

عملکرد تیروئید در بیماریهای تروفوبلاستیک

دکتر ارسلان وکیلی طالقانی

مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

۱۴ نفر از بیماران مشکوک به حاملگی مول که دارای علائم بالینی خفیف تا متوسط پرکاری تیروئید بودند از نظر فعالیت تیروئید تحت بررسی قرار گرفتند در ۶ نفر از این بیماران آزمایشات HCG, ETR, T3RIA بالاتر از حد طبیعی بود که پس از تخلیه مول علائم بالینی بیماران و آزمایشات انجام شده به حال طبیعی برگشت نمود و این امر ثابت می‌نماید که گونادوتروپین جفتی می‌تواند محرک غده تیروئید بوده و علائم بالینی و آزمایشگاهی پرکاری غده را سبب گردد.

مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک در حاملگی

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی یک واژه کلی برای طیفی از ناهنجاری‌های ازدیاد سلولهای تروفوبلاستیک است، هیداتیفرم مول (Hydatiform Mole) معمولاً شکل خوش‌خیم این بیماری و کوریوکاریسینوما (choriocarcinoma) نوع بدخیم آن محسوب می‌شود. شیوع مول هیداتیفرم به نسبت یک در هر ۱۵۰۰ حاملگی در کشور آمریکا است ولی نسبت آن در کشورهای مختلف متفاوت بنظر می‌رسد و طبق آمارهای موجود شیوع مول هیداتیفرم در ایران بیشتر از کشورهای اروپایی است.

علائم بالینی

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی معمولاً با خونریزی از واژن و انقباضات رحم در اولین سه‌ماهه و در اوایل سه‌ماهه دوم حاملگی همراه است که معمولاً با تهدید به سقط یا سقط ناقص اشتباه می‌شود تشخیص اولیه با عبور وزیکول‌های مول ممکن است داده شود ولی معمولاً

اعلامتی دیررس می‌باشد. حالت تهوع، استفراغ و پره‌اکلامپسی ندرتا مشاهده می‌شود. تحقیقات DUNN و CAVE نشان داده است که این بیماری ممکن است ندرتا با علائم هیپرتیروئیدی خودنمائی کند. گنادوتروپین جفتی انسان (HCG) Human Chorionic Gonadotropin در طی ماههای اولیه حاملگی طبیعی بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد. اگر در طی ۵۰-۸۰ روز ابتدای حاملگی HCG سرم بیش از ۱۰۰/۰۰۰ mIU/ml باشد باید احتمال بیماری تروفوبلاستیک را در نظر داشت.

سلولهای تروفوبلاستیک مانند جفت دارای توانائی ترشح هورمونهای پلی‌پپتید (HCG) هستند. مطالعات Midoy lory و Pierce (۳) نشان داده است که HCG از دو رشته پلی‌پپتید ساخته شده است که به رشته‌های آلفا و بتا شناخته می‌شوند. این دو SUB-Unit جداگانه ساخته می‌شوند و پس از اتصال به یکدیگر

خون (Hyperestrogenemia) شده و در نتیجه سبب بالارفتن Thyroid Binding Globulin (TBG) می‌گردد. این تغییرات سبب کاهش T_3 RU و افزایش T_4 و T_3 RIA می‌گردد. Rimusa (۵) و سایر محققین نشان داده‌اند که در اوائل حاملگی که HCG در حداکثر ترشح است، FT_4 افزایش یافته است و TSH کاهش می‌یابد. در بقیه دوران حاملگی میزان TSH و T_4 و T_3 RIA در یک وضعیت کاملاً کنترل شده‌ای قرار دارند.

جدول شماره یک تغییرات فعالیت تیروئید با حاملگی طبیعی، هیپرتیروئیدی و تجویز استروژن مورد مقایسه قرار داده است.

هورمون فعال را بوجود می‌آورند. رشته آلفا HCG اگر نگوئیم کاملاً ولی تقریباً مشابه رشته آلفای هورمون LH می‌باشد. اما رشته بتا اختصاصاً به HCG تعلق دارد.

حاملگی و بیماری تیروئید

بیماریهای تیروئید شیوع بیشتری در خانمهای جوان دارد و شواهدی در دست است که تغییراتی که در طی حاملگی بوجود می‌آید می‌تواند سبب بهبودی و تشدید بیماریهای تیروئید گردد. تغییرات بوجود آمده در حاملگی و فیزیولوژی تیروئید ممکن است سبب بزرگی متوسط غده تیروئید گردد. همچنین حاملگی باعث افزایش استروژن

جدول (۱)

| آزمایش | حاملگی طبیعی | تجویز استروژن | پرکاری تیروئید |
|----------------|--------------|---------------|----------------|
| متابولسم پایه | افزایش | بدون تغییر | افزایش |
| تیروکسین تام | افزایش | افزایش | افزایش |
| TBG | افزایش | افزایش | بدون تغییر |
| تیروکسین آزاد | بدون تغییر | بدون تغییر | افزایش |
| T_3 تام | افزایش | افزایش | افزایش |
| T_3 آزاد | بدون تغییر | بدون تغییر | افزایش |
| جذب ید تیروئید | افزایش | بدون تغییر | افزایش |
| T_3 RU | کاهش | کاهش | افزایش |
| کلسترول سرم | افزایش | متغییر | کاهش |

هیپرتیروئیدی

در طی حاملگی طبیعی هیپرتیروئیدی خفیف را به سختی می‌توان از علائم حاملگی تشخیص داد. تعدادی از علائم که می‌تواند برای تشخیص هیپرتیروئیدی ضمن حاملگی مفید باشند، بقرار زیر است:

(۱) تائیکاری که بیشتر بصورت طپش قلبی است که

معمولاً در حاملگی دیده می‌شود.

(۲) افزایش ضربان قلب غیر طبیعی در حالت خواب

(۳) بزرگی تیروئید

(۴) آگروفتالمی

(۵) عدم افزایش وزن علی‌رغم تغذیه مناسب.

انستیتوی ملی کانسر آمریکا مورد بررسی قرار گرفتند افزایش فونکسیون تیروئید را نشان می‌دادند درحالیکه فاقد علائم بالینی پرکاری تیروئید بودند.

در یک مطالعه جامع بوسیله GALTON و همکاران (۷)، در ۲۰ زن مبتلا به حاملگی مول جذب یس و T₄، افزایش قابل توجه داشت که بعد از تخلیه مول بحال طبیعی برگشتند.

دو جدول صفحه بعد، مطالعات رابطه حاملگی مول و هیپرتیروئیدی را بوسیله محققین مختلف نشان می‌دهد.

در بیشتر موارد پرکاری تیروئید میزان تیروکسین خون بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد، حتی اگر با بالا بودن آن در زمان حاملگی هم‌سایه شود. درحالیکه میزان T_{3RU} بطور قابل ملاحظه‌ای در حاملگی طبیعی کاهش می‌یابد ولی در پرکاری تیروئید بالا می‌باشد. بیشترین موارد پرکاری تیروئید که سبب اختلالات حاملگی می‌شوند از نوع گریوز می‌باشد.

KIMURA و همکاران (۶) نشان داده‌اند که بالا بودن تیروکسین در مراحل اولیه حاملگی ممکن است ناشی از تحریک گونادوتروپین جفتی باشد.

اگرچه پرکاری تیروئید همراه با حاملگی مول در سال ۱۹۵۵ گزارش گردید ولی تعداد مقالات منتشره در این باره زیاد نبوده است.

این امر ممکن است مربوط به شیوع پایین حاملگی مول در کشورهای پیشرفته باشد، زیرا امکانات تشخیصی و آزمایشگاهی در اینگونه کشورها بسیار پیشرفته می‌باشد. لذا تشخیص اینگونه ناهنجاریها بسیار آسان است.

بیماریهای تروفوبلاستیک و افزایش عملکرد تیروئید

در سال ۱۹۵۵ TISNE و همکاران گزارش کردند که جذب ید غده تیروئید در سه زن مبتلا به حاملگی مول افزایش قابل توجه یافته و از نظر بالینی کاملاً با پرکاری تیروئید مطابقت می‌نمودند که چند روز پس از تخلیه مول علائم بالینی محورگردیدند و جذب غده تیروئید کاهش یافت.

در سال ۱۹۶۰ DOWLING و همکاران (۶) ۳ زن با حاملگی مول که فونکسیون تیروئید آنها افزایش نشان می‌داد ولی از نظر بالینی علائم پرکاری تیروئید را نداشتند، گزارش کردند.

ODELL و همکاران (۷) نیز چنین پدیده‌ای را یافتند که در ۷۰ بیمار از ۹۳ بیمار مبتلا به کوریوکارسینوما که در

گزارشات حاملگی مول و هیپرتیروئیدی

| عوارض | اندازه تیروئید | سن | سال | مؤلف محرك تيرويډ | |
|-------|----------------|-------------|-----|---------------------|--------------------|
| — | — | بزرگی | — | ۱۹۵۵ | Tisen و همکاران |
| — | — | خفیف | ۱۹ | ۱۹۶۷ | Mann و همکاران |
| — | نارسائی قلبی | بزرگی متوسط | ۲۴ | ۱۹۷۱ | Hershman & Higgins |
| بلی | نارسائی قلبی | بزرگی خفیف | ۲۹ | ۱۹۷۱ | Hershman & Higgins |
| — | نارسائی قلبی | طبیعی | ۳۸ | ۱۹۷۱ | Robson |
| بلی | توکسیک | بزرگی خفیف | ۴۰ | — | Patilo |

گزارشات مربوط به کوریوکاریسینوماي متاستاتیک و هیپرتیروئیدی

| محرك تيرويډي | اندازه تيرويډ | سن | سال | مؤلف |
|--------------|---------------|------|------|------------------------------|
| — | بزرگی خفیف | ۳۴ F | ۱۹۶۱ | Myer |
| — | طبیعی | ۴۵M | ۱۹۶۰ | Stetgibgel و همکاران |
| — | بزرگی متوسط | ۱۸F | ۱۹۷۰ | Conhen & 4T ₁ Ger |
| بلی | بزرگی خفیف | ۲۹M | — | Karp و همکاران |
| بلی | بزرگی خفیف | ۲۹F | — | O'brien |

سرم بیماران برای اندازه‌گیری محرك غده تیروئید، THS، T₃RIA، T₃Ru، ETR و HCG به روش RIA گرفته شد.

این آزمایشات قبل و بعد از تخلیه مول پس از کورتاژ-هیستروتومی یا هیستروکتومی انجام شد. تشخیص امکان هیپرتیروئیدی براساس یافته‌های بالینی مانند لرزش دستها، تکیکاردی، کاهش وزن، تعریق زیاد، میوپاتی و حالات عصبی داده شد.

در موارد خفیف تعدادی از علائم در بیماران با شدت کمتری دیده شد که تشخیص این موارد از حاملگی طبیعی بسیار مشکل می‌نمود. مقدار T₄ سرم برای افراد طبیعی باتوجه به کیت مورد

مطالعات انجام شده در مؤسسه پزشکی هسته‌ای

دانشگاه تهران

مواد و روش

این مطالعات با همکاری مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای و بیمارستان زنان دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردیده کلیه بیمارانی که دارای علائمی از حاملگی مول بودند تحت بررسی و اندازه‌گیری HCG و التراسون قرارگرفتند و براین اساس این بیماران جهت تعیین فعالیت غده تیروئید به مؤسسه تحقیقاتی پزشکی هسته‌ای اعزام گردیدند.

طبیعی و حامله درحد ۰/۸-۱۰/۳ بود، لذا آزمایش بسیار مناسبی است که تابع تغییرات افزایش استروژن یا اندروژن نمی‌باشد. میزان HCG در افراد غیرحامله کمتر از 9Iu/ml و در حاملگی طبیعی بیشتر از 15Iu/ml و در بیماریهای تروفوبلاستیک بیشتر از 100Iu/ml برآورد شده بود. نتیجه جدول‌های ۳ و ۴ نمایانگر مطالعات اولیه و جدول شماره ۷ مطالعات انجام شده پس از تخلیه مول را نشان می‌دهد.

مصرف 4-11mg/100ml و در حاملگی 8-15mg/100ml برآورد شده است. میزان T₃RIA کلی سرم در افراد طبیعی 0.75-2.35mg/100ml و برای حاملگی 0.9-2.8mg/100ml درنظر گرفته شده بود میزان T₃Ru با کیت‌های مالنیکرات در افراد طبیعی ۲۵٪/۳۵ درحالیکه در حاملگی ۱۷٪/۲۵ برآورد شده بود. میزان TSH در افراد طبیعی کمتر از 10Iu/ml درنظر گرفته شده بود که در حاملگی معمولاً تغییری در آن دیده نمی‌شود. مقدار ETR (Effective Thyroxine Ratio) در افراد

جدول (۳) - فعالیت غده تیروئید در حاملگی مول

| بیمار | سن | وضع بالینی | ETR | T ₃ RIA | HGC | hTsH |
|-------|----|--------------------|------|--------------------|------|------|
| ۱ | ۲۸ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۵ | ۴ | ۱۷۰۰ | ۲ |
| ۲ | ۳۰ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۵ | ۴ | ۱۱۰۰ | ۳ |
| ۳ | ۳۶ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۲۵ | ۵ | ۱۲۰۰ | ۲/۵ |
| ۴ | ۳۸ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۳۰ | ۳/۵ | ۸۰۰ | ۱/۸ |
| ۵ | ۲۵ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۴ | ۳/۶ | ۶۵۰ | ۲/۸ |
| ۶ | ۱۸ | علائم هیپرتیروئیدی | ۱/۲۰ | ۳/۸ | ۹۰۰ | ۱/۵ |

هیپرتیروئیدی خفیف نشان می‌دادند (بیماران ۴ و ۵). ۸ بیمار از ۱۴ بیمار کل مورد مطالعه با تمام مطالعات انجام شده، فعالیت طبیعی تیروئید داشتند.

۶ بیمار (بیماران ۱-۶، جدول ۳) از نظر بالینی و آزمایشگاهی دچار پرکاری تیروئید بودند. ۴ بیمار هیپرتیروئیدی متوسط (بیماران ۱، ۲، ۳ و ۶) و ۲ بیمار

بررسی بالینی و آزمایشگاهی ۶ بیمار مبتلا به مول پس از تخلیه مول

| بیمار | سن | وضع بالینی | ETR | T ₃ RIA | HGC | hTsH |
|-------|----|------------|------|--------------------|-----|------|
| ۱ | ۲۸ | درحد طبیعی | ۱۰۱ | ۱۰۸ | ۰ | ۴ |
| ۲ | ۳۰ | درحد طبیعی | ۱۰۱۱ | ۲ | ۰ | ۵ |
| ۳ | ۳۶ | درحد طبیعی | ۱/۵ | ۱ | ۰ | ۳ |
| ۴ | ۳۸ | درحد طبیعی | ۱ | ۱ | ۰ | ۵ |
| ۵ | ۲۵ | درحد طبیعی | ۱/۰۵ | ۱/۴ | ۰ | ۶ |
| ۶ | ۱۸ | درحد طبیعی | ۱/۰۳ | ۲ | ۰ | ۲ |

حذف شده و بیمار از عوارض شدید آن نجات می‌یابد. شیمی‌درمانی در کوریوکارسینوما نشان داده است که در کاهش علائم پرکاری تیروئید مؤثر بوده است. محرک تیروئید که بوسیله مول ترشح می‌شود که آن را تیروتروپین مولار نیز می‌گویند کاملاً شبیه آن چیزی است که در سرم افراد مبتلا به کوریوکارسینوما دیده می‌شود.

تیروتروپین مولار واکنش متقابل خفیفی با hTSH نشان می‌دهد، اما کاملاً با آن متفاوت است. شاید بهتر باشد که آن را تیروتروپین تروفوبلاستیک بزرگ نام‌گذاری کرد، یا اینکه آن را TSH جفتی بزرگ نامید تا بتوان آن را از تیروتروپین جفتی کوچک تمیز داد.

در اغلب موارد تومورهای تروفوبلاستیک چه خوش‌خیم و چه بدخیم مقدار زیادی محرک تیروئید ترشح می‌کنند. همانطور که گونادوتروپین جفتی ترشح می‌کنند و این محرک تیروئید قسمتی از مولکول ترشح‌کننده گونادوتروپین جفتی است. مطالعات اخیر نشان داده است که یک SUBUNIT مشترکی بین هورمونهای LH، hTSH و HCG وجود دارد. بنابراین بنظر می‌رسد که HCG کاملاً خالص قدرت تحریک غده تیروئید را ندارد.

ترشح این محرک تیروئید بوسیله تروفوبلاست‌ها ممکن است شبیه ترشح پروتئین‌های جفتی مخصوص بوسیله تومورهای مختلف باشد. ترشح محرک تیروئید بوسیله تروفوبلاست‌ها معرف ترشح هورمون اکتوپیک نمی‌باشد. تاکنون مطالعات علمی انجام شده نتوانسته است وجود هورمون تروفوبلاستیک اکتوپیک را ثابت کند، مطالعات بیشتری باید انجام گیرد تا بتواند وجود تیروتروپین جفتی بزرگ اکتوپیک را ثابت کند.

۱۰ روز پس از تخلیه مول بیماران هیپرتیروئیدی از نظر بالینی و آزمایشگاهی در حد طبیعی بودند و HCG غیرقابل اندازه‌گیری و در بالاترین مقدار به کمتر از $1/5 \mu\text{u/ml}$ رسید.

بحث

مطالعات انجام شده نشان داد که پرکاری تیروئید ناشی از مول هیپرتیروئیدی می‌تواند خطر جدی برای حیات باشد. در این مطالعه ۱۴ بیمار مشکوک به حاملگی مول مورد بررسی قرار گرفتند. ۴ نفر دارای علائم هیپرتیروئیدی متوسط بودند که در آزمایشات بالینی مشخص گشتند. ۲ بیمار هیپرتیروئیدی خفیف داشتند که از نظر بالینی با حاملگی طبیعی تقریباً غیرقابل تشخیص بودند. ۸ بیمار در حد طبیعی بودند که تمام امتحانات بالینی و آزمایشگاهی آنان طبیعی بود.

حاملگی بدون مشکل، عارضه‌ای است که تا چند ماهی پیش طول نمی‌کشد، همراه بودن پرکاری تیروئید با این عارضه به دلیل کوتاه بودن دوره آن ممکن است کشف نگردد.

علائم پرکاری تیروئید مانند خستگی مفرط و عدم تحمل به گرما ممکن است به حاملگی ارتباط داده شود. توکسمی حاملگی ۱^۳ موارد از حاملگی مول را دچار اشکال می‌کند که ممکنست تشخیص را پنهان کند.

در اغلب موارد گواتر نسبتاً خفیف همراه با حاملگی و فقدان علائم چشمی تشخیص را مشکل می‌سازد.

هیپرتیروئیدی ممکن است آنچنان شدید باشد که سبب نارسائی قلب گردد. لذا شناخت این سندرم بسیار مهم است، زیرا با تخلیه حاملگی تروفوبلاستیک محرک غده تیروئید

REFERENCES

- 1) Novak's Textbook of Gynecology.
- 2) Hyperthyroidism Induced by Trophoblastic Thyrotropin. Hershman JM. Mayo Clin Proc 47: 913-918, 1972.
- 3) The Thyrotoxicosis of Hydatidiform Mole, Annals of Internal Medicine 83: 307-311, 1975.
- 4) Choriocarcinoma with Hyperthyroidism. William T. Cave, Jr, M.D.; and John T. Dunn, M.D.; Annals of Internal Medicine 85: 60-63, 1976.
- 5) Human Chorionic Gonadotropin and Thyroid Function in Patients with Hydatidiform Mole, Am J Obstet Gynecol 150: 723-728, 1984.
- 6) Thyroid - Stimulating Activity in Sera of Normal Pregnant Women, J Clin Endocrinol Metab 69: 891, 1989.
- 7) Pregnancy and Thyroid Disease, Clinical Obstetric and Gynecology, Volume 34, Number 1, March 1991.