

اثر درمان دراز مدت بروموکریپتین

بر

هیپوگوناדיسم و ناباروری در مرد

گزارش يك مورد

دکتر موسی فامینی*

خلاصه

مرد ۳۰ ساله‌ای با علائم نقصان میل جنسی و ناباروری اولیه، آزوسپرمی و ژینکوماستی و هیپوگوناדיسم ثانوی و هیپرپرولاکتینمی به مدت ۶ ماه با بروموکریپتین درمان شد. در ضمن درمان میزان پرولاکتین سرم به مقدار فاحش کاهش یافت؛ آزوسپرمی بیمار برطرف شد و میزان تستوسترون افزایش یافت و بیمار بارور گردید. این بهبودی احتمالاً در نتیجه برداشتن فشار تومور بر سلولهای مترشحه گونادوتروپین در بیمار و اثر پرولاکتین بر روی ترشح گونادوتروپینها و اثر مستقیم آن بر روی ترشح تستوسترون بوده است.

۵ کیلوگرم کاسته شد.

آزمایشها در این مرحله نقصان فاحش پرولاکتین را بمیزان ۱۷۲ (طبیعی ۱۰۰-۴۵۰) میلی یونیت در سی سی نشان داد. امتحان منی تعداد ۲۲ میلیون اسپرم با ۳۰٪ تحرک و فعالیت درجه III را نشان می داد. ۶ ماه پس از درمان تعداد اسپرم به ۳۸ میلیون با ۶۰٪ تحرک رسید و میزان تستوسترون به مقدار ۴۸۳ نانوگرم در میلی لیتر افزایش یافت. یک سال پس از درمان، همسر بیمار آبستن شد و فعلاً دارای یک فرزند است. آزمایش مجدد بینایی در شش ماه بعد طبیعی بود و بروموکرپتین - به مقدار ۱۰ میلی گرم - برای یک سال بعد ادامه یافت و فعلاً بیمار روی مقدار ۵ میلی گرم روزانه بروموکرپتین قرار دارد و مقدار پرولاکتین وی همچنان مهار شده باقی مانده است؛ و شمارش اسپرم وی در حدود ۱۰۰ میلیون باقی مانده است؛ علایم هیپوگنادیسم بیمار کاملاً برطرف شده و ژینکوماستی وی کاملاً پسرقت نموده است.

بحث

تظاهر بالینی هیپرپرولاکتینمی ممکن است وابسته به اثرات مستقیم پرولاکتین بر روی کارکرد گونادها (آمنوره، گالاکتوره و نازایی در زن و ناتوانی جنسی و ناباروری در مرد) و یا مربوط به اثرات ناشی از تومور هیپوفیز (سردرد، اختلالات میدان بینایی و افتالموپلژی) باشد؛ اگرچه تومور هیپوفیز محتمل ترین عامل هیپرپرولاکتینمی است سایر عوامل اتیولوژیک نیز باید مورد توجه قرار گیرد. هر فرآیندی که در ساخت دوپامین و یا انتقال آن به گیرنده های لاکتوتروپ دوپامین (نظیر قطع ساقه هیپوفیز) و یا عمل دوپامین بر گیرنده های لاکتوتروپ دوپامینی اختلال ایجاد کند منجر به هیپرپرولاکتینمی خواهد شد.

ضایعات هیپوتالاموس که منجر به افزایش پرولاکتین می شوند شامل تومور، ضایعات ارتشاحی نظیر سارکوئیدوز و تابش پرتوها بر جمجمه می باشد. بیماران با تومورهای بدون ترشح پرولاکتین و سندرم زین ترکی خالی ممکن است هیپرپرولاکتینمی داشته باشند. داروها نیز باعث افزایش مقدار پرولاکتین می شوند و از میان داروهای که به وفور مصرف می شوند گروه نورولپتیک ها (فتوئازین، تیوکزانین، بوتیروفنون)، داروهای ضد فشارخون (ررپین و متیل دوبا)، آنتاگونیست های گیرنده های دوپامین، متوکلوپراماید و داروهای ضد افسردگی و آموکساتین را می توان نام برد.

افزایش پرولاکتین همچنین در هیپوتیروئیدیسم، سیروز و نارسایی مزمن کلیه نیز دیده می شود.

علتهای غیر شایع افزایش پرولاکتین شامل استرس های روحی و فیزیکی و تحریک پستانها و ضایعات جدار قفسه سینه می باشد (۴).

بعد از اینکه علتهای دیگر هیپرپرولاکتینمی رد شد، ارزیابی هیپرپرولاکتینمی شامل آزمونهای آندوکرینی امتحان چشم و بررسی رادیولوژیکی است. ارزیابی غده هیپوفیز با سی تی اسکن در چند سال اخیر پیشرفت زیادی کرده است (۵) و اخیراً حساسترین تست جهت تشخیص تومورهای هیپوفیز، سی تی اسکن با جذب زیاد و با زیاد نمودن

مقدمه

مشقات ارگوک که دارای اثر درازمدت دوپامینی می باشند موجب کاهش پرولاکتین سرم در افراد عادی و نیز در افرادی که به علت آدنوم مترشح پرولاکتین دچار هیپرپرولاکتینمی شده اند می شود (۱، ۲ و ۳). موقعی که این داروها میزان پرولاکتین را در بیماران دچار هیپرپرولاکتینمی و هیپوگنادیسم (بدون تظاهر نقصان هورمونهای دیگر هیپوفیز) کاهش داد، فعالیت گونادها به حال اول برمی گردد (۴ و ۵). باید افزود که درمان با بروموکرپتین موجب کاهش اندازه ماکروآدنوم می شود (۳) و این کوچک شدن تومور با بهبود وضعیت دید بیمار نیز همراه است. در این مقاله اثر بروموکرپتین در درمان یک مورد هیپوگنادیسم و ناباروری بررسی شده است.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۳۰ ساله ای که در مهرماه ۱۳۶۱ به علت نقصان میل جنسی و اختلال نعوظ، نقصان رویش موهای صورت و ناباروری اولیه - به مدت یکسال - مراجعه کرد. در شرح حال بیمار شواهدی دال بر ضربه بر بیضه ها، سابقه عفونتهایی مثل اورین و ضربه جمجمه، دیابت، بیماری کبدی و یا کلیوی، و یا سابقه ناباروری در خانواده وی وجود نداشت.

در معاینه جوانی بود به ظاهر سالم، با فشار خون $14/8$ و رشد موهای پراکنده در صورت. نقصان پیگمانتاسیون ناحیه تناسلی از یافته های مثبت معاینه بدنی بود. میدان بینایی طبیعی بود و در امتحان ته چشم نکته ای دال بر فشار بر کیاسما و افزایش فشار داخلی جمجمه وجود نداشت.

بررسیهای آزمایشگاهی. قند خون، فرمول شمارش، مقدار اوره و آزمایش کامل ادرار در حد طبیعی بود. آزمایشهای هورمونی از این قرار بود:

۱۷ کتوستروئید ۹/۶ و ۱۷ هیدروکسی استروئید ۹/۶ میلیگرم در ادرار ۲۴ ساعته بود.

۰/۷ FSH میلی یونیت در هر سی سی (طبیعی ۲-۹)؛ ۸/۵ LH میلی یونیت در هر سی سی (طبیعی ۳-۱۳)؛ تستوسترون ۲۹۷ نانوگرم در صد سی سی (طبیعی ۳۰۰-۱۲۰۰)؛ پرولاکتین ۶۳۱۴ میکرویونیت در سی سی (طبیعی ۱۰۰-۴۵۰)؛ کورتیزول ۸ صبح ۷۶ نانوگرم در سی سی (طبیعی ۸۰-۱۸۰) و کروماتین جنسی منفی بود.

سی تی اسکن بیمار دانسیته غیر طبیعی درون زین ترکی را نشان می داد که به ناحیه فوق زین ترکی نیز انتشار داشت.

بیمار با تشخیص ماکروآدنوما و هیپرپرولاکتینمی تحت درمان با بروموکرپتین - به مقدار ۲/۵ میلی گرم روزانه - قرار گرفت که به تدریج تا ۱۰ میلی گرم روزانه - بدون آن که عوارضی بروز کند - افزایش یافت. ۴ ماه پس از درمان میل جنسی و نعوظ بیمار به وضع اولیه برگشت؛ رویش موهای صورت بهبودی چشمگیری یافت و از وزن بیمار

درمان اولیه پرولاکتینوما و تومورهای دیگر هیپوفیز جایگزین تابش پرتوها شده است.

در تجارب گزارش شده در مراکز جراحی ۵۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران با میکروآدنوما با پرولاکتین سرم کمتر از ۲۵۰ نانوگرم، بعد از جراحی پرولاکتین آنها به حد طبیعی رسیده است (۸، ۱۲ و ۱۳).

بروموکریپتین نه تنها برای درمان هیپرپرولاکتینمی و میکروآدنوما استفاده شده بلکه در مورد پرولاکتینوماهای بزرگ و هیپرپرولاکتینمی مداوم بعد از عمل نیز به کار رفته است. گزارشهای متعددی از اثر مهارکنندگی این دارو بر مقدار پرولاکتین، نقصان اندازه تومور، بهبودی میدان بینایی و اعاده کارکرد گونادها گزارش شده که این اثر در مورد ماکروآدنوما نیز مشاهده شده است. و مهمتر این که در اکثر بیماران اختلالات میدان بینایی بهبود یافته است و پرتونگاریهای انجام شده نشان می‌دهد که از اندازه تومور کاسته شده است. بعضی از مؤلفین، در مورد بیمارانی که دچار اختلالات میدان بینایی و یا افتالموپلژی هستند، بروموکریپتین را به منزله درمان اولیه توصیه کرده‌اند (۱۴ و ۱۵). در واقع، بهبودی شاخص و بارز بالینی و کاهش اندازه تومور بدون خطر ایجاد هیپوپیتویتریسم مؤید این روش درمان است. اما مشاهده شده است که قطع بروموکریپتین باعث برگشت هیپرپرولاکتینمی و بزرگ شدن مجدد تومور و خطر تشدید اختلال بینایی است (۱۶ و ۱۷). در واقع استفاده از بروموکریپتین یک درمان جایگزین کننده است و کاهش عملی دوپامین در سطح تومور با تجویز درازمدت بروموکریپتین قابل برگشت است.

در بیمار مورد بحث شواهد بالینی دال بر کاهش هورمونهای

ماده داخل وریدی می‌باشد و در آینده روش مقاومت مغناطیسی هسته‌ای موجب کمک به تشخیص این تومورها خواهد بود.

پرولاکتینوما، آدنومهای هیپوفیز و مخصوصاً پرولاکتینوما کمیاب نیستند و شیوع میکروآدنوماها بین ۲۳ تا ۲۷ درصد گزارش شده است (۶ و ۷). در یک بررسی میکروآدنوماها در ۲۷٪ موارد غیرانتخابی اتوپسی وجود داشته است در حالی که قبل از مرگ هیچ‌گونه شواهد بیماری هیپوفیزی وجود نداشته و تفاوتی در جنس نیز مشاهده نشده است. هر چند شیوع ماکروآدنوماها (بزرگتر از ۱۰ میلی متر) کاملاً معلوم نیست ولی اینها به مراتب کمتر از میکروآدنوماها شایع هستند.

به طور کلی پرولاکتین سرم نشانگر اندازه تومور است. در بیمارانی که مقدار پرولاکتین آنها کمتر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد غالباً در جراحی تومور مشخص یافت نمی‌شود. بیمارانی که پرولاکتین آنها بین ۱۰۰ تا ۲۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد معمولاً میکروآدنوم دارند و بیماران با مقدار بالا ترا از ۲۵۰ معمولاً ماکروآدنوم دارند (۸).

بدون توجه به یافته‌های تشریحی، قدم مهم درمانی شامل نقصان اندازه تومور، اصلاح میدان بینایی و کارکرد اعصاب جمجمه (اگر غیر طبیعی باشد)، نگهداری سایر هورمونهای هیپوفیز در حد فیزیولوژیک، مهار ترشح هورمون و بالاخره پیش گیری از برگشت بیماری است.

از زمان استفاده از بروموکریپتین در طب بالینی، تجویز آن در کوتاه مدت و یا درازمدت باعث کاهش پرولاکتین شده است به طوری که یک دوز واحد ۲/۵ میلی‌گرمی موجب می‌شود که پرولاکتین در حدود ۴۷ تا ۹۶٪ مهار گردد و این اثر تا ۹ ساعت به طول می‌انجامد (۹) و تجویز ۲/۵ میلی‌گرم سه مرتبه در روز و به مدت طولانی - باعث

1. Del Pozo E, Del RF RB, Varga L, Friesen H: The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154(2-Br-a-ergocryptine). *J Clin Endocrinol Metab* 35:768-71, 1972
2. Thorner MO, Mcneilly AS, Hagan C, Besser GM: Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2:419-22, 1974
3. Vance ML, Evans WS, Thorner MO: Drugs five years later bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78-91, 1984
4. Molitch ME, Reichlin S: Hyperprolactinemic disorders, *DM*. 281-85, 1982
5. Heminghytt S, Kalkoff RK, Daniels DL, Williams Al, Grogan JP, Haughton VM: Computed tomographic study of hormone-secreting microadenomas: *Radiology*, 146:65-9, 1983
6. Costello RT: Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 12:205-15, 1936
7. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Hogate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 304:156-8, 1981
8. Hardy J, Mohr G: Le prolactinome aspects chirurgicaux: *Neurochirurgie*. 27 (suppl): 41-60, 1981
9. Thorner MO, Schran HF, Evans WS, Rogol AD, Morris JL, MacLeod RM: A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women: A Study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1026-33, 1980
10. Gomez F, Reyes FI, Faiman C: Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia, clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. *Am J Med* 62:648-60, 1977
11. Antunes JL, Housepain EM, Frantz AG, et al: Prolactin secreting pituitary tumors. *Ann Neurol* 2:148-53, 1977
12. Chang RJ, Keue WR, Jr, Young Jr, Wilson cb Jaffe RB: Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet & Gynecol*, 128:356-63, 1977
13. Post KD, Biller BJ, Adelman LS, Molitch ME, Wolpert SM, Reichlin S: Selective transphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea amenorrhea. *JAMA*, 242:158-62, 1979
14. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al: Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 153:480-3, 1981
15. Chinodini P, Liuzzi Cozzir, et al: Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 53:737-43, 1981
16. Von Werder K, Fahlbusch R, Landgraf R, Pickardt CR, Rjosk HK, Scriba PC: Treatment of patients with prolactinomas. *J Endocrinol Invest* 10:47-58, 1978
17. Wollesen F, Andersen T, Karele A: Size reduction of effect of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment, quantitation of effect on different types of tumors. *Ann Intern Med* 96:281-6, 1982