

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Α. Φόρτης*, Θ. Λούφα*, Π. Καγμάκης*, Δ. Σακελλαρίου**,
Α. Μιλέτης*, Μ. Ι. Χατζηγιαννάκης*

*Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

**Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ν. Ιωνίας Αγία Όλγα, (Κων/πούλειο)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση άρρενος ασθενούς, ηλικίας 33 ετών, με πολυκυστική νόσο των νεφρών (Π.Ν.) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο οποίος εμφάνισε οξεία παγκρεατίτιδα ένεκα λήψης βαλπροϊκού 12 μήνες μετά τη έναρξη της θεραπείας. Από την διενεργηθείσα αναζήτηση στη βιβλιογραφία, ευρέθη ότι το Βαλπροϊκό εθεωρήθη υπεύθυνο για την πρόκληση παγκρεατίτιδας σε 59 ασθενείς. Είναι όμως η πρώτη περίπτωση όπου παρατηρείται επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας από βαλπροϊκό οξύ, με συνύπαρξη Π.Ν. χωρίς ο ασθενής να βρίσκεται σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας και αιμοδιάλυση.

Λέξεις ευρετηρίου: Οξεία παγκρεατίτις – βαλπροϊκό οξύ, πολυκυστική νόσος των νεφρών.

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μία νόσος με συχνότητα περίπου 0.5% στον γενικό πληθυσμό και οφείλεται σε πλήθος αιτιολογικών παραγόντων, όπως αποφρακτικά αίτια, κατάχρηση οινόπνευματος, τραυματισμοί, υπερλιπιδαιμία, φάρμακα, ιοί.¹

Η συχνότητα της φαρμακευτικής αιτιολογίας οξείας

παγκρεατίτιδας στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται στο 3-5%, ενώ στους ασθενείς που είναι θετικοί στο HIV και στα παιδιά φαίνεται να είναι μεγαλύτερη. Τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια παγκρεατίτιδας παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Το βαλπροϊκό οξύ (Depakine) έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής από το 1978 για την θεραπεία και πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Πρόσφατα έχει εγκριθεί η χρήση του σε οξέα μανιακά επεισόδια, καθώς και ως προφυλακτική αγωγή στην θεραπεία των ημικρανιών. Άλλες μη εγκεκριμένες χρήσεις του βαλπροϊκού αποτελούν, η προφυλακτική αγωγή στις διπολικές ψυχώσεις, και στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας καθώς και των διεγερτικών φαινομένων στις περιπτώσεις άνοιας.

Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένα από τα φάρμακα τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια οξείας παγκρεατίτιδας. Ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες του Βαλπροϊκού από τις πύο σπάνιες είναι η παγκρεατίτιδα με μηχανισμό μη δοσοεξαρτώμενο.² Δυνητικά μπορεί να έχει κακή εξέλιξη που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο. Πρώτη αναφορά για παγκρεατίτιδα από βαλπροϊκό έγινε από τους

Πίνακας 1

Φάρμακα υπεύθυνα για πρόκληση παγκρεατίτιδος

Αποδεδειγμένα	Πιθανά
Διανοσίνη, Αμινοσαλικυλικά, Βαλπροϊκό οξύ, Οιστρογόνα, ασβέστιο, Αντιχολινεστεράσες, Ενώσεις πεντασθενούς αντιμωνίου.	Θειαζίδες, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, ασπαραγινάση, αλκαλοειδή της Vinca, πενταμιδίνη, ΜΣΑΦ, αζαθειοπρίνη, φουροσεμίδα, τετρακυκλίνη, μετρονιδαζόλη, κυκλοσπορίνη, cis-πλατίνα, μερκαπτοπούρινη, αντιφυματικά (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδα)

Batalden και συνεργάτες.³ Από την διενεργηθείσα βιβλιογραφική αναδίφηση, σε τριάντα ένα δημοσιευθέντα άρθρα ευρέθη ότι το Βαλπιροϊκό εθεωρήθη υπεύθυνο για την πρόκληση παγκρεατίτιδας σε 45 ασθενείς.^{4,5,6}

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (Π.Ν.) είναι κληρονομική νόσος με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16) (APDK1) σε 90% των περιπτώσεων.⁷ Εκτιμάται ότι ενδεχομένως υφίσταται και δεύτερο υπεύθυνο για την νόσο γονίδιο, η θέση του οποίου όμως δεν έχει προσδιοριστεί (APDK2) σε 10% των

περιπτώσεων. Η επίπτωση είναι 1 ανά 1.000 άτομα στον γενικό πληθυσμό. Είναι είκοσι φορές πιο συχνή από την νόσο του Huntigton, και δεκαπέντε φορές πιο συχνή από την κυστική ίνωση. Εκτός από τους νεφρούς η νόσος συνδυάζεται με κύστεις στο ήπαρ, ωσθήκες, πάγκρεας, ΚΝΣ (ενδοκρανιακά ανευρύσματα), καρδιαγγειακές και μυοσκελετικές ανωμαλίες (πίνακας 2).⁸ Η νεφρική ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή επιπλοκή της Π.Ν. Σχεδόν το 45% των ασθενών θα φτάσουν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έως την ηλικία των 60 ετών. Από τις πιο σοβαρές

Πίνακας 2
Συχνότης εκδηλώσεων της πολυκυστικής νεφρικής νόσου σε Ενήλικες

Εκδήλωση	Συχνότητα
Εξωνεφρικές	
Γαστρεντερικό	
Ηπατικές κύστεις	Περίπου 50% αυξάνει με την ηλικία
Χολαγγειοκαρκίνωμα	Σπάνια
Ηπατική ίνωση	Σπάνια
Πανκρεατικές κύστεις	Περίπου 10%
Εκκολπώματα παχέως	80% σε ασθενείς σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας.
Καρδιαγγειακό	
Βαλβιδικές ανωμαλίες	26%
Ενδοκρανιακά ανευρύσματα	5-10%
Ανευρύσματα θωρακικής και κοιλιακής αορτής	άγνωστο
Γεννητικό	
Κύστεις ωσθηκών	άγνωστο
Κύστεις όρχεων	άγνωστο
Διάφορα	
Επιφυσιακές	Σπάνιες
Σπληνικές	Σπάνιες
Νεφρικές	
Ανατομικές	
Νεφρικές κύστεις	100%
Αδένωμα	21%
Ασβεστοποίηση κύστεων	κοινό
Λειτουργικές	
Ελάττωση ικανότητας συμπυκνώσεως των νεφρών.	Δυστητικά θα προσβάλει όλους τους ενήλικες
Μειωμένη αποβολή κιτρικού από τα ούρα	75%
Ορμονικές	
Αυξημένη παραγωγή ρενίνης	Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς
Διατήρηση παραγωγής ερυθροποιητίνης	Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς
Επιπλοκές	
Υπέρταση	Σε ποσοστό > του 80%
Αιματοουρία	50%
Οξύς και χρόνιος πόνος	60%
Ουρολοιμώξεις	Συχνή
Νεφρολιθίαση	20%
Νεφρική ανεπάρκεια	Το 45 % των ασθενών έως την ηλικία των 60 ετών

εξωνεφρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι τα ενδοκρανικά σακκοειδή ανευρύσματα. Η ακριβής επίπτωση των ανευρυσμάτων αυτών είναι ασαφής και σε ορισμένες μελέτες φτάνει έως και το 42%.⁹

Από την αναζήτηση μας στην βιβλιογραφία αναφέρεται μόνο μία περίπτωση χρόνιας αποφρακτικής παγκρεατίτιδας σε έδαφος πολυκυστικής νόσου των νεφρών οφειλόμενη σε παγκρεατική κύστη.¹⁰

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας, ηλικίας 33 ετών, προσκομίσθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου, λόγω άλγους στο επιγάστριο από ωρών με τάση προς έμετο. Από το ατομικό αναμνηστικό του, αναφέρεται πολυκυστική νόσος των νεφρών και προ 13 μηνών υπαρανοειδής και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία λόγω ρήξης ενδοκρανιακού ανευρύσματος. Στην ψηφιακή αγγειογραφία ανευρέθησαν 4 ανευρύσματα εγκεφάλου. Έγινε εμβολισμός δύο ανευρυσμάτων και νοσηλεύτηκε για 5 μήνες σε Νευροχειρουργική Κλινική, όπου ξεκίνησε αγωγή με βαλπροϊκό (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης, 1 gr την ημέρα). Επίσης, πριν 5 μήνες, μετέβη στην αλλοδαπή για συμπληρωματικό εμβολισμό της περιμεσολοβίου αρτηρίας και συνεστήθη συνέχιση της χορηγούμενης αγωγής.

Από την αντικειμενική εξέταση διεπιστώθη ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του επιγαστρίου και της αριστερής πλάγιας κοιλιακής χώρας με αντανάκλαση του άλγους στην οσφή, χωρίς αναπιδώσα ευαισθησία ως και φυσιολογικούς εντερικούς ήχους. Από δε την λοιπή εξέταση, σπαστική ημιπάρεση αριστερού άνω και κάτω άκρου και έκπτωση οπτικής οξύτητας άμφω.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο σημειούνται: Αιματοκρίτης: 42,7%, Λευκά: 10200, Αιμοπετάλια.: 157000, ΤΚΕ: 30, Ουρία: 71mg/dl, Αμυλάση αίματος: 3271 U/L (φ.τ 20-112), Αμυλάση ούρων: >10.000 U/L (φ.τ 0-480). Ο λοιπός βιοχημικός έλεγχος εντός των φυσιολογικών ορίων. Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος και κοιλίας κ.φ. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: αύξηση ορίων ήπατος με παρουσία πολλαπλών κυστικών μορφωμάτων εις αυτό. Χοληδόχος κύστη χωρίς εικόνα λιθίασεως. Χοληδόχος πόρος κατά φύση. Πάγκρεας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Πολυκυστικοί νεφροί άμφω. Μικρή αύξηση ορίων σπληνός (139 mm). Υπολογιστική τομογραφία άνω κοιλίας: Πολλαπλά κυστικά μορφώματα πυκνότητας ύδατος στο ηπατικό παρέγχυμα. Χωρίς παθολογικά ευρήματα από πάγκρεας και σπλήνα. Πολλαπλές κύστεις στους νεφρούς, που μερικές, στον δεξιό νεφρό, είναι αιμορραγικές χωρίς στοι-

χεία αποφρακτικής ουροπάθειας. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, μη παρεκκλίνον του φυσιολογικού.

Θεραπευτικώς, διακόπηκε η σίτιση, και το βαλπροϊκό οξύ και τέθηκε σε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Τα συμπτώματα από το πρώτο 24ωρο άρχισαν να υποχωρούν καθώς και οι τιμές αμυλάσης αίματος και ούρων για να φτάσουν εντός φυσιολογικών ορίων σε 72 ώρες. Εξήλθε από το νοσοκομείο 6 ημέρες αργότερα με τιμή αμυλάσης αίματος 74 U/l και ούρων 64U/L, και οδηγίες για διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στον συγκεκριμένο ασθενή δεν υπάρχει ιστορικό υπερκατανάλωσης οινοπνεύματος, τραυματισμού στην περιοχή, σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, χολη- ή χοληδόχο - λιθίασεως, ή διάτασης του πόρου, εντός φυσιολογικών ορίων ήσαν οι, χοληδόχος κύστη χωρίς εικόνα λιθίασης, και χοληδόχος πόρος χωρίς εικόνα λιθίασης ή διάτασης αυτού. Ο ασθενής ελάμβανε το αντιεπιληπτικό φάρμακο επί δώδεκα μήνες. Η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ο ασθενής πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο, εκτός του βαλπροϊκού περιελάμβανε μόνο φελοδιπίνη για τον έλεγχο της υπερτάσεως, το φάρμακο τούτο όμως δεν ενοχοποιείται για την πρόκληση παγκρεατίτιδας.

Ο ασθενής εμφάνισε το επεισόδιο 12 μήνες μετά τη έναρξη της θεραπείας. Περίπου στο 50% των αναφερομένων περιπτώσεων εκδηλώθηκε παγκρεατίτιδα στους πρώτους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, αν και αναφέρονται μερικές περιπτώσεις μέχρι και 10 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.¹¹ Η συσχέτιση του με παγκρεατίτιδα έχει επαρκώς τεκμηριωθεί.⁶

Η παρακολούθηση της ηπατικής βιοχημείας και των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό ιδίως κατά την αρχή της θεραπείας, λόγω προκλήσεως διαταραχών. Επίσης έχει παρατηρηθεί τερατογένεση από βαλπροϊκό και συνιστάται η αποφυγή χρήσεως του σε περίοδο κύησης.

Από τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία περιστατικά, όπου το βαλπροϊκό θεωρήθηκε ως αίτιο παγκρεατίτιδας, τα 49 (ποσοστό 88%) ήταν ελαφράς μορφής, τα 7 (ποσοστό 12%) ήταν αιμορραγικά και νεκρωτικά, εκ των οποίων μάλιστα 3 (5% του συνόλου) κατέληξαν.¹²

Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά Balthazar, βάσει της αξονικής άνω κοιλίας, ο αναφερόμενος ασθενής μας βρισκόταν σε στάδιο A (ελαφρά παγκρεατίτιδα).¹³

Ο μηχανισμός με τον οποίο το βαλπροϊκό οξύ προκαλεί παγκρεατίτιδα δεν είναι ακριβώς γνωστός. Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι το βαλπροϊκό οξύ μειώνει τη δραστηριότητα του συστήματος εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών, το οποίο αποτελείται από ένζυμα (υπεροξειδάση δι-σμουτάσης, καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθιόνης) ουσίες όπως το ασκορβικό οξύ και α-τοκοφερόλη. Αποτέλεσμα τούτων είναι η αύξηση των ελευθέρων ριζών, οι οποίες προκαλούν καταστροφή των μεμβρανών των παγκρεατικών κυττάρων.¹⁴

Μετά τις πρώτες αναφορές για εμφάνιση παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν βαλπροϊκό, υπήρξαν συστάσεις για παρακολούθηση της αμυλάσης ορού και ενδεχόμενη διακοπή του σε ενδεχόμενη αύξηση της.¹⁵

Παροδικές αυξήσεις της αμυλάσης στον ορό χωρίς την εμφάνιση παγκρεατίτιδας έχουν επίσης παρατηρηθεί. Για τον πιο πάνω λόγο και λαμβάνοντας υπόψη ότι διακοπή του φαρμάκου θα μπορούσε να οδηγήσει σε απορύθμιση της νόσου, εκτιμάται ότι η μικρή άνοδος της αμυλάσης δεν συνεπάγεται άμεση διακοπή του φαρμάκου αλλά η ενημέρωση του ασθενούς για το ενδεχόμενο παγκρεατίτιδας και η στενή ιατρική παρακολούθηση για ενδεχόμενη ή μη διακοπή του φαρμάκου.⁶

Υπάρχουν ενδείξεις ότι υφίσταται αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παγκρεατίτιδος από βαλπροϊκό σε ασθενείς που ευρίσκονταν σε αιμοδιάλυση ή περιτονοδιάλυση.¹⁶ Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι ούτως ή άλλως ασθενείς υπό αιμοδιάλυση έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδος.¹⁷ Εξάλλου ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν, ως γνωστόν, ήπια αύξηση των επιπέδων αμυλάσης στο αίμα. Τα ανωτέρω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι δύσκολο να αποδειχθεί η πιθανότερη κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε ασθενής υπό αιμοδιάλυση οι οποίοι λαμβάνουν βαλπροϊκό.

Ο συγκεκριμένος ασθενής είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει περιγραφεί περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενή με πολυκυστική νόσο που δεν βρίσκεται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, παρά μόνο μία περίπτωση χρόνιας παγκρεατίτιδας συνεπεία παγκρεατικής κύστης όπου η παγκρεατίτις εκτιμήθηκε ως χρόνια αποφρακτική.¹⁸

Η εμφάνιση κοιλιακού πόνου ή πόνου στην οσφυ, στο 60% των ασθενών με Π.Ν., θεωρείται ότι συνδέεται με παρουσία κύστεων στο ήπαρ ή στους νεφρούς. Στην συγκεκριμένη περίπτωση ο πόνος οφείλετο στην παγκρεατίτιδα γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφοροδιάγνωση αναλόγων περιπτώσεων.

Συμπερασματικά, πρόκειται για την περιγραφή περιπτώσεως οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενή με πολυκυστική νόσο των νεφρών, συνεπεία λήψεως βαλπροϊκού οξέος από 12μήνου και η οποία υποχώρησε τελείως μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Εξ όσων προκύπτουν από την αναδηφθεύσιμη βιβλιογραφία είναι ο μοναδικός από τους ασθενείς στους οποίους έχει αναφερθεί επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας από βαλπροϊκό οξύ, στον οποίο συνυπάρχει και πολυκυστική νόσος των νεφρών χωρίς να βρίσκεται σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας και τελεί υπό αιμοδιάλυση.

ABSTRACT

Acute pancreatitis due to valproic acid in a patient with Adult Polycystic Kidney Disease.

A. Fortis*, T. Loufa*, P. Kagmakis*, D. Sakellariou**, A. Miletis*, M.J. Hadziyannakis*

* 1st Dpt. of Int. Med. Asclepeion Gen. Hospital.,

** 1st Dept of Int Med «Agia Olga» Gen Hospital

It is reported a case of a 33 years old male patient with Adult Polycystic Kidney Disease, and normal renal function, who was presented with acute pancreatitis due to valproic acid administration for about twelve months. As it comes out from our research at the concerning bibliography there have been reported 59 case of pancreatitis due to valproic.. This is the first case report of valproic acid induced pancreatitis in a patient with APKD who was not in end stage of renal insufficiency and was not under peritoneal dialysis or hemodialysis

Key words: Acute pancreatitis, valproic acid, Adult Polycystic Kidney Disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 1994, 330(17): 1198-1210.
2. Plaza MM., Goyanew GR. et al. On the toxicity of valproic acid, *Clin Nephrol* 1999, 51 : 187-189.
3. Batalden PB, Van Dynen BJ, Cloyd J, Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics* 1979, 64:520-2
4. Pinkston R., Walker A. Multiorgan System failure caused by Valproic Acid Toxicity, *Am. J. Emerg. Med* 1997, 15: 504-506
5. Buzan RD., Firestone D. et al. Valproate associated pancreatitis and Cholecystitis in six mentally retarded adults,

J. Clin Psychiatry 1995, 56(11): 529-532.

6. Scott A. Chapman, Pharm.D., G. Paulina Wacksman, Pharm.D., and Betty D. Patterson, Ph.D., Pancreatitis Associated with Valproic Acid: A Review of the Literature Pharmacotherapy 2001, 21(12):1550-1560,

7. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, et al A high polymorphic DNA marker linked to adult polycystic disease on chromosome 16 Nature 1985, 317; 542-4

8. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic Kidney disease New Engl. J. Med. 1993, 329 (5): 332-342.

9. Chapman AB. Rubinstein D. Huges R. et al. Intracranial aneurysms in autosomal polycystic kidney disease. N Engl J Med 1992, 327 916-20.

10. Malka D., Hammel P. et al. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease, Gut 1998, 42: 131-134

11. Tobias JD, Capers Ch. et al. Necrotizing pancreatitis after 10 years of therapy with valproic acid, Clin Pediatr 1995, 446-448.

12. Asconape JJ, Penry JK. et al. Valproate – associated pancreatitis, Epilepsia 1993, 34 : 177-183

13. Dervenis Ch. Staging of pancreatitis. Pancreatitis Edited by Workhouse 181-183

14. Pipenger CE, Xianzhong M. et al. Valproate therapy depresses free radical scavenging enzyme activity : a probable mechanism for induction of acute pancreatitis or hepatotoxicity. Neurology 1989, 39(suppl. I):214.

15. Coulter DL, Allen RJ. Pancreatitis associated with valproic acid therapy for epilepsy [letter]. Ann Neurol 1980, 7:92

16. Ford DM, Portman RJ, Lum GM. Pancreatitis in children on chronic dialysis treated with valproic acid. Pediatr Nephrol 1990, 4:259-61

17. Torelli D, Galeone D, Lamontanara G. Serum amylase in patients treated with sodium valproate. Acta Neurologica 1982, 4:455-9.

18. Malka D., Hammel P. et al. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease, Gut 1998, 42: 131-134.

