

Powikłania psychosomatyczne w przebiegu leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Psychosomatic complications during treatment for ulcerative colitis

Cezary Chojnacki¹, Marek Romanowski², Patrycja Wachowska-Kelly¹

¹Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Interny Wojskowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (1): 52–55

DOI: 10.5114/pg.2012.27224

Słowa kluczowe: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, azatiopryna, tioguanina, działania niepożądane.

Key words: ulcerative colitis, azathioprine, tioguanine, adverse events.

Adres do korespondencji: dr n. med. Cezary Chojnacki, Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, plac Hallera 1, 90-647 Łódź, tel./faks: +48 42 639 30 49, e-mail: gastrologia@umed.lodz.pl

Streszczenie

Leki immunosupresyjne mogą wywoływać poważne działania niepożądane. Opisano przypadek młodej pacjentki z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), u której po leczeniu azatiopryną wystąpiło ostre zapalenie trzustki. Stosowana przez 4 miesiące tioguanina oraz krótkotrwałe (5 dni) cyklosporyna A były przyczyną pancytopenii, mononukleozy zakaźnej oraz opryszczkowego zapalenia skóry. Powikłaniom tym towarzyszyły zaburzenia nastroju w postaci zespołu lękowo-depresyjnego. Powrócono do klasycznej terapii mesalazyną podawaną łącznie z tianeptyną i uzyskano kilkumiesięczną remisję WZJG oraz poprawę stanu psychicznego.

Wstęp

Obraz kliniczny i przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) są zróżnicowane i uzależnione od wielu czynników, takich jak odmienność genetyczna, wiek pacjenta, choroby współistniejące, sposób i intensywność leczenia [1]. W lekkich postaciach stosuje się pochodne kwasu aminosalicylowego (5-ASA) oraz okresowo glikokortykosteroidy (GKS), ale ta metoda często nie spełnia oczekiwań. Zdarzają się przypadki zarówno steroidozależności i steroidooporności [2]. W cięższych postaciach choroby wprowadza się leczenie immunosupresyjne, a u części chorych wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne przeciwko cytokinom prozapalnym [3]. Celem leczenia, niezależnie od sposobu, jest uzyskanie remisji klinicznej i wygojenie zmian zapalnych w błonie śluzowej jelita grubego.

Wszystkie powyższe leki mogą wywoływać różnorodne działania niepożądane. Dobór właściwej terapii

Abstract

Immunosuppressive drugs can cause serious side effects. We describe a case of a young patient with ulcerative colitis (UC), in whom after azathioprine treatment acute pancreatitis occurred. Then for a period of four months tioguanine and briefly cyclosporine A (5 days) were given; these caused pancytopenia, infectious mononucleosis, and herpetic dermatitis. Along with side effects, mood disorder as an anxiety-depressive syndrome was present. Return to classical mesalazine therapy combined with tianeptine gave a few months of remission of UC and mental status improvement.

wymaga dobrej znajomości mechanizmów działania zleconych leków oraz doświadczenia lekarza. Ważne są także właściwa współpraca lekarza z pacjentem oraz prawidłowe monitorowanie efektów terapii. Szczególny nadzór i wnikliwość lekarską należy wykazać, lecząc osoby młode, które przechodzą spod opieki pediatrów do poradni gastrologicznych dla dorosłych [4], czego przykładem jest przedstawiany przypadek uczennicy chorej na WZJG.

Opis przypadku

Pacjentka urodzona w 1991 roku w środowisku wiejskim, wzrost 161 cm, masa ciała 53 kg. Od wczesnych lat szkolnych skarżyła się na okresowe bóle głowy i brzucha. Nauka w szkole była dla niej czynnikiem stresującym, wywoływała stany podwyższonego napięcia emocjonalnego, uczucie wewnętrznego niepokoju i obniżenie nastroju. Od 14. roku życia nasiliły się bóle oraz wzdęcia

brzucha i dołączyła się skłonność do oddawania luźnych stolców. Powyższe objawy mogły wskazywać na postać biegunkową zespołu jelita nadwrażliwego. W następnych miesiącach pojawiła się domieszka świeżej krwi w stolcu. W wieku 16 lat (2007 rok) była po raz pierwszy hospitalizowana w klinice pediatrycznej. W wykonanych w tym czasie badaniach laboratoryjnych uzyskano m.in. następujące wyniki: hemoglobina 11,0 g/dl, krwinki czerwone (RBC) 4,53 mln/ μ l, krwinki białe (WBC) 10,24 mln/ μ l, płytki krwi (PLT) 413 tys./ μ l, białko ostrej fazy (CRP) 46,0 mg/dl, odczyn Biernackiego (OB) 42/godz., aminotransferaza asparaginowa (AST) 22 U/l, aminotransferaza alaninowa (ALT) 14 U/l, γ -glutamylotransferaza (GGTP) 18 U/l, Fe^{+2} 28 μ g/dl, białko całkowite 7,02 g/dl, albuminy 3,51 g/dl, przeciwciała ANA 1 : 320, odczyn Widala ujemny, poziom α_1 -antytrypsyny w kale 2,27 mg/g s.m. (norma 1,23 \pm 0,88 mg/g s.m.). W posiewie kału wyhodowano wyłącznie *Escherichia coli*; nie wykryto antygenów rotawirusów i adenowirusów.

W panendoskopii stwierdzono łagodne zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, bez zaniku kosmków w obrazie endoskopowym. W kolonoskopii zaobserwowano obrzęk i liczne owrzodzenia błony śluzowej we wszystkich odcinkach jelita grubego, a w obrazie histopatologicznym liczne ubytki błony śluzowej oraz nacieki z komórek zapalnych tworzące mikropnie. Na podstawie powyższych wyników rozpoznano WZJG (7 pkt w skali Trulove'a-Wittsa) i do leczenia włączono mesalazynę (3 g/dobę) oraz prednizon (45 mg/dobę) z zaleceniem stopniowej redukcji dawki. W ciągu 3 miesięcy nie uzyskano poprawy klinicznej. Zwiększyły się ponadto laboratoryjne wskaźniki zapalenia: OB 60 mm/godz., CRP 93 mg/dl. Z tego powodu do leczenia dołączono azatioprynę w dawce 100 mg/dobę. W 4. dniu przyjmowania tego leku wystąpiły bardzo silne bóle brzucha i wymioty, a w badaniach laboratoryjnych stwierdzono 6-krotny wzrost aktywności amylazy i 5-krotne zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. Obraz ultrasonograficzny również wskazywał na ostre obrzękowe zapalenie trzustki. W celu kontynuowania leczenia immunosupresyjnego zamiast azatiopryny zastosowano doustnie tioguaninę w dawce 60 mg/dobę. Po 6 tygodniach uzyskano znaczną poprawę, w szczególności ustąpiła krwista biegunka. W 5. miesiącu przyjmowania tioguaniny u chorej pojawiła się gorączka (39,6°C) oraz nawróciła krwista biegunka. Pacjentkę ponownie przyjęto do szpitala. Odstawiono tioguaninę i na 5 dni włączono cyklosporynę A dożylnie w dawce dobowej 2 mg/kg m.c. Podano ponadto antybiotyki (amoksycylina + lincosamina). Po 5 dniach w badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące wyniki: WBC 1,5 tys./ μ l, RBC 2,88 mln/ μ l, PLT 54 tys./ μ l, CRP 110 mg/dl, ALT 137 U/l, AST 170 U/l, fosfotaza zasadowa (ALP) 390 U/l,

GGTP 374 U/l, D-dimery 3145 mg/ml. Do objawów pancytopenii i uszkodzenia wątroby dołączyły się uogólniona opryszczka i powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Chorą przeniesiono do Kliniki Chorób Zakaźnych, gdzie wykluczono bakterię, a potwierdzono opryszczkowe zapalenie skóry i mononukleozę zakaźną; poziom przeciwciał anti-EBV-IgM wynosił 160 U/l (norma: < 40 U/l). W leczeniu stosowano mesalazynę (3,0 g), ceftriakson (2,0 g), prednizon (50 mg i.v.), flukonazol (20 mg), omeprazol (20 mg) i witaminy. Po 3 tygodniach terapii uzyskano poprawę stanu klinicznego i powrót do normy czynności szpiku. Pacjentkę wypisano z kliniki w stanie zadowolającym, liczba wypróżnień wynosiła 4–5 na dobę, z zaleceniem przyjmowania mesalazyny (3,0 g) i prednizonu (20 mg).

Ciężki przebieg choroby, w tym zakażeń wirusowych, i narastające zaległości w nauce szkolnej pogorszyły znacznie stan psychiczny kobiety. Lekarz psychiatra rozpoznał zespół depresyjno-lękowy (poziom depresji – 28 pkt w skali Becka) i po konsultacji z gastroenterologiem zdecydowano względnie szybko odstawić prednizon, a do leczenia włączyć tianeptynę w dawce 3 \times 12,5 mg. W ciągu następnych 3 miesięcy uzyskano remisję kliniczną i endoskopową WZJG, a także poprawę stanu psychicznego (BDI – 11 pkt). Przez następne 9 miesięcy leczenia mesalazyną i tianeptyną zarówno stan somatyczny, jak i psychiczny był dobry, w szczególności utrzymywała się pełna kliniczna remisja WZJG.

Omówienie

Przedstawiony przypadek pogłębia nasze doświadczenie lekarskie w kilku aspektach. Po pierwsze potwierdza, że WZJG w wieku młodzieńczym może mieć bogaty obraz kliniczny i różnorodny przebieg. Na przebieg choroby wpływa wiele czynników – zarówno biologicznych, jak i środowiskowych. Zwiększona aktywność procesów zapalnych w okresie dojrzewania może m.in. wynikać z działania hormonów płciowych. W badaniach doświadczalnych wykazano, że estrogeny zmniejszają, natomiast progesteron zwiększa produkcję czynnika migracji makrofagów w ścianie jelita grubego. Te zmiany z kolei poprzez modulowanie produkcji interleukiny 1 β (IL-1 β) i czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) mogą sprzyjać powstawaniu nacieków zapalnych [5]. Nie bez znaczenia dla procesów immunologicznych może być również zachodząca w tym czasie inwolucja grasicy.

Wśród czynników społecznych istotną rolę odgrywa stres środowiskowy, związany z nadmiernym obciążeniem nauką i lękiem przed niespełnieniem oczekiwań nauczycieli i rodziców. Przewlekły stres dezorganizuje codzienne życie młodych pacjentów i często jest przyczyną niesystematycznego przyjmowania leków. Ponad-

to w reakcji stresowej dochodzi do nadmiernego wydzielania wielu neuroprzekaźników, w tym serotoniny, w przewodzie pokarmowym. Serotonina jest regulatorem czynności motorycznej i wydzielniczej jelit, a także mediatorem procesów zapalnych [6]. W wielu badaniach wykazano, że u osób z WZJG w błonie śluzowej jelita dochodzi do rozplemu komórek enterochromofilnych, które są głównym źródłem serotoniny. Jest ona produkowana także przez inne komórki nacieku zapalnego (limfocyty, monocyty, makrofagi, komórki tuczne), a jej nadmierna ilość podtrzymuje proces zapalny i prowadzi do destrukcji błony śluzowej, wzmożonego wydzielania śluzu i częstych wypróżnień.

Innym problemem jest wybór optymalnego sposobu leczenia u poszczególnych chorych. Podstawowymi lekami stosowanymi w WZJG nadal są aminosalicylany przyjmowane przewlekle. Nieregularne przyjmowanie lub przedwczesne przerwanie leczenia często powoduje zaostrzenie choroby. W przedstawionym przypadku ten element mógł mieć istotne znaczenie. Liczba zachorowań na WZJG jest ciągle duża, a specjalistyczna opieka lekarska, nie tylko w środowisku wiejskim, często niewystarczająco dostępna. Włączenie glikokortykosteroidów, zwłaszcza środków immunosupresyjnych, w każdym wieku wymaga monitorowania, szczególnie pod kątem działań niepożądanych. Nie jesteśmy w stanie z góry przewidzieć skuteczności takiej terapii oraz powikłań. U opisywanej pacjentki już po kilku dniach przyjmowania azatiopryny wystąpiło ostre zapalenie trzustki, co potwierdzono w badaniach laboratoryjnych i obrazowych. Jest to powikłanie rzadkie, ale może mieć ciężki przebieg [7].

Ważnym momentem w przebiegu choroby było włączenie do leczenia tioguaniny, która jest antymetaboliem należącym do analogów puryn. Jest sulhydrylową pochodną guaniny, która w organizmie przekształca się w kwas tioguanylowy. Stosuje się ją głównie w leczeniu ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej i limfoblastycznej. Lek ten wykazuje działanie mielotoksyczne. Hamujący wpływ na czynność szpiku może nasilać jednoczesne stosowanie aminosalicylanów hamujących metylotransferazę tiopuryny (mesalazyna, sulfosalazyna).

Tioguanina, powodując pancytopenię, stwarza również warunki do zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Pediatrzy, kierując się dobrem pacjenta, zdecydowali o włączeniu do leczenia tioguaniny z zamiarem opanowania ostrej fazy choroby. Za zastosowaniem tego leku przemawiały wyniki badań innych klinicystów, wskazujących na jej dużą skuteczność i dobrą tolerancję [8].

Z powodu ostrego rzutu choroby włączono również na kilka dni cyklosporynę, co jest ogólnie praktykowane, ale wydaje się, że w omawianym przypadku nie miało to istotnego wpływu na dalszy przebieg choroby. W opra-

cowaniach medycznych zwracano uwagę, że cyklosporyna może uaktywnić wirusy, m.in. Epsteina-Barr, w organizmie [9]. Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry i mononukleozy zakaźnej może potwierdzać te spostrzeżenia, chociaż ciężkie przypadki mononukleozy obserwowano także po analogach puryn [10, 11]. Te przykre doświadczenia ze środkami immunosupresyjnymi znacznie utrudniły wybór dalszego sposobu leczenia. Ostre choroby zakaźne były przeciwwskazaniem do leczenia biologicznego. Pozostał więc powrót do leczenia klasycznego, tj. 5-ASA i GKS.

W tym czasie u pacjentki stwierdzono znaczne obniżenie nastroju, co mogło utrudniać relacje z lekarzem. W takich przypadkach zaleca się leki przeciwdepresyjne, najczęściej trójcykliczne lub hamujące zwrotny wychwyt serotoniny, którym przypisuje się właściwości przeciwzapalne [12, 13].

U przedstawianej pacjentki odstawiono GKS i włączono tianeptynę, nasilającą zwrotny wychwyt serotoniny i jej metabolizm. Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym, dobrze tolerowanym i bezpiecznym [14]. Redukuje stężenie serotoniny w ścianie jelita grubego, a tym samym osłabia proces zapalny i zmniejsza aktywność motoryczną jelit [15]. Relaksujące działanie tianeptyny na przewód pokarmowy wiąże się również ze zwiększeniem uwalniania dopaminy i hamowaniem uwalniania acetylocholino [15], co wykorzystano m.in. w leczeniu astmy [16]. Na modelu zwierzęcym z użyciem indometacyny wykazano, że tianeptyna działa gastroprotekcynie poprzez zwiększenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, glutationu i mieloperoksydazy oraz zmniejsza zawartość melanodialdehydu w błonie śluzowej żołądka [17]. Wszystkie wymienione korzystne działania tianeptyny można odnieść do jelita grubego. Zarówno przeciwdepresyjne, przeciwzapalne i enteroprotekcyjne działanie tianeptyny, jak i przedstawione własne obserwacje kliniczne zachęcają do jej stosowania w skojarzonym leczeniu WZJG.

Piśmiennictwo

1. Ryżko J, Bartnik W, Socha P i wsp. Odrębności kliniczne nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Ped Pol* 2003; 78: 355-61.
2. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease. Part 1: ulcerative colitis – pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev* 2003; 8: 247-83.
3. Blumberg RS. Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. *Dig Dis* 2009; 27: 455-64.
4. Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, et al. Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 451-9.
5. Houdeau E, Moriez R, Leveque M, et al. Sex steroid regulation of macrophage migration inhibitory factor in normal and inflamed colon in the female rat. *Gastroenterology* 2007; 132: 982-93.

6. León-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood* 2007; 109: 3139-46.
7. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 623-8.
8. Van Asseldonk DP, Jharap B, Kuik DJ, et al. Prolonged thioguanine therapy is well tolerated and safe in the treatment of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 110-5.
9. MSD Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Berhow R. (red.), J. Chodakowska (red. wyd. pol.), Urban & Partner, Wrocław 1995; 399-400.
10. Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluys Veer A, et al. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 1995; 36: 311-3.
11. N'guyen Y, Andreoletti L, Patey M, et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1252-4.
12. Diamond M, Kelly JP, Connor TJ. Antidepressants suppress production of the Th1 cytokine interferon-gamma, independent of monoamine transporter blockade. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 481-90.
13. Roumestan C, Michel A, Bichon F, et al. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res* 2007; 8: 35.
14. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17 Suppl 3: 331-40.
15. Bolton VN, Byssiol AK, Lee K, Sanger GJ. Inhibition by tianeptine neutrally mediated contractions in the rat isolated gastrointestinal tract. *Pharmacol Res* 2008; 57: 339-43.
16. Lechin F, van der Dijs B, Lechin AE. Treatment of bronchial asthma with tianeptine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26: 697-701.
17. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, et al. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 318-24.