

## گزارش یک مورد غیرمعمول سمیت ناشی از مصرف میزان کم متوتروکسات: گزارش موردی

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۳/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۶/۱۶

زهرة یوسفی<sup>۱</sup>  
گلرخ شرافتی<sup>۱</sup>  
آذر فانی<sup>۲\*</sup>

۱- گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)،  
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،  
مشهد، ایران.  
۲- گروه رادیوتراپی-انکولوژی، دانشکده پزشکی،  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان  
قائم (عج) تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۱۲۴۷۷  
E-mail: fania@mums.ac.ir

**زمینه:** بیماری تروفوبلاستیک بارداری از پیامدهای حاملگی غیرطبیعی است و نکته مهم احتمال بدخیم شدن این بیماری است. درمان استاندارد بیماری تروفوبلاستیک حاملگی شیمی درمانی است. از داروهای ارجح شیمی درمانی تک‌دارویی، آمپول متوتروکسات است که در درمان بیماری تروفوبلاستیک پایدار حاملگی استفاده می‌شود. در اینجا یک مورد عوارض غیرمعمول سمیت ناشی از مصرف تک‌دارویی با نوع رژیم میزان کم متوتروکسات گزارش می‌شود.

**معرفی بیمار:** خانم ۲۰ ساله با تشخیص بیماری تروفوبلاستیک پایدار حاملگی به مرکز انکولوژی زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد در اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۳ ارجاع شد. پس از بررسی‌های تکمیلی لازم و توصیه به شیمی درمانی تک‌دارویی با رژیم مقادیر کم متوتروکسات، دارو تزریق شد. متأسفانه پس از دریافت اولین دوره درمان، بیمار دچار عوارض غیرمعمول تهدیدکننده حیات ناشی از شیمی درمانی با متوتروکسات شد که نیاز به بستری در ICU و مراقبت‌های ویژه گردید، ولی خوشبختانه سرانجام با درمان‌های نگه‌دارنده بهبودی یافت.

**نتیجه‌گیری:** در درمان با رژیم مقادیر کم متوتروکسات باید عوارض غیرقابل پیش‌بینی را مد نظر داشته باشیم.

**کلمات کلیدی:** متوتروکسات، شیمی درمانی، سمیت، بیماری تروفوبلاستیک حاملگی.

## مقدمه

بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی انتخاب می‌شود.<sup>۱،۲</sup> عوارض MTX با توجه به مقدار تجویز این دارو متفاوت می‌باشد. عوارض بالقوه تهدیدکننده حیات مانند سمیت کبدی، آسیب ریوی و سرکوب مغز استخوان می‌تواند با مقادیر زیاد و به‌ندرت با مقدار کم دارو اتفاق بیفتد.<sup>۳</sup> متوتروکسات از سال ۱۹۴۹ در درمان بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی استفاده می‌شود.<sup>۴</sup> به‌طور معمول در درمان بیماران تروفوبلاستیک گروه کم‌خطر با مقادیری که MTX تجویز می‌شود عوارض وخیم و تهدیدکننده حیات که موجب بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بشود کمتر دیده می‌شود.<sup>۵</sup> گرچه در بررسی مقالات، گزارشاتی از بیمار با پریتونیت، سروزیت متعدد، همچنین پنومونی ناشی از تجویز MTX وجود دارد.<sup>۶-۱۰</sup> بیمار حاضر با تجویز مقادیر کم MTX دچار عوارض جدی و تهدیدکننده حیات شده بود. در این

متوتروکسات (MTX) یک ترکیب آنتی‌متابولیت فولات است که ساخت و ترمیم DNA و تکثیر سلولی را مهار می‌کند. MTX به‌صورت غیرقابل برگشت با دی‌هیدروفولات ردوکتاز باند شده و با مهار آن باعث کاهش تولید فولات می‌شود. همچنین از طریق مهار تیمیدیلات سنتتاز ساخت پورین و تیمیدیلیک اسید را کاهش می‌دهد.<sup>۱</sup> MTX به‌عنوان داروی شیمی درمانی در درمان بسیاری از بدخیمی‌ها مانند بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی استفاده می‌شود. تجویز دارو با مقادیر کم ( $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ ) در درمان بیماران گروه کم‌خطر به‌طور معمول به‌خوبی تحمل می‌شود و به‌دلیل موثر بودن دارو و فقدان عوارض کوتاه و بلندمدت دارویی به‌عنوان داروی انتخابی در درمان

گزارش موردی به معرفی وی پرداخته خواهد شد.

## معرفی بیمار

ولی لنفادنوپاتی و ارگانومگالی وجود نداشت. به علت تب شدید، نوتروپنی  $WBC: 540 \mu l$ ، ترومبوسیتوپنی  $15000-14000 \mu l$ ، کراتینین حدود  $2 \text{ mg/dl}$  و افزایش چند برابر ترانس آمینازها و حال عمومی به نسبت بد بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شد. کشت خون و ادرار و اسمیر خلط منفی بود، آنتی‌بیوتیک وسیع‌طیف شروع شد. گزارش بیوپسی از ضایعات پوستی بیانگر واکنش دارویی بود. پس از دو هفته بستری و مراقبت‌های ویژه، با حال عمومی به نسبت خوب ترخیص شد و در پیگیری‌های انجام‌شده سیر منحنی  $\beta hCG$  پایین‌رونده بود. در زمان تزریق میزان  $673 \text{ mIU/ml } \beta hCG$  بود و پس از درمان اولیه خودبه‌خود به سطح نرمال رسید و اکنون در پیگیری یک‌ساله  $\beta hCG$  بیمار نرمال می‌باشد.

## بحث

متوتروکسات به‌عنوان داروی استاندارد شیمی‌درمانی در درمان بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی استفاده می‌شود. سمیت شدید ناشی از مصرف میزان کم متوتروکسات وقتی که به‌طور انحصاری به‌عنوان تنها داروی شیمی‌درمانی استفاده شود غیرمعمول است.<sup>۱۰</sup> به‌طور معمول خطر توکسوسیتی و عارضه درمان  $MTX$  مرتبط با مصرف مقادیر زیاد این دارو است. اکثر عوارض خفیف و متوسط ناشی از تجویز  $MTX$  با درمان‌های نگه‌دارنده بهبود می‌یابند و کمتر نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با تجویز مقدار کم این دارو می‌باشد. گرچه عارضه درمان با مصرف متوتروکسات تک‌دارویی هشت روزه به‌صورت پریکاردیت و پریتونیت هم گزارش شده است که با درمان بهبود یافته است.<sup>۱۱</sup>

عوارض شایع  $MTX$  شامل تب، اختلالات دستگاه گوارشی مثل تهوع، استفراغ، ناراحتی معده، مدفوع شل، استوماتیت، خشکی دهان، اختلالات خونی به‌صورت کاهش همه رده‌های سلول‌های خونی، آلوپسی و اختلالات سیستم عصبی مثل سردرد، خستگی، کاهش تمرکز و گاهی درگیری پوستی به‌صورت ضایعات ماکولوپاپولر در اندام‌ها است.<sup>۱۲</sup> در اکثر بیماران یکی یا بیشتر از این عوارض اتفاق می‌افتد. این عوارض به‌طور معمول در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق هفتگی  $MTX$  رخ می‌دهند. در موارد تجویز مقادیر زیاد  $MTX$  موکوزیت و استوماتیت شایع‌تر است.<sup>۱۲</sup> گرچه مسمومیت کبدی با هر

بیمار، زن ۲۰ ساله، خانه‌دار اهل و ساکن یکی از شهرهای اطراف مشهد با حاملگی اول که با تشخیص حاملگی مولار ۱۲-۱۰ هفته ساکشن کورتاژ شده بود. به علت افزایش  $\beta hCG$  پس از دو ماه از کورتاژ به بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، در اردیبهشت سال ۱۳۹۳ ارجاع شد. با تشخیص بیماری تروفوبلاستیک مقاوم، تحت درمان با متوتروکسات هفتگی  $50 \text{ mg/m}^2$  قرار گرفت و  $90 \text{ mg MTX}$  (EBEWE Pharma. Ges.m.b.H. Nfg. KG, Unterach, Austria) را دریافت کرد. دو روز پس از تزریق، به دلیل تب و تائیکاردی، تهوع، استفراغ، بی‌حالی شدید و ضایعات پوستی اریتماتو و ماکولوپاپوله منتشر در تمام بدن با ارجحیت در تنه و سر و گردن در بخش ژنیکولوژی-انکولوژی بیمارستان قائم (عج) بستری شد (شکل ۱).

همچنین ضایعات اروزویو وسیع شبیه کاندیدا در دهان وجود داشت به‌طوری که بیمار قادر به تغذیه دهانی نبود. ضایعات اولسراتیو و گاهی بولوز هم در کف دست و پاهای وی وجود داشت. در ناحیه ولوو بیمار هم چند ضایعه اروزویو کوچک وجود داشت اما واژن و سرویکس نرمال بود.

در بررسی انجام‌شده، ادم در صورت و بزرگی پاروتید وجود داشت



شکل ۱: ضایعات پوستی اریتماتو و ماکولوپاپوله منتشر در صورت بیمار

خارش دار است و در گردن و تنه ایجاد می‌شود که گاهی ممکن است به صورت تاول یا پوسته‌ریزی باشد. واکنش‌های پوستی شدید و گاهی مرگبار به دنبال مصرف MTX تک یا چند دارویی گزارش شده است. بهبود به دنبال قطع درمان دیده شده است.<sup>۱۵</sup> در بیمار مورد بحث واکنش‌های پوستی با اقدامات دارویی و حمایتی به تدریج بهبود یافت. استفاده از روش‌های افزایش کلیرانس MTX و کاهش سمیت شدید سیستمیک با دیالیز پریتونئال، همودیالیز، تزریق خون، و هموفیلتراسیون با شارکول هم پیشنهاد شده است که در بیمار مورد بحث به کار گرفته نشده است.

باید توجه داشت که MTX هنوز هم به عنوان درمان استاندارد برای بیماران با حاملگی تروفوبلاستیک کم خطر در نظر گرفته می‌شود. مصرف مقادیر کم دارو درمان بی‌خطری است، با این حال، احتمال واکنش‌های افزایش حساسیت غیرمعمول دارویی را باید در نظر داشت. با وجود درمان موثر MTX تک‌دارویی هفتگی در بیماری‌های تروفوبلاستیک، احتمال سمیت شدید و غیرمعمول این دارو را باید در نظر داشته باشیم. بنابراین تجویز دارو باید در صورت لزوم توصیه شود و در صورت عوارض دارویی باید از داروی دیگری استفاده کرد.

مقداری از تجویز MTX رخ می‌دهد. همچنین به نظر می‌رسد که پس از تجویز هر میزان از MTX، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به صورت موقت کاهش می‌یابد ولی پس از ۸-۶ ساعت به طور کامل برطرف می‌شود و علت آن انقباض در شریانچه‌های آوران یا سلول‌های مزانژیال کلیه است. این اثر MTX احتمالاً در صورت استفاده همزمان از سایر داروهای نفروتوکسیک و یا در مواردی که ادرار اسیدی باشد و یا حجم آن کم باشد تشدید می‌یابد. با هیدراسیون وسیع بیمار و قلیایی کردن ادرار می‌توان اختلال عملکرد کلیوی را کاهش داد.<sup>۱۳</sup>

در بیمار مورد نظر اختلال عملکرد کبدی و کلیوی با درمان‌های نگه‌دارنده به تدریج بهبود یافت. سرکوب مغز استخوان به صورت پان سیته‌پنی یکی از عوارض مهم و محدودکننده استفاده از مقادیر زیاد MTX است. گرچه در درمان با مقادیر کم و هفتگی  $50 \text{ mg/m}^2$  کمتر شاهد این رویداد هستیم. برای پیشگیری از سمیت متوتروکسات استفاده از لکوروین پیشنهاد شده است که در بیماران با مصرف هفتگی  $50 \text{ mg/m}^2$  توصیه نمی‌شود.<sup>۱۴</sup> پنج درصد از بیماران دچار ضایعات غیراختصاصی پوستی می‌شوند که به طور معمول اریتماتو و

## References

- Kamen B, Cole P, Bertino J. Folate antagonists. In: Holland F, editor. Cancer Medicine. BD Decker: Hamilton, Ontario; 2003. p.727.
- Monjanel S, Rigault JP, Cano JP, Carcassonne Y, Favre R. High-dose methotrexate: preliminary evaluation of a pharmacokinetic approach. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;3(3):189-96.
- Hande KR, Balow JE, Drake JC, Rosenberg SA, Chabner BA. Methotrexate and hemodialysis. *Ann Intern Med* 1977;87(4):495-6.
- Green MR, Chowdhary S, Lombardi KM, Chalmers LM, Chamberlain M. Clinical utility and pharmacology of high-dose methotrexate in the treatment of primary CNS lymphoma. *E Expert Rev Neurother* 2006;6(5):635-52.
- Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2002;17(10):825-9.
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.
- Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(10):2222-32.
- Zhang D, Ding Z, Qian J, Xie X, Wang Y. Two rare cases of methotrexate-induced pneumonitis and pleurisy in patients with gestational trophoblastic neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(4):390-2.
- Sharma S, Jagdev S, Coleman RE, Hancock BW, Lorigan PC. Serosal complications of single-agent low-dose methotrexate used in gestational trophoblastic diseases: first reported case of methotrexate-induced peritonitis. *Br J Cancer* 1999;81(6):1037-41.
- Jambou P, Levraut J, Favier C, Ichai C, Milano G, Grimaud D. Removal of methotrexate by continuous venovenous hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 1995;116:48-52.
- Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer* 2012;107(11):1810.
- Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD007102.
- Skubisz MM, Tong S. The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: A review. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:637094.
- Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD005196.
- Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(1):44-9.

## Uncommon toxicity of low-dose methotrexate: case report

Zohreh Yousefi M.D.<sup>1</sup>  
Golrokh Sherafati M.D.<sup>1</sup>  
Azar Fani M.D.<sup>2\*</sup>

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Ghaem Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Department of Radiotherapy Oncology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\* Corresponding author: Ahmadabad St., Ghaem Hospital, Mashhad, Iran.  
Tel: +98-511-8012477  
E-mail: fania@mums.ac.ir

### Abstract

Received: 02 Mar. 2015 Accepted: 20 Jun. 2015 Available online: 07 Sep. 2015

**Background:** Standard treatment of Gestational Trophoblastic Disease (GTD) is chemotherapy. Single-agent chemotherapy regime including Methotrexate (MTX) or Actinomycin. Single-agent is widely used in treatment of persistent trophoblastic disease. We reported an uncommon toxicity of low-dose single-agent methotrexate in a patient.

**Case Presentation:** A 20-year-old woman, primary gravid after two months missed period and spotting with diagnosis of incomplete abortion with uterine size equivalent of ten weeks pregnancy (8-10 cm) underwent evacuation curettage. In serial follow-up, based on rise of beta-hCG titer and absence of metastatic disease, it was categorized as low-risk persistent trophoblastic disease. She was referred to gynecology oncology center of Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences in May 2014. Because of rise of beta-hCG titer, after complete metastatic work-up and lack of disease in other sites, persistent disease was diagnosed and candidate for chemotherapy (single agent low-dose). The patient received first course of therapy with MTX (50 mg/m<sup>2</sup>, intra muscular). Unfortunately, after two days of treatment she developed uncommon severe toxicity, fever, severe nausea and vomiting, tachycardia, and generalized weakness. Also, we found hematologic abnormality (WBC: -14000-15000  $\mu$ I, platelet-540  $\mu$ I and sever neutropenia), and abnormal rising in liver function test (SGOT, SGPT) (three to four times) and renal function test (BUN and Creatinine) (two times). In addition, she had disseminated erosive lesion in all of body especially in face. Due to the fatal side effects of chemotherapy, she was admitted to intensive care unit (ICU). Fortunately, after two to three weeks, she was improved by conservative management. After few weeks beta-hCG titer was in normal limit. However she had normal serial beta-hCG in one year of follow-up.

**Conclusion:** It is important to emphasis unpredictable side effects of chemotherapy with low-dose methotrexate.

**Keywords:** case reports, chemotherapy, gestational trophoblastic disease, methotrexate, toxicity.