

Nepojasneni akutni pankreatitis

Unexplained acute pancreatitis

Miroslav Vujasinović¹, Nataša Smrekar, Marko Miklič

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 17. 2. 2008, sprejeto 25. 4. 2008; *Gastroenterolog* 2009; 1: 20–23

Ključne besede: idiopatski pankreatitis, nepojasneni akutni pankreatitis, zdravila

Key words: drugs, idiopathic pancreatitis, unexplained acute pancreatitis

Izvleček

Pri 8–44 % bolnikov z akutnim pankreatitisom (AP) ni mogoče opredeliti vzroka bolezni kljub natančni anamnezi, osnovnim biokemijskim in slikovnim preiskavam. V teh primerih gre za *nepojasneni pankreatitis*. Iskanje vzroka nepojasnenega pankreatitisa je pomembno, saj se le-ta pogosto ponavlja. Pregledali smo dokumentacijo vseh 251 bolnikov (56,5 let, razpon 15–94 let) z akutnim pankreatitisom, ki so se od septembra 2004 do maja 2006 zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani. Pri 40 (15,9 %) bolnikih bolezni ni bila etiološko pojasnjena. Od slednjih jih je 27 (67,5 %) jemalo zdravila, ki bi lahko povzročila AP. Le boljše razumevanje etiopatogeneze in natančnejši diagnostični postopki lahko pomagajo zmanjšati število nepojasnenih primerov AP.

Abstract

Unexplained pancreatitis is the term used in 8–44% of cases of acute pancreatitis (AP) where no obvious aetiology is identifiable by history, laboratory tests and ultrasonography. Looking for aetiology of the unexplained AP is important due to its recurrence. We retrospectively analysed medical records of all patients with acute pancreatitis treated at Clinical department of gastroenterology in Ljubljana between September 2004 and May 2006: a total of 251 patients were treated (mean age 56.5, range 15–94 years). The aetiology of AP was not explained in 40 (15.9%) of them. Twenty seven patients (67.5%) from the group of unexplained AP were treated with drugs that have been implicated as possible aetiologic agents of AP. Better understanding of aetiopathology and more accurate diagnostic procedures can help in reducing the number of unexplained cases of AP.

² Miroslav Vujasinović, dr. med.
Bolnišnica Topolšica
Topolšica 59, 3326 Topolšica

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) klinično označuje bolečine v trebuhu, ki jih spremlja dvig ravni lipaze in amilaze v krvi. Najpogostejši vzrok AP so žolčni kamni in uživanje alkohola. Manj pogosti vzroki so hiperlipidemija, hiperkalcemija, uporaba zdravil, okužbe in dedni dejavniki (1). Incidenca akutnega pankreatitisa je po državah različna: v Angliji znaša 5,4/100.000, v Združenih državah Amerike pa 79,8/100.000 na leto (2). Pri 8–44 % bolnikov ni možno ugotoviti vzroka AP kljub natančni anamnezi (izključiti je treba tudi medikamentne vzroke AP – tabela 1) in kliničnemu pregledu ter opravljenim osnovnim biokemijskim in slikovnim preiskavam, kot so kompletna krvna slika, lipidogram, hepatogram, testi hemostaze in ultrazvočna preiskava trebuha (5, 8–11). V teh primerih gre za idiopatski pankreatitis, čeprav nekateri avtorji zagovarjajo uporabo naziva »nepojasneni akutni pankreatitis« in naziv »idiopatski« uporabljajo, le ko z dodatnimi razširjenimi diagnostičnimi postopki ni mogoče odkriti vzroka bolezni (8). Delež etiološko nepojasnjene AP v Sloveniji doslej ni bil znan.

BOLNIKI IN METODE

V raziskavi smo želeli ugotoviti skupno število vseh bolnikov z AP, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOG) v Ljubljani od septembra 2004 do maja 2006, in od teh število bolnikov z nepojasnjeno AP. Retrospektivno smo

analizirali naslednje podatke: spol in starost bolnikov, etiologijo bolezni, sočasno uživanje zdravil, za katere je dokazano, da lahko sprožijo AP, trajanje hospitalizacije in zaplete bolezni.

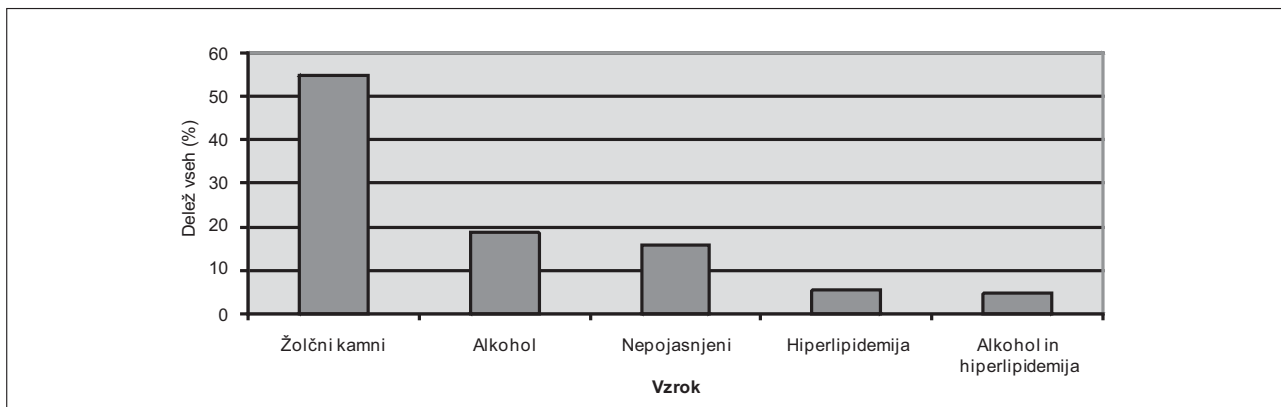
REZULTATI

V opazovanem obdobju smo zdravili 251 bolnikov z AP: 143 (57,0 %) moških in 108 (43,0 %) žensk, srednje starosti 56,5 let (moški 55,5 let, 58 let ženske; razpon 15–94 let). Pri 55 % bolnikov so bili vzrok bolezni žolčni kamni; na drugem mestu je bilo čezmerno uživanje alkohola in nato hipertrigliceridemija (slika 1). Pri 40 (15,9 %) bolnikih bolezni nismo uspeli etiološko pojasniti. Nekateri bolniki (4,8 %) so imeli izpolnjena merila za kombinirani alkoholni in hiperlipemični pankreatitis. Povprečno je hospitalizacija vseh bolnikov trajala 11,3 dni. Pet bolnikov (2 %) je potrebovalo kirurško oskrbo zaradi hudega nekrozantnega pankreatitisa. Dva (0,8 %) bolnika sta zaradi zapletov umrla.

V podskupini bolnikov z nepojasnjeno AP je bilo 24 (60 %) moških in 16 (40 %) žensk. Njihova srednja starost je bila 51,9 let (razpon 18–83 let). Sočasno jemanje zdravil, za katere je ugotovljeno, da lahko povzročajo AP (5, 8), smo zaznali pri 27 (67,5 %) bolnikih iz skupine nepojasnenih AP. Povprečno trajanje hospitalizacije pri teh bolnikih je bila 10,9 dni. Le pri 2 je bila družinska anamneza glede bolezni trebušne slinavke pozitivna (oče in brat).

Tabela 1. Zdravila, povezana z akutnim pankreatitisom (3–7)
Table 1. Drugs associated with acute pancreatitis (3–7)

Protimikrobna zdravila: metronidazol, sulfonamidi, tetraciklini
Diuretiki: furosemid, tiazidi
Zdravila za vnetne črevesne bolezni: sulfasalazin, 5-aminosalicilna kislina
Protivnetna zdravila: salicilati, kortikosteroidi
Imunosupresivna zdravila: L-asparaginaza, azatioprin
Antiepileptična zdravila: valproična kislina
Zdravila za aids: didanozin, pentamidin
Ostala zdravila: kalcij, estrogen, tamoksifen



Slika 1. Etiologija akutnega pankreatitisa
 Figure 1: Etiology of acute pancreatitis

Enajst bolnikov je bilo kadilcev, vsi pa so zanikali, da bi redno uživali alkohol. Vsem smo opravili običajni ultrazvočni (UZ) pregled trebuha, 5 tudi endoskopskega (EUZ), 13 bolnikom računalniško tomografijo (CT) trebuha in le dvema bolnikoma endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP). Sedem (17,5 %) bolnikov smo večkrat hospitalizirali zaradi ponavljajočih se zagonov bolezn. Pri 11 bolnikih je nastal nekrozantni pankreatitis. Nihče iz skupine z nepojasnjnim AP ni potreboval kirurškega zdravljenja; prav tako med njimi ni bilo smrtnih izidov bolezn.

RAZPRAVLJANJE

Vzroki AP so številni, vendar natančni mehanizmi njegovega nastanka še niso zadovoljivo pojasnjeni. Žolčni kamni so še vedno najpogostejši (30–60 %) vzrok bolezn. Uživanje alkohola je drugi najpogostejši vzrok, čeprav je incidenca AP pri ljudeh, ki uživajo prevelike količine alkohola, presenetljivo majhna (5/100.000). Kaže, da so pri nastanku bolezn pomembni tudi drugi predisponirajoči dejavniki. Hipertrigliceridemija je vzrok za 1,3–3,8 % AP; vrednosti serumskih trigliceridov so ob tem ponavadi > 11,3 mmol/l (2).

Veliko je opisov primerov, kjer je bila dokazana vzročna povezava med zdravili in nastankom AP (11–15). Da bi potrdili medikamentni vzrok AP, se mora bolezen razviti med uživanjem zdravila in izključeni morajo biti ostali pogostejši vzroki

zanjo. Pankreatitis mora po prenehanju jemanja zdravila izzveneti. Ob ponovni uvedbi zdravila se bolezen pogosto ponovi (16).

Zdravila morda povzročijo AP z idiosinkratično reakcijo (aminosalicilati, sulfonamidi) ali pa delujejo neposredno toksično (diuretiki, sulfonamidi). Tudi čas od začetka uživanja zdravila do razvoja AP je različen (od nekaj tednov do nekaj mesecev) (8).

Kadar ob natančni osebni, socialni in družinski anamnezi, izvidih osnovnih laboratorijskih preiskav in slikovnih preiskav trebuha (UZ ali CT) ne ugotovimo vzroka AP, govorimo o nepojasnjnem AP. Trenutno še ni jasnih smernic glede intenzivnosti iskanja vzrokov bolezn pri bolnikih s prvim zagonom AP. Ob ponovitvi nepojasnjnega AP se pri bolnikih, ki so mlajši od 40 let, priporoča določanje α -1-antitripsina, kloridov v znoju (da bi izključili cistično fibrozo), genetsko testiranje (gen CFTR), določanje protijedrnih protiteles (ANA) in imunoglobulina IgG4, testiranje urina na droge in mikroskopska analiza aspirata iz duodenuma (iskanje mikrokristalov oziroma mikroholecistolitiaz). Pri starejših od 40 let se priporoča tudi določitev tumorskega markerja CA19-9 (17, 18). Prva preiskava, s katero iščemo vzrok AP, naj bi bil EUZ, ki je zelo občutljiva za mikroholecistolitiaz, mulj v žolčniku, zgodnje tumorje trebušne slinavke in kronični pankreatitis. Tandon in sodelavci so v študiji, ki je zajela 31 bolnikov s poprej nepojasnjnim pankreatitisom, z EUZ ugotovili

etiologijo AP pri dveh tretjinah bolnikov (19). EUZ ima prednost pred ERCP, ker je manj invazivna preiskava, povzroča manj zapletov in je brez sevanja. Če EUZ vzroka AP ne pokaže, svetujejo MRCP ali ERCP, s katerima se da pojasniti etiologija AP v 30–60 % primerov (19).

ZAKLJUČEK

Namen naše analize je bil ugotoviti število bolnikov z nepojasnenim AP. Delež nepojasnjenih AP na KOGE se ujema z izkušnjami iz tujine. Pri 27 bolnikih smo ugotovili sočasno uživanje zdravil, ki bi lahko povzročila AP, vendar jasne vzročne povezave nismo dokazali. Večina primerov nepojasnenega AP je klinično potekala blago in se ob prvem zagonu boleznimi nismo poglobljali v etiološko pojasnjevanje boleznimi, kar je skladno z izkušnjami in priporočili iz tujine. Bolniki iz skupine nepojasnjenih AP so bili nekoliko dlje hospitalizirani, vendar nihče iz te skupine ni potreboval kirurškega zdravljenja, prav tako ni bilo smrtnih izidov boleznimi. Žal pri vseh bolnikih nismo imeli podatkov o družinski anamnezi in kajenju, ki sta pomembna nevarnostna dejavnika AP. Prav tako ni bilo podatkov o morebitni poškodbi trebuha pred nastankom boleznimi. Za vse bolnike iz skupine nepojasnjenih AP je bilo značilno, da so zatrjevali, da alkohola niso uživali čezmerno. Glede na razširjenost te razvade v Sloveniji menimo, da bi v diagnostičnem postopku bilo smiselno meriti serumske vrednosti transferina z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (*carbohydrate-deficient transferrin* – CDT), s katerim bi verjetno pri nekaterih bolnikih dokazali čezmerno pitje alkohola. Naša analiza ima pomanjkljivosti: predvsem je retrospektivne narave, klinični podatki so pomanjkljivi, število bolnikov z nepojasnenim AP pa razmeroma majhno. Z razširjenimi diagnostičnimi postopki želimo ugotoviti vzrok boleznimi in s tem preprečiti ponovitev. Za boljše razumevanje boleznimi so potrebne nadaljnje prospektivne študije. Diagnozo idiopatskega AP lahko postavimo šele takrat, ko po drugem zagonu boleznimi in opravljenem razširjenem diagnostičnem postopku ne ugotovimo vzroka boleznimi.

Literatura

1. Markovič S. Akutni pankreatitis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. Interna medicina. Littera picta: Ljubljana, 2005.
2. Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill, 2005: 1895–902.
3. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: Facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100–9.
4. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14: 406–23.
5. McArthur KE. Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23.
6. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 1994; 123 (1): 59–64.
7. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (5): 1633–5.
8. Santhi SV, Suresh TC. Etiology of acute pancreatitis. In: Rose BD, editor. UpToDate. UpToDate.; Waltham, MA, 2007. www.uptodate.com dostop 22. 11. 2007.
9. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323–30.
10. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; 33: 336–44.
11. Chen YY, Chen CY, Leung KK. Acute pancreatitis and amiodarone: A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (6): 975–7.
12. Tsigrelis C, Pitchumoni CS. Pravastatin: A potential cause for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (43): 7055–7.
13. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43 (12): 558–61.
14. Memis D, Akalin E, Yucel T. Indomethacin-induced pancreatitis: A case report. *JOP* 2005; 6 (4): 344–7.
15. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis* 2005; 23 (1): 92–4.
16. Mallory A, Kern FJr. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813–20.
17. Levy MJ, Geenen MD. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540–55.
18. Baillie J. What should be done with idiopathic recurrent pancreatitis that remains »idiopathic« after standard investigation? *JOP* 2001; 2 (6): 401–5.
19. Tandon MT, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705–9.