مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۳، صفحات ۱۷۸-۱۷۳ (پاییز ۱۳۷۸)

درمان گره داغ تیروئید با تزریق اتانول از راه پوست؛ پیگیری دوساله*

دکتر محمد پژوهی، دکتر باقر لاریجانی، دکتر حسین قناعتی، دکتر محمد حسن باستان حق، دکتر فرشته عباسوندی، دکتر کاووس فیروزنیا، دکتر محمود شیرزاد، دکتر محمدرضا امینی، دکتر مریم سرایی، دکتر نسرین عباسوندی، دکتر رضا برادرجلیلی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکزتصویربرداری مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران

خلاصه

گره‌های اتونوم تیروئید نسبتاً شایع می‌باشند. این گره‌ها با روش‌های مختلفی درمان می‌شوند. هدف این پژوهش بررسی کارآیی تزریق الکل از طریق پوست داخل گره اتونوم تیروئید می‌باشد.

تعداد ۳۵ بیمار که در اسکن تکنزیوم -۹۹ دارای گره داغ بودند تحت هدایت سونوگرافی مورد تزریق اتانول استریل (۰/۱ سی‌سی به ازای هر سی‌سی حجم گره) قرار گرفتند. تعداد ۲۹ نفر از بیماران از لحاظ بیوشیمیایی و بالینی دچار پرکاری تیروئیدی و ۶ نفر نیز دارای TSH ساپرس شده بودند، تزریق الکل تا طبیعی شدن سطح هورمون‌های تیروئید و TSH بصورت هفته‌ای ۲-۱ مرتبه تا هر ۴ هفته یکبار انجام گردید؛ درکل تعداد تزریق‌ها بین ۱۲-۴ مرتبه بود. بیماران در پس از پایان درمان، سه ماهگی، شش ماهگی و در ۱۵ بیمار نیز در ۲ سالگی پیگیری

* بخشی از این مقاله در پنجمین کنگرهٔ بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز، ۱۸-۱۵ شهریور ۱۳۷۸، تهران ارائه شده است.

شدند. حجم گره‌ها در قبل از درمان ۱۲/۷±۱۸/۲ سی‌سی که در پیگیری شش ماهه به ۴/۶±۵/۷ سی‌سی کاهش یافته بودند($P<۰/۰۰۱$) در پایان درمان، تمام بیماران بدون علامت بودند و هورمون‌های تیروئیدی (T_4 و T_3) نیز در پایان درمان و پیگیری‌های سه ماهه و شش ماهه سطح طبیعی داشتند ($P<۰/۰۰۱$ نسبت به سطح پایه) و سطح TSH نیز از ۰/۰۲±۰/۰۹μIU/ml به ۰/۸±۰/۶۵μIU/ml در پایان درمان ($P<۰/۰۵$) افزایش یافت و تنها ۳ بیمار علیرغم بهبود علائم بالینی و طبیعی شدن سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی، همچنان TSH ساپرس شده در ۶ ماه بعد از درمان داشتند. تغییری در آزمون عملکرد تیروئید بیماران در ۲ سالگی نسبت به ۶ ماهگی پیگیری حاصل نشد ($P>۰/۰۵$). روش تزریق الکل بخوبی توسط بیماران تحمل گردید و تنها در دو مورد دیسفونی گذرا ایجاد شد. یافته‌های این پژوهش نشانگر آن است که می‌توان از تزریق اتانول بعنوان روش جایگزین جراحی یا ید رادیواکتیو در درمان گره‌های اتونوم تیروئید که با پرکاری تیروئید همراه هستند استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: گره داغ تیروئید، اتانول، تیروتوکسیکوز، سونوگرافی

مقدمه

روش‌های درمانی مختلفی برای گره‌های داغ بکار می‌رود که می‌توان به جراحی در مورد گره‌های داغ بزرگ اشاره کرد که با خطر ۲۰-۱۰ درصد هیپوتیروئیدی در این بیماران همراه است (۱). روش درمانی دیگر استفاده از ید رادیواکتیو است که خطر ۴۰-۱۰ درصدی هیپوتیروئیدی وجود دارد (۱ و ۲). سومین روش درمانی که طی دهۀ جاری مورد توجه قرار گرفته است تزریق الکل از راه پوست (Percutaneous Ethanol Injection; PEI) می‌باشد. روش فوق برای اولین بار در درمان آدنوم کبدی استفاده شده که نتایج رضایت بخش داشت و سپس در درمان گره‌های تیروئیدی به کار رفت (۳). روش PEI در مطالعات مختلف، دارای اثرات رضایت‌بخش و بدون عوارض جانبی جدی بوده است (۳ و ۴). بخصوص در بیمارانی که نمی‌توان روش هایی چون جراحی را بکار برد، استفاده از این روش عملی است. توسط این روش، فقط بافت داخل گره متأثر شده و بافت فیبروز جایگزین آن می‌گردد (۵).

پژوهش کنونی برای ارزیابی بالینی، بیوشیمیایی و عوارض جانبی روش تزریق الکل از راه پوست در درمان ندول داغ با پیگیری‌های سه ماهه، شش ماهه و دوساله می‌باشد.

روش کار

بیماران: در این بررسی ۳۵ بیمار (۳۰ زن و ۵ مرد) بین ۷۰-۱۶ ساله (متوسط سنی ۱۲/۴±۳۸/۶ سال) که دارای ندول داغ بودند تحت تزریق الکل از راه پوست (PEI) قرار گرفتند. تعداد ۱۸ نفر از بیماران ندول منفرد داشتند که در اسکن (Technetium-99)، این ندول‌ها فعال بوده و در بقیۀ بافت ساپرس شدۀ تیروئید برداشتی مشاهده نمی‌گردید و ۱۶ نفر نیز گواتر مولتی ندولر داشتند که در اسکن تنها یک ندول جذب زیاد از خود نشان می‌داد. یک بیمار نیز دو ندول داغ (یکی در ناحیۀ ایسم و دیگری در لوب راست) داشت. تعداد ۲۹ نفر از بیماران دچار پرکاری تیروئیدی بالینی (ترمور، طپش قلب، عدم تحمل به گرما و تعریق، کاهش وزن واضطراب) و بیوشیمیایی (افزایش T_3 و T_4 و

TSH ساپرس شده) (جدول ۱) بودند و ۶ نفر نیز تنها TSH ساپرس شده همراه با سطح طبیعی هورمون‌های تیروئیدی داشتند. از تمام بیماران FNA به عمل آمد براساس نتایج آن، هیچگونه بدخیمی مشاهده نگردید. بیمارانی که قبل از تزریق الکل، از متی‌مازول استفاده می‌کردند، طی جلسات دوم و سوم تزریق بتدریج دوز داروی آنان کاهش سپس قطع گردید.

تمام بیماران از چگونگی اجرای انجام مطالعه و روش‌های متداول درمانی ندول داغ آگاهی داشتند و از آنان برای شرکت در مطالعه، موافقت‌نامهٔ کتبی اخذ شد.

روش تزریق اتانول: ابتدا حجم ندول توسط سونوگرافی محاسبه می‌شد (سونوگرافی با استفاده از دستگاه General Electric Sonochrome، با پروب ۸-mHz در مرکز تصویربرداری امام خمینی ـ تهران)، سپس تحت هدایت مستقیم سونوگرافی میزان ۱۰-۰/۵ سی‌سی الکل ۹۵٪ (استریل شده در مرکز تولید انیستیتوپاستور) به داخل گره تزریق می‌شود (۰/۱ سی‌سی به ازای هر سی‌سی حجم گره با استفاده از سوزن شمارهٔ ۲۲ و سرنگ پلاستیکی یکبار مصرف). چنانچه ندول کیستیک بود، ابتدای مایع بطور کامل تخلیه شده و سپس تزریق انجام می‌گردید. معمولاً سوزن سرنگ تزریق، حدود ۲-۱ دقیقه جهت جلوگیری از نشت الکل، در محل باقی گذاشته می‌شد و به بیماران توصیه می‌شد که قبل از تزریق از فرص مسکن استفاده کنند. فواصل تزریق از هفته‌ای دو مرتبه تا هر ۲ هفته یک بار متغیر بود.

پیگیری بیماران: بیماران در آغاز مطالعه، پایان درمان، ۳ و ۶ ماه پس از درمان پیگیری شدند و در ۲ سال پس از درمان نیز ۱۵ بیمار مورد بررسی مجدد آزمون عملکرد تیروئید قرار گرفتند (جدول ۱). بعد از ۴-۳ نوبت تزریق الکل، آزمون عملکرد تیروئید بررسی می‌شدند و زمانی که این مقادیر سطح طبیعی یافت می‌کردند، درمان با PEI کامل قلمداد می‌شد.

اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی (T_3 و T_4) توسط دستگاه گاماکانتر با استفاده از روش رادیوایمونواسی بوده و TSH نیز با استفاده از دستگاه گاما کانتر و روش IRMA در آزمایشگاه هورمون‌شناسی بیمارستان دکتر شریعتی انجام گردید. برای مقایسه مقادیر پایه هورمون‌ها با مقادیر مذکور در زمان‌های پیگیری از آزمون t test استفاده شده است.

نتایج

دست‌آوردهای درمانی:

الف) اندازهٔ ندول: قبل از درمان حجم ندول‌ها بین ۴۴-۴ سی‌سی (انحراف معیار ± میانگین ; ۱۲/۷±۱۸/۲ سی‌سی) بود که در انتهای درمان این میزان به ۲۱-۱ سی‌سی (۵/۳±۷/۵ سی‌سی) و در پیگیری شش ماهه به ۲۰-۰/۵ سی‌سی (۴/۶±۵/۷ سی‌سی) ($P<۰/۰۰۱$) رسیدند.

متوسط کاهش حجم ۱۰/۶±۱۲/۴۸ سی‌سی بود. بین حجم اولیه و میزان کاهش حجم رابطه خطی مستقیمی وجود داشت؛ هرچه میزان حجم اولیه بیشتر بود کاهش حجم نیز چشم‌گیرتر ظاهر می‌شد ($r=۰/۹۴; P=۰/۰۰۷$).

ب) تغییرات آزمون عملکرد تیروئیدی: در پایان درمان، تمام بیماران بدون علامت بودند و هورمون‌های تیروئیدی نیز به سطح طبیعی رسیده بودند ($P<۰/۰۰۱$ نسبت به شروع درمان برای T_3 و T_4) و سطح سرمی TSH نیز افزایش را نشان می‌داد ($P<۰/۰۵$؛ نسبت به قبل از درمان). این روند تغییر در میزان هورمون‌های تیروئیدی و TSH ($P<۰/۰۰۱$ و $P<۰/۰۵$ به‌ترتیب) در پیگیری‌های سه ماهه و شش ماهه نسبت به قبل از درمان چشمگیر بود (جدول ۱). در پیگیری ۲ ساله نیز در آزمون عملکرد تیروئید ۱۵ بیمار مورد بررسی در مقایسه با پیگیری ۶ ماههٔ آنها تغییر حاصل نشد ($P>۰/۰۵$).

در کل از ۳۵ بیمار، ۳ بیمار علیرغم بهبود علائم

بالینی و طبیعی شدن سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی، همچنان TSH ساپرس شده در پس از ۶ ماه از درمان داشتند.

عوارض:

تنها عارضه مهم و پایا در این بیماران، وجود دو مورد دسیفونی بود که احتمالاً به دلیل فلج تارهای صوتی درنتیجهٔ نشت و تزریق سریع الکل ایجاد شده بود که یک مورد این عارضه به مدت ۵-۴ هفته و مورد دیگر تا ۵ ماه برجای ماند و پس از این مدت هر دو بهبودی کامل یافتند. درد و سوزش حین تزریق در تمامی دفعات تزریق، تب در ۳ نوبت، درد پشت گردن، درد فک تحتانی و سرگیجه هر کدام در ۱۲ نوبت، اکیموز ناحیهٔ تزریق در دو نوبت، اسپاسم و سرفه در یک نوبت مشاهده شد. کلیهٔ عوارض، به جز دسیفونی، تب و اکیموز در چند دقیقه بعد از تزریق بهتر می‌شدند؛ تب در ۲ مورد به مدت ۴۸-۲۴ ساعت بعد از تزریق ادامه یافت.

جدول ۱) آزمون‌های عملکرد تیروئید در ۳۵ بیمار با ندول داغ در قبل و بعد از تزریق زیرپوستی اتانول

			پیگیری		
	قبل از درمان	بعد از درمان	سه ماهه	شش ماهه	دو ساله
T_3	۲۷۰/۶±۹۹/۶	۱۶۹/۰۵±۵۸/۳[a]	۱۶۴/۵±۵۲/۵[a]	۱۵۷/۶±۴۶/۷[a]	۱۸۹/۲±۶۱/۷[c]
T_4	۱۴/۹±۴/۶	۹/۶±۳/۰۴[a]	۹/۹±۲/۸[a]	۹/۴±۲/۴[a]	۱۰/۲±۲/۴۶[c]
TSH	۰/۰۹±۰/۰۲	۰/۶۵±۰/۸[b]	۰/۶۲±۰/۸[b]	۰/۷۱±۰/۸[b]	۰/۸۶±۱/۵[c]

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین می‌باشند؛ اندازهٔ نرمال T_3=۸۰-۲۳۰ng/dl، T_4=۴/۵-۱۲/۸μg/dl و TSH=۰/۲-۵μU/ml می‌باشند.

a تغییر چشمگیر (P<۰/۰۰۱) نسبت به قبل از درمان

b تغییر چشمگیر (P<۰/۰۵) نسبت به قبل از درمان

c عدم تغییر چشمگیر (P>۰/۰۵) نسبت به پیگیری شش ماهه

بحث

مطالعات مختلف که در دههٔ جاری در مورد ارزیابی اثربخشی تزریق اتانول از راه پوست (PEI) در درمان گره خودکار تیروئید انجام شده‌اند اشاره بر این موضوع دارند که این روش، یک روش مؤثر و بی خطر می‌باشد (۴ و ۶). در مطالعهٔ ما PEI روش مؤثری برای درمان بیماران با ندول داغ و پرکاری تیروئیدی بود. پس از درمان، تمام بیماران بدون علامت شده و سطح هورمون‌های تیروئیدی نیز طبیعی شدند و در پیگیری سه ماهه، تنها سه بیمار علیرغم بهبود بالینی و طبیعی شدن میزان هورمون‌های تیروئید، TSH سوپرس شده داشتند. تغییر حجم اندازهٔ ندول‌ها نیز پس از سه ماه از درمان چشمگیر بود (P<۰/۰۰۱) و متوسط کاهش حجم در کل بیماران ۱۲/۴۸±۱۰/۶ سی‌سی بود. میزان موفقیت در این مطالعه براساس تعریف کاهش اندازهٔ ندول و طبیعی شدن آزمون عملکرد تیروئیدی

۹۱/۳٪ بود.

میزان موفقیت در مطالعات دیگر بین ۵۴ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۴، ۷ و ۸).

براساس آخرین نتایج دو مطالعهٔ بزرگ که در ایتالیا در مورد استفاده از PEI در ندول تیروئید خودکار انجام گردیده، یکی توسط مانزونی و همکاران (۶) بر روی ۱۳۲ بیمار با زمان پیگیری ۸/۵ سال و دیگری توسط کاونیا و همکاران (۹) بر روی ۱۱۷ بیمار با زمان پیگیری ۵ سال، پیشنهاد شده است که روش PEI، درمان انتخابی در آدنوم تیروئید پره‌توکسیک بوده و در موارد افرادی که برای جراحی پرریسک می‌باشند (حتی با اندازهٔ ندول بزرگ) و یا در جوانترهایی که ید رادیواکتیو منع استفاده دارد می‌تواند روش جایگزین باشد. اما در این دو مطالعه نیز تأکید شده است که این روش در مجاورت مراکزی که با کاربرد تزریق الکل از راه پوست تحت هدایت سونوگرافی آشنایی کافی دارند بکار برده شود. دیسفونی گذرا (خودبخود بهبود یابنده طی چند هفته تا چند ماه)، در ۲ تا ۵ درصد از بیماران گزارش شده است (۱۰ و ۱۱) که در تمام بیمارانی که توسط متخصص گوش، حلق و بینی معاینه شده بودند، صدمهٔ شیمیایی مستقیم عصب راجعه حنجره‌ای که ناشی از انتشار الکل به خارج کپسول ندول یا اثر فشار به عصب ناشی از افزایش ناگهانی در فشار داخل ندول در پاتوژنز این عارضه عنوان شده‌اند. در بیماران ما، دو مورد دیسفونی گذرا مشاهده گردید که یک مورد بعد از ۵-۴ هفته و دیگری ۵ ماه بعد بطور کامل بهبود یافتند. معاینات انجام شده توسط متخصص گوش و حلق و بینی نشانگر وجود فلج طناب صوتی در هر دو مورد بود.

با توجه به اینکه ۲۹ بیمار از ۳۵ بیمار ما و ۶ بیمار دیگر نیز TSH ساپرس شده داشتند و با مد نظر قراردادن نتایج درمانی در این پژوهش، می‌توان چنین پیشنهاد کرد که استفاده از تزریق اتانول از راه پوست در گره‌های داغ با پرکاری تیروئیدی می‌تواند روش جایگزین مناسبی برای ید رادیواکتیو و جراحی باشد. البته تاکنون در منابع پزشکی، مطالعه‌ای که به مقایسهٔ دست‌آوردهای درمانی PEI با جراحی و ید رادیواکتیو پرداخته باشد وجود ندارد (۱۰)؛ از این رو جایگاه انجام چنین مطالعه‌ای کاملاً محسوس می‌باشد.

منابع

1) Brien T, Gharib H, Suman VJ, et al. Treatment of toxic solitary thyroid nodules. Surgery versus radioactive iodine. Surgery 1992; 112: 1166-70.
2) Ratcliffe GE, Couke S, Fogelman I, Maisey MN. Radioiodine treatment of solitary functioning thyroid nodules. Br J Radiol 1986; 59: 385-7.
3) Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of antonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Radiology 1990; 175: 825-29.
4) Papini E, Panunzi C, Pacella CM, et al. Percutaneous ultrasound - guided ethanol injection: A new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodule? J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 411-16.
5) Martino E, Murtas ML, Loviselli A, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodule. Surgery 1992; 112: 1161-64.
6) Monzani F, Caraccio N, Goletti O, et al. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: eight year's experience. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106 (Suppl 4): 554-8.
7) Monzani F, Goletti D, Denegri F, et al. Autonomous thyroid nodule and pereutaneous

ethanol injection [letter]. Lancet 1991; 1: 743.

8) Lagalla R, Lovane A, Caruso G, et al. Ultrasound - guided percutaneous injection of ethanol in Plummer's adenoma. Our experience with 8 patients. Radiol Med 1991; 82: 70-72.

9) Cavina E, Miccoli P. Five-years follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. Clin Endocrinol (oxf) 1997; 46: 9-15.

10) Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-years experience. Radiology 1994; 190: 529-33.

11) Paracchi A, Farrari C, Livraghi T, et al. Percutanous intranodular ethanol injection: A new treatment for autonomously thyroid adenoma. J Endocrinol Invest 1992; 15: 353-62.

12) Schumm-Draeger PM. Ultrasound - guided percutaneous ethanol injection in the treament of autonomous thyroid nodules - a review. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106 (Suppl 4): 59-62.