

همبستگی میان β hCG و آزمونهای عملکرد تیروئیدی در آبستنی

مول‌دار

دکتر فرناز صلواتیان، دکتر بهرام امینیان و دکتر غلامحسین عمرانی

چکیده: با توجه به دیدگاههای ضد و نقیض در مورد نقش هورمون کوریونیک گونادوتروپین در تحریک فعالیت تیروئید در بیماران با تومورهای تروفوبلاستیک، بویژه مول هیداتیدیفورم، این مطالعه بر روی ۴۸ بیمار با مول هیداتیدیفورم که سطح سرمی β hCG آنان به زیر 5mIU/l ، ظرف مدت ۱۸ ماه پس از تخلیهٔ رحمی رسیده بود، انجام گردید. سطح سرمی β hCG، توتال T_3 ، T_4 و TSH زمانی که β hCG بالا بوده و زمانی که به زیر 5mIU/ml رسیده بود، در بیماران اندازه‌گیری شدند. همبستگی خطی واضحی میان سطح سرمی β hCG و T_4 توتال سرمی و FT₄ (بترتیب $P<0/001$ و $P=0/002$)؛ همچنین میان β hCG و T_3 توتال سرمی و FT₃ (به ترتیب $P=0/02$ و $P=0/02$) و همبستگی ضعیفی میان β hCG بالا و مقادیر پایین سرمی TSH ($P=0/04$) بدست آمد که دلایلی هستند که اشاره به نقش β hCG در تحریک تیروئید در آبستنی مول‌دار می‌نمایند.

واژگان کلیدی: مول هیداتیدیفورم، hCG، عملکرد تیروئید

مقدمه

۱۹۵۵ گزارش گردید. از آنگاه تا کنون گزارشهای مواردی از این بیماری بصورت موردی یا گروهی، منعکس گردیده‌اند. تقریباً ۵۵ تا ۶۰٪ از زنان با بیماری تروفوبلاستیک، در هنگام تشخیص، هیپرتیروئیدی واضح دارند که ممکن است بصورت شدید رخ نماید.^{۱،۴،۵} این حالت ممکن است تهدید کنندهٔ حیات بیمار باشد (بدلیل نارسایی قلبی یا بحران تیروئیدی).

شکایات بیماران شبیه هیپرتیروئیدی حاصله از عوامل دیگر می‌باشد و ممکن است بیمار گواتر کوچکی نیز داشته باشد.^{۶،۷} غالباً هیپرتیروئیدی خفیف است و تنها با تغییرات بیوشیمیایی در

در جهان غرب، بیماری تروفوبلاستیک «هیداتیدیفورم مول و کوریوکارسینوم» تقریباً یک مورد در هر ۲۰۰۰ آبستنی روی می‌دهد؛ اما در شرق دور، این بیماری از ۴ تا ۲۰ برابر شایعتر می‌باشد،^{۱،۲} هیداتیدیفورم مول و کاریوکارسینوم، با مقادیر سرمی بالایی از hCG و ایزوفورمهای غیرطبیعی hCG همراه هستند.^۳ هیپرتیروئیدی بالینی برای نخستین بار در یک بیمار با تومور تروفوبلاستیک توسط تیسن و همکاران در سال

بیمارستان نمازی - بخش داخلی دانشکدهٔ پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز

آزمایش‌های سرمی خودنمایی می‌کند و بیمار نیز از لحاظ بالینی یوتیروئید به جای می‌ماند.^{۹،۸}

سطح βhCG به زیر 5mIU/ml نزول یافته بود، اندازه‌گیری شدند.

بررسی هورمونی:

سطح سرمی βhCG ، T_3 ، T_4 ، $T_3\text{RU}$ و TSH در زمان تخلیه مول بررسی شدند. مقادیر βhCG توسط رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شدند.

سطح سرمی T_3 و T_4 توتال با رادیوایمونواسی اندازه‌گیری گردیدند؛ محدوده طبیعی T_4 با این روش ۱۲-۴/۸ میکروگرم در دسی‌لیتر (۱۶۵-۶۲ نانومول در لیتر) و برای T_3 برابر ۲/۷-۰/۸ نانومول در لیتر (۲۰۰-۷۰ نانوگرم در دسی‌لیتر) بود. میزان TSH نیز با تکنیک رادیوایمونومتريک ارزیابی شد که مقادیر طبیعی آن $0.32-4.1\text{mIU/ml}$ بود. برای ارزیابی تغییرات اتصال هورمونهای طبیعی، آزمون $T_3\text{-uptake}$ نیز انجام شد که محدوده طبیعی آن (با حدود اطمینان ۹۵٪) در افراد یوتیروئید $0.25/5-3.4/4$ می‌باشد.

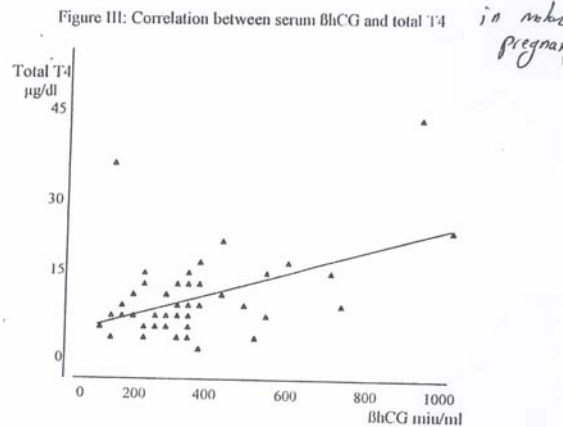
نتایج

غلظت سرمی βhCG برای کل بیماران در محدوده 465 تا 1900mIU/ml بود. غلظت βhCG در ۴۳ بیمار متجاوز از 100mIU/ml و در ۲۴ بیمار نیز βhCG از 300mIU/ml بیشتر بود. در میان ۴۳ بیمار با βhCG بالاتر از 100mIU/ml ، در ۹ بیمار مقادیر توتال T_3 بالاتر از 200 نانوگرم در دسی‌لیتر یافت گردید. در میان همین ۴۳ بیمار مقادیر توتال T_4 در ۳۰ بیمار نیز متجاوز از $8/8$ میکروگرم در دسی‌لیتر بود (جدول ۱). مقادیر آزمونهای عملکرد تیروئیدی را پیش از درمان بیماران با آبستنی مول دار و پس از درمان - زمانی که βhCG به زیر 5mIU/ml می‌رسید - نشان می‌دهد.

مواد و روشها

بیماران:

مطالعه بر روی ۸۰۰ بیمار دچار آبستنی مول‌دار که با بررسی آسیب‌شناختی (پاتولوژیک) محتویات تخلیه شده از درون رحم مسجل شده بودند، در مدت ۱۸ ماه انجام شد. تمام بیماران سن کمتر از ۳۶ سال داشتند و میانگین سنی آنان $23/6 \pm 6/97$ سال بود. بیماران بدون علائم بودند و هیچ کدام از آنان نشانی از متاستاز نداشتند. هیچ‌گونه تاریخچه بیماری تیروئید نیز گزارش نشده بود. مدت آبستنی آنان بین ۴ تا ۲۴ هفته بود. تمام بیماران $D\&C$ شده و ساکشن کورتاژ نیز برای تخلیه محتویات رحم در دومین $D\&C$ در ۴۸ ساعت بعد انجام گردید. تنها در دو بیمار، هیستریکتومی از راه شکم انجام شد. در بیمارانی که ظرف یک هفته، سطح βhCG به زیر 5mIU/ml افت نداشت، یا اینکه سطح βhCG ، به مدت ۳ هفته بصورت ثابت بجا ماند، یا اینکه سطح βhCG افزایش یافت، درمان دارویی تکمیلی نیز آغاز گردید. پیگیری بیماران با اندازه‌گیری سریال سرمی βhCG تا زمانی که حداقل یک نمونه به زیر 5mIU/ml نزول کند، ادامه می‌یافت. در زمان پیگیری بیماران، ۴۸ بیمار (از ۸۰۰ بیمار) که دارای سطح سرمی βhCG بالای 5mIU/ml بودند، بررسی شدند. سطح سرمی TSH ، T_4 ، T_3 و $T_3\text{RU}$ در نمونه‌های اولیه بیماران که βhCG بالا داشتند و نیز در نمونه‌های آخر که



نمودار (۲) ارتباط بین سطح سرمی β hCG و T_4 تام در آبستنی مول‌دار

بحث

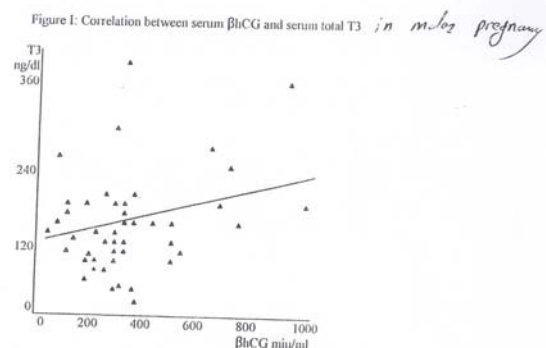
از سال ۱۹۹۰، اختلال در عملکرد تیروئید به عنوان یک عارضه همراه آبستنی با مول یا تومور تروفوبلاستیک با متاستاز، شناخته شده است. کاملاً آشکار است که چنین پرکاری‌ای نشانگر اثر تحریک کننده‌ای خاص بر تیروئید است که با تیروتروپین هیپوفیز متفاوت می‌باشد که در سرم و بقایای تومورال این بیماران یافت می‌شود. هرچند که بعضی از بیماران با تومور تروفوبلاستیک با علایم بالینی تیروتوکسیکوز خود را نشان می‌دهند، بسیاری و شاید بیشتر بیماران با تومور تروفوبلاستیک از لحاظ بالینی یوتیروئید هستند.^{۱۰} با وجود بررسیهای گسترده، اینکه آیا توتال hCG به تنهایی تحریک کننده است و عامل پرکاری تیروئید - که در اغلب بیماران با تومور تروفوبلاستیک دیده می‌شود - می‌باشد، در گستره بحث است.

چندین گروه، دلایلی بر تأیید نظریه تحریک کنندگی hCG بر تیروئید در آبستنی با مول ارائه داده‌اند. برای مثال، بعضی از پژوهشگران چنین توصیف کرده‌اند که hCG دارای توانایی

خطوط رگرسیون مربوط به سطح مقادیر β hCG و T_3 و T_4 توتال در نمودارهای (۱) و (۲) نشان داده شده است. همبستگی خطی محکمی میان β hCG و T_4 توتال و FT_4I (با شیب خطوط بترتیب 0.016 و 0.003 و مقادیر P بترتیب کمتر از 0.001 و همچنین همبستگی خطی محکمی میان β hCG و T_3 توتال و FT_3I (با شیب خطوط بترتیب 0.112 و 0.036 و مقادیر P بترتیب 0.026 و 0.024) و همبستگی ضعیفی میان β hCG و مقادیر پایین سطح TSH (با شیب خطی 0.002 و P برابر با 0.044) بدست آمد.

جدول ۱- آزمونهای عملکرد تیروئیدی بیماران با آبستنی مول‌دار در مقایسه با زمانی که سطح β hCG پس از درمان به زیر $5mIU/ml$ نزول کرد

پارامتر	قبل از درمان	بعد از درمان
توتال T_3 (ng/dl)	188 ± 134	156 ± 30
FT_3I	58 ± 60	$43/8 \pm 9/1$
توتال T_4 (µg/dl)	$12/4 \pm 7$	$8/7 \pm 2/2$
FT_4I	$3/7 \pm 2/6$	$2/3 \pm 0/5$
T_3RU (%)	$29/4 \pm 5/0$	$27/6 \pm 3/1$
TSH (mIU/ml)	$0/9 \pm 1/7$	$1/1 \pm 1/5$



نمودار (۱) ارتباط بین سطح سرمی β hCG و T_3 تام سرم در آبستنی مول‌دار

ایمونورادیومتریک قابل ملاحظه نمی‌باشد. در مطالعه دیگر^{۱۳} دلیلی که دلالت بر فرضیه تحریک‌کنندگی hCG بر تیروئید در آبستنی با مول باشد، بدست نیامد.

نیسولا و تالیادورس، فعالیت تیروئیدی را در ۲۰ بیمار با کوریوکارسینوم اندازه‌گیری نمودند؛ یافته‌های مطالعه، هیچگونه همبستگی میان سطح hCG و غلظت‌های سرمی T₄ تام و آزاد در کل گروه بیماران را نشان نداد. ^{۱۴} از ۲۰ بیمار، ۵ نفر دارای سطح hCG بالاتر از ۱۰۰ IU/ml همراه با افزایش در سطح مقادیر توتال سرمی T₄ بالاتر از محدوده طبیعی افراد ناآبستن بودند که تنها سه نفر از ۵ بیمار، واقعاً مقادیر بالایی از T₄ آزاد داشتند. هیگینز (Higgins) و همکاران، نیز مقادیر hCG و آزمون‌های عملکردی تیروئیدی را در ۱۴ بیمار با آبستنی مول‌دار بررسی نمودند؛ آنان نیز موافق این تحلیل بودند که hCG عامل پرکاری تیروئید در بیمارانشان می‌باشد.

در مطالعه ما، همبستگی واضحی میان سطح سرمی βhCG و T₄ تام سرمی و FT₄I، همچنین میان βhCG و T₃ تام سرمی و FT₃I و همبستگی ضعیفی میان βhCG بالا و مقادیر پایین سرمی TSH بدست آمد که همگی دلایلی هستند که به نقش hCG در تحریک تیروئید در آبستنی مول‌دار دلالت می‌کنند.

تحریک‌کنندگی آدنیل سیکلاز در غشای تیروئیدی انسان است.^{۱۱،۱۲} با این وجود، حداقل در یک مطالعه، هنوز مشخص نیست که آیا عامل فعال خود hCG است یا بعضی از آلاینده‌هایی که در مواد اولیه بکار برده می‌شود.^{۱۱} تلاش‌های فراوانی برای بررسی رابطه میان غلظت hCG سرم و عملکرد تیروئیدی در بیماران با تومورهای تروفوبلاستیک انجام شده است، زیرا هر دو مورد مذکور، در این بیماری افزایش می‌یابند.^{۱۲} همبستگی مثبتی بین hCG سرم و غلظت T₄ تام یا T₃ تام در بعضی از بیماران (نه همه آنها) دیده شده است که در کنار دلایل دیگر نشانگر آن است که خود hCG عامل افزایش در T₄ سرم است.^{۱۱-۱۲} نورمان^۴ سطح hCG و عملکرد تیروئید را در ۴۴ بیمار که شیمی درمانی برای درمان بیماری تروفوبلاستیک دریافت می‌کردند، بررسی نمود. او بر رابطه میان سطح hCG و TSH که توسط روش‌های رادیوایمونواسی استاندارد اندازه‌گیری شده بود، مهر تأیید گذاشت و پیشنهاد نمود که از سطح hCG بالاتر از ۱۰۰۰ IU، همبستگی مستقیم لگاریتمی وجود دارد. مطالعات با hCG خالص دلالت بر آن دارند که افزایش سطح TSH ممکن است به دلیل تداخل آنتی‌بادی ضد TSH با hCG در رادیوایمونواسی - که برای اندازه‌گیری TSH استفاده می‌شود - باشد. بر اساس آزمایش‌های مقدماتی، این تداخل در آزمایش‌های

References

1. Rajatanavin R, Chailurkit LO, Srisupamdit S. Trophoblastic hyperthyroidism: Clinical and biochemical features of five cases. *Am J Med* 1988; 85:237.
2. Yen S, Mahon B. Epidemiological features of trophoblastic disease. *Am J Obs Gynecol* 1968; 101: 126-32.
3. Yoshimura M, Pekary AE, Pang X-P. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 862-end.
4. Norman RJ, Green Thompson RW, Jialal I. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol* 1981; 15:395-401.
5. Desai RK, Norman RJ, Jialal I. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 583.
6. Cohen JD, Utiger RD. Metastatic choriocarcinoma associated with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol* 1970; 30: 423-29.
7. Higgins HP, Hershman JM, Kenimer JG, Partillo RA, Bayley TA, Walfish P. The thyrotoxicosis of hydatidiform mole. *Ann Intern Med*. 1975; 83: 307-11.
8. Lemon M, Bevan BR, Li TC, Pennington GW. Thyroid function in trophoblastic disease. *British J Obstetr Gynecol* 1987; 94: 1084-8.
9. Nagataki S, Mizuno M, Sakamoto S, Irie M, Shizume K. Thyroid function in molar pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 94: 1084-8.
10. Shigeno BU, Nagataki S. Thyroid function in molar pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 254-end.
11. Siverberg J. Effect of human chorionic gonadotropin on human thyroid tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 15: 395.
12. Carayon P. Interaction of human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone with thyroid membranes. *Endocrinol* 1980; 106: 1907.
13. Syed M, Amir. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 150: 723-28.
14. Nisula BC. Thyroid function in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstetr Gynecol* 1980; 138:77.