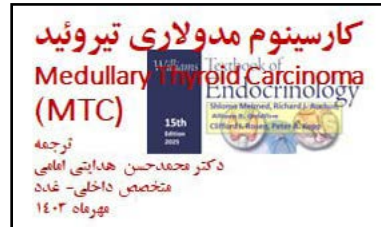


ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی امامی - متخصص داخلی - غدد  
مهرماه ۱۴۰۳

# کارسینوم مدولاری تیروئید - بخش ۱

## Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)

ایجاد می‌کند. یاخته‌های C در لابلاهی فولیکول‌های تیروئید در پارانشیم غده تیروئید قرار دارد و هیچ‌وقت در لایه پوششی فولیکول‌های تیروئید ظاهر نمی‌شود.

اکثریت کارسینوم‌های مدولاری تیروئید به صورت تک‌گیر است، ولی ۲۵ درصد آن‌ها، به عنوان رکنی از سندروم‌های ارثی MEN2A و MEN2B تظاهر می‌کنند (MEN2B را MEN3 هم می‌نامند).

REarranged during Transfection	بازآرایی DNA در خلال آلودن کردن یاخته
--------------------------------	---------------------------------------

جهش‌های ژن پروتئوآنکوژن RET در یاخته‌های رده ژرمینال، عامل اساسی تمام انواع ارثی کارسینوم‌های مدولاری تیروئیدند. RET رمزگذار تیروزین کیناز گیرنده‌ای درون‌غشایی است. این تیروزین کیناز که گیرنده هم است، پس از چسبیدن چسبانه به گیرنده همراه آن، به فعالیت درمی‌آید، دو تای آن به یکدیگر متصل می‌شود، با این تغییر و تحولات، دومن کیناز این مجموعه دوگانه، فعال می‌شود و خود را فسفوریله می‌کند و چندین راه‌های متابولیک صدور/اجرای دستورات در پائین دست را به حرکت در می‌آورد. این راه‌های متابولیک یاخته‌ای، رشد، تمایز و متاستاز را تنظیم می‌کنند و شامل راه‌های زیر است:

• راه Phospholipase C $\gamma$ /protein kinase C (PLC $\gamma$ /PKC)

کارسینوم مدولاری تیروئید نادر است؛ ۴ درصد سرطان‌های تیروئید از این نوع است. ولی کارسینوم مدولاری تیروئید در قیاس با DTC، سیر تهاجمی‌تری دارد و عامل نزدیک به ۵۰ درصد مرگ‌های مربوط به سرطان‌های تیروئید است. ۳۴۰ مورد نادری از کارسینوم مختلط مدولاری و فولیکولار دیده شده است. در چند دهه گذشته پیشرفت‌های خوبی درباره شناخت زمینه‌های مولکولی کارسینوم مدولاری تیروئید به دست آمده و راه‌های درمانی مناسبی تدارک دیده شده است.

### دخالت مولکول‌ها در ایجاد کارسینوم مدولاری تیروئید

کارسینوم مدولاری تیروئید از یاخته‌های c منشأ می‌گیرد؛ این یاخته‌های c در کنار فولیکول‌های تیروئید قرار دارد و در این‌جا و آن‌جا غده تیروئید پراکنده است، لیکن تجمع آن‌ها در پیوندگاه دوسوم تحتانی بایک سوم فوقانی لوب‌های تیروئید بیشتر است. یاخته‌های c از ستیغ عصبی منشأ می‌گیرد و به همین دلیل، کارسینوم مدولاری تیروئید را توموری نورواندوکرین به حساب می‌آورد.

قبلاً فکرمی‌کردند یاخته‌های c از ستیغ عصبی منشأ می‌گیرد، ولی امروزه معلوم شده یاخته‌های c هم، همانند یاخته فولیکولی تیروئید، منشأ اندودرمی دارد و کارسینوم مدولاری تیروئید همانند توموری نورواندوکرین دستگاه گوارش، ترشحاتی بیش از کلسیتونین دارد و چند سندروم پارانتوپلازیک هورمونی

● راه (c-Jun N-terminal kinases (c-Jun/JNK)

● راه (Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K-AKT)

● راه MAPK

در هفت اکسون RET بیش از ۱۰۰ دگرگونی ژنتیکی یافته اند؛ این دگرگونی‌ها شامل جهش‌های تک نوکلئوتیدی، دو برابر شدن قطعه‌ای از DNA، ورود یا حذف یک یا چند نوکلئوتید است.

در MEN2A شایع‌ترین جهش‌های یاخته ژرمینال در کدون C634 واقع در دومین خارج یاخته‌ای سرشار از سیستمین رخ می‌دهد. MEN2B خیلی کمتر از MEN2A شیوع دارد. شایع‌ترین جهش آن در یاخته ژرمینال در دومین کیناز به نام RET M918T رخ می‌دهد. محتملاً به خاطر ماهیت تهاجمی وابسته به این جهش است که این نوع سرطان در سنینی خیلی کم، حتی در دوره شیرخوارگی نمایان می‌شود. بسیاری از موارد MEN2B، به جای جهش‌های RET M918T اثری در یاخته‌های ژرمینال، در اثر جهش‌های تازه در یاخته ژرمینال رخ می‌دهد.

به همه بستگان درجه یک تمام بیمارانی که هر نوع جهش RET در یاخته ژرمینال دارند، باید توصیه کرد نزد مشاور ژنتیک بروند و آزمایشات مربوطه را انجام دهند. ناقل‌های نویافته را باید مورد بررسی‌های بیماریابی بیشتری قرار داد و براساس دگرگونی‌های خاص در RET و یافته‌ها در اقدامات بیماریابی، درمان کرد.

بین ژنوتیپ و فنوتیپ ارتباط واضحی وجود دارد؛ در چندین مطالعه این موضوع را نشان داده‌اند. به عنوان مثال مبتلایان به MEN2A که جهش‌های RET C634 دارند، خطر زیادی وجود دارد که بیماری در سنین پائین، پیش از ۵ سالگی شروع شود و براین اساس، توصیه کرده‌اند در افرادی که ناقل این جهش هستند، کار بیماریابی با سونوگرافی و اندازه‌گیری سطح کلسیتونین سرم در سه سالگی شروع شود تا در صورت نیاز، به عنوان اقدامی پیشگیرانه، تمام غده تیروئید وی را بردارند. این افراد بیش از معمول، در معرض ابتلاء به فئوکروموسیتوم و آدنوم پاراتیروئید هم هستند. از طرف دیگر جهش‌های RET V804 در یاخته‌های ژرمینال را دارای خطر متوسط به حساب می‌آورند؛ زمان شروع MTC در دارندگان آن متغیر است، حتی ممکن است در سنین بالای بزرگسالی خود را نشان دهد؛ بنابراین برای برخی از ناقل‌ها ممکن است بیماریابی تنها، مناسب باشد. همه آنان نیاز

به برداشتن پیشگیرانه تیروئید ندارند. دارندگان جهش‌های RET V804 در یاخته‌های ژرمینال هم بیش از معمول، در معرض ابتلاء به فئوکروموسیتوم و آدنوم پاراتیروئید هستند، ولی این خطر به اندازه خطری که در دارندگان جهش‌های RET C634 دیده می‌شود، نیست. فنوتیپ در مبتلایان به MEN2B عبارتست از: خطر خیلی زیاد به پیدایش MTC در سنین پائین و به همراه آن قدوقواره مارفانوئید واضح، نوروم‌های مخاطی، ایاف میلینی شده در قرنیه و اختلال کارگانگلیون‌های خودکار روده وجود دارد.

اختلال کارگانگلیون‌های خودکار روده منجر به دیورتیکول‌ها در کولون و مگاکولون می‌شود. چون ناقل‌های جهش RET M918T در یاخته‌های ژرمینال ممکن است در همان ماه‌های اول زندگی دچار MTC شوند، پس از تولد، در کودکان پرخطر، هرچه زودتر باید آزمایش‌ها ژنتیک انجام شود و در همان سال اول زندگی، برداشتن پیشگیرانه تیروئید هم به عمل آید.

موارد تک‌گیر کارسینوم مدولاری تیروئید، ۷۵ درصد مبتلایان به این سرطان را تشکیل می‌دهند. در ۶۰ درصد این موارد تک‌گیر، جهش‌های RET در یاخته‌های سوماتیک وجود دارد.

شایع‌ترین جهش در موارد تک‌گیر، جهش RET M918T است. پس از آن جهش RET C634 codon و جهش‌های دیگر قرار می‌گیرند. در MTC تک‌گیر بدون جهش در RET (RET Type Wild)، شایع‌ترین تغییر مولکولی مشوق ایجاد سرطان، تغییراتی است که در RAS-H و RAS-N روی می‌دهد. همین جا باید یادآوری شود که تا شش درصد سرطان‌های مدولاری به ظاهر تک‌گیر، دارای جهش‌های RET در یاخته‌های ژرمینال است و بنابراین در همه بیمارانی که سرطان مدولاری تیروئید تشخیص داده می‌شود، باید بود. نبود جهش یاخته‌های ژرمینال آنان را معلوم کرد.

### نمای مراجعه CTM

در مبتلایان به MTC، سن زمان تشخیص بسیار متفاوت است؛ اکثر بیماران در زمان تشخیص در دهه چهارم و پنجم زندگی خود هستند. فراوانی MTC در هر دو جنس تقریباً برابر است. موارد تک‌گیر MTC اکثراً با توده‌ای در گردن خود را نشان می‌دهد و علائم پارانئوپلازیک اسهال و/یا برفروختگی در رتبه بعدی قرار می‌گیرد (این علائم نئوپلازیک در اثر ترشح

پیش از عمل جراحی تیروئید، فهمیده بودید که بیمار MTC دارد، پیش از اقدام به عمل جراحی، باید از نظر وجود فنوکروموسیتوم هم آزمایشات لازم انجام شود؛ این کار جنبه حیاتی دارد و از نظر فنوکروموسیتوم، امکان مراقبت دقیق حین عمل فراهم

سندروم	MTC	فنوکروموسیتوم	هیپرباراتیروئیدی
MEN2A	*	*	*
MEN2B	*	*	*
MTC خانوادگی	*		
MTC تک گیر	*		

می شود. (جدول ۲)

جدول ۱

سطح کلسیتونین سرم Pg/mL		
۲۰	۵۰	>۵۰۰
متاستاز به غدد لنفوی اندک	متاستاز به غدد لنفاوی زیاد از جمله به مرکز و دوطرف گردن و مدیاستن	احتمال زیاد متاستاز به دوردست نیاز به تصویربرداری ها

مقدار زیاد کلسیتونین پیدا می شود. به ندرت MTC، نایجا ACTH ترشح می کند و بیمار دچار سندروم کوشینگ از نوع پارائوپلازیک می شود. اکثر موارد خانوادگی MTC، با بیماریابی در بستکان بیماری که معلوم شده MTC دارد، تشخیص داده می شود. (جدول ۱)

رایج ترین اقدام تشخیصی، سونوگرافی و FNA از ضایعه ای مشکوک است؛ البته تشخیص با سیتولوژی ممکن است چالش برانگیز باشد. در موارد شک به MTC، اندازه گیری کلسیتونین در سرم دقت تشخیص را بیشتر می کند. اکنون در موارد مشکوک به MTC، همراه با سیتولوژی، روی محصول به دست آمده از FNA، آزمون های تشخیصی مولکولی هم اضافه کرده اند و با این کار، هم ویژگی بررسی ها بیشتر می شود، هم حساسیت آن. هرگاه

جدول ۲

ادامه این مقاله را در شماره آتی می خوانید.

منبع:

۱- کتاب اندوکرینی ویلیامز، ویرایش ۱۵، ۲۰۲۵، (صفحه ۴۵۷ - ۴۶۰)

## جرقه روی (Zinc Spark)

امر نقش دیگری هم ایفاء می کند، تنظیمات تخمک را به هم می زند، به جای آن که وارد تقسیم میوز شود، وارد تقسیم میتوز می شود و جنین را می سازد. با مشاهده این جرقه، می فهمیم که جنین تشکیل شده است. نکته مهم دیگر آن که هرچه جرقه بزرگتر باشد، قدرت تخم در ادامه زندگی، و ساختن جنینی پرتوان تر بیشتر است. در IVF می توان از این پدیده استفاده کرد و تخمی را انتخاب کرد که شانس بقا بیشتری دارد.

دکتر محمدحسن هدایتی امامی - متخصص داخلی - غدد

[https://t.me/MHAN\\_Endocrine](https://t.me/MHAN_Endocrine)

پیش از بارور شدن تخمک، مقدار بسیار بسیار زیادی اتم روی (Zinc) در آن انباشته می شود این انباشتگی در جریان مراحل آخر (در شش ساعت آخر) رسیدن تخمک روی می دهد. تعداد اتم های روی که وارد تخمک می شود، سی میلیارد است. برای مقایسه توجه کنید مقدار روی که وارد تخمک می شود، بیشتر از تعداد اتم های آهنی است که وارد گلبول های سرخ خون می شود. در لحظه بارور شدن که اسپرماتوزوئید به گیرنده های سطح تخمک متصل می شود، اتم های روی ناگهان به بیرون پرتاب می شوند که به صورت جرقه ای عیان می شود. همین امر، مانع می شود که اسپرماتوزوئید دیگری وارد تخمک شود. همین