

AKUTNÍ NEKROTIZUJÍCÍ PANKREATITIDA NAVAZUJÍCÍ NA LÉČBU VALPROÁTEM SODNÝM

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Kamila Michálová², MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc.¹, MUDr. Vratislav Smolka¹, MUDr. Marta Neklanová¹, MUDr. Jiří Kysučan³, MUDr. Eva Karásková¹, MUDr. Zbyněk Novák¹

¹Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

³I. chirurgická klinika FN Olomouc

Autoři popisují pětiletého chlapce s epilepsií léčenou valproátem sodným, při které se rozvinul obraz akutní nekrotizující pankreatitidy s výpotky v dutině břišní a v obou pleurálních dutinách. Po zvládnutí šokového stavu byl pacient léčen konzervativně, což vedlo současně k úpravě zvětšeného pankreatu s nekrotickým ložiskem a normalizaci několikanásobně zvýšených hodnot sérových amyláz a lipáz.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 2: 112–114

Úvod

Od roku 1979, kdy Batalden (1) a Camfield (2) se spolupracovníky upozornili na příčinnou spojitost mezi rozvojem akutní pankreatitidy při léčbě valproátem sodným, bylo ve světovém písemnictví publikováno více než 40 případů u dětí (3, 4, 7). Mnohé popisované případy měly těžký průběh. Některé formy akutní pankreatitidy, které byly komplikovány současně selháním jater, měly průběh fatální (7). Valproát sodný je dnes považován za nejčastější příčinu (až 8 %) lékem indukované pankreatitidy (7).

Popis případu

Anamnéza. Chlapec z první fyziologické gravidity, porod byl v termínu, PH 2400 g/48 cm, kojený byl 14 dní. PMV v normě, očkování dle kalendáře. Od dvou let věku byl dispenzarizován v odborné neurologické ordinaci pro epilepsii a hyperkinetickou poruchu pozornosti. Užíval valproát sodný (Convulex) v dávce 30 mg/kg. Opakovaně mu byla vyšetřena sérová hladina valproátu sodného, která nikdy nepřevýšila hodnotu 40 µg/ml.

Nynější onemocnění. Chlapec byl přeložen z DO v Šumperku, kde byl hospitalizován pro akutně vzniklé zvracení bez teplot, řídké stolice a akutní bolest břicha v oblasti mezogastria. Ultrazvuk břicha potvrdil přítomnost většího množství volné tekutiny v epigastriu. Při laboratorním vyšetření bylo zjištěno výrazné zvýšení amyláz v séru i moči. Po zahájení parenterální rehydratace byl s diagnózou akutní pankreatitidy převezen na JIRP Dětské kliniky v Olomouci.

Při přijetí na JIRP byl afebrilní, periferie chladná s dobrým kapilárním návratem, TK 117/65 mmHg, AS 110/min, dýchání bylo skřípkové, symetrické,

ale vpravo bazálně oslabené, břicho bylo v niveau, prakticky bez slyšitelné peristaltiky, slezina i játra byly palpačně nezvětšeny, kolem pupku udával výraznou bolestivost. Zahájili jsme monitoring vitálních funkcí, rehydrataci centrálním žilním katetrem, byla zavedena nazogastriční sonda. První tři dny byla nutná katecholaminová podpora oběhu, opakovaně aplikována mražená plazma a přechodně i nízkomolekulární heparin pro zvýšenou prokoagulační aktivitu (Quickův test 48 %, antitrombin III 80 %, aPTT 29,1 s, D-dimery 4 145 ng/ml [N = 0,400], pozitivita FDP, trombocyty 350×10⁹/l). Celkové ATB léčba meropenem, opakovaně vyšetřená hemokultivace (z ČŽK i periferní žíly) byla vždy negativní. Z ostatních laboratorních vyšetření v den přijetí pacienta: kreatinin S: 24,0 µmol/l, bilirubin celkový: 5,0 µmol/l, ALT S: 0,26 µkat/l, AST S: 1,00 µkat/l, LDH S: 6,07 µkat/l, alfa-amyláza S: 11,53 µkat/l [N = 0,47..1,67], lipáza S: 31,56 µkat/l [N = 0,22..1,20], celková bílkovina S: 49,1 g/l, albumin S: 27,0 g/l, C-reaktivní protein S: 114,0 mg/l. Krevní obraz: leukocyty: 29,7 G/l, erytrocyty: 3,66×10¹²/l, hemoglobin 102 g/l, hematokrit 0,300, CMV DNA B: negativní, HSV DNA B: negativní, EBV DNA B: negativní, anti-Mycoplasma IgG 0,175 negativní, anti-Mycoplasma IgM 0,155 negativní.

CT břicha nativně a po aplikaci k.l. i. v. (při přijetí): minimální proužek hypodenzní tekutiny při zadní hrudní stěně v pleurální dutině vlevo. Slinivka břišní je zvětšená, špatně ohraničitelná – v oblasti hlavy asi 24 mm, tělo i kauda také asi 24 mm široké, po aplikaci k.l. i. v. se slinivka nasýtila nehomogenně, v oblasti těla a kaudy zůstávají hypodenzní okrsy (obrázek 1, 2). Kolem jater i sleziny, parakolicky a v předních pararenálních prostorech oboustranně hypodenzní tekutina, také v Douglasově prostoru a omentální burze je hypodenzní tekutina.

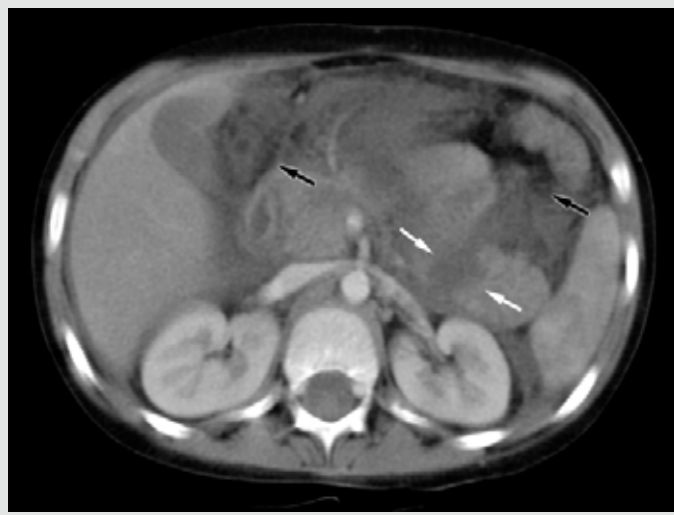
Nález byl hodnocen jako **akutní nekrotizující pankreatitida Balthazar typ E, s nekrózami do 50 % – CTSI 8. UZ vyšetření břicha** (druhý den hospitalizace) potvrdilo zvětšení pankreatu s ložisky nekrózy a přítomnost tekutiny ve volné dutině břišní. Výpotky v obou pleurálních dutinách se zvětšily, vpravo na 2,5 cm, vlevo na 2 cm. Při kontrolním **CT vyšetření plic a břicha nativně a po aplikaci k.l. i. v.** (třetí den hospitalizace) byla nalezena v obou pleurálních dutinách hypodenzní tekutina při zadní hrudní stěně, v nejširším místě je vpravo dorzobazálně asi 20 mm, vlevo asi 12 mm, komprese obou dolních laloků (obrázek 3). Nález na pankreatu bez výraznější změny – přetrvává zvětšení celé slinivky břišní s neostrými konturami, po aplikaci k.l. i. v. s hypodenzními nesytými se ložisky nekrózy. Difúzně v dutině břišní větší množství hypodenzní tekutiny (obrázek 4). Závěr: **nález na plicích od poslední kontroly zhoršen – hydrotorax bilaterálně, výraznější vpravo s kompresivní atelektázou dolních laloků. Přetrvává obraz akutní nekrotizující pankreatitidy s větším množstvím tekutiny v dutině břišní. Sonografické vyšetření** (před propuštěním) – nález na játrech, žlučníku, žlučových cestách normální. Pankreas byl již dobře ohraničen, jeho velikost i echogenita byla normální (obrázek 5), pouze na přechodu těla a kaudy stále přetrvávalo oválné hypoechogenní ložisko jako reziduum zánětlivých změn (obrázek 6).

Po zvládnutí akutního stavu jsme po dohodě se spádovým neurologem začali velmi opatrně nasazovat lamotrigine. Na dávce 12,5 mg/den se objevila výrazná toxoalergická svědicí vyrážka na celém těle. Léčba lamotriginem musela být přerušena. Po odeznění kožních příznaků byl pacient převeden na clobazam (Rivotril gtt.). Při propuštění bylo dítě v dobrém celkovém stavu, přechodně mu byla doporučena přísná pankreatická dieta. Při kontrole

Obrázek 1. CT břicha s k.l.i.v, axiální sken. Vyšetření při přijetí pacienta. Kauda pankreatu zřetelně zvětšená s hypodenzním ložiskem (bílé šipky), které odpovídá nekróze. V okolí pankreatu kolekce hypodenzní tekutiny.



Obrázek 2. CT břicha s k.l.i.v, axiální sken. Vyšetření při přijetí pacienta. Zobrazena zvětšená hlava pankreatu a část kaudy pankreatu s hypodenzním ložiskem (bílé šipky), tekutinové kolekce v okolí pankreatu (černé šipky), které odpovídá nekróze. V okolí pankreatu kolekce hypodenzní tekutiny.



Obrázek 3. CT hrudníku s k.l.i.v, axiální sken. Kontrolní vyšetření po třech dnech. Oboustranně tekutina v pleurálních dutinách s kompresivní atelektázou dolních laloků plic



Obrázek 4. CT břicha s k.l.i.v, axiální sken. Kontrolní vyšetření po třech dnech. Přetrvává nález zvětšené kaudy pankreatu s hypodenzním nekrotickým ložiskem. Zvětšilo se množství tekutiny v omentální burze.



v odborné gastroenterologické ordinaci, za měsíc po propuštění, bylo dítě v dobrém celkovém stavu, přibralo na váze, neudávalo žádné subjektivní potíže, na bolesti břicha si nestěžovalo. Léčbu Rivotilem pacient snášel dobře, základní onemocnění je dobře kompenzované. Při kontrolním sonografickém vyšetření pankreas +/- nebyl zvětšen, v oblasti těla jen drobná hypoechogenita asi 4 mm velká, od poslední kontroly zmenšená, okolí pankreatu bylo bez změny. Byla doporučena šetrná strava a kontrola za 3 měsíce.

Diskuze

Vzácně jsou děti léčené valproátem sodným vystaveny riziku rozvoje akutní pankreatitidy. První příznaky bývají obvykle nespecifické: bolest nebo zvýšená citlivost břicha s nebo bez jeho zvětšení (distanze), zvracení, průjem, úbytek hmotnosti,

letargie až apatie. Akutní pankreatitida často probíhá pod obrazem RDS nebo závažné hypotenze až šokového stavu. I když zvýšené hodnoty aminotransferáz nepředpovídají fatální průběh, všichni publikovaní pacienti s kombinací akutní pankreatitidy a jaterního selhání zemřeli. Dalšími častými komplikacemi jsou renální selhání, pleurální výpotek, edém plic, abdominální ascites nebo hemoragie. Nebyla nalezena spojitost mezi léčebným výsledkem pankreatitidy a délkou léčby valproátem, jeho denní dávkou nebo sérovou hladinou. Po proběhlé pankreatitidě indukované valproátem sodným se návrat k původní antiepileptické léčbě nedoporučuje, recidiva byla popsána až u 75 % pacientů. Žádná z nich ale neměla fatální průběh. Sérová amyláza je považována za citlivý laboratorní znak. Signifikantní pro obraz akutní pankreatitidy je až trojnásobné zvýšení sérové hladiny. Sérová lipáza

je považována za citlivější znak, protože u žádného dítěte nebyly zaznamenány nižší než trojnásobné zvýšené hladiny enzymu. Pro diagnostiku akutní pankreatitidy se doporučuje ultrazvukové vyšetření, CT vyšetření, někdy i laparoskopie (4, 6, 7).

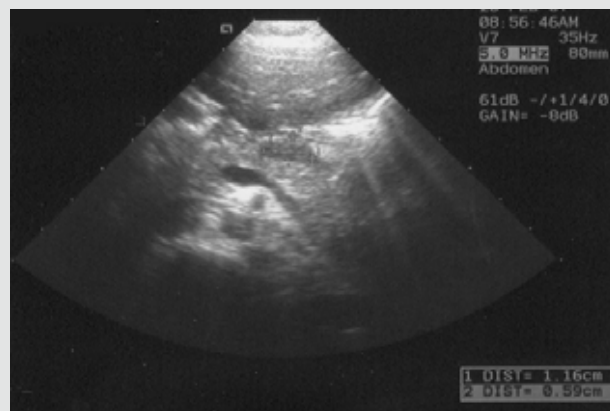
Komentář

Náš pacient byl valproátem sodným léčen tři roky v doporučené denní dávce, při opakované analýze jeho sérová hladina nikdy nepřekročila hodnotu 40 µg/ml. Diagnóza akutní pankreatitidy byla stanovena jen několik hodin od počátečních příznaků (zvracení, bolest břicha a průjem) a potvrzena i pomocí ultrazvukového vyšetření. Léčba mohla být zahájena časně. Akutní nekrotizující pankreatitida komplikovaná výpotkem v pleurálních dutinách a dutině břišní probíhala v prvních dnech pod obrazem těžké hypotenze, která vyžadovala tři

Obrázek 5. UZ vyšetření břicha se zaměřením na slinivku břišní provedené před propuštěním pacienta. Na snímku je zobrazena hlava a část těla pankreatu, které mají normální velikost i echogenitu



Obrázek 6. UZ vyšetření břicha se zaměřením na slinivku břišní provedené před propuštěním pacienta. Na snímku je zachycena část těla a kauda pankreatu, velikost je normální, na přechodu těla a kaudy oválné hypoechogenní ložisko – reziduum zánětlivých změn



dny katecholaminovou podporu. Byla doprovázena skoro šestinásobným zvýšením sérových amyláz a třicetinasobným zvýšením sérových lipáz. Dlouhodobá konzervativní léčba vedla k úpravě pankreatické léze, resorpci výpotku v dutině břišní i pleurální a k normalizaci extrémně vysokých hladin sérových pankreatických enzymů. Změna antiepileptické léčby z valproátu sodného na lamotrigine se nezdařila pro kožní alergickou reakci. Po odeznění kožních příznaků byl pacient úspěšně převeden na clobazam (Rivotril). Při kontrolním vyšetření jeden měsíc po propuštění bylo základní onemocnění kompenzované. Ultrazvuk potvrdil takřka kompletní úpravu pů-

vodních patologických změn pankreatu, hodnoty sérových amyláz a lipáz byly v mezích normy. Pacient neudával žádné subjektivní potíže.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: mihalv@fnol.cz

Literatura

1. Bataiden PB, Van Dyne BJ, Cloyd P. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics* 1979; 64: 520–522.
2. Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS, Tibbles JAR. Pancreatitis due to valproic acid. *Lancet* 1979; 1: 1198–1199.
3. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from valproic acid: Case series and review. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 145–148.
4. Chapman SA, Wacksman GP, Patterson BD. Pancreatitis associated with valproic acid: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1549–1560.
5. Siegel MJ. *Pediatric sonography*. Lippincott-Raven Publisher 1996, str. 326–330.
6. Silverman FN, Kuhn JP. *Caffey's pediatric x-ray diagnostic*. Mosby 1993, str. 983–986.
7. Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1660–1663.