

گواتر ساده (NDNG) Nontoxic diffuse and nodular goiter

دکتر اشرف امین‌الرعا یا یمینی^۱

آندمیک یا اسپورادیک می‌شود که ویژگی‌های بالینی خاصی دارد. کمبود متوسط ید در جنین باعث گواتر ساده می‌شود. بعضی غذاهای گواتروژن در مناطقی که غذای اصلی روزانه را تشکیل می‌دهد، می‌تواند گواتر آندمیک ایجاد کند. بیشتر مردمی که گواتر آندمیک دارند، هیچ اختلال سرشستی در ساختن هورمون توسط تیروئید ندارند و کمبود ید یا خوردن گواتروژن‌ها علت است.

گواتر اسپورادیک، تغییرات در دریافت ید یا مصرف گواتروژن‌ها که توسط همه جمعیت منطقه استفاده نمی‌شود، می‌تواند گواتر اسپورادیک ایجاد کند. ید، تیونامیدها، آمینوگلوتامید، لیتیم، آمیودارون، فلوراید، سولفونیل‌اوردهای خوراکی، سیکار (استنشاق تیوسیانات)، حاملگی (اساساً در مناطق با کمبود ید مرزی) از عوامل گواتروژن هستند.

یافته‌های بالینی (۱، ۳ و ۴)

بسیاری از گواترهای ساده کوچک هیچ نشانه بالینی ایجاد نمی‌کنند. تظاهرات کلینیکی که در نتیجه بزرگی تیروئید بوجود می‌آید، شایع‌تر از همه، تغییر شکل کردن یا احساس تنگ شدن کردن بند است و در گواترهای بزرگتر فشار بر مری یا تراشه باعث دیس‌فاژی یا احساس خفگی یا استریدور تنفسی می‌شود. گسترش گواتر ساده به زیر استرنوم بندرت باعث فشار به عصب راجعه حنجره و ایجاد خشونت صدا (Horseness) می‌گردد. البته خشونت صدا باید پزشک را به فکر تومور بدخیم تیروئید بیندازد که عصب مذکور را گرفتار کرده است و بنا بر بدخیمی گذاشته شود تا خلافت ثابت گردد. تیروئیدهای رترواسترنال با باریک کردن Thoracic Inlet می‌توانند بازگشت وریدی سر و گردن و اندام فوقانی را مختل کنند و احتقان وریدی دهند. این انسداد با بالا بردن بازوها تشدید می‌شود (علامت Pemberton) و سرگیجه و حتی سنکوپ می‌دهد. خونریزی به داخل یک ندول یا کیست باعث بزرگی حاد و دردناک موضعی تیروئید می‌شود و بستگی به محلش می‌تواند علایم انسدادی هم بوجود آورد. در گرفتن شرح حال از بیماران با گواتر باید بر منابع غذایی یا دارویی که می‌تواند گواتروژن باشد، تأکید کرد (مصرف گواتروژن‌های غذایی با مقادیری که در کشور ما

تعریف: گواتر ساده، بزرگی غده تیروئید است که به علت بیماری اتوایمیون تیروئید، تیروئیدیت یا نئوپلاسم بدخیم تیروئید به وجود نیامده باشد (اگرچه ممکن است با آن توأم باشد) و از نظر بالینی و آزمایشگاهی با اختلال کار تیروئید همراه نباشد (۱). شیوع گواتر ساده در آمریکا ۵٪ است و در ایران در حد آندمیک (بیش از ۱۰٪) جمعیت می‌باشد (۲). در زنان ۷-۸ برابر مردان است و در نوجوانان و حاملگی بیشتر دیده می‌شود. در بعضی از افراد در پایان این دوره از زندگی گواتر از بین می‌رود و در سایرین باقی می‌ماند (۳). گواتر ساده به دو صورت منتشر و ندولر وجود دارد (۴). انواعی از گواتر منتشر ساده پیش‌ساز بیماری کریوز می‌باشند (۵) و گاه بعدها خود را به صورت کم‌کاری تیروئید آشکار می‌سازند (۴).

پاتوژنز و اتیولوژی (۲)

گواتر ساده در نتیجه تداخل عوامل درونی تیروئید (اختلالات مختصر در تولید هورمون) و اختلالات بیرونی (مثل کمبود ید) به همراه عمل TSH در گردش، برای جبران اشکالات موجود و یوتیروئید نگه داشتن فرد، پدید می‌آید. این عوامل سبب تکثیر سلولهای اپی‌تلیال فولیکولی و ایجاد فولیکول‌های جدید می‌شود. افزایش تعداد فولیکول‌های جدید بزرگی حجم تیروئید را موجب می‌گردد.

ل‌ل خاص گواتر (۲)

گواتر مادرزادی فامیلی. به علت اختلالات ژنتیکی داخل تیروئیدی برای ساختن هورمون بوجود می‌آید.

گواتر مادرزادی اسپورادیک. به علت مواجهه جنین در داخل رحم با گواتروژن‌ها یا کمبود ید ایجاد می‌شود و نمونه آن مصرف داروهای ضد تیروئید در حاملگی است که از جفت عبور می‌کند و پس از ۱۲ هفته‌گی دوره جنینی، ساختن هورمون تیروئید توسط جنین را محدود می‌سازد. لازم است یادآوری شود، خوردن گواتروژن‌های طبیعی توسط مادر به ندرت باعث بزرگی تیروئید نوزاد می‌شود.

گواتر آندمیک. ۲۰۰ میلیون انسان در سراسر دنیا از گواتر کمبود ید رنج می‌برند. در مناطقی از ژاپن زیادی مصرف ید باعث گواتر آندمیک شده است. کمبود شدید ید در دوره جنینی باعث کرتینیسم

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن سینا، اصفهان.

استفاده روزانه دارد سبب گواتر نمی‌گردد و محدودیتی در مصرف آنها برای افراد مبتلا به گواتر نباید ایجاد کرد). سابقه رادیوتراپی به سر و گردن در بچگی که شانس گواتر ندولر و کارسینومای تیروئید را افزایش می‌دهد، باید سؤال شود. در معاینه فیزیکی اندازه و قوام تیروئید وجود ندول، چسبندگی، حساسیت، لنفادنوپاتی گردنی باید به دقت ارزیابی گردد. سابقه رادیوتراپی، سابقه فامیلی تومور، تغییر اندازه سریع ندول، خشونت صدا، چسبندگی، سختی ندول و لنفادنوپاتی باید پزشک را متوجه احتمال ندول بدخیم در تیروئید بنماید.

تشخیص (۱ و ۲)

اصول تشخیصی بیمار با گواتر ساده بر موارد زیر استوار است:

۱- اثبات طبیعی بودن کار تیروئید

۲- اثبات علت آن تا حد ممکن

۳- تعیین اثر فشاری آن بر روی ارگانهای غیر تیروئیدی در گردن یا مدیاستن فوقانی

بدون توجه به ازمان بیماری باید کار تیروئید را با اندازه‌گیری غلظت سرمی TSH, T3, T4 بررسی نمود. در مواردی که گواتر بزرگ است و علائم موضعی وجود دارد، گرافی رخ و نیمرخ قفسه صدری برای نشان دادن توده پارائراکنال یا انحراف تراشه و انسداد فضای رترواسترنال فوقانی کمک‌کننده است. اسکن با ¹³¹I گواترهای رترواسترنال را مشخص می‌کند. البته به جز گواترهای رترواسترنال اسکن تیروئید نیز در تشخیص گواتر ساده الزامی نیست. سونوگرافی معمولاً برای تشخیص گواتر ساده لازم نیست.

سیر طبیعی گواتر ساده (۱ و ۲)

سیر طبیعی گواتر ساده متفاوت است و پیش‌بینی آن در یک بیمار مشکل می‌باشد.

بزرگ شدن تیروئید هیچ معیار خاصی برای پیشگویی رشد گواتر به جز پیگیری شش ماهه اندازه تیروئید و ندول یا ندول‌های آن وجود ندارد.

ایجاد کانسر تیروئید. گواترهای ساده معمولاً با خطر بالایی برای ایجاد کانسر تیروئید همراه نیستند. در افرادی که سابقه رادیوتراپی به سر و گردن داشته‌اند، این شانس ۸٪ است در حالی که در افرادی که گواتر ساده بدون سابقه رادیوتراپی دارند، این شانس کمتر از ۱٪ است. به هر حال رشد سریع گواتر یا ندول تیروئید را باید بدخیم تصور کرد و FNA (بیوپسی سوزنی) نمود یا جراحی کرد.

ندول‌های دردناک. معمولاً در نتیجه خونریزی به داخل یک ندول

یا کیست در گواتر ساده بوجود می‌آید و FNA تشخیص را ارائه می‌نماید. البته باید توجه داشت ندول دردناک بزرگ شونده بیماری با گواتر ساده ممکن است یک بدخیمی تیروئید باشد.

اختلال کار تیروئید. گرچه طبق تعریف بیماران با گواتر ساده یوتیروئید هستند، ممکن است گواتر در سیر خود به پرکاری تیروئید و با احتمال کمتر کم‌کاری تیروئید تبدیل شود. معمولاً اختلال تیروئید سالها بعد از ایجاد گواتر ساده بوجود می‌آید. پرکار تیروئید در این افراد برخلاف آنچه در کریوز (گواتر منتشر توکسیک) دیده می‌شود، ناکهانی نیست. تیروتوکسیکوز در این افراد در نتیجه رشد گواتر و افزایش توده سلولهای تیروئیدی است و می‌توانند به صورت اتونوم، هورمون بسازند و نیز ممکن است علت افزایش برداشت ید از داروهای حاوی ید - مثل: ضد عفون کننده‌ها و آمیودارون یا ماده - حاجب باشد که در گواتر در متابولیسم ید به طور خودکار، باعث تولید مقدار زیادی هورمون تیروئید می‌شود. علت کم‌کاری تیروئید در سیر بیمار مبتلا به گواتر ساده ممکن است اختلال اکتسابی در بیوسنتز هورمون باشد و یا اصل، بیمار اختلال اتوایمیون همراه نیز پیدا کرده باشد.

درمان (۲، ۴، ۵ و ۶)

هدف از درمان کاهش اندازه تیروئید، رفع علائم فشاری، حذف وضعیت یوتیروئیدی و کاهش خطر کانسر تیروئید است. اگر بیمار با گواتر علائم بالینی و آزمایشگاهی کم‌کاری تیروئید را داشته باشد، درمان تجویز دوز جایگزینی (replacement) لووتیروکسین (معمولاً کمتر از ۰/۱-۰/۱۵mg/d) است تا هم بیمار از نظر کلینیک یوتیروئید شود و هم غلظت سرمی TSH که از دامنه طبیعی بالاتر رفته است، کاهش یابد و غلظت سرمی T4 هم افزایش یابد. در کم‌کاری تیروئید به جز موارد استثنایی در تمام طول زندگی باید ادامه یابد. اگر علائم بالینی با پرکاری تیروئید هماهنگ بود و غلظت سرمی T3, T4 بالا و TSH در حد undetectable (کمتر از ۰/۱mIU/l) بود درمان متناسب با نوع پرکاری تیروئید تجویز تیونامیدها مثلاً متی‌مازول و پروپیل تیوراسیل، تجویز ¹³¹I یا جراحی می‌باشد.

اگر فرد از نظر بالینی یوتیروئید و غلظت سرمی T3, T4 و TSH در دامنه طبیعی بود، بیمار گواتر ساده دارد که بحث مورد نظر در اینجاست. در صورتی که با گواتر ساده آندمیک روبرو هستیم، رفرت، مثل کمبود ید در منطقه خودمان، به روشهای مختلف مثل استفاده از نمک‌های یددار، به طوری که حدود ۲۰-۱۰۰µg ید روزانه به فرد برسد یا حذف گواتر و ژن‌های خاص کمک‌کننده است مطالعاتی که اخیراً انجام شده نشان می‌دهد کافی کردن ید مصرفی در مناطق با کمبود ید می‌تواند از ایجاد گواتر در بچه‌هایی که پس از

معمولاً در قسمت بالای دامنه طبیعی یا اندکی بالاتر حفظ می‌گردد (۹). این نوع درمان در بیمارانی که مدت طولانی کواتر مولتی ندولر داشته‌اند، مکرراً با شکست روبرو می‌شود، اندازه تیروئید تغییر چندانی پیدا نمی‌کند. با این وجود چون بافت تیروئید بین ندولرها به مقدار زیادی می‌تواند کوچک شود، ندولرها برجسته‌تر به نظر می‌رسند. اگر بعد از ۱۲-۶ ماه هیچ کاهش قابل توجهی در اندازه کواتر مولتی ندولر پیدا نشد، درمان با لووتیروکسین را باید قطع کرد. در چنین بیمارانی علایم هیپوتیروئیدی موقتی می‌تواند یک ماه بعد از قطع درمان بوجود آید و تا یک ماه بعد هم ادامه پیدا کند (چون هورمون تیروئید اکزون قطع شده است و TSH هم چندین هفته طول می‌کشد تا از ساپرسیون خارج شود و تیروئید فرد را تحریک به تولید هورمون نماید).

سیر طبیعی کواترهای مولتی ندولر که بیش از ۲۵-۱۵ سال از ایجاد آنها گذشته باشد، تمایل به تشکیل ندول‌های اتونوم از نظر فونکسیون دارند که هم اندازه و هم تعداد آنها افزایش می‌یابد. به همین علت به دقت از نظر پرکاری، باید این افراد پیگیری شوند (۹).

باید توجه کرد که اگر غلظت اولیه سرمی T4 و T3 طبیعی و TSH ساپرس باشد، حتی اگر فرد از نظر بالینی یوتیروئید باشد، با یک تیروتوکسیکوز ساب کلینیکال روبرو هستیم و تجویز لووتیروکسین غیرمجاز است. تجویز لووتیروکسین به چنین بیمارانی سبب علایم تیروتوکسیکوز می‌شود. این حالت بیشتر در کواترهای مولتی ندولر بوجود می‌آید. در بیماری که کواتر مولتی ندولر و غلظت سرمی TSH ساپرس دارد، درمان با ید رادیواکتیو توصیه شود.

اگر بیمار کواتر ساده ولی ندولر دارد (چه منفرد و چه متعدد) قبل از شروع درمان با لووتیروکسین باید با FNA، از خوش خیم بودن ندول یا ندول‌ها اطمینان حاصل کرد و در پیگیری‌هایی که انجام می‌شود علاوه بر اندازه تیروئید، اندازه ندول نیز ارزیابی گردد و مدارک بالینی دال بر احتمال بدخیمی در نظر گرفته شود.

اندیکاسیون درمان جراحی کواتر ساده وقتی است که:

۱- علایم انسدادی ایجاد کرده باشد و نتوان اندازه آن را با لووتیروکسین کاهش داد.

۲- در مواردی که کواتر ندولر است و FNA انجام شده مشکوک به بدخیمی است یا روی ساپرسیو کافی ندول بزرگ شده است.

۳- علایم بالینی به نفع بدخیمی ندول است.

بعد از تیروئیدکتومی نسبی، برای جلوگیری از هیپرپلازی نسج باقیمانده باید لووتیروکسین تجویز نمود.

در بعضی مراکز برای درمان کواترهای بزرگ از ید ۱۳۱ استفاده می‌شود که با موفقیت متوسطی روبرو بوده است. درمان با ید ۱۳۱

برقراری استفاده از نمک‌های یددار به دنیا آمده‌اند، جلوگیری کند و همینطور مانع بزرگتر شدن تیروئید در بچه‌های بزرگتر شود، اما نمی‌تواند باعث کاهش اندازه قابل توجه یا سریع تیروئید در نوجوانانی که سالهای اول زندگی خود را با کمبود ید سپری کرده‌اند، بشود (۷). بهر حال کواترهای بزرگ با مصرف ید کافی معمولاً به حد طبیعی بر نمی‌گردند و استفاده از دوز ساپرسیو لووتیروکسین لازم است. منظور از دوز ساپرسیو، مقداری از لووتیروکسین است که بتواند غلظت سرمی TSH را که با Highly sensitive TSH assay اندازه‌گیری می‌شود بین $0.1-0.5 \text{ mIU/L}$ حفظ کند. یعنی یا از دامنه طبیعی ($0.3-2.6 \text{ mIU/L}$) کمتر باشد و یا در حد low normal حفظ شود. ولی نباید کمتر از 0.1 mIU باشد که فرد را دچار علایم تیروتوکسیکوز نماید. دوز ساپرسیو لووتیروکسین معمولاً $2-2.5 \mu\text{g/kg/d}$ است (در بچه‌ها $2-3 \mu\text{g/kg/d}$). لووتیروکسین در یک دوز و آن هم حداقل نیم ساعت قبل از صبحانه باید تجویز شود (۸). غذا، جذب لووتیروکسین را کاهش می‌دهد. برای شروع از $10 \mu\text{g/d}$ لووتیروکسین استفاده می‌شود و در عرض چند ماه متناسب با نیاز به $150-200 \mu\text{g/d}$ می‌رسد. ۴-۶ هفته بعد از برقراری دوز جدید، سطح سرمی TSH اندازه‌گیری می‌گردد. در افراد مسن دوز اولیه لووتیروکسین به علت مشکلات قلبی احتمالی، نباید از $50 \mu\text{g/d}$ بیشتر باشد و به تدریج هر ۴-۶ هفته $25 \mu\text{g/d}$ افزایش داده شود تا یک ساپرسیون نسبی ($0.3 < \text{TSH} < 0.5 \text{ mIU/L}$) برقرار شود. مقادیری از لووتیروکسین که در آن $\text{TSH} > 1 \text{ mIU/L}$ باشد، بی‌فایده است.

در خانمهای پست منوپوز، دوز ساپرسیو لووتیروکسین باعث تشدید استنوپروز می‌شود، بنابراین در این بیماران باید ERT (Estrogen replacement Therapy) با رعایت شرایط مربوط به آن انجام گیرد و یا ساپرسیون نسبی برقرار گردد.

فواصل پیگیری بیمار بعد از رسیدن به دوز ساپرسیو کافی هر ۳-۶ ماه یک بار است تا اندازه تیروئید بررسی شود و کار آن نیز مورد ارزیابی قرار گیرد (۸). زیرا هم ممکن است درمان در حد کافی نباشد (مثلاً بیمار دارو را نامنظم مصرف کند یا آن را با غذا میل کند و یا داروهایی مثل سولفات فرو، آنتی‌اسید، کلسیترامین یا سوکرالفیت که در صورت مصرف همزمان جذب کوارشی آن را کاهش می‌دهد، خورده باشد یا داروهایی مثل کهاربامازپین که متابولیسم آن را تشدید می‌کند، مصرف کرده باشد که در مورد دوم، دوز دارو نیاز به افزایش دارد) یا دوز مورد نیاز به عللی کاهش یافته و یا این که کواتر خودبخود به سمت پرکاری تیروئید پیش رفت باشد.

در درمان ساپرسیو با لووتیروکسین غلظت T3 سرم طبیعی، T4

می‌تواند تیروئیدیت و تورم تیروئید ایجاد کند و باعث افزایش حاد
 علائم انسدادی گردد. پس باید با مراقبت دقیق تجویز شود.
 توجه: مصرف لووتیروکسین در حاملگی مجاز است و نیاز به
 دارو معمولاً حدود ۵۰-۲۵٪ افزایش می‌یابد.

منابع

- 1- Bürg U, Gerber H, Pater H. Clinical manifestations and management of nontoxic diffuse and nodular goiter, In Werner and Ingbar's. The thyroid, 7th ed, Braverman L, Robert D(eds), Philadelphia, lippincott 1996: 896.
- ۲- عزیزی فتنه اختلالاتی ناشی از کمبود ید، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (ضمیمه ۲)، خرداد و تیر ۱۳۷۲؛ ۸۵.
- 3- Larsen P, Ingbars. The Thyroid gland, In Williams textbook of endocrinology, 8th ed, Wilson J, Foster D(eds), Philadelphia, Saunders 1992: 358.
- 4- Davis P, Dava F. Nontoxic goiter, In Principles and practice of endocrinology and metabolism, 2nd ed, Becker K (ed), Philadelphia, lippincott 1995: 338.
- 5- Dillmann W. The Thyroid, In Cecil textbook of medicine, 20th ed, Plum f, Bennett J (eds), Philadelphia, saunders 1996; 2: 1227.
- ۶- Wartofsky L. Diseases of the thyroid, In Harrison's principles of Internal Medicine, 14th ed, Fucci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al (eds), New York, Mc Grow-Hill 1998; 2: 2002.
- 7- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, et al. Effect of Iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1997; 87: 1136.
- 8- Foley T. Goiter in adolescents. Endocrinol Metab Clin Nor A 1993; 22: 593.
- 9- Toft A. Thyroxine therapy. N Engl J Med 1994; 331: 174.