



اهمیت و کاربرد رادیوسینوکتومی در درمان التهاب مفاصل

دکتر ملیحه حاجی‌رمضانعلی

گروه رادیوفارماسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

کنترل شود، اما در بعضی موارد درمان سیستمیک طولانی مدت شکست خورده و عوارض جانبی آن به حد خطرناکی می‌رسد. برای جلوگیری از این عوارض جانبی تزریق‌های داخل مفصلی کورتیکواستروئیدها برای درمان موضعی مؤثر مورد استفاده قرار می‌گیرد. تزریق داخل مفصلی ترکیبات شیمیایی مانند تیوتپا^۲ و اسمیک‌اسید^۳ نیز به‌عنوان جایگزین توسعه داده شده و با موفقیت کمی برای متوقف کردن سینوویت (التهاب بافت سینوویال) مزمن به کار برده شده‌اند. بیماران مبتلا به هموفیلی که هماتروز (خونریزی داخل مفاصل) عودکننده دارند برای این درمان مشکل دارند زیرا سینوکتومی شیمیایی توسط اسمیک‌اسید ممکن است موجب خونریزی شدید شود. زمانی که داروها و درمان موضعی ناموفق

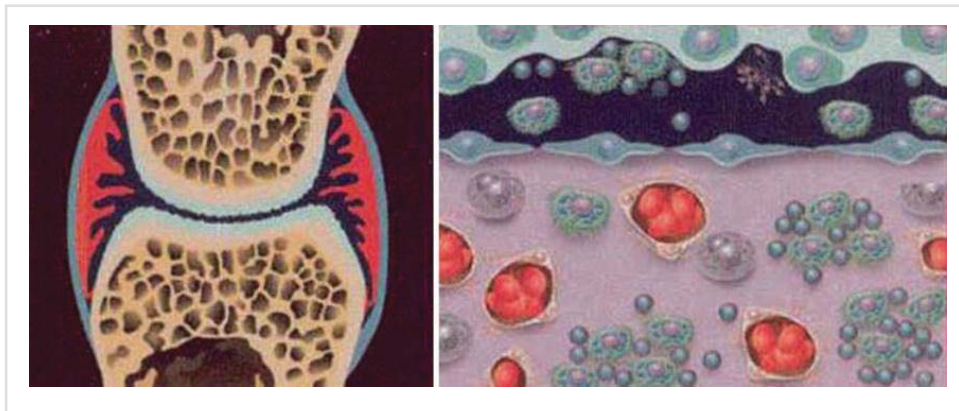
بیماری‌های مفاصل در هر جامعه‌ای نسبتاً رایج هستند و از میان انواع گوناگون التهاب مفاصل، آرتریت روماتوئید مزمن و حاد و آرتروپاتی هموفیلی رایج‌ترین آن‌ها هستند که در آن‌ها تخریب مفاصل دی‌آرترودیال (سینوویال) موجب درد، بد شکل شدن، ناتوانی و بی‌حرکتی مفاصل می‌شوند. درمان اولیه برای آرتریت روماتوئید شامل داروهای مختلفی است که به‌صورت سیستمیک به کار برده می‌شوند تا التهاب سینوویال را کاهش دهند. این داروها شامل آسپیرین، عوامل ضدالتهاب غیراستروئیدی، استروئیدها، مقادیر مصرف پایین آنتی‌متابولیت‌ها، سولفاسالازین و مسدود فاکتور آلفا نکرور توموری^۱ هستند. اگرچه در اغلب بیماران آرتریت روماتوئید می‌تواند به‌طور رضایت‌بخشی

انرژی ذرات β باید برای نفوذ به سینوویای ملتهب کافی باشد، بدون این که به استخوان و غضروف آسیبی وارد کند. طبق اطلاعات منتشر شده در منابع، رادیوسینوکتومی بهترین روش درمانی برای درمان موضعی آرتريت است.

در آرتروپاتی التهابی، التهاب بافت سینوویال به همراه تکثیر بافت سینوویال و افزایش خون‌رسانی به آن مشاهده می‌شود. فرآیند التهابی موجب افزایش ماکروفاژها، تجمع مایع درون مفصل و رهایش آنزیم‌های التهابی می‌شود (شکل ۱). فرآیند التهابی شامل درد، کاهش حرکت و یک آرتروز طولانی‌مدت است. در روش رادیوسینوکتومی ذرات نشاندار شده با عناصر رادیواکتیو با اندازه $0.5 - 2$ میکرومتر به‌طور مستقیم در فضای مفصلی تزریق می‌شوند تا به‌صورت یکنواخت در مفصل توزیع شوند (شکل ۲). در مرحله بعد، ذرات رادیواکتیو به عمق سینوویا انتقال یافته و توسط

باشند، برداشتن سینوویوم ملتهب از طریق جراحی به‌طور مرسوم درمان مورد انتخاب است. اگرچه سینوکتومی به روش جراحی موفق باشد، به توانبخشی طولانی نیاز دارد. به علاوه، در بیماران مبتلا به هموفیلی ترس از خونریزی غیرقابل کنترل در روش جراحی نیز شایع است.

سینوکتومی رادیوایزوتوپی که به‌عنوان سینوکتومی تابشی، رادیوسینوکتومی^۴ یا رادیوسینوویورتریز^۵ هم شناخته می‌شود، به‌عنوان یک درمان مؤثر برای بیماران با سینوویت مقاوم پس از عدم موفقیت در فارماکوتراپی طولانی‌مدت و تزریق داخل مفصلی استروئید، بیش از ۵۰ سال است که به کار برده می‌شود. رادیوسینوکتومی یک تزریق داخل مفصلی رادیونوکلیدهای نشرکننده β در فرم کلوییدی یا ذرات نشاندار شده با عناصر رادیواکتیو برای کاهش درد و تورم در مفاصل است. انتخاب رادیونوکلید به اندازه مفصل بستگی دارد.



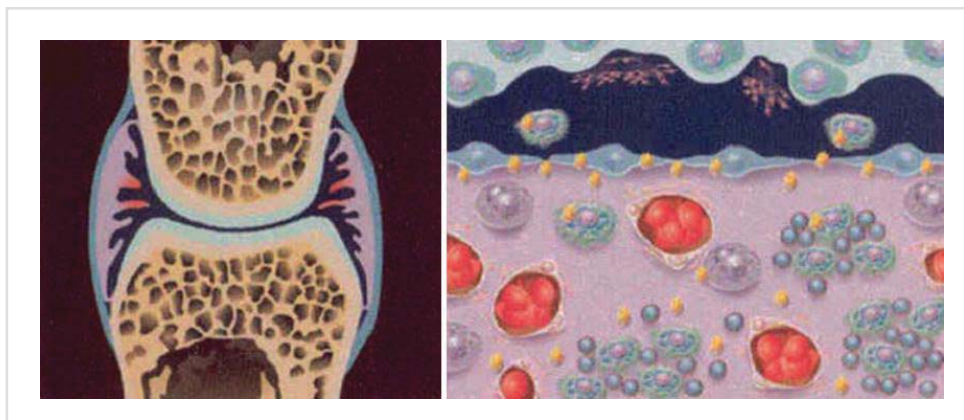
شکل ۱ - در آرتريت روماتوئید و پلی‌آرتريت، یک تکثیر بافت سینوویا به همراه افزایش تعداد ماکروفاژها مشاهده می‌شود.



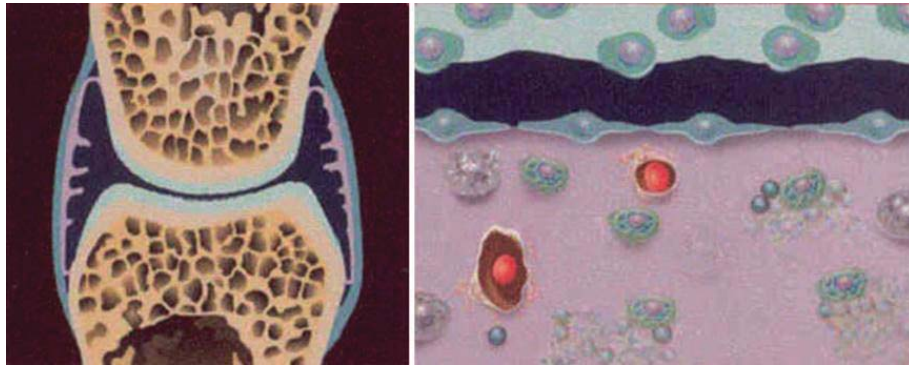
شکل ۲- در رادیوسینوکتومی ذرات کوچک درون مفصل تزریق می شود و یک توزیع یکنواخت در حفره مفصل دارد.

۱۰ میلی متر، دوز تابش جذب شده به بافت غیرهدف را به حداقل می رساند. دوز تابش جذب شده در حدود ۱۰۰ Gy موجب سینوکتومی مشابه سینوکتومی با روش جراحی می شود. در فرآیند طولانی بیش از ۳ ماه، تابش موجب کاهش تجمع مایع، فرایند

ماکروفاژها و سایر سلول های التهابی فاگوسیت می شوند (شکل ۳). تلاش رادیوسینوکتومی در مقایسه با رادیوتراپی با پرتوهای خارجی، جذب ویژه تابش در سینوویا است که بافت احاطه کننده را از تابش محافظت می کند. نفوذ بافتی کم ذرات β تا



شکل ۳- در مدت ۲ روز یک جذب کامل از رادیو کلویدها در سینوویا به همراه فاگوسیتوز در ماکروفاژها و سایر سلول های التهابی به وجود می آید.



شکل ۴ - تابش‌دهی طولانی‌مدت موجب فیبروز سینوویای ملتهب و کاهش تجمع مایع و خون‌رسانی زیاد می‌شود.

آرنج، قوزک پا و شانه) و ^{90}Y در زانو نشان داده است (ویژگی‌های فیزیکی این رادیونوکلیدها در جدول ۱ آورده شده است) در اروپا عموماً ۳ رادیوکلوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۱): ^{169}Er برای انگشتان و متاتارسوفالانژیال^۶، ^{186}Re برای مفاصل متوسط و ^{90}Y برای زانو.

■ بررسی‌های قبل از رادیوسینوکتومی

تاریخچه بالینی بیمار، شامل دوره و دوزهای درمان دارویی، جراحی قبلی، علایم بالینی و طول دوره بیماری لازم است پیش از رادیوسینوکتومی بررسی شوند. در معاینه بالینی باید تورم، هیپرترمی و دیس‌آرتری مفاصل بیمار ارزیابی شود. برای انجام رادیوسینوکتومی ابتدا سینتی‌گرافی استخوان در دو فاز با استفاده از ^{99m}Tc - متیلن دی‌فسفونات (MDP- ^{99m}Tc) انجام می‌شود. افزایش جذب در فاز blood pool (تصویری که ۵ دقیقه پس از تزریق

التهابی و فیبروز سینوویا می‌شود (شکل ۴). اگر مفصل بی‌حرکت شود و ذراتی با اندازه مناسب بین ۰/۵ تا ۵ میکرومتر مورد استفاده قرار گیرند، سرعت نشت ذرات رادیواکتیو کاهش می‌یابد.

■ رادیوداروها

درمان ابتدایی آرتریت با استفاده از ذرات طلای رادیواکتیو (^{198}Au) در سال ۱۹۶۳ برای درمان تجمع مایع در زانو به صورت مزمن منتشر شد اما مشکل آن، سرعت نشت بالای ^{198}Au بعد از درمان بود که به دلیل اندازه کوچک ذرات به وجود می‌آمد. در دهه ۷۰ و ۸۰، ایتريوم ^{90}Y ، کرومیک فسفات (^{32}P) کلوئیدی و کلوئید رنیوم - ۱۸۶ - سولفید (^{186}Re) رادیوداروهای رایج برای درمان بودند. در ۲۰ سال اخیر رادیوسینوکتومی یک رنسانس را با استفاده از اریبوم - ۱۶۹ - سترات (^{169}Er) در مفاصل کوچک، ^{186}Re و ^{32}P در مفاصل متوسط (مثل مچ،

جدول ۱ - ویژگی‌های فیزیکی فرمولاسیون‌های رادیوکلوییدی برای رادیوسینوکتومی

	Yttrium-90	Rhenium-186	Erbium-169	Phosphorus-32
نیمه عمر فیزیکی (روز)	۲/۷	۳/۷	۹/۵	۰/۶
حداکثر انرژی بتا (MeV)	۲/۲۶	۱/۰۷	۰/۳۴	۱/۷۱
انرژی گاما (KeV)	ندارد	۱۳۷	ندارد	ندارد
حداکثر نفوذ در بافت نرم (mm)	۱۱/۰	۳/۷	۱/۰	۷/۹
نفوذ متوسط در بافت نرم (mm)	۲/۸	۱/۰	۰/۳	۲/۲
اندازه ذره متوسط (μm)	۲	۱ - ۲	۰/۰۵ - ۰/۵	۶ - ۲۰
نشاندن‌سازی شیمیایی به فرم	سیترات	سولفید	سیترات	کرومیک

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نیاز به یک دوره درمان اصلاحی به مدت ۶ ماه قبل از انجام رادیوسینوکتومی دارند. در رادیوسینوکتومی تنها مفاصل درمان می‌شوند، بدون این که اثری روی درمان سیستمیک داشته باشد.

اگر درمان اثر کافی نداشته باشد، رادیوسینوکتومی می‌تواند ۳ مرتبه و با فواصل ۳ ماهه تکرار شود. درمان‌های تکراری از یک بار درمان با اکتیویته بالا مؤثرترند. رادیوکلوییدها یک جذب بیشتر را در سطح سینوویا نشان می‌دهند و یک کاهش نمایی دوز تزریقی در عمق سینوویا وجود دارد.

موارد منع مصرف برای رادیوسینوکتومی شامل بارداری، دوران شیردهی، عفونت موضعی، همارتروز

به دست می‌آید) یک علامت آرتریت است. در آرتریت زانو یک سونوگرافی برای ارزیابی میزان تجمع مایع و یا کیست بیکر^۷ لازم است.

■ موارد کاربرد و منع در رادیوسینوکتومی

کاربردهای رایج در رادیوسینوکتومی شامل آرتریت روماتوئید، آرتروپاتی پسوریاتیک^۸ و پلی-آرتریت است. در بیماران مبتلا به استئوآرتریت پاسخ وابستگی کمتری به مرحله آرتروز دارد. آرتریت هموفیلیک بیشترین سرعت پاسخ را دارد. رادیوسینوکتومی، التهاب بافت سینوویال و همچنین هیپرپرپیوژن را درمان می‌کند که موجب کاهش قابل توجه دفعات خونریزی می‌شود.

شدید و کیست بیکر پاره شده است.

■ عوارض جانبی

عوارض جانبی در رادیوسینوکتومی نادر است. در مقالات میزان بروز عفونت مفصل ۱ از ۳۵۰۰۰ مفصل گزارش شده است. تزریق خارج مفصلی رادیوداروها موجب نکروز پوست به ویژه با استفاده از ^{90}Y می‌شود. در مواردی ممکن است ترومبوز مشاهده شود که می‌توان با مصرف هپارین به صورت پروفیلاکسی از آن اجتناب کرد. طبق اطلاعات منتشر شده، هیچ نشانه‌ای برای این که رادیوسینوکتومی احتمال وقوع تومور را افزایش می‌دهد وجود ندارد. به دلیل برد کوتاه ذرات و حساسیت پرتوی پایین استخوان، ایجاد آرتروز توسط رادیوسینوکتومی غیرمحتمل است.

■ نتیجه‌گیری

رادیوسینوکتومی یک روش درمانی ایمن، سریع و بیمارپسند را برای مدیریت انواع گوناگون آرتريت ارایه می‌دهد. میزان پاسخ به درمان به طور متوسط ۸۰-۶۰ درصد گزارش شده است و بیشترین پاسخ به درمان به میزان ۹۰ درصد در بیماران مبتلا به هموفیلی دارای خونریزی مفصلی تکرارشونده مشاهده شده است. درمان باید در مراحل ابتدایی بیماری انجام شود، پیش از آن که مرحله پیشرفته آرتروز به وجود آید.

در سال‌های اخیر تولید رادیوداروهای مورد استفاده در رادیوسینوکتومی شامل کلوییدهای فسفر-۳۲- کرومیک فسفات، رنیوم ۱۸۶ و ۱۸۸- سولفید و ایتربیوم ۹۰- سترات در سازمان انرژی اتمی ایران

انجام شده است و ایران جزء معدود کشورهای دارای ۴ رادیودارو جهت درمان آرتريت به روش رادیوسینوکتومی است و امکانات لازم برای انجام رادیوسینوکتومی در برخی مراکز پزشکی هسته‌ای ایران وجود دارد. با توجه به مزایای فراوان این روش در درمان سینیویت مقاوم به درمان‌های دارویی، این روش می‌تواند آینده روشنی در درمان آرتريت روماتوئید و آرتروپاتی هموفیلی به وجود آورد.

زیرنویس

1. Tumor necrosis factor- α -blocker
2. Thiotepa
3. Osmic acid
4. Radiosynovectomy
5. Radiosynoviorthesis
6. Metatarsophalangeal
7. Baker cyst
8. Arthropathia psoriatica

منابع

1. Das BK. Role of radiosynovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis and hemophilic arthropathies, Biomed Imag Interv J 2007; 3(4):e45.
2. Schneider P. Farahati J. Reiners C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics, and Hemophilia, J Nucl Med 2005; 46(1), 485-545.
3. Yousefnia H. Jalilian AR. Abbasi-Davani F. Preparation and quality control of ^{177}Lu -chitosan for radiosynovectomy. Iran J Nucl Med 2014; 22(1):1-6.
4. Knut L. Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis, World J Nucl Med 2015; 14(1): 10-15.
5. Eanm Procedure Guidelines For Radiosynovectomy. Eur J Nucl Med 2003; 30(3): BP12-BP16.