

آمنوره بدنبال مصرف میتوتان

دکتر باقر لاریجانی^۱، دکتر محمدحسن باستان حق^۲

۱) استادیار گروه غدد درون ریز، مرکز پزشکی دکتر شریعتی (دانشگاه علوم پزشکی تهران)

۲) دانشیار گروه غدد درون ریز، مرکز پزشکی دکتر شریعتی (دانشگاه علوم پزشکی تهران)

خلاصه:

بیمار خانم ۲۸ ساله ای است که با علائم آمنوره، ویریلیسم و هیرسوتیسم و با تشخیص کانسر آدرنال متاستاتیک تحت عمل جراحی وسیع قرار گرفت. پس از گذشت چند ماه پیروید بیمار برقرار شد. در ادامه درمان برای بیمار میتوتان (OP.DDD) شروع شد. در حین درمان بیمار دچار اختلال در رگل و سپس آمنوره شد. در بررسی های انجام شده هیچ یافته مثبتی از عود تومور و درگیری آناتومیک رحم و تخمدانها وجود نداشت. آزمایشات پاراکلینیک افزایش قابل توجه در میزان LH و FSH و کاهش شدید میزان استرادیول را نشان می داد. با بررسی های انجام شده بنظر می رسید که بیمار دچار یکی از عوارض نادر خارج آدرنالی میتوتان، اثر روی گنادها، و در نتیجه به هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک دچار شده است.

□ مقدمه:

میتوتان ترکیب دارویی شبیه به DDT و DDD است. این دارو اثر جدی در تخریب سلولها دارد که علت آن را ایزومر DDD می دانند. برخی مطالعات مصرف آن را خصوصاً در تومورهای آدرنال فونکسیونل مؤثر دانسته اند گرچه میتوتان به طور نسبتاً اختصاصی در منطقه فاسیکولاتا و رتیکولاریس در کورتکس آدرنال تأثیر می کند، ولیکن مطالعات اندکی اثر دیگری در خارج آدرنال مانند Testis و جلوگیری از سنتز استروئید گزارش نموده اند. بیماری که گزارش می کنیم از موارد بسیار نادر عوارض میتوتان است که دچار آمنوره به همراه افزایش میزان گنادوتروپیک ها شده است.

□ معرفی بیمار:

بیمار با شکایت پرمویی (هیرسوتیسم) و نامنظمی پیروید در سال ۶۸ به بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بود. حدوداً از دو سال قبل از مراجعه متوجه پرمویی شکم، سینه و صورت به شکل مردانه (Male pattern) کلفتی صدا و ریزش موی سر به شکل مردانه (ویریلیسم) می شود از همان زمان پیرویدها نامنظم و فواصل آنها زیاد شده بود تا حدوداً سه ماه قبل از مراجعه که دچار آمنوره شد. نکات مثبت در معاینه بیمار وجود توده ای در LUQ و کلیتورومگالی در دستگاه ژنیتال بود. پستانها آتروفیه بوده و گالاکتوره نداشت. سابقه کاهش وزن در حدود ۳ کیلوگرم داشت. بیمار در بخش غدد بستری و آزمایشات هورمونی به شرح زیر برای وی انجام شد:

جدول شماره ۱:

آزمایشات/ تاریخ	۶۷/۱۱/۲۴	۶۸/۶/۴	۶۸/۶/۱۵
Testosterone (۱۵-۱۱۰ ng/dl)	۵۹۳	۱۳۳۵	۱۱۸۵
FSH (۱۴ iu/l)	۲/۳	-	-
LH (۱۴ iu/l)	۲۱/۷	-	-
DHEAS (۳۵-۴۳۰ mcg/dl)	-	۱۱۳۸	-
DHEA (mcg/dl)	-	-	۱۰۴۵
Prolactin miu/l	۲۰۳	-	-
Cortisol (8 Am) (۶۰-۲۳۰ ng/ml)	-	۱۲۲	-
OH.Progesterone	-	۲	-

گره‌های لنفاوی پارائورتیک مطرح شد. بیمار با توجه به یافته‌های فوق‌الذکر در تاریخ ۶۸/۸/۸ تحت عمل جراحی آدرنالکتومی و نفرکتومی به علت متاستاز تومور به کلیه قرار گرفت.

در بررسی‌های آسیب‌شناسی بافتی، کارسینوم قشر آدرنال، متاستاز به گره‌های لنفاوی پارائورتیک و حاشیه‌های جراحی عاری از گرفتاری تومورال گزارش شد. ابعاد تومور (۷×۱۱×۱۵ cm)، کلیه (۴×۷×۱ cm) کورتکس (۲/۷ cm)، غدد لنفی (۱×۲×۳ cm) بود. بیمار در تاریخ ۶۸/۸/۱۴ از بخش جراحی مرخص شد. در تاریخ ۶۸/۸/۲۸ جهت دریافت پروتکل شیمی‌درمانی، مجدداً در بخش غدد بستری شد. فشار خون بیمار در هنگام مراجعه ۱۳۰/۷۰ mg بود. برای بیمار قرص میتوتان ۶۰۰ mg هر ۶ ساعت شروع شد که بیمار خوب تحمل نمی‌کرد. داروی بیمار را به نصف میزان قبل کاهش دادند، باز هم عدم تحمل نشان

داد. در مدت بستری دوز دارو را تا ۲ gr/d افزایش دادند و توصیه شد که در صورت مرخص شدن دوز دارو را تا ۸ gr/d افزایش دهند و بیمار با دستور دارویی میتوتان و پردنیزولون مرخص شد. در تاریخ ۶۹/۵/۲۲ به علت تهوع و استفراغ که از ۲ روز پیش شروع شده بود به بیمارستان مراجعه و در بخش غدد بستری شد. این حالت بدنبال غذا خوردن ایجاد می‌شد. در ضمن بیمار دچار بی‌اشتهایی هم شده بود. طبق اظهار خود بیمار پس از عمل حال خوبی داشته، ریزش موهای سر کمتر شده و موهای بدن نیز نازک‌تر شده بود. از کفتی صدا کاسته شده و رگل بطور منظم و ماهیانه برقرار گشته و تا ۳ ماه قبل از مراجعه که دچار اختلال به صورت لکه بینی هر یک تا دو هفته یک بار و از ۲ ماه پیش رگل بیمار به کلی قطع می‌گردد.

بیمار از سیاه رفتن چشم به هنگام برخاستن شکایت داشت. طبق اظهار نظر خود بیمار از فروردین ماه ۱۳۶۹ به دنبال

در سونوگرافی، توده‌ای به ابعاد ۶×۱۲ cm در آدرنال چپ دیده شد. در آنژیوگرافی، شریانهای کلیوی دو طرف، کالیر عادی داشتند. کلیه راست و عروق آن طبیعی بودند. کلیه چپ تغییر شکل داده و کاملاً به شکل گلابی درآمده بود. اثر فشاری توده‌ای در بالای کلیه چپ مشهود بود که کلیه را به سمت پایین رانده بود، و واسکولاریته زیاد و عروق حالت غیرطبیعی داشتند. در تاریخچه، بیماری خاصی مثل سل، دیابت و کانسر در بیمار وجود نداشت. شروع منارک حدود ۱۲ الی ۱۳ سالگی بوده و پرיוدهای منظم (۷ روز یک ماه) داشته است.

در ۱۹ سالگی ازدواج کرده و ۳ فرزند با فاصله یک سال بدنیا آورده که اکنون ۲ فرزند دارد و یکی فوت شده است. در سابقه، جز مصرف ۴ ماهه کتراتسپتیدو داروی دیگری مصرف نکرده است. در سی‌تی اسکن شکمی که با دقت بالا انجام شد، توده‌ای در قسمت فوقانی کلیه چپ با احتمال گرفتاری

می شود.

تخریب کبد، کلیه و مغز استخوان مشاهده نشده است. حدوداً ۴۰٪ دارو پس از مصرف خوراکی جذب می شود. پس از دوز ۱۵-۵ g، سطح خونی ۹۰-۱۰ mg/dl پیدا می کند و پس از قطع، ۶ تا ۹ هفته، سطح خونی قابل اندازه گیری دارد. اگرچه دارو تقریباً در تمام نسوج یافت می شود ولی بافت چربی محل اصلی ذخیره آن است. مقدار کمی (بصورت متابولیت) از سد خونی مغزی عبور می کند. متابولیسم آن کبدی و کلیوی بوده و به متابولیت های محلول در آب تبدیل می شود. دوز معمول آن ۱۰-۸ gr است. ماکزیمم دوز قابل تحمل برای بیمار ۱۶-۲ g/d است. از مصرف آلدوسترون به همراه این دارو باید خودداری کرد چون اثر ساپرنش آدرنال را تشدید می کند. از میتوتان بعنوان درمان پالیاتیو در درمان کانسر پیشرفته آدرنال استفاده می شود. در مطالعات انجام شده، اثرات مثبت در ۳۴ تا ۵۴ درصد بیماران گزارش شده است. در مورد اثرات آن نظریات مختلفی وجود دارد. اثرات آن در تومورهای فعال و فونوکسیونل بیشتر از تومورهای غیرفونوکسیونل گزارش شده است (۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که مصرف آن همراه رزکسیون تومور پس از جراحی منجر به افزایش مشخصی در طول عمر می شود (۳) و (۵). عوارض میتوتان بطور شایع در دستگاه گوارش به صورت تهوع و استفراغ (۸۰٪)، در سیستم نوروموسکولر به صورت لثاریزی در ۳۴٪ موارد، در پوست (۲۰-۱۵٪) و عوارض کمتری در چشم و سیستم ادراری تناسلی و سیستم کاردیوواسکولار دارد. در کل، عوارض میتوتان غالباً (۸۰٪-۴۰٪ موارد) به علت بی کفایتی بخش قشری غده فوق کلیوی است که شامل تیره شدن پوست، اسهال، سرگیجه، خواب آلودگی، کاهش اشتها، افسردگی روانی، تهوع و استفراغ، بشورات جلدی و خستگی می باشد. در یک مطالعه شایعترین عارضه، عوارض گوارشی، کلیوی و نرولوژیکی بوده اند (۸). گرچه اثرات عمده میتوتان در آدرنال است ولی در تحقیقی نشان داده شده است که میتوتان علاوه بر فعالیت آدرنوکورتیکولیتیک باعث بلوک فعالیت ستر استروئید می شود و همچنین نشان داده شده است که اثرات مختلفی در متابولیسم

سرماخوردگی دیگر قادر به تحمل میتوتان نبود و میزان مصرف آن را از ۸ g/d به ۴ g/d و سپس به ۲ g/d تا زمان مراجعه رسانده بود. بیمار از یبوست نیز شاکی بود. فشار خون بیمار در هنگام مراجعه ۷۵/۵۰ بود. هیپرپیگمانتاسیون مخاط دهان، زبان و لبها مشهود بود. بیمار با تشخیص کریزآدرنال و احتمال حاملگی بستری شد. آزمایشات اورژانس لازم و همچنین سدیم و پتاسیم اندازه گیری شدند. آمپول هیدروکورتیزون وریدی به میزان ۵۰ mg هر ۶ ساعت برای بیمار شروع شد. جواب آزمایشات بیمار به شرح زیر بود:

FBS = 100 (65-110 mg/dl)

NA = 128 (135-145 meq/l)

K = 5/2 (3/5-5 meq/l)

BP = 100/60

Pregnancy test = Neg

در طی بستری به دنبال اقدامات انجام شده حال عمومی بیمار رو به بهبود و تمام علائم قبلی برطرف شد و با دستور داروئی، فلودروکورتیزون، میتوتان، پردنیزولون مرخص شد. فشار خون بیمار هنگام مرخص شدن ۱۱۰/۸۰ بود. بیمار به علت اختلال رگل و سپس قطع آن به درمانگاه غدد مراجعه کرد و برای وی FSH.LH درخواست شد که در جواب میزان بالائی داشت. آمتوره همچنان ادامه داشت. برای بیمار مجدداً سی تی اسکن شکمی درخواست شد که نرمال بود. در ضمن برای کنترل مجدد از بیمار سونوگرافی تخمدانها و رحم درخواست شد که علائمی از متاستاز در تخمدان دیده نشد. رحم مقداری هیپوپلاستیک تر از نرمال بود. نتایج آزمایشات بیمار در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

□ بحث:

میتوتان ترکیب داروئی شبیه به DDD و DDT است که اثر جدی در تخریب سلولهای آدرنال دارد و علت آن را ایزومر DDD می دانند. مکانیسم اثر آن کاملاً روشن نشده است ولی بطور اختصاصی در سلولهای آدرنوکورتیکال اثر می کند (اثر مستقیم در منطقه فاسیکولاتا و رتیکولاریس کورتکس آدرنال دارد) و منجر به کاهش آدرنوکورتیکوئیدها و متابولیت های آن

هورمونها / تاریخ	۶۹/۷/۲۲	۶۹/۱۲/۱۸	۷۰/۵/۷
FSH	۱/۵-۹ mu/ml	up to 10	۴۰-۳۰ mu/ml
	بیمار	۴۱	۳۹/۵ mu/ml
LH	۲/۸-۱۵ mu/ml	up to 25	Follicular : ۵-۳۰ mu/ml Luteal : ۳-۴۰ mu/ml
	بیمار	۱۲۰	۵۹/۱ mu/ml
Estradiol	۳۰-۶۰ pg/ml	-	-
	بیمار	-	-
Plasma cortisol	-	-	-
8 Am	-	<1	-
Prolactin	-	-	-
	بیمار	23.2 ng/ml	-

بیماری که دچار کانسر آدرنال بوده و پس از مصرف میتوتان دچار ژنیکوماستی هیپرگنادوتروپیک به همراه تستوسترون پایین شده است وجود دارد. در این بیمار نیز نشان داده شده است که علت آمنوره اختلالی در سنتز استروئیدهای گنادها می باشد که درگیری آن به صورت متاستاز نبوده بلکه احتمالاً با شواهد کلینیکی و پاراکلینیکی، مربوط به اثر میتوتان و اختلال ناشی از آن در سنتز استروئیدها در خارج آدرنال می باشد.

استروئید خارج آدرنالی دارد. در این مطالعه همزمان با مصرف میتوتان، کورتیزول و U-17 OHCS و همچنین U-17 KS و Urinary-free cortisol اندازه گیری شده است (۷). اگرچه در این مطالعه در کارسینوما آدرنال، قبل و پس از مصرف میتوتان تفاوت معنی داری در این اندازه گیری ها یافت نشده است، ولی در موارد دیگر افزایش تولید کورتیزول، این تفاوت کاملاً محسوس بوده است. در یک گزارش (۶) شرح حال

References:

- 1) Goodman and gliman's. The pharmacological Basis of therapeutic. 1991.
- 2) Surgical management of adrenal carcinima. Cancer - up. 1990; November.
- 3) Schteingart and et all. Treatment of adrenal carcinoma. Arch - surg - Chicago. 1983.
- 4) Fehm - HL and et all. Adrenocortical carcinoma. 1981.
- 5) Kasperlik and et all. The app:ication of mitotan in the Treatment of adrenal cortical hyperfunction, Endokrynolpol 1982.
- 6) Borkwski-A, Body-JJ. Metastatic adrenal carcinoma. Louvatin-med 1987; 355-60.
- 7) Yoshinosu koide and et all. Effect of O'P'DDD on Cortizol metabolism in cushing's syndrom of various Etiology. Endocrinol. Japan 1985, 32; 615-24.
- 8) Bukwski-RM, Wolfe-M. Trial of mitotane and cisplatin in adrenal carcinoma. p- clinic - 1993; 161-5.