

Czy zawsze udaje się ustalić etiologię ostrego zapalenia trzustki? Rzadki przypadek kliniczny OZT u chorej z erytromelalgia pierwotną

Can the etiology of acute pancreatitis always be identified? A rare case of acute pancreatitis in a patient with primary erythromelalgia

Łukasz Wysocki¹, Wojciech Romanik², Barbara Nurowska-Wrzosek³, Marek Wroński¹, Maciej Słodkowski¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1a, 02-097 Warszawa, PL,

² II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1a, 02-097 Warszawa, PL,

³ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1a, 02-097 Warszawa, PL

Streszczenie

Wstęp: Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest częstą przyczyną hospitalizacji w ramach ostrego dyżuru. Mimo, że często OZT uznawane jest jako idiopatyczne, to w wielu przypadkach dokładna diagnostyka powinna pozwolić na ustalenie jego etiologii. Chorzy z erytromelalgia pierwotną (EM), rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą, często nadużywają leków przeciwbólowych wobec nieskuteczności stosowanego w tej chorobie multimodalnego leczenia. Niektóre z tych leków mogą wywołać OZT.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek OZT o niejasnej etiologii u 25-letniej chorej z EM, u której OZT wystąpiło 10 dni po farmakologicznej neurolizie odcinka lędźwiowego pnia współczulnego. Poprzedzone to było stosowaniem kilku leków przeciwbólowych, a objawy utrzymywały się dłużej niż w typowym przypadku OZT o łagodnym przebiegu.

Wnioski: Pomimo iż nie zawsze jest to możliwe, każdym przypadku powinno się dążyć do ustalenia przyczyny ostrego zapalenia trzustki. Może to ułatwić sam proces leczenia jak i zapobiec ewentualnemu nawrotowi choroby.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, erytromelalgia pierwotna, neuroлиза odcinka lędźwiowego pnia współczulnego, leki przeciwbólowe

Abstract

Background: Acute pancreatitis (AP) is a common cause of emergency hospital admission. Although it is often reported as idiopathic, a profound investigation would identify the etiology of AP in most cases. Patients suffering from erythromelalgia, a rare genetically determined disease often overuse analgesics because of the ineffectiveness of the applied multimodal treatment. Some of those drugs may be the cause of AP.

Case Report: We present a case of AP of unclear etiology in a 25 year old patient with erythromelalgia, with onset 10 days after an ineffective lumbar sympathetic block. The symptoms were preceded by the use of analgesics and lasted longer than in the typical case of mild AP.

Conclusions: Although it is not always possible, one of the primary goals in the diagnostic process should be to determine the etiology of AP. The identification of the cause of the disease may aid the treatment and prevent subsequent relapses when the etiological factor is eliminated.

Key words: acute pancreatitis, primary erythromelalgia, lumbar sympathetic block, analgesics

Otrzymano: 21-03-2019 → Zaakceptowano: 13-07-2019 → Opublikowano: 24-08-2019

✉ Łukasz Wysocki, e-mail: wysocki@adres.pl, mob. +48 604 433 095 — adres prywatny w dyspozycji Redakcji

Wstęp

OZT jest najczęstszą chorobą trzustki i jednocześnie dość częstą przyczyną hospitalizacji chorych zgłaszających się do szpitala z powodu bólów brzucha. Obserwuje się rosnącą w ostatnich latach zachorowalność w krajach wysoko rozwiniętych i śmiertelność w tej chorobie sięgającą 5% [1, 2].

Dokładna diagnostyka powinna umożliwić określenie etiologii OZT w ponad 96% przypadków [3], to jednak nadal u wielu chorych nie jest to osiągnięte. Może zatem dojść do nawrotu choroby przy ponownym zadziaaniu nierozpoznanego wcześniej czynnika etiologicznego.

Wielu autorów podnosi rolę leków, jako potencjalnego czynnika sprawczego OZT o niejasnej etiologii [4]. Nie ma ściśle określonego schematu skutecznego i jednocześnie bezpiecznego leczenia bólu w OZT. Dotychczas nie ustalono, w jakim stopniu leki stosowane dla uśmierzenia bólu w tej chorobie mogą być jednocześnie czynnikiem sprawczym zapalenia trzustki [5, 6]. Erytromelalgia pierwotna (EM), jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą objawiającą się bólem kończyn, ich wzmożonym uciepleniem i zaczerwienieniem [7].



Ryc. 1. Bolesny rumień kończyn dolnych jest najczęstszym objawem u chorych z Erytromelalgia Pierwotną

Leczenie farmakologiczne tej choroby nie zawsze jest skuteczne. Zawodzą również różne metody fizykalne i inwazyjne, w tym neuroliza odcinka lędźwiowego pnia współczulnego [8]. Powoduje to, iż chorzy na EM często nadużywają leków przeciwbólowych, z których część jest również stosowana w objawowym leczeniu bólu w OZT.

Przedstawiamy przypadek 25-letniej chorej z EM, u której objawy OZT wystąpiły 10 dni po nieskutecznej, farmakologicznej neurolizie odcinka lędźwiowego pnia współczulnego i poprzedzone były stosowaniem kilku leków przeciwbólowych, później również wykorzystywanych w trakcie leczenia zapalenia trzustki. Pomimo dokładnej diagnostyki nie udało się ustalić przyczyny OZT

Opis przypadku

25-letnia kobieta, z rozpoznaniem EM została przyjęta do szpitala w trybie ostrodyżurowym z powodu silnych bólów pleców promieniujących do nadbrzusza, które narastały od 4 dnia po zabiegu neurolizy odcinka lędźwiowego pnia współczulnego po stronie prawej. Zabieg neurolizy był wykonany tydzień przed przyjęciem do szpitala, jako próba leczenia choroby podstawowej i nie miał wpływu na zmniejszenie dolegliwości bólowych, a nawet przejściowo je nasilił, przez co chora po zabiegu otrzymała doustnie *ketoprofen* oraz w kolejnej dobie *nimesulid*.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono umiarkowana bolesność palpacyjną w nadbrzuszu bez objawów otrzewnowych. W badaniach laboratoryjnych (w tym stężenia lipazy i amylazy) przy przyjęciu nie stwierdzono odchyień od normy. U chorej zastosowano leczenie zachowawcze obejmujące leki stosowane dożylnie: *metamizol*, *papawerynę*, *ketoprofen*, *drotawerynę*, *petydynę*, *metoklopramid*, *omeprazol* oraz *ptynoterapie parenteralną*. Stosowano dietę kleikową. W drugim dniu hospitalizacji pacjentka otrzymywała *paracetamol*, *metamizol* i *laktulozę*. Trzeciego dnia hospitalizacji (10 dnia po zabiegu neurolizy) chora zgłosiła silny ból w nadbrzuszu znacznie silniejszy niż ten będący powodem hospitalizacji. Równocześnie z wystąpieniem bólu stwierdzono podwyższenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy krwi ponad 3-krotne względem normy. U chorej rozpoznano OZT. Zastosowano standardowe leczenie farmakologiczne i dietetyczne. Pogłębiono wywiady i diagnostykę w celu ustalenia przyczyny zapalenia trzustki. W wykonanych TK jamy brzusznej oraz EUS nie stwierdzono martwicy trzustki ani innych istotnych nieprawidłowości. Pomimo stosowanego leczenia podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych (>3x norma) w surowicy utrzymywało się przez ok. 3 tygodnie a próby żywienia doustnego skutkowały nasileniem bólów brzucha. Po wykonanym w 19. dniu choroby badaniu gastrokopowym, w którym stwierdzono zapalenie błony śluzowej żołądka z infekcją *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) zmodyfikowano leczenie odstawiając *metamizol* oraz *ketoprofen* i zwiększając dawkę *omeprazolu*. Po modyfikacji leczenia nastąpiło ustąpienie dolegliwości połączone ze stopniowym obniżeniem poziomu enzymów trzustkowych w surowicy, co pozwoliło na włączenie diety doustnej i wypisanie chorej ze szpitala. Podczas dwuletniego okresu obserwacji objawy OZT nie nawróciły.

Dyskusja

W leczeniu EM stosowanych jest wiele leków m.in. niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [9], opioidy, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe stosowane w bólu neuropatycznym, takie jak: *gabapentyna* [10], *karbamazepina* [11], *oksykarbamazepina* [12], *pregabalina* [13], antagoniści kanału sodowego jak np. *meksyletyna* [14, 15], *lidokaina* stosowana dożylnie lub miejscowo [16, 17], jednak żadna z dotychczasowych terapii nie przynosi zadowalającego rezultatu. Podejmowane są próby leczenia zabiegowego, w tym neuroliza farmakologiczna

odcinka lędźwiowego pnia współczulnego [18–20], również nie likwidują uciążliwych objawów EM u wszystkich pacjentów.

W opisanym przypadku nieskuteczne dotychczasowe leczenie erytromelalgii i związane z tym utrzymujące się bóle kończyn oraz następnie bóle pleców po neurolizie skutkowały zwiększonym spożyciem leków przeciwbólowych, głównie NLPZ. Jak wiadomo, leki te są znanym czynnikiem upośledzającym czynność ochronną błony śluzowej przed kwaśnym sokiem żołądkowym poprzez blokadę *cyklooksygenazy-1* (COX1) [21, 22].

Zwiększone spożycie NLPZ mogło w tym przypadku doprowadzić do zaostrzenia rozpoznanego w toku dalszej diagnostyki zapalenia błony śluzowej żołądka z infekcją *H. pylori*, a dolegliwości z tym związane bezpośrednią przyczyną zgłoszenia się chorej na izbę przyjęć. Po rozpoznaniu OZT w przebiegu choroby nie doszło do przemijającej ani przetrwałej niewydolności wielonarządowej, a wyniki badań obrazowych nie wykazały martwicy mięszu trzustki i tkanek okołotrzustkowych, a także powikłań miejscowych. Obraz kliniczny i opisany wyżej przebieg choroby był u tej chorej charakterystyczny dla występującego w ponad 80% przypadków śródmiąższowego obrzękowego OZT o łagodnym przebiegu. Postać tą leczy się jedynie zachowawczo i zazwyczaj ustępuje ona w ciągu tygodnia, jednak ze względu na leczenie bólu, często wymagane jest zastosowanie diety ścisłej i konieczne dożylnie uzupełnianie płynów oraz krótkotrwała hospitalizacja.

U opisaney pacjentki silny ból w nadbrzuszu oraz elewacja enzymów trzustkowych w surowicy utrzymywały się jednak ponad 3 tygodnie. Dotychczas nie opisano w literaturze przypadku OZT u chorej z erytromelalgia, jak również nie jest to dotychczas znane powikłanie neurolizy lędźwiowej [23]. U chorej wykluczono najczęstsze przyczyny OZT takie, jak kamica żółciowa, nadużywanie alkoholu, zaburzenia lipidowe, uraz jamy brzusznej czy choroba nowotworowa. Był to pierwszy epizod OZT u tej chorej, a w rodzinie OZT dotychczas nie występowało. Nie stwierdzono również żadnych z dotychczas opisanych innych, niezwiązanych z zapaleniem trzustki przyczyn elewacji enzymów trzustkowych w surowicy [24–26]. Niewyjaśniona etiologia OZT przypisywana jest niekiedy tzw. *Drug Induced Pancreatitis*, czyli polekowemu OZT [27]. Najczęściej jednak ze względu na mnogość spożywanych preparatów trudno uznać konkretny lek za bezpośredni czynnik etiologiczny. Znaczna liczba przyjmowanych przez pacjentkę leków zanim wystąpiło OZT, pozwala na postawienie hipotezy, iż to właśnie one mogły być czynnikiem etiologicznym. Nie jest to jednak wniosek oczywisty. Jedynym preparatem przyjmowanym przez chorą i będącym jednocześnie znanym potencjalnym czynnikiem ryzyka OZT był *ketoprofen* [28]. Zażywanie tego leku mogło również przyczynić się do zaostrzenia objawów zapalenia błony śluzowej żołądka, zwłaszcza bezpośrednio po nieudanej neurolizie. Inne leki takie, jak *omeprazol*, *papaweryna* czy *metamizol* nie są wymieniane jako potencjalne czynniki etiologiczne OZT. *Metamizol* jest często stosowanym i skutecznym preparatem w leczeniu bólu u tych chorych [29]. Lek ten chora otrzymywała regularnie w znacznych dawkach (ok. 3 g na dobę) przez kilka dni przed wystąpieniem objawów OZT, jak również później, jako element

terapii przeciwbólowej. Po stwierdzeniu w badaniu endoskopowym zapalenia błony śluzowej żołądka, zmieniono leczenie odstawiając NLPZ oraz *metamizol*. Po tygodniu od zmiany leczenia stwierdzono stopniowe obniżanie się biochemicznych wskaźników OZT i ustąpienie bólów brzucha. Pomimo argumentów przemawiających za etiologią polekową, przyczynę OZT należałoby w tym przypadku określić jako nieznaną. Pomimo tego przypuszczenie, iż preparaty powszechnie stosowane w leczeniu bólu w przebiegu choroby mogą być jednocześnie jej czynnikiem sprawczym wydaje się być niepokojąca.

W opisanym przypadku nałożenie się na siebie dolegliwości bólowych rzadkiej choroby podstawowej — *erytromelalgii*, powikłań nieudanego zabiegu neurolizy, polekowego zaostrzenia zapalenia błony śluzowej żołądka z infekcją *H. pylori* i w końcu ostrego zapalenia trzustki również o możliwej etiologii polekowej utrudniło postawienie prawidłowej diagnozy i skutkowało przedłużeniem procesu leczenia.

Wnioski

Rola leków i innych rzadszych czynników etiologicznych w powstawaniu OZT wymaga dalszych badań. Jest to o tyle istotne, że leczenie powinno przede wszystkim polegać na odstawieniu potencjalnego czynnika etiologicznego. Pomimo iż nie zawsze jest to możliwe, każdym przypadku powinno się dążyć do ustalenia przyczyny ostrego zapalenia trzustki. Może to ułatwić sam proces leczenia jak i zapobiec ewentualnemu nawrotowi choroby.

Bibliografia

- Kozieł D. i Głuszek S. *Epidemiology of acute pancreatitis in Poland – selected problems*. Medical Studies, 2016. 32(1):1–3. ISSN 1899-1874. doi:10.5114/ms.2016.58798.
- McNabb-Baltar J. et al. *A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States*. Pancreas, lipiec 2014. 43(5):687–91.
- Rashidi M. i Rokke O. *Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines*. World J Gastroenterol, luty 2016. 22(6):2104–10.
- Trivedi C.D. i Pitchumoni C.S. *Drug-induced pancreatitis: an update*. J Clin Gastroenterol, 2005. 39(8):709–16.
- Meng W. et al. *Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review*. Pancreatology, 2013. 13(3):201–6.
- Pezzilli R., Morselli-Labate A.M. i Corinaldesi R. *NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review*. Pharmaceuticals (Basel), 2010. 3(3):558–571.
- Mork C. i Kvernebo K. *Erythromelalgia—a mysterious condition?* Archives of dermatology, 2000. 136(3):406–9.
- Cohen J.S. *Erythromelalgia: new theories and new therapies*. Journal of The American Academy of Dermatology, 2000. 43(5 Pt 1):841–7.
- Michiels J.J. et al. *Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia*. Annals of Internal Medicine, 1985. 102(4):466–71.

10. Ceyhan A.M. et al. *A case of erythromelalgia: good response to treatment with gabapentin.* Journal of drugs in dermatology, 2010. 9(5):565–7.
11. Fischer T.Z. et al. *A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelalgia.* Annals of Neurology, 2009. 65(6):733–41.
12. Skali Dahbi S. et al. *Primary erythromelalgia: efficacy of oxcarbazepine.* Ann Dermatol Venereol, 2009. 136(4):337–40.
13. Kalava K. et al. *Response of primary erythromelalgia to pregabalin therapy.* J Clin Rheumatol, 2013. 19(5):284–5.
14. Cregg R. et al. *Mexiletine as a treatment for primary erythromelalgia: normalization of biophysical properties of mutant L858F NaV 1.7 sodium channels.* Br J Pharmacol, 2014. 171(19):4455–63.
15. Iqbal J. et al. *Experience with oral mexiletine in primary erythromelalgia in children.* Ann Saudi Med, 2009. 29(4):316–8.
16. Nathan A. et al. *Primary erythromelalgia in a child responding to intravenous lidocaine and oral mexiletine treatment.* Pediatrics, 2005. 115(4):e504–7.
17. Davis M.D. i Sandroni P. *Lidocaine patch for pain of erythromelalgia: follow-up of 34 patients.* Arch Dermatol, 2005. 141(10):1320–1.
18. Cerci F.B., Kapural L. i Yosipovitch G. *Intractable erythromelalgia of the lower extremities successfully treated with lumbar sympathetic block.* J Am Acad Dermatol, 2013. 69(5):e270–2.
19. Kundu A. et al. *Erythromelalgia in the pediatric patient: role of computed-tomography-guided lumbar sympathetic blockade.* J Pain Res, 2016. 9:837–845.
20. Takeda S., Tomaru T. i Higuchi M. *[A case of primary erythromelalgia (erythromelalgia) treated with neural blockade.* Masui, 1989. 38(3):388–93.
21. Matsui H. et al. *The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine.* J Clin Biochem Nutr, 2011. 48(2):107–11.
22. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R. i Singh G. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.* N Engl J Med, 1999. 340(24):1888–99.
23. Middleton W.J. et al. *Lumbar sympathetic block: A review of complications.* Regional Anesthesia & Pain Management, 1998. 2(3):137–146.
24. Muniraj T., Dang S. i Pitchumoni C.S. *Pancreatitis or not? Elevated lipase and amylase in ICU patients.* J Crit Care, 2015. 30(6):1370–5.
25. Lankisch P.G. et al. *Hyperamylasaemia and/or hyperlipasaemia: incidence and underlying causes in hospitalized patients with non-pancreatic diseases.* Scand J Gastroenterol, 2009. 44(2):237–41.
26. Sinha S. et al. *Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia secondary to ruptured ovarian cyst: a case report and review of the literature.* J Emerg Med, 2010. 38(4):463–6.
27. Nitsche C. et al. *Drug-induced pancreatitis.* Curr Gastroenterol Rep, 2012. 14(2):131–8.
28. Sorensen H.T. et al. *Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(1):111–6.
29. Peiro A.M. et al. *Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain.* Pancreatol, 2008. 8(1):25–9.

Wkład autorów/authors' contribution: Łukasz Wysocki – redakcja wstępu, redakcja dyskusji, redakcja opisu przypadku, opracowanie wniosków, zebranie materiału, zebranie bibliografii, korekta artykułu; Wojciech Romanik – korekta artykułu, redakcja opisu przypadku, zebranie materiału; Barbara Nurowska-Wrzosek – zebranie bibliografii, korekta artykułu, zebranie materiału; Marek Wroński – korekta artykułu; Maciej Słodkowski – korekta artykułu