstendionu oraz innych hormonów przy użyciu standardowych metod immunochemicznych. Analizy statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem testu ANOVA oraz współczynników korelacji (Spearmana), a także analiz ROC w celu oceny wartości diagnostycznej AMH względem innych markerów.

Wyniki. Średnie stężenia AMH różniły się istotnie w zależności od etapu rozwoju ($p=0,0072$), osiągając najwyższy poziom w adolescencji (4,4 ng/ml), a najniższy w wieku szkolnym (2,3 ng/ml). Stwierdzono

istotną ujemną korelację między AMH a FSH w wieku przedszkolnym ($Rho=-0,3$; $p=0,04$) oraz dodatnią korelację między AMH a LH w okresie adolescencji ($Rho=0,7$; $p=0,002$). Analiza krzywych ROC wykazała, że AMH ma dobrą wartość diagnostyczną w porównaniu do androstendionu ($AUC=0,778$; $p=0,0136$), ze szczególnie wysoką czułością (88,89%). W odniesieniu do stosunku LH/FSH oraz testosteronu uzyskano AUC odpowiednio 0,698 i 0,695.

Wnioski. AMH stanowi wartościowy biomarker do oceny funkcji jajników u dziewcząt i jego stężenie istotnie zmienia się w zależności od wieku rozwojowego. Oznaczenie stężenia AMH może mieć zastosowanie w identyfikacji zaburzeń dojrzewania płciowego oraz w przewidywaniu potencjalnych problemów reprodukcyjnych w przyszłości.

Reprodukcja

2. Zaburzenia profilu aminokwasów w zespole policystycznych jajników

Katarzyna Paczkowska¹

Dominik Rachoń², Andrzej Berg³, Jacek Rybka⁴, Katarzyna Kapczyńska⁴, Marek Bolanowski⁵,
Jacek Daroszewski⁶

¹Poradnia Endokrynologiczna, Turek,

²Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Gdańsk,

³Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Gdańsk,

⁴Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław,

⁵Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, Wrocław,

⁶Centrum Endokrynologii Klinicznej, Wrocław

Wstęp. Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest heterogennym zaburzeniem endokrynologicznym. Mimo że jest to schorzenie związane głównie z wiekiem rozrodczym, wpływa na zdrowie kobiet przez całe ich życie. Prezentacja kliniczna różni się między pacjentkami, obejmując hiperandrogenizm, cykle bezowulacyjne, nieregularne miesiączki oraz szerokie spektrum problemów metabolicznych, dermatologicznych i psychologicznych. Aminokwasy są cząsteczkami kluczowymi dla syntezy białek i utrzymania homeostazy. Biorą udział w regulacji szlaków metabolicznych i ekspresji genów, sygnalizacji komórkowej, wzmacnianiu układu odpornościowego i syntezie hormonów, działając jako czynniki regulacyjne bezpośrednio lub poprzez swoje metabolity.

Metodologia. Do grupy badanej i kontrolnej włączono odpowiednio 208 pacjentek z PCOS i 118 zdrowych kobiet; PCOS zdiagnozowano na podstawie zmienionych kryteriów Rotterdamskich. U wszystkich pacjentek ocenione zostały parametry antropometryczne, wykonano oznaczenia biochemiczne i hormonalne. Profil aminokwasowy zbadano za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej w połączeniu z tandemową spektrometrią mas.

Wyniki. Pacjentki z PCOS miały istotnie wyższe stężenia wszystkich aminokwasów rozgałęzionych: waliny $331,02 \pm 64,75$ vs. $305,26 \pm 55,90$ nmol/ml ($p < 0,001$), leucyny $131,83 \pm 22,12$ vs. $124,15 \pm 19,89$ nmol/ml ($p < 0,001$) i izoleucyny $77,73 \pm 15,76$ vs. $71,68 \pm 14,20$ nmol/ml ($p < 0,001$) oraz aminokwasów aromatycznych: fenyloalaniny $47,37 \pm 7,0$ vs. $45,4 \pm 6,09$ nmol/ml ($p = 0,01$), tyrozyny $61,69 \pm 9,56$ vs. $58,08 \pm 8,89$ nmol/ml ($p < 0,01$)

i tryptofanu $53,66 \pm 11,42$ vs. $49,81 \pm 11,18$ nmol/ml ($p < 0,01$). Ponadto porównano stężenia badanych aminokwasów między PCOS a osobami zdrowymi w subpopulacjach kobiet z insulinoopornością, otyłością brzuszną oraz otyłością; we wszystkich podanych grupach kobiety z PCOS miały istotnie wyższy poziom tryptofanu. Natomiast dalsza analiza przeprowadzona w grupie kobiet z PCOS wykazała, że w przeciwieństwie do innych aminokwasów aromatycznych, nie ma istotnej różnicy w poziomie tryptofanu między kobietami ze zdiagnozowanymi nieprawidłowościami metabolicznymi, w tym otyłością ($53,03 \pm 9,69$ $53,88 \pm 11,85$; $p=0,53$) i insulinoopornością ($53,70 \pm 11,08$ $53,68 \pm 11,66$; $p=0,80$) i bez nich.

Wnioski. Zmiany w profilu aminokwasów kobiet z PCOS mają potencjalne istotne implikacje kliniczne. Aminokwasy, szczególnie aminokwasy rozgałęzione, mogą być dodatkowymi biomarkerami w ocenie stanu metabolicznego pacjentek z PCOS. Co więcej, odmienności w stężeniach tryptofanu wydają się niezależne od zaburzeń metabolicznych, jednak konieczne są dalsze badania szlaku kynureninowego, który jest głównym szlakiem metabolicznym tryptofanu, aby ocenić rolę jego i jego metabolitów w patogenezie PCOS.

Reprodukcja

3. Związek między stężeniem witaminy D w surowicy a parametrami nasienia u młodych mężczyzn z populacji ogólnej – badanie przekrojowe

Renata Walczak-Jędrzejowska¹

Joanna Jurewicz², Wojciech Hanke³, Daria Adamczewska¹, Katarzyna Marchlewska¹,
Jolanta Słowikowska-Hilczner¹

¹Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Zakład Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź

³Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź

Niedobór witaminy D stanowi istotny problem zdrowia publicznego w Polsce. Dane epidemiologiczne wskazują, że ponad 80% dorosłych Polaków ma niewystarczające stężenie 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w surowicy (<30 ng/mL). W ostatnich latach sugeruje się związek między niskim stężeniem witaminy D a obniżoną jakością nasienia. Celem niniejszego badania była ocena zależności między stężeniem 25(OH)D w surowicy a parametrami nasienia u młodych mężczyzn z populacji ogólnej.

Badanie objęło 288 mężczyzn w wieku 18–30 lat. W dniu wizyty uczestnicy oddawali próbkę nasienia, byli poddawani badaniu lekarskiemu, a także wypełniali kwestionariusze dotyczące danych demograficznych, zdrowotnych oraz stosowania używek. Badanie nasienia wykonano zgodnie z wytycznymi WHO z 2010 r. Stężenie 25(OH)D oznaczano metodą chemiluminescencyjną (CMIA) z wykorzystaniem zestawów firmy Abbott (ARCHITECT). Po wstępnej analizie danych z badania wykluczono 47 mężczyzn, u których stwierdzono czynniki o udokumentowanym wpływie na jakość nasienia. Ostatecznie do analizy włączono 241 uczestników.

Badanych podzielono na trzy grupy wg stężenia 25(OH)D: niedobór (<20 ng/mL), niewystarczające (20–30 ng/mL) oraz prawidłowe stężenie (>30 ng/mL). Porównania między grupami przeprowadzono za pomocą testu Kruskala-Wallisa oraz testu χ^2 . Zależność między stężeniem 25(OH)D a parametrami nasienia oceniano z wykorzystaniem regresji liniowej wielorakiej, z korektą na potencjalne czynniki zakłócające (wiek, BMI, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, pora roku, gorączka, czas abstynencji seksualnej przed badaniem).

Mediana wieku uczestników wynosiła 23 lata. Prawidłowe BMI (18,5–24,9 kg/m²) stwierdzono u 70% badanych, 80% nie paliło papierosów, a 90% spożywało alkohol częściej niż raz w miesiącu. U około 10% wystąpił epizod gorączki (>39°C) w ciągu trzech miesięcy przed badaniem. Około 23% mężczyzn zostało przebadanych w miesiącach wiosenno-letnich, pozostali – w okresie jesienno-zimowym. Normozoospermię stwierdzono u 60% badanych, u pozostałych co najmniej jeden parametr nasienia był obniżony – najczęściej dotyczyło to morfologii plemników (87%).

Prawidłowe stężenie 25(OH)D stwierdzono u 15% uczestników, niedobór – u 56%, a 29% wykazywało niewystarczające stężenie. Nie odnotowano istotnych różnic w parametrach nasienia ani w zmiennych kliniczno-demograficznych (wiek, BMI, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, pora roku, gorączka, czas abstynencji) pomiędzy grupami sklasyfikowanymi według poziomu 25(OH)D. Regresja wieloraka, z korektą na czynniki zakłócające, nie wykazała istotnej zależności między stężeniem 25(OH)D a parametrami nasienia.

Uzyskane wyniki wskazują, że istotny odsetek młodych, zdrowych mężczyzn z populacji ogólnej wykazuje niedobór lub niewystarczające stężenie 25(OH)D w surowicy. Pomimo tego nie stwierdzono istotnego związku między poziomem tego metabolitu a jakością nasienia w badanej populacji.

Finansowanie: Grant NCN nr 2014/13/B/NZ7/02223; Grant UM w Łodzi nr 503/1-089-03/503-11-001.

P4

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa



Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

1. Przebieg kliniczny oraz efekty zastosowanego leczenia u pacjentów z rakiem przytarczyc

Mirella Iwanowska

Karolina Późniewska, Magdalena Kochman

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Rak przytarczyc odpowiada za około 1% wszystkich przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc. Wyróżnia się postać sporadyczną oraz związaną z mutacjami germinальnymi, jak zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki (ang. HPT-JT syndrome). Różnicowanie raka z innymi przyczynami nadczynności, zwłaszcza gruczolakiem, stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne. Przebieg kliniczny, wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz biopsji zazwyczaj nie różnicują tych patologii, a jedynie badanie histopatologiczne umożliwia ostateczne rozpoznanie.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie przebiegu klinicznego oraz zastosowanych metod terapeutycznych w leczeniu raka przytarczyc u pięciu pacjentek hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii CMKP w Warszawie.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 5 kobiet z rozpoznaną pierwotną nadczynnością przytarczyc w przebiegu raka przytarczyc. W każdym przypadku ostateczne rozpoznanie oparto na wynikach pooperacyjnego badania histopatologicznego. Pacjentki różniły się pod względem obrazu klinicznego, przebiegu choroby oraz zastosowanych metod leczenia. W analizie uwzględniono: stężenie wapnia całkowitego, fosforanów, parathormonu (PTH), fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy oraz wydalanie wapnia z moczem. Oceniono również obecność powikłań kostnych i nerkowych oraz zastosowane metody leczenia.

Wyniki. Średni wiek zachorowania wynosił 47 lat (min. 34 – maks. 67). Obserwowano zróżnicowany przebieg kliniczny, szczególnie w zakresie występowania zaniku kostnego oraz powikłań nerkowych. W momencie rozpoznania u dwóch pacjentek stwierdzono osteoporozę, a u trzech kamice nerkową. Trzy pacjentki przyjęto do szpitala w stanie zagrażającego przełomu hiperkalcemicznego. Średnie wartości parametrów laboratoryjnych wynosiły: wapń całkowity – 3,815 mmol/l (min. 2,9 – maks. 4,32), fosforany – 0,74 mmol/l, PTH – 813 pg/ml, ALP 257 U/l. W badaniach obrazowych (USG oraz scyntygrafia MIBI SPECT/CT) uwidoczniono różnice w morfologii guzów. Średnia objętość zmiany wynosiła 2,0 ml. Wszystkie pacjentki

leczone operacyjnie: u czterech dotychczas nie obserwowano nawrotu, u jednej chorej po 5 latach obserwacji stwierdzono wznowę wymagającą leczenia uzupełniającego (reoperacji, laserowej termoablacji, radioterapii, terapii cynakalcetem).

Wnioski. Rak przytarczyc wymaga indywidualnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego oraz wielospecjalistycznej opieki. Wczesne podejrzenie nowotworu, oparte na analizie przebiegu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i genetycznych, umożliwia lepsze zaplanowanie leczenia operacyjnego i zakresu resekcji. Wskazuje się na potrzebę dalszego rozwoju metod diagnostycznych i ich szerszego zastosowania w praktyce klinicznej.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

2. Wpływ leczenia denosumabem na gęstość mineralną kości u kobiet po menopauzie z pierwotną nadczynnością przytarczyc – doniesienie wstępne

Karolina Późniewska

Magdalena Kochman, Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Wprowadzenie i upowszechnienie zautomatyzowanych metod oznaczania stężeń wapnia i parathormonu spowodowało istotny wzrost wykrywalności pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz zasadniczą zmianę obrazu klinicznego tej choroby. Obecnie nawet do 80% chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc stanowią pacjenci z subklinicznym zaawansowaniem choroby, często w zaawansowanym wieku i z istotną współchorobowością. Jedynym leczeniem przyczynowym pierwotnej nadczynności przytarczyc jest operacyjne usunięcie patologicznej tkanki przytarczyc. Jednocześnie u znacznej części chorych jedyną manifestację kliniczną stanowi zanik kostny. Istnieje szeroka dokumentacja potwierdzająca korzystne działanie bisfosfonianów, zwłaszcza alendronianu, na zanik kostny w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc, jednak brakuje takich badań nad wpływem objawowego leczenia osteoporozy u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc przeciwciałem przeciwko RANK-L, denosumabem.

Cel. Celem pracy jest ocena wpływu objawowego leczenia denosumabem na gęstość mineralną kości u kobiet po menopauzie z zanikiem kostnym w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 10 kobiet po menopauzie, ze stwierdzoną pierwotną nadczynnością przytarczyc, zanikiem kostnym odpowiadającym rozpoznaniu osteoporozy wg. WHO i bez innych wskazań do leczenia operacyjnego, które na takie leczenie nie wyraziły zgody. Po wyrównaniu niedoboru witaminy D (o ile było to konieczne) chore otrzymywały denosumab (Prolia®) 60 mg s.c. co 6 miesięcy. Gęstość mineralną kości (BMD) mierzono w kręgosłupie lędźwiowym (LS) oraz w szyjce kości udowej (FN) co 6 miesięcy metodą densytometrii DXA (GE Prodigy). Stężenie wapnia, fosforanów, 25OHD i PTH w surowicy oceniano metodami automatycznymi.

Wyniki. Po roku leczenia u wszystkich badanych kobiet uzyskano znamienne, utrzymujące się w dwóch kolejnych latach, wzrost gęstości mineralnej kości w obu badanych lokalizacjach w porównaniu

z wartościami wyjściowymi. Leczenie denosumabem nie wpłynęło istotnie na stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu surowicy.

Wnioski. Objawowe leczenie denosumabem może stanowić skuteczną alternatywę dla paratyroidektomii u osób z zanikiem kostnym w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc, którzy nie wyrażają zgody bądź nie są kandydatami do leczenia operacyjnego.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

3. Ocena wpływu leczenia hiperkortyzolemii na metabolizm i strukturę kości u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

Karolina Cylke-Falkowska

Maria Stelmachowska-Banaś, Wojciech Zgliczyński

Szkoła Doktorska Medycyny Translacyjnej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Endogenny zespół Cushinga należy do rzadkich endokrynopatii. Charakteryzuje się różnorodnymi objawami klinicznymi, które wynikają z nadmiernej produkcji kortyzolu, co w konsekwencji może doprowadzić do wielu chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i choroby kości. Badania prospektywne na dużych grupach pacjentów z endogenną hiperkortyzolemią oceniające wpływ leczenia na metabolizm wapniowo-fosforanowy, markery obrotu kostnego oraz strukturę kości są rzadkie.

Pacjenci i metody. Jest to prospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące łącznie 30 pacjentów z rozpoznaniem endogennego zespołu Cushinga hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii CMKP w Warszawie. Oceniano gospodarkę wapniowo-fosforanową (wapń całkowity, fosfor, fosfor i wapń w DZM, parathormon, metabolity witaminy D), markery obrotu kostnego (fosfataza alkaliczna (ALP), osteokalcyna, izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej (BALP), sklerostyna, Dkk-1) w momencie rozpoznania zespołu Cushinga oraz 3, 6, 12 miesięcy po osiągnięciu normokortyzolemii wskutek leczenia chirurgicznego lub farmakologicznego. Oceny gęstości mineralnej kości wraz z oceną TBS za pomocą densytometru Lunar Prodigy Advance dokonano w momencie rozpoznania hiperkortyzolemii oraz 6 i 12 miesięcy po uzyskaniu normokortyzolemii. Grupa kontrolna została dobrana na podstawie płci, wieku i BMI u pacjentów z wykluczoną hiperkortyzolemią.

Wyniki. Do chwili obecnej do badania włączono 10 pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, wśród których przeważała płeć męska (M:K=7:3). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił $47,9 \pm 16,6$ lat (27–64 lat). U 9 z 10 pacjentów zdiagnozowano hiperkortyzolemię ACTH-zależną (choroba Cushinga). Średnie stężenie kortyzolu w momencie rozpoznania wynosiło $22,17 \pm 6,67$ ug/dL. Po 3 miesiącach od osiągnięcia normokortyzolemii wykazano wzrost stężenia całkowitego wapnia w surowicy (2,53 vs. 2,46 mmol/L), fosforu (1,45 vs. 1,13 mmol/L) oraz zmniejszenie kalciurii (3,64 vs. 4,78 mmol/24h) i fosfaturii (16,95 vs. 23,18 mmol/24h). Odnotowano spadek stężenia parathormonu (26,45 vs. 36,56 pg/ml) i aktywnej formy witaminy D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] (35,92 vs. 48,42 pg/ml). Na początku badania średnia gęstość mineralna kości była obniżona

w odcinku lędźwiowym kręgosłupa L1-L4 T-score: -1,53 SD oraz w szyjce kości udowej T-score: -1,28 SD oraz stwierdzono obniżony wskaźnik TBS T-score: -1,48 SD. Średnie stężenie sklerostyny w momencie rozpoznania hiperkortyzolemii wynosiło 62,94 pg/ml (N: 500–1500 pg/mL), a Dkk-1 5078 pg/ml (N: 500–2000 pg/mL).

Wnioski. Nasze wyniki potwierdziły, że u pacjentów z zespołem Cushinga uzyskanie normokortyzolemii dzięki leczeniu chirurgicznemu lub farmakologicznemu skutkuje poprawą metabolizmu wapniowo-fosforanowego już pierwszych 3 miesiącach. Dalsze wnioski dotyczące zmian stężeń wapnia i fosforanów oraz markerów obrotu kostnego w czasie u pacjentów z normokortyzolemią będzie można wyciągnąć po włączeniu do badania większej grupy pacjentów.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

4. Skuteczność terapii palopegterypatydem w pierwotnej niedoczynności przytarczyc – doświadczenia własne

Katarzyna Karoń

Magdalena Kochman, Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Wstęp. Do niedawna pierwotna niedoczynność przytarczyc pozostawała jedyną niedoczynnością gruczołu wydzielania wewnętrznego, której nie dało się leczyć za pomocą substytucji hormonalnej. Leczenie konwencjonalne polegające na stosowaniu preparatów wapnia i aktywnych analogów witaminy D nie pozwala na zadowalające wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej u wielu chorych. W 2024 r. w Polsce palopegterypatyd, rekombinowany parathormon o przedłużonym działaniu, został dopuszczony do stosowania u pacjentów z pierwotną niedoczynnością przytarczyc w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.

Cel badania. Ocena przebiegu klinicznego pierwotnej niedoczynności przytarczyc w trakcie leczenia palopegterypatydem.

Materiały i metody. Do badania włączono 4 kobiety. Mediana wieku pacjentek w momencie wdrażania terapii palopegterypatydem wynosiła 39 lat (zakres 33–52 lata). U 3 z 4 chorych pierwotna niedoczynność przytarczyc rozwinęła się jako powikłanie operacji tarczycy, u 1 w przebiegu autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (APS-1). Pacjentki zostały zakwalifikowane do leczenia palopegterypatydem z następujących wskazań: niewystarczająca kontrola kalcemii mimo stosowania wysokich dawek wapnia i aktywnych analogów witaminy D (n=3), hiperkalciuria (n=2), zaburzenia wchłaniania (n=3), nietolerancja wapnia doustnego (n=1), powikłania w postaci nefrokalcynozy i zwapnień jąder podstawy mózgu (n=1). Przed włączeniem palopegterypatydu w leczeniu konwencjonalnym stosowano preparaty wapnia, przy czym mediana dawki wynosiła 3222,5 mg jonów wapnia/dobę (zakres 2400–7200 mg), oraz aktywne analogi witaminy D – mediana dawki 1,9 mcg/dobę (zakres 0,375–3,5 mcg) u pacjentek leczonych alfakalcydolem (n=2) i 1 mcg/dobę (zakres 0,5–1,5 mcg) u pacjentek leczonych kalcytriolem (n=2). Zastosowano leczenie palopegterypatydem w średniej dawce 21 ug/dobę (zakres 18–24 ug/dobę).

Wyniki. W wyniku zastosowanego leczenia stwierdzono istotną poprawę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej: normalizację stężenia wapnia i fosforu, ustąpienie hiperkalciurii. Terapia palopegterypatydem umożliwiła całkowite odstawienie aktywnych analogów witaminy D u wszystkich leczonych, ponadto całkowite odstawienie preparatów wapnia u 1 pacjentki i redukcję dawek wapnia w pozostałych 3 przypadkach. Pacjentki zgłaszają subiektywną poprawę samopoczucia, ustąpienie dolegliwości z przewodu pokarmowego. Tolerancja leczenia jest oceniana jako dobra. Żadna z leczonych pacjentek nie zgłaszała działań niepożądanych.

Wnioski. Na podstawie wstępnych obserwacji terapia palopegterypatydem wydaje się bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia pierwotnej niedoczynności przytarczyc, umożliwiającą odpowiednie wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej bez ryzyka rozwoju powikłań typowych dla konwencjonalnego leczenia. Konieczne są jednak dalsze badania na większych grupach pacjentów, aby potwierdzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

5. Skuteczność laserowej ablacji termicznej w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc wywołanej pojedynczym guzem przytarczycy

Magdalena Kochman

Mirella Iwanowska, Anna Pawłowska, Waldemar Misiorowski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Wstęp. Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest najczęściej powodowana autonomicznym wydzielaniem parathormonu (PTH) przez pojedynczy gruczolak przytarczyc, a złotym standardem w jej leczeniu jest operacyjne usunięcie guza przytarczycy. W badaniach na małych grupach pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub znieczulenia ogólnego, jak również osób niewyrażających zgody na operację wykazano, że laserowa ablacja gruczolaka przytarczycy pod kontrolą USG (LTA) może prowadzić do normalizacji stężeń wapnia i PTH.

Cel pracy. Ocena skuteczności laserowej ablacji termicznej w leczeniu PNP u chorych z pojedynczym guzem przytarczycy.

Materiały i metody. Materiał stanowiło 50 pacjentów (45 kobiet i 5 mężczyzn) z pojedynczym guzem przytarczycy i PNP spełniającą kryteria kwalifikujące do leczenia operacyjnego, zdyskwalifikowanych z tego leczenia z uwagi na choroby współistniejące, duże ryzyko operacyjne lub brak zgody chorego na zabieg chirurgiczny. Wyjściowo u wszystkich stwierdzano podwyższone stężenia wapnia skorygowanego na stężenie albuminy (średnia±SD: 2,82±0,19 mmol/l, min–maks: 2,52–3,27 mmol/l) i iPTH (177,98±108,29 ng/dl, 63,0–657 ng/dl) w surowicy. U wszystkich wykonano pojedynczy zabieg LTA powiększonej przytarczycy. Okres obserwacji po zabiegu wynosił 12 miesięcy.

Wyniki. W 48 godz. po zabiegu uzyskano szybki spadek stężenia wapnia do 2,30±0,14 mmol/l (2,04–2,64 mmol/l) i iPTH do 29,10±16,97 ng/dl (7,48–90,4 ng/dl) w surowicy, które utrzymywały się w trakcie obserwacji. Po 12 miesiącach od zabiegu średnie stężenia wapnia skorygowanego i iPTH w surowicy utrzymywały się w granicach normy i wynosiły odpowiednio: 2,33±0,12 mmol/l (2,12–2,70 mmol/l) i 47,36±28,91 ng/dl (17,1–165 ng/dl). U 2 z 50 leczonych stwierdzono utrzymywanie się PNP z łagodną hiperkalcemią. Dodatkowo u 5 pacjentów obserwowano podwyższone stężenia iPTH (71–147 ng/dl) przy niskich lub prawidłowych stężeniach wapnia skorygowanego (2,12–2,41 mmol/l). W usg stwierdzono

stopniowe zmniejszenie średniej objętości guzów przytarczyc poddanych LTA z $0,96 \pm 0,73$ ml (0,07–2,9 ml) do $0,15 \pm 0,17$ ml (0–0,6 ml) po 12 miesiącach. U 2 pacjentek z przetrwałą PNP stwierdzono obecność fragmentów unaczynionej tkanki guza przetrwałej po zabiegu, a dodatkowo w 2 przypadkach – możliwość odrostu guza w kontrolnych badaniach usg bez towarzyszących biochemicznych cech nawrotu PNP.

Wnioski. LTA może stanowić cenną alternatywę dla operacji przytarczyc u pacjentów z PNP wywołaną pojedynczym guzem przytarczycy mających przeciwwskazania lub niewyrażających zgody na leczenie operacyjne. Konieczne są jednak badania na większej liczbie chorych z wieloletnią obserwacją w celu oceny skuteczności tej terapii, częstości występowania nawrotów PNP i czasu przeżycia wolnego od nawrotu.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

6. Postępowanie w humoralnej hiperkalcemii nowotworów złośliwych u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi – seria przypadków

Marta Klepinowska

Karol Sagan, Anna Brzeska, Elżbieta Andrysiak-Mamos, Bartosz Kiedrowicz, Anelli Syrenicz

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin

Humoralna hiperkalcemia nowotworów złośliwych (humoral hypercalcemia of malignancy, HHM) rzadko współistnieje z guzami neuroendokrynnymi (NET). Jest spowodowana wydzielaniem PTHrP, PTH lub kalcytriolu przez komórki nowotworowe. Przeprowadziliśmy retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej 3 pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu NET leczonych w Klinice Endokrynologii PUM w latach 2018–2025.

Wyniki. Przypadek 1. Pacjentka 46-letnia zgłosiła się do Kliniki Endokrynologii PUM z NET G1 trzustki (Ki 67:1,2%) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalcemię (3,63 mmol/l, norma: 2,20–2,55mmol/l), niskie stężenie parathormonu (PTH), hiperkalcytoninemię. Hiperkalcemia nawracała kilkakrotnie w ciągu kilku kolejnych miesięcy. Normokalcemia została uzyskana dzięki zastosowaniu analogów somatostatyny (SSA) i bisfosfonianów. W badaniach kontrolnych po 6 miesiącach leczenia SSA wykazano wysokie stężenie PTHrP w surowicy (8,5 pmol/l, norma:<1,3 pmol/l). Przypadek 2. Pacjentka 41-letnia po pankteatektomii i chemoembolizacji wątroby z powodu NET G1 w przeszłości leczona za granicą zgłosiła się do Kliniki Endokrynologii PUM z powodu progresji choroby podstawowej. Wykazano przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych NET G2 (Ki 67: 15%). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalcemię (4,09 mmol/l), niskie stężenie PTH. Pacjentka otrzymała SSA, denosumab i bisfosfoniany, uzyskując normalizację stężenia wapnia w surowicy. Planowano dalsze leczenie, jednak chora nie zgłosiła się do kontroli. Przypadek 3. Pacjent 66-letni został przyjęty do Kliniki Endokrynologii PUM z powodu NET G2 trzustki (Ki 67:16,9%) z licznymi przerzutami do wątroby, węzłów chłonnych, obojczyka, kości krzyżowej i kręgów Th3 i Th11. Badania laboratoryjne wykazały hiperkalcemię (3,6 mmol/l), niskie stężenie PTH, hiperkalcytoninemię. W czasie 7-letniego leczenia pacjent został poddany różnym formom terapii obejmującym: SSA, kapecytabinę z temozolomidem (CAP-TEM), ewerolimus, bisfosfoniany, denosumab i terapię radionuklidową receptora peptydowego (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT). W tym czasie hiperkalcemia nawracała wielokrotnie. PRRT pozwoliło

na odstawienie bisfosfonianów na 13 miesięcy. W trakcie kontroli ambulatoryjnej wykazano podwyższone stężenie PTHrP (49 pmol/l).

Wnioski. 1. U opisanych przez nas pacjentów z HHM ogniskiem pierwotnym NET była trzustka. 2. Terapia z zastosowaniem SSA, PRRT, CAP-TEM, ewerolimusu w połączeniu z lekami obniżającymi stężenie wapnia może być efektywna w hiperkalcemii związanej z NET, jednak powyższe zagadnienie wymaga dalszych obserwacji. 3. Humoralna hiperkalcemia nowotworów złośliwych jest stanem zagrożenia życia wymagającym spersonalizowanej wielolekowej terapii.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

7. 1,25-dihydroksywitamina D w populacji osób starszych

Dorota Leszczyńska¹

Alicja Szatko^{1,2,*}, Magdalena Ostrowska¹, Magdalena Zgliczyńska³, Konrad Kowalski⁴,
Wojciech Zgliczyński¹, Piotr Glinicki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

⁴Laboratorium Masdiag, Warszawa

Wstęp. 1,25-dihydroksywitamina D jest biologicznie aktywną formą witaminy D₃ (cholekalcyferolu) i witaminy D₂ (ergokalcyferolu). Oznaczanie stężenia 1,25(OH)₂D ma znaczenie kliniczne w diagnostyce zaburzeń metabolizmu witaminy D, PTH niezależnej hiperkalcemii oraz hipofosfatemii. W rutynowej diagnostyce biochemicznej stosowane są metody immunologiczne oraz technika LC-MS/MS. Niskie stężenie 1,25(OH)₂D (ponad 1000 razy niższe niż 25 (OH)D) wymaga zastosowania metod o wysokiej czułości analitycznej.

Cel badania. Głównym celem badania było porównanie dwóch metod oznaczenia 1,25(OH)₂D w surowicy: techniki LC-MS/MS oraz metody immunologicznej CLIA (analyzer LIAISON[®]XL). Drugim celem pracy była ocena korelacji wybranych parametrów analitycznych: 1,25(OH)₂D (CLIA LIAISON[®]XL i LC-MS/MS) vs. metabolity witaminy D oraz stężenie: wapnia, albuminy, PTH, kreatyniny oznaczanych w surowicy w populacji osób starszych.

Metodyka. Do badania włączono 54 pacjentów w wieku od 60 do 96 lat, przyjętych w trybie pilnym na I Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Bielańskiego w Warszawie (Kliniki Endokrynologii CMKP). Kryterium wykluczenia z badania była niewydolność nerek (stężenie kreatyniny >1,0 mg/dl).

Wyniki. Wykazano silną dodatnią korelację oznaczania 1,25(OH)₂D w surowicy między metodą CLIA LIAISON[®]XL i techniką LC-MS/MS. Stężenia 1,25(OH)₂D oznaczane metodą LC-MS/MS były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z metodą CLIA LIAISON[®]XL. Analiza regresji liniowej wykazała zgodność analityczną obu metod. W obu metodach (CLIA LIAISON[®]XL i LC-MS/MS) stwierdzono dodatnią

korelację między stężeniem 1,25(OH)₂D a stężeniem wapnia i albuminy. Pozostałe badane parametry (wiek, kreatynina, PTH, 25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, 3epi-25(OH)D₃) nie wykazały korelacji ze stężeniem 1,25(OH)₂D.

Wnioski. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na wysoką zgodność między obiema metodami w oznaczeniu 1,25(OH)₂D w surowicy. Metodą z wyboru do oznaczania 1,25(OH)₂D w surowicy jest technika LC-MS/MS. Wprowadzenie do diagnostyki metod immunologicznych (np. metoda CLIA/LIAISON[®]XL) na zautomatyzowanych platformach analitycznych wiąże się z obniżeniem kosztów i pracochłonnego przygotowania próbek, dużą dostępnością i możliwością szybkiego uzyskania wyników, co może być optymalnym wyborem dla pacjentów w podeszłym wieku, którzy często wymagają szybkiej diagnozy i leczenia.

Słowa kluczowe. 1α,25-dihydroksywitamina D, 1,25(OH)₂D, witamina D, LC-MS/MS, CLIA, LIAISON[®]XL, hiperkalcemia, osoby starsze, metabolomika.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

8. Objętość guza jako niezależny czynnik ryzyka raka przytarczyc u pacjentów z ciężką hiperparatyreozą

Magdalena Kwapisz¹

Jacek Gałczyński¹, Elwira Bakuła-Zalewska², Piotr Góralski¹, Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak przytarczyc jest rzadkim nowotworem, cechującym się powolnym przebiegiem klinicznym, którego rozpoznanie najczęściej stawiane jest dopiero pooperacyjnie. Śmiertelność w tej grupie pacjentów wynika przede wszystkim z trudnej do kontrolowania hiperkalcemii oraz powikłań związanych z zabiegami chirurgicznymi, a nie z samej masy guza. Kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia ma radykalne usunięcie zmiany z zastosowaniem techniki resekcji en-bloc podczas pierwszej operacji. Wysokie stężenie parathormonu (PTH), szczególnie powyżej 500 pg/ml, znaczna hiperkalcemia (>3,5 mmol/l) oraz duża objętość guza mogą sugerować złośliwy charakter zmiany. Celem niniejszej pracy była ocena ryzyka rozpoznania raka przytarczyc u chorych z istotnie podwyższonym stężeniem PTH i hiperkalcemią przedoperacyjną, ze szczególnym uwzględnieniem zależności między objętością zmiany a prawdopodobieństwem jej złośliwości.

Materiał i metody. Przeprowadzono retrospektywną analizę danych 344 pacjentów operowanych z powodu pierwotnej nadczynności przytarczyc w latach 2017–2024 w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie. Spośród nich u 29 chorych odnotowano stężenie PTH >500 pg/ml w momencie kwalifikacji do zabiegu. Badanych podzielono na dwie grupy: z potwierdzonym pooperacyjnie rakiem przytarczyc (grupa 1; n=4) oraz z rozpoznaniem zmiany łagodnej (grupa 2; n=25; w tym 6 przypadków gruczolaka atypowego i 19 – typowego gruczolaka). Porównano obie grupy pod względem stężenia PTH i wapnia oraz objętości guza. W analizie statystycznej zastosowano regresję logistyczną, przyjmując objętość guza jako zmienną niezależną.

Wyniki. Średnie stężenie PTH było istotnie wyższe u pacjentów z rakiem przytarczyc (2382,75 pg/ml) w porównaniu z grupą zmian łagodnych (972,24 pg/ml; U=8, p=0,004). Nowotwory złośliwe

charakteryzowały się również większą objętością – średnio 15,7 ml w porównaniu do 5,87 ml w grupie 2. Analiza regresji logistycznej wykazała, że wzrost objętości guza o 1 ml zwiększa ryzyko raka o 26% (OR=1,26; p=0,033). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach wapnia między grupami (mediana: 3,28 mmol/l vs. 3,16 mmol/l; p=n.s.).

Wnioski. U pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc i znaczną hipersekrecją PTH (>500 pg/ml) ryzyko raka przytarczyc jest istotnie podwyższone. Objętość guza może stanowić istotny wskaźnik złośliwości zmiany i powinna być brana pod uwagę w planowaniu leczenia chirurgicznego.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

9. Rak przytarczyc – rzadki, ale groźny przeciwnik: wnioski z doświadczeń własnych w kontekście diagnostyczno-terapeutycznym

Magdalena Kwapisz¹

Jacek Gałczyński¹, Elwira Bakuła-Zalewska², Piotr Góralski¹, Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak przytarczyc jest rzadkim nowotworem, stanowiącym mniej niż 0,2% wszystkich nowotworów złośliwych układu dokrewnego. Jego przebieg kliniczny bywa agresywny, a diagnostyka przedoperacyjna jest utrudniona z uwagi na niespecyficzne objawy oraz brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne wymaga wysokiej czułości klinicznej oraz indywidualnego podejścia do pacjenta. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie doświadczeń własnych w leczeniu raka przytarczyc, z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej oraz oceny wyników terapii.

Materiał i metody. Retrospektywnej analizie poddano dane 8 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rakiem przytarczyc, leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii PIB w Warszawie w latach 2017–2025.

Wyniki. W analizowanej grupie znalazło się 7 kobiet i 1 mężczyzna, w wieku od 37 do 67 lat (średnio 50,75 lat). Objawy kliniczne obejmowały: kamicę nerkową (n=3) lub żółciową (n=2), osłabienie struktury kostnej (n=3), przewlekłą chorobę nerek (n=2), przewlekłe zapalenie trzustki (n=1). U jednej osoby nowotwór wystąpił w przebiegu zespołu MEN. Diagnostyka obrazowa obejmowała ultrasonografię szyi oraz scyntyografię przytarczyc, w jednym przypadku wykonano tomografię komputerową. Średnie stężenie wapnia całkowitego w surowicy wynosiło 2,96 mmol/l (zakres: 2,27–3,28 mmol/l), przy czym u 5 pacjentów wartości przekraczały 3,0 mmol/l. Średnie stężenie parathormonu (PTH) wyniosło 1290 pg/ml (zakres: 114–3071 pg/ml; norma: 15–65 pg/ml). Średnia wielkość guza wynosiła 36,6 mm (od 23 mm do 55 mm), a średnia objętość 10,79 ml (od 1,54 ml do 24,32 ml). U wszystkich pacjentów wykonano chirurgiczne usunięcie zmiany z torebką, a po potwierdzeniu histopatologicznym rozpoznania – resekcję ipsilateralnego płata tarczycy. Pooperacyjny spadek PTH wyniósł średnio 94,23% (zakres: 75,73–99,6%). Normokalcemię

osiągnięto do 2. doby po zabiegu u wszystkich pacjentów. Średni czas hospitalizacji wynosił 5,63 dnia (3–16 dni). U dwóch pacjentów doszło do porażenia nerwu krtaniowego wstecznego, a u kolejnych dwóch po zabiegu wystąpił zespół głodnej kości. Średni czas obserwacji wyniósł 3,29 roku (zakres: 0,8–8,0 lat). W tym okresie nie odnotowano żadnego przypadku nawrotu choroby ani zgonu z przyczyn nowotworowych.

Wnioski. Rak przytarczyc, choć rzadki, może prowadzić do poważnych powikłań metabolicznych i wymaga natychmiastowego, kompleksowego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Występowanie hiperkalcemii z bardzo wysokim poziomem PTH oraz obecność dużej zmiany w obrębie szyi powinny nasuwać podejrzenie raka przytarczyc. Chirurgia radykalna, z usunięciem guza i przylegających struktur, pozostaje podstawą leczenia. Kluczowe znaczenie ma interdyscyplinarna współpraca oraz długoterminowa opieka ambulatoryjna.

Gospodarka Wapniowo-Fosforanowa

10. Leczenie długo działającym analogiem PTH (palopegteryparatyd) niedoczynności przytarczyc – doświadczenia własne

Agnieszka Domańska-Czajka¹

Monika Pacocha¹, Łukasz Krotowski¹, Andrzej Lewiński^{1,2}, Arkadiusz Zygmunt^{1,3}

¹ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź,

² Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,

³ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Niedoczynność przytarczyc to rzadka choroba endokrynologiczna spowodowana niedoborem lub brakiem parathormonu (PTH). Najczęstszą przyczyną choroby jest czynnik jatrogenny, jednak w etiologii uwzględnia się również przyczyny autoimmunologiczne bądź genetyczne. W tej prezentacji przedstawione zostały cztery przypadki pacjentów (trzech dorosłych, jedno dziecko) chorujących na niedoczynność przytarczyc o różnej etiologii, u których wdrożono leczenie palopegteryparatydem.

Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężonym z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG). Poprzez łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R w ten sam sposób co endogeny PTH. Leczenie konwencjonalne opierające się na suplementacji wapnia i aktywnych postaci witaminy D nie zawsze zapewnia optymalne wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i może prowadzić do powikłań takich jak kamica nerek i/lub nefrokalcynoza, dlatego palopegteryparatyd stanowi nową, obiecującą opcję terapeutyczną.

U dwóch pacjentów (pacjent 1 oraz 3) choroba rozwinęła się po kilkukrotnych operacjach tarczycy, natomiast u pozostałych dwóch zidentyfikowano przyczynę genetyczną. U pacjenta 2 zdiagnozowano aktywującą mutację receptora wapniowrażliwego CaSR (ADH), a u pacjenta 4 – autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej (APS-1). Przed wdrożeniem leczenia palopegteryparatydem u pacjentów stwierdzano hiperfosfatemię, podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy oraz u części z nich długotrwałe powikłania choroby, m.in. nefrokalcynozę (n=3) oraz zwapnienia jąder podstawnych mózgu (n=1). Ponadto pacjenci zgłaszali obniżoną jakość życia. Palopegteryparatyd podawano raz dziennie rano w iniekcjach podskórnych, w dawkach od 7,5 do 15 mcg/dobę. Po włączeniu leczenia możliwe było całkowite odstawienie leczenia konwencjonalnego, przy jednoczesnym uzyskaniu

prawidłowych stężeń wapnia w surowicy i braku objawów hipokalcemii, a także zwiększeniu fosfaturii oraz obniżeniu stężenia fosforanów we krwi. Najważniejsze parametry dotyczące prowadzonego leczenia i badań biochemicznych przedstawiono w tabeli 1. Podczas terapii palopegteryparatydem obserwowano również poprawę samopoczucia bez objawów niepożądanych.

Opisywane przypadki wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii palopegteryparatydem w różnych postaciach niedoczynności przytarczyc, zarówno etiologii jatrogennej, jak i genetycznej.

L p.	LECZENIE KONWENCJONALNE					LECZENIE PALOPEGTERYPARATYDEM			
	1,25(OH) 2D /1(OH)D [mcg/d]	CaCO 3 [mg/d]	P [mmol/l]	Ca x P [mg2/dl2]	TmP/GFR	Dawka [mcg/d]	P [mmol/l]	Ca x P [mg2/dl2]	TmP/GFR
1.	0,5/0	2000	1,52	40,9	1,17	15	1,07	28,4	1,17
2.	0/1,25	1500	2,81	56,8	4,08	7,5	2,15	50,1	2,9
3.	0/1,5	2000	1,74	37,1	2,05	15	1,12	34,7	0,84
4.	0/1,25	2000	1,87	49,5	2,05	7,5	1,05	30,0	1,00

Spośród przedstawianych pacjentów dwóch cierpi na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc. Jeden to 40-letni mężczyzna po leczeniu z powodu raka pęcherzykowego tarczycy (pT2N0M0) oraz drugi – 47-letni pacjent po operacji wycięcia tarczycy z powodu raka brodawkowego tarczycy pT2N1M0. Obaj leczeni byli preparatami alfacalcidolu oraz wapnia elementarnego oraz u obu z nich opisywane były cechy kamicy nerek w badaniu ultrasonograficznym oraz podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczęto leczenie palopegteryparatydem w dawce początkowej 18 mcg/dobę. Po ok. 3–4 tygodniach u obu pacjentów zredukowano dawkę do 15 mcg/dobę, uzyskując optymalne wyrównanie parametrów wapniowo-fosforanowych, zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost parametrów obrotu kostnego oraz znaczącą poprawę w zakresie objawów zgłaszanych przez pacjentów.

16-letni chłopiec z wrodzoną niedoczynnością przytarczyc spowodowaną aktywowującą mutacją genu receptora wapniowrażliwego CaSR (ADH). U pacjenta obserwuje się nefrokalcynozę, zaćmę oraz zwapnienia w strukturach głębokich mózgu. Podczas leczenia alfacalcidolem oraz elementarnym wapniem obserwowano relatywnie niskie stężenia wapnia w surowicy (1,6–1,9 mmol/l) przy braku towarzyszących temu objawów hipokalcemii. Z uwagi na wysokie wartości fosforu w surowicy (3–3,5 mmol/l) iloczyn wapniowo-fosforanowy był istotnie podwyższony (55–65 mg²/dL²), co sprzyjało powstawaniu kolejnych zwapnień. Rozpoczęto terapię palopegteryparatydem w dawce 9 mcg/dobę, uzyskując spadek stężenia fosforu w surowicy (spadek wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego).

41-letnia pacjentka z zespołem APS-1, u której w 8. roku życia postawiono rozpoznanie niedoczynności przytarczyc. Poza tym u pacjentki stwierdzono nefrokalcynozę, przewlekłą chorobę nerek oraz zaćmę oka prawego. W przeszłości z uwagi na hiperfosfatemię podejmowane były próby leczenia sewelamerem, jednak leczenie okazało się nieskuteczne. Rozpoczęto leczenie palopegteryparatydem, aktualnie pacjentka przyjmuje dawkę 7,5 mcg/dobę. Uzyskano istotne obniżenie stężenia fosforu oraz obniżenie wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego do 40 mg²/dL².

P5

Choroby Przysadki



Choroby Przysadki

1. Osilodrostat – ocena efektywności w leczeniu choroby Cushinga (CD) oraz ektopowego zespołu Cushinga (ECS)

Aleksandra Gamrat-Żmuda^{1,2}

Mari Minasyan³, Martyna Więclawek⁴, Wiktoria Suchy⁴, Ewelina Rzepka¹, Anna Bogusławska¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszevska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Oddział Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

⁴Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Osilodrostat to doustny inhibitor 11 β -hydroksylazy, zatwierdzony do leczenia zespołu Cushinga (CS) w 2020 roku. Stanowi skuteczną terapię drugiej linii, gdy leczenie operacyjne jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub jako terapia pomostowa przed zabiegiem. Za standard monitorowania skuteczności uznaje się oznaczanie wolnego kortyzolu w moczu (UFC), jednak długi czas oczekiwania na wynik ogranicza jego przydatność w praktyce klinicznej.

Cel i metodologia. Retrospektywna ocena skuteczności leczenia osilodrostatem u 23 pacjentów z CS (leczonych w latach 2020–2023) z referencyjnego ośrodka endokrynologicznego. Odpowiedź oceniano na podstawie porannego stężenia kortyzolu w surowicy oraz parametrów klinicznych jako czas do redukcji:

- stężenia kortyzolu w surowicy (CR) – zmniejszenie stężenia kortyzolu o 50% lub stężenie kortyzolu <15 μ g/dl;
- suplementacji potasu (PS) – możliwość zmniejszenia suplementacji/stabilizacja kaliemii na dotychczasowej suplementacji;
- terapii przeciwnadciśnieniowej (aHT) i przeciwcukrzycowej (aDT) – zmniejszenie dawek stosowanych leków/ poprawa kontroli choroby na dotychczasowym leczeniu.

Wyniki. Wśród 23 analizowanych pacjentów (13 CD, 10 ECS), średni wiek wynosił 57,8 lat; 61% stanowiły kobiety. Zmarło 7 pacjentów (30,4%). Średnie wyjściowe stężenie kortyzolu wynosiło 42,7 µg/dl, a ACTH – 180,3 pg/ml. Osilodrostat był lekiem pierwszej linii u 11 pacjentów, drugiej – u 10 (po metyraponie, ketokonazolu lub pasireotydie), a trzeciej lub czwartej – u 2. Leczenie zmieniono na osilodrostat w 7/12 przypadków z powodu niepełnej remisji klinicznej lub biochemicznej, w 1/12 z powodu nietolerancji, w 4/12 po krótkim leczeniu innym lekiem jako pomostem. Czterech pacjentów (w tym 2 z cyklicznym CS) otrzymywało lek w schemacie „zablokuj i zastąp”. Na początku leczenia: 17 pacjentów wymagało suplementacji potasu (9 stosowało też spironolakton), 19 miało cukrzycę (9 na insulinie), 21 miało nadciśnienie tętnicze. Średni czas terapii wyniósł 221,5 dni (CD) i 156 dni (ECS). CR osiągnięto u 22/23 pacjentów (średnia dawka 8,7 mg/d – 5,8 mg w CD; 12.9 mg w ECS).

Czas do redukcji:	Czas do redukcji (w dniach) [Liczba pacjentów z efektem]	
	CD N=13	ECS N=10
1. Stężenia kortyzolu porannego (CR)	27,7 [13/13]	8,7 [9/10]
2. Suplementacji potasu (PS)	55,9 [8/8]	8,9 [10/10]
3. Farmakoterapii nadciśnienia tętniczego (aHT)	55,1 [10/11]	21,7 [9/10]
4. Farmakoterapii cukrzycy (aDT)	28,8 [6/11]	23 [4/8]

Maksymalna dawka osilodrostatu była ujemnie skorelowana z czasem do redukcji aDT i aHT ($r=-0,74$ ($p=0,014$), $r=-0,37$ ($p=0,05$)).

Wnioski. Ocena zmian stężeń kortyzolu porannego, stężenia potasu w surowicy i zmian w farmakoterapii (aHT, aDT) jest skuteczna w monitorowaniu leczenia osilodrostatem. W ECS najszybszą poprawę zaobserwowano w zmniejszeniu suplementacji potasu. Wyższe dawki osilodrostatu wiązały się z szybszą poprawą kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego. Istnieje konieczność dalszych badań w celu optymalizacji i personalizacji terapii osilodrostatem.

Choroby Przysadki

2. Wyniki leczenia endoskopowego agresywnych gruczolaków przysadki i raków przysadki

Barbara Buchalska¹

Maria Maksymowicz², Jacek Kunicki¹

¹Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Agresywne gruczolaki przysadki (aggressive pituitary tumors, APT) to guzy inwazyjne, odporne na leczenie i dające wczesne nawroty. Raki przysadki (pituitary carcinomas, PC) poza agresywnym charakterem mają zdolność do przerzutowania. Kryteria diagnostyczne APT i PC nie zostały dobrze zdefiniowane i obecnie istnieje kilka różnych klasyfikacji tych guzów. Celem badania było opisanie charakterystycznych cech klinicznych pacjentów z APT i PC.

Materiał i metody. Badanie jest retrospektywną analizą serii 45 przypadków pacjentów (14 kobiet i 31 mężczyzn) leczonych w latach 2006–2024 resekcjami endoskopowymi przezklinowymi z powodu gruczolaków przysadki ostatecznie zdefiniowanych jako APT lub PC według kryteriów ESE (European Society of Endocrinology) z 2018 roku. Średni wiek pacjentów na początku leczenia wynosił 48,4 lat (20–70 lat), a czas obserwacji – 10,4 lat (0–18 lat).

Wyniki. U 3 pacjentów zdiagnozowano PC (6,7%), a u pozostałych 42 – APT (93,3%). W okresie obserwacji 6 pacjentów (13,3%) zmarło w wyniku progresji. U większości pacjentów wyjściowo stwierdzano makrogruczolaki (n=41, 91,1%), guzy miały inwazyjny charakter u 34 pacjentów (75,5%) i były czynne hormonalnie u 15 pacjentów (33,3%) – u 6 stwierdzono akromegalię, u 5 – chorobę Cushinga, u 3 – hiperprolaktynemię, a u 1 – zwiększone wydzielanie TSH. W skali Knosp u 9 pacjentów stwierdzono stopień 3 (20,0%), a u 8 – stopień 4 (17,8%). W 5-stopniowej klasyfikacji gruczolaków przysadki (five-tiered classification, Lyon's classification) najwięcej pacjentów miało stopień 2a (35,6%) i 2b (28,9%). Mediana liczby resekcji u pacjentów wyniosła 3. Resekcję całkowitą po pierwszej operacji uzyskano u 17 pacjentów (37,8%), subtotalną u 20 (44,4%), a częściową u 6 (13,3%). Po operacji u większości pacjentów nastąpiła poprawa ostrości wzroku i pola widzenia (68,2%). Powikłania obejmowały przejściową moczówkę prostą u 1 pacjenta (2,2%), krwotok z nosa

u 4 pacjentów (8,8%) i pooperacyjne porażenie nerwu okoruchowego u 2 pacjentów (4,4%). Większość pacjentów otrzymała poza leczeniem chirurgicznym radioterapię adjuwantową (n=29, 64,4%), a 13 pacjentów (28,9%) podtrzymujące leczenie farmakologiczne. U 46% pacjentów stwierdza się progresję, a 54% pacjentów ma stabilizację choroby.

Wnioski. Leczenie chirurgiczne pacjentów z APT i PC w sensie bezpieczeństwa nie różni się od obserwowanego w zwykłych gruczolakach. W porównaniu do pacjentów z nieagresywnymi gruczolakami przysadki pacjenci z gruczolakami agresywnymi są młodsi i mają wykonywanych więcej resekcji. APT wykazują wyższy odsetek rozrostu inwazyjnego i wtórnie mniejszą radykalność pierwotnej resekcji.

Choroby Przysadki

3. Leczenie endoskopowe kortykotropowych gruczolaków przysadki z komórek Crooke'a

Barbara Buchalska¹

Maria Maksymowicz², Jacek Kunicki¹

¹Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Kortykotropowe gruczolaki przysadki z komórek Crooke'a (Crooke's cell adenomas, CCA) stanowią rzadki podtyp gruczolaków przysadki (<1%). CCA zwykle są inwazyjne, mogą mieć agresywny charakter i często nawracają. Leczenie tych guzów jest trudne i często nie udaje się osiągnąć remisji. Celem badania było scharakteryzowanie cech klinicznych grupy pacjentów z CCA leczonych z dostępu endoskopowego przeznosowego przezklinowego.

Materiał i metody. Badanie jest retrospektywną analizą serii 18 przypadków pacjentów (6 kobiet i 12 mężczyzn) leczonych w latach 2009–2024 z dostępu endoskopowego przeznosowego przezklinowego z powodu CCA. Średni wiek pacjentów wyniósł 48,3 lat (18–77 lat), a okres obserwacji – 5,3 lat (0–11 lat).

Wyniki. Przed resekcją u 9 pacjentów stwierdzano zaburzenia widzenia (50%), u 8 – chorobę Cushinga (44,4%), u 6 niedoczynność przysadki (33,3%), a u 4 – bóle głowy (22,2%). Większość pacjentów miała zdiagnozowane makrogruczolaki (88,9%). Resekcje całkowite osiągnięto u 6/8 pacjentów z chorobą Cushinga (75%) i u 7/10 pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie (70%). W okresie pooperacyjnym 75% pacjentów miało poprawę ostrości i pola widzenia. Powikłania obejmowały przejściową moczówkę prostą stwierdzoną u 3 pacjentów (16,7%). U 6 pacjentów uzyskano remisję choroby Cushinga (75%). U 1 pacjenta nastąpiła progresja do raka przysadki.

Wnioski. Resekcje endoskopowe przeznosowe przezklinowe u pacjentów z CCA są bezpieczne i związane z niewielkim ryzykiem powikłań.

Choroby Przysadki

4. Stężenie rozpuszczalnego białka α -klotho, nesfatyny-1 i IGFBP3 w diagnostyce biochemicznej i monitorowaniu efektów leczenia pacjentów z akromegalią

Piotr Glinicki^{1,2*}, Magdalena Ostrowska^{1,2}**

Alicja Szatko^{1,2}, Wojciech Zgliczyński²

¹Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

****główny autor projektu; *autor prezentujący**

Wstęp. Aktywną postać akromegalii rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, obrazowych i badań biochemicznych: podwyższonego stężenia hGH oraz stężenia IGF-1 w surowicy powyżej zakresu referencyjnego dla płci i wieku. Obecnie stosowanym rutynowo oznaczeniom biochemicznym przypisuje się szereg ograniczeń analitycznych i klinicznych. W związku z tym poszukuje się nowych biomarkerów, które mogą być przydatne na różnych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego dotyczącego tej grupy pacjentów.

Cel badania. Celem tego projektu była ocena przydatności oznaczania stężenia rozpuszczalnego białka α -klotho, nesfatyny-1 i IGFBP3 w diagnostyce biochemicznej i monitorowaniu leczenia pacjentów z akromegalią.

Materiał i metody. Do badania włączono 33 pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią. Stężenie białka α -klotho, nesfatyny-1 i IGFBP3 oznaczono w momencie rozpoznania akromegalii oraz po 3 i 12 miesiącach od chirurgicznego usunięcia gruczolaka przysadki. Oznaczenia biochemiczne wykonano różnymi metodami immunochemicznymi: metoda ELISA (α -klotho oraz nesfatyna-1 w surowicy) oraz metodami: RIA i IRMA (IGFBP-3 w surowicy).

Wyniki. Stężenie rozpuszczalnego białka α -klotho było wyższe u pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0001$). 3 miesiące po operacji stężenie białka α -klotho uległo normalizacji w stosunku do okresu przed leczeniem operacyjnym ($p=0,0001$). Między 3. a 12. miesiącem nie zaobserwowano różnicy w stężeniu tego białka ($p=0,802$), a wartości uzyskane po 3 i 12 miesiącach nie odbiegały od poziomu obserwowanego w grupie kontrolnej ($p=0,214$ i $p=0,407$).

Stężenie IGFBP3 po operacji było niższe niż przed leczeniem – zarówno po 3 miesiącach ($p=0,0001$), jak i po 12 miesiącach ($p=0,0001$). Pomiędzy 3. a 12. miesiącem obserwacji pacjentów nie stwierdzono zmiany stężenia IGFBP3 ($p=0,122$).

Stężenia nesfatyny-1 nie wykazywały istotnych różnic na żadnym etapie obserwacji.

Wnioski. Stężenie rozpuszczalnego białka α -klotho i IGFBP3 może być przydatne w monitorowaniu efektów leczenia akromegalii po leczeniu radykalnym. Nesfatyna-1 nie wykazała przydatności jako marker diagnostyczny oraz w monitorowaniu efektów leczenia.

Choroby Przysadki

5. Przerzut raka sutka do szypuły przysadki – u pacjentki z wieloosiową niedoczynnością przysadki – szybki i spektakularny efekt nowoczesnej terapii onkologicznej (rybocyklibem i letrozolem)

Elżbieta Andrysiak-Mamos,

Jakub Rosik, Karol Sagan, Anhelli Syrenicz

Katedra Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin

Rak sutka należy do nowotworów, które najczęściej mogą dawać przerzuty do przysadki.

65-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych z powodu podejrzenia niedoczynności przysadki wysuniętego w trakcie diagnostyki spadku masy ciała o 10 kg w ciągu półtora miesiąca, hiponatremii i pogorszenia samopoczucia. U pacjentki kilka tygodni przed przyjęciem rozpoznano raka zrazikowego sutka lewego z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych oraz z powodu niskiego stężenia wolnych hormonów tarczycy rozpoczęto leczenie lewotyroksyną, co doprowadziło do dalszego pogorszenia samopoczucia chorej. U pacjentki doszło do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych i pojawienia się silnych zawrotów głowy zwłaszcza przy pionizacji.

Na podstawie całości obrazu klinicznego z uwzględnieniem badań hormonalnych wykonanych przy przyjęciu u pacjentki stwierdzono niedoczynność przysadki w zakresie osi tarczycowej, nadnerczowej i gonadalnej. W wykonanych w trakcie hospitalizacji badaniach obrazowych stwierdzono zmiany ogniskowe okolicy siodłowo-nadsiodłowej odpowiadające najprawdopodobniej: 1. mikrogruczolakowi grzbietowej części płata gruczołowego przysadki o wym. 4x5 mm i 2. przerzutowi raka sutka do lejka przysadki (zmiana ogniskowa o wym. 7x14x8 mm w części środkowej szypuły).

U pacjentki doszło do szybkiego ustąpienia dolegliwości i znacznej poprawy samopoczucia po włączeniu leczenia hydrokortyzonem. Podczas pohospitalizacyjnej wizyty kontrolnej w Poradni Przyklinicznej pacjentka podawała zwiększone pragnienie (do 5–7 l /dobę) i oddawanie do 7 litrów moczu w ciągu doby. Dolegliwości ustąpiły po dołączeniu do leczenia desmopresyny. Po wyrównaniu wtórnej niedoczynności kory nadnerczy i wtórnej niedoczynności tarczycy oraz gospodarki wodno-elektrolitowej uzyskano

znaczącą poprawę stanu klinicznego pacjentki.

Równolegle do diagnostyki i leczenia endokrynologicznego pacjentka została włączona do Programu Lekowego leczenia HER2-ujemnego raka piersi rybocyklibem i letrozolem. W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po 3 miesiącach leczenia opisano redukcję wielkości zmian ogniskowych przysadki (całkowite cofnięcie zmiany) i szypuły przysadki (zmiana w szypule wielkości 4 mm).

Pacjentka obecnie w stanie ogólnym dobrym, neguje wszelkie dolegliwości, kontynuuje leczenie onkologiczne oraz leczenie endokrynologiczne.

Wnioski. Współczesne leczenie onkologiczne (rybocyklib i letrozol) w przypadku HER-ujemnego raka sutka wykazuje dużą i szybką skuteczność także w leczeniu przerzutów odległych do przysadki.

Choroby Przysadki

6. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chirurgicznego mikrogruczolaków przysadki wydzielających TSH

Miłosz Chwiałkowski¹

Maria Maksymowicz², Grzegorz Zieliński¹

¹Klinika Neurochirurgii – Wojskowy Instytut Medyczny, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii, Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa

Wstęp. Tyreotropinoma (TSH) są najrzadziej występującymi guzami neuroendokrynnymi przysadki i rzadką przyczyną nadczynności tarczycy. Stanowią wyzwanie diagnostyczne zwłaszcza w przypadku mikrogruczolaków.

Cel. Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chirurgicznego mikrogruczolaków przysadki wydzielających TSH.

Materiał i metody. Analizie poddano grupę 11 chorych (8 kobiet i 3 mężczyzn), średnia wieku 41,55 lat (SD±17,63 lat, zakres od 25 do 72 lat). Rozpoznanie wtórnej nadczynności tarczycy ustalono na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań hormonalnych. U wszystkich pacjentów wykonano przed operacją badanie MR przysadki w projekcjach czołowej i strzałkowej, przed dożylnym podaniem środka kontrastowego i po nim. Wszystkich chorych leczono operacyjnie z wykorzystaniem dostępu przezklinowego. We wczesnym okresie pooperacyjnym oceniano wczesnoporanne stężenia kortyzolu oraz TSH i fT4. Dokonano także odległej oceny hormonalnej.

Wyniki. U wszystkich chorych na podstawie oznaczeń hormonalnych potwierdzono wtórną nadczynność tarczycy. Średnie przedoperacyjne stężenie TSH wynosiło 3,649 mIU/ml (zakres 0,124–8,06), a f4 – 28,867 pmol/l (zakres 20,11–38,0). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono przed operacją niedoczynności przedniego płata przysadki ani zaburzeń pola widzenia.

W wyniku interwencji neurochirurgicznej uzyskano remisję wtórnej nadczynności tarczycy u 10 chorych. W dwóch przypadkach po operacji wystąpiła wtórna niedoczynność kory nadnerczy. W żadnym przypadku nie obserwowano po operacji objawów moczówki prostej ani płynotoku pooperacyjnego. Wyniki badań histopatologicznych potwierdziły u wszystkich pacjentów rozpoznanie neuroendokrynnego

guza tyreotropowego przysadki. W okresie obserwacji pooperacyjnej nie stwierdzono w żadnym przypadku odrostu guza.

Wnioski. Mikrogruczolaki tyreotropowe są bardzo rzadkimi guzami neuroendokrynnymi przysadki. Leczenie neurochirurgiczne pozostaje metodą z wyboru, a jego skuteczność i bezpieczeństwo są wysokie.

Choroby Przysadki

7. Epidemiologia guzów przysadki ze szczególnym uwzględnieniem zmian kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego – badanie jednoośrodkowe

Aleksandra Derwich-Rudowicz¹

Katarzyna B. Kubiak^{2,3}, Norbert Wąsik⁴, Kacper Wojciechowski¹, Katarzyna Kobusińska¹,
Włodzimierz Liebert⁴, Jakub Moskal⁴, Marek Ruchała¹, Nadia Sawicka-Gutaj¹

¹Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,

²Zakład Zdrowia Publicznego i Medycyny Społecznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk,

³Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,

⁴Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,

Wprowadzenie. Gruczolaki przysadki (PA) stanowią niejednorodną grupę zmian ośrodkowego układu nerwowego, które są w większości łagodne. Szacuje się, że stanowią 13,5–20% wszystkich pierwotnych guzów mózgu, a ich częstość występowania rośnie.

Cel. Retrospektywna analiza pacjentów z guzami przysadki w obserwacji 5-letniej celem oceny epidemiologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów ze zmianami istotnymi klinicznie zakwalifikowanych do resekcji neurochirurgicznej.

Materiały i metody. Szczegółowa analiza obejmowała 194 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii w Poznaniu w latach 2018–2023, u których zdiagnozowano klinicznie istotne guzy przysadki i zakwalifikowano do resekcji przezklinowej. Analiza uwzględniała dane kliniczne, cechy demograficzne, dokładną charakterystykę guza, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych. Częstość występowania PA definiowano jako nową diagnozę PA. Całkowita liczba pacjentów obejmowała wszystkich pacjentów hospitalizowanych w Klinice z kodem ICD-10 D35.2 w latach 2018–2023.

Wyniki. W badanym okresie zidentyfikowano 1111 pacjentów z nowo rozpoznanym gruczolakiem przysadki, w tym 403 mężczyzn (36,3%) oraz 708 kobiet (63,7%). Roczna zapadalność wyniosła 4,11 na 100 000 populacji (5,07/100 000 u kobiet oraz 3,07/100 000 u mężczyzn). Kobiety były diagnozowane w istotnie młodszy wieku niż mężczyźni ($p < 0,001$). Wśród guzów klinicznie istotnych ($n=194$) najczęstszym rozpoznaniem był nieczynny hormonalnie gruczolak przysadki (NFPA) – 76%. Cechy inwazji guza

stwierdzono w 74% przypadków, a ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych w 69%. Objawy wynikające z efektu masy guza odnotowano u ponad 95% chorych, najczęstszymi były ubytki w polu widzenia (66%) oraz bóle głowy (55%). Niedoczynność przysadki rozpoznano u 47% pacjentów. U mężczyzn NFPA diagnozowano istotnie częściej ($p=0,02$), a także obserwowano większe rozmiary guza w momencie rozpoznania ($p=0,005$). Im większy guz tym wyższy odsetek naciekania ($p<0,001$), ucisku na skrzyżowanie nerwu wzrokowego ($p<0,001$) oraz ubytków w polu widzenia ($p<0,001$), a także niedoczynności przysadki, zwłaszcza w więcej niż jednej osi ($p<0,001$; test Jonckheere'a-Terpstry). Pacjenci z NFPA byli starsi w momencie rozpoznania ($p<0,001$). Pomimo że u 90% pacjentów stwierdzono choroby współistniejące, a u ponad połowy polipragmazję, nie zaobserwowano istotnego związku między obecnością chorób współistniejących a typem guza.

Wnioski. Chociaż PA diagnozowano częściej u kobiet, guzy klinicznie istotne częściej występowały u mężczyzn. Mężczyźni byli również istotnie częściej diagnozowani z NFPA, a rozmiar guza w momencie rozpoznania był u nich większy. Może to mieć związek z faktem, że pacjenci płci męskiej z NFPA byli istotnie starsi w chwili diagnozy. U ponad połowy pacjentów występowały liczne choroby współistniejące, jednak nie obserwowaliśmy istotnej korelacji między ich występowaniem a typem guza.

Choroby Przysadki

8. Leczenie neurochirurgiczne guzów przysadki w zespole McCune-Albrighta

Andrzej Podgórski

Maria Maksymowicz², Grzegorz Zieliński¹

¹Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patologii Nowotworów, COI Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa

Wstęp. Zespół McCune Albright jest rzadką chorobą spowodowaną postzygotyczną mutacją w genie GNAS1, która prowadzi do wystąpienia triady objawów w postaci plam skórnych typu café-au-lait, dysplazji włóknistej kości i nadczynności gruczołów wewnątrzwydzielniczych. U około 20% pacjentów stwierdza się guzy neuroendokrynne przysadki wydzielające hormon wzrostu (GH). Leczenie zespołu MAS ma zwykle charakter objawowy.

Cel. Celem pracy była ocena wyników leczenia neurochirurgicznego guzów neuroendokrynnych przysadki u pacjentów z rozpoznaniem MAS.

Materiał i metody. Analizie poddano dokumentację medyczną ośmiorga chorych (4 mężczyzn i 4 kobiet, średnia wieku 26,1 lat, w zakresie 13–44 lata) z rozpoznaniem na podstawie objawów klinicznych, oznaczeń hormonalnych i wyników badania MR przysadki guzem neuroendokrynnym wydzielającym hormon wzrostu (GH) w przebiegu zespołu McCune-Albrighta. Pięcioro pacjentów otrzymywało przed zabiegiem analog somatostatyny. Wszyscy chorzy byli leczeni neurochirurgicznie z wykorzystaniem różnych dostępów operacyjnych.

Wyniki. W analizowanej grupie nie było poważnych powikłań pooperacyjnych. W żadnym przypadku nie uzyskano normalizacji wydzielania GH. U dwojga chorych obserwowano poprawę pola widzenia. Żaden z pacjentów nie został skierowany na uzupełniającą radykalną radioterapię. U wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie farmakologiczne analogiem somatostatyny lub agonistą dopaminy.

Wnioski. Diagnostyka i leczenie MAS jest wyzwaniem klinicznym. Leczenie operacyjne w analizowanej grupie nie doprowadziło do remisji hormonalnej, ale stanowiło element wielodyscyplinarnej terapii w tej złożonej jednostce chorobowej.

Choroby Przysadki

9. Mikrogruczolak somatotropowy przysadki – wyniki leczenia operacyjnego

Kamil Bryla

Maria Maksymowicz², Grzegorz Zieliński¹

¹Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy Warszawa,

²Zakład Patologii Nowotworów, COI Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa

Wstęp. Akromegalia jest podstępłą chorobą spowodowaną przez guz neuroendokrynną przysadki wydzielający hormon wzrostu (GH) i prowadzącą do licznych powikłań obniżających jakości życia pacjentów.

Cel. Celem skutecznego leczenia jest selektywne usunięcie guza przysadki pozwalające na normalizację wydzielania GH. Wynik leczenia operacyjnego uzależniony jest od wielkości nowotworu, jego ekspansji nadsiodłowej oraz okołosiodłowej ze szczególnym uwzględnieniem naciekania zatoki jamistej. Celem pracy była ocena skuteczności leczenia operacyjnego w odniesieniu do aktualnie przyjętych kryteriów remisji – podstawowe stężenie GH <1 µg/l, OGTT <0,4 µg/l, a stężenie IGF-I w zakresie wartości referencyjnych dla wieku i płci.

Materiał i metody. Analizie poddano 12 chorych (8 mężczyzn i 4 kobiety) z rozpoznaniem mikrogruczolakiem przysadki spośród 63 pacjentów z rozpoznaniem akromegalii (25 mężczyzn i 38 kobiet) operowanych przezklinowo w okresie od stycznia 2024 r. do grudnia 2024 r. Wszyscy chorzy nie byli wcześniej leczeni chirurgicznie ani poddani radioterapii guza przysadki i nie otrzymywali przez 3 miesiące przed zabiegiem aSS LAR. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 47 lat (w zakresie od 19 do 76 lat, SD±13,93 lat). Średnie przedoperacyjne stężenie GH wynosiło 12,93 µg/l. Średnią objętość guza szacowano na podstawie wzoru DiChiro-Nelsona. Stopień wzrostu okołosiodłowego oceniano na podstawie skali Knosp'a. Wszyscy chorzy byli operowani z dostępu przezklinowego przez jednego chirurga. Czynność przysadki i kory nadnerczy oceniano we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz po 3 miesiącach od operacji.

Wyniki. We wczesnym okresie pooperacyjnym u żadnego z chorych nie stwierdzono wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, co potwierdzono w badaniach hormonalnych po 3 miesiącach. Chorzy nie otrzymywali substytucji kortyzolu. U 9 pacjentów stężenie GH oznaczone we wczesnym okresie

pooperacyjnym było poniżej 1,5 ug/l. U 11 chorych w okresie odległym stwierdzono remisję akromegalii (stężenie GH <1 µg/l, GH w OGTT <0,4ug/l). W badanej grupie nie było powikłań śmiertelnych, nowej niedoczynności przysadki ani objawów moczwłki prostej (wczesnej i odległej), jak też objawów płynotoku pooperacyjnego.

Wnioski. Wczesne rozpoznanie akromegalii na etapie mikrogruczolaka pozwala na zastosowanie najbardziej skutecznej, bezpiecznej i obciążonej niewielkimi kosztami metody leczenia w postaci chirurgicznej resekcji guza przysadki.

Choroby Przysadki

10. Leczenie skojarzone pegwisomantem i lanreotydem u pacjenta z agresywnym przebiegiem akromegalii o początku imitującym cukrzycę typu I

Karol Ciszek¹

Mari Minasyan¹, Aleksandra Gamrat-Żmuda¹, Maciej Małecki², Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹,
Aleksandra Gilis-Januszevska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Oddział Kliniczny Chorób Metabolicznych i Diabetologii, Szpital Uniwersytecki UJ, Kraków

Wstęp. Akromegalia jest chorobą rzadką spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), co prowadzi m.in. do zaburzeń metabolicznych. Choć cukrzyca jest częstym powikłaniem akromegalii, jej wystąpienie jako pierwsza manifestacja choroby u młodych pacjentów jest rzadkością.

Opis przypadku. Przedstawiamy przypadek 32-letniego mężczyzny przyjętego na SOR ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, u którego występowały utrata masy ciała (15 kg w 3 miesiące), polidypsja, poliuria i silne bóle głowy (8–9/10 w NRS). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono istotnie podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej (10,5%), glikemię na czczo 27 mmol/L i kwasicę ketonową. W wywiadzie pacjent podawał 4-letni okres narastania objawów, takich jak powiększenie dłoni i stóp, zmiany rysów twarzy, nadmierna potliwość, osłabienie ogólne oraz obniżenie libido. Badanie MRI wykazało obecność makrogruczolaka przysadki (25×31×27 mm) uciskającego skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz lewą tętnicę szyjną wewnętrzną (Knosp IV). Dalsza diagnostyka laboratoryjna wykazała znacznie podwyższony poziom IGF-1, GH, hiperprolaktynemię oraz niedoczynność w zakresie osi gonadalnej. U pacjenta rozpoczęto intensywną insulinoterapię, a po potwierdzeniu rozpoznania akromegalii wdrożono leczenie lanreotydem w dawce 120 mg podskórnie co 28 dni oraz kabergoliną 0,25 mg raz w tygodniu. MRI po kilku miesiącach wykazało niewielką redukcję wielkości guza, a Pacjent zgłaszał częściową poprawę w zakresie bólów głowy. Pacjent przebył nieradykalny zabieg neurochirurgiczny. Badanie histopatologiczne potwierdziło gruczolaka somatotropowo-prolaktynowego (Ki-67: 2%). Pomimo zmniejszenia masy guza nie uzyskano kontroli biochemicznej akromegalii oraz bólów głowy, a Pacjent nadal wymagał intensywnej insulinoterapii. Ze względu na nieskuteczność analogów somatostatyny I generacji rozpoczęto terapię pegwisomantem w dawce 10 mg z eskalacją do 40 mg. Terapia ta przyniosła znaczącą poprawę w zakresie parametrów metabolicznych, umożliwiając całkowite odstawienie insuliny. Ze względu na utrzymujące się bóle głowy do terapii dołączono lanreotyd LAR w dawce 120 mg w comiesięcznych wstrzyknięciach,

co spowodowało zmniejszenie nasilenia bólów głowy.

Wnioski. Złożoność diagnostyki i leczenia akromegalii, szczególnie w przypadkach z ciężkimi powikłaniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca z kwasicą ketonową, przy oporności biochemicznej na leczenie pierwszego rzutu, mogą stanowić duże wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej. Agresywny przebieg choroby wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego i łączenia różnych klas leków.

Choroby Przysadki

11. Markery zwłóknienia i stłuszczenia wątroby – FIB-4 i HSI w akromegalii: jednoośrodkowe badanie obserwacyjne

Karol Ciszek¹

Mari Minasyan¹, Maria Borysowicz², Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszewska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wprowadzenie i cel badania. Akromegalia, charakteryzująca się nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), wiąże się ze znacznymi zaburzeniami metabolicznymi. Celem niniejszego badania była analiza zależności pomiędzy poziomem IGF-1, wskaźnikami zwłóknienia wątroby (FIB-4), stłuszczenia wątroby (HSI) oraz innymi parametrami laboratoryjnymi u pacjentów z akromegalią.

Materiały i metody. Badanie retrospektywne objęło 150 pacjentów, spośród których 96 spełniło kryteria włączenia i miało kompletne dane. Wskaźnik FIB-4 ($\text{wiek} \times \text{AST} / \text{PLT} \times \text{ALT}^{1/2}$) został zastosowany jako predyktor zwłóknienia wątroby (LF), gdzie wartości $>1,3$ oznaczały ryzyko zwłóknienia wątroby. Wskaźnik HSI [$8 \times (\text{ALT} / \text{AST}) + \text{BMI} + 2$ (w przypadku cukrzycy typu 2) + 2 (jeśli pacjentką była kobieta)] przy wartości ≥ 36 wskazywał na obecność stłuszczenia wątroby. Pacjenci zostali podzieleni na grupy wiekowe: <40 lat, 40–60 lat oraz >60 lat. Do oceny zależności pomiędzy IGF-1, parametrami laboratoryjnymi, wiekiem zachorowania i wielkością guza a wskaźnikami FIB-4 i HSI zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana. Do porównań międzygrupowych wykorzystano testy ANOVA, Kruskala-Wallisa, t-Studenta oraz U Manna-Whitneya, w zależności od charakteru danych.

Wyniki. W badanej kohorcie 42% stanowili mężczyźni, a 58% kobiety, przy średnim wieku $47,67 \pm 14,62$ lat. Średnia wartość wskaźnika FIB-4 wynosiła 1,03 ($\text{SD}=0,62$), natomiast średnia wartość HSI 38,3 ($\text{SD}=7,01$). U 21 pacjentów stwierdzono FIB-4 $> 1,3$, a u 60 pacjentów wartość HSI przekraczała 36. Poziom IGF-1 zmniejszał się z wiekiem ($p=0,0001$). Pacjenci z cukrzycą typu 2 mieli wyższy wskaźnik FIB-4 ($1,18 \pm 0,51$ vs. $1,0 \pm 0,64$, $p=0,023$). Stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy IGF-1 a FIB-4 ($\rho=-0,36$, $p=0,0004$). Ponadto wiek dodatnio korelował z HSI ($\rho=0,23$, $p=0,0266$). Parametry TSH i PRL wykazywały ujemną

korelację z FIB-4 ($\rho = 0,23$, $p = 0,0257$ oraz $\rho = -0,27$, $p = 0,0093$).

Wnioski. Badanie to podkreśla złożoną zależność pomiędzy IGF-1, markerami zwłóknienia i stłuszczenia wątroby i czynnikami metabolicznymi w akromegalii. Ponadto starszy wiek wiąże się z wyższym ryzykiem stłuszczenia wątroby, co wskazuje na konieczność monitorowania funkcji wątroby zwłaszcza w tej grupie pacjentów. Konieczne są dalsze badania w celu oceny wpływu IGF-1 na funkcję wątroby.

Choroby Przysadki

12. Hipogonadyzm hipogonadotropowy jako jeden z czynników predykcyjnych nieprawidłowego profilu metabolicznego u pacjentów z wielohormonalną niedoczynnością przysadki

Paweł P. Sojka¹

Aleksandra E. Matusiak^{1,2}, Renata Michalak¹, Andrzej Lewiński¹, Małgorzata Karbownik- Lewińska^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź,

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Wprowadzenie i cel badania. Niedoczynność przysadki jest związana niedoborem jednego lub kilku hormonów tropowych. Celem badania była ocena wpływu stopnia niedoczynności przysadki na profil metaboliczny.

Materiał i metody. Badaniem objęto 150 pacjentów z chorobami przysadki w wieku 18–90 lat. Niedoczynność przysadki rozpoznano u 95 pacjentów. Grupę badaną (n=76) stanowili pacjenci z niewyrównaną wielohormonalną lub izolowaną niedoczynnością przysadki w zakresie osi somato- (n=49), gonado- (n=31), tyre- (n=13), kortyko- (n=9) i laktotropowej (n=17). Grupę kontrolną (n=55) stanowili pacjenci bez niedoczynności przysadki. Analizowano statystycznie wskaźniki biochemiczne i antropometryczne.

Wyniki. W niewyrównanej niedoczynności przysadki różnego stopnia stwierdzono częstsze występowanie dyslipidemii (p=0,060), w tym hipertriglicerydemii (p=0,007) i obniżonego stężenia frakcji HDL (p= 0,034). W niewyrównanej niedoczynności somatotropowej w teście χ^2 stwierdzono częstsze występowanie otyłości (p=0,016), co potwierdzono w modelu regresji jednoczynnikowej (OR=2,55, p=0,010) i wieloczynnikowej (OR=2,70, p=0,015). Nie stwierdzono istotnego wpływu na częstość występowania zaburzeń lipidowych. W niewyrównanej niedoczynności gonadotropowej w teście χ^2 stwierdzono częstsze występowanie otyłości (p=0,060), co potwierdzono w modelu regresji jednoczynnikowej (OR=2,34, p=0,039). W teście χ^2 stwierdzono częstsze występowanie hipertriglicerydemii (p= 0,031), co potwierdzono w modelu regresji jednoczynnikowej (OR=2,72, p=0,020) i wieloczynnikowej (OR=2,41, p=0,064). W teście χ^2 stwierdzono częstsze występowanie cukrzycy (p=0,038), co potwierdzono w modelu regresji jednoczynnikowej (OR=3,04, p=0,023) i wieloczynnikowej (OR=7,62, p=0,001). Cukrzyca częściej występowała wśród pacjentów z niedoczynnością gonadotropową (izolowaną i w połączeniu z innymi

niedoczynnościami tropowymi) w porównaniu z niedoczynnością somatotropową (izolowaną i w połączeniu z innymi niedoczynnościami tropowymi) ($p=0,001$), co również obserwowano dla przypadków wyłącznie izolowanych niedoczynności tropowych ($p=0,009$). W niewyrównanej niedoczynności tyreotropowej nie stwierdzono zmian profilu metabolicznego. W niewyrównanej niedoczynności kortykotropowej w teście χ^2 stwierdzono częstsze występowanie hipertriglicerydemii ($p=0,079$), co potwierdzono w modelu regresji jednoczynnikowej ($OR=4,09$, $p=0,044$). W niedoczynności lakotropowej nie stwierdzono zmian profilu metabolicznego.

Wnioski. Hipogonadyzm hipogonadotropowy przyczynia się do pogorszenia profilu metabolicznego, szczególnie w zakresie częstszego występowania cukrzycy, u chorych z wielohormonalną niedoczynnością przysadki.

Choroby Przysadki

13. Całkowita remisja bólów głowy u pacjentów z agresywnymi PitNETs leczonymi Pasireotydem. Korelacja z biomarkerami stanu zapalenia (SIB)

Maria Komisarz-Calik

Anna Bogusławska, Ewelina Rzepka, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Aleksandra Gilis-Januszczyńska

Klinika i Katedra Endokrynologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Agresywne PitNETs, definiowane jako szybko rosnące i odporne na standardowe leczenie guzy przysadki, często objawiają się silnymi bólami głowy i wymagają zindywidualizowanego oraz skojarzonego leczenia. Pasireotyd wykazuje właściwości przeciwnowotworowe i unikalne działanie analgetyczne.

Cel. Ocena korelacji pomiędzy bólami głowy a biomarkerami stanu zapalenia (SIB) i parametrami hormonalnymi w agresywnych PitNETs.

Metody. Przeanalizowano dane dotyczące nasilenia bólów głowy (według skali NRS) u 20 pacjentów – 12 mężczyzn i 8 kobiet z różnymi PitNETs: 10 somatotropinoma (50%), 4 kortykotropinoma (20%), 2 silent kortykotropinoma (10%), 3 gonadotropinoma (15%) i 1 prolaktynoma (10%) – leczonych pasireotydem i skorelowano z SIB (w tym liczbą leukocytów (WBC), neutrofili (NEU), limfocytów (LYMPH) oraz płytek krwi (PLT)). Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjenci z akromegalią (Acro) oraz pacjenci z innymi PitNET (non-Acro).

Wyniki. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 46 lat (przedział: 13–86). Maksymalna średnica guza wynosiła 89 mm. Naciekanie zatok jamistych stwierdzono u 17/20 pacjentów (85%). 18/20 (90%) pacjentów leczono farmakologicznie przed wdrożeniem pasireotydu. Wszyscy pacjenci z akromegalią otrzymywali wcześniej analogi somatostatyny pierwszej generacji. Pacjenci leczeni chirurgicznie (14/20) byli znacząco młodszy od pozostałych (40 vs. 66 lat, $p=0,014$). U wszystkich pacjentów zaobserwowano pozytywną korelację między wyjściową punktacją w NRS a WBC ($\rho=0,478$, $p=0,05$). Pacjenci Acro osiągnęli wyższe wartości współczynnika PLT/LYMPH niż pacjenci non-Acro (187,2 vs. 119,5, $p=0,006$). W grupie Acro współczynnik NEU/PLT zaobserwowano korelację między NEU/PLT a GH ($\rho=-0,723$; $p=0,039$) oraz IGF-I ($\rho=-0,866$; $p=0,012$). W grupie non-Acro wyjściowe stężenie prolaktyny korelowało ze współczynnikiem PLT/LYMPH ($\rho=0,700$; $p=0,036$). Ponadto zaobserwowano silną korelację między wyjściowym NRS a współczynnikiem NEU/PLT ($\rho=0,829$; $p=0,006$) oraz NEU/LYMPH ($\rho=0,653$; $p=0,026$) w grupie

non-Acro. Stabilizację lub zmniejszenie masy guza opisano u 16/20 (80%) pacjentów (u 4 pacjentów - brak kontrolnego MRI). U 80% uzyskano biochemiczną kontrolę choroby. 15/20 pacjentów skarżyło się na bóle głowy przed włączeniem Pasireotydu. Średnia wartość w skali NRS wyjściowo wynosiła 6,5 (przedział: 2–10), natomiast po podaniu pasireotydu – 0,7 (przedział: 0–4). U 100% pacjentów odnotowano złagodzenie lub ustąpienie bólów głowy (wskaźnik d Cohena=1,336; 95% CI (0,702–1,950), $p<0,001$).

Wnioski. Wyjściowe NRS jest skorelowane z SIBs. Pasireotyd LAR jest skuteczny w łagodzeniu bólów głowy u pacjentów z agresywnymi PitNETs. Konieczne są dalsze wieloośrodkowe badania do pogłębienia i wyjaśnienia tej zależności.

Choroby Przysadki

14. Temozolomid oraz leczenie skojarzone (Temozolomid i Pasireotyd LAR) w przypadku agresywnych, olbrzymich guzów neuroendokrynnych przysadki

Maria Komisarz-Calik¹

Anna Bogusławska¹, Ewelina Rzepka¹, Grzegorz Zieliński², Jacek Kunicki³, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszczyńska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Oddział Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

³Oddział Neurochirurgii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Wstęp. Temozolomid (TMZ) jest stosowany w przypadku agresywnych guzów neuroendokrynnych i raków przysadki (PitNET). Prezentujemy serię przypadków agresywnych, olbrzymich PitNET leczonych temozolomidem i w skojarzeniu z Pasireotydem LAR (Pasi).

Opisy przypadków. 33-letniego mężczyznę po resekcji przezklinowej (TSS) z powodu silent corticotroph adenoma (Ki67<1%), po dwóch reoperacjach (Ki67-2%), z uwagi na progresję guza (40x39x30 mm), narastające wodogłowie, silne bóle głowy (10/10 NRS) zakwalifikowano do leczenia Pasi (10 mg/miesiąc), kabergoliną (0,5 mg/tydzień) oraz TMZ (200 mg/m²/5dni co 28 dni) z uzupełniającą stereotaktyczną radioterapią (RTH). Dawkę Pasi zwiększono do 40 mg/miesiąc, uzyskując całkowite ustąpienie bólów głowy i stabilizację rozmiaru guza (20x30x29 mm). Pacjent kontynuuje leczenie TMZ (33 cykle) oraz Pasi. U 59-letniego mężczyzny po nieradykalnym TSS w 2012 r. z powodu olbrzymiego makrogruczolaka (FSH-, LH-, GH-, ACTH-, PRL-) naciekającego zatoki jamiste i klinowe w kontrolnym MRI (02.2023) zaobserwowano odrost guza (56x56x89 mm). Z uwagi na narastanie objawów (bóle głowy, zaburzenia widzenia) wdrożono TMZ (200 mg/m²/5dni, co 28 dni) w połączeniu z Pasi (20mg/miesiąc). Kontrolne MRI (10.2023) wykazało stabilizację guza. Pacjent kontynuuje leczenie TMZ (20 cykli) i Pasi. 61-letniego mężczyznę z chorobą Cushinga z powodu agresywnego makrogruczolaka przysadki z komórek Crooke'a (CCA) (Ki-67<2%), po 4 nieradykalnych TSS (2012, 2013), po nieradykalnej obustronnej adrenalektomii (2012, 2013), stereotaktycznej RTH i gamma-knife (2013, 2015) zakwalifikowano do TMZ (200 mg/m²/5dni, co 28 dni). Po przejściowej poprawie zaobserwowano nagłą progresję choroby z nawrotem silnych bólów głowy (8/10 NRS) i zaburzeń widzenia. Po kilku tygodniach pacjent zmarł. U 64-letniego pacjenta z agresywnym olbrzymim laktotropowym PitNET, obuoczną ślepotą, wieloosiową niedoczynnością przysadki, moczówką prostą, po dwóch nieradykalnych zabiegach neurochirurgicznych – 07.2019 (Ki67<3%) oraz 07.2024 (Ki67-80%), przejściowo

leczonego TMZ (07.2020–06.2022) z uwagi na progresję guza (68x47x52 mm) i silne dolegliwości bólowe (NRS 9/10), w grudniu 2024 r. ponownie włączono TMZ - w dawce metronomicznej (100 mg/d) w połączeniu z Lanreotydem LAR (120 mg). W styczniu 2025 r. rozpoczęto paliatywną RTH. Po kilku dniach radioterapii nastąpił zgon pacjenta. 78-letniego pacjenta z olbrzymim makrogruczolakiem przysadki zdiagnozowanym w 2013 r., z transformacją do CCA, po nieradykalnej TSS w maju 2023 r., leczonego osilodrostatem, z uwagi na dalszą progresję guza w MRI z września 2024 r. (nadsiodłowo – 16x15x18 mm, śródsiodłowo – 29x30x26 mm), zakwalifikowano do leczenia Pasi i stereotaktycznej RTH. Po włączeniu Pasi u pacjenta wystąpiły nasilone biegunki. Pacjenta zakwalifikowano do terapii TMZ.

Wnioski. Agresywne PitNET stanowią wyzwanie terapeutyczne i wymagają multidyscyplinarnego podejścia. TMZ jest skuteczny w leczeniu agresywnych PitNET, w skojarzeniu z Pasi wpływa również na zmniejszenie bólów głowy.

Choroby Przysadki

15. Wpływ nieprawidłowego wydzielania hormonu wzrostu na metabolizm i strukturę kości u pacjentów z akromegalią oraz ciężkim niedoborem hormonu wzrostu – wyniki wstępne

Arnika Wydra^{1,2}

Jakub Wydra³, Izabella Czajka-Oraniec², Maria Stelmachowska-Banaś², Wojciech Zgliczyński²

¹Szkoła Doktorska Medycyny Translacyjnej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

³Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Zarówno nadmiar, jak i niedobór hormonu wzrostu mogą prowadzić do upośledzenia metabolizmu kostnego, struktury i jakości kości oraz gęstości mineralnej kości (BMD), zwiększając ryzyko złamań. Mechanizmy leżące u podłoża tych procesów nie zostały w pełni wyjaśnione.

Cel. Ocena wpływu leczenia nadmiaru i niedoboru hormonu wzrostu na wybrane parametry metabolizmu wapniowo-fosforanowego, obrotu kostnego oraz BMD i mikroarchitekturę kości (TBS – trabecular bone score) w dwóch grupach pacjentów: z akromegalią (Akro) i z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD).

Metody. Zrekrutowano 25 pacjentów z GHD (15 kobiet, 10 mężczyzn) i 14 ze świeżo rozpoznaną akromegalią (4 kobiety, 10 mężczyzn). W badanych grupach oceniono następujące parametry: stężenie wapnia i fosforanów w surowicy i w dobowej zbiorce moczu (DZM), parathormon (PTH), 1,25-dihydroksy-witaminę D (1,25OHD2), markery obrotu kostnego: C-końcowy usieczony telopeptyd łańcucha kolagenu typu I (Ct-x), izoenzym kostny fosfatazy alkaicznej (BALP), N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP), sklerostynę (Skl) i Dickkopf-related protein1 (Dkk-1), a także BMD, TBS oraz skład ciała wyjściowo i po 6 miesiącach (p6m) adekwatnego leczenia.

Rezultaty. Mediana wieku pacjentów wynosiła 48 (IQR: 26,75) i 28,5 (IQR: 16) lat odpowiednio w grupie Akro i GHD. Mediana wyjściowych stężeń GH i IGF-1 w grupie Akro wynosiły 12,5 ug/L [2,16–80] i 689 ug/L (3,1 xGGN). W grupie GHD mediana wyjściowych stężeń IGF-1 wynosiła 74,9 ug/L (0,86 xDGN). W grupie Akro p6m obserwowano obniżenie stężeń wapnia (2,5 vs. 2,42 mmol/L) i fosforanów w surowicy (1,42 vs. 1,1

mmol/L), wapnia (5,53 vs. 2,94 mmol/L) i fosforanów (29,76 vs. 27,17 mmol/L) w DZM. Ponadto stwierdzono wzrost stężeń PTH (29,85 vs. 44,95 pg/mL) i obniżenie $1,25(\text{OH})_2$ (60,65 vs. 55,05 pg/mL). P6m leczenia zaobserwowano wzrost markerów obrotu kostnego: Ct-x (34,35 vs. 55,7 ng/L), P1NP (278,7 vs. 405,4 ng/ml), Scl (60,5 vs. 68 pg/mL), ale redukcję Dkk-1 (4044 vs. 3873 pg/mL), wzrost BMD jedynie w odcinku L1–L4 (1,238 vs 1,315 g/cm³) oraz brak istotnych zmian TBS. Z kolei w grupie GHD p6m zaobserwowano wzrost stężenia fosforanów w surowicy (1,02 vs. 1,19 mmol/L) oraz fosforanów (17,71 vs. 22,93 mmol/L; p=0,02) i wapnia (3,95 vs. 5,66 mmol/L; p=0,004) w DZM. Ponadto stwierdzono redukcję stężenia PTH (27,3 vs. 24,3 pg/ml), P1NP (276,8 vs. 256,1 ng/ml) oraz wzrost ALP (70,5 vs. 78,4 U/L; p=0,034), Ct-x (26,8 vs. 47,5 ng/ml), Scl (47,6 vs. 64,6 pg/ml; p=0,034) i Dkk-1 (3394 vs. 4016 pg/ml). P6m leczenia nie obserwowano zmian w BMD ani TBS.

Wnioski. Wstępne wyniki badania wskazują na istotny wpływ zmian stężeń GH na metabolizm kostny w obu grupach pacjentów. Już p6m zauważalne są zmiany stężenia markerów obrotu kostnego, natomiast większość różnic nie była istotna statystycznie z uwagi na małą liczebność grup. Brak zmian w BMD może wynikać z krótkiego czasu obserwacji.

Choroby Przysadki

16. Warianty genu AIP wśród dorosłych pacjentów z akromegalią

Anna Bogusławska

Maria Aleksandra Komisarz-Calik, Karol Cizek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk,
Aleksandra Gilis-Januszczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wstęp. Mutacje genu AIP są obecne nawet u 40% pacjentów z rodzinnymi postaciami akromegalii i gigantyzmu, a także w niektórych, sporadycznych, przypadkach, szczególnie w przebiegu choroby o wczesnym początku. Pacjenci z mutacją AIP często prezentują wyższe stężenia hormonu wzrostu (GH), przy braku różnic w poziomie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1).

Cel. Ocena częstości występowania wariantów AIP w grupie niewyselekcjonowanych, kolejno diagnozowanych dorosłych pacjentów z akromegalią w latach 2019–2024.

Metody. Badaniem objęto 134 pacjentów (79 kobiet, 55 mężczyzn, w wieku 16–75 lat) z gruczolakiem somatotropowym przysadki diagnozowanych w Uniwersytecie Jagiellońskim (Kraków). U wszystkich pacjentów wykonano badania genetyczne (sekwencjonowanie metodą Sangera).

Wyniki. Warianty germinalne AIP wykryto u 8 pacjentów: 5 z nich miało warianty typu zmiany sensu, a 1 – delecję 3 nukleotydów. Zidentyfikowane warianty to: c.47G>A (p.Arg16His) u 3 pacjentów, c.911G>A (p.Arg304Gln) u 1 kobiety, c.235A>C (p.Thr79Pro) u 1 mężczyzny, c.941G>C (p.Arg314Pro) u 1 mężczyzny, c.811C>T (p.Arg271Trp) u 1 mężczyzny oraz c.742_744del (p.Tyr248del) u 1 kobiety. Znaczenie kliniczne wariantów c.47G>A oraz c.911G>A pozostaje niepewne i jest obecnie przedmiotem dyskusji. Mediana wieku pojawienia się objawów wynosiła 34 lata (zakres: 14–71 lat), natomiast mediana wieku rozpoznania choroby to 39 lat (zakres: 16–72 lata). U większości pacjentów (7 z 8) stwierdzono obecność makrogruczolaków, a u 6 chorych nie uzyskano wyleczenia po leczeniu operacyjnym. U 3 pacjentów stwierdzono guzy mieszane (współsekrekcja prolaktyny). Ponadto u 50% nosicieli wariantów AIP spełniono kryteria rozpoznania rodzinnego izolowanego gruczolaka przysadki (FIPA).

Wnioski. Niniejsze badanie przedstawia częstość występowania wariantów AIP wśród dorosłych pacjentów z akromegalią w Polsce. Badania genetyczne u chorych na akromegalię powinny być rozważane w celu personalizacji i optymalizacji leczenia.

Choroby Przysadki

17. Guzy przysadki nieczynne hormonalnie – różnice w obrazie i przebiegu klinicznym u kobiet i mężczyzn – jednoośrodkowe badanie retrospektywne

Karol Sagan¹

Elżbieta Andrysiak-Mamos¹, Anna Brzeska¹, Martyna Patalong-Wójcik¹, Zuzanna Lipiec-Rzepecka¹, Leszek Sagan², Marta Masztalewicz³, Przemysław Nowacki³, Elżbieta Urasińska⁴, Elżbieta Sowińska-Przepiera¹, Anelli Syrenicz¹

¹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin,

²Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin,

³Klinika Neurologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin,

⁴Katedra i Zakład Patomorfologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Wstęp. Większość guzów przysadki charakteryzuje się łagodnym przebiegiem. Jednak około 30% przypadków cechuje się miejscowymi nawrotami, a 1% agresywnością. Obecnie w celu prognozowania ryzyka nawrotu choroby wykorzystuje się system czterostopniowej klasyfikacji zaproponowany przez Trouilla et al., oparty na markerach proliferacji, immunobarwieniu w kierunku p53 oraz oznakach inwazji zatok jamistych w badaniu radiologicznym (1). Dane literaturowe wskazują również na różnice między kobietami i mężczyznami w przebiegu klinicznym guzów przysadki (2).

Cel. Określenie różnic między kobietami i mężczyznami operowanymi pierwszorazowo z powodu nieczynnego hormonalnie guza przysadki.

Metody. Dane kliniczne, histopatologiczne i biochemiczne pacjentów operowanych pierwszorazowo z powodu nieczynnego hormonalnie guza przysadki (z wyłączeniem cichych guzów kortykotropowych) w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 w Szczecinie zostały retrospektywnie zanalizowane w odniesieniu do płci pacjentów.

Wyniki. Mężczyźni charakteryzowali się młodszym wiekiem w czasie kwalifikacji do zabiegu

(Mann-Whitney U-test, $n=79$, $Z=(-2,07)$, $p=0,04$), większym maksymalnym wymiarem guza (t-test; $n=76$; $p=0,02$), wyższym indeksem Ki67 (Mann-Whitney U-test, $n=36$, $Z=(-2,4)$, $p=0,02$). W klasyfikacji Trouilla mężczyźni otrzymali więcej punktów za liczbę mitoz w tkance guza (test Fishera'a, $n=32$, $p=0,043$). Stwierdzono tendencję w kierunku istotności statystycznej dla wyższego stopnia agresywności guza w klasyfikacji Trouilla u mężczyzn (Mann-Whitney U-test, $n=22$, $Z=(-1,8)$, $p=0,07$). U mężczyzn stwierdzono wyższe stężenie trójglicerydów (Mann-Whitney U-test, $n=60$, $Z=(-2,1)$, $p=0,036$), natomiast u kobiet niższe stężenia cholesterolu HDL (Mann-Whitney U-test, $n=60$, $Z=(-3,33)$, $p=0,001$).

Wnioski. Istnieją różnice między kobietami i mężczyznami w przebiegu klinicznym guzów przysadki nieczynnych hormonalnie, u podstaw których prawdopodobnie znajdują się czynniki hormonalne zależne od płci.

1. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, Jouanneau E, Roy P, Trouillas J. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3368-3374. doi: 10.1210/jc.2017-00773. PMID: 28651368.

2. Di Somma C, Scarano E, de Alteriis G, Barrea L, Riccio E, Arianna R, Savastano S, Colao A. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):957-968. doi: 10.1007/s40618-020-01379-2. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894472.

P6

Neuro-Endokrynologia



Neuro-Endokrynologia

1. Ektopowy zespół Cushinga (ECS) – częstszy niż sądzono i trudny do rozpoznania. Różnice pomiędzy ECS i chorobą Cushinga (CD) – Europejski Rejestr Zespołu Cushinga, ERCUSYN, Kraków

Aleksandra Gamrat-Żmuda^{1,2}

Mari Minasyan³, Martyna Więclawek⁴, Wiktoria Suchy⁴, Elena Valassi⁵, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszevska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Oddział Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

⁴Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁵Servicio de Endocrinología, Hospital e Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

Wstęp. Ektopowy zespół Cushinga (ECS) jest rzadką przyczyną endogennej hiperkortyzolemii (9–18% przypadków zespołu Cushinga, CS), wynikającą z nadprodukcji ACTH przez guzy o różnej lokalizacji i złośliwości. Częstość ECS, szczególnie w raku drobnokomórkowym płuca (SCLC), wydaje się niedoszacowana. Prezentacja kliniczna pacjentów z ECS jest zróżnicowana, co utrudnia diagnostykę. Ze względu na gwałtowną hiperkortyzolemię ECS wymaga szybkiego rozpoznania i leczenia.

Cel. Porównanie obrazu klinicznego, przebiegu choroby i leczenia u pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga (ECS) oraz przysadkową postacią ACTH-zależnego zespołu Cushinga (CD).

Metodologia. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 200 pacjentów z zespołem Cushinga (CS) z lat 2000–2025, zarejestrowanych w rejestrze ERCUSYN (Kraków). Zidentyfikowano 106 przypadków CD, 42 przypadki ECS. Z dalszej analizy ECS wykluczono 8 pacjentów z SCLC. Dane kliniczne pacjentów z ECS oraz czas do rozpoznania porównano z równoliczną, dopasowaną wiekowo i płciowo, grupą kontrolną pacjentów z przysadkową postacią zespołu Cushinga (CD).

Wyniki. Średni wiek pacjentów z ECS wyniósł 58,7 lat. 53% stanowiły kobiety. Przyczynę ECS stanowiły: nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (29%), rakowiaki płuca (15%), rak rdzeniasty

tarczycy (9%), pheochromocytoma (6%), rakowiak grasicy (3%), inne rzadkie guzy (6%: np. papilloma zatoki szczękowej) oraz nowotwory złośliwe (18%: m.in. rak jasnokomórkowy macicy), w 4 przypadkach źródło pozostało nieznane. ECS rozpoznawano istotnie szybciej niż CD (mediana czasu do diagnozy: 2 vs. 12 mies., $p<0,001$). W obrazie klinicznym, w porównaniu do grupy CD, dominowały objawy kataboliczne: redukcja masy ciała (mediana zmiany masy ciała -4 kg vs. 10 kg, $p=0,001$), tendencja do siniaczenia (71% vs. 44%, $p=0,027$), zwiększona skłonność do infekcji (68% vs. 35%, $p=0,008$) oraz osłabienie siły mięśniowej w skali Lovetta (mediana 3 [IQR2-3] vs. mediana 3 [IQR3-4], $p=0,003$). Najczęstszym objawem początkowym była hipokaliemia, stężenia potasu były istotnie niższe w grupie ECS (mediana 3,3 vs. 4,0 mmol/l, $p<0,001$) i pacjenci wymagali wyższych dawek suplementacyjnych (mediana 80 vs. 0 mEq/d, $p<0,001$). Objawy typowe dla hiperkortyzolemii występowały rzadziej w grupie ECS: rozstępy (21% vs. 62%, $p<0,001$) oraz redystrybucja tkanki tłuszczowej (18% vs. 59%, $p=0,03$). W porównaniu z grupą kontrolną grupa ECS miała istotnie wyższe stężenia kortyzolu zarówno porannego (mediana 26,2 vs. 7,5 $\mu\text{g/dl}$, $p<0,001$), jak i nocnego (mediana 40,0 vs. 18,7 $\mu\text{g/dl}$, $p<0,001$), wyższe było także stężenie ACTH (mediana 231,5 vs. 104,0 pg/ml, $p<0,001$). W grupie ECS śmiertelność była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (64,7% vs. 8,8%, $p<0,00001$), a czas obserwacji od diagnozy był istotnie krótszy w ECS (3 vs. 30 mies., $p=0,001$).

Wnioski. Obraz kliniczny pacjentów z ECS różni się od CD, z dominacją objawów katabolicznych. Zwrócenie uwagi na objawy kataboliczne, ciężką hipokaliemię oraz świadomość odmiennego przebiegu ECS może poprawić skuteczność diagnostyki.

Neuro-Endokrynologia

2. Utrzymująca się ciężka hipokaliemia jako kluczowy marker diagnostyczny i prognostyczny w ektopowym zespole Cushinga (ECS) związanym z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC)

Aleksandra Gamrat-Żmuda^{1,2}

Mari Minasyan³, Martyna Więclawek⁴, Wiktoria Suchy⁴, Ewelina Rzepka¹, Anna Bogusławska¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszevska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Oddział Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

⁴Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Ektopowy zespół Cushinga (ECS) to rzadka jednostka chorobowa spowodowana nadmiernym wydzielaniem ACTH przez guzy o różnej lokalizacji i stopniu złośliwości. Za jedną z najczęstszych przyczyn ECS uważa się raka drobnokomórkowego płuca (SCLC). Dotychczasowe dane literaturowe wskazywały, że ECS występuje w 1-6% przypadków SCLC, jednak ostatnie doniesienia sugerują, że ta wartość może być niedoszacowana i może być znacznie wyższa. Pacjenci z ECS w przebiegu SCLC często nie są właściwie diagnozowani i rzadko są kierowani do specjalistów endokrynologii. Ciężka hiperkortyzolemia w ECS prowadzi do powikłań, takich jak hipokaliemia, pogarszając rokowanie.

Cel. Ocena obrazu klinicznego, procesu diagnostyczno-terapeutycznego i wyników leczenia ECS w przebiegu SCLC, ze szczególnym uwzględnieniem identyfikacji markera wspomagającego diagnozę w oddziałach innych niż endokrynologiczne.

Metodologia. Retrospektywnie przeanalizowaliśmy dokumentację medyczną pacjentów z ECS zdiagnozowanych w latach 2000–2024 w oddziale endokrynologii. W grupie 39 Pacjentów z ECS zidentyfikowano siedem przypadków ECS związanego z SCLC (7/39, 18%). Diagnozę postawiono na podstawie objawów klinicznych, badań biochemicznych, obrazowych oraz badania histopatologicznego.

Wyniki. U wszystkich pacjentów (5 mężczyzn, 2 kobiety, mediana wieku 66 lat) wystąpiły znaczne

osłabienie mięśni i hipokaliemia, które były istotnie statystycznie bardziej nasilone niż w innych przypadkach ECS (skala Lovetta: mediana 2[IQR 1–2] vs. 2[IQR 2–3], $p=0,04$; kaliemia: 2,12 vs. 2,97 mmol/l, $p=0,03$, suplementacja potasu: 200 vs. 120 mEq/dzień, $p=0,001$). U wszystkich pacjentów z ECS-SCLC wystąpił spadek masy ciała (średnio 6,6 kg), u 71% obrzęki oraz infekcje bakteryjne. Wszyscy pacjenci zostali zdiagnozowani, będąc w stadium rozsiewu SCLC i w ciężkim stanie ogólnym, którego nasilenie wyrażone w skali ECOG było większe niż w innych etiologiach ECS (ECOG 4 vs. 3, $p=0,01$). Mediana czasu od pierwszych objawów do diagnozy CS wyniosła 1 miesiąc i była istotnie statystycznie niższa niż w innych przypadkach ECS (1 vs. 2 miesiące, $p=0,03$). Stosowana u 6 pacjentów terapia adrenostatyczna (metyrapon 4/7 pacjentów, osilosrostat 5/7 pacjentów) doprowadziła do poprawy klinicznej (średni wynik w skali ECOG 3,2), zmniejszenia stężenia kortyzolu (odpowiednio 44% i 63,4%) oraz suplementacji potasu (odpowiednio 12,2% i 50%). U 5 pacjentów zastosowano leczenie chemio- lub radioterapią. 6 pacjentów zmarło (średni czas przeżycia 2,3 miesiąca). W jednym przypadku łączne stosowanie leczenia hiperkortyzolemii doprowadziło do remisji i ponad 2-letniego przeżycia.

Wnioski Wczesne rozpoznanie i podejście multidyscyplinarne mają kluczowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu ECS związanego z SCLC. Ciężka hipokaliemia i osłabienie mięśni powinny skłonić do diagnostyki hiperkortyzolemii. Leczenie adrenostatyczne może poprawić stan kliniczny i ułatwić wprowadzenie leczenia onkologicznego.

Neuro-Endokrynologia

3. Charakterystyka grupy pacjentów z nowo ustalonym rozpoznaniem nowotworu neuroendokrynnego (NEN) odbytnicy

Agnieszka Stefańska¹

Anna Kurzyńska², Karolina Morawiec-Sławek², Magdalena Kolasa¹, Edyta Tkacz¹, Małgorzata Szumińska¹, Marta Opalińska², Anna Sowa-Staszczak², Magdalena Ulatowska-Białas³, Anna Gierada-Fijałkowska⁴, Marek Sierżęga⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk²

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Zakład Diagnostyki Patomorfologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Gastroenterologicznej i Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Nowotwory neuroendokrynnego odbytnicy stanowią ok. 26% wszystkich NEN. Wzrost częstości ich wykrywania wynika z większej powszechności kolonoskopii, w tym badań przesiewowych. NEN odbytnicy cechują się niskim lub umiarkowanym stopniem złośliwości, dobrym rokowaniem, a większość zmian można leczyć endoskopowo. Wielkość większości guzów nie przekracza 10 mm.

Materiał. Analizą objęto pacjentów z rozpoznaniem nowotworu neuroendokrynnego (NEN), którzy zgłosili się po raz pierwszy do Poradni/Oddziału Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2018–2024.

Wynik. W analizowanej grupie 785 pacjentów z rozpoznaniem NEN ognisko pierwotne było zlokalizowane w odbytnicy w przypadku 60 (7,6%) pacjentów. Niższa niż podawana w literaturze częstość występowania NEN odbytnicy w analizowanej grupie może wynikać z faktu, że część analizowanego okresu przypada na czas pandemii, w którym wykonywanie przesiewowych badań endoskopowych było ograniczone. W analizowanej grupie 53,3% stanowiły kobiety, a 46,7% – mężczyźni. Mediana wieku pacjentów wynosiła 59 lat. Dominowało rozpoznanie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego: NET G1 – 83,3%, NET G2 – 6,7%. Stwierdzono 1 przypadek NET G3 oraz 1 przypadek raka neuroendokrynnego. W 5 przypadkach stopień zróżnicowania nowotworu nie został określony, mimo że w każdym przypadku była przeprowadzana rekonsultacja patomorfologiczna (jakość dostarczonych

preparatów nie pozwalała na właściwą ocenę, w tych przypadkach nie było również możliwości oceny radykalności usunięcia zmiany). W przeważającej większości przypadków choroba była ograniczona do ogniska pierwotnego. W przypadku 2 pacjentów z NET G1 stwierdzono zmiany przerzutowe do regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty do węzłów chłonnych i kości stwierdzono: u 1 pacjenta z NET G1, u 1 pacjenta z NET G2 oraz u pacjenta z rozpoznaniem raka neuroendokrynnego. U 1 pacjenta z NET G3 stwierdzono zmiany przerzutowe w OUN.

Wnioski i dyskusja. Większość nowotworów neuroendokrynnych odbytnicy to guzy charakteryzujące się dobrym rokowaniem. Jednak nawet w przypadku guzów NET G1 oraz G2 ryzyko rozsiewu rośnie wraz z wielkością ogniska pierwotnego. Wczesne rozpoznanie i radykalne leczenie NEN odbytnicy przekłada się zatem na poprawę rokowania. Istotną rolę odgrywają przesiewowe badania endoskopowe oraz doświadczenie specjalisty wykonującego takie badanie. Jeżeli możliwe jest leczenie endoskopowe, należy wybrać technikę, która zapewnia najwyższy odsetek resekcji R0 (mukozektomia endoskopowa, dyssekcja podśluzówkowa). Wykonanie klasycznej polipektomii lub usunięcie szczypcami biopsyjnymi zwykle nie pozwala na ocenę radykalności zabiegu lub wiąże się z nieradykalną resekcją. Ocena radykalności przeprowadzonego leczenia jest istotna do zaplanowania dalszego postępowania, które powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta w ramach zespołu wielospecjalistycznego.

Neuro-Endokrynologia

4. Ocena wybranych parametrów krzepnięcia jako markerów predykcyjnych progresji u chorych z guzami neuroendokrynnymi układu pokarmowego

Monika Wójcik-Giertuga

Anna Malczewska-Herman, Beata Kos-Kudła

¹Oddział Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

Wstęp. Stan nadkrzepliwości negatywnie wpływa na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej i może się wiązać z progresją choroby. Guzy neuroendokrynnne (NETs – neuroendocrine tumours) stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych. Pomimo licznych doniesień dotyczących występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z NET brakuje danych obejmujących ocenę parametrów koagulologicznych w tej grupie. Cel niniejszego badania stanowiła ocena wybranych parametrów krzepnięcia u chorych z NET i w grupie kontrolnej oraz ich związku ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby, występowaniem progresji i stężeniami wybranych markerów NET.

Metody. Grupę badaną stanowiło 99 chorych z rozpoznaniem wysokozróżnicowanych NET o lokalizacji ogniska pierwotnego w trzustce i jelicie cienkim oraz grupę kontrolną 67 zdrowych wolontariuszy. Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem średniego wieku ($57,63 \pm 12,96$ lat vs. $54,6 \pm 12,57$ lat, $p=0,0119$). W grupie badanej 29 pacjentów było w I stadium klinicznego zaawansowania, 11 w stadium klinicznym II, 16 w stadium klinicznym III i 43 w stadium klinicznym IV. W badaniu oceniano stężenia D-dimerów (DD) i fibrynogenu w osoczu cytrynianowym w grupie badanej i kontrolnej. W grupie badanej ponadto oceniano stężenia wybranych markerów NET, takich jak chromogranina A, serotonina i kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIO), które następnie korelowano z pozostałymi parametrami. Wyniki. Wykazano istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie DD w grupie pacjentów z NET niż w grupie kontrolnej ($957,59 \pm 2021,86$ $\mu\text{g/l}$ vs. $400,26 \pm 230,55$ $\mu\text{g/l}$, $p<0,05$). Stężenie DD dodatnio korelowało ze skalą oceny sprawności ECOG/WHO, stopniem zaawansowania klinicznego/TNM i obecnością przerzutów odległych ($p<0,05$). Ponadto stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem DD a występowaniem progresji choroby i stężeniem chromograniny A ($p<0,05$). Nie wykazano istotnych różnic w średnim stężeniu fibrynogenu w grupie badanej i kontrolnej ($318,98 \pm 78,74$ mg/dl vs. $303,40 \pm 55,45$ mg/dl , $p=0,301$). Stężenie fibrynogenu dodatnio korelowało ze skalą oceny sprawności ECOG/WHO i występowaniem progresji choroby ($p<0,05$). Stężenie fibrynogenu wykazywało również dodatni trend z stężeniem serotoniny, jednak

bez istotności statystycznej ($r_s=0,18$, $p=0,073$).

Wnioski. Stężenie DD i fibrynogenu w osoczu mogą stanowić przydatne markery do przewidywania występowania przerzutów i progresji nowotworu u pacjentów z NET.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, parametry krzepnięcia, D-dimer, fibrynogen, guzy neuroendokrynnе, progresja

Neuro-Endokrynologia

5. Cykliczny Zespół Cushinga- rzadkość w rzadkości – czy istnieje? Studium serii przypadków – ERCUSYN, Kraków

Wyniki.

Pacjent	1	2	3	4	5
Płeć	M	M	K	K	K
Wiek w chwili diagnozy	68	48	45	24	48
BMI w momencie diagnozy [kg/m ²]	26,57	23,89	31,16	21,14	22,31
Typ ZC	ACTH zależny. Nieznane źródło.	Ektopowy	Przysadkowy	ACTH zależny. Nieznane źródło.	ACTH zależny w trakcie dgn.
Wynik badania histopatologicznego guza	-	1. Rakowiak atypowy ACTH+, Ki 67 15% (2016 r.) 2. Rakowiak atypowy z rozsiewem do węzłów chłonnych śródpiersia, Ki67 10%(2023 r.)	Gruzołak kortykotropowy	-	-
Prezentacja przypadku „baseline”:	*Pacjent skierowany na Oddział Endokrynologii w celu diagnostyki obustronnych guzków nadnerczy oraz pogorszenia kontroli DM i NT. *Badanie fizyczne: cushingoidalna sylwetka, plethora, pergaminowa skóra z siniakami. *Biochemicznie: ektopowy ACTH zależny ZC: (ACTH 75,5 pg/mL, kortyzol w teście z 1mg DXM 20,7 ug/dL, UFC 2,5xGGN, LNSC 2xGGN, test z desmopresyna i test z 8mg DXM- wynik jak ektopowy ZC).	*W 11.2022 r. pacjent zgłosił się na oddział endokrynologii z powodu nawrotu objawów (redystrybucja tkanki tłuszczowej, przyrost mc, skoki CTK, plethora), których doświadczył przy rozpoznaniu ektopowego ZC w 2016 r. (leczenie operacyjne, atypowy rakowiak płuca). *Biochemicznie: potwierdzono nawrót ACTH zależnego ZC (kortyzol w teście z 1mg DXM 25 ug/dL, LNSC 5,8xGGN, test z CRH- i test z 8 mg DXM- wynik jak ektopowy ZC)	* opis poniżej	*03.2027 r. pacjentka skierowana na Oddział do diagnostyki endokrynologicznych przyczyn NT. * Klinicznie: od roku plethora, przyrost mc, rozstępy, zmiany trądzikowe na skórze, skoki CTK. *Biochemicznie: ACTH zależny ZC (19,2 ug/dL kortyzol w teście z mgDXM, ACTH 111 pg/mL, test z	*W momencie diagnozy klinicznie bez cech ZC. *Biochemicznie ACTH zależny ZC pochodzenia przysadkowego (kortyzol w teście z 1mg DXM 7,13 ug/dL, UFC 3xGGN, LNSC 3xGGN, test z desmopresyna- wyrzut ACTH o 218% i kortyzolu o 166%)

				CTH i test z 8 mg DXM: jak przysadkowy ZC)	
Cechy przebiegu klinicznego przypadku sugerujące cZC:	*W retrospektywnej ocenie: w ciągu ostatnich 5 lat wielokrotne hospitalizacje z powodu ciężkich uogólnionych infekcji, złej kontroli DM, kryz nadciśnieniowych na przemian z epizodami hipotensji. *Po potwierdzeniu aktywnego ZC w 12.2022 r. włączono metopiron. Z uwagi na chwiejną kortyzolemię, chwiejną kontrolę glikemii i ciśnienia pacjent wymagał częstych modyfikacji dawkowania leku, z następową koniecznością odstawienia (kortyzol poranny 1,93 ug/dL, ACTH 28 pg/mL, LNSC 0,11 g/dL). W fazie ponownej hiperkortyzolemii zdecydowano się na włączenie terapii osilodrostatem w schemacie „block and replace”.	*11.2023 r. włączono metopiron *05.2023 r. w trakcie leczenia stałą dawką metopironu (1000 mg, suboptymalne wyrównanie) pacjent zaprezentował niespodziewanie wysoką kortyzolemię (UFC 9,8xULN; LNSC 14xULN). *Dawkowanie zwiększono do 1500 mg/d. *06.2023 r. – niespodziewana hipokortyzolemia (UFC <6,3 ug/d, LNSC 0,05 ug/dL, kortyzol poranny 1,53 ug/dL). *Do metopironu dołączono hydrokortyzon.	*Po TSS w 2016 r. (choroba Cushinga) wielokrotne próby odstawienia hydrokortyzonu – z uwagi na wyższe stężenia porannego kortyzolu pacjentka była kierowana na oddział w celu oceny rezerwy nadnerczowej w teście z Synacthenem. W momentach hospitalizacji odnotowywano niskie wartości kortyzolu porannego. *W 11.2022 r. wynik testu z Synacthenem pozwolił podjąć decyzję odstawienia hydrokortyzonu. *Od tamtej pory pacjentka prezentowała epizody skrajnie dobrej i skrajnie złej kontroli NT i DM. *W momencie uchwyczonej fazy hiperkortyzolemii wykonano BIPSS, potwierdzając aktywną chorobę Cushinga.	*Pacjentka pozostawała w opiece Kliniki od 2016 r. – 2021 r. Okresowo prezentowała momenty klinicznej (przyrost mc, plethora, łatwe siniaczenie, rozstępy, cushingoidalną siłwetka) i biochemicznej hiperkortyzolemii, naprzemian z okresami eukortyzolemii. *Dwukrotnie wykonano BIPSS: pierwszy wynik nie wskazywał na chorobę Cushinga, drugi wynik potwierdził chorobę Cushinga. Pacjentka została skierowana za zabieg, od którego odstąpiono z uwagi na biochemiczną eukortyzolemię w badaniach.	*Od 1,5 roku okresowo (2–3 epizody): osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, zaburzenia snu, zwiększona nerwowość, przyrost mc z zaokrągleniem twarzy, wypadanie włosów, zmiany trądzikowe na skórze.
NT	+	+	+	+	-
DM	+	+	+	-	-
Dyslipidemia	+	-	+	-	-
Osteoporoza	+	-	+	-	-
Złamania patologiczne	+	-	-	-	-
Epizod zakrzepowozatorowy	-	-	-	-	-

Zaburzenia zdrowia psychicznego	depresja	Hipomania w okresach hiperkortyzolemii	Zaburzenia snu	-	-
Ciężkie infekcje	+	-	-	-	-
Liczba faz hiperkortyzolemii:	7	3	3	3	3
Liczba faz hipo/eukortyzolemii:	4-6	2	2	2	2
Regularność interwałów:	Nieregularne, miesięczne interwały	Nieregularne, miesięczne interwały	Nieregularne, miesięczne interwały	Nieregularne	Nieregularne, miesięczne interwały
MRI przysadki:	wn	wn	Mikrogruczołek (4 mm)	Mikrogruczołek (2 mm)	Mikrogruczołek (5,4 mm)
BIPSS:	Zaplanowano do wykonania w fazie hiperkortyzolemii	-	Wykonane w fazie hiperkortyzolemii. Przysadkowy ZC.	Pierwsze badanie – wynik negatywny. Drugie badanie – przysadkowy ZC, prawostronna lateralizacja.	Wykonane w fazie hiperkortyzolemii. Przysadkowy ZC.
Badania obrazowe: ektopia:	ognisko niewidoczne	1.2016 r. Ga-68 PET/CT (2x): 13 mm guzek prawego płuca 2.2023 r. *Ga-68 PET/CT: 8 mm zmiana w ogonie trzustki *TK: 9 mm guzek prawego płuca, 5,5 mm zmiana w ogonie trzustki *MRI JB: trzustka wn * 18F-FDG PET/CT: wn	-	ognisko niewidoczne	-
Zmiany w nadnerczach:	Obustronne guzki	Guzek lewego nadnercza	nie	nie	nie
Opóźniona diagnoza lub leczenie:	+	-	+	-	-
Leczenie:	1. Metopiron „titration” 2. Farmakoterapia „block and replace” (osilodrostat+hydrokortyzon)	1.2016 r.: *Przedoperacyjnie ketokonazol i oktreotyd *Górnolobektomia prawego płuca 2016 r. 2. Wznowa miejscowa:	1. TSS 2. Po nawrocie radioterapia+farmakoterapia „block and replace” (osilodrostat+hydrokortyzon)	1. Od 09.17 r. do 05.18 r. ketokonazol 2. Aktualnie bez leczenia, z relacji rodziny pacjentka czuje się dobrze,	Zaplanowano TSS.

		Metopiron (titration, potem+ „block and replace”) + 07.2023 r. klinowe wycięcie guzków dolnego płata prawego płuca i węzłów chłonnych śródpiersia			
Efekty leczenia i aktualny status Pacjenta:	Aktualnie: odstawiono osłodrostat, pacjent jest w fazie hipokortyzolemii leczony jedynie hydrokortyzonem. Oczekiwanie na fazę hiperkortyzolemii, podczas której planowane będzie wykonanie BIPSS.	Po operacji w 2023 r. pacjent stosował hydrokortyzon przez 6 miesięcy, aktualnie jest w eukortyzolem. Z uwagi na potwierdzenie guza neuroendokrynnego trzustki G1 do leczenia włączono lanreotyd.	Optymalna kontrola choroby za pomocą terapii „block and replace”	Pacjentka od 2021 r. nie zgłosiła się na kontrolę. Z relacji rodziny chora wyjechała za granicę i jest zdrowa.	iw

Neuro-Endokrynologia

6. Cykliczny Zespół Cushinga- rzadkość w rzadkości – czy istnieje? Studium serii przypadków – ERCUSYN, Kraków

Mari Minasyan^{1,2}

Wiktoria Suchy³, Ewelina Rzepka^{1,2}, Anna Bogusławska^{1,2}, Elena Valassi^{4,5},
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{1,2}, Aleksandra Gilis-Januszczyńska

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NSSU w Krakowie, Kraków,

² Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Studenckie Koło Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁴Endocrinology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

⁵Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Wstęp. Cykliczny Zespół Cushinga (cZC) to wariant ZC, w którym fazy hiperkortyzolemii (≥ 2) występują naprzemiennie z fazami hipo/eukortyzolemii (≥ 1). Ze względu na rzadkość występowania i trudności diagnostyczne wielu pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych i doświadcza zagrażających życiu epizodów hiper- i hipokortyzolemii. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie heterogenności w przebiegu cZC na podstawie serii przypadków oraz prezentacja jednośrodkowego doświadczenia związanego z diagnostyką i leczeniem pacjentów z cZC.

Materiały i metody. Charakterystyka cech klinicznych i biochemicznych przypadków z cZC (n=5) wyselekcjonowanych z bazy ERCUSYN Kraków (n=200).

Wyniki. Wyniki zostały przedstawione w załączonej tabeli.

Wnioski. Cykliczny zespół Cushinga z uwagi na swoją różnorodność i nieprzewidywalność stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. Terapia „block and replace” jest podejściem zalecanym przez międzynarodowe stowarzyszenia, stanowiącym bezpieczny i skuteczny sposób leczenia tej jednostki chorobowej u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, a także u osób z ustaloną etiologią w oczekiwaniu na leczenie radykalne.

Neuro-Endokrynologia

7. Obiecujące wyniki leczenia inhibitorem HIF-2 α (belzutifanem) u pacjenta z zespołem von Hippa-Lindau – opis przypadku

Katarzyna Bornikowska

Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Zespół von Hippa-Lindau (VHL) to autosomalnie dominująca choroba nowotworowa spowodowana mutacją germinálną genu VHL, skutkujacą dysfunkcją kompleksu VHL–elongin–BC–CUL2 i deregulacją szlaku HIF. Klinicznie manifestuje się występowaniem mnogich zmian nowotworowych, m.in. hemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego (OUN), raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC), guzów neuroendokrynnych trzustki oraz nadnerczy. Belzutifan, selektywny inhibitor HIF-2 α , uzyskał rejestrację FDA do leczenia objawowego VHL u pacjentów niewymagających natychmiastowej interwencji chirurgicznej.

Opis przypadku. 57-letni pacjent z VHL, z dwukrotnie potwierdzoną germinálną mutacją genu VHL w eksonie 3, od ponad 20 lat pozostaje pod wielospecjalistyczną opieką z powodu licznych powikłań choroby. W wywiadzie: nefrektomia lewostronna (1995 r.) i częściowa nefrektomia prawostronna (2005 r.) z powodu ccRCC, przewlekła choroba nerek w stadium schyłkowym wymagająca hemodializ, liczne resekcje chirurgiczne hemangioblastoma OUN: stożka rdzeniowego (2017 r.), półkuli mózdzku (2015 r.), odcinka szyjnego C2–C3 (2014 r.), a także dwukrotna radiochirurgia Gamma Knife (luty 2021 r., kwiecień 2021 r.) z powodu mnogich hemangioblastoma tylnej jamy czaszki. Leczenie belzutifanem (Welireg, 120 mg/dobę) rozpoczęto 27 września 2024 r. W ocenie klinicznej po 3 miesiącach terapii stwierdzono wyraźną poprawę stanu neurologicznego – ustąpienie zaburzeń równowagi i zawrotów głowy (próba palec–nos prawidłowa), częściowe odzyskanie słuchu. W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia i rdzenia kręgowego wykonanym w styczniu 2025 r. (porównanie z badaniami z lutego i października 2024 r. i 2021 r.) wykazano regresję większości hemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego. Terapia jest bardzo dobrze tolerowana – nie odnotowano istotnych działań niepożądanych. W toku pozostaje ocena odpowiedzi zmian ogniskowych w obrębie trzustki i nadnerczy, podejrzanych o charakter guzów neuroendokrynnych.

Wnioski. Belzutifan okazał się skuteczny i dobrze tolerowany u pacjenta z zaawansowaną postacią

zespołu von Hippel-Lindau, również w warunkach przewlekłej terapii nerkozastępczej. Uzyskane wyniki wskazują na istotny potencjał kliniczny inhibitora HIF-2 α jako terapii celowanej w leczeniu systemowym pacjentów z VHL, redukującej liczbę koniecznych interwencji chirurgicznych oraz poprawiającej jakość życia.

Neuro-Endokrynologia

8. Profil wybranych biomarkerów zapalnych, naczyniowych, adhezyjnych i neurotroficznych w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera – analiza z uwzględnieniem stopnia otępienia

Anna Litwiniuk¹

Maciej Czarnecki², Małgorzata Kalisz¹, Natalia Sławkowska¹, Dominika Stępień¹, Wojciech Bik¹

¹Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Centrum Medyczne NeuroProtect, Warszawa

Wstęp. Choroba Alzheimera (AD) to przewlekła choroba neurodegeneracyjna, w której patogenezie coraz częściej dostrzega się rolę zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, takich jak insulinooporność, przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu oraz dysfunkcja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. AD bywa określana jako „cukrzyca typu 3”, co podkreśla znaczenie szlaków metabolicznych w neurodegeneracji. W związku z powyższym z endokrynologicznego punktu widzenia rośnie zainteresowanie biomarkerami osocza, które mogą odzwierciedlać zmiany zapalne, metaboliczne i hormonalne, a także wspierać diagnostykę oraz monitorowanie przebiegu choroby.

Cel pracy. Celem badania było porównanie poziomu wybranych biomarkerów zapalnych, naczyniowych, adhezyjnych i neurotroficznych w osoczu pacjentów z AD i osób zdrowych oraz ocena zależności tych markerów ze stopniem zaawansowania choroby wg skali MMSE.

Materiały i metody. Badaniem objęto pacjentów z AD, u których osocze pobrano w dwóch punktach czasowych: podczas pierwszej wizyty (AD I) oraz po 12 miesiącach (AD II). Na podstawie MMSE pacjentów podzielono na kolejne podgrupy: MMSE 0–18 (otępienie głębokie i średnie) oraz MMSE 19–26 (otępienie lekkie). Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe. W osoczu metodą multipleksową (MILLIPLEX®, MAGPIX®) oznaczono: katepsynę D, sICAM-1, MPO, NCAM, RANTES, PDGF-AB/BB, PAI-1, BDNF, PDGF-AA i sVCAM-1.

Wyniki. U pacjentów z grupy AD II odnotowano istotnie podwyższone poziomy markerów zapalnych i naczyniowych: RANTES ($p<0,01$), PDGF-AB/BB ($p<0,01$), NCAM ($p<0,05$), MPO ($p<0,01$) oraz sVCAM-1 ($p<0,05$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo, w porównaniu do AD I, u pacjentów z grupy AD II stwierdzono istotny wzrost poziomu PAI-1 ($p<0,05$), PDGF-AB/BB ($p<0,01$) oraz MPO ($p<0,05$). Po podziale

pacjentów według skali MMSE u osób z otępieniem głębokim i średnim (MMSE 0–18) w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono istotnie wyższe poziomy: MPO ($p<0,05$), RANTES ($p<0,01$), PAI-1 ($p<0,05$), PDGF-AA ($p<0,01$) oraz sVCAM-1 ($p<0,05$) w AD II. Podwyższony poziom sVCAM-1 ($p<0,05$) zaobserwowano również u pacjentów z podgrupy AD I (MMSE 0–18). Natomiast w podgrupie pacjentów AD II z otępieniem lekkim (MMSE 19–26) odnotowano wzrost poziomu NCAM ($p<0,05$). Zaobserwowano również istotnie wyższy poziom PDGF-AA ($p<0,05$) w podgrupie AD II (MMSE 0–18) w porównaniu do podgrupy AD II (MMSE 19–26) oraz wyższe poziomy PDGF-AB/BB ($p<0,01$) i MPO ($p<0,01$) w podgrupie AD II (MMSE 0–18) w porównaniu do AD I (MMSE 0–18).

Wnioski. Uzyskane wyniki sugerują, że MPO, PDGF (AA i AB/BB), RANTES, sVCAM-1 oraz PAI-1 mogą odzwierciedlać nasilające się zmiany zapalne i naczyniowe w przebiegu AD. Zmiany te, obserwowane również w cukrzycy typu 2 i innych chorobach endokrynologicznych, mogą stanowić ogniwo łączące procesy metaboliczne i neurodegeneracyjne, wskazując na potencjalne zastosowanie tych biomarkerów w diagnostyce i terapii. Badanie było finansowane w ramach grantu statutowego CMKP nr 501-1-31-22-24.

Neuro-Endokrynologia

9. Analiza stężenia wisfatyny/eNAMPT w surowicy jako potencjalnego biomarkera diagnostycznego w guzach neuroendokrynnych trzustki i jelita cienkiego

Paweł Komarnicki¹

Paweł Gut¹, Adam Maciejewski¹, Jan Musiałkiewicz¹, Michalina Czupińska¹, George Mastorakos², Marek Ruchała¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań,

²National and Kapodistrian University of Athens, Ateny,

Wstęp. Guzy neuroendokrynnne (NET) są problematyczną dziedziną w endokrynologii onkologicznej ze względu na niespecyficzne objawy i brak skutecznych biomarkerów, co skutkuje opóźnionym rozpoznaniem choroby. Udział wisfatyny/eNAMPT w procesie nowotworzenia był opisywany w różnych nowotworach złośliwych. W NET inhibicja NAMPT była badana jak opcja terapeutyczna, jednak dotychczas stężenie wisfatyny w surowicy i jej przydatność w roli biomarkera nie były poddane analizie w tej grupie pacjentów. W naszym badaniu po raz pierwszy zmierzaliśmy stężenia wisfatyny w grupie pacjentów z NET i przeprowadziliśmy jej analizę jako potencjalnego biomarkera diagnostycznego.

Materiał i metody. Przeprowadziliśmy jednoośrodkowe badanie przekrojowe, rekrutując 77 pacjentów z NET (33 NET trzustki, 44 NET jelita cienkiego) oraz 29 osób z grupy kontrolnej. Analizie poddano dane demograficzne pacjentów (wiek, płeć) oraz charakterystykę nowotworu (stopień złośliwości histologicznej, lokalizację nowotworu). Stężenia wisfatyny w surowicy oznaczono metodą ELISA. Analizy statystyczne wykonano w języku programowania Python – zastosowano testy U Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa, korelację rang Spearmana, regresję liniową oraz analizę ROC.

Wyniki. Stężenie wisfatyny było wyższe u pacjentów z NET w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana [IQR]: 6,94[2,11–236,17] vs. 1,59[1,1–9,24] ng/ml, $p=0,004$) oraz cechowało się umiarkowaną wartością diagnostyczną (AUC=0,68). Wartości powyżej 2,11 ng/ml pozwalały zróżnicować pacjentów z NET od grupy kontrolnej z czułością 75,3% i swoistością 58,6%. W obrębie grupy pacjentów z NET stężenia wisfatyny nie różniły się istotnie w zależności od stopnia złośliwości histologicznej (G1/G2, $p=0,31$), lokalizacji guza (trzustka/jelito cienkie, $p=0,95$), płci ($p=0,89$), wieku ($p=0,13$) ani przy jednoczesnej stratyfikacji względem lokalizacji i stopnia złośliwości ($p=0,18$).

Wnioski. Po raz pierwszy przeprowadziliśmy analizę stężeń wisfatyny w grupie pacjentów z przerzutowymi i nieresekcyjnymi NET trzustki i jelita cienkiego. Stężenie wisfatyny w surowicy wykazuje umiarkowaną skuteczność diagnostyczną w różnicowaniu pacjentów z NET od grupy kontrolnej, niezależnie od lokalizacji oraz stopnia złośliwości guza i danych klinicznych pacjentów. Dalsze badania wisfatyny są wskazane na większych grupach pacjentów, w porównaniu do dotychczas badanych biomarkerów oraz w badaniach prospektywnych.

Neuro-Endokrynologia

10. Nowotwory neuroendokrynne u młodych dorosłych – obraz kliniczny i wskaźniki przeżycia

Anna Malczewska-Herman

Olga Grzelak, Beata Kos-Kudła

Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

Wstęp. Większość nowotworów neuroendokrynnych (NEN) występuje sporadycznie. Obserwowany jest jednak wzrost ich występowania wśród młodych dorosłych.

Cel pracy. Ocena obrazu klinicznego i wskaźników przeżycia u młodych dorosłych ze sporadycznie występującymi NEN.

Materiał i metody. Badanie retrospektywne. Kryteria włączenia: chorzy ze sporadycznym NEN (poza lokalizacją w wyrostku robaczkowym oraz typem 1 NEN żołądka, jako zmiany typowo dobrze rokujące) rozpoznanym u młodych dorosłych w wieku ≥ 18 i < 40 lat w okresie 2010–2020 r. Kryteria wyłączenia: NEN uwarunkowany genetycznie, współwystępowanie innego nowotworu, rak rdzeniasty, pheochromocytoma i paraganglioma.

Wyniki. Grupa badana objęła 134 chorych z NEN. Płeć żeńska stanowiła większość grupy badanej (56%, $n=75$). Mediana wieku diagnozy NEN: 34,7 lat (18,9–39,8 lat). Większość chorych (74,6%, $n=100$) było w wieku 30–40 lat w momencie rozpoznania NEN, a 25,4% ($n=34$) w wieku 18–29 lat. Najczęstszą lokalizacją ogniska pierwotnego były trzustka (Pan-NEN) (38%, $n=51$), płuca (16,4%, $n=22$) oraz odbytnica (14,2%, $n=19$). NEN hormonalnie czynne stanowiły 12% ($n=16$; zespół rakowiaka, $n=8$ oraz insulinoma, $n=8$) i były istotnie wcześniej wykrywane niż NEN nieczynne hormonalnie (29,4 vs. 33,8 lat, $p=0,0009$). Większość NEN była wysoko zróżnicowana (92%, $n=123$); rak neuroendokrynny (NEC) stanowił 6% ($n=8$) i obejmował lokalizację zmiany pierwotnej w trzustce ($n=4$), piersiach ($n=1$), szyjce macicy ($n=1$) oraz nieznanie ognisko ($n=2$). Wśród NEC w momencie diagnozy 62,5% chorych ($n=5$) miało przerzuty odległe, stadium zaawansowania regionalnego występowało u 12,5% ($n=1$) (zaawansowanie kliniczne nie było znane u 25%, $n=2$). Wskaźnik proliferacji Ki-67 $<3\%$ występował u 44% chorych ($n=59$), Ki-67 3–20% u 42,5% ($n=57$) oraz Ki-67 $>20\%$ u 10,4% ($n=14$). Mężczyźni mieli istotnie częściej przerzuty w momencie rozpoznania choroby niż kobiety (37%,

n=22 vs. 24%, n=18, p=0,028) (zaawansowanie kliniczne nie było znane u 25% mężczyzn, n=15 oraz 17% kobiet, n=13). Choroba zlokalizowana w momencie rozpoznania występowała u 47,1% jako Pan-NEN (n=24), u 72,7% jako NEN płuc (n=16) oraz u 94,7% jako NEN odbytnicy (n=18). U 64,2% pacjentów (n=86) przeprowadzono leczenie operacyjne zmiany pierwotnej, analogi somatostatyny zastosowano u 32,8% (n=44), leczenie radioligandowe u 11,2% (n=15), ukierunkowane molekularnie u 11,9% (n=16), chemioterapię u 20,1% (n=27), radioterapię u 9,7% (n=13). W okresie obserwacji (mediana 5,5 lat) 23,1% chorych zmarło (n=31). 5-letnie przeżycie wynosiło 81%. OS był istotnie dłuższy u kobiet vs. mężczyzn (p=0,0005), u chorych z NEN odbytnicy vs. trzustki (p=0,029), z chorobą zlokalizowaną vs. dystalną (p<0,001), z niższym Ki-67 (p<0,001; G1 vs. G2 p=0,00003, G1 vs. G3, p<0,001) oraz z wysoko zróżnicowanymi NEN vs. NEC (p=0,0004).

Wnioski. Najczęstszym ogniskiem pierwotnym była trzustka. Przy rozpoznaniu choroby przerzuty występowały częściej u mężczyzn niż kobiet. Kobiety oraz chorzy z NEN odbytnicy wykazywali dłuższe przeżycie niż odpowiednio – mężczyźni i pacjenci z NEN trzustki.

Neuro-Endokrynologia

11. Stężenia wybranych czynników powiązanych z tumorogenezą oznaczanych w surowicy jako potencjalne narzędzie do wykrywania nawrotów w nowotworach endokrynnych – badanie pilotażowe

Marta Opalińska¹

Anna Kurzyńska¹, Elwira Przybylik-Mazurek (†2023)¹, Karolina Morawiec-Sławek¹, Magdalena Kolasa², Edyta Tkacz², Agnieszka Stefańska², Małgorzata Szumińska², Anna Sowa-Staszczak¹, Justyna Brodowicz³, Katarzyna Gawlik³, Dorota Pawlica-Gosiewska³, Bogdan Solnica³, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

³Zakład Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Współczesne standardy opieki nad pacjentami z nowotworami endokrynnymi kładą nacisk na indywidualizację podejścia diagnostycznego i terapeutycznego. Istnieje kilka kluczowych punktów czasowych wpływających na rokowanie i odległe wyniki leczenia w tej grupie pacjentów. Jednym z nich jest wczesne wykrycie nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Podczas gdy w przypadku dobrze zróżnicowanych raków tarczycy wywodzących się z tyreocytów lub komórek C dysponujemy odpowiednio tyreoglobuliną i kalcytoniną, to w przypadku innych typów nowotworów endokrynologicznych, takich jak guzy neuroendokrynne czy pheochromocytoma, brak jest równie precyzyjnych markerów. Na podstawie dotychczasowych wyników badań wydaje się, że niektóre z czynników związanych z tumorogenezą mogłyby służyć jako markery do wykrywania nawrotów nowotworów endokrynnych.

Cel. Celem tego badania było określenie, czy któryś z wybranych czynników powiązanych z tumorogenezą (TNF- α , fascyna, VEGF, galektyna-1, galektyna-3, FGF), oznaczanych w surowicy pacjentów z rozszianymi nowotworami endokrynnymi, mógłby służyć jako potencjalny marker ich nawrotu.

Metody. Do analizy włączono łącznie 68 osób, w tym 43 pacjentów z rozszianym nowotworem endokrynnym (30 z guzem neuroendokrynnym (NET), 6 z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC), 7 z nowotworem nadnerczy) oraz 25 zdrowych uczestników. Stężenia TNF- α , Fascin, VEGF, galektyny-1, galektyny-3 i FGF mierzono w surowicy u wszystkich uczestników badania za pomocą testów ELISA. Wyniki analizy

biochemicznej porównano między pacjentami z nowotworami endokrynnymi a grupą kontrolną oraz pomiędzy grupami pacjentów z różnymi nowotworami endokrynnymi i grupą kontrolną.

Wyniki. Porównanie wyników oznaczeń w całej grupie pacjentów z rozszianymi nowotworami endokrynnymi i w grupie kontrolnej wykazało istotne różnice w stężeniu TNF- α (2,88 vs. 0,93 [ng/mL], $p=0,008$). Porównanie stężeń mierzonych czynników pomiędzy podgrupami (klasyfikowanymi według typu nowotworu) a grupą kontrolną wykazało różnice dla TNF- α ($p=0,007$) oraz fascyny ($p=0,035$). W przypadku fascyny różnice widoczne były pomiędzy pacjentami z MTC oraz z nowotworami nadnerczy (0,52 vs. 5,28 [ng/mL], $p = 0,048$), jak również między pacjentami z MTC i NET (0,52 vs. 5,59 [ng/mL], $p = 0,007$). Różnica między pacjentami z NET i grupą kontrolną była bliska istotności statystycznej (5,59 vs. 3,67 [ng/mL], $p = 0,076$). W przypadku TNF- α stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupą kontrolną a pacjentami z NET (0,93 vs. 2,88 [ng/mL], $p = 0,005$) oraz grupą kontrolną a MTC (0,93 vs. 2,77 [ng/mL], $p = 0,004$).

Wnioski. Osoczowe stężenia wybranych czynników powiązanych z tumorogenezą (TNF- α , Fascyna) różnią się między zdrowymi osobami a pacjentami z rozszianymi nowotworami endokrynnymi. Konieczne są dalsze badania w celu oceny ich potencjału w wykrywaniu nawrotów NET i MTC.

Neuro-Endokrynologia

12. Wpływ terapii radioligandowej (RLT) oraz wybranych czynników ryzyka na wystąpienie późnego uszkodzenia nerek u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi (NETs)

Syguła Aleksandra

Aleksandra Kropińska, Agnieszka Kotecka-Blicharz, Tomasz Gawlik, Magdalena Wyciślik, Łukasz Kluczyński, Kornelia Hasse-Lazar, Jolanta Krajewska, Aleksandra Ledwon, Daria Handkiewicz-Junak

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice

Wstęp. Leczenie radioligandowe (RLT) jest skuteczną metodą leczenia nowotworów neuroendokrynnych. Jednym z częściej występujących działań niepożądanych jest uszkodzenie nerek, wczesne lub późne. Dane dotyczące długoterminowych skutków ubocznych, a zwłaszcza wpływu dodatkowych czynników ryzyka na czynność nerek u pacjentów poddanych terapii radioizotopowej, są ograniczone.

Cel pracy. Ocena późnej nefrotoksyczności po leczeniu 90Y-DOTATATE i terapii tandemowej 90Y-DOTATATE+177Lu-DOTATATE u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (NETs) z uwzględnieniem wpływu wybranych czynników, mogących nasilać uszkodzenie nerek, takich jak: wiek, terapia 131I-MIBG, chemioterapia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, liczba tomografii komputerowych ze środkiem kontrastowym.

Materiał i metody. Retrospektywna analiza 115 pacjentów z NET leczonych RLT w latach 2005–2012. Ocenę czynności nerek prowadzono w trakcie leczenia izotopowego co 2–3 tygodnie, po jego zakończeniu co 3 miesiące w pierwszym roku, a następnie raz w roku. Uszkodzenie nerek sklasyfikowano zgodnie z kryteriami toksyczności WHO. Mediana czasu obserwacji od pierwszego cyklu leczenia radioizotopowego wynosiła 6,6 roku (IQR 3,18–10,22).

Wyniki. Spośród 115 pacjentów u 46 (40%) wystąpiło późne uszkodzenie funkcji nerek. Mediana wieku w momencie wystąpienia zaburzeń czynności nerek wynosiła 61 lat. Mediana czasu od zakończenia RLT do wystąpienia trwałego uszkodzenia czynności nerek wynosiła 558 dni (IQR 202–1209). U 30% pacjentów stwierdzono łagodne zaburzenia G1/G2 (35/115), u 10% ciężkie uszkodzenie funkcji nerek G3/G4 (11/115), w tym 5% pacjentów wymagało hemodializoterapii. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu

ocenianych, wymienionych wyżej, czynników ryzyka uszkodzenia nerek na stężenie kreatyniny w ocenianej grupie chorych.

Wnioski. RLT jest skuteczną terapią NETs, ale dobierając rodzaj terapii, istotne jest, aby wziąć pod uwagę czynność nerek, a po zakończeniu leczenia monitorować ją przez całe życie. Konieczne jest poszukiwanie czynników, które mogą nasilać uszkodzenia nerek wywołane terapią radioizotopową, oraz metod diagnostycznych pozwalających je wcześniej wykryć.

Neuro-Endokrynologia

13. Ocena skuteczności oraz powikłań leczenia radioligandowego z zastosowaniem lutetu-177 oraz itru-90 u chorych na nowotwory neuroendokrynne w zależności do wyjściowej funkcji nerek

Adam Daniel Durma^{1,2}

Marek Saracyn^{1,2}, Katarzyna Jóźwik-Plebanek¹, Dorota Brodowska-Kania^{2,1}, Maciej Kołodziej¹, Wawrzyniec Żmudzki¹, Grzegorz Kamiński¹

¹Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut badawczy, Warszawa,

²Wydział Medyczny, Uniwersytet Warszawski, Warszawa

Wstęp. Nowotwory neuroendokrynne (ang. neuroendocrine neoplasms - NEN) stanowią rzadką grupę nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych. Jedną ze stosowanych linii leczenia jest terapia radioizotopowa (ang. radioligand therapy – RLT) z wykorzystaniem izotopów lutetu-177 i itru-90. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi tej terapii są uszkodzenie nerek oraz szpiku kostnego.

Cel. Celem badania była ocena skuteczności i powikłań terapii radioligandowej u chorych z prawidłową i obniżoną funkcją filtracyjną nerek.

Materiał i metody. Do badania włączono 127 chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne będących w czasie przewlekłego leczenia analogami somatostatyny, którzy zostali poddani pełnemu cyklowi RLT (cztery kursy leczenia). Parametry czynności nerek, szpiku kostnego, stężenie glukozy oraz chromograniny A oceniano przed pierwszym i czwartym kursem terapii oraz w trakcie odległej wizyty kontrolnej (mediana wyniosła 27,8 miesięcy po ostatniej dawce radioizotopu), na którą zgłosiła się reprezentatywna podgrupa 44 chorych. W trakcie analizy chorych podzielono na podgrupy w zależności od wyjściowej wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR), aby ocenić różnice w skuteczności leczenia, przeżywalności chorych oraz potencjalnych powikłaniach.

Wyniki. RLT nie spowodowała istotnego zmniejszenia wartości GFR w trakcie leczenia, jednak w ponad 2-letniej obserwacji odnotowano jej zmniejszenie o ponad 6% ($p=0,022$). Parametry morfologii krwi uległy istotnemu obniżeniu podczas terapii i pozostawały obniżone w obserwacji odległej ($p<0,001$). Stężenie glukozy nie zmieniło się podczas leczenia, choć w obserwacji odległej odnotowano jej zwiększenie o 12

mg/dL = 0,67 mmol/L ($p=0,044$). Co ciekawe, chorzy z wyjściowo mniejszym GFR (<60 ml/min/1,73 m²) wykazywali po leczeniu istotną poprawę wartości GFR ($p=0,043$), bez istotnych różnic w pogorszeniu parametrów morfologii krwi ($p>0,05$). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) w badanej grupie nie została osiągnięta. Oszacowane prawdopodobieństwo PFS i OS po 60 miesiącach od leczenia wynosiło odpowiednio 41,5% i 74%.

Wnioski. RLT skutkowało istotnym statystycznie obniżeniem wszystkich parametrów morfologii krwi, choć w większości przypadków nie było ono istotne klinicznie. W obserwacji odległej po terapii RLT zaobserwowano pogorszenie istotne czynności nerek oraz istotne zwiększenie stężenia glukozy. Początkowe niskie GFR (<60 mL/min/1,73 m²) wydaje się nie ograniczać możliwości zastosowania RLT, a nawet w tej grupie chorych parametry nerkowe mogą ulec poprawie.

P7

Endokrynologia Molekularna



Endokrynologia Molekularna

1. Różnice w ekspresji receptora dla witaminy D w rdzeniu nadnerczy i komórkach guza chromochłonnego

Ewelina Rzepka¹

Anna Skalniak², Magdalena Ulatowska-Białas³, Martyna Lech³, Marta Opalińska²,
Aleksandra Gilis-Januszczyńska², Elwira Przybylik-Mazurek², Alicja Hubalewska-Dydejczyk²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekiem, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Katedra i Zakład Patomorfologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Ekspresja receptora witaminy D (VDR) oraz funkcja 1,25-dihydroksywitaminy D₃ (1,25(OH)₂D₃) w rdzeniu nadnerczy u ludzi pozostają niedostatecznie poznane. Dotychczasowe badania przedkliniczne wykazały obecność 1,25(OH)₂D₃ w jądrach komórek rdzenia nadnerczy u myszy, a także indukcję ekspresji genu hydroksylazy tyrozynowej w hodowlach bydlęcych komórek rdzenia nadnerczy po ekspozycji na kalcytriol. Dotychczas nie opublikowano danych genomowych dotyczących ekspresji mRNA receptora witaminy D (VDR) w ludzkiej prawidłowej tkance rdzenia nadnerczy oraz w guzach chromochłonnych. Celem niniejszego badania była ocena ekspresji VDR w rdzeniu nadnerczy u ludzi oraz w komórkach pheochromocytona, a także analiza potencjalnego związku pomiędzy stopniem ekspresji VDR a cechami kliniczno-patologicznymi tego nowotworu.

Materiał i metody. Analizie poddano dostępny materiał tkankowy uzyskany podczas resekcji chirurgicznej u 31 pacjentów z pheochromocytonem, a także 4 próbki z kory nadnerczy oraz 4 próbki niezmiennego rdzenia nadnerczy, które stanowiły grupę kontrolną. Ekspresję receptora witaminy D (VDR) na poziomie mRNA oceniono we wszystkich przypadkach pheochromocytona oraz w grupie kontrolnej. U pacjentów z pheochromocytonem retrospektywnie przeanalizowano objawy kliniczne, status hormonalny oraz wyniki badań histopatologicznych.

Wyniki. Ekspresję mRNA receptora witaminy D (VDR) w rdzeniu nadnerczy oraz w komórkach pheochromocytona porównano do ekspresji w tkance kory nadnerczy, która stanowiła poziom odniesienia o wartości 1,0. Mediana ekspresji VDR mRNA w próbkach pheochromocytona była najniższa w porównaniu zarówno z niezmienną tkanką rdzenia nadnerczy, jak i z korą nadnerczy (mediana ekspresji 0,05;

zakres: minimum = 0,0, maksimum = 0,56). Rdzeń nadnerczy wykazywał wyższą ekspresję VDR niż pheochromocytoma, lecz niższą niż ta obserwowana w korze nadnerczy (mediana 0,49; zakres: minimum = 0,32, maksimum = 0,58). Nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji pomiędzy poziomem ekspresji mRNA VDR w pheochromocytoma a większością ocenianych parametrów klinicznych. Zaobserwowano istotną negatywną korelację pomiędzy ekspresją VDR w tkance guza a ekspresją receptora somatostatynowego 2 (SSTR2), z uwzględnieniem czynników zakłócających, takich jak płeć oraz podwyższone stężenie 3-metoksytyraminy ($p=0,0138$).

Wnioski. W niniejszym badaniu po raz pierwszy wykazano obecność ekspresji receptora witaminy D (VDR) w tkance prawidłowego rdzenia nadnerczy oraz pheochromocytoma. Ekspresję VDR na poziomie mRNA wykryto w korze nadnerczy, rdzeniu nadnerczy oraz w komórkach guza chromochłonnego, a jej ilościową ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem cyfrowej PCR. Najwyższą medianę ekspresji odnotowano w korze nadnerczy, pośredni poziom w rdzeniu nadnerczy, natomiast najniższy w komórkach pheochromocytoma. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy poziomem ekspresji mRNA VDR a podstawowymi cechami klinicznymi pheochromocytoma.

Endokrynologia Molekularna

2. Selektywne badanie molekularne mutacji somatycznych i fuzji genów jako celów terapii celowanej u pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy (PTC): wstępna analiza

Rafał Fyda¹

Mateusz Obal², Bartosz Partyński², Bartosz Domagała², Aleksander Konturek³,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁴, Małgorzata Trofimiuk-Müldner⁴

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Endokrynologii, Kraków,

²Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Klinika Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Kraków,

³Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, Kraków,

⁴Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Endokrynologii, Kraków

Wstęp. Rak brodawkowaty tarczycy (PTC) charakteryzuje się stosunkowo niską częstością mutacji somatycznych w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, przy czym najczęściej występującym wariantem są guzy z mutacją genu BRAF. Fuzje genowe stwierdza się u około 15% przypadków PTC. Choroba ta cechuje się bardzo dobrą prognozą, jednak sporadycznie dochodzi do nawrotów lub wystąpienia przerzutów wymagających zastosowania leczenia ogólnoustrojowego ukierunkowanego na molekularne cechy guza. Z uwagi na ryzyko degradacji materiału genetycznego badania genetyczne przeprowadzane na tkankach utrwalonych w parafinie powinny być wykonane możliwie jak najwcześniej. Wysoki koszt tych procedur uniemożliwia ich rutynowe stosowanie u wszystkich chorych. Dlatego istotne jest wczesne wyselekcjonowanie pacjentów, którzy mogą potencjalnie odnieść korzyść z charakterystyki genetycznej guza – na długo przed momentem, w którym ewentualnie rozważa się wdrożenie terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Niniejsze badanie stanowi wstępną analizę możliwości selektywnego przesiewu genetycznego w kierunku możliwych do leczenia mutacji somatycznych u pacjentów z PTC.

Materiały i metody. Od połowy 2022 r. wykonywane jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) tkanek nowotworowych u pacjentów z PTC, u których stwierdzono rozległe zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty odległe, wczesny nawrót choroby bądź konieczność wielokrotnych interwencji chirurgicznych. Do badania włączono 40 pacjentów (15 mężczyzn, 25 kobiet; mediana wieku 45 lat). W każdym przypadku

przeprowadzono analizę NGS w celu identyfikacji patogennych wariantów następujących genów: AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, FGFR1, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PIK3CA, RET, ROS1, a także fuzji genów: ALK, AXL, BRAF, CCND1, EGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PPARC, RAF1, RET, ROS1, THADA. W analizie uwzględniono zmienne takie jak: wiek pacjenta, charakterystyka guza (klasyfikacja TNM, obecność nacieku pozawęzłowego), skategoryzowana wielkość przerzutów do węzłów chłonnych, liczba zabiegów chirurgicznych oraz stan remisji w chwili ostatniej kontroli. Do analizy statystycznej zastosowano test U Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych oraz test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych, przy użyciu programu IBM SPSS Statistics w wersji 29.

Wyniki. Wśród 40 analizowanych pacjentów u 11 (27,5%) stwierdzono obecność fuzji genów: CCDC6(1)-RET(12), NCOA(4)-RET(12), CCDC6(1)-RET(12), CCDC6(1)-RET(12), ETV6(4)-NTRK3(14), ERC1(17)-RET(12), TMEM9(5)-BRAF(9), NCOA(7)-RET(12), NCOA4(6)-RET(12), SQSTM1(5)-NTRK1(10) (2 mężczyzn, 9 kobiet; mediana wieku 35 lat). W grupie pacjentów bez fuzji (13 mężczyzn, 16 kobiet; mediana wieku 47 lat) u 22 osób wykryto mutację BRAF V600E, w 6 przypadkach nie stwierdzono żadnych patogennych wariantów, a jedna próbka okazała się zdegradowana. Pacjenci z wykrytymi fuzjami byli istotnie statystycznie młodsi ($p=0,007$). Przerzuty do węzłów chłonnych o średnicy powyżej 10 mm występowały istotnie częściej w tej grupie ($p=0,009$). Nie odnotowano innych istotnych różnic w przebiegu klinicznym raka brodawkowatego tarczycy pomiędzy analizowanymi grupami.

Wnioski. Młodszy pacjenci z rakiem brodawkowatym tarczycy oraz rozległym zajęciem węzłów chłonnych, zwłaszcza o większych rozmiarach, powinni być traktowani priorytetowo w kontekście kwalifikacji do badań genetycznych tkanek nowotworowych. Wczesna diagnostyka molekularna w tej grupie chorych może umożliwić identyfikację mutacji lub fuzji będących potencjalnym celem leczenia, co pozwala na wdrożenie terapii celowanej w odpowiednim czasie.

Endokrynologia Molekularna

3. Rak tarczycy i rak nerki: podobieństwa na poziomie proteomu

Małgorzata Grzanka¹

Piotr Popławski¹, Urszula Jankowska², Bożena Skupień-Rabian², Katarzyna Arczewska¹,
Agnieszka Piekietko-Witkowska¹

¹Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Centrum Badań Translacyjnych, Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Pracownia Proteomiki i Spektrometrii Mas, Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet
Jagielloński, Kraków

Wstęp. Rak tarczycy (TC) jest najczęstszym nowotworem endokrynnym (ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych). Rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (ccRCC) jest najczęstszym typem (80–85% wszystkich przypadków) raka nerki. Pomiędzy tarczycą a nerką zachodzi szereg podobieństw na poziomie molekularnym, w tym ekspresja genów kodujących symporter NIS, tyreoglobulinę czy TSHR. Podobieństwa molekularne pomiędzy nowotworami wywodzącymi się z różnych narządów mogą być podstawą do repozycjonowania terapii celowanych. Celem badania była identyfikacja podobieństw między TC a RCC na poziomie proteomu.

Materiały i metody. Białka wyizolowane z linii komórkowych wywodzących się z tarczycy (NTHY-ori 3-1: prawidłowe linie komórek tarczycy; FTC-133: rak pęcherzykowy; 8505c: rak anaplastyczny; TPC-1 i BcPAP: rak brodawkowy) i nerki (RPTEC-TERT1: linia prawidłowych kanalików proksymalnych; 786-O, Caki-1 i KIJ265T: linie ccRCC) poddano ilościowej analizie porównawczej metodą tandemowej spektrometrii mas (nanoHPLC-MS/MS). Analizę ekspresji w tkankach nowotworowych wykonano w oparciu o dane transkryptomiczne konsorcjum TCGA z wykorzystaniem platformy UALCAN (kohorty THCA i KIRC) oraz Ravi et al 2020, PMID: 32183222 (dane dla ATC).

Wyniki. Poszczególne analizowane linie TC i wszystkie linie ccRCC współdzieliły 19 (FTC-133), 23 (8505c, BcPAP), 20 (TPC-1) białek o zaburzonej ekspresji (w odniesieniu do nienowotworowych linii, odpowiednio, tarczycy i nerki). Analiza ontologiczna wykazała, że proteomy wszystkich linii były wzbogacone o białka jąderkowe. Linie ccRCC i ATC wykazały zgodne wzbogacenie procesów biologicznych związanych z negatywną regulacją kinazy JUN (JNK), regulatora stresu jąderkowego. W liniach ccRCC i ATC stwierdzono obniżoną ekspresję inhibitorów JNK (GSTP1 i PDCD4), natomiast wszystkie analizowane linie

nowotworowe wykazały zgodne i znaczące obniżenie ekspresji białek GSTP1, TAGLN i INA względem komórek prawidłowych. Analiza danych transkryptomicznych tkanek nowotworowych wykazała, że w porównaniu z tkankami prawidłowymi ekspresja GSTP1 i PDCD4 jest obniżona w tkankach ATC. W ccRCC zaobserwowano spadek GSTP1, podczas gdy niska ekspresja PDCD4 korelowała ze złym prognozowaniem dla chorych. Ponadto zaobserwowano obniżenie ekspresji GSTP1 w tkankach FTC i ccRCC, TAGLN w FTC oraz wzrost ekspresji INA w PTC i FTC w porównaniu z tkanką prawidłową. Analiza zmian epigenetycznych wykazała wzrost metylacji promotora TAGLN w FTC. Ekspresja INA i TAGLN nie zmieniała się statystycznie znamienne w ccRCC.

Wnioski. W ccRCC i ATC występują zgodne zaburzenia negatywnej regulacji mediatora stresu jądrowego JNK. Przywrócenie ekspresji inhibitorów kinazy JUN może być potencjalnym punktem uchwytu dla terapii w tych nowotworach.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki, grant 2023/07/X/NZ3/00126 oraz 2019/35/B/NZ5/00695.

Endokrynologia Molekularna

4. Analiza wolnego krążącego DNA przy użyciu NGS jako narzędzia diagnostyczne dla wykrywania zmian molekularnych w zaawansowanym raku tarczycy

Emilia Niedziela^{1,2}

Sebastian Zięba³, Danuta Gąsior-Perczak^{1,2}, Iwona Pałyga^{1,2}, Agnieszka Walczyk^{1,2}, Janusz Kopczyński⁴, Artur Kowalik^{3,5}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

³Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

⁴Zakład Patologii Nowotworów, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

⁵Zakład Biologii Medycznej, Instytut Biologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

Wstęp. Rak tarczycy to najczęstszy nowotwór złośliwy układu endokrynnego. Obecność wysokiego zaawansowania miejscowego lub przerzutów odległych znacząco skraca przeżycie całkowite. Nową opcją terapeutyczną dla raków tarczycy opornych na leczenie I-131 jest terapia celowana. Obecnie złotym standardem profilowania mutacji jest analiza tkanki guza za pomocą sekwencjonowania następnej generacji (Next-Generation Sequencing, NGS). Celem niniejszego badania jest ocena użyteczności analizy krążącego DNA nowotworowego (circulating tumor DNA, ctDNA) jako małoinwazyjnej alternatywy diagnostycznej.

Metody. Prospektywne, jednośrodkowe badanie przeprowadzono w latach 2023–2025. Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka tarczycy. Od każdego pacjenta pobrano 10 ml krwi celem analizy ctDNA. Analizę materiału histopatologicznego i osocza wykonano metodą NGS z użyciem Oncomine Precision Assay. Minimalne stężenie wolnego DNA wymagane do testów wynosiło 0,33 ng/μL. Wyniki zostały skorelowane z danymi klinicznymi.

Wyniki. Do badania włączono 16 pacjentów (9 kobiet), w tym 10 z rakiem anaplastycznym w stadium IVB (n=4) i IVC (n=6), 1 z rakiem niskozróżnicowanym w stadium II oraz 5 z rakiem zróżnicowanym w stadium IVB. Najczęstszymi spośród wykrytych mutacji w ctDNA były BRAFV600E (33%) i TP53 (20%). Mutacje w genach PIK3CA, PTEN, HRAS, NRAS, PTEN, fuzja WHSC1L1, BRAF wystąpiły odpowiednio z częstością 10% każda. Zgodność oparta na mutacjach między tkanką a ctDNA wyniosła 75%, przy 100% zgodności wyników negatywnych.

Wnioski. Wyniki analizy ctDNA wykazują wysoką zgodność z materiałem tkankowym, co świadczy o potencjale analizy ctDNA jako użytecznego narzędzia w diagnostyce zaawansowanego raka tarczycy. Nasze badanie pokazuje, że ujemny wynik płynnej biopsji może zredukować konieczność dalszej weryfikacji molekularnej tkanki. Ze względu na niską częstość występowania raków tarczycy o wysokim stadium zaawansowania konieczne są większe wieloośrodkowe badania w celu walidacji użyteczności ctDNA w praktyce klinicznej.

Endokrynologia Molekularna

5. Powikłania endokrynologiczne u pacjentów onkologicznych leczonych pembrolizumabem w trakcie opieki w Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Katarzyna Banaszkiewicz

Małgorzata Zdrojewska

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdańsk

Cel badania. Celem badania jest ocena powikłań endokrynologicznych i ich przebiegu czasowego w trakcie leczenia pembrolizumabem – inhibitorem punktu kontroli immunologicznej – przeciwciała monoklonalnego PD1 szeroko stosowanego w leczeniu onkologicznym (czerniak, rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak piersi). Niżej przedstawiona analiza umożliwi przedstawienie endokrynologicznych powikłań i będzie pomocą w bardziej spersonalizowanej opiece nad pacjentami onkologicznymi.

Materiał i metody. Do badania obserwacyjnego zakwalifikowano 16 pacjentów skierowanych przez prowadzącego onkologa do Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego z uwagi na zaburzenia endokrynologiczne występujące w trakcie leczenia nowotworu pembrolizumabem. Analizowano następujące dane pacjentów: wiek, płeć, rodzaj nowotworu, rodzaj zaburzeń endokrynologicznych, analizowano także wpływ zastosowanego leczenia na stężenie hormonu tyreotropowego, przeciwciał przeciwgruczołowych, a także potrzebę zastosowania substytucji hormonalnej (hormony tarczycy, hormony kory nadnerczy). Pacjenci byli konsultowani w Poradni Endokrynologicznej w latach 2022–2025.

Wyniki. Do badania zakwalifikowano 16 pacjentów: 10 kobiet i 6 mężczyzn, najmłodszy zakwalifikowany pacjent miał 34 lata, najstarszy 77 lat. 6 pacjentów leczonych było z uwagi na raka gruczołowego płuca, 5 pacjentek z uwagi na raka piersi, 2 pacjentów leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego płuca, 2 pacjentów z powodu raka jasnokomórkowego nerki, 1 pacjentka z powodu raka trzonu macicy. U 10 pacjentów (62%) wystąpiły laboratoryjne i kliniczne objawy nadczynności tarczycy. Średni czas, jaki upłynął od włączenia pembrolizumabu do wystąpienia tego powikłania, wynosił 5 tygodni. 4 spośród tych 10 pacjentów (40%) wymagało do opanowania nadczynności tarczycy zastosowania tyreostatyku, u 1 pacjentki zastosowano propranolol. Cechy niedoczynności laboratoryjnej i klinicznej tarczycy wystąpiły u 11

(68%) pacjentów, średnio po 15 tygodniach. Dawki wymagające wyrównania osi tyreotropowej mieściły się w przedziale 50–137 ug L-tyroksyny na dobę. U 15 spośród 16 pacjentów zanotowano podwyższone miano przeciwciał p/tarczycowych (93%). U 4 pacjentów (25%) wystąpiło powikłanie pod postacią wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. U 1 pacjentki objawiło się pod postacią przełomu nadnerczowego wymagającego zaopatrzenia w Klinicznym Oddziale Ratunkowym (w dalszym etapie pacjentka była przekazana pod opiekę naszej Poradni). Pacjenci celem wyrównania osi nadnerczowej otrzymywali średnio 20 mg hydrocortyzonu na dobę. U 1 pacjentki ujawniła się cukrzyca w trakcie terapii pembrolizumabem.

Wnioski. W badanej grupie pacjentów najczęstszym występującym zaburzeniem endokrynologicznym była niedoczynność tarczycy poprzedzona fazą nadczynności. Pacjenci w trakcie immunoterapii wymagają częstych konsultacji endokrynologicznych i również monitorowania w kierunku niewydolności kory nadnerczy.

Endokrynologia Molekularna

6. Wykorzystanie testów molekularnych w ocenie guzków tarczycy kategorii 4 BACC wg systemu Bethesda

Kinga Hińcza-Nowak¹

Artur Kowalik¹, Agnieszka Walczyk^{2,3}, Janusz Kopczyński⁴, Janusz Słuszniaś⁵, Sławomir Trepka⁵, Aldona Kowalska^{2,3}

¹Zakład diagnostyki molekularnej Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

²Klinika Endokrynologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

³Collegium Medicum Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁴Zakład Patologii Nowotworów Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁵Klinika Chirurgii Onkologicznej Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Wstęp. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BACC) zmian ogniskowych tarczycy jest najważniejszym badaniem w ocenie ryzyka złośliwości. Podstawowym jej ograniczeniem są wyniki niejednoznaczne (kat 3,4,5) według systemu Bethesda. Dla oceny guzków tych kategorii rekomenduje się testy molekularne.

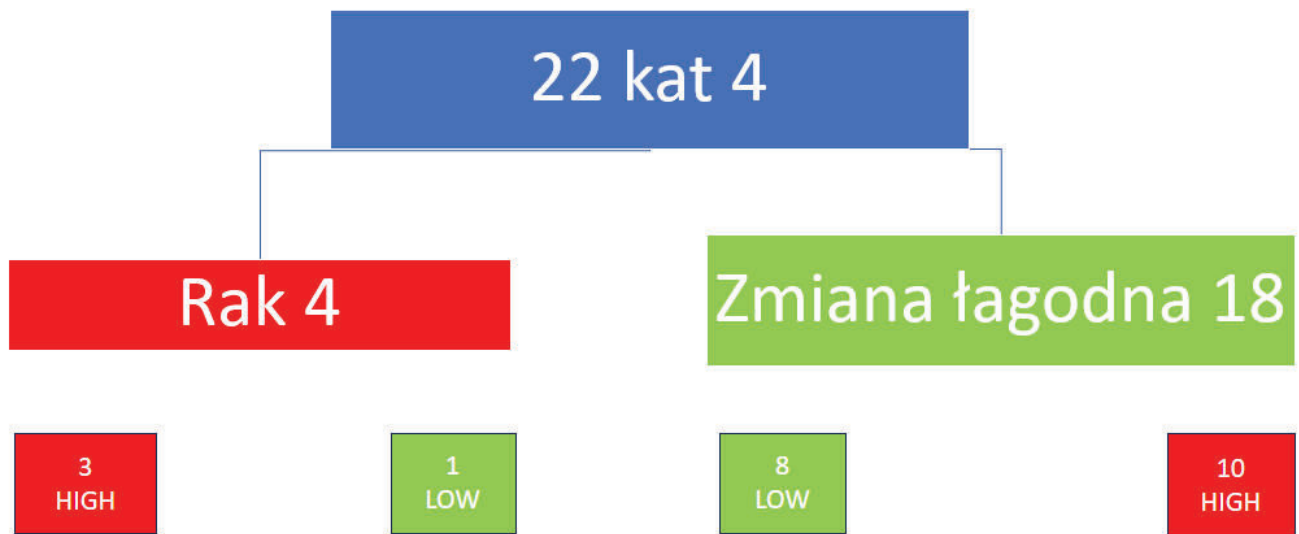
Cel. Celem pracy była ocena przydatności testu Idylla Thyroidprint w ocenie guzków tarczycy z wynikiem BACC kat 4 kierowanych do zabiegu diagnostyczno-leczniczego.

Materiał i metoda. U kolejnych 22 chorych kierowanych do leczenia operacyjnego tarczycy z wynikiem BACC kat 4 wykonano badanie molekularne z wykorzystaniem testu Idylla Thyroidprint. Wynik testu nie miał wpływu na podjętą już decyzję o leczeniu operacyjnym. Porównano wyniki badania hist-pat z wynikiem testu Idylla. Wyliczono ryzyko występowania raka (ROM) w kategorii 4 oraz parametry czułości, swoistości i PPV oraz NPV dla testu Idylla Thyroidprint.

Wyniki. W badaniu hist-pat raka tarczycy rozpoznano u 4 z 22 operowanych chorych. U pozostałych 18 wynik wskazywał na zmiany łagodne. ROM w kat 4 BACC w naszym materiale wynosi 18%. Test Idylla Thyroidprint wskazał na wysokie ryzyko raka u 11 chorych i na niskie ryzyko u 11 chorych. Parametry testu Idylla Thyroidprint wynosiły: czułość – 80%, swoistość – 45%, PPV – 27%, NPV – 90%.

Wnioski. Wykonanie testu molekularnego Idylla Thyroidprint pozwala na rezygnację z 50% operacji diagnostyczno-leczniczych, ale wiąże się z ryzykiem przeoczenia raka u 10% chorych.

Rozpoznanie histopatologiczne oraz wyniki testu Idylla u 22 chorych z wynikiem BACC kat 4 (ROM 18%)



Endokrynologia Molekularna

7. Ocena profilu molekularnego raka anaplastycznego tarczycy z wykorzystaniem panelu Oncomine™ Precision Assay przy użyciu sekwencjonowania NGS

Kinga Hińcza-Nowak¹

Artur Kowalik¹, Agnieszka Walczyk^{2,3}, Janusz Kopczyński⁴, Janusz Słuszniaś⁵, Sławomir Trepka⁵,
Emilia Niedziela^{2,3}, Aldona Kowalska^{2,3}

¹Zakład diagnostyki molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce,

²Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce,

³Collegium Medicum Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

⁴Zakład Patologii Nowotworów, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce,

⁵Klinika Chirurgii Onkologicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Rak anaplastyczny tarczycy (ang. Anaplastic Thyroid Cancer, ATC) jest najrzadziej diagnozowanym, a zarazem najbardziej agresywnym typem raka tarczycy. Charakteryzuje się niezwykle szybkim przebiegiem klinicznym, opornością na standardowe terapie oraz złym rokowaniem. Na chwilę obecną strategię terapeutyczną dla chorych ze zdiagnozowanym ATC są ograniczone, dlatego stale rośnie potrzeba poszukiwania nowych metod leczenia. Duże nadzieje wiąże się z personalizacją leczenia w oparciu o wyniki z profilowania genetycznego. Celem przeprowadzonych badań była identyfikacja potencjalnych punktów uchwytu dla terapii ukierunkowanych molekularnie. Analizie poddano 9 próbek z materiału tkankowego zatopionego w parafinie (FFPE) pochodzącego od chorych z rozpoznaniem ATC. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem panelu Oncomine™ Precision Assay w oparciu o metodę sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing, NGS), co pozwoliło na ocenę wariantów w kilkudziesięciu genach zaangażowanych w proces nowotworzenia. Analiza bioinformatyczna danych obejmowała filtrację wykrytych wariantów oraz ich klasyfikację w odniesieniu do potencjalnej patogenności. W grupie badanej u 7 chorych odnotowano warianty prawdopodobnie patogenne, bądź patogenne, m.in. w genie TP53, BRAF, NRAS, PIK3CA oraz BRCA2. U dwóch chorych nie wykryto żadnych zmian prawdopodobnie patogennych/patogennych w genach objętych analizą. Mutacje w genie TP53 odnotowano w większości badanych przypadków. U części chorych stwierdzono wariant genu BRAF p.(Val600Glu), którego obecność u chorych z rozpoznaniem ATC pozwala na równoległe zastosowanie leczenia w oparciu o inhibitory BRAF (dabrafenib) oraz MEK (trametynib). Z kolei obecność mutacji w genie PIK3CA sugeruje aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR oraz możliwość zastosowania terapii w oparciu o inhibitor PIK3CA. Wariant patogenny w genie BRCA2 w przypadku guzów litych może być wskazaniem do zastosowania

inhibitorów PARP. Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką heterogenność molekularną ATC oraz wskazują na obecność potencjalnych punktów uchwytu dla terapii ukierunkowanych molekularnie. Zastosowanie metod diagnostyki molekularnej, w tym sekwencjonowania NGS, coraz częściej staje się kluczowym etapem w procesie diagnostycznym i może istotnie wpłynąć na dobór terapii personalizowanych oraz poprawę jakości leczenia pacjentów z ATC.

Endokrynologia Molekularna

8. Białko jądrowe POP1 jako nowy onkogen w anaplastycznym raku tarczycy

Małgorzata Grzanka¹

Urszula Jankowska², Bożena Skupień-Rabian², Helena Kossowska³, Roksana Iwanicka-Nowicka^{3,4},
Marta Kobłowska^{3,4}, Anna Stachurska-Skrodzka⁵, Beata Rybicka¹, Alex Białas¹,
Agnieszka Piekietko-Witkowska¹

¹Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Centrum Badań Translacyjnych, Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Pracownia Proteomiki i Spektrometrii Mas, Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet
Jagielloński, Kraków,

³Zakład Biologii Systemów, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa,

⁴Laboratorium Analizy Mikromacierzy, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa,

⁵Zakład Biologii Komórki i Immunologii, Centrum Badań Translacyjnych, Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

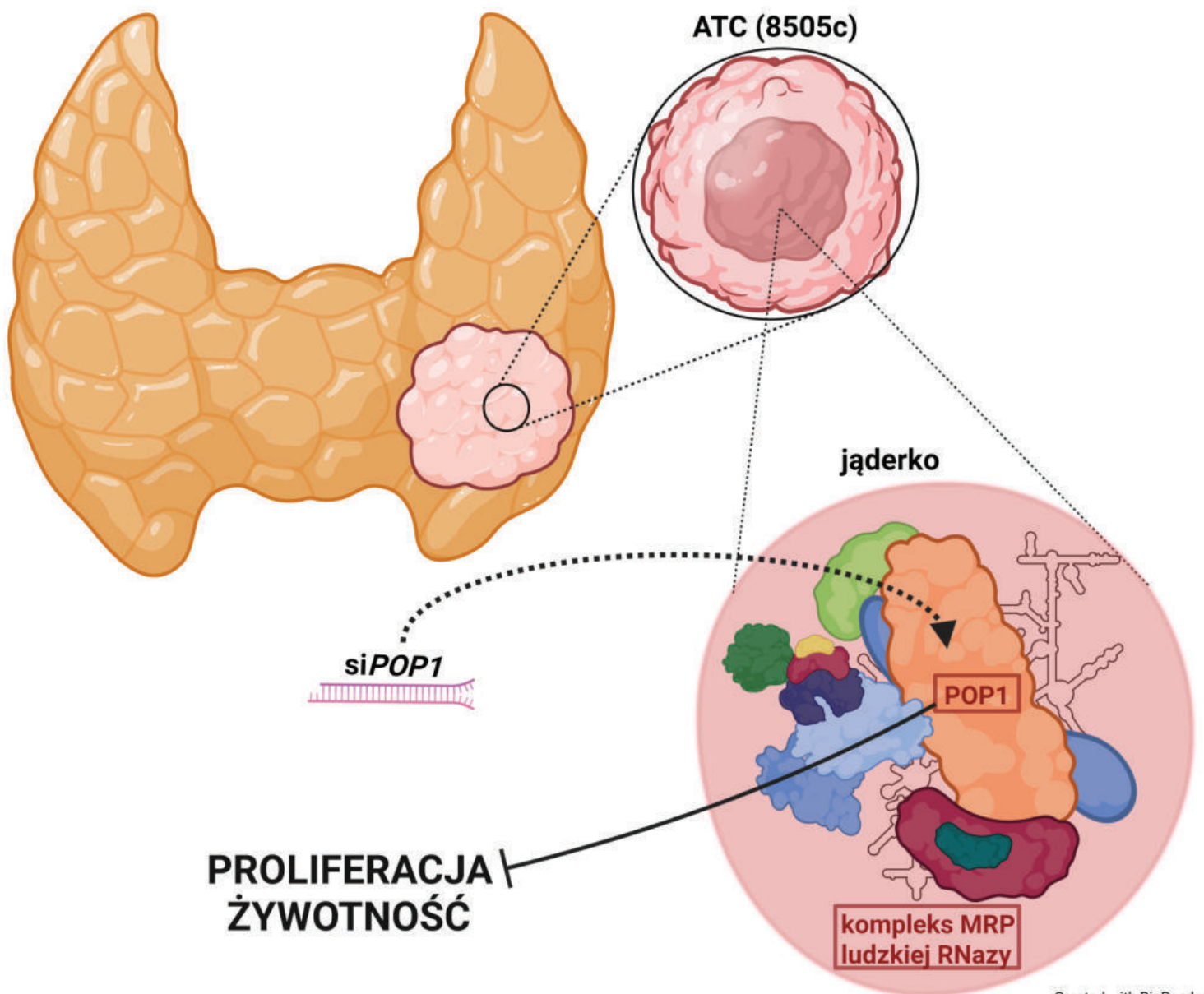
Wstęp. Rak tarczycy (THC) jest najczęstszym nowotworem endokrynnym stanowiącym ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jego rzadką, agresywną postacią jest rak anaplastyczny (ATC), charakteryzujący się złym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi. Transformacja nowotworowa komórek często wiąże się ze zmianami w budowie i funkcji jąder. Celem badania była identyfikacja nowych potencjalnych, molekularnych celów terapii w THC, ze szczególnym uwzględnieniem ATC.

Materiały i metody. Wykorzystano prawidłową linię komórek tarczycy NTHY-ori 3-1 (NTHY) oraz linie nowotworowe: FTC-133 (rak pęcherzykowy), 8505c (rak anaplastyczny), TPC-1 i BcPAP (raki brodawkowe). Białka wyizolowane z ww. linii poddano ilościowej analizie porównawczej przy użyciu tandemowej spektrometrii mas. Poziom POP1 oceniono metodą Western Blot (WB) i immunocytochemiczną. Transfekcję przeprowadzono za pomocą cząsteczek siRNA oraz kontrolnych cząsteczek siNeg. Proliferację analizowano testem BrdU, a żywotność testem MTS. Cykl komórkowy oceniono metodą cytometrii przepływowej (FACSCanto™ II, FACSDiva™ Software). Obrazowanie przeprowadzono przy użyciu mikroskopu konfokalnego (ZEISS LSM800, ZEN 3.7 Software). Analiza mikromacierzowa była prowadzona z wykorzystaniem Affymetrix™ HuGene 2.1 ST Array Strips. Analizy statystyczne wykonano w GraphPad Prism 10, stosując niesparowany lub sparowany test t. Wyniki. Analiza proteomiczna wykazała zaburzoną ekspresję 585 białek (w tym 84 jądrowych) w linii 8505c w porównaniu z NTHY. Białko POP1 należało do

10 białek o najbardziej zwiększonej ekspresji. Analiza WB potwierdziła podwyższony poziom POP1 w THC w porównaniu do NTHY. Analiza dostępnych danych transkryptomicznych wykazała zwiększoną ekspresję POP1 w tkankach ATC w porównaniu ze zdrową tarczycą. Wyciszenie POP1 w ATC hamowało proliferację i zmniejszało żywotność komórek. W linii 8505c jąderka miały mniejszą średnią powierzchnię, obwód i średnicę Fereta w porównaniu do NTHY, a wyciszenie POP1 powodowało wzrost tych parametrów. Ponadto w linii 8505c odsetek komórek w fazie S był wyższy niż w NTHY, a wyciszenie POP1 zwiększało odsetek komórek obu linii w fazie G0/G1, zmniejszając jednocześnie odsetek komórek 8505c w fazie S. Analiza mikromacierzowa ekspresji genów w 8505c po wyciszeniu POP1 wykazała zmienioną ekspresję 2131 genów, w tym tych związanych z regulacją cyklu komórkowego, proliferacją i migracją.

Wnioski. POP1 może pełnić funkcję nowego onkogenu, wpływając na proliferację i żywotność komórek ATC. Ponadto reguluje rozmiar jąderka i cykl komórkowy, co czyni go potencjalnym celem dalszych badań.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki, grant 2023/07/X/NZ3/00126 oraz CMKP 501-I-025-01-24.



P8

Cukrzyca



Cukrzyca

1. Opis przypadku: wyzwania w leczeniu cukrzycy wtórnej u kierowcy zawodowego z przetrwałą, aktywną akromegalią

Paulina Trojanowska

Beata Matyjaszek-Matuszek, Magdalena Woźniak

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, Lublin

Cukrzyca wtórna w przebiegu akromegalii stanowi poważny problem terapeutyczny, szczególnie u kierowców zawodowych, gdzie bezpieczeństwo publiczne wymaga rygorystycznej kontroli choroby. Przedstawiamy przypadek 47-letniego mężczyzny, kierowcy międzynarodowego transportu ciężarowego, z aktywną, przetrwałą akromegalią i współistniejącą cukrzycą wtórną. Pacjent w 2013 r. przeszedł niedoszczętny zabieg przezklinowej adenomektomii z powodu inwazyjnego somatotropowego makrogruczolaka przysadki. W latach 2013–2021 chory był leczony analogami somatostatyny zarówno I, jak i II generacji. Jednak z uwagi na przewlekły brak wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz wystąpienie zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolalnego w 2021 r. odstąpiono od dalszego leczenia pasyreotydem. Zakwalifikowano wówczas chorego do leczenia pegwisomantem ze względu na jego lepszy profil bezpieczeństwa metabolicznego u pacjentów z cukrzycą, jednak chory nie wyraził zgody na terapię. W leczeniu cukrzycy pacjent stosował jedynie metforminę 3 g/d, natomiast nie przyjmował zalecanej empagliflozyny ani insulinoterapii ze względu na wykonywany zawód i obawy przed hipoglikemią. W trakcie obserwacji w ostatnich latach pojawiły się trudności związane z nieregularnym trybem życia pacjenta (dieta, sen, stres) oraz ograniczonym dostępem do specjalistycznej opieki w czasie zagranicznych pobyków. Podczas aktualnej hospitalizacji (2025) potwierdzono zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne wykładniki aktywnej akromegalii (IGF-1=576,0 ng/ml, N:79,3–207,0) oraz stwierdzono ponowny przewlekły brak wyrównania metabolicznego cukrzycy (HbA1c=13,5%), cukrzycową chorobę nerek oraz zespół metaboliczny pod postacią nadciśnienia tętniczego, choroby otyłościowej I stopnia i hiperlipidemii mieszanej. Wyzwaniem w leczeniu była konieczność pełnej indywidualizacji terapii hipoglikemizującej i kontroli glikemii, wraz z utrzymaniem zdolności do wykonywania zawodu. Początkowo wdrożono intensywną insulinoterapię (IV, potem MDI) i utrzymano dotychczasowe leczenie metforminą, a z powodu dużego zapotrzebowania na insulinę oraz współistniejące liczne powikłania metaboliczne – dołączono analog GLP-1, empagliflozynę oraz pochodną sulfonilomocznika. Uzyskano istotną poprawę glikemii, co pozwoliło odstawić insulinę. Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rozpoczęto kontrolę

glikemii za pomocą CGMS, co wpłynęło bardzo motywująco na pacjenta. Prezentowany przypadek kliniczny ukazuje złożoność leczenia cukrzycy wtórnej u pacjenta z aktywną akromegalią obciążonego dodatkowymi chorobami współistniejącymi i ograniczeniami zawodowymi. Leczenie wymagało interdyscyplinarnej współpracy zespołu endokrynologiczno-diabetologicznego. Szczególnym wyzwaniem była konieczność uzyskania skutecznej kontroli glikemii bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii, co jest kluczowe w kontekście bezpieczeństwa pracy kierowcy zawodowego. Przypadek podkreśla znaczenie indywidualizacji terapii oraz roli nowoczesnych technologii (CGM) w zarządzaniu chorobą.

P9

Otyłość i Metabolizm



Otyłość i Metabolizm

1. Porównanie analizy składu ciała mierzonego za pomocą DEXA i trzech analizatorów bioimpedancyjnych u osób zdrowych

Janusz Łuczak¹

Andrzej Lewiński^{1,2}, Arkadiusz Zygmunt^{1,3}, Iga Dudek¹

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź,

²Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Otyłość i nadwaga stanowią narastający problem zdrowotny, zarówno jako odrębne jednostki chorobowe, jak i istotne czynniki ryzyka dla wielu chorób przewlekłych, w tym endokrynologicznych. Coraz większą wagę przykładana się nie tylko do oceny całkowitej masy ciała, ale także do analizy jego składu – w szczególności zawartości tkanki tłuszczowej (FM), masy beztłuszczowej (FFM) i procentowej zawartości tłuszczu (PBF). Złotym standardem w ocenie składu ciała pozostaje densytometria w oparciu o absorptiometrię rentgenowską o podwójnej energii – DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry), charakteryzującą się dużą precyzją i powtarzalnością pomiarów. W codziennej praktyce klinicznej częściej jednak wykorzystuje się analizatory bioimpedancyjne (BIA), które są szybsze, bardziej dostępne i nieinwazyjne. Celem pracy była analiza zgodności wyników uzyskanych za pomocą DXA (Hologic) oraz trzech analizatorów BIA: InBody, Tanita i Accuniq. Badaniem objęto 25 zdrowych osób (kobiety i mężczyźni) w wieku 15–61 lat (średnia: 38,96±15,29 lat). Średnia masy ciała wynosiła 68,6±19,2 kg, a średnia wskaźnika masy ciała (BMI) 24,5±4,2 kg/m². Pomiary wykonano rano, na czczo, w warunkach kontrolowanych, w możliwie krótkim odstępie czasu, zachowując jednolitą kolejność urządzeń. Analizowano FM, FFM oraz PBF.

Wyniki. Korelacja pomiędzy pomiarami DXA a analizatorami BIA była następująca: parametr InBody Accuniq Tanita FM (kg) $r=0,98$, $r=0,96$, $r=0,93$; FFM (kg) $r=0,99$, $r=0,98$, $r=0,97$; PBF (%) $r=0,97$, $r=0,93$, $r=0,80$.

Wnioski. Wszystkie analizatory BIA wykazały istotną korelację z DXA, jednak różniły się między sobą precyzją. InBody charakteryzował się najwyższą zgodnością z metodą referencyjną we wszystkich badanych parametrach. Accuniq także osiągnął wysoką spójność, zwłaszcza w zakresie FFM. Tanita dobrze odwzorowywała FFM, natomiast pomiary PBF cechowały się większym rozrzutem. Choć urządzenia BIA stanowią użyteczne narzędzie przesiewowe i edukacyjne, do celów klinicznych i naukowych zaleca się stosowanie DXA jako metody referencyjnej.

Otyłość i Metabolizm

2. Biomarkery wieku biologicznego jako predyktory długoterminowych wyników po metabolicznej chirurgii bariatrycznej

Alicja Dudek^{1,2}

Barbara Zapała, Ilona Kawa, Karol Ciszek, Piotr Tylec, Katarzyna Cyranka, Michał Wysocki, Wojciech Zgliczyński, Piotr Major

¹II Katedra Chirurgii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

²Klinika Endokrynologii CMKP

Wstęp. Otyłość wiąże się z przyspieszonym starzeniem biologicznym, uogólnionym stanem zapalnym oraz stresem oksydacyjnym. Metaboliczna chirurgia bariatryczna (MBS) stanowi skuteczną i dobrze poznaną metodę leczenia otyłości. Rola markerów wieku biologicznego w prognozowaniu wyników pooperacyjnych pozostaje niejasna.

Cel. Ocena wartości prognostycznej markerów wieku biologicznego w przewidywaniu długoterminowych efektów klinicznych po MBS.

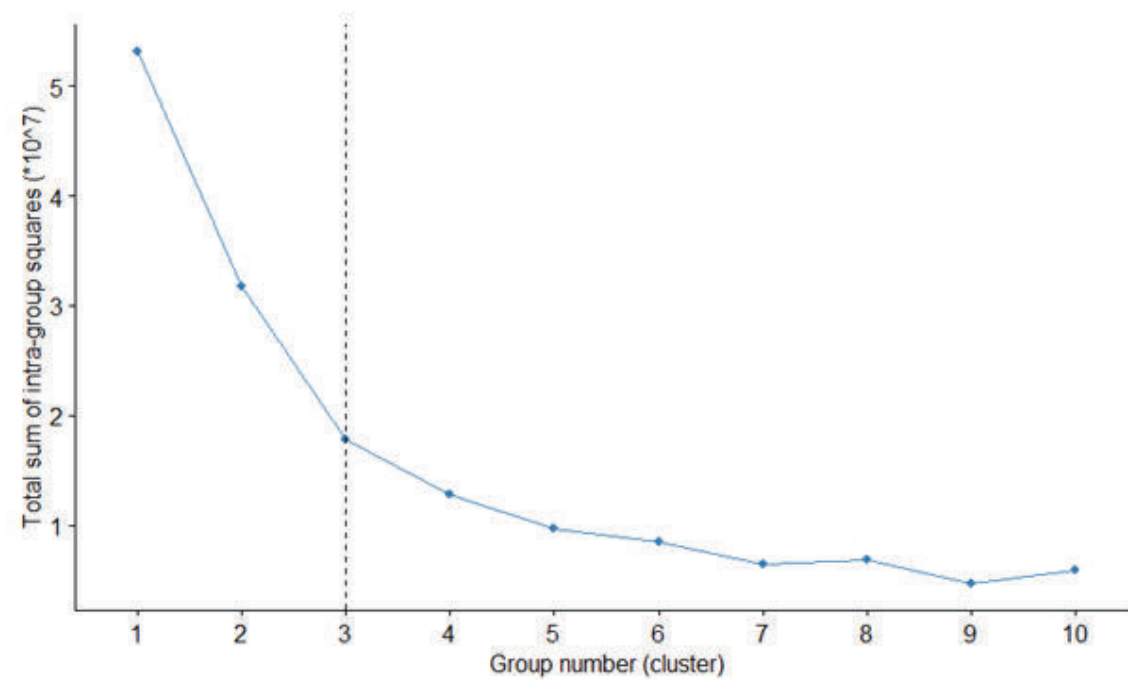
Metody. Przeprowadzono prospektywne badanie obserwacyjne z 24-miesięcznym okresem obserwacji pooperacyjnej obejmujące 100 pacjentów z otyłością poddanych MBS. Przedoperacyjnie oceniano parametry antropometryczne, metaboliczne oraz markery starzenia: długość telomerów (TL), poziom uszkodzenia DNA, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), całkowity status oksydacyjny (TOS) oraz testy oceny funkcji poznawczych (kolorowy test połączeń CTT1, CTT2). Wyniki pooperacyjne analizowano za pomocą: procentowej utraty masy ciała (%TWL), procentowej utraty nadmiernej masy ciała (%EWL), procentowego spadku BMI (%BMIL) oraz procentowej utraty nadmiernego BMI (%EBMIL). Analizę skupień zastosowano do klasyfikacji pacjentów na podstawie wyjściowych markerów starzenia się; optymalną liczbę klastrów określono metodami sylwetki i „łokcia”.

Wyniki. Obserwację 24-miesięczną ukończyło 40 pacjentów. Zidentyfikowano trzy klastry pacjentów o odmiennych profilach starzenia biologicznego. Grupa 3 charakteryzowała się największą długością telomerów i najniższym stresem oksydacyjnym, natomiast Grupa 2 – najkrótszymi telomerami, największym uszkodzeniem DNA i najwyższym stresem oksydacyjnym. Nie stwierdzono istotnych różnic

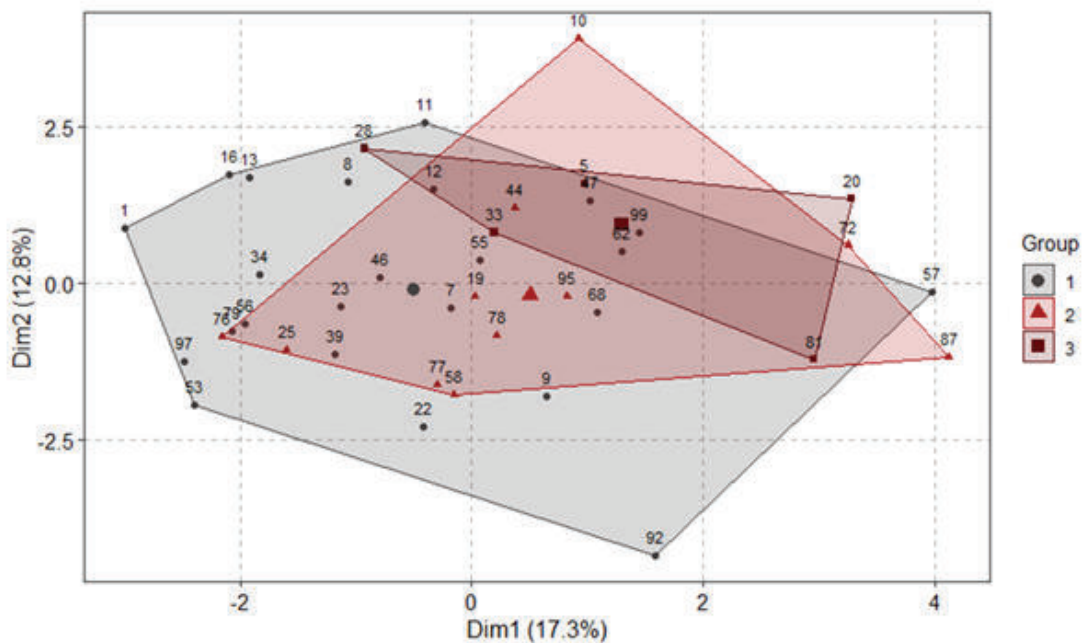
w markerach zapalnych (CRP, IL6, TNF α) ani w parametrach funkcji psychomotorycznych pomiędzy grupami. Choć różnice międzygrupowe w wynikach utraty masy ciała nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na ograniczoną liczebność próby, zaobserwowano trend wskazujący, że pacjenci z dłuższymi telomerami przed operacją osiągnęli lepsze wyniki chirurgiczne.

Wnioski. Widoczny jest trend sugerujący, że początkowo dłuższe telomery przekładają się na lepsze efekty zabiegu w długoterminowej obserwacji. Konieczne są dalsze badania w celu pełniejszego zrozumienia zależności między molekularnymi markerami starzenia a efektem klinicznym metabolicznych operacji bariatrycznych.

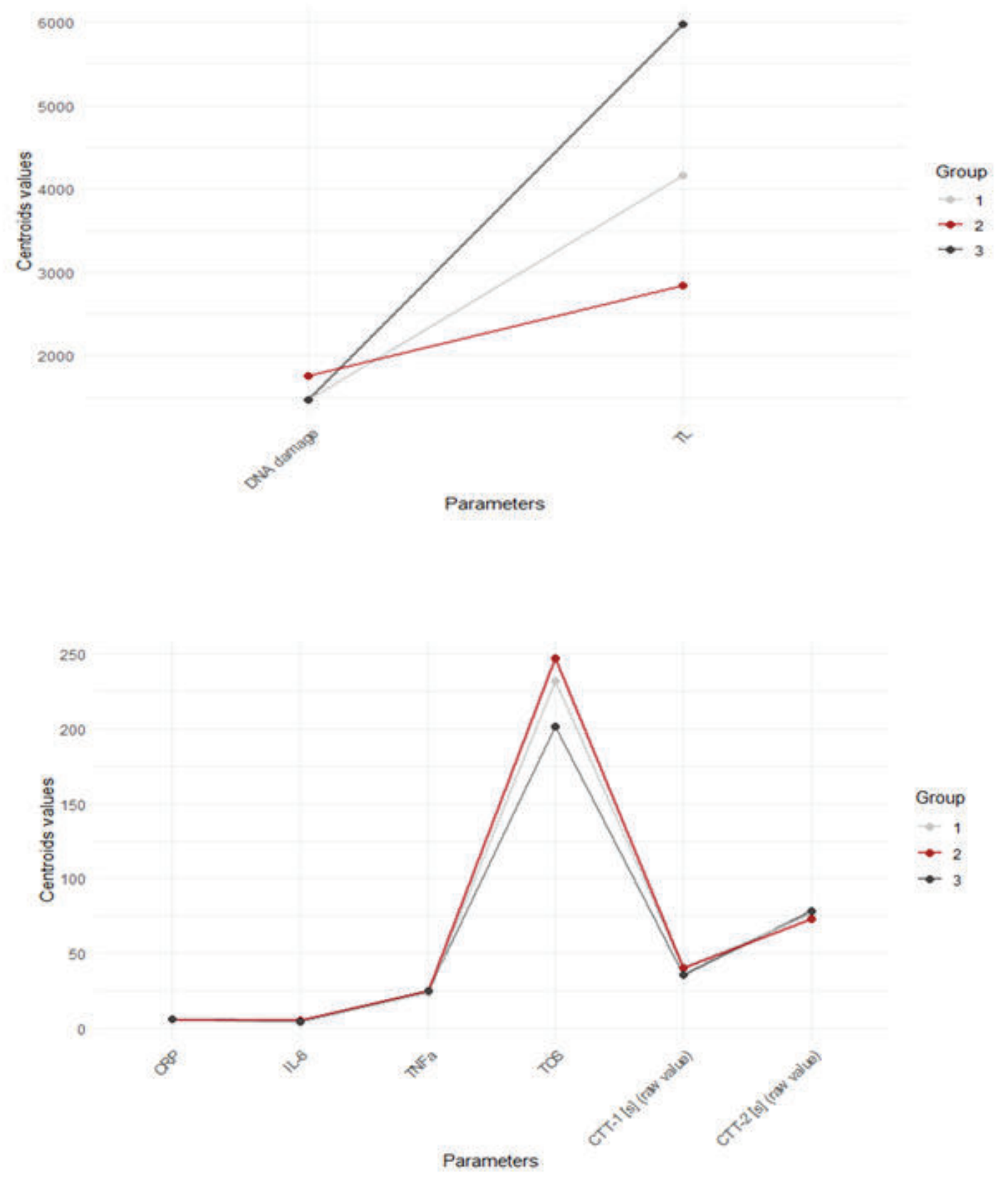
Rys. 1. Scree plot – wybór grupy pacjentów



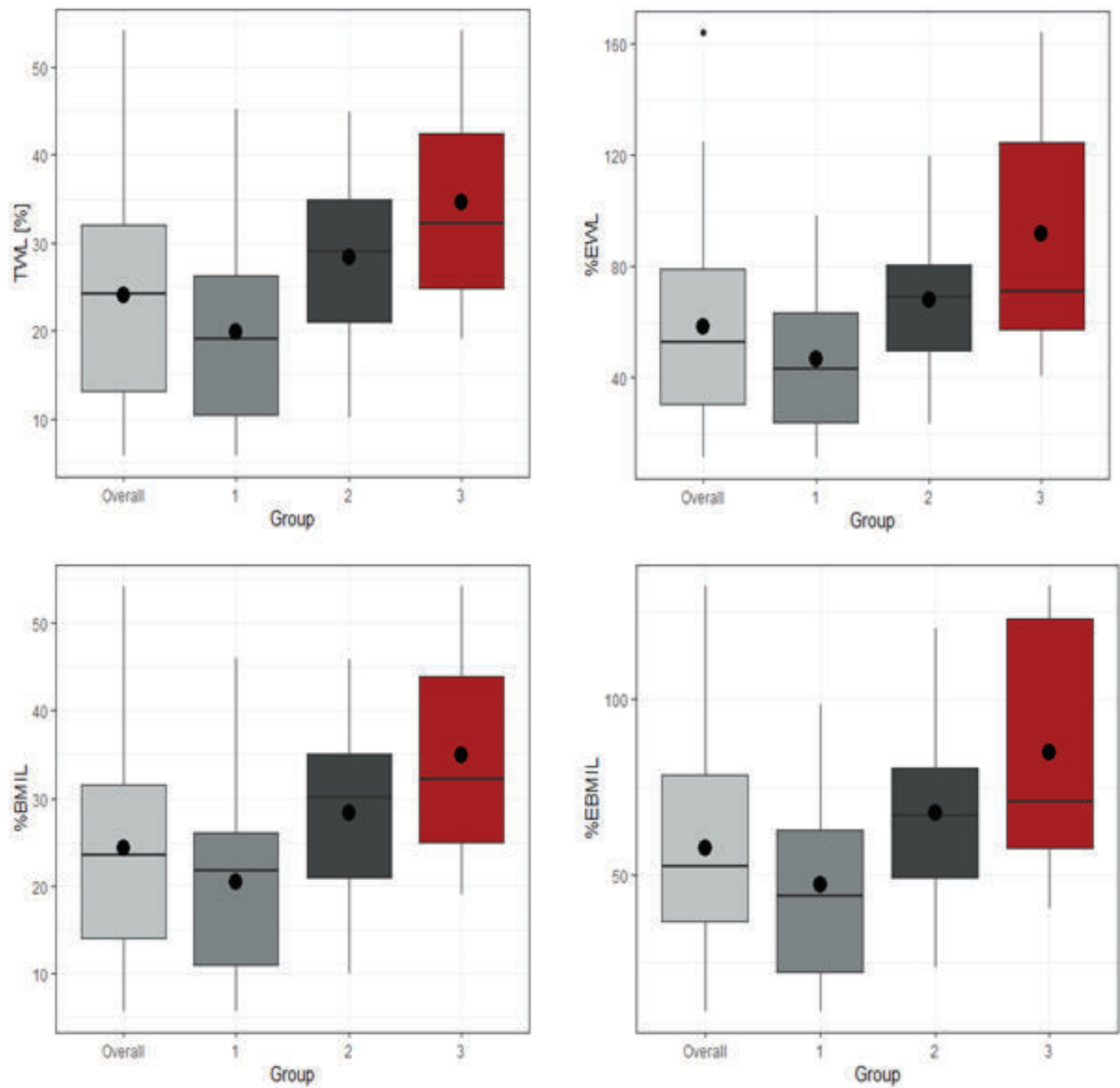
Rys. 2. Podział pacjentów na grupy na podstawie wyników metody k-średnich



Rys. 3. Wartości centroidów markerów starzenia (TL, uszkodzenia DNA, CRP, IL-6, TNF-alpha, TOS, CTT-1, CTT-2)



Rys. 4. Efekty kliniczne operacji (%TWL, %EWL, %BMIL, %EBMIL) przedstawione w poszczególnych grupach: grupa 1,2,3 wyodrębniona na podstawie podziału klastrów.



Otyłość i Metabolizm

3. Asprozyna jako główny regulator insulinooporności i składu ciała u osób z nadwagą i otyłością

Maria Kościuszko¹

Angelika Buczyńska², Agnieszka Adamska¹, Katarzyna Siewko¹, Adam Jacek Krętowski^{1,2},
Anna Popławska-Kita²

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok,

²Centrum Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

Wstęp. Otyłość stanowi coraz poważniejszy problem zdrowotny o zasięgu globalnym, ściśle powiązany z insulinoopornością (IR) oraz zaburzeniami metabolicznymi. Asprozyna (ASP), glukogenna adipokina wydzielana w warunkach głodzenia, jest uznawana za potencjalny biomarker IR, ale jej dokładna rola w regulacji procesów metabolicznych i patogenezie powikłań związanych z otyłością pozostaje niejasna.

Cel badania. Celem niniejszego badania była ocena zależności pomiędzy stężeniem ASP a wskaźnikami IR, parametrami stresu oksydacyjnego (OS) oraz składem ciała u osób z nadwagą i otyłością.

Materiał i metody. Badanie objęło 150 uczestników, którzy zostali podzieleni na trzy grupy: kontrolną (CG, BMI<25 kg/m²), z nadwagą (O1, BMI>25 kg/m²) oraz z otyłością (O2, BMI>30 kg/m²). W ramach badania wykonano szczegółowe pomiary antropometryczne, analizę składu ciała przy użyciu metod DXA oraz BIA, a także ocenę parametrów biochemicznych. Wśród mierzonych wskaźników znalazły się stężenie ASP, wskaźniki IR (w tym HOMA-IR, QUICKI, indeks Matsudy oraz TyG), parametry metaboliczne (C-peptyd, HbA1c, profil lipidowy) oraz OS, określane jako całkowita zdolność utleniająca (TOC) i całkowita zdolność antyoksydacyjna (TAC).

Wyniki. Stężenia ASP były znacząco wyższe u osób z nadwagą i otyłością w porównaniu z CG ($p<0,0017$; $p<0,0001$) oraz wyższe w grupie O2 niż O1 ($p<0,0001$). ASP dodatnio korelowała z masą ciała i masą tkanki tłuszczowej, a ujemnie z masą mięśniową, TBW i RMR we wszystkich grupach. W grupach O1 i O2 stwierdzono istotny związek między ASP a TOC. Stężenie ASP u kobiet osiągnęło istotność statystyczną jedynie w grupie O1 ($p<0,01$). Dodatnie korelacje ASP ze stężeniem glukozy i insuliny podczas 4-godzinnego OGTT zaobserwowano w grupie O1, natomiast w grupie O2 – ze stężeniem insuliny na czczo i w 60. minucie.

We wszystkich grupach ASP dodatnio korelowała z HOMA-IR i TyG, a ujemnie z QUICKI i indeksem Matsudy.

Wnioski. Wyniki niniejszego badania jednoznacznie potwierdzają istotną rolę ASP w regulacji procesów metabolicznych, rozwoju IR oraz modyfikacji składu ciała u osób z nadmierną masą ciała. Pomimo wykazania silnych korelacji między ASP a markerami IR oraz zawartością tkanki tłuszczowej obserwowane zależności ulegają osłabieniu wraz z postępem otyłości, co może wskazywać na rozwój mechanizmów oporności na działanie tej adipokiny. Utrzymanie wyraźnej korelacji między ASP a indeksem TyG w grupie osób z zaawansowaną otyłością sugeruje dalsze zaangażowanie ASP w patogenezę wątrobowej IR oraz zaburzeń lipidowych. Uzyskane wyniki podkreślają potencjał wykorzystania ASP jako biomarkera dysfunkcji metabolicznych, szczególnie w kontekście wątrobowej IR i dyslipidemii, a także wskazują na możliwość uwzględnienia jej jako potencjalnego celu terapeutycznego.

Otyłość i Metabolizm

4. Hipogonadyzm czynnościowy w chorobie otyłościowej u mężczyzn a skład ciała i funkcja tkanki mięśniowej

Alicja Stańska¹

Krzysztof Kusy², Joanna Gorwa³, Monika Ciekot-Sołtysiak², Maja Maćkowiak²,
Aleksandra Derwich-Rudowicz¹, Marek Ruchała¹, Nadia Sawicka-Gutaj¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań,

²Zakład Lekkiej Atletyki i Przygotowania Merytorycznego, Akademia Wychowania Fizycznego im. E. Piaseckiego, Poznań,

³Zakład Biomechaniki, Akademia Wychowania Fizycznego im. E. Piaseckiego, Poznań

Wstęp. Choroba otyłościowa oraz związane z nią zaburzenia metaboliczne, hormonalne i seksualne stanowią narastający problem zdrowia publicznego. Zależność pomiędzy otyłością a hipogonadyzmem czynnościowym ma charakter błędnego koła – otyłość sprzyja rozwojowi dysfunkcji seksualnych, natomiast hipogonadyzm nasila akumulację tkanki tłuszczowej i utratę masy mięśniowej.

Cele pracy. Porównanie parametrów biochemicznych, hormonalnych oraz składu ciała i funkcji tkanki mięśniowej w grupie mężczyzn z hipogonadyzmem i chorobą otyłościową oraz w grupie zdrowych mężczyzn.

Metodyka. Do badania zostali włączeni mężczyźni w wieku 18-60 lat ze zdiagnozowanym hipogonadyzmem czynnościowym (stężenie testosteronu w surowicy <12 nmol/L i zaburzeniami funkcji seksualnych) oraz otyłością ($BMI \geq 30$ kg/m²). U każdego uczestnika przeanalizowano kwestionariusz International Index of Erectile Function (IIEF-5), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) oraz oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza WHOQOL-BREF. Oznaczono parametry hormonalne (stężenie testosteronu całkowitego, LH, FSH, SHBG, estradiolu) i biochemiczne. U każdego uczestnika określono skład ciała metodą absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DXA), wykonano badanie wydolności fizycznej w sercowo-płucnym teście wysiłkowym (CPET) oraz pomiar siły mięśniowej na dynamometrze ręcznym.

Wyniki. Badaniem objęto 37 mężczyzn z hipogonadyzmem czynnościowym i otyłością oraz 39 zdrowych

mężczyzn. Średni wiek uczestników z grupy badanej wynosił 36,2 lat (SD = 9,2), mediana BMI 32,1 kg/m² (IQR: 8,57), a średnie stężenie testosteronu całkowitego 9,5 nmol/l (SD=1,49). W porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci z hipogonadyzmem wykazywali istotnie niższą jakość życia, ocenioną wg kwestionariusza WHOQOL-BREF (mediana: 81 vs. 96; p<0,001). Pomimo tego, że czas całkowity, który spędzali siedząc, nie różnił się istotnie między grupami, uczestnicy z hipogonadyzmem mniej czasu poświęcali intensywnej i umiarkowanej aktywności fizycznej (p=0,025 i p=0,003). Grupa ta charakteryzowała się również istotnie niższą masą mięśniową i beztłuszczową masą ciała (p<0,001). Wskaźnik siły maksymalnej w przeliczeniu na masę ciała był wyraźnie niższy w grupie badanej (0,445 vs. 0,607 kg/kg; p<0,001), podobnie jak wydolność tlenowa oceniana na podstawie VO₂ peak/kg (26,2±4,85 vs. 40,2±6,78 ml/min/kg; p<0,001).

Wnioski. W badanej grupie obserwowano obraz kliniczny typowy dla otyłości sarkopenicznej, co może mieć istotne konsekwencje funkcjonalne i metaboliczne. Zmniejszona siła mięśniowa oraz niższa wydolność fizyczna mogą dodatkowo obniżać motywację pacjentów do podejmowania regularnej aktywności fizycznej, utrudniając tym samym skuteczne leczenie nefarmakologiczne. Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę kompleksowego podejścia terapeutycznego i zoptymalizowania leczenia mężczyzn z hipogonadyzmem spowodowanym otyłością – zwłaszcza w kontekście poprawy jakości życia i sprawności fizycznej.

Otyłość i Metabolizm

5. Hiperglikemia jako najistotniejsza składowa zespołu metabolicznego wpływająca na ryzyko i nasilenie hipomagnezemii

Szymon Suwała

Roman Junik

Katedra Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz

Wstęp. Zespołem metabolicznym określamy wspólne występowanie takich cech jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i/lub zaburzenia gospodarki lipidowej, które łącznie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem chorobowości i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Otyłość uznawana jest za główną i najistotniejszą przyczynę zespołu metabolicznego (zarówno zbiorczo, jak i w odniesieniu do poszczególnych jej składników), często łączącą się w dotychczas opublikowanych pracach naukowych z niedoborem magnezu: jednego z największych kationów występujących w organizmie człowieka – wyniki nie są tu jednak zawsze spójne. Celem badania była ocena częstości występowania hipomagnezemii w przebiegu każdego z komponentów zespołu metabolicznego i ocena, który z nich jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tego zaburzenia jonowego.

Materiał i metody. Oceniono retrospektywne dane pacjentów przyjętych do szpitala z powodu przyczyn niezwiązanych z niedoborem magnezu w latach 2015–2019, hospitalizowanych w macierzystej jednostce autorów. Dane poddano analizie statystycznej, w tym regresji liniowej i logistycznej, w celu oceny głównych zmiennych ryzyka hipomagnezemii.

Wyniki. Hipomagnezemia dotyczyła 14,89% hospitalizowanych pacjentów. Występowanie zespołu metabolicznego wiązało się z 2,42-krotnie większym ryzykiem niedoboru magnezu (95% CI: 1,4–3,4). Spośród wszystkich składowych zespołu metabolicznego najważniejszym czynnikiem ryzyka wpływającym zarówno na częstość występowania, jak i nasilenie hipomagnezemii była hiperglikemia (zwiększając to ryzyko 2,72-krotnie; 95% CI: 1,52–4,87). W modelu regresji wieloczynnikowej glikemia była jedynym czynnikiem niezależnie wpływającym na stężenie magnezu ($b=-0,145$; $p<0,001$).

Wnioski. Hiperglikemia wydaje się najważniejszą zmienną wpływającą na ryzyko niedoboru magnezu spośród wszystkich składowych zespołu metabolicznego, jednak w tym obszarze potrzebne są dodatkowe badania. Pełne wnioski zostaną przedstawione podczas Zjazdu.

Otyłość i Metabolizm

6. Zespół sercowo-nerkowo-metaboliczny i insulinooporność – kompleksowe podejście do leczenia choroby otyłościowej

Wojciech Bik

Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Choroba otyłościowa, będąca przewlekłą chorobą ogólnoustrojową, prowadzi do szeroko zakrojonych zaburzeń metabolicznych skutkujących dysfunkcjami w układach sercowo-naczyniowym i nerkowym. W ostatniej dekadzie rozwinęła się koncepcja zespołu sercowo-nerkowo-metabolicznego (CRMS), integrująca współistniejące dysfunkcje tych trzech układów w jeden spójny model patofizjologiczny. Kluczową oś rozwoju CRMS jest insulinooporność, wykraczająca daleko poza klasyczny kontekst cukrzycy typu 2. Hiperinsulinemia i insulinooporność stymulują przewlekły stan zapalny sprzyjający rozwojowi kardiomiopatii metabolicznej, włóknieniu nerek i progresji zmian miażdżycowych. Wzrost masy ciała i nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej potęgują zaburzenia hormonalne, aktywując oś RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) oraz nasilając retencję sodu. W efekcie dochodzi do niekorzystnego sprzężenia zwrotnego, w którym niewydolność serca lub nerek ulega pogłębieniu na skutek utrwalonej dysfunkcji metabolicznej. Tym samym insulinooporność stanowi kluczowy punkt uchwytu terapeutycznego w CRMS. Najnowsze badania kliniczne potwierdzają skuteczność leków, które nie tylko redukcją masę ciała, lecz także poprawiają wrażliwość insulinową i spowalniają postęp uszkodzeń narządowych. Agoniści receptora GLP-1 – semaglutyd i podwójny agonista receptora GLP-1/GIP – tirzepatyd wykazują nie tylko redukcję masy ciała, ale też spadek ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych przy jednoczesnej poprawie funkcji nerek oraz normalizacji profilu lipidowego. Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, dapagliflozyna) mają udowodnioną skuteczność w poprawie wskaźników sercowo-nerkowych, niezależnie od obecności cukrzycy. Z kolei finerenon (selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego) wykazuje korzyści w zakresie spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek i redukcji powikłań sercowo-naczyniowych. Kompleksowe spojrzenie na chorobę otyłościową z perspektywy CRMS wymaga modyfikacji dotychczasowych algorytmów terapeutycznych. Redukcja masy ciała staje się tylko jednym z elementów szerszej strategii obejmującej jednoczesną poprawę funkcji metabolicznych, stabilizację parametrów hemodynamicznych oraz profilaktykę uszkodzeń nerek. Nowoczesna farmakoterapia ukierunkowana na zmniejszenie insulinooporności wraz ze zmianą stylu życia umożliwia przerwanie błędnego koła otyłość – stan zapalny – niewydolność narządowa. Podsumowując, kompleksowe podejście do CRMS, ze szczególnym uwzględnieniem roli insulinooporności, pozwala na zindywidualizowane postępowanie, przynoszące nie tylko poprawę parametrów metabolicznych, ale też jakości życia pacjentów.

Otyłość i Metabolizm

7. Wpływ kwasu all-trans retinowego na profil wydzielanych cytokin i chemokin z gonadowej tkanki tłuszczowej u myszy Apo-E

Małgorzata Kalisz

Anna Litwiniuk, Dominika Stępińska, Natalia Sławkowska, Wojciech Bik

Zakład Neuroendokrynologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Witamina A wpływa na funkcje rozrodcze zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet oraz bierze udział w rozwoju embrionalnym. Kwas all-trans retinowy (ATRA), najbardziej aktywna forma witaminy A, uczestniczy w regulacji metabolizmu lipidów oraz moduluje odpowiedź immunologiczną tkanki tłuszczowej. Gonadalna tkanka tłuszczowa poprzez wydzielanie adipokin, cytokin oraz chemokin może wpływać na funkcjonowanie układu rozrodczego. Zaobserwowano, że operacyjne usunięcie tej tkanki powodowało u samców myszy zmniejszenie spermatogenezy oraz liczby i ruchliwości plemników, a u samic zaburzoną owulację. Celem niniejszej pracy było określenie wpływu ATRA na profil cytokinowy i chemokinowy gonadowej tkanki tłuszczowej u myszy Apo-E karmionych dietą standardową (ND) oraz wysokotłuszczową (HFD).

Materiały i metody. Eksperyment przeprowadzono na 8 tygodniowych samcach myszy Apo-E z mutacją w genie kodującym apolipoproteinę E. Zwierzęta karmiono dietą standardową lub wysokotłuszczową oraz podawano ATRA (5 mg/kg/dzień) lub olej kukurydziany (kontrola) przez 8 tygodni. Następnie pobrano tkankę tłuszczową gonadową i prowadzono hodowlę tkankową przez 24 godziny. W medium analizowano poziom wydzielanych cytokin (IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-17, IL-4 i IL-9) i chemokin (EOTAXIN, GM-CSF, LIX, M-CSF i MCP-1) przy użyciu testu multipleksowego MILLIPLEX® (Merck).

Wyniki. U myszy na diecie standardowej podawanie ATRA spowodowało znaczące obniżenie stężenia cytokin prozapalnych IL-9 oraz IL-12(p40). Natomiast u myszy na diecie wysokotłuszczowej obserwowano wzrost stężenia zarówno cytokin prozapalnych IL-9, IL-12(p40), IL-12(p70), jak i przeciwzapalnych IL-4, IL-10 po podaniu ATRA. W tej grupie myszy zaobserwowano również wzrost stężenia chemokin: eotaksyny, MCP-1, LIF i M-CSF.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, że podawanie ATRA u myszy na diecie standardowej wykazuje działanie przeciwzapalne, natomiast na diecie wysokotłuszczowej prowadzi do złożonej odpowiedzi za-

zapalnej, aktywując zarówno cytokiny prozapalne, przeciwzapalne, jak i chemokiny w tkance tłuszczowej gonadowej. Zmiany profilu wydzielanych cytokin i chemokin pod wpływem ATRA są zależne od rodzaju stosowanej diety. Dieta wysokotłuszczowa oraz otyłość mogą modyfikować przeciwzapalne działanie ATRA.

Badanie było finansowane w ramach grantu NCN nr 2020/39/D/NZ5/02514.

Otyłość i Metabolizm

8. Wpływ otyłości i insulinooporności na wybrane procesy nowotworzenia – mechanizmy molekularne i znaczenie kliniczne

Agnieszka Baranowska-Bik

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Otyłość i insulinooporność to stany kliniczne, które znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia wielu typów nowotworów złośliwych, w tym raka piersi, trzonu macicy, jelita grubego, trzustki oraz wątroby. Głównymi mechanizmami leżącymi u podstaw tej zależności są zaburzenia hormonalne, przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia, stres oksydacyjny, zmiany w mikrośrodkowisku guza oraz nadmierna aktywacja osi insulinowo-IGF. U osób z insulinoopornością dochodzi do hiperinsulinemii kompensacyjnej, która stymuluje receptory insulinowe, zwłaszcza izoformę A (IR-A). Receptor ten, dominujący w wielu komórkach nowotworowych, wykazuje zwiększone powinowactwo nie tylko do insuliny, lecz również do IGF-2, co potęguje aktywację szlaków proliferacyjnych (MAPK/ERK, PI3K/AKT), sprzyjających unieśmiertelnieniu i wzrostowi komórek nowotworowych. Dodatkowo, nadmiar insuliny i IGF-1 zwiększa aktywność receptora IGF-1R, który odgrywa kluczową rolę w promowaniu angiogenezy, migracji komórek nowotworowych i oporności na apoptozę. W przebiegu otyłości dochodzi do dysfunkcji tkanki tłuszczowej, która zaczyna działać jak narząd endokrynnny o aktywności niekorzystnej z punktu widzenia nowotworzenia, produkując szereg cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6) oraz adipokin, takich jak leptyna czy rezystyna. Leptyna, oprócz działania prozapalnego, wykazuje bezpośrednie właściwości proangiogenne i mitogenne, stymulując proliferację komórek nowotworowych. Z kolei spadek poziomu adiponektyny – hormonu o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych – dodatkowo pogarsza równowagę metaboliczną i sprzyja karcynogenezie. Otyłości towarzyszy także przewlekły stres oksydacyjny, prowadzący do nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ROS), co skutkuje uszkodzeniami DNA, mutacjami i niestabilnością genomową. Obecność nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych oraz hiperglikemia nasilają procesy glikacji białek i lipidów (AGEs), co stymuluje odpowiedź zapalną oraz aktywację makrofagów i fibroblastów w mikrośrodkowisku nowotworowym. Mikrośrodkowisko guza u osób z otyłością i insulinoopornością charakteryzuje się zwiększoną obecnością komórek zapalnych, wzmożoną angiogenezą, niedotlenieniem oraz aktywacją komórek stromalnych, co sprzyja inwazyjności i oporności na leczenie. Obecność makrofagów M2 oraz komórek T regulatorowych w mikrośrodkowisku sprzyja immunosupresji lokalnej, co ogranicza skuteczność immunoterapii. Zaburzenia hormonalne związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej – w tym hiperestrogenizm wynikający z aromatyzacji androgenów w tkance tłuszczowej – zwiększają ryzyko rozwoju nowotworów hormonozależnych, takich jak rak piersi,

jajnika czy endometrium. Podsumowując, otyłość i insulinooporność poprzez wielokierunkowe oddziaływanie – obejmujące zmiany w osi insulinowo-IGF, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, zaburzenia hormonalne i przebudowę mikrośrodowiska guza – istotnie zwiększają ryzyko nowotworzenia oraz utrudniają leczenie chorób nowotworowych. Wiedza ta powinna stanowić podstawę zarówno dla profilaktyki pierwotnej, jak i dla opracowania skutecznych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na czynniki metaboliczne.

Otyłość i Metabolizm

9. Elastografia SWE w ocenie zwłóknienia i stłuszczenia wątroby u pacjentów z zespołem Cushinga i MACS

Mari Minasyan^{1,2}

Andrzej Fedak³, Wiktoria Suchy⁴, Aleksandra Gamrat-Żmuda^{1,5}, Elena Valassi^{6,7},
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{1,2}, Aleksandra Gilis-Januszewska^{1,2}

¹ Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NSSU w Krakowie, Kraków,

² Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³ Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁴ Studenckie Koło Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁵ Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁶ Endocrinology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

⁷ Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Wstęp. Podwyższone aktywności enzymów wątrobowych i stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) są częstym powikłaniem Zespołu Cushinga (ZC) i łagodnej autonomicznej sekrecji kortyzolu (MACS). Brak zahamowania progresji MASLD może prowadzić do procesu włóknienia. Celem niniejszej pracy jest ocena powikłań wątrobowych ZC i MACS w badaniu elastografii SWE (shear wave elastography). Materiały i metody. 38 pacjentów z endogenną hiperkortyzolemią (52±15 lat; 82% kobiety; 26 przysadkowy ZC [pZC], 2 nadnerczowy ZC [nZC], 2 ektopowy ZC [eZC], 8 MACS). Ocena parametrów sztywności (>8,27 kPa zwłóknienie) i stłuszczenia (>228 db/m) wątroby w elastografii. Porównanie tych parametrów z markerami hiperkortyzolemii, enzymami wątrobowymi oraz parametrami stanu zapalnego (SIBS- serum inflammation based scores) wyliczanymi na podstawie parametrów z badania morfologii krwi.

Wyniki. Zwłóknienie wątroby: Średnia wartość sztywności wątroby: 6,6±1,16 kPa (ZC 6,4±1,15; MACS: 7,5±1,4). Ujemna korelacja wartości sztywności wątroby ze stężeniem kortyzolu w późnonocnej próbce śliny i wskaźnikiem płytki/limfocyty ($r=-0,36$, $r=-0,36$, $p<0,005$). Dodatnia korelacja ze stężeniem ALT i AST ($r=0,36$, $r=0,45$, $p<0,005$). U 2/30 pacjentów z ZC (pZC; 6,7%) i u 3/8 z MACS obecne zwłóknienie (37,5%). Stłuszczenie wątroby: Średnia 238±39,7 db/m. Dodatnia korelacja wartości stłuszczenia wątroby

ze stężeniem ALT, AST i GGTP ($r=0,5$, $r=0,44$, $r=0,56$, $p<0,005$). U 16/30 pacjentów z ZC (53%; 13 pZC, 2 nZC, 1 eZC; 5, 6 pośredni i 5 wysoki stopień) i u 5/8 z MACS obecne stłuszczenie (62,5%; 3 pośredni i 2 wysoki stopień).

Wnioski. Zwłóknienie wątroby w ZC stwierdzono u 6,7% pacjentów, w MACS u 37,5% pacjentów. Stłuszczenia wątroby w ZC stwierdzono u 53% pacjentów, w MACS u 62,5% pacjentów. Stężenie kortyzolu w późnonocnej próbce śliny oraz wskaźnik płytki krwi/limfocyty korelowały ujemnie z wartością wskaźnika sztywności wątroby w elastografii, potencjalnie czyniąc je nieinwazyjnymi markerami zwłóknienia wątroby. Planowane jest powiększenie próby badanej, dodanie grupy kontrolnej oraz reocena elastografii po leczeniu hiperkortyzolemii.

Otyłość i Metabolizm

10. Polimorfizmy genu FTO i ich wpływ na ciężkość przebiegu klinicznego COVID-19

Martyna Strzelec

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Łukasz Gojny, Katarzyna Kolačkov, Agnieszka Zembska, Natalia Słoka, Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

Wstęp. Polimorfizmy genu FTO (ang. fat mass and obesity-associated gene) są związane z otyłością, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Cel badania. Celem badania była ocena związku występowania alleli ryzyka czterech polimorfizmów genu FTO (rs1121980, rs1421085, rs9930506, rs9939609) z ciężkością przebiegu infekcji COVID-19. Ponadto badano związek polimorfizmów z wybranymi parametrami metabolicznymi w grupie pacjentów z łagodnym i ciężkim przebiegiem zakażenia wirusem SARS CoV-2 oraz porównano z grupą kontrolną.

Materiały i metody. Grupę badaną stanowiło: 91 pacjentów z łagodnym przebiegiem klinicznym COVID-19, 203 pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, wymagających hospitalizacji, oraz 47 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Identyfikację czterech polimorfizmów genu FTO przeprowadzono u wszystkich pacjentów za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) i metody minisekwencjonowania (SNaP).

Wyniki. Pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 w porównaniu do pozostałych analizowanych grup charakteryzowali się starszym wiekiem oraz dominowali wśród nich mężczyźni. Nie stwierdzono różnic BMI między badanymi grupami. U hospitalizowanych z ciężkim przebiegiem COVID-19 zanotowano większe stężenia białka C-reaktywnego, glukozy, trójglicerydów, wyższy wskaźnik Castelli I, HOMA-IR, FIRI w porównaniu do pozostałych grup. Ponadto obserwowano w tej grupie mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, witaminy D-25(OH) oraz niższy wskaźnik QUICKI. U pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19 stwierdzono niższy wskaźnik Castelli II w porównaniu do pozostałych analizowanych grup. Nie wykazano różnic w częstości występowania czterech polimorfizmów genu FTO

pomiędzy grupami, aczkolwiek w badanej populacji, dla większości analizowanych polimorfizmów, stwierdzono przewagę homozygot zawierających allele ryzyka w porównaniu do populacji europejskiej. Stopień ciężkości choroby nie był skorelowany z obecnością alleli ryzyka w badanych wariantach genetycznych. Nie stwierdzono istotnych korelacji między badanymi polimorfizmami, a wybranymi parametrami biochemicznymi, zapalnymi i hormonalnymi, z wyjątkiem związku polimorfizmu rs9930506 ze stężeniem NT-pro-BNP.

Wnioski. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż w badanej grupie polimorfizmy genu FTO nie wpłynęły na ryzyko zachorowania na COVID-19 i na ciężkość przebiegu choroby. Grupa z ciężkim przebiegiem infekcji, wymagająca hospitalizacji, miała większe wartości parametrów gospodarki węglowodanowej, większe stężenie trójglicerydów oraz mniejsze stężenie witaminy D3 i cholesterolu HDL w stosunku do pozostałych grup. Istnieje związek między polimorfizmem rs9930506 a markerem niewydolności serca, co jest zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, iż polimorfizm genu FTO może być związany z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

Otyłość i Metabolizm

11. ACTH jako predyktor zwłóknienia wątroby w populacji osób bez zespołu Cushinga

Mari Minasyan^{1,2}

Wiktoria Suchy³, Joanna Kokoszka¹, Elena Valassi^{4,5}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{1,2}, Aleksandra Gilis-Januszevska^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NSSU, Kraków,

²Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Studenckie Koło Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁴Endocrinology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

⁵Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Wstęp. Dane dotyczące wpływu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortyzolu na czynność wątroby są nieliczne i niespójne. Według naszej wiedzy dotychczas nie opublikowano prac oceniających kortyzol i ACTH jako biomarkerów włóknienia wątroby (LF) u osób bez zespołu Cushinga.

Cel pracy. Ocena wpływu ACTH i kortyzolu na zwłóknienie wątroby u pacjentów z eukortyzolemią.

Materiały i metody. Analiza 350 pacjentów (66% kobiety, wiek 65 [56–70]) z nieaktywnymi hormonalnie guzkami nadnerczy. Zespół Cushinga wykluczono w teście z 1mg dexamethasonu (kortyzol poranny <1,8ug/dL). Wskaźnik FIB4 ($\text{Age} \times \text{AST} / \text{PLT} \times \text{ALT} \times 1/2$) zastosowano jako predyktor zwłóknienia wątroby (<1,3 niskie ryzyko, 1,3–2,67 pośrednie ryzyko, >2,67 wysokie ryzyko). W regresji logistycznej uwzględniono czynniki potencjalnie wpływające na wskaźnik FIB-4 (wiek, płeć, BMI, cukrzyca, hipercholesterolemia).

Wyniki. Analiza regresji wykazała, że dla każdego wzrostu stężenia ACTH o 1, 2, 5, 10 i 30 pg/mL, prawdopodobieństwo stwierdzenia: – pośredniego ryzyka zwłóknienia wątroby rośnie o 3%, 6%, 16%, 35% i 148% ($p=0,039$), – wysokiego ryzyka zwłóknienia wątroby rośnie o 6%, 13%, 35%, 83% i 517% ($p=0,039$). Analiza nie wykazała związku między stężeniem kortyzolu w surowicy (poranny, o północy, po teście hamowania z 1mg dexamethasonu) a wystąpieniem zwłóknienia wątroby.

Wnioski. ACTH może wpływać na zwłóknienie wątroby u pacjentów z eukortyzolemią. Konieczne są dalsze badania celem oceny wpływu ACTH na funkcję wątroby.

Otyłość i Metabolizm

12. Markery zapalne w predykcji zwłóknienia wątroby w zespole Cushinga i MACS – ERCUSYN Kraków

Wiktoria Suchy¹

Mari Minasyan^{2,3}, Joanna Kokoszka², Aleksandra Gamrat-Żmuda^{2,4}, Elena Valassi^{5,6},
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{2,3}, Aleksandra Gilis-Januszewska^{2,3}

¹Studenckie Koło Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NSSU, Kraków,

³Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁴Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

⁵Endocrinology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona,

⁶Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Wstęp. Markery zapalne- SIBS- to markery stanu zapalnego szacowane na podstawie parametrów z badania morfologii krwi. Stanowią obiecujące biomarkery przewlekłych chorób, w tym chorób wątroby. Według naszej wiedzy dotychczas nie prowadzono badań oceniających rolę SIBS w przewidywaniu włóknienia wątroby (LF) w zespole Cushinga (ZC) i łagodnej autonomicznej sekrecji kortyzolu (MACS).

Cel. Ocena związku między SIBS i LF wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z ZC i MACS.

Materiały i metody. Retrospektywna analiza danych pacjentów z ZC (n=184, 51% przysadkowy ZC, 26% nadnerczowy ZC, 23% ektopowy ZC), MACS (n=121) oraz grupy kontrolnej (pacjenci z guzami nadnerczy nieczynnymi hormonalnie dopasowanymi do grup badanych pod względem wieku, płci, masy ciała, występowania cukrzycy, dyslipidemii, n=177 dla ZC [ZC-GK] i 121 dla MACS [MACS-GK]). Wskaźnik FIB4 ($\text{Age} \times \text{AST} / \text{PLT} \times \text{ALT}^{1/2}$) posłużył jako predyktor LF ($>1,3$). Korelacje między SIBS a FIB4 zostały opracowane w programie RStudio 4.2.2. ($p < 0,005$).

Wyniki. Statystycznie istotne korelacje między FIB4 a SIBS: CS (23% mężczyzn, 54 lata [38-65]): NLR $r=0,177$, NPR $r=0,331$, PLR $r=-0,17$ CS-GK (26% mężczyzn, 62 lata [51-70]): NPR $r=0,349$, PLR $r=-0,274$ MACS (29,8% mężczyzn, 68 lat [60-72]): NPR $r=0,343$, PLR $r=-0,44$, SII $r=-0,49$ MACS-GK (29,8% mężczyzn, 67 lat [60-71]): NPR $r=0,281$, PLR $r=-0,105$, LMR $-0,224$, SII $r=-0,211$. Skróty dla SIBS: Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR), Neutrophil-Platelet ratio (NPR), Platelet-Lymphocyte ratio (PLR), Lymphocyte-Monocyte ratio

(LMR), Systemic, Inflammation Index (SII).

Wnioski. Możliwa jest asocjacja między FIB4 a SIBS w następującym wzorcu: 1. Pozytywna korelacja między zwłóknieniem wątroby a NLR w ZC. 2. Pozytywna korelacja między zwłóknieniem wątroby a NPR oraz negatywna między zwłóknieniem wątroby a PLR w ZC, MACS i populacji normokortyzolemicznej. 3. Negatywna korelacja między zwłóknieniem wątroby a SII w MACS i populacji normokortyzolemicznej. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia roli SIBS w predykcji zwłóknienia wątroby.

P10

Ciekawe Przypadki Kliniczne



Ciekawe Przypadki Kliniczne

1. Od pierwszych nietypowych objawów ze strony przewodu pokarmowego do rozpoznania zespołu MEN 1 i jego powikłań

Małgorzata Kiluk

Agnieszka Łebkowska, Michał Zawadzki, Monika Karczewska-Kupczewska, Irina Kowalska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

Wstęp. Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 1 (MEN 1) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, charakteryzującą się współwystępowaniem nadczynności gruczołów dokrewnych i wzrostu guzów neuroendokrynnych. Diagnostyka zespołu MEN 1 stanowi wyzwanie ze względu na rzadkość zespołu, różnorodność i zmienność objawów, ujawnianie się zaburzeń na przestrzeni wielu lat, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju poważnych powikłań.

Opis przypadku. 52-letnia kobieta z 20-letnim wywiadem choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, powikłanej perforacją żołądka w 2002 r. i krwawieniem z wrzodów dwunastnicy w 2019 r., została przyjęta do szpitala w styczniu 2020 r. w celu diagnostyki hormonalnej obustronnych guzów nadnerczy. Zgłaszała osłabienie oraz uporczywą biegunkę od wielu lat, ustępującą po leczeniu IPP. Ponadto w wywiadzie rozpoznano u chorej nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, stan przedcukrzycowy. W badaniach laboratoryjnych wykazano hiperkalcemię, hipofosfatemie, hiperkalciurię, wysokie stężenie PTH i chromograniny A, podwyższone stężenie gastryny w surowicy krwi. Badania obrazowe (USG szyi i scyntygrafia z MIBI) oraz BACC potwierdziły obecność powiększonej przytarczycy po stronie prawej. Przeprowadzono paratyreoidektomię, nie uzyskując remisji objawów – obserwowano utrzymującą się hiperkalcemię, podwyższone stężenie PTH. Ze względu na to, iż rutynowe badania obrazowe nie wykazały lokalizacji zmiany, diagnostykę poszerzono o wykonanie badania PET TK z 18F-fluorocholiną, które ujawniło ognisko 8 mm pomiędzy kręgiem C7 a przełykiem. Przeprowadzono reoperację, uzyskując ustąpienie zaburzeń. Biorąc pod uwagę obecność obustronnych guzów nadnerczy, mnogich gruczolaków przytarczyc i biegunki zależnej od IPP, wykonano badanie genetyczne, potwierdzając zespół MEN 1. W toku dalszej obserwacji chorej stwierdzono rozwój cukrzycy typu 2. W diagnostyce hormonalnej wykazano ACTH-niezależną hiperkortyzolemię o łagodnym nasileniu oraz równocześnie obecne guzki przysadki, niewykazujące aktywności hormonalnej. Scyntygrafia z jodocholesterolem nie pozwoliła na określenie lateralizacji zmian w nadnerczach. Z uwagi na wykryte w kontrolnym TK jamy brzusznej guzki w trzustce średnicy do 5 mm, przeprowadzono badanie receptorowe PET TK z 68Ga-DOTATATE, które ujawniło

nadmierny wychwyt znacznika w przysadce mózgowej oraz w zmianach ogniskowych trzustki (na pograniczu trzonu i ogona oraz w głowie). Ponadto stwierdzono również guz ogona rdzenia kręgowego na poziomie L2/L3, który nie wykazuje aktywności receptorowej w PET. Pacjentka jest regularnie konsultowana w ramach konsylium Tumor Board i oczekuje na zabieg operacyjny guza ogona końskiego.

Wnioski. Diagnostyka zespołu MEN 1 to trudny i czasochłonny proces. Pacjenci z zespołem MEN 1 wymagają regularnego screeningu w kierunku innych chorób endokrynologicznych, często przy użyciu zaawansowanych technik obrazowania.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

2. Analogi somatostatyny I generacji w terapii nieoperacyjnych przyzwojaków – opis dwóch przypadków

Ewelina Rzepka¹

Aleksandra Furtak², Anna Wędrychowicz², Marta Opalińska¹, Anna Sowa-Staszczak¹, Jerzy Starzyk², Aleksandra Gilis-Januszczyńska¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

²Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Kraków

Paraganglioma mogą wykazywać dodatnią ekspresję receptorów dla somatostatyny (SSTR). Nadekspresja SSTR jest obserwowana zwłaszcza w guzach z potwierdzoną mutacją w podjednostce B dehydrogenazy bursztynianowej, która wiąże się z podwyższonym ryzykiem agresywnego przebiegu. Przedstawiamy opis dwóch pacjentów, u których włączono terapię analogami somatostatyny I generacji. U pacjenta I, z dodatnim wywiadem rodzinnym (paraganglioma kłębka szyjnego z mutacją SDHB u ojca), z uwagi na narastające stężenie 3-metoksytyraminy w kolejnych oznaczeniach w 17 r.ż. wykonano [68Ga]Ga-SSTR PET/CT, w którym uwidoczniono wewnątrzopłucnowo zmianę tkankową, o wym. 26x39 mm, ze wzmożonym gromadzeniem radioznacznika. Z uwagi na lokalizację i bardzo duże ryzyko okołozabiegowe odstąpiono od zabiegu. Pacjent został zakwalifikowany do dwukrotnej embolizacji naczyń zaopatrujących guz. Przebieg pierwszej embolizacji powikłany był zawałem tylna-dolnej ściany lewej komory. W kontrolnym badaniu [68Ga]Ga-SSTR PET/CT uwidoczniono progresję wielkości zmiany do 41x34 mm, z niejednorodnie zwiększonym gromadzeniem znacznika. W związku z brakiem skuteczności embolizacji i progresją wielkości guza podjęto decyzję o włączeniu długodziałającego analogu somatostatyny – oktreotydu w dawce początkowej 10 mg, eskalując dawkę do 20 mg po 3 miesiącach leczenia z dobrą tolerancją. W kontrolnej tomografii komputerowej, wykonanej 8 miesięcy po włączeniu leku, stwierdzono niewielką regresję wielkości zmiany do 41x30mm. U pacjentki II, w wieku 49 lat w przesiewowo wykonanym usg szyi wysunięto podejrzenie patologicznego obszaru w przedziale III po stronie prawej. Diagnostykę poszerzono o MR szyi oraz angio-MR, które uwidoczniły powyżej opuszki tętnicy szyjnej wspólnej prawej guz o silnym wzmocnieniu kontrastowym, sugerujący przyzwojaka o wym. ok. 20x33x35mm oraz kilka podejrzanych ww. chłonnych poniżej. Z uwagi na nieoperacyjny charakter ogniska pierwotnego, pacjentkę zakwalifikowano do limfadenektomii. Badanie histopatologiczne potwierdziło przerzuty przyzwojaka do ww. chłonnych, z Ki-67 ok. 24%. W kontrolnych badaniach obrazowych po

operacji, [18F]FDG PET oraz [68Ga]Ga-SSTR PET/CT, potwierdzono patologiczny metabolizm glukozy (SUV max 15,1) oraz nadekspresję SSTR w topografii guza (Krenning score 4). W toku diagnostyki wykluczono najczęstsze zespoły genetyczne związane z występowaniem przyzwojaków. Z uwagi na agresywny przebieg choroby oraz nieoperacyjny charakter zmiany pacjentkę zakwalifikowano do terapii protonowej na obszar guza oraz ww. chłonnych szyi po stronie prawej. W oparciu o dodatnią ekspresję receptorów somatostatynowych, zdecydowano o włączeniu dodatkowo u pacjentki oktreotydu w dawce 20mg. Pacjentka otrzymała dotychczas pierwszą dawkę. Często z uwagi na swoją lokalizację, paraganglioma są wyjściowo nieoperacyjne, co wiąże się z koniecznością zastosowania skojarzonych metod leczenia, potencjalnie modyfikujących wzrost nowotworu i zmniejszających ryzyko rozwoju przerzutów.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

3. Hipoglikemia u pacjentki po operacji bariatrycznej – przypadek zespołu Münchhausena

Aleksandra Kuźniar

Klaudia Kuliga, Sebastian Bróz, Renata Orłowska-Florek, Agnieszka Gala-Błądzińska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej i Ośrodkiem Dializoterapii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, Rzeszów

Istotnym powikłaniem zabiegów chirurgii bariatrycznej jest występowanie hipoglikemii. Hipoglikemia we wczesnej fazie po operacji najczęściej spowodowana jest tzw. zespołem poposiłkowym (dumping syndrome). W późniejszym okresie (miesiące, lata) po operacji bariatrycznej związana jest ona z endogennym hiperinsulinizmem (PBH – post bariatric hypoglycemia). Przedstawiamy bardzo rzadki przypadek hipoglikemii, która wystąpiła u pacjentki po operacji bariatrycznej i była skutkiem zespołu Münchhausena – zaburzenia psychicznego należącego do grupy zaburzeń pozorowanych, w którym pacjent celowo wywołuje lub symuluje objawy choroby somatycznej w celu uzyskania opieki medycznej i uwagi personelu. 43-letnia kobieta po operacji bariatrycznej metodą Roux-en Y gastric by-pass została przyjęta do Kliniki z powodu nawracających ciężkich hipoglikemii. Chora negowała stosowanie leków hipoglikemizujących. W wynikach badań laboratoryjnych niskim wartościom glikemii towarzyszył wysoki poziom insuliny, co jest typowe dla hipoglikemii postbariatrycznej. Po przeprowadzeniu szerokiej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej wstępnie rozpoznano dumping syndrome. Rozpoczęto leczenie żywieniowe i leczenie farmakologiczne, w którym stosowano akarbozę, preparat diazoksydu, inhibitor kanałów wapniowych oraz analog somatostatyny, po którym pacjentka zgłaszała niewielką poprawę. Wobec nawracających ciężkich epizodów hipoglikemii pomimo stosowanej farmakoterapii chorą skierowano na reoperację zespolenia pętli jelitowej z wyłączonym żołądkiem. Po operacji, po przejściowej poprawie, objawy powróciły, dlatego ponowiono diagnostykę. W wynikach badań laboratoryjnych przy niskich stężeniach glikemii uwagę zwracały wysokie stężenia insuliny przy jednocześnie niskich wartościach C-peptydu. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, wysunięto podejrzenie wstrzykiwania sobie insuliny przez chorą, co potwierdziła obecność insuliny w kosmetyczce chorej. Pacjentka została skierowana do dalszego leczenia na Oddziale Psychiatrii, gdzie rozpoznano zaburzenia osobowości oraz zespół Münchhausena. Na podstawie powyższego przypadku można stwierdzić, że diagnostyka i leczenie hipoglikemii po operacjach bariatrycznych to poważny i coraz częstszy problem kliniczny wobec rosnącej liczby zabiegów chirurgii metabolicznej. Należy pamiętać o wnikliwym badaniu

psychiatrycznym przed skierowaniem chorego do operacji bariatrycznej. Pomimo rzadkiego występowania zespół Münchhausena stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne, ponieważ może prowadzić do błędnej interpretacji objawów oraz opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

4. Skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu w hamowaniu wzrastania dziecka z konstytucjonalnie bardzo wysokim wzrostem

Magdalena Stasiak

Renata Stawerska, Arkadiusz Zygmunt

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Konstytucjonalnie wysoki wzrost rzadko wymaga interwencji medycznej. Jednakże, w sytuacji gdy znacznie przekracza on wzrost uznawany za wysoki w danej populacji, wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i ryzykiem rozwoju m.in. zaburzeń depresyjnych. Pegwisomant jest silnym antagonistą receptora hormonu wzrostu (GH) stosowanym w leczeniu akromegalii. Dotychczas nie opisano stosowania tego leku w celu zahamowania wzrastania u dzieci we wskazaniu innym niż gigantyzm przysadkowy. Przedstawiamy przypadek 13-letniego chłopca przyjętego do Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP w Łodzi w celu diagnostyki wysokiego wzrostu. W momencie przyjęcia do Kliniki wzrost chłopca wynosił 195 cm, m. c. 77 kg. Wiek kostny zgodny z kalendarzowym. Wzrost prognozowany ze wzrostu rodziców 197,5 cm, wzrost końcowy wyliczony na podstawie wzoru Khamisa-Roche'a 209,4 cm. W związku z prognozą wzrostową włączono leczenie heptanianem testosteronu w dawce 200 mg co 2 tygodnie, a następnie – wobec braku zadowalającej skuteczności – co 10 dni. Podczas leczenia uzyskano przyspieszenie wieku kostnego o 9 mies. przy jednoczesnym zwiększeniu wzrostu do 197 cm. Pacjent odmawiał kontynuacji leczenia z uwagi na pojawienie się nasilonej ginekomastii i przyrostu wysokości ciała. Skarżył się również od początku leczenia na ciężki trądzik. Wyliczony wzrost końcowy wynosił wówczas 208 cm. Po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej włączono leczenie pegwisomantem wg standardowego dawkowania stosowanego w leczeniu akromegalii. Początkową nasycającą dawkę – 80 mg pegwisomantu podano podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie pacjent stosował 10 mg preparatu raz na dobę w iniekcji podskórnej. Chłopiec samodzielnie, pod nadzorem rodziców, rozcieńczał i podawał sobie lek. Stężenie IGF-1 i wzrost pacjenta w trakcie leczenia przedstawiono w Tabeli 1. W trakcie leczenia uzyskano zahamowanie wzrastania przy jednoczesnym postępie wieku kostnego, pomimo że stężenie IGF-1 nie obniżyło się do wartości poniżej zakresu referencyjnego. Chłopiec nie zgłaszał żadnych działań ubocznych. Po zaprzestaniu podawania testosteronu wycofała się ginekomastia. W ciągu 8 miesięcy monitorowania po zakończeniu leczenia nie obserwowano żadnych powikłań. Pegwisomant jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z konstytucjonalnie bardzo wysokim wzrostem, u których wzrost prognozowany znacznie przekracza wzrost akceptowany przez pacjenta.

Tabela 1. Wzrost pacjenta i wyniki badań

	05.04.2024	16.04.2024	26.04.2024	06.06.2024	02.08.2024	07.10.2024
Wzrost	197	197	197,5	197,9	198,4	198,4
IGF-1	451,6	288,3	326,4	257,7	230,9	
Wiek kostny	15,5	-	-	16	16,5	17
Wiek kalendarzowy	14 l. 5 mies.			14 l. 7 mies.	14 l. 9 mies.	14 l. 11 mies.
PGV					Zakończenie terapii	Kontrola bez leku

Ciekawe Przypadki Kliniczne

5. Hiponatremia jako pierwszy objaw zespołów paranowotworowych w przebiegu raka drobnokomórkowego płuca: opis dwóch przypadków klinicznych

Aleksandra Obuchowska

Natalia Sankowska, Joanna Malicka, Beata Matyjaszek-Matuszek

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych USK4 w Lublinie, Lublin

Wstęp. Hiponatremia może być wczesnym objawem zespołów paranowotworowych, takich jak zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH). Równoczesna hiperkortyzolemia jest trudna do rozpoznania z uwagi na brak typowego obrazu klinicznego. Powyższe stwierdzenia są szczególnie istotne w kontekście agresywnego raka drobnokomórkowego płuca (SCLC).

Materiał i metody. Przedstawiono dwa przypadki pacjentów hospitalizowanych z powodu hiponatremii, u których w trakcie diagnostyki rozpoznano SCLC z towarzyszącymi zaburzeniami endokrynologicznymi.

Wyniki. Pierwszy przypadek dotyczy 68-letniego mężczyzny bez chorób przewlekłych przyjętego do Kliniki z powodu ciężkiej hiponatremii, u którego w toku diagnostyki rozpoznano hiperkortyzolemię. Testy z deksametazonem i desmopresyną potwierdziły ektopowe nadmierne wydzielanie ACTH.

Drugi przypadek dotyczy 67-letniej kobiety z wieloma chorobami współistniejącymi, która została również hospitalizowana z powodu hiponatremii; u pacjentki obserwowano podwyższone stężenie ACTH przy prawidłowym stężeniu kortyzolu. W kolejnych dniach hospitalizacji obserwowano gwałtownie narastające stężenie kortyzolu we krwi oraz brak hamowania w testach z deksametazonem. Leczenie metyraponem, a następnie osilodrostatem, w stopniowo zwiększanych dawkach, doprowadziło do normalizacji parametrów hormonalnych. U obydwójga chorych diagnostyka przyczyny hiponatremii doprowadziła do rozpoznania hiperkortyzolemii w przebiegu ektopowego wydzielania ACTH wtórnie do raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozsiewu z licznymi odległymi przerzutami.

Wnioski. Trudność diagnostyczna związana z rozpoznaniem ektopowego zespołu Cushinga wynika z niecharakterystycznego dla hiperkortyzolemii obrazu klinicznego oraz wyniszczenia związanego z chorobą nowotworową. Dodatkowym wyzwaniem diagnostycznym są nietypowe zaburzenia elektrolitowe pod postacią hiponatremii. Wczesne rozpoznanie i leczenie są kluczowe dla poprawy rokowania

pacjentów. W szczególności leczenie osilodrostatem, uznawanym za najskuteczniejszy inhibitor steroidogenezy, stanowi terapię ratującą życie. Pomimo wysokich kosztów często pozostaje jedyną dostępną opcją terapeutyczną w ciężkich przypadkach, dając realną szansę na poprawę jakości i długości życia.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

6. Wieloogniskowy rak brodawkowaty tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentki w ciąży - opis przypadku

Agata Toboła

Dorota Leszczyńska, Magdalena Kochman

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

Wstęp. Ponad jedną trzecią przypadków zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznaje się u kobiet w wieku reprodukcyjnym, z czego blisko 10% dotyczy kobiet w ciąży. Rak brodawkowaty tarczycy stanowi drugi pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy u kobiet ciężarnych oraz w okresie poporodowym. Z uwagi na konieczność równoczesnej kontroli procesu nowotworowego oraz minimalizacji ryzyka powikłań, zarówno matczynych, jak i płodowych, diagnostyka i leczenie raka tarczycy w czasie ciąży stanowią istotne wyzwanie kliniczne, wymagające interdyscyplinarnego podejścia.

Opis przypadku. 31-letnia pacjentka w 24. tygodniu ciąży została przyjęta do Kliniki Endokrynologii w trybie pilnym z powodu zmian ogniskowych tarczycy EU-TIRADS-PL 5 i podejrzenia patologicznych węzłów chłonnych szyjnych. Wole guzkowe obojętne rozpoznano pięć lat wcześniej. Dwukrotnie wykonano biopsje aspiracyjne cienkoigłowe celowane (BACC) wytypowanych zmian ogniskowych tarczycy, w tym guza w górnym biegunie płata lewego EU-TIRADS-PL 5, stwierdzając zmiany łagodne. W aktualnym badaniu ultrasonograficznym (USG) tarczycy w płacie lewym opisano dwie zmiany ogniskowe EU-TIRADS-PL 5 o wym. 10 x 10 x 13 mm oraz 6 x 6 x 6 mm oraz dwa patologiczne węzły chłonne: nadobojczykowo, bocznie do tętnicy szyjnej wspólnej lewej oraz w okolicy lewego kąta żuchwy. W materiale cytologicznym uzyskanym w trakcie BACC z wyżej wymienionych zmian ogniskowych tarczycy stwierdzono kategorie VI i V według systemu Bethesda, a w obu węzłach chłonnych cechy przerzutów raka brodawkowatego z wysokimi stężeniami tyreoglobuliny w popłuczynach z igieł biopsyjnych. W 25. tygodniu ciąży wykonano zabieg całkowitej tyreoidektomii wraz z usunięciem centralnego układu chłonnego i węzłów chłonnych szyjnych bocznych grup I, II, III, IV i V bez powikłań. W badaniu histopatologicznym opisano obecność 5 ognisk raka brodawkowatego tarczycy (postać klasyczna i wariant pęcherzykowy) w obu płatach tarczycy pT1b(m)N1b L1/V1 R0 oraz przerzuty do 7 z 27 usuniętych węzłów chłonnych szyjnych. Pacjentka urodziła zdrowe dziecko w 39. tygodniu ciąży. Po konsultacji onkologicznej wstrzymano laktację i zastosowano leczenie izotopem jodu promieniotwórczego (¹³¹I).

Wnioski. Każda podejrzana ultrasonograficznie zmiana, w przypadku niespójnego wyniku badania cytologicznego, wymaga powtórzenia BACC. Kluczowe znaczenie ma także dokładna ocena węzłów chłonnych, ponieważ lokalizacja ewentualnych przerzutów determinuje zakres planowanego leczenia operacyjnego. Biopsja cienkoigłowa tarczycy w czasie ciąży jest procedurą bezpieczną. Choć ryzyko wystąpienia powikłań tyreoidektomii jest podwyższone, a interwencję chirurgiczną zaleca się przeprowadzić przed 24. tygodniem ciąży, w przypadku podejrzenia zaawansowanego procesu nowotworowego dopuszcza się wykonanie zabiegu również w późniejszym okresie ciąży, po uprzedniej ocenie ryzyka i korzyści dla matki i płodu.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

7. Nasilona wirylizacja u pacjentki z gruczolakiem kory nadnercza przebiegającym z autonomicznym wydzielaniem androgenów i kortyzolu – opis przypadku

Agata Toboła¹

Alicja Szatko^{1,2}, Dorota Leszczyńska¹, Małgorzata Waszkiewicz-Hanke¹, Wojciech Zgliczyński¹, Piotr Glinicki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,

²Pracownia EndoLab, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Wstęp. Zmiany ogniskowe w nadnerczach stwierdzane są u 5% pacjentów. Największą grupę stanowią niewydzielające gruczolaki kory nadnerczy. Autonomiczne wydzielanie androgenów i kortyzolu związane z gruczolakiem kory nadnercza rozpoznawane jest bardzo rzadko, a w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić raka kory nadnercza.

Opis przypadku. 48-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii CMKP z powodu wirylizacji. Pierwsze dolegliwości pojawiły się ponad 20 lat wcześniej, po porodzie, a od 10 lat występował wtórny brak miesiączki. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę otyłość (BMI 48,44 kg/m²) z nasilonym acanthosis nigricans, hirsutyzm (36 punktów w skali Ferrimana-Gallweya), łysienie androgenowe, przerost łechtaczki oraz nadciśnienie tętnicze. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie DHEAS 604 ug/dl (ref. 47–248), androstendionu >10 ng/ml (ref. 0,4–3,4) oraz testosteronu 2,82 ng/ml (ref. 0,1–0,7) przy stężeniu ACTH 10,3 pg/ml (ref. 5–46) i niskim stężeniu gonadotropin. W teście z 1 mg deksametazonu stwierdzono brak hamowania wydzielania kortyzolu i androgenów. Dodatkowo u pacjentki występowała nadkrwistość oraz zaburzenia metaboliczne (stan przedcukrzycowy oraz dyslipidemia). W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej opisano zmianę ogniskową lewego nadnercza o wymiarach 40x44x42 mm i gęstości natywnej 30 HU, prawidłowy obraz prawego nadnercza. W USG transwaginalnym nie uwidoczniono patologii w obrębie jajników. Wykonano ocenę profilu steroidowego w dobowej zbiorce moczu metodą GC/MS, który wykazał znacznie podwyższone wydalenie metabolitów i prekursorów metabolitów androgenów i glukokortykoidów. U pacjentki wykonano zabieg lewostronnej adrenalektomii w osłonie hydrokortyzonem. W badaniu histopatologicznym opisano gruczolaka kory nadnercza (1 punkt w skali Weissa i 1,5 według systemu Helsinki). Podczas wizyty kontrolnej trzy miesiące po operacji stwierdzono redukcję masy ciała pacjentki

o 15 kg, zmniejszenie nasilenia hirsutyizmu oraz łysienia androgenowego. U chorej powróciły krwawienia miesięczne. W badaniach hormonalnych stwierdzono prawidłowe stężenia/wydalania hormonów steroidowych we krwi i moczu. Ze względu na prawidłową czynność osi kortykotropowej odstawiono leczenie substytucyjne hydrokortyzonem.

Wnioski. Przypadek naszej pacjentki przybliża rzadko opisywany problem nasilonej androgenizacji związanej z obecnością łagodnego guza nadnercza. Usunięcie przyczyny autonomicznego wydzielania androgenów i kortyzolu może skutkować szybką i istotną poprawą stanu klinicznego oraz wyrównaniem parametrów metabolicznych. W różnicowaniu przyczyn nadmiaru androgenów u kobiet należy uwzględnić choroby nadnerczy, w tym zmiany ogniskowe w nadnerczach. W ocenie charakteru zmian niezbędna jest analiza obrazu klinicznego pacjenta oraz wykonanie badań laboratoryjnych (w tym ocena steroidogenezy nadnerczowej) i obrazowych, jednak rozstrzygającym pozostaje badanie histopatologiczne.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

8. Znaczenie angioinwazji jako czynnika rokowniczego w raku pęcherzykowym tarczycy – analiza przypadku rozległych zmian przerzutowych przy minimalnym zaawansowaniu miejscowym

Magdalena Kwapisz¹

Piotr Góralski¹, Elwira Bakula-Zalewska², Jacek Gałczyński¹, Agnieszka Żyłka¹, Paulina Godlewska¹, Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak pęcherzykowy tarczycy stanowi jeden z największych diagnostycznych problemów wśród zróżnicowanych raków tarczycy. Ze względu na brak odróżniających cech cytologicznych rozpoznanie możliwe jest wyłącznie na podstawie histopatologicznej identyfikacji naciekania torebki lub naczyń. Pomimo często skąpego obrazu klinicznego i niewielkiego zaawansowania miejscowego rak pęcherzykowy może dawać odległe przerzuty drogą krwionośną, głównie do kości i płuc.

Opis przypadku. U 71-letniej pacjentki z rozległym guzem kości biodrowej prawej (98×74 mm) z radiologicznymi cechami rozpadu centralnego, naciekającym mięśnie pośladkowe i modelującym powłoki brzuszne, w materiale uzyskanym drogą biopsji otwartej stwierdzono obecność utkania tkankowego odpowiadającego przerzutowi raka pęcherzykowego tarczycy. W toku pogłębionej diagnostyki w USG tarczycy uwidoczniono pojedynczy, lity, głęboko hipoechogeniczny guz w prawym płacie (20×17×22 mm), zaklasyfikowany jako EU-TIRADS-5. Wobec powyższego wykonano całkowite usunięcie tarczycy. Pierwotne badanie histopatologiczne sugerowało zmianę łagodną, jednak po wykonaniu dodatkowych wycinków oraz barwień immunohistochemicznych uwidoczniono pojedyncze ognisko angioinwazji w świetle naczynia krwionośnego. Ostateczne rozpoznanie brzmiało: rak pęcherzykowy otorebkowany z angioinwazją, pT2Nx. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego radiojodem o łącznej aktywności 8,947 GBq oraz paliatywnej radioterapii zmiany przerzutowej w kości biodrowej.

Wnioski. Pomimo niewielkiego rozmiaru ogniska pierwotnego i braku naciekania torebki pojedyncze

ognisko angioinwazji stanowiło klucz do rozpoznania nowotworu złośliwego. Naciekanie naczyń, często trudne do uchwycenia, ma kluczowe znaczenie diagnostyczne i rokownicze. W przypadkach podejrzenia raka pęcherzykowego, zwłaszcza przy klasyfikacji Bethesda IV, niezbędna jest wnikliwa ocena całej torebki guza oraz dokładne skrawanie preparatu w celu wykrycia cech inwazji naczyń, które mogą być jedynym wykładnikiem złośliwości.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

9. Leki inkretynowe a gospodarka wapniowo-fosforanowa u chorej z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc - opis przypadku

Katarzyna Kubiak-Godzisz

Monika Lenart-Lipińska, Łukasz Klin, Beata Matyjaszek-Matuszek

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

Wstęp. Zwiększająca się w społeczeństwie zachorowalność na chorobę otyłościową sprawia, że może ona współistnieć z wieloma stosunkowo rzadkimi schorzeniami, co nastrocza trudności zarówno w leczeniu choroby podstawowej, jak i chorób współistniejących. Celem pracy jest opisanie przypadku pacjentki z chorobą otyłościową współistniejącą z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc oraz przedstawienie wyzwań związanych z leczeniem osoby narażonej na rozwój hipokalcemii.

Opis przypadku. 56-letnia pacjentka z wywiadem pooperacyjnej niedoczynności tarczycy i przytarczyc od 2016 r. oraz chorobą otyłościową II stopnia wg WHO (BMI=35,0 kg/m²) powikłaną nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią aterogenną oraz metaboliczną stłuszczeniową chorobą wątroby została przyjęta do Kliniki Endokrynologii celem oceny wyrównania metabolicznego i wdrożenia leczenia choroby otyłościowej. Dotychczas pacjentka z prawidłowo wyrównaną gospodarką wapniową, bez epizodów objawowej hipokalcemii. U chorej rozpoczęto terapię preparatem liraglutynu, uzyskując redukcję masy ciała o 4 kg w ciągu 2 miesięcy przy utrzymujących się stabilnych parametrach gospodarki wapniowo-fosforanowej. Po pięciu miesiącach terapii na prośbę pacjentki zmodyfikowano leczenie, włączając preparat tirzepatyd stosowany 1x w tygodniu w dawce początkowej 2,5mg/d. Na wizycie kontrolnej pacjentka zgłaszała występowanie objawów subtężyczkowych, a w ocenie laboratoryjnej stwierdzono obniżone stężenie wapnia całkowitego. Początkowo zwiększono dawkę węglanu wapnia i alfa-kalcydiolu, nie uzyskując poprawy klinicznej. Wobec utrzymujących się objawów hipokalcemii suplementowano wapń drogą dożylną i zredukowano dawkę tirzepatynu do 1,25 mg/tygodniowo. Z uwagi na dalsze obniżanie się stężenia wapnia całkowitego (do wartości 7,2 mg/dl), zdecydowano o zakończeniu terapii tirzepatydem. W kontrolnej ocenie uzyskano normalizację stężenia wapnia całkowitego i zredukowano dawki substytucyjne węglanu wapnia i alfa-kalcydiolu.

Wnioski. Pomimo że w retrospektywnych badaniach kohortowych z udziałem 31 310 pacjentów stosowanie agonistów GLP-1 wiązało się z redukcją ryzyka hipokalcemii i wzrostem ryzyka hiperkalcemii, opis-

wany przypadek zdaje się nie potwierdzać tej zależności u chorej z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Podkreśla to konieczność indywidualnej oceny ryzyka oraz monitorowania działań niepożądanych nowych terapii otyłości, zwłaszcza że są one coraz częściej stosowane u chorych spoza grup reprezentowanych w dotychczasowych badaniach.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

10. Wątpliwości diagnostyczne w ocenie hormonalnej PitNET – opis przypadku

Łukasz Klin

Monika Lenart-Lipińska, Katarzyna Kubiak-Godzisz, Beata Matyjaszek-Matuszek

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

45-letni pacjent po dwóch niedoszczętnych resekcjach makrogruczolaka przysadki (2005, 2011), bez klinicznie jawnej aktywności hormonalnej, z wtórnym hipogonadyzmem, pozostaje w stałej opiece endokrynologicznej oraz neurochirurgicznej. W wieloletniej obserwacji radiologicznej guza przysadki nie stwierdzono jego progresji, jednak aktualnie w kontrolnym badaniu obrazowym po 9 miesiącach od ostatniego badania zauważono wzrost guza (progresja w osi strzałkowej w wymiarach AP i CC). Pacjent nie prezentował nowych dolegliwości, w tym objawów masy. W ocenie hormonalnej zwrócono uwagę na wzrost stężenia IGF-1, który korelował czasowo ze wzrostem masy guza. U chorego zdiagnozowano liczne choroby towarzyszące, które mogą świadczyć o autonomicznym wydzielaniu GH, takie jak woła guzkowe, otyłość trzewną, stan przedcukrzycowy, dyslipidemię aterogenną, MASLD, nadciśnienie tętnicze, kamicyę pęcherzyka żółciowego, wywiad choroby uchyłkowej i polipów jelita grubego. Dodatkowo w badaniu pooperacyjnym z 2011 roku stwierdzono pozytywny odczyn immunohistochemiczny w kierunku GH, co wzbudziło podejrzenie somatotropinoma. Pomimo braku typowych objawów klinicznych akromegalii, w tym fenotypowych, przeprowadzono diagnostykę w kierunku tej patologii. W teście obciążenia glukozą uzyskano niepełne hamowanie wydzielania GH, co w połączeniu ze stężeniem IGF-1 przekraczającym górny zakres normy dla wieku i płci $>1,3$ potwierdza autonomiczne wydzielanie GH. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę wpływ czynników interferujących na ocenę osi somatotropowej, w tym współistniejących zaburzeń metabolicznych, jak również rozważano potencjalne korzyści z zastosowania terapii analogiem somatostatyny u pacjenta bez typowych objawów aktywnej akromegalii. Opisany przypadek przedstawia trudności diagnostyczne związane z oceną funkcji hormonalnej guza przysadki (PitNET). Złożoność przypadków PitNET, zwłaszcza w obliczu wzrostu masy guza oraz zmiennych wyników badań hormonalnych, wskazuje na konieczność wieloaspektowej diagnostyki.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

11. Chirurgia cytoredukcyjna jako pomost do leczenia radiojodem w zaawansowanym raku brodawkowatym

Magdalena Kwapisz

Piotr Góralski, Maciej Rysz, Mariusz Ciastkowski, Jacek Gałczyński, Marek Dedecjus

Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wstęp. Rak brodawkowaty tarczycy, mimo wysokiego stopnia zróżnicowania, w zaawansowanych postaciach może naciekać struktury szyi i prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia pacjenta. Ze względu na jego powolny wzrost oraz potencjalną wrażliwość na leczenie radiojodem, nawet w przypadkach niecałkowicie resekcyjnych leczenie cytoredukcyjne może mieć istotne znaczenie paliatywno-terapeutyczne. Usunięcie masy guza pozwala nie tylko zmniejszyć dolegliwości i poprawić komfort życia, ale również umożliwia wdrożenie leczenia uzupełniającego radiojodem, które może opóźnić progresję choroby.

Opis przypadku. 74-letnia pacjentka została przyjęta z powodu zaawansowanego guza szyi, manifestującego się jako rozległe, egzofityczne nacieczenie prawej strony szyi, obejmujące skórę, tkanki miękkie oraz struktury naczyniowo-nerwowe. Zmiana wykazywała cechy rozpadu i owrzodzenia z towarzyszącym stanem zapalnym. W badaniu histopatologicznym z biopsji gruboigłowej rozpoznano raka brodawkowatego tarczycy. Ze względu na masywny charakter zmiany, narastające dolegliwości bólowe oraz pogarszający się stan miejscowy zakwalifikowano pacjentkę do leczenia chirurgicznego o charakterze cytoredukcyjnym. W trakcie zabiegu usunięto guz wraz z nacieczonymi mięśniami szyi oraz fragmentem skóry objętym owrzodzeniem. Konieczne było wycięcie prawego nerwu błędnego ze względu na jego całkowite zajęcie przez proces nowotworowy. Zmiana naciekała również ścianę tętnicy szyjnej wspólnej, której resekcja nie była możliwa – naciek pozostawiono, a naczynie zabezpieczono pokryciem mięśniowym. Ubytek skóry szyi zaopatrzono płatem Bakamijana – przesuniętym płatem skórno-mięśniowym z okolicy piersiowej, uprzednio przygotowanym przez etapowe hartowanie. Powstały ubytek na klatce piersiowej pokryto wolnym przeszczepem skóry pobranym z uda. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Rana goiła się prawidłowo, bez cech zakażenia czy martwicy płata. W okresie rekonwalescencji stwierdzono ustąpienie dolegliwości bólowych oraz stabilny stan miejscowy. Pacjentka oddycha samodzielnie, zgłasza jedynie utrzymującą się chrypkę, bez zaburzeń połykania; fonacja

zmieniona, ale akceptowalna. Uzyskano zadowalający efekt kosmetyczny i funkcjonalny. Dzięki skutecznej cytoredukcji pacjentka została zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego radiojodem.

Wnioski. Cytoredukcja w zaawansowanym, nieresekcyjnym raku brodawkowym tarczycy może stanowić istotny element postępowania terapeutycznego. Pozwala na zmniejszenie masy guza, ograniczenie lokalnych objawów (ból, owrzodzenia, dyskomfort), poprawę jakości życia oraz stworzenie warunków do zastosowania radiojodu. Mimo braku radykalności zabiegu właściwe planowanie chirurgiczne oraz rekonstrukcja tkanek mogą zapewnić dobre efekty kosmetyczne i funkcjonalne.



Ciekawe Przypadki Kliniczne

12. Hiponatremia z ukrytym obliczem - ektopowy zespół Cushinga w przebiegu prawdopodobnie raka płuca

Monika Lenart-Lipińska

Magdalena Skorek, Katarzyna Kubiak-Godysz, Paulina Terlecka, Łukasz Klin, Beata Matyjaszek-Matuszek

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

67-letnia pacjentka z licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym chorobą otyłościową, wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, poszerzeniem aorty wstępującej oraz przebytą zatorowością płucną w przebiegu zakrzepicy żył głębokich, została przyjęta do szpitala z powodu ciężkiej hiponatremii (Na^+ 111 mmol/l). Chora zgłaszała niespecyficzne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, duszność, nudności i hipertensję, utrzymujące się od kilku dni poprzedzających hospitalizację. W trakcie hospitalizacji w Klinice Endokrynologii wyrównano hiponatremię, poszukując jednocześnie jej przyczyny. W badaniach stwierdzono nieprawidłowy profil hormonalny: podwyższone stężenie ACTH przy prawidłowym stężeniu kortyzolu, jednak bez fizjologicznego rytmu dobowego. W toku przeprowadzonej diagnostyki potwierdzono hiperkortyzolemię na podłożu ektopowego wydzielania ACTH (brak supresji stężenia kortyzolu w testach z deksametazonem). Wyniki badań obrazowych pozwoliły rozpoznać naciekowo-węzłową zmianę w obrębie wnęki prawego płuca (36×28 mm), limfadenopatię śródpiersia oraz przerzuty do wątroby. Włączono terapię metyraponem, a następnie osilodrostatem, uzyskując redukcję kortyzolemii. W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania wykonano badanie EBUS (bez uzyskania rozstrzygającego wyniku) oraz biopsję gruboigłową zmian ogniskowych wątroby. Pomimo intensywnego leczenia objawowego stan chorej uległ gwałtownemu pogorszeniu przed uzyskaniem wyników badań histopatologicznych. Pojawiły się obrzęki uogólnione oraz postępująca niewydolność wielonarządowa, w tym oddechowo-krążeniowa. Pacjentka zmarła w wyniku zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii. Opisany przypadek ilustruje trudności diagnostyczne i terapeutyczne w różnicowaniu przyczyn ciężkiej hiponatremii oraz dramatyczny przebieg ektopowego zespołu Cushinga, będącego manifestacją rozsianego procesu nowotworowego.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

13. Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 4 (MEN4) spowodowany rzadkim wariantem patogennym w genie CDKN1B – opis przypadku

Anna Matrejek¹

Ewa Płaczkiewicz-Jankowska², Anna Nogiec³, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁴,
Małgorzata Trofimiuk-Müldner⁴

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

²Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

³Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Genetyki, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wstęp. Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 4 (MEN4) jest rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą jednostką chorobową charakteryzującą się współwystępowaniem różnych nowotworów neuroendokrynnych (głównie przysadki oraz przytarczyc). Mechanizm molekularny odpowiedzialny za patogenezę zespołu obejmuje utratę funkcji białka supresorowego p27 spowodowaną heterozygotycznym wariantem patogennym CDKN1B. Dotychczas w literaturze opisano mniej niż 100 przypadków pacjentów z tym zespołem. Zgodnie z najnowszymi badaniami MEN4 spowodowany obecnością patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu CDKN1B występuje u 7 na 1000 pacjentów podejrzewanych o MEN1. Celem naszej pracy jest zaprezentowanie przypadku pacjentki z zespołem MEN4 spowodowanym nieopisanym dotychczas w kontekście klinicznym patogennym wariantem genu CDKN1B.

Opis. 45-letnia kobieta z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, metaboliczną stłuszczeniową chorobą wątroby oraz wtórnym brakiem miesiączki została przyjęta na Oddział Endokrynologii z podejrzeniem niedoczynności przysadki. W trakcie hospitalizacji potwierdzono niedoczynność przedniego płata przysadki, ponadto stwierdzono łagodną hiperprolaktynemię oraz pierwotną nadczynność przytarczyc. W MR przysadki uwidoczniono zmianę ogniskową przysadki o wymiarach 24x22x25 mm z dużą komponentą torbielowatą, stopień 2 w klasyfikacji Knosp. Pacjentkę zakwalifikowano do przezklinowej resekcji guza przysadki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność neuroendokrynnego guza

przysadki o różnicowaniu gonadotropowym Ki-67 <1%. Nie uwidoczniło zmian ogniskowych w obrębie przytarczyc w USG i scyntygrafii. W związku z zajęciem więcej niż jednego gruczołu wydzielania wewnętrznego wykonano diagnostykę genetyczną. Nie wykazano obecności wariantów patogennych genów MEN1 i AIP, potwierdzono natomiast obecność patogennego wariantu genu CDKN1B – delecję 285 zasady DNA (kodon 97, pierwszy ekson genu). Wynikające z obecności delecji przesunięcie ramki odczytu prowadzi do przedwczesnego pojawienia się kodonu stop, co skutkuje aktywacją mechanizmów odpowiedzialnych za niszczenie nieprawidłowego mRNA, wywołując efekt utraty heterozygotyczności. Nie wykazano obecności mutacji u córki pacjentki. Diagnostyka innych członków rodziny nie była możliwa.

Wnioski. Wariant wykryty u pacjentki został dotychczas zgłoszony raz w bazie genetycznej, natomiast nigdy nie był prezentowany w kontekście klinicznym. Zaobserwowano powiązanie pomiędzy obecnością patogennego wariantu genu w kodonach 94–96 a obrazem klinicznym (pierwotna nadczynność przytarczyc oraz guz neuroendokrynną przysadki, bez obecności guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego). Z uwagi na powiązania pomiędzy szlakami molekularnymi meniny oraz p27 i podobieństwo obrazu klinicznego, należy pamiętać o możliwości obecności zespołu MEN4 u pacjenta prezentującego fenotyp MEN1, ale z negatywnymi wynikami badań genetycznych w kierunku obecności patogennych wariantów MEN1.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

14. Wole amyloidowe jako pierwszy objaw wtórnej amyloidozy uogólnionej - opis przypadku

Marta Klepinowska

Marta Muzeja, Kinga Malczyk-Matysiak, Elżbieta Andrysiak-Mamos, Anhelli Syrenicz

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Wstęp. Amyloidozą to choroba związana z odkładaniem w tkankach złogów białka nazwanego amyloidem. Może mieć postać miejscową lub uogólnioną, w zależności od liczby zajętych narządów. Wole amyloidowe jest rzadkim schorzeniem tarczycy, które ze względu na swoje duże rozmiary i szybki wzrost może budzić podejrzenie raka lub chłoniaka tarczycy.

Opis przypadku. Do Kliniki Endokrynologii PUM zgłosił się 28-letni pacjent z powodu szybkiego powiększania się obwodu szyi od ok. 3 miesięcy z towarzyszącą okresową dusznością w pozycji leżącej oraz problemami z połykaniem. W wywiadzie: stan po operacji kręgosłupa z powodu przepukliny oponoworodzeniowej, założeniu zastawki komorowo-otrzewnowej z powodu wodogłowia, wytworzeniu urostomii z powodu pęcherza neurogennego, amputacji obu kończyn dolnych na wysokości kolan z powodu przewlekłych odleżyn. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wole w st. 2 wg WHO, symetryczne, twarde, bez wyczuwalnych guzków i węzłów chłonnych szyi. W okolicy lewego pośladka występowała przewlekła odleżyna. W USG tarczycy obraz niejednorodnego miąższu, głównie normoechogenicznego o prawidłowym unaczynieniu. W materiale z BACC tarczycy: komórki pęcherzykowe tarczycy bez cech atypii, ślady koloidu. W TK szyi opisano tarczycę znacznie powiększoną, o silnym wzmocnieniu kontrastowym. Jej górny biegun dochodził do poziomu VC1, przemieszczając ku przodowi krtań, światło gardła znacznie przewężone, odcinkowo niewidoczne, tchawica przemieszczona na stronę prawą. Pacjent został zakwalifikowany do tyreoidektomii. Zabieg przebiegł bez powikłań. W badaniu histopatologicznym opisano nacieki amyloidowe tarczycy z obecnością amyloidu A. Chory był ponownie hospitalizowany celem poszerzenia diagnostyki amyloidozy. Z odchyleń w badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipergammaglobulinemię poliklonalną, dodatnie przeciwciała ANA¹, podwyższone stężenie amyloidu A (56,5 mg/l, norma: 0-6,4). W wykonanym MR miednicy opisano w mięśniach lewego pośladka i miednicy po stronie lewej ropnie komunikujące się ze zbiornikiem zlokalizowanym w miejscu osteolitycznie zniszczonej głowy lewej kości udowej oraz łączące się z powierzchnią skóry, liczne, powiększone węzły

chłonne pachwinowe. Złogi amyloidu A zidentyfikowano również w wycinkach pobranych z błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i skóry powłok brzusznych. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano uogólnioną amyloidozę AA z zajęciem tarczycy, skóry, żołądka i dwunastnicy, wtórną do przewlekłego stanu zapalnego. Pacjent został skierowany do dalszego leczenia chirurgicznego i ortopedycznego.

Wnioski. Amyloidoza jest rzadką przyczyną wola, jednak należy wziąć ją pod uwagę w diagnostyce różnicowej. Dokładna diagnostyka zajęcia innych narządów i dalsze leczenie jest kluczowe dla rokowania w tej grupie pacjentów.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

15. Złożone zaburzenia hormonalne u chorego z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym (gastrointestinal stromal tumor, GIST) jelita cienkiego w trakcie leczenia inhibitorami kinaz i immunoterapią – opis przypadku

Miłosz Matałowski¹

Joanna Celmer¹, Magdalena Walicka^{1,2}, Edward Franek^{1,2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa,

²Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa,

Terapia inhibitorami kinaz oraz immunoterapia mogą prowadzić do rozwoju powikłań endokrynologicznych, których rozpoznanie i leczenie bywają trudne, zwłaszcza w kontekście progresji choroby nowotworowej. Prezentujemy przypadek pacjenta z zaawansowanym GIST, u którego rozwinęły się złożone zaburzenia hormonalne. W 2018 r. 56-letniemu mężczyźnie usunięto miejscowy nowotwór podścieliskowy jelita cienkiego oraz wdrożono uzupełniające leczenie imatynibem. W 2021 r., wobec wznowy choroby i pojawienia się wszczepów w otrzewnej, chorego ponownie operowano. W badaniu molekularnym materiału pooperacyjnego stwierdzono patogenny wariant w eksonie 13. genu KIT, związany z opornością na imatynib i wrażliwością na sunitynib, który następnie zastosowano w leczeniu. W kolejnych latach, w związku z progresją choroby, stosowano sorafenib, a od 2024 r., w ramach badania klinicznego, aksitynib i awelumab. W drugim miesiącu udziału w badaniu rozpoznano u chorego pierwotną niedoczynność tarczycy oraz cukrzycę. Podejrzewano autoimmunizacyjne tło zaburzeń, jednak nie wykryto swoistych przeciwciał. Badanie usg wykazało natomiast zmniejszoną objętość tarczycy (2,6 ml), jej niejednorodną echostrukturę oraz cechy włóknienia miększu gruczołu. Wdrożono substytucję hormonalną. Dawki lewotyroksyny stopniowo zwiększano od 0,337 µg/kg m.c. do 3,378 µg/kg m.c., nie udało się jednak uzyskać normalizacji stężenia TSH, które utrzymywało się w granicach 33–75 µIU/ml. Pożądanego efektu nie przyniosło również dołączenie liotyroniny. Stan chorego pogarszał się, osłabienie uniemożliwiało codzienne funkcjonowanie. W związku z podejrzeniem, że objawy mogą być związane z niedoczynnością tarczycy, chorego skierowano na oddział endokrynologiczny. Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta oceniono jako średni, w badaniu przedmiotowym stwierdzono kacheksję oraz hipotonię. Badania laboratoryjne wykazały hipalbuminemię, utrzymujące się wysokie stężenie TSH przy niskich fT4 i fT3 oraz wysokie stężenie ACTH i brak adekwatnego przyrostu stężenia kortyzolu w teście z Synacthenem. Badania obrazowe uwidocznily rozległy naciek nowotworowy otrzewnej oraz zmiany przerzutowe

w wątrobie. Wdrożono substytucję hydrokortyzonu, co jednak nie spowodowało istotnej poprawy klinicznej. W tej sytuacji uznano, że pogarszający się stan ogólny chorego jest przede wszystkim wynikiem progresji choroby nowotworowej. Obserwowane u chorego złożone zaburzenia endokrynologiczne rozwinęły się najprawdopodobniej w wyniku stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Należy podkreślić, że w schyłkowej fazie choroby nowotworowej zaburzenia osi endokrynnych mogą być odzwierciedleniem postępującej niewydolności organizmu, charakterystycznej dla okresu umierania. Ocena ich znaczenia klinicznego w tym kontekście bywa utrudniona, a odpowiedź na leczenie jest ograniczona. Trudności w osiągnięciu eutyreozy mogły dodatkowo wynikać z zaburzeń wchłaniania leków na tle choroby podstawowej.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

16. Guz okolicy skrzyżowania wzrokowego – radioterapia jako leczenie uzupełniające czy przyczyna nowych kłopotów?

Filip Zieliński

Grzegorz Zieliński

Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Radioterapia pozostaje skutecznym leczeniem uzupełniającym wielu patologii podstawy czaszki. Jest to metoda nieinwazyjna. Odpowiedź kliniczna i biochemiczna jest jednak powolna, a remisję obserwuje się często po wielu latach. Radioterapia niesie ze sobą znaczne ryzyko niedoczynności przysadki mózgowej (około 30% po 10 latach) i uszkodzenia struktur mózgowia. Prezentujemy przypadek 46-letniego mężczyzny, u którego w trakcie diagnostyki bólów głowy ujawniono w badaniu MR mózgowia z kontrastem masę patologiczną o wymiarach 25x24x25 mm, sugerującą gruczolak przysadki. Przeprowadzona diagnostyka hormonalna wykazała zachowaną prawidłową czynność przysadki, a badanie okulistyczne nie wykazało ubytków w polu widzenia. Chorego leczono operacyjnie – usunięto przezsklinowo guz, który w badaniu histopatologicznym oceniono jako struniak (WHO G1). Zgodnie z wytycznymi pacjenta poddano uzupełniającej radioterapii protonowej. Po 3 latach od zastosowanego leczenia wystąpił napad padaczkowy, a kontrolne badanie MR mózgowia ujawniło ogniska nekrozy w płatach skroniowych. Włączono leczenie przeciwpadaczkowe i steroidoterapię, uzyskując stabilizację stanu ogólnego. W kontrolnym badaniu MR stwierdzono regresję zmian w mózgowiu, ale kontrolne badania hormonalne wykazały wtórną niedoczynność przedniego płata przysadki. Pole widzenia i ruchomość gałek ocznych nie uległy pogorszeniu. Pacjent pozostaje pod stałą opieką neurochirurgiczną.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

17. Guzy z aparatu przykłębuszkowego nerki – doświadczenia jednego ośrodka klinicznego w Polsce

Agnieszka Łebek-Szatańska¹

Iwona Cendrowska-Demkow¹, Jacek Kądziela², Ilona Michałowska³, Marek Kabat¹, Artur Antoniewicz⁴, Andrzej Januszewicz¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa,

²Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa,

³Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa,

⁴Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Wstęp. Guzy wywodzące się z aparatu przykłębuszkowego nerki (juxtaglomerular/renin secreting tumour), potocznie zwane reninoma, stanowią rzadką przyczynę wtórnego hiperaldosteronizmu, charakteryzującego się zwykle rozwojem ciężkiego opornego nadciśnienia tętniczego (NT) z towarzyszącą hipokaliemią.

Cel. Przedstawiamy dotychczasowe doświadczenia Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Narodowego Instytutu Kardiologii (NIKard) w Warszawie – przypadki dwóch pacjentek z guzami przykłębuszkowymi nerki. Zgodnie z naszą wiedzą nie opisano jak dotąd innych przypadków zmian o typie reninoma w Polsce. Przypadek 1: 53-letnia pacjentka z 7-letnim wywiadem NT zgłosiła się do NIKard w 2023 r. z powodu pogarszającej się kontroli NT oraz hipokaliemii. Otrzymywała β -bloker, sartan, antagonistę wapnia oraz suplementację potasu. Jej średnie ciśnienie w 24-godzinny monitorowaniu (ABPM) wynosiło 148/82 mmHG, a stężenie potasu - 3,5 mmol/l. Stężenie reniny było bardzo istotnie podwyższone do 32 265 pg/ml (norma: 5,1–38,7 pg/ml), stężenie aldosteronu wynosiło 395 pg/ml (norma: 35–300 pg/ml). W echokardiografii stwierdzono nieznaczny przerost mięśnia lewej komory (LK); nie obserwowano cech retinopatii nadciśnieniowej. W TK opisano litą zmianę o wym. 23x26x20 mm, wpuklającą się do wnęki lewej nerki. Wykonano oszczędzającą resekcję guza (laparoskopowo), potwierdzając w badaniu histopatologicznym rozpoznanie reninoma. 11 miesięcy po operacji pacjentka jest nadal w całkowitej remisji klinicznej i hormonalnej. Przypadek 2: 31-letnia pacjentka z 16-letnim wywiadem NT została skierowana do NIKard 10 lat wcześniej z powodu pogarszającej się kontroli NT, z towarzyszącą polidypsją i poliurią. Otrzymywała metyldopę i antagonistę wapnia. W ABPM jej średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 159/106 mmHG. Stwierdzono istotnie obniżone do 2,8 mmol/l stężenie potasu, co skutkowało rozwojem moczo-

nerkowej. Stężenie reniny wynosiło 305 pg/ml, a aldosteronu 1494 pg/ml. Obserwowano istotny koncentryczny przerost LK w echokardiografii, a także retinopatię nadciśnieniową II stopnia. TK ujawniło obecność guza o wym. 28x28x30 mm w górnym polu prawej nerki. W trakcie cewnikowania żył nerkowych nie stwierdzono gradientu stężenia reniny między prawą a lewą żyłą. Wykonano częściową nefrektomię metodą otwartą. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność guza o typie reninoma. Po operacji uzyskano normalizację kaliemii oraz poprawę kontroli NT.

Wnioski: Przedstawione przez nas dwa przypadki pacjentów z reninoma różnią się przebiegiem klinicznym, stopniem ciężkości NT, zaawansowaniem powikłań narządowych, profilem badań biochemicznych i hormonalnych oraz lokalizacją guza (przywnękowa vs obwodowa w warstwie korowej nerki). W przypadku współistnienia NT oraz hipokaliemii, przesiewowa ocena wskaźnika aldosteronowo-reninowego oraz diagnostyka obrazowa jamy brzusznej mają kluczowe znaczenie w rozpoznaniu tej niezwykle rzadkiej, ale odwracalnej, przyczyny hormonalnego NT.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

18. To nie zespół Cushinga, to choroba Madelunga

Adrianna Mróz

Dorota Brodowska-Kania, Aldona Chloupek, Marek Saracyn, Grzegorz Kamiński

Wojskowy Instytut Medyczny- Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Warszawa

Mnoga tłuszczakowatość symetryczna (MSL), znana również jako choroba Madelunga, to schorzenie polegające na rozsiałym, symetrycznym rozroście tkanki tłuszczowej, obejmującym głównie szyję, tułów i kończyny górne. Pierwszy raz w literaturze opisana w 1846 r. przez B.C. Brodiego [1]. MSL jest rzadkim schorzeniem występującym z częstością około 1/25000, 15–30-krotnie częściej wśród mężczyzn, głównie zamieszkujących rejon Morza Śródziemnego, w wieku 30–60 lat i w około 90% przypadków nadużywających alkohol [2]. Etiopatogeneza MSL cały czas pozostaje nieznana. Literatura jako możliwe przyczyny choroby podaje defekt lipolizy adrenergicznej spowodowany mutacjami w DNA mitochondrialnym i dysfunkcją receptorów beta-adrenergicznych w błonach komórkowych adipocytów. Ponadto podkreśla się istotny wpływ alkoholu jako czynnika predysponującego i pogarszającego przebieg schorzenia [2,3]. Wyróżnia się dwa fenotypy MSL: I tzw. kołnierz Madelunga – odkładanie tkanki tłuszczowej na szyi, tułowiu, kończynach górnych, występujący głównie u mężczyzn, II – odkładanie tkanki tłuszczowej, jak w otyłości prostej, występujący i u mężczyzn, i u kobiet [4]. Rozrost tkanki tłuszczowej ma charakter łagodny. Zagrożenie dla pacjenta stanowią lokalizacja i masa guzów tłuszczowych, mogące powodować m.in. duszność, neuropatię czy dysfagię. Leczenie MSL to chirurgiczna resekcja metodą klasycznej lipektomii lub liposukcji [5,6,7]. Prezentujemy przypadek 40-letniego chorego w przyjętego w lutym 2025 r. do Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem zespołu Cushinga. Przy przyjęciu chory podawał: od około 5 lat stopniowo rosnące guzy w tkance podskórnej szyi, głównie w okolicy podżuchwowej, karku, skroni i kończyn górnych, ponadto duszność, bezsenność, przewlekły ból skroni i karku. W wywiadzie z obciążen zespół zależności alkoholowej (od około 5 lat), stan po dwóch próbach samobójczych. W trakcie dotychczasowej diagnostyki w innych ośrodkach wykluczono m.in. choroby hematologiczne, reumatyczne, zakażenie HIV. W badaniu fizykalnym zwracał uwagę nadmierny, guzowaty rozrost tkanki podskórnej, jak powyżej, z wyraźną asymetrią między tułowiem i kończynami górnymi a kończynami dolnymi. W trakcie hospitalizacji wykluczono hiperkortyzolemię, wykonano badania obrazowe i biopsję chirurgiczną, które potwierdziły łagodny rozrost tkanki tłuszczowej. Powzięto podejrzenie MSL i chorego skierowano do leczenia operacyjnego. W lutym 2025 r. przeprowadzono resekcję około 600 g tkanki tłuszczowej

podżuchwowej. W kwietniu 2025 r. przeprowadzono drugi etap leczenia – resekowano około 500 g tkanki tłuszczowej z karku i okolicy skroniowej. Oba etapy przebiegły bez powikłań. Od czasu diagnozy chory utrzymuje abstynencję, neguje duszność, bezsenność, podaje istotną poprawę samopoczucia. Prezentowany przypadek poszerza diagnostykę różnicową zespołu Cushinga, uświadamia, jak rzadka, histopatologicznie łagodna, ale długo nierozpoznana choroba może istotnie wpłynąć na jakość życia chorego, w tym doprowadzić dwukrotnie do próby samobójczej.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

19. Choroba Hiraty - rzadka przyczyna hipoglikemii

Paweł Komarnicki

Adam Maciejewski, Paweł Gut, Marek Ruchała

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

Epizody hipoglikemii mogą manifestować się szerokim spektrum objawów – od stosunkowo łagodnych (osłabienie, wzmożona potliwość, drażliwość, uczucie głodu) po zagrażające życiu (dezorientacja, drgawki, utrata przytomności). Hipoglikemia często występuje jako efekt uboczny leczenia przeciwcukrzycowego (np. insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika). W warunkach fizjologicznych może być również wynikiem głodzenia oraz nadmiernego wysiłku fizycznego. W rzadkich przypadkach hipoglikemia może być wywołana endogenną hiperinsulinemią. To złożone zaburzenie może towarzyszyć guzom hormonalnie czynnym (np. nowotwór neuroendokryny o charakterze insulinoma) lub wrodzonym bądź nabytym chorobom autoimmunologicznym, takim jak autoimmunologiczny zespół insulinowy (choroba Hiraty). Choroba Hiraty charakteryzuje się obecnością hipoglikemii na tle podwyższonego stężenia insuliny w obecności przeciwciał przeciwko insulinie, bez wcześniejszej ekspozycji na insulinę egzogenną i po wykluczeniu patologii w obrębie wysp trzustkowych. Przedstawiamy przypadek 58-letniego mężczyzny hospitalizowanego z powodu nawracających epizodów hipoglikemii, manifestujących się tachykardią, zawrotami głowy, kołataniem serca oraz nadmierną potliwością. Objawy ustępowały po spożyciu posiłków bogatych w węglowodany proste. Badania laboratoryjne wykazały znacznie podwyższone stężenie insuliny (>1000 uU/ml) i peptydu C (11ng/ml), jednak tomografia komputerowa jamy brzusznej nie wykazała zmian patologicznych. Na podstawie wywiadu, badań laboratoryjnych (w tym 72-godzinnej próby głodowej) i obrazowych wykluczono diagnozę insulinomy, egzogenną insulinoterapię oraz stosowanie leków hipoglikemizujących (np. pochodne sulfonilomocznika). Wysłano podejrzenie zespołu Hiraty i oznaczono przeciwciała przeciwko insulinie (IAA), równolegle wykonując ponowne oznaczenie poziomu insuliny z zastosowaniem precypitacji przy użyciu glikolu polietylenowego (PEG). W badaniach potwierdzono obecność IAA, a stężenie insuliny oznaczone metodą z PEG było istotnie niższe niż uzyskane wcześniej. Rozpoznano zespół Hiraty. Po zakończeniu diagnostyki pacjent został wypisany do domu z zaleceniem stosowania odpowiedniej diety. Wizyta kontrolna w poradni ambulatoryjnej po 6 miesiącach wykazała całkowite ustąpienie objawów. Nie stwierdzono obecności IAA i podwyższonego poziomu insuliny (21,8 uU/ml).

Ciekawe Przypadki Kliniczne

20. Zapalenie przysadki w przebiegu choroby IgG4-zależnej naśladujące makrogruczolaka – u pacjentki z niewydolnością osi nadnerczowej i tarczycowej

Karol Ciszek¹

Mari Minasyan¹, Anna Grochowska², Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Aleksandra Gilis-Januszevska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,

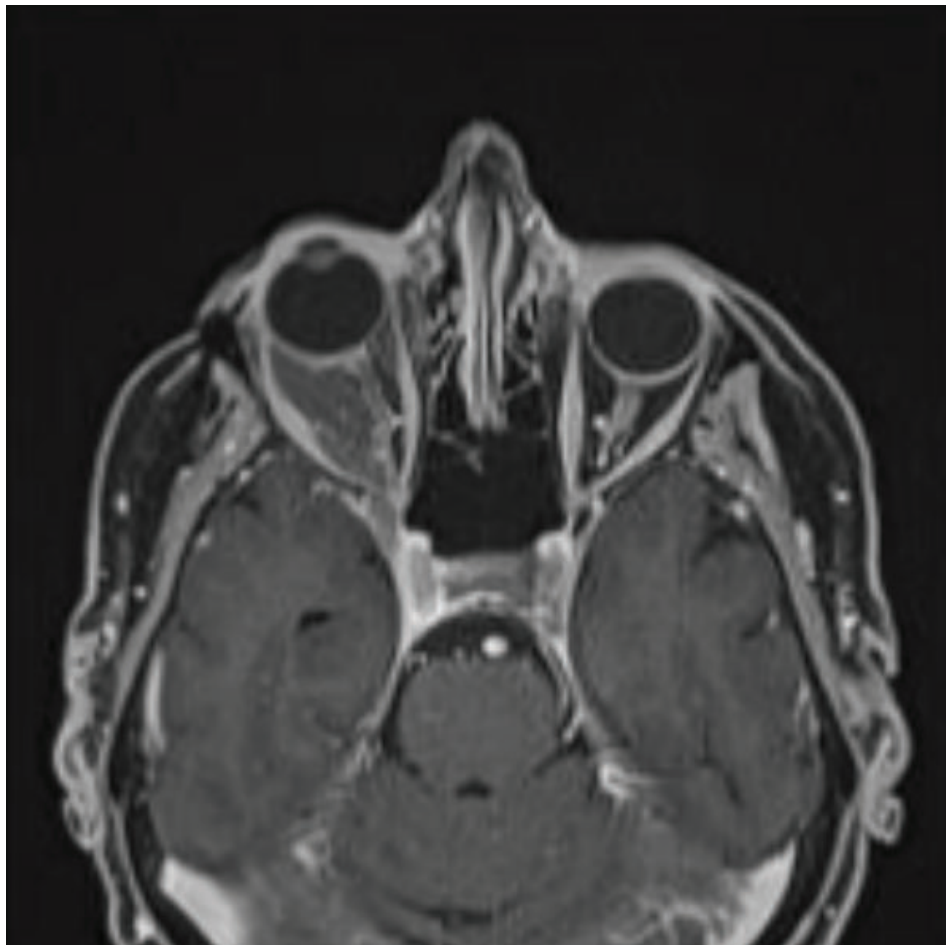
²Zakład Diagnostyki Obrazowej NSSU, Kraków

Wstęp. Zapalenie przysadki związane z chorobą IgG4-zależną (IgG4-RD) to rzadkie schorzenie autoimmunologiczne, które klinicznie i radiologicznie może naśladować guzy przysadki, prowadząc do diagnostycznych i terapeutycznych wyzwań. IgG4-RD to układowa przewlekła choroba nawrotowa charakteryzująca się zapalno-włókniejącymi naciekami w różnych tkankach i narządach, prowadzącymi do ich dysfunkcji. W prezentowanym przypadku opisujemy pacjentkę z chorobą IgG4-RD przebiegającą pod postacią guza oczodołu prawego oraz zapalenia przysadki, które w badaniach obrazowych przypominało makrogruczolaka i doprowadziło do niewydolności osi nadnerczowej oraz tarczycowej.

Opis przypadku. 64-letnia pacjentka zgłosiła się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z bólami głowy i karku, osłabieniem, wzmożoną potliwością, uderzeniami gorąca, wymiotami i biegunką od kilku dni poprzedzających przyjęcie. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracała ciężka hiponatremia na poziomie 110,6 mmol/l. W badaniu tomografii komputerowej głowy bez wzmocnienia kontrastowego nie uwidoczniło patologii. Pacjentka następnie została przekazana do oddziału chorób wewnętrznych oraz endokrynologii, gdzie w kolejnych badaniach ujawniono niski poziom kortyzolu na czczo (0,80 ug/dl), fT4 (4,9 pmol/l), ACTH przy dolnej granicy normy (9,31 pg/ml) oraz hiperprolaktynemię (50,71 ng/ml na czczo). W badaniu rezonansu magnetycznego z kontrastem ujawniono patologiczną masę tkankową o wymiarach 10x24x16 mm, z licznymi zwapnieniami, nieostro odgraniczoną od mięszu przysadki, zajmującą lewą część siodła urreckiego z całkowitym nacieczeniem lewej zatoki jamistej i nieznacznie pogrubiałym lejkiem przemieszczonym na stronę lewą. U pacjentki wprowadzono substytucję hormonalną z powodu niedomogi tarczycowej i nadnerczowej, wyrównano poziom natremii i w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu. Dwa lata później pacjentka zgłosiła się na oddział okulistyki z objawami łzawienia, pieczenia prawego oka, obrzęku oraz wytrzeszczu gałki ocznej. W badaniu MRI stwierdzono guza o wymiarach 24x27x35 mm prawego oczodołu wypełniającego znaczną część

przestrzeni wewnątrzstożkowej, przepychającą mięśnie okoruchowe z podejrzeniem ich nacieku. Pacjentkę skierowano na oddział laryngologii, gdzie została zakwalifikowana do zabiegu orbitotomii prawostronnej z pobraniem wycinka zmiany. Badanie histopatologiczne wykazało obecność tkanki włóknistej i ziarninowej oraz fragmentów gruczołu łzowego z obfitym, przewlekłym naciekiem zapalnym, w którym dominowały plazmocyty IgG+ z przewagą komórek IgG4+. W poszerzonej diagnostyce laboratoryjnej stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego oraz poziom IgG4 wynoszący 2,47 g/L (norma <2,01 g/L). Pacjentkę skierowano na oddział reumatologii i immunologii, gdzie potwierdzono rozpoznanie IgG4-RD i wdrożono leczenie pulsami sterydowymi oraz rytuksymabem, uzyskując dobrą odpowiedź kliniczną ze znaczną poprawą dolegliwości ocznych. Pomimo poprawy w zakresie zmian oczodołowych u pacjentki nadal utrzymuje się niedoczynność osi nadnerczowej oraz tarczycowej.

Wnioski Omówienie tego przypadku podkreśla znaczenie dokładnej diagnostyki różnicowej wśród pacjentów ze zmianami przysadki, szczególnie w kontekście chorób rzadkich, jak IgG4-RD.



Ciekawe Przypadki Kliniczne

21. Złośliwy guz chromochłonny nadnercza lewego u pacjenta z chorobą von Hippa-Lindaua - opis przypadku

Artur Kuchareczko^{1,2}

Agnieszka Walczyk^{1,2}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce,

²Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp. Guz chromochłonny (ang. pheochromocytoma) jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z komórek chromatofilnych rdzenia nadnerczy. Guzy te mogą być związane z zespołami rodzinnymi, jak zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2 (MEN2), nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1) czy choroba von Hippa-Lindaua (VHL). Guz chromochłonny jest najczęściej nowotworem łagodnym, guzy złośliwe występują rzadko (w około 10% przypadków), przy czym nie ma obecnie wiarygodnej metody, która pozwalałaby w sposób jednoznaczny ocenić charakter tych zmian.

Opis przypadku. W lutym 2007 r. do Kliniki Endokrynologii został przyjęty 44-letni pacjent po przebytych rok wcześniej 2-krotnym zawale przednio-bocznej ściany mięśnia sercowego, przebytych epizodach zatorowości płucnej, z wywiadem wieloletniego, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, z epizodami przełomów nadciśnieniowych z RR do około 210/110 mmHg. W toku diagnostyki uwidoczono w badaniu ultrasonograficznym zmianę ogniskową w rzucie nadnercza lewego. W wykonanej następnie tomografii komputerowej (TK) z kontrastem potwierdzono rozpoznanie guza nadnercza lewego o śr. 40 mm, ze wzmocnieniem kontrastowym od 42 j.H. do 74 j.H. W przeprowadzonej 24-godzinnej dobowej zbiórce moczu (DZM) stwierdzono wysokie stężenie metabolitów amin katecholowych (metanefryna w DZM: 6753,55 ug/24h przy normie do 341 ug/24h oraz normetanefryna w DZM: 3176,21 ug/24h przy normie do 440 ug/24h) – rozpoznano guza chromochłonnego. W lipcu 2007 r., po przygotowaniu farmakologicznym, pacjent przebył, bez powikłań, zabieg lewostronnej adrenalektomii. W kontrolnych badaniach potwierdzono skuteczność zastosowanego leczenia (w badaniu histopatologicznym guz chromochłonny – resekcja całkowita, prawidłowe wydalenie metoksykatecholamin w DZM, brak cech wznowy w badaniu TK). W wykonanych badaniach genetycznych stwierdzono z kolei mutację w eksonie 3 genu VHL – rozpoznano chorobę von Hippa-Lindaua. W kolejnych badaniach bez cech wznowy do listopada 2022 r. Wówczas stwierdzono podwyższone stężenie normetanefryny w DZM (1016 ug/24h), w MR jamy brzusznej

z kontrastem w łoży pooperacyjnej nadnercza lewego ujawniono zmianę o wym. 12x11x12 mm – podejrzenie wznowy. Pacjent reoperowany w czerwcu 2023 r. – w badaniu HP guz chromochłonny. W toku badań kontrolnych po reoperacji ponowne podejrzenie wznowy w TK, wykonano scyntygrafię z I-131-MIBG, która wykazała gromadzenie znacznika w łoży po operowanym guzie – podejrzenie wznowy. W listopadzie 2023r. zakwalifikowano pacjenta do leczenia I-131-MIBG (łącznie 4 kursy o aktywności 7400 Mbq) – w scyntyografiach poterapeutycznych, poza gromadzeniem radiofarmaceutyku we wznowie guza, podejrzenie ognisk przerzutowych do kości biodrowej lewej.

Wnioski. Brak pewnych metod pozwalających na jednoznaczną ocenę charakteru guza chromochłonnego sprawia, że pacjenci z tym rozpoznaniem powinni pozostawać w kontroli onkologicznej do końca życia, ponieważ wznowa choroby może wystąpić nawet wiele lat po skutecznym leczeniu operacyjnym.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

22. Współistnienie niskozróżnicowanego raka pęcherzykowego tarczycy wywodzącego się z wola jajnikowego z grasiczakiem – opis przypadku

Estera Mikina

Agnieszka Walczyk, Aldona Kowalska

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Klinika Endokrynologii, Kielce,

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Wstęp. Około 5% przypadków wola jajnikowego ulega transformacji nowotworowej do raka tarczycy, z czego 30% stanowi rak pęcherzykowy. Nowotwory grasicy stanowią od 0,2% do 1,5% wszystkich nowotworów złośliwych. W literaturze opisywano przypadki współistnienia grasiczaka z innymi nowotworami złośliwymi, w szczególności z gruczolakorakiem jelita grubego i rakiem tarczycy. Jednakże jednoczesne występowanie grasiczaka i raka tarczycy wywodzącego się z potworniaka jajnika jest rzadkie.

Opis przypadku. 34-letnia pacjentka została poddana operacji usunięcia lewego jajnika wraz z 10 cm torbielowatym guzem dnia 1 września 2021 r. W badaniu histopatologicznym opisano utkanie niskozróżnicowanego raka pęcherzykowego tarczycy wywodzącego się z wola jajnikowego będącego częścią potworniaka, z obecną angioinwazją. Był to guz o charakterze naciekającym z Ki67-50%. W toku dalszej diagnostyki wykonano badanie TK klatki piersiowej, które uwidocznilo zmiany przerzutowe w obu polach płucnych. Dnia 8 grudnia 2021 r. wykonano całkowite wycięcie tarczycy jako przygotowanie do terapii izotopowej. Wynik badania histopatologicznego: tarczyca o typowej budowie histologicznej. Pacjentka otrzymała leczenie izotopowe za pomocą ¹³¹I o aktywności 3700 MBq dnia 28 stycznia 2022 r. W scyntygrafii poterapeutycznej (SPECT/CT) opisano dość liczne zmiany przerzutowe do płuc, tylko część ognisk miało zdolność gromadzenia ¹³¹I. W dniu 7 kwietnia 2022 r. chora została poddana zabiegowi VATS z wycięciem z płuca prawego podejrzanego o charakter przerzutowy zmiany niewykazującej gromadzenia radiojodu. Wynik badania histopatologicznego potwierdził obecność przerzutu raka pęcherzykowego tarczycy. Następnie chora otrzymała 4 terapie za pomocą ¹³¹I każda po 3700 MBq w odstępie co 6 mies. W kolejnych scyntyografiach poterapeutycznych opisywano gromadzenie znacznika w rzucie obydwu pól płucnych (meta) ze stopniową regresją aż do braku gromadzenia znacznika w ostatnim badaniu, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia Tg (7,380; 0,444; 0,124; < 0,040; 0,047 ng/ml). W kontrolnym badaniu PET/CT z FDG z dnia 10 września 2024 r. stwierdzono w śródpiersiu przednim, w miejscu grasicy pojawienie się zmiany guzowatej ze wzmożoną aktywnością metaboliczną (ok. 25x21x38 mm/SUV max. 3,8). Obraz budzi

podejrzenie procesu rozrostowego. Dnia 2 kwietnia 2025 r. przeprowadzono resekcję guza śródpiersia o średnicy 65 mm. W badaniu histopatologicznym rozpoznano grasiczaka (Thymoma) B1. Zmiana została wycięta w granicach zdrowych tkanek pT1aNxMxR0. Obecnie chora pozostaje w obserwacji.

Wnioski. Zwiększona świadomość możliwego współistnienia innych nowotworów pierwotnych i grasiczaka może umożliwić wcześniejsze wykrycie zmiany i leczenie pacjentów. W różnicowaniu zmian przerzutowych raka tarczycy w płucach i śródpiersiu należy uwzględniać zmiany wywodzące się z grasicy.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

23. Niepełna tranzycja, pełny efekt? Czasowa terapia testosteronem u osoby niebinarnej AFAB

Jakub Gołacki

Joanna Malicka, Beata Matyjaszek-Matuszek

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

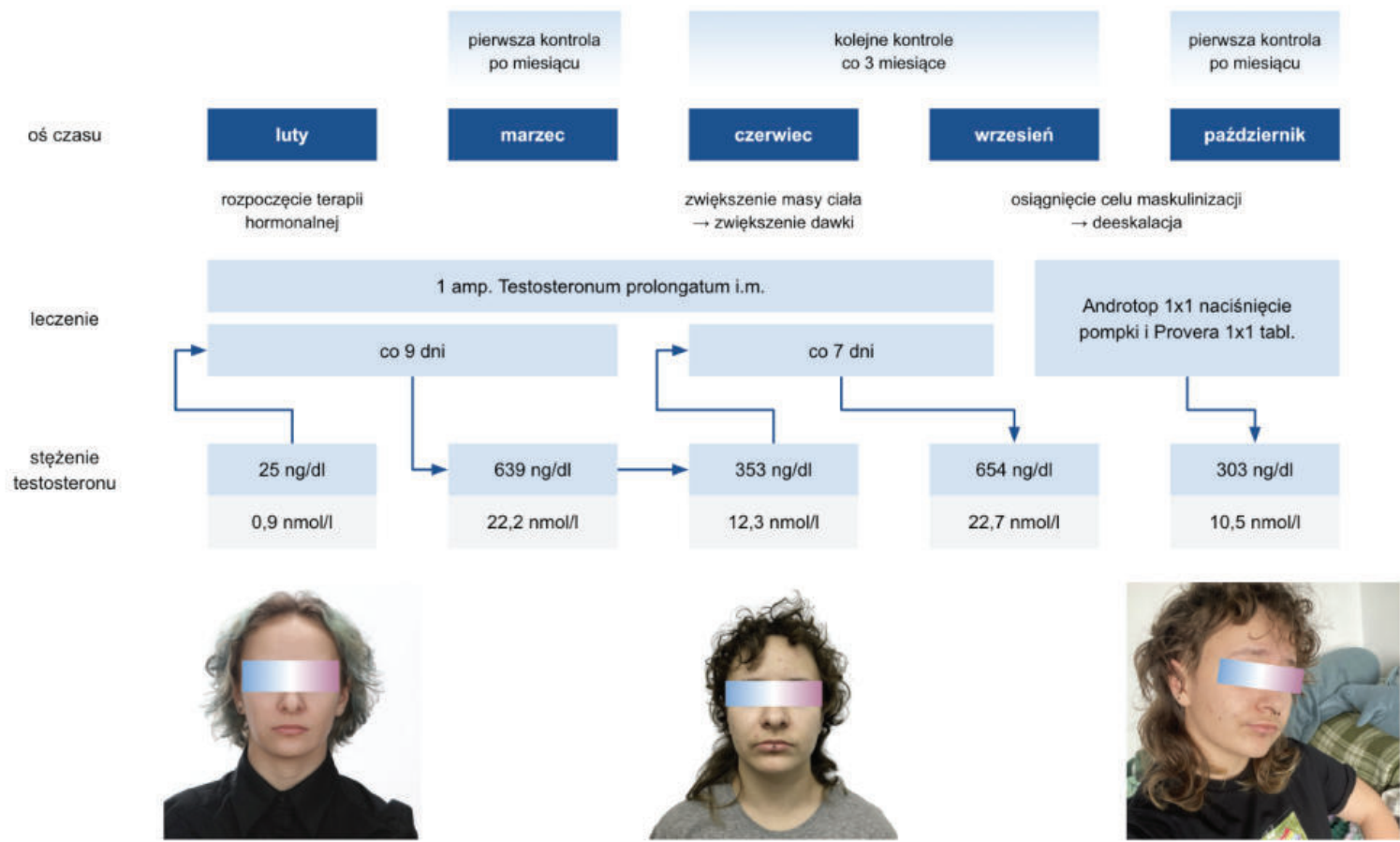
Wstęp. Choć tranzycja hormonalna u osób transpłciowych o płci żeńskiej przypisanej przy urodzeniu (AFAB, assigned female at birth) najczęściej polega na pełnodawkowej terapii testosteronem celem uzyskania stężenia tego hormonu jak u cisplciowych mężczyzn, osoby niebinarne mogą mieć indywidualne potrzeby, które wykraczają poza standardowe protokoły leczenia hormonalnego. Jedną z takich potrzeb jest czasowe stosowanie pełnych dawek testosteronu w celu osiągnięcia konkretnego efektu – jak obniżenie brzmienia głosu – bez dążenia do pełnej maskulinizacji.

Cel. Przedstawienie przypadku osoby niebinarnej AFAB, która zdecydowała się na czasową terapię testosteronem w celu obniżenia brzmienia głosu, a następnie kontynuowała leczenie w formie mikrodawkowania, aby utrzymać wybrane efekty fizyczne.

Opis przypadku. Osoba pacjencka z dysforią płciową zgłosiła się do poradni endokrynologicznej po diagnostyce psychologiczno-seksuologicznej z prośbą o rozpoczęcie terapii testosteronem w pełnej dawce (1 ampułka enantanu testosteronu co 7–9 dni) z wiodącym celem obniżenia brzmienia głosu. Pożądany efekt osiągnięto po ok. pół roku. Następnie leczenie zmodyfikowano do mikrodawkowania (1 pompka testosteronu przezskórnego w żelu dziennie), co pozwoliło utrzymać pożądane zmiany w sylwetce bez dalszej maskulinizacji. Celem wstrzymania menstruacji dołączono doustnie medroksyprogesteron. Terapia doprowadziła do poprawy nastroju, funkcjonowania społecznego oraz umożliwiła odstawienie leków przeciwlękowych. Wyniki: Czasowe stosowanie testosteronu pozwoliło na osiągnięcie konkretnego celu terapeutycznego – obniżenia tonu głosu – co znacząco zmniejszyło dysfориę płciową. Mikrodawkowanie pozwoliło na utrzymanie pożądanych efektów fizycznych, takich jak zmiany sylwetki, bez indukcji dalszych cech maskulinizacji, których osoba pacjencka chciała uniknąć.

Wnioski. Przypadek ten podkreśla potrzebę indywidualizacji terapii hormonalnej u osób niebinarnych

oraz konieczność uwzględniania ich zróżnicowanych celów i oczekiwań w planowaniu leczenia. Choć brakuje formalnych wytycznych dotyczących takiej praktyki klinicznej, w literaturze opisywane są podobne przypadki, co wskazuje na rosnącą potrzebę elastycznego podejścia i dostosowania standardów opieki medycznej do tożsamości płciowych niewpisujących się w model binarny.



Ciekawe Przypadki Kliniczne

24. Hiponatremia jako wyzwanie endokrynologiczne w opiece onkologicznej. Przykłady z praktyki klinicznej

Joanna Januszkiewicz-Caulier

Marek Dedecjus

Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Narodowego Instytutu Onkologii (NIO-PIB),
Warszawa

Wstęp. Hiponatremia u pacjentów onkologicznych jest niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie. Najczęściej spowodowana jest biegunkami i wymiotami towarzyszącymi chemio- lub radioterapii. Przyczyną hiponatremii mogą być też endokrynopatie: zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH) w raku płuca, niedoczynność kory nadnerczy i/lub hipotyreoza w trakcie leczenia systemowego oraz odróżnicowanie do raków neuroendokrynnych (np. raka prostaty). Właściwa diagnoza przyczyn hiponatremii jest kluczowa dla poprawy stanu pacjenta i umożliwienia kontynuacji leczenia przyczynowego.

Opis przypadku. Przedstawiamy kilka przypadków pacjentów z hiponatremią konsultowanych w KEOiMN NIO. 52-letni pacjent z incydentaloma nadnercza w trakcie diagnostyki w kierunku chłoniaka, z hiponatremią (116-177 mmol/l) nasilającą się mimo podawania dużych dawek 10%NaCl i.v. W badaniu TK limfadenopatia szyjna i śródpiersiowa, w cytometrii przepływowej z węzła szyjnego: przerzut raka neuroendokrynnego. Wykluczono hipokortyzolemię i niedoczynność tarczycy. Osmolalność surowicy 243 mosm/kg, osmolalność moczu 278 mOsm/kg. Wysunięto podejrzenie SIADH, zastosowano restrykcję płynową, z poprawą. W diagnostyce pogłębionej – podejrzenie raka niedrobnokomórkowego płuc, wdrożono chemioterapię. Obserwowano ustępowanie hiponatremii w trakcie leczenia przyczynowego. 44-letnia pacjentka w trakcie chemioimmunoterapii przedoperacyjnej z powodu TNBC piersi lewej cT3N2M0 przyjęta w trybie nagłym. W badaniach laboratoryjnych neutropenia G2, niedokrwistość G3, małopłytkowość G3, hiponatremia 115 mmol/l. Stosowano szerokospektralną antybiotykoterapię, leki p/grzybicze, płynoterapię, przetoczono KKCz. Z uwagi na utrzymującą się hiponatremię zlecono diagnostykę w kierunku zaburzeń hormonalnych: kortyzol 0,14 ug/dl ACTH 2,4 pg/ml. Rozpoznano wtórną niedoczynność kory nadnerczy, niezwłocznie wdrożono glikokortykosteroidy, uzyskując ustąpienie zaburzeń. 72-letni pacjent z uogólnionym rakiem stercza, progresją w badaniach obrazowych, podejrzeniem odróżnicowania neuroendokrynnego (nowe zmiany przerzutowe przy utrzymującym się niskim

stężeniu PSA) został przyjęty w trybie pilnym w z powodu objawowej hiponatremii G3. W oznaczeniach laboratoryjnych ACTH 100,8 pg/ml, kortyzol 9,85 ug/dL, chromogranina 3282,0 ng/ml, NSE 256,00 ng/ml. Obraz kliniczny sugeruje możliwość SIADH lub ektopię ACTH. Pomimo suplementacji sodu i ograniczenia podaży płynów brak poprawy. Wdrożono gliko- i mineralokortykosteroïdy, uzyskując poprawę natremii. W biopsji przerzutu w wątrobie – rak neuroendokrynnny (SF+, Ki67 95%) mogący odpowiadać przerzutowi transformującego raka prostaty. Dalsza poprawa natremii w trakcie chemioterapii drugiej linii.

Wnioski. Endokrynopatie mogą być przyczyną hiponatremii u pacjentów onkologicznych. Zapobieganie oraz adekwatne leczenie hiponatremii pomagają w osiągnięciu lepszych wyników terapii przeciwnowotworowej i wydłużeniu czasu przeżycia pacjenta.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

25. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc u pacjentki z akromegalią jako wyzwanie terapeutyczne – opis przypadku

Martyna Kępka

Joanna Malicka, Beata Matyjaszek-Matuszek

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

Wstęp. Pierwotna niedoczynność przytarczyc to stan chorobowy przebiegający z hipokalcemią i hiperfosfatemią, spowodowany pierwotnym niedoborem/ brakiem parathormonu (PTH) lub wydzielaniem PTH nieczynnego biologicznie. Około 75% przypadków u dorosłych to niedoczynność po zabiegach operacyjnych tarczycy, przytarczyc i innych w okolicy szyi, jak również po radioterapii. Częstość trwałej niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy szacowana jest na 0,9–15%. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami leczenie obejmuje doustną suplementację wapniem oraz aktywną formą witaminy D, jak również preparatem cholekalcyferolu. Potencjalnymi wskazaniami do leczenia z zastosowaniem preparatu parathormonu mogą być m.in. niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy (z powodu współchorobowości, stosowanych leków, zaburzeń wchłaniania), konieczność stosowania dużych dawek wapnia/ witaminy D, powikłania nerkowe, a także obniżona jakość życia.

Cel. Przedstawienie trudności terapeutycznych u 60-letniej pacjentki z aktywną akromegalią w przebiegu mikrogruczolaka przysadki, u której rozpoznano pooperacyjną niedoczynność przytarczyc z przewlekłą, ciężką hipokalcemią, oporną na standardowe leczenie.

Opis przypadku. Pacjentka trzykrotnie przebyła strumektomię z powodu odrostowego wola guzowatego (1993, 2001, 2003 r.). Ponadto od 2007 r. była wielokrotnie hospitalizowana z powodu typowych objawów akromegalii, a w 2014 r. została zakwalifikowana do leczenia analogiem somatostatyny pierwszej generacji. Z uwagi na obserwowaną hipokalcemię, którą wiązano z zaburzeniami wchłaniania wtórnymi do leczenia lanreotydem, czasowo przerwano terapię tym preparatem. Jednakże, w związku z obawą przed powikłaniami kolejnego zabiegu i odmową zgody na operację gruczolaka przysadki, od 2019 r. pacjentka otrzymuje lanreotyd w dawce 120 mg co 28 dni, a stężenie IGF-1 potwierdza dobrą kontrolę akromegalii. W 2015 r. przeprowadzono zabieg wszczepienia homogenatu komórek przytarczyc, jednak bez istotnej poprawy wyrównania gospodarki wapniowo-fosforanowej. Kontynuowano terapię doustnymi

preparatami wapnia, alfakalcydolu i cholekalcyferolu w dużych dawkach, stosowano hydrochlorotiazyd, a od 2019 r. również dożylną podaż wapnia przez zaimplantowany port naczyniowy w ramach wizyt w poradni POZ lub w SOR (średnio 1x w tyg.), z powodu epizodów tężyczki. Z tego względu podjęto próbę kwalifikacji chorej do leczenia substytucyjnego z zastosowaniem palopegteryparatydu.

Wnioski. Przewlekła, czyli utrzymująca się powyżej 12 miesięcy, niedoczynność przytarczyc, będąca powikłaniem operacji tarczycy (szczególnie kilkukrotnych), może wiązać się z wystąpieniem ciężkich powikłań oraz w sposób istotny obniża jakość życia pacjentów. W przypadku braku skuteczności terapii konwencjonalnej alternatywą może być zastosowanie palopegteryparatydu. Współistnienie innych chorób dodatkowo utrudnia proces leczenia i może powodować obawę chorych przed poddaniem się innym zabiegom chirurgicznym.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

26. Współwystępowanie autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 1 z mnogimi nowotworami neuroendokrynnymi żołądka - opis przypadku

Aldona Janoska¹

Maria Stelmachowska-Banaś², Magdalena Kochman²

¹Klinika Endokrynologii, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, Warszawa, Polska,

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański Warszawa, Polska

Autoimmunologiczna niedoczynność wielogruzołowa typu 1 (APS-1) to rzadko występująca choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie powodowana mutacją w genie AIRE. Klasyczna triada objawów to: autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc (AIH), pierwotna niedoczynność kory nadnerczy oraz przewlekła kandydoza skóry i/lub śluzówek. W APS-1 mogą występować także inne choroby autoimmunizacyjne, w tym zanikowe autoimmunizacyjne zapalenie żołądka, oraz z powodu wtórnych zaburzeń odporności, częściej występują nowotwory złośliwe (około 15%). Przedstawiamy opis przypadku 40-letniej pacjentki z zespołem APS-1 o nasilonej manifestacji klinicznej pod postacią AIH, niedoczynności przysadki z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu, pierwotnej niedoczynności jajników, pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, choroby Hashimoto, zanikowego zapalenia żołądka, a także z przewlekłą chorobą nerek w stadium G2/G3A i wysokimi stężeniami przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego – anty-GAD. Dodatkowo u pacjentki występują liczne powikłania poszczególnych chorób, w tym AIH – nefrokalcynoza i zwapnienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka – metaplasja jelitowa i mnogie NET G1 oraz NET G2 żołądka. Pacjentka zakwalifikowana została do leczenia palopegteryparatydem. Na przykładzie tego przypadku omawiamy problem monitorowania i leczenia chorych z APS-1. Wczesne występowanie poszczególnych składowych zespołu sprzyja pojawieniu się powikłań, zaś współwystępowanie zaburzeń wchłaniania czy niewydolności nerek utrudnia leczenie. Dlatego u pacjentów z APS-1 konieczna jest indywidualizacja leczenia poszczególnych jego składowych.

Ciekawe Przypadki Kliniczne

27. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz magnezowej u pacjenta po przeszczepieniu nerki, operowanego z powodu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc – opis przypadku

Kaszewska-Perka Dominika¹

Kinga Krawczyk-Rusiecka^{1,2}, Łukasz Krotowski¹, Andrzej Lewiński^{†1,3}, Arkadiusz Zygmunt^{1,2}

¹ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,

² Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

³ Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zespół głodnych kości (HBS - hungry bone syndrome) jest stanem umiarkowanej lub ciężkiej przedłużającej się hipokalcemii, rozwijającej się najczęściej po paratyreoidektomii (stężenie wapnia < 2,1 mmol/l, utrzymujące się dłużej niż 4 dni po operacji). W wyniku nagłego spadku stężenia parathormonu (PTH) dochodzi do zmniejszenia aktywności osteoklastów oraz nasilenia aktywności osteoblastów, co prowadzi do szybkiego i znacznego wychwytu wapnia, ale także fosforu i magnezu z krwi przez kości. Zespół głodnych kości wymaga różnicowania z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, której istotą jest obniżone lub nieadekwatnie niskie stężenie PTH przy współistniejącej hipokalcemii. Celem pracy było omówienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych zespołu głodnych kości oraz pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc u 56-letniego pacjenta operowanego z powodu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc. Chory był leczony nerkozastępczo od grudnia 2011 r. W maju 2023 r. przeszedł zabieg przeszczepienia nerki. W styczniu 2024 r. u pacjenta nadal utrzymywały się cechy trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc: PTH 328 pg/ml (N: 15–65), wapń całkowity 3,06 mmol/l (N: 2,2–2,65), z cechami obniżonej gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym. Na podstawie obrazu klinicznego zdecydowano o paratyreoidektomii. W maju 2024 r. wycięto cztery przytarczycy z jednoczesną autotransplantacją przytarczycy dolnej prawej do lewego przedramienia. Po operacji obserwowano ciężką przedłużającą się hipokalcemię i hipomagnezemię z tendencją do normofosfatemii, przy obniżonym stężeniu PTH. Najniższe odnotowane stężenie wapnia całkowitego 1,39 mmol/l (N: 2,2–2,65), magnezu 0,44 mmol/l (N: 0,77–1,03), fosforu nieorganicznego 0,86 mmol/l (N: 0,81–1,45), PTH < 1,0 pg/ml (N: 12–88). Chory był w tym czasie wielokrotnie hospitalizowany, wymagał suplementacji dużych dawek preparatów wapnia oraz magnezu podawanych doustnie i dożylnie oraz stosowania aktywnych metabolitów witaminy D. W listopadzie 2024 r. pacjent przyjmował 4 g/dobę węglanu wapnia, 1 µg/dobę kalcytriolu i 1289 mg jonów

magnezu/ dobę w postaci węglanu, chlorku i wodorooasparaginianu magnezu, a pomimo tego nadal obserwowano tendencję spadkową stężenia elektrolitów. Obecnie (kwiecień 2025 r.) chory przyjmuje 1 g/dobę węglanu wapnia, 1 µg/dobę kalcytriolu, 1000 IU/dobę cholekalcyferolu i nadal relatywnie duże dawki preparatów magnezu. W wyniku leczenia osiągnięto normokalcemię, normofosfatemię, jednak wciąż występuje tendencja do hipomagnezemii. Stężenie PTH < 10 pg/ml. Prezentowany przypadek stanowi przykład ciężkich zaburzeń elektrolitowych będących następstwem jednoczesnego występowania zespołu głodnych kości i pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc u chorego po paratyreoidektomii.

Π

VARIA



Varia

1. Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy u pacjenta z obustronnym chłoniakiem nadnerczy i naciekiem OUN (Chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony [DLBCL NOS]) – opis przypadku

Agnieszka Janiec

Elżbieta Andrysiak-Mamos, Aleksandra Myszka, Elżbieta Sowińska-Przepiera, Anhelli Syrenicz

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin

Wstęp. Chłoniak nadnerczy to rzadkie schorzenie, które może występować w jednej z dwóch postaci: jako pierwotny chłoniak nadnerczy lub wtórnie do chłoniaka układowego. Najczęściej dotyczy węzłów chłonnych, natomiast może występować w innych narządach, a objawy kliniczne zależą od lokalizacji choroby.

Opis przypadku. Przedstawiamy przypadek pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy w przebiegu chłoniaka układowego. 69-letni pacjent został przekazany z oddziału szpitala rejonowego do Kliniki Endokrynologii z powodu niedoczynności kory nadnerczy o niejasnej etiologii. Od 2 miesięcy skarżył się na osłabienie siły mięśniowej, brak apetytu, nudności, wymioty, spadek masy ciała o ok. 20 kg, hipotensję z omdleniami. W badaniach stwierdzono podwyższone stężenie ACTH przy niskim stężeniu kortyzolu, hiponatremię i hiperkaliemię. Włączono hydrokortyzon oraz fludrokortyzon w dawkach substytucyjnych. Oznaczono przeciwciała przeciwko korze nadnerczy – wynik ujemny. Przy przyjęciu do Kliniki Endokrynologii stwierdzano: cisawe zabarwienie skóry, linii papilarnych, spowolnienie psychoruchowe, kacheksję. W badaniach biochemicznych: łagodna niedokrwistość normocytarna, przyspieszone OB, nieznacznie podwyższone stężenie CRP, wysokie stężenie ACTH przy stężeniu kortyzolu przy dolnej granicy normy. Wykluczono gruźlicę oraz choroby metaboliczne. MR jamy brzusznej wykazało oba nadnercza o guzkowo pogrubiłych zarysach. Pomimo włączenia leczenia substytucyjnego GKS i fludrokortyzonem u pacjenta nie obserwowano poprawy, a wręcz stopniowe pogarszanie się stanu ogólnego i psychicznego. W MR mózgowia opisano w obrębie struktur głębokich obszar silnego wzmocnienia kontrastowego 16x16x14 mm o niejednorodnym sygnale. Głowa jądra ogoniastego, torebka wewnętrzna i zewnętrzna wykazywały cechy obrzęku. W różnicowaniu brano pod uwagę zmiany zapalne oraz nowotworowe. Wykluczono autoimmunologiczne zapalenie mózgu oraz neuroinfekcję. Wsunięto podejrzenie pierwotnego lub wtórnego procesu rozrostowego OUN. Z uwagi na obciążenia internistyczne

chorego zdyskwalifikowano z biopsji neuronawigacyjnej. W trakcie hospitalizacji doszło do infekcji SARS-Cov-2 powikłanej zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową, która była przyczyną zgonu pacjenta. Badanie hist-pat sekcyjne wykazało: chłoniak B komórkowy z polimorficznych limfocytów B średniej wielkości o immunofenotypie: CD 20 +, bcl2 +, ki67 + w 80 % komórek, chłoniak DLBCL NOS, zajmujący węzły chłonne okołotchawicze oraz narządy pozawęzłowe: jądra podstawy mózgu, mózdzek, wątrobę, oba nadnercza i także szpik kostny.

Wnioski. Brak wyraźnej poprawy klinicznej po włączeniu leczenia substytucyjnego powinien skutkować przeprowadzeniem szerokiej diagnostyki w kierunku chorób rozrostowych. Analiza przypadku może poprawić zrozumienie obrazu i przebiegu DLBC NOS w nadnerczach, jak i stanowić podstawę do przeglądu systematycznego celem poprawy diagnostyki i leczenia tych chorych.

Varia

2. Analiza metabolizmu tryptofanu u pacjentów z zespołem rakowiaka – rola szlaku kinureninowego w odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny

Anna Kurzyńska¹

Agnieszka Stefańska², Magdalena Kolasa², Anna Rudzińska³, Ewelina Rzepka¹,
Karolina Morawiec-Sławek¹, Anna Sowa-Staszczak¹, Marta Opalińska¹, Beata Bytrowska⁴,
Wirginia Krzyściak⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Anna Skalniak⁵

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej, Medycyny Nuklearnej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków,

³Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁴Wydział Farmacji, Zakład Diagnostyki Medycznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

⁵Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekiem (CDT-CARD), Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wstęp. Zespół rakowiaka (ZR) jest najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną nowotworów neuroendokrynnych, wynikający głównie z nadmiernego wydzielania serotoniny i innych amin biogennych. Do typowej manifestacji klinicznej należą napadowe zaczerwienienie skóry (flush) i biegunka. W przebiegu ZR mogą również występować zaburzenia psychiczne, co tłumaczy się zaburzeniami metabolizmu tryptofanu – aminokwasu wykorzystywanego w syntezie serotoniny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Dodatkowo tryptofan jest także wykorzystywany przez bakterie mikrobiomu przewodu pokarmowego, który może ulegać silnym zmianom na skutek licznych biegunek w przebiegu ZR. Choć analogi somatostatyny stanowią podstawę terapii ZR, część pacjentów nie osiąga zadowalającej kontroli objawów.

Cel badania. Przeprowadzono analizę różnych szlaków metabolicznych tryptofanu zachodzących w organizmie pacjentów – zarówno w tkankach ludzkich, jak i związanych z mikrobiomem, w celu znalezienia zależności między metabolizmem tryptofanu u pacjentów z ZR a odpowiedzią tych pacjentów na leczenie farmakologiczne długo działającymi analogami somatostatyny (SSA).

Materiały i metody. Do badania włączono 39 pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu

pokarmowego (głównie jelita cienkiego), leczonych długo działającymi SSA (stabilna dawka przez ≥ 3 miesiące). Pacjentów podzielono na trzy grupy: (1) bez ZR (kontrola, $n=17$), (2) z dobrze kontrolowanym ZR ($n=17$), (3) z niekontrolowanym ZR (definiowanym jako >4 luźne stolce dziennie przez ≥ 3 dni w tygodniu; $n=5$). Od wszystkich pacjentów po miesięcznej kontroli dietetycznej pobrano próbki śliny i surowicy, w których oceniono stężenia metabolitów szlaków serotoninowego, kinureninowego i indolowego za pomocą ultrasprawniej chromatografii cieczowej UPLC. Wyniki zanalizowano za pomocą programu Statistica v13. Wyniki. Nie stwierdzono istotnych różnic w metabolizmie tryptofanu między grupą kontrolną a pacjentami z ZR. Stwierdzono jednak istotną różnicę w szlaku kinureninowym między pacjentami z ZR dobrze kontrolowanym za pomocą leczenia SSA a pacjentami z niekontrolowanym ZR. Wartości średnie dla kinureniny wynosiły 6,1720 ng/ml ($\pm 0,6521$) dla grupy z brakiem kontroli choroby i 4,9776 ng/ml ($\pm 1,0185$) dla grupy kontrolowanej, $p=0,0234$. Wyniki potwierdzono za pomocą regresji krokowej, aby uniknąć kumulowania błędów statystycznego spowodowanego wielokrotnymi porównaniami.

Wnioski. W przypadku potwierdzenia przedstawionych obserwacji na większej liczbie pacjentów w przyszłości możliwe będzie zaplanowanie badania prospektywnego mogącego wyłonić markery szacujące skuteczność leczenia pacjentów z ZR, szczególnie w kontekście kontroli objawów w trakcie terapii analogami somatostatyny.

Varia

3. Czwarta dekada badań densytometrycznych w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Diana Jędrzejuk

Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Andrzej Milewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

Badanie densytometryczne to pomiar gęstości mineralnej kości wykonywany początkowo z użyciem promieniowania pojedynczej lub podwójnej wiązki fotonów (SPA, DPA, metoda izotopowa) lub z użyciem jednej wiązki promieniowania X (SXA), a obecnie najczęściej z użyciem dwóch wiązek X o różnych energiach (DXA). Badania te są podstawowym narzędziem diagnostycznym w przypadku osteoporozy. Do badań przesiewowych w kierunku zaburzonej architektury kości używano też fal ultradźwiękowych. Historia densytometrii w Klinice Endokrynologii we Wrocławiu zaczęła się na początku lat 90. XX wieku. Pierwotnie badania gęstości kości wykonywane były na wynajmowanych densytometrach kości obwodowych stosujących metodę SXA (przedramię) oraz metodę ultradźwiękową (kość piętowa, paliczki dłoni). W 1996 r. Ministerstwo Zdrowia zaakceptowało projekt, którego celem było wyposażenie sanatoriów i ośrodków akademickich w densytometrię przesiewową (kość piętowa) oraz stacjonarne do badań całego ciała (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, szyjka kości udowej, kości przedramienia, metoda DXA). W ramach grantu współrealizowanego przez Klinikę Endokrynologii Akademii Medycznej we Wrocławiu prowadzono szeroko zakrojone badania densytometryczne oraz profilaktykę i terapię w przypadku rozpoznania niskiej masy kostnej i osteoporozy. Pacjentka z rozpoznaną w sanatorium chorobą mogła liczyć na opiekę, monitorowanie i dalsze leczenie osteoporozy bliżej miejsca zamieszkania, w ośrodkach referencyjnych Akademii Medycznych. Przy Klinice Endokrynologii we Wrocławiu powstało wtedy Regionalne Centrum Menopauzy i Osteoporozy, które kompleksowo diagnozowało i leczyło kobiety w okresie okołomenopauzalnym. Od tego czasu densytometrię w Klinice Endokrynologii we Wrocławiu służyły i służą zarówno badaniu pacjentów klinik i poradni Szpitala Klinicznego, jak i całego makroregionu. Celem badań jest diagnostyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej, nie tylko wynikającej z przyczyn endokrynologicznych. Na densytometriach opierały się prace statutowe oraz granty w ramach Uczelni i we współpracy z innymi ośrodkami akademickimi Wrocławia i całej Polski. Powstawały prace magisterskie, doktoraty i habilitacje. Z czasem publikacje Kliniki zawierały nie tylko wyniki z densytometrii kości, ale i wartość TBS (beleczkowanie kości), co poszerzyło ocenę zagrożenia złamaniami, oraz dane dotyczące

składu ciała (otyłość / sarkopenia). Posiadanie programu do badania małych zwierząt umożliwiło powstanie prac dotyczących gęstości kości zwierząt laboratoryjnych narażonych na działanie leków. Klinika Endokrynologii brała udział m.in. w polskim, wieloośrodkowym badaniu populacyjnym dotyczącym osteoporozy (EPOLOS) i w badaniu „Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce” (POLSENIOR). Podczas prezentacji przedstawione zostaną najważniejsze wnioski z publikacji zawierających wyniki badań densytometrycznych uzyskanych w Pracowni Densytometrycznej Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych.

Varia

4. Czy dr ChatGPT lub dr Gemini mogliby stać się polskimi endokrynologami?

Szymon Suwała

Roman Junik

Katedra Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Toruń

Wstęp. ChatGPT to zaawansowany chatbot oparty na mechanizmie Large Language Model, zdolny w czasie rzeczywistym odpowiadać na pytania zadane przez użytkownika. Dotychczasowe doświadczenia z ChatGPT potwierdzają jego skuteczności w zakresie komunikacji, obsługi konsumentckiej, marketingu czy pewnych umiejętności edukacyjnych – czy jednak mógłby w jakikolwiek sposób realizować zadania lekarskie, zwłaszcza w tak wyspecjalizowanej dziedzinie jak endokrynologia? W Polsce przed uzyskaniem dyplomu specjalisty lekarze muszą zdać Państwowy Egzamin Specjalizacyjny - czy do tego samego zdolny byłby potencjalny dr ChatGPT (oraz podobne chatboty, np. Gemini)?

Materiał i metody. Celem tego badania było określenie, jak dobrze chatboty ChatGPT i Gemini poradziłyby sobie z zadaniami egzaminacyjnymi z Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego z zakresu endokrynologii. Dostępne zadania egzaminacyjne z realizowanych w przeszłości sesji z lat 2015–2025 przedstawiono chatbotom ChatGPT i Gemini (w różnych wersjach modeli językowych), a uzyskane przez autorów odpowiedzi porównano z oficjalnym kluczem odpowiedzi, sprawdzając wszelkie zmiany wynikające z postępu wiedzy medycznej. Na potrzeby dalszej analizy pytania podzielono również na kwintyle na podstawie długości oraz oficjalnie wyliczonych parametrów statystycznych oceniających trudność zadań. Uzyskane dane statystyczne porównano również z danymi dotyczącymi realnie zdających lekarzy.

Wyniki. W zależności od zastosowanego modelu językowego i konkretnej sesji egzaminacyjnej ChatGPT odpowiadał prawidłowo na 43,5–81,0% pytań, podczas gdy Gemini na 46,8–80,0% pytań. Oznacza to, że w części przypadków chatboty były zdolne uzyskać pozytywny wynik egzaminu. Oba chatboty lepiej radziły sobie z pytaniami krótszymi oraz łatwiejszymi. Chatboty w wersjach bardziej podstawowych (głównie bezpłatnych) radziły sobie z zadaniami w sposób analogiczny lub nieco gorszy od lekarzy, jednak przy zastosowaniu bardziej zaawansowanych silników językowych tendencja ta się odwracała. Pełne wyniki i ich analiza zostaną przedstawione podczas XXIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Gdańsku.

Varia

5. Pozatarczycowa lokalizacja ogniska pierwotnego zróżnicowanego raka tarczycy – wyzwania i rozwiązania

Magdalena Kwapisz¹

Jacek Gałczyński¹, Elwira Bakuła-Zalewska², Piotr Góralski¹, Marek Dedecjus¹

¹Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy

Wstęp. Wole jajnikowe (struma owari) stanowi rzadką postać potworniaka jajnika, której może towarzyszyć rozwój komórek nowotworowych tarczycy. Przez nieprzewidywalny przebieg, duże ryzyko nawrotowości i powstania przerzutów oraz brak ustalonych wytycznych postępowania rak tarczycy o punkcie wyjścia z wola jajnikowego stanowi wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Cel. Przedstawienie strategii postępowania w raku tarczycy w wolu jajnikowym w oparciu o doświadczenie ośrodka o trzecim stopniu referencyjności.

Metody. Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę danych pacjentek z rozpoznaniem raka tarczycy w wolu jajnikowym, zakwalifikowanych do dalszego leczenia w Oddziale Chirurgii Endokrynologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2018–2023, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu klinicznego i strategii terapeutycznych.

Wyniki. U 7 kobiet (w wieku 28–69 lat) poddanych operacji usunięcia jajnika z powodu guza badanie histopatologiczne potwierdziło obecność utkania raka tarczycy rozwijającego się w potworniaku. Pacjentki zostały zakwalifikowane do całkowitej tyreoidektomii, a następnie leczenia radiojodem. W czterech preparatach badanie histopatologiczne potwierdziło obecność mikroraka brodawkowego w tarczycy. U 2 pacjentek stwierdzono obecność przerzutów odległych (do kręgosłupa oraz węzłów chłonnych okołonerkowych). U 2 kobiet nie wykryto obecności innych ognisk raka tarczycy.

Wnioski. Agresywność leczenia przypadkowo rozpoznanych raków tarczycy w wolu jajnikowym wciąż jest przedmiotem dyskusji, a decyzje należy podejmować indywidualnie dla każdego przypadku. Nasze

doświadczenie podkreśla konieczność leczenia uzupełniającego – całkowitej tyreoidektomii z następczą terapią jodem radioaktywnym, niezależnie od wieku i płodności pacjentki, nawet w przypadku braku podejrzeń o zmiany w tarczycy. Należy zawsze brać pod uwagę wysokie ryzyko przerzutów odległych i możliwość współistnienia ukrytych zmian nowotworowych.

Varia

6. Badanie wpływu hormonu wzrostu zawartego w modelowym płynie prezerwacyjnym na ochronę izolowanych nerek świń przeznaczonych do transplantacji

Aneta Ostróżka-Cieślik¹

Barbara Dolińska¹, Florian Ryszka²

¹Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice,

²Farmaceutyczny Zakład Naukowo-Produkcyjny „Biochefa”, Sosnowiec

Wstęp. Płyny prezerwacyjne to specjalistyczne wyroby medyczne stosowane do przechowywania narządów przeznaczonych do przeszczepu. Ich głównym zadaniem jest podtrzymanie funkcji życiowych przeszczepu, minimalizowanie uszkodzeń powstających podczas transplantacji oraz wspieranie procesów regeneracyjnych. Celem naszych badań była ocena wpływu somatotropiny (STH), dodanej do modelowego płynu Biolasol, na funkcje życiowe izolowanych nerek świń. Somatotropina wykazuje potencjalne właściwości ochronne względem nerek – udowodniono, że uczestniczy w procesach naprawczych, stymuluje syntezę kwasów nukleinowych oraz pośrednio wpływa na wzrost narządu.

Materiał i metody. Badania pilotażowe przeprowadzono na modelu izolowanych nerek świń rasy wielkiej białej polskiej, za zgodą II Lokalnej Komisji Etycznej w Krakowie (nr 1046/2013). Płyn Biolasol (FZNP „Biochefa”, Polska) został zmodyfikowany poprzez dodanie somatotropiny (STH) w dawce 0,01 µg/L. Nerki przydzielono do dwóch grup: grupy kontrolnej A (Biolasol, n=10) oraz grupy doświadczalnej B (Biolasol + STH, n=10). Grafty perfundowano odpowiednimi roztworami, następnie przechowywano w warunkach prostej hipotermii (4°C) przez 24 godziny, po czym poddano ponownemu płukaniu. Funkcję nerek oceniano na podstawie analizy parametrów biochemicznych w próbkach perfuzatu: aktywności AST i ALT, stężenia kreatyniny, mocznika oraz elektrolitów.

Wyniki. Zastosowanie płynu Biolasol wzbogaconego o somatotropinę, w porównaniu do standardowego Biolasolu, spowodowało po 24 godzinach przechowywania nerek obniżenie aktywności ALT i AST odpowiednio o 61% i 45%. Dodatek somatotropiny przyczynił się także do znaczącego spadku stężenia mocznika (o 92%), natomiast poziom kreatyniny pozostał bez zmian. Zaobserwowano wzrost stężenia jonów sodu [Na⁺] o 34% oraz spadek stężenia jonów potasu [K⁺] o 31%. Wszystkie zmiany były statystycznie istotne (p<0,05).

Wnioski. Modyfikacja płynu Biolasol poprzez dodanie somatotropiny w dawce 0,01 µg/L wywierała korzystny wpływ na czynność izolowanych nerek świń. Projekt badawczy jest finansowany ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, nr BNW-1-038/K/4/F.

Varia

7. Zespół MEN1 – analiza kliniczna pacjentów leczonych w Klinice Endokrynologii UCK w Gdańsku w latach 2015–2025

Agata Rzepecka

Anna Lewczuk-Myślicka, Renata Świątkowska-Stodulska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Gdańsku, Gdańsk

Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1, Multiple Endocrine Neoplasia type 1) to genetycznie uwarunkowana choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, spowodowana mutacjami w genie MEN1, kodującym białko meninę. Utrata funkcji meniny sprzyja nowotworzeniu w obrębie gruczołów wydzielania wewnętrznego. Choroba charakteryzuje się występowaniem mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych, głównie przytarczyc, trzustki oraz przysadki mózgowej. Spektrum objawów klinicznych jest szerokie i zależy od lokalizacji oraz aktywności hormonalnej zmian, co często utrudnia wczesne rozpoznanie. Poza klasyczną triadą objawów, w przebiegu MEN1 mogą również występować guzy grasicy, oskrzeli, nadnerczy, a także zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet. Celem niniejszej pracy była retrospektywna analiza danych klinicznych pacjentów z rozpoznaniem zespołem MEN1 pozostających pod opieką Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych w Gdańsku w latach 2015–2025. Do analizy włączono 27 pacjentów (18 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku 19–76 lat, z wyłączeniem jednego chorego leczonego poza ośrodkiem. Mutację punktową genu MEN1 potwierdzono u 12 chorych (44,4%), z czego w czterech przypadkach udokumentowano rodzinne występowanie choroby. Najczęstszą manifestacją kliniczną była pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP), rozpoznana u 26 pacjentów (96%), z medianą wieku rozpoznania wynoszącą 44,0 lata. Guzy neuroendokrynne trzustki (NEN) występowały u 18 pacjentów (67%) – najczęściej w postaci gastrinoma lub zmian nieczynnych hormonalnie – z medianą wieku rozpoznania równą 49,0 lat. Zmiany przysadki mózgowej (m.in. prolactinoma, akromegalia, zmiany cz. pośredniej) rozpoznano u 14 pacjentów (52%), przy medianie wieku 46,0 lat. U 4 pacjentów (15%) wystąpiły guzy neuroendokrynne grasicy lub rakowiaki oskrzeli (mediana wieku rozpoznania: 58,0 lat). Zmiany nadnerczowe odnotowano u 7 pacjentów (25,9%), a rak piersi wystąpił u 2 pacjentek (7,4%). Analiza pierwszych objawów wykazała, że u kobiet dominującą manifestacją początkową była PNP (58,8%), następnie NEN (23,5%) oraz zmiany przysadkowe (17,6%). W grupie mężczyzn najczęściej pierwszym objawem również była PNP (55,6%), natomiast częściej niż u kobiet występowały u nich zmiany przysadki (22,2%) oraz grasicy lub oskrzeli (11,1%). Wyleczenie PNP

spowodowało ustąpienie obrazu klinicznego gastrinoma i zmianę rozpoznania z czynnego na nieczynny hormonalnie NEN trzustki u 2 pacjentów. Wyniki analizy dokumentują dużą heterogenność kliniczną zespołu MEN1 oraz potrzebę regularnego, wielospecjalistycznego nadzoru nad pacjentami z potwierdzonym rozpoznaniem. Zwracają również uwagę na istotną rolę diagnostyki genetycznej w ocenie ryzyka i planowaniu długoterminowej opieki nad pacjentami oraz ich rodzinami. Wczesne wykrycie zmian i wdrożenie odpowiedniego postępowania mają kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania oraz jakości życia chorych.

Varia

8. Hiperkortyzolemia w przebiegu ektopowego wydzielania ACTH – doświadczenie ośrodka trzeciorzędowej referencyjności

Agata Berlińska

Anna Lewczuk-Myślicka^{1,2}, Renata Świątkowska-Stodulska^{1,2}

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk,

²Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdańsk

Endogenna hiperkortyzolemia jest wyzwaniem klinicznym, które nierozpoznane, jest zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów. Hiperkortyzolemia wiąże się z obecnością guza przysadki (ACTH-zależna hiperkortyzolemia w przebiegu choroby Cushinga), guza nadnercza (ACTH-niezależna hiperkortyzolemia) lub ektopowego wydzielania ACTH (ang. ectopic ACTH syndrome, EAS). EAS jest jednostką wywołującą szczególnie agresywną klinicznie hiperkortyzolemię i może występować w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych lub nowotworów płuc. U pacjentów z EAS szybko pojawiają się różnorodne powikłania hiperkortyzolemii, które znacząco pogarszają rokowanie przez powikłania metaboliczne, sercowo-naczyniowe oraz skłonność do infekcji. Opieka nad pacjentami z EAS stanowi wyzwanie multidyscyplinarne, a szybka diagnoza i odpowiednie leczenie są kluczowe dla zapewnienia dobrostanu i przeżycia pacjentów. Badanie retrospektywne przeprowadzono z użyciem zanonimizowanej bazy danych ośrodka trzeciego stopnia referencyjności. Wyszukiwanie obejmowało pacjentów z rozpoznaniem EAS pozostających pod opieką Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych oraz Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach 2010–2025. Analizowane dane obejmowały wywiad i badanie fizykalne, wyniki laboratoryjne, zastosowane leczenie, przebieg hospitalizacji oraz dane dotyczące śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Analizie poddano 14 pacjentów z EAS, z czego 9 stanowiły kobiety. Średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 63,5 roku. Średnie poranne stężenie ACTH w osoczu wynosiło 265,4 pmol/l. Hipokaliemia obecna była u zdecydowanej większości pacjentów (92,9%), natomiast wśród objawów klinicznych najczęściej obserwowano obecność obrzęków obwodowych i plethorę na skórze twarzy (po 71,4%). U 6 pacjentów EAS wynikało z aktywności wydzielniczej nowotworów neuroendokrynnych, u 5 – drobnokomórkowego raka płuca, u 1 – gruczolakoraka płuca, a u 2 pacjentów umiejscowienie guza pierwotnego pozostało nieznane. U części pacjentów obserwowano rozwój powikłań zakrzepowo-zatorowych i/lub infekcji oportunistycznych. Leczenie opierało się głównie na procedurach operacyjnych oraz zastosowaniu inhibitorów sterydogenezy, także

najnowszej generacji (osilodrostat). 3 pacjentów zmarło podczas hospitalizacji, a kolejnych 3 wymagało poszpitalnej opieki hospicyjnej. EAS jest formą hiperkortyzolemii, która przebiega dynamicznie i szybko wywołuje powikłania ogólnoustrojowe. Pacjenci z guzami śródpiersia lub płuc powinni być szczególnie czujnie obserwowani w kierunku wystąpienia cech klinicznych i biochemicznych EAS. Ścisła współpraca między endokrynologami i onkologami w ramach skoordynowanej opieki wielospecjalistycznej może pomóc w sprawnej identyfikacji i spersonalizowanym leczeniu EAS. W naszej opinii objawy hiperkortyzolemii są odpowiedzialne za zły stan ogólny pacjenta (wg ECOG), negatywnie wpływając na decyzje o możliwości i zakresie leczenia onkologicznego pacjentów z rakiem płuca.

Varia

9. Analog somatostatyny, Lanreotyd LAR w leczeniu hipoglikemii hiperinsulinemicznej w rodzinie z mutacją aktywującą glukokinazę (GCK) – obserwacja długoterminowa

Maria Komisarz-Calik

Anna Bogusławska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Aleksandra Gilis-Januszczyńska

¹Klinika i Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

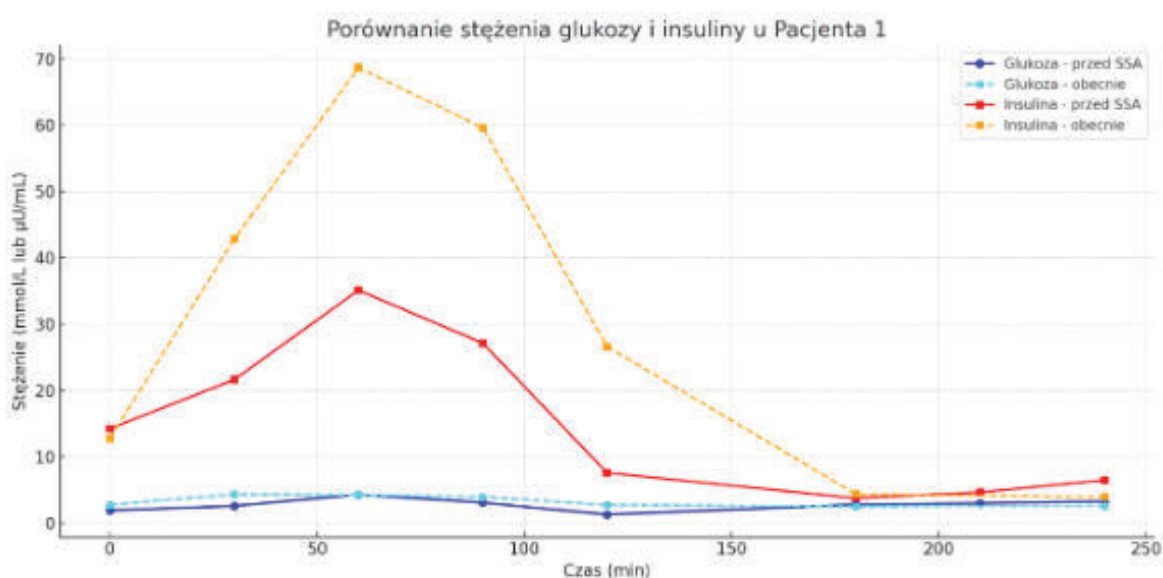
Wstęp. Analogi somatostatyny (SSA) hamują wydzielanie insuliny z komórek β trzustki, dzięki czemu mogą stanowić opcję terapeutyczną w przypadku rodzinnej hipoglikemii hiperinsulinemicznej (FHH).

Opis przypadku. Przedstawiamy dwóch członków rodziny z FHH spowodowaną mutacją aktywującą (GCK), c.295T>C (p.Trp99Arg), u których włączono leczenie SSA. Pacjent 1. 61-letni mężczyzna z FHH, u którego diagnozę postawiono w 20 roku życia (r.ż.), a objawy hipoglikemii występowały głównie na czczo już od okresu postnatalnego. W wieku 10 lat zdiagnozowano padaczkę i rozpoczęto leczenie karbamazepiną. W 20 r.ż. włączono diazoksyd, obserwując częściowe zmniejszenie częstości i nasilenia epizodów hipoglikemii. W 2021 r. włączono SSA – początkowo 10 mg krótko działającego oktreotydu, stopniowo zwiększając dawkę. Od stycznia 2023 r. pacjent otrzymuje 120 mg lanreotydu LAR/6 tygodni. Po wdrożeniu SSA zanotowano wzrost glikemii o około 20–30%. W tabeli 1 przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych sprzed włączenia SSA i obecne. Pacjent 2. 33-letni mężczyzna, u którego objawy hipoglikemii występowały od okresu postnatalnego, zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Leczenie diazoksydem wdrożono w 4 r.ż., co spowodowało częściową poprawę w zakresie liczby i nasilenia epizodów hipoglikemii. W styczniu 2022 r. włączono z dobrym efektem SAA – początkowo 10 mg, a następnie 20 mg długo działającego oktreotydu. W maju 2022 r. terapię zmodyfikowano na lanreotyd LAR – początkowo 90 mg/6 tygodni, następnie – 120 mg /6 tygodni. Po włączeniu SSA średnia glikemia zwiększyła się o około 10–20%. W tabeli 1 przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych sprzed włączenia SSA i obecne. Oprócz włączenia SSA, obu pacjentów ponownie przeszkolono w zakresie zasad stosowania diety – zalecono wdrożenie diety mieszanej, bogatobiałkowej, z ograniczeniem węglowodanów, z odstępami posiłków co 4h, co także pozwoliło zapobiec dalszym epizodom hipoglikemii. U obu Pacjentów oprócz poprawy średnich glikemii zaobserwowano poprawę funkcjonowania, w tym poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Porównano wartości glikemii oraz insulinemii obu pacjentów przed włączeniu SSA w OGTT i po nim (wykres 1 i 2) oraz pola pod krzywą (AUC) glukozy i insuliny. U pacjenta 1 zaobserwowano wzrost AUC pod krzywą glukozy

(641.7 vs 760.65) i insuliny (3468.75 vs 6896.7) po włączeniu SSA, natomiast u pacjenta 2 zanotowano niewielki spadek AUC pod krzywą glukozy (706.35 vs 676.65) i niewielki wzrost pod krzywą insuliny (11095.50 vs 11803.50) po włączeniu SSA.

Wnioski. Leczenie FHH z aktywującą mutacją GCK, c.295T>C za pomocą SSA poprawia wyrównanie glikemii na czczo i po posiłku, prowadząc do wzrostu średniej glikemii oraz istotnej remisji epizodów hipoglikemii. Wyniki OGTT dowodzą, iż bodziec glukozowy pozostaje bardzo silnym stymulantem hiperinsulinemii i hipoglikemii pomimo stosowania SSA. Skuteczne leczenie FHH osiągnięto za pomocą SSA, diety mieszanej i unikania długotrwałych przerw między posiłkami.

WYKRES 1. Porównanie stężenia glukozy oraz insuliny u Pacjenta 1 przed włączeniem SSA i po nim



WYKRES 2. Porównanie stężenia glukozy oraz insuliny u Pacjenta 2 przed włączeniem SSA i po nim

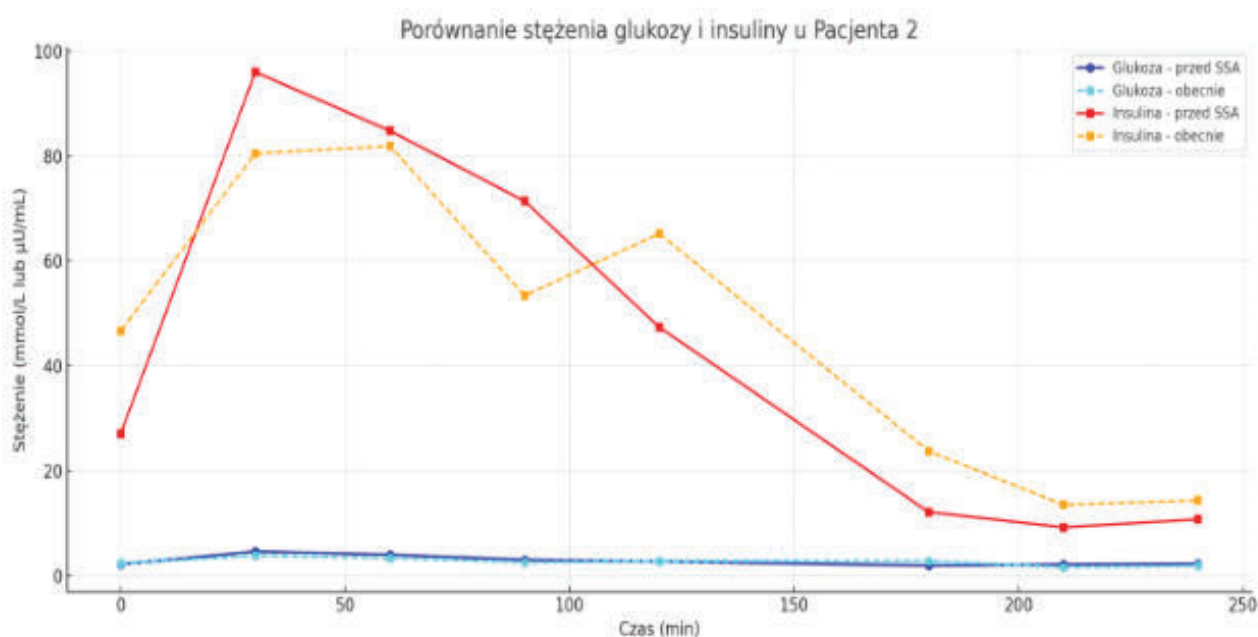


Tabela 1. Wartości oznaczeń hormonalnych u obu Pacjentów przed włączeniem SSA oraz obecnie

	PACJENT 1		PACJENT 2	
	Przed SSA	OBECNIE	Przed SSA	OBECNIE
ASPAT [U/L] (10-50)	23	18	24	35
ALAT [U/L] (10-50)	17	14	30	53
GGTP [U/L] (10-71)	42	63	48	50
Cholesterol [mmol/L] (3,2–5,2)	6,1	6,3	4,8	5,1
LDL [mmol/L] (<3,4)	3,6	3,66	3,2	2,2
HDL [mmol/L] (>1,0)	2,1	2,30	1,3	1,27
Trójglicerydy [mmol/L] (<2,26)	1,1	1,56	1,8	3,46
Kreatynina [umol/L] (62,0–106,0)	66,3	NA	85,9	NA
TSH [uIU/mL] (0,270–4,200)	0,9	1,23	1,5	1,070
fT4 [pmol/L] (12,0–22,0)	12,3	11,6	NA	16,0
HbA1c	3,9%	4,1%	3,8%	3,8%

Varia

10. Skuteczność i bezpieczeństwo Relacorilantu u osób z hiperkortyzolemią w przebiegu guza nadnerczy: wyniki badań 3 fazy: GRACE i GRADIENT

Aleksandra Gilis-Januszevska¹

Ulrich Dischinger², Amer Al-Karadsheh³, Corin Badiu⁴, Filippo Ceccato⁵, Honey East⁶, Oksana Hamidi⁷, Amir H. Hamrahian⁸, Zeina C. Hannoush⁹, Alexandra Kautzky-Willer¹⁰, Miguel Ángel Mangas-Cruz¹¹, Dan A. Niculescu³, John C. Parker¹², Rosario Pivonello¹³, Aurelian-Emil Ranetti¹⁴, Sergio Rovner¹⁵, Gadi Shlomai¹⁶, Antonio Stigliano¹⁷, Massimo Terzolo¹⁸, Francisco José Tinahones Madueño¹⁹, Amanda Kesner-Hays²⁰, Austin L. Hand²⁰, Katherine A. Araque²⁰, Andreas G. Moraitis²⁰

¹Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland,

²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany,

³The Endocrine Center, Houston, TX, USA,

⁴"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy and National Institute of Endocrinology, Bucharest, Romania,

⁵Endocrinology, Department of Medicine, DIMED, University-Hospital of Padova, Padua, Italy; Endocrine Disease Unit, University-Hospital of Padova, Padua, Italy,

⁶Metabolic Medicine of Mississippi, Jackson, MS, USA,

⁷University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA,

⁸Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA,

⁹Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, University of Miami, Miami, FL, USA,

¹⁰Medizinische Universität Wien, Wien, Austria,

¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain,

¹²Accellacare Clinical Research, Wilmington Health Endocrinology, Wilmington, NC, USA;

¹³Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Diabetologia, Andrologia e Nutrizione,

Università Federico II di Napoli, Naples, Italy,

¹⁴Central Military University Emergency Hospital "Carol Davila," Bucharest, Romania, ¹⁵Frontier Medical Center, El Paso, TX, USA,

¹⁶Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Sheba Medical Center, Tel Aviv Faculty of Medicine, Ramat Gan, Israel,

¹⁷Endocrinology, Department of Clinical and Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy,

¹⁸Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Italy,

¹⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain,

²⁰Corcept Therapeutics Incorporated, Redwood City, CA, USA

W badaniu GRACE 3 fazy selektywny modulator receptora glukokortykoidowego (GR) relacorilant znacząco poprawił kontrolę ciśnienia krwi i wykazał poprawę objawów endogennej hiperkortyzolemii o wszystkich etiologiach. W badaniu fazy 3 GRADIENT analizowano działanie relakorilantu u osób z hiperkortyzolemią w przebiegu guzów nadnerczy. Przedstawiamy analizę wyników obu badań w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa relakorilantu u osób z hiperkortyzolemią w przebiegu guzów nadnerczy i podobnymi cechami wyjściowymi. Badanie GRACE (NCT03697109) obejmowało 22-tygodniową, otwartą fazę leczenia relacorilantem w dawce 100–400 mg, po której nastąpiła 12-tygodniowa, podwójnie ślepa, kontrolowana placebo (PBO) faza odstawienia. GRADIENT (NCT04308590) to 22-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie PBO relakorilantu w dawce 100–400 mg dziennie. Do obu badań włączono osoby dorosłe z endogenną hiperkortyzolemią i nadciśnieniem (HTN) i/lub hiperglikemią. Obecna analiza obejmowała podgrupę GRACE z hiperkortyzolemią nadnerczy (n=34) i podgrupę GRADIENT o podobnych parametrach wyjściowych i biochemicznych (relacorilant, n=26; PBO, n=27). Dane dotyczące relakorilantu z 22-tygodniowych okresów obu badań zostały połączone i porównane z danymi GRADIENT PBO. Wyniki podano jako średnią zmianę najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowej do 22. tygodnia. U osób z nadciśnieniem tętniczym (n=56) relacorilant znacząco obniżył skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone 24-godzinny ambulatoryjnym pomiarem ciśnienia krwi (odpowiednio -10,1 i -6,3 mm Hg) w porównaniu z PBO (odpowiednio +1,5 i +2,2 mm Hg; oba $P < 0,01$). U osób z hiperglikemią (n=64) relacorilant znacząco poprawił stężenie glukozy na czczo i pole pod krzywą (odpowiednio -0,7 mmol/l i -2,4 mmol/l*hr) w porównaniu z PBO (odpowiednio +0,4 mmol/l i +1,3 mmol/l*hr; oba $P < 0,05$). Uczestnicy badania doświadczyli również utraty wagi u pacjentów przyjmujących relacorilant (-4,1 kg) w porównaniu z PBO (-1,0 kg; $P < 0,01$). Działania niepożądane były na ogół łagodne do umiarkowanych; nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był zgodny ze swoistością GR relakorilantu i mechanizmem działania. Nie odnotowano przypadków niewydolności nadnerczy ani krwawienia z pochwy związanego z przerostem endometrium, ani przypadków hipokaliemii wywołanej lekami lub wydłużenia odstępu QT. Podsumowując, relacorilant był dobrze tolerowany i przyniósł klinicznie i statystycznie istotne korzyści terapeutyczne u uczestników z hiperkortyzolemią nadnerczy w badaniach fazy 3 GRACE i GRADIENT.

Varia

11. Immunomodulacyjne właściwości witaminy D: zależność między stężeniem witaminy D a subpopulacjami komórek NKT

Emilia Adamska-Fita¹

Przemysław Wiktor Śliwka^{1,2}, Bartłomiej Stasiak³, Małgorzata Karbownik-Lewińska^{1,2}, Magdalena Stasiak¹

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź,

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,

³Instytut Informatyki, Politechnika Łódzka, Łódź

Witamina D od ponad stu lat stanowi przedmiot intensywnych badań naukowych z uwagi na swoje unikalne właściwości, umożliwiające pełnienie w organizmie ludzkim zarówno funkcji witaminy, jak i hormonu. Działając jako witamina, zaangażowana jest w wiele procesów metabolicznych głównie związanych z gospodarką wapniowo-fosforanową. Natomiast rola witaminy D jako hormonu powiązana jest z jej aktywnymi, hydroksylowanymi formami, które wiążą się z receptorami dla witaminy D (VDR – vitamin D receptor), zlokalizowanymi w obrębie jądra komórkowego, wpływając tym samym na proces transkrypcji genów. Receptory VDR rozmieszczone są w różnorodnych komórkach organizmu ludzkiego m.in w komórkach układu odpornościowego takich jak limfocyty T, limfocyty B, makrofagi, monocyty oraz komórki NK i NKT. Komórki NKT stanowią unikalną subpopulację limfocytów T charakteryzującą się obecnością markerów specyficznych dla komórek NK (CD161) i limfocytów T (TCR - receptor komórek T). Dzięki zdolności do wytwarzania perforyny i granzymu komórki NKT wykazują silne właściwości cytotoksyczne. Z uwagi na produkcję licznych cytokin, zarówno prozapalnych, jak i przeciwzapalnych, wchodzą w interakcje z innymi komórkami układu immunologicznego, stanowiąc niejako pomost pomiędzy odpornością swoistą i nieswoistą. Klasycznie wyróżnia się dwa typy komórek NKT: komórki NKT typu I (invariant NKT – iNKT) i komórki NKT typu II (variant – vNKT). Celem naszej pracy była analiza korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D i subpopulacjami komórek NKT (CD4+CD8+; CD4-CD8+; CD4+CD8-; CD4-CD8-) we krwi obwodowej osób, u których wykluczono obecność chorób wpływających na gospodarkę wapniowo-fosforanową i/lub stężenie witaminy D. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) wyizolowano od 86 pacjentów. Komórki NKT wyodrębniono z PBMC za pomocą przeciwciał specyficznych dla CD3+ oraz CD56+, a ich subpopulacje wyznaczono za pomocą cytometrii przepływowej (FACS). Na podstawie ekspresji markerów CD4 i CD8, komórki NKT podzielono na cztery podstawowe subpopulacje: CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD4-CD8- (podwójnie ujemne) i CD4+CD8+ (podwójnie dodatnie) co zgodne jest z klasyfikacją zaproponowaną wcześniej w literaturze przez Montoya i jego zespół. Dalsza

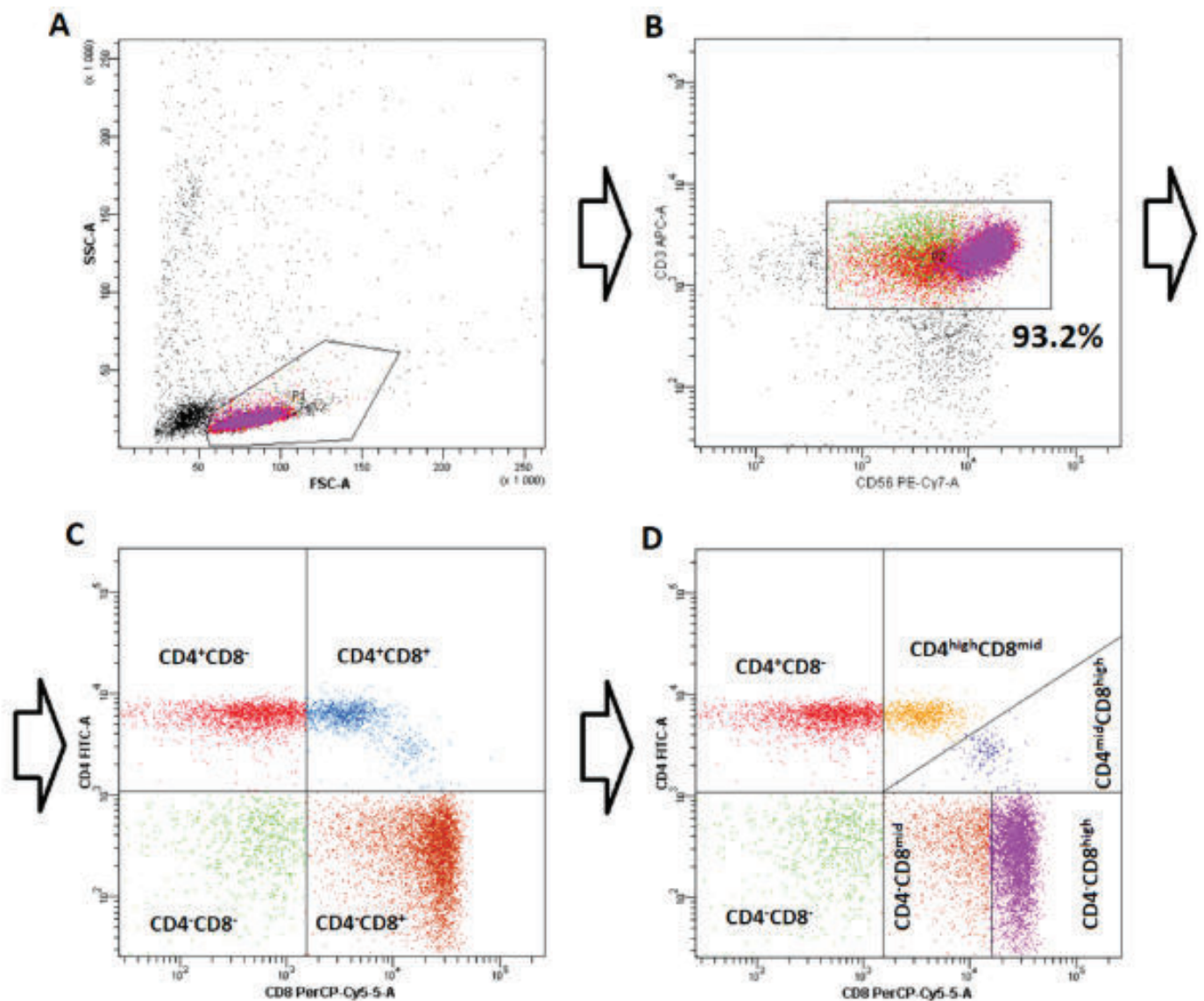
analiza wykazała wyraźną heterogeniczność wśród subpopulacji CD8+, co pozwoliło na zaawansowaną klasyfikację do podtypów CD4^{high}CD8^{mid}/CD4^{mid}CD8^{high} i CD4-CD8^{mid}/CD4-CD8^{high}. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy subpopulacją CD4-CD8+ komórek NKT a stężeniem witaminy D, w szczególności pomiędzy subpopulacją z dużą ekspresją molekuly CD8+ (CD4-CD8^{high}). Co ważne, powyższa korelacja była niezależna od stężenia wapnia, co podkreśla istotność wpływu witaminy D na komórki NKT CD4+CD8. Nie zaobserwowano istotnych zależności między stężeniem witaminy D a pozostałymi subpopulacjami. Przeprowadzone badania wskazują, że witamina D może indukować wzrost liczby komórek NKT CD4-CD8+. Nasze wyniki dostarczają nowych, istotnych informacji na temat mechanizmów oddziaływania witaminy D na układ odpornościowy. Komórki CD4-CD8+ NKT wytwarzające cytokiny takie jak IFN- γ i TNF- α biorą udział w odpowiedzi przeciwnowotworowej, przeciwinfekcyjnej oraz modulacji reakcji alergicznych i autoimmunologicznych. Opisane wyniki mogą stanowić podstawę do opracowania nowych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na zwiększenie liczebności komórek NKT CD4-CD8+ w leczeniu powyższych schorzeń.

Tabela 1. Korelacje pomiędzy subpopulacjami komórek NKT a stężeniem witaminy D i wapnia.

			ρ Pearsona	p	ρ Spearmana	P
CD4+CD8	vs.	witamina D	-0,177	0,103	-0,185	0,089
CD4+CD8	vs.	wapń	-0,183	0,093	-0,247	0,022
CD4+CD8+	vs.	witamina D	-0,174	0,109	-0,203	0,061
CD4+CD8+	vs.	wapń	-0,06	0,586	-0,152	0,165
CD4-CD8	vs.	witamina D	-0,141	0,196	-0,182	0,093
CD4-CD8	vs.	wapń	-0,083	0,452	-0,037	0,736
CD4-CD8+	vs.	witamina D	0,312	0,003	0,225	0,006
CD4-CD8+	vs.	wapń	0,212	0,051	0,293	0,039

Tabela 2. Korelacje pomiędzy podtypami komórek NKT a stężeniem witaminy D i wapnia.

NKT cell subtype (absolute percentage)			Pearson's ρ	p	Spearman's ρ	p
CD4highCD8mid	vs.	Vitamin D	-0,145	0,208	-0,202	0,079
CD4highCD8mid	vs.	Calcium	-0,113	0,33	-0,135	0,246
CD4midCD8high	vs.	Vitamin D	-0,123	0,289	0,013	0,909
CD4midCD8high	vs.	Calcium	0,103	0,378	0,04	0,73
CD4-CD8mid	vs.	Vitamin D	-0,055	0,635	0,022	0,85
CD4-CD8mid	vs.	Calcium	0,222	0,054	0,25	0,029
CD4-CD8high	vs.	Vitamin D	0,328	0,004	0,262	0,021
CD4-CD8high	vs.	Calcium	0,087	0,454	0,042	0,716



Rysunek 1. Przykładowe wykresy z analizy sortowania komórek aktywowanych fluorescencją cytometrii przepływowej (FACS) pokazujące strategię bramkowania analizowanych komórek: (A): Komórki NKT (Natural Killer T) po sortowaniu magnetycznym. (B): Komórki NKT CD3⁺ CD56⁺ po sortowaniu. (C): Początkowa strategia bramkowania dla komórek NKT. (D): Zaawansowana strategia bramkowania dla wszystkich wyróżnionych subpopulacji komórek NKT. Czarny kolor oznacza komórki bramkowane negatywnie.

Varia

12. Ocena obrazu klinicznego, profilu biochemicznego i stosowanego leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN z uwzględnieniem polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2

Agnieszka Janiec

Elżbieta Andrysiak-Mamos, Elżbieta Sowińska-Przepiera, Anhelli Syrenicz

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin

Wstęp. Guzy neuroendokrynne trzustki (PanNEN) to heterogenna grupa nowotworów, której leczenie jest zależne od stopnia zróżnicowania, zaawansowania klinicznego oraz aktywności biochemicznej. W diagnostyce tych guzów istotne znaczenie ma oznaczanie markerów swoistych i nieswoistych dla nowotworu, natomiast ważne mogą być również badania molekularne. Podstawową metodę leczenia stanowi resekcja chirurgiczna, natomiast w przypadku guzów z dodatnią ekspresją receptora somatostatyny w leczeniu farmakologicznym mają zastosowanie długodziałające analogi SST jako terapia pierwszego rzutu. W niniejszym opracowaniu podjęto próbę włączenia wariantu polimorficznego rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 genu receptora somatostatynowego typu 2 jako kolejnego markera weryfikującego stopień zaawansowania nowotworu oraz oczekiwanych korzyści klinicznych i terapeutycznych.

Cel. Ocena wpływu polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 na obraz kliniczny, biochemiczny i efekt leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN.

Materiały i metody. Grupę badaną stanowiło 90 pacjentów w wieku 22–86 lat z rozpoznanym guzem neuroendokrynnym trzustki hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PUM. Podczas pierwszej i kontrolnej hospitalizacji po 12 miesiącach oceniano: masę ciała, dolegliwości zgłaszane przez pacjenta, ponadto oznaczono stężenia kortyzolu, ACTH, TSH, fT3, fT4, IGF-1, witaminy D3, HbA1c oraz markerów guzów neuroendokrynnych: chromograniny A, gastryny, kwasu 5HIAA. Badania wykonano za pomocą zestawów komercyjnych w jednostkach USK1 PUM w Szczecinie. Scyntyografię receptorową Tc 99m SPECT/CT wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, a tomografię komputerową w Zakładzie Radiologii. W Pracowni Naukowej powyższej kliniki oznaczono polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113.

Wyniki. Po roku leczenia SSA zaobserwowano obniżenie stężeń TSH i IGF-1 oraz wzrost wartości stężeń ACTH, hemoglobiny glikowanej i witaminy D3. Nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmami genu receptora somatostatynowego typu 2 a objawami klinicznymi oraz odpowiedzią na leczenie analogami somatostatyny.

Wnioski. Badane polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 nie mają wpływu na obraz kliniczny ani na efekty leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN. Oznaczenie biomarkerów nieswoistych i swoistych w guzach neuroendokrynnych trzustki jest przydatne głównie w rozpoznaniu choroby, pod warunkiem uwzględnienia rodzaju stosowanej diety, chorób współistniejących i stosowanych wcześniej leków. Ocena profilu hormonalnego u pacjentów z PanNEN leczonych długo działającymi analogami somatostatyny powinna uwzględniać potencjalny wpływ tego leczenia na stężenia hormonów głównie osi tarczycowej i nadnerczowej oraz na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1.