

Owrzodzenia przełyku po doksycyklinie u dzieci – opis dwóch przypadków

Doxycycline-induced esophageal ulceration case report of two children

Tomasz Pytrus, Tomasz Hutyra, Elżbieta Krzesiek, Barbara Iwańczak, Franciszek Iwańczak

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (6): 321–325

Słowa kluczowe: owrzodzenia przełyku, doksycyklina, dzieci.

Key words: esophageal ulceration, doxycycline, children.

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Pytrus, II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Akademia Medyczna, ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52, 50-369 Wrocław, tel. +48 71 733 12 50, faks +48 71 733 12 59, e-mail: tomasz.pytrus@orange.pl

Streszczenie

Jatrogenne owrzodzenia przełyku u dzieci występują rzadko. Jedną z najczęstszych przyczyn takiego powikłania jest doustne leczenie doksycykliną oraz nieprawidłowy sposób przyjmowania tego leku. Autorzy przedstawiają dwoje dzieci, u których wystąpiły rozległe owrzodzenia środkowej części przełyku po doustnym leczeniu doksycykliną. Po jej odstawieniu i zastosowaniu inhibitora pompy protonowej po kilku dniach ustąpiły całkowicie dolegliwości.

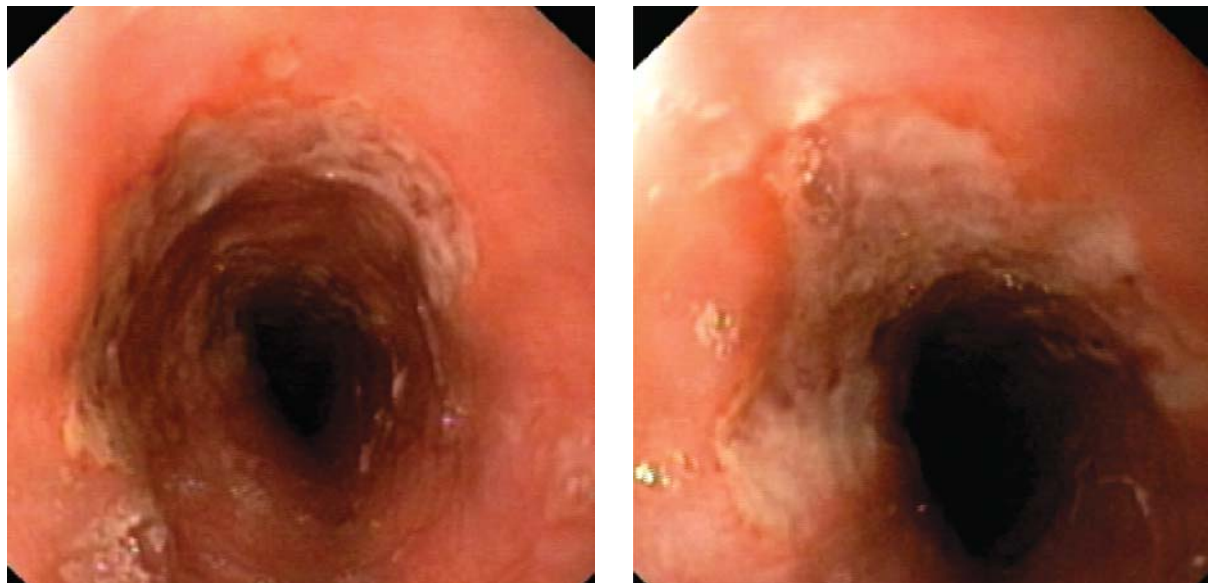
Abstract

Iatrogenic esophageal ulceration is a rare clinical condition in children. The most common reason of such complication is doxycycline treatment and incorrect way of drug ingestion. We report two cases of children with doxycycline-induced circumferential deep esophageal ulcerations at the level of the mid-esophagus. Doxycycline was discontinued and proton pump inhibitor was given orally. All symptoms were resolved after few days of treatment.

Wstęp

Polekowe owrzodzenia przełyku występują stosunkowo rzadko. Przez ostatnich 30 lat w piśmiennictwie opisano ponad 1000 przypadków uszkodzenia przełyku, które było bezpośrednio związane z działaniem leku. Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 różnych preparatów medycznych i leków mogących wywołać owrzodzenia przełyku [1]. Tego typu działania niepożądane wykazuje wiele powszechnie stosowanych doustnie leków, takich jak chlorek potasu, siarczan żelazawy, kwas acetylosalicylowy, indometacyna, ibuprofen i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), chinidyna, alendronat, ciprofloksacyna, klindamycyna, kotrimoksazol, penicylina V, tetracykliny, deksametazon, prednizolon, teofilina oraz aminofilina. Ponad 50% wszystkich przypadków jatrogennych owrzodzeń przełyku było efektem antybiotykoterapii, a aż w 27% wystąpiło po leczeniu doksycykliną. Szacuje się, że indukowane działaniem leku owrzodzenia przełyku (*drug-induced esophageal injury* – DIEI) występują z częstością 4 na 100 tys. przypadków leczenia, ale prawdopodobnie

rzeczywista ich liczba jest znacznie większa, ponieważ nie wszystkie przypadki są odnotowywane [2]. U dzieci takie powikłanie najczęściej występuje po podaniu antybiotyków z grupy tetracyklin, a szczególnie chlorowodorku doksycykliny, częściej obserwuje się je u dziewcząt. Wydaje się, że istotną rolę w patogenezie tych owrzodzeń odgrywają zakażenia wirusowe, a szczególnie HSV i CMV, które zasadniczo zwiększają ryzyko rozwoju owrzodzeń przełyku, jeśli w leczeniu tych infekcji stosowane są tetracykliny. Pierwsze doniesienie o potetracyklinowych owrzodzeniach przełyku opublikowali Bokey i Hugh w 1975 r. [3]. W polskim piśmiennictwie pierwszy opis takiego powikłania u dzieci przedstawił Albrecht w 1987 r. [4]. Większość opisów dotyczy małych grup pacjentów, a opracowania często mają charakter doniesień kazuistycznych, które opisują pojedyncze przypadki choroby [5, 6]. Objawy kliniczne są stosunkowo typowe i charakteryzuje je występowanie bólu w okolicy zamostkowej, zgagi, a przede wszystkim dysfagii i odynofagii, które są przyczyną ograniczenia spożycia pokarmów oraz zgłoszenia się do lekarza. Od-



Ryc. 1. Owrzodzenia przełyku po doksycyklinie u 17-letniej dziewczynki

Fig. 1. Doxycycline-induced esophageal ulceration in a 17 years old girl

stawienie leku oraz zastosowanie leczenia powoduje szybkie ustąpienie dolegliwości.

Opis przypadków

Przypadek I

Siedemnastoletnia pacjentka (nr historii choroby 1335/2008) została przyjęta do II Katedry i Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu dysfagii, odynofagii, trudności w spożywaniu pokarmów zarówno stałych, jak i płynnych. Dziewczynka z ciąży III, porodu III, prawidłowego, o czasie, urodzona z masą ciała 3200 g, w stanie dobrym (10 pkt w skali Apgar). W przeszłości często chorowała na infekcje układu oddechowego leczone ambulatoryjnie. Stolce oddawała prawidłowe, okresowo z tendencją do luźniejszych. Od urodzenia osiąga słabe przyrosty masy ciała i wzrostu, nie zgłaszała innych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W okresie poprzedzającym hospitalizację była kilkakrotnie leczona różnymi antybiotykami z powodu zapalenia zatok, ostatnio 3 dni przed przyjęciem do Kliniki otrzymywała doksycyklinę w dawce 2 razy po 1 kapsułce 0,1 g. W 3. dobie leczenia u dziewczynki pojawiły się zgaga, trudności w połykaniu, bóle w okolicy przełyku podczas spożywania pokarmów stałych i płynnych. Z tego powodu skierowano ją do Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia w celu ustalenia przyczyny dolegliwości.

Przy przyjęciu stan ogólny był dobry, masa ciała poniżej 3. centyla, wzrost 3. centyl. W badaniu fizykalnym stwierdzono tkliwość w dołku podsercowym, poza tym nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w narządach wewnętrznych badaniem przedmiotowym.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyleń od normy wykazano podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB, CRP, leukocytoza), test IgA-EmA wypadł negatywnie, a wyniki pozostałych badań były prawidłowe. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego na wysokości 25 i 28 cm od linii zębowej stwierdzono dwa rozległe owrzodzenia pokryte włóknikiem, obejmujące 3/4 obwodu przełyku (ryc. 1). Pozostałe części górnego odcinka przewodu pokarmowego, poza łagodnym stanem zapalnym okolicy antralnej żołądka, przedstawiały się prawidłowo. Nie stwierdzono towarzyszącej infekcji *Helicobacter pylori*. W badaniu histopatologicznym bioptatu przełyku pobranym z dna owrzodzenia wykazano nieswoiste zmiany martwicze, nie wykazano natomiast komórek nowotworowych oraz wykluczono zakażenia swoiste i infekcję grzybiczą.

W leczeniu odstawiono doksycyklinę, zastosowano inhibitor pompy protonowej (omeprazol) i kontynuowano leczenie zapalenia zatok. W trakcie pobytu na oddziale samopoczucie dziewczynki poprawiło się, dolegliwości związane z przełykaniem pokarmów ustąpiły całkowicie w 3. dobie. Wypisano ją do domu w stanie dobrym, z zaleceniem kontynuowania leczenia inhibitorem pompy protonowej oraz przeprowadzenia kontrolnego badania endoskopowego za 4 tyg.

Na podstawie danych z wywiadu, wyników wykonanych badań oraz obserwacji klinicznej u dziewczynki rozpoznano jatrogenne owrzodzenie przełyku związane z leczeniem doksycykliną. Zaplanowano kontrolne badanie endoskopowe po 4 tyg. leczenia, na które pacjentka nie wyraziła zgody.

Przypadek II

Trzynastoletni chłopiec (nr historii choroby 658/2005) dotychczas zdrowy i prawidłowo rozwijający się został przyjęty do II Katedry i Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu silnego bólu i pieczenia w okolicy przełyku. Dolegliwości wystąpiły w 5. dobie leczenia ropnego nieżytu nosa doksycykliną w dawce 1 × 1 kapsułka 0,1 g. Z powodu utrzymywania się dolegliwości chłopiec odmówił przyjmowania posiłków stałych i płynnych. W wywiadzie nie ma danych dotyczących spożycia substancji żrących. Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny chłopca był dobry. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiały się prawidłowo. W wykonanym badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego na wysokości 33 cm od linii zębów stwierdzono trzy pokryte włóknikiem, nieregularne owrzodzenia przełyku wielkości powyżej 5 mm, układające się wzdłuż długiej osi przełyku. Nie odnotowano towarzyszącej infekcji *H. pylori*. W badaniu histopatologicznym biopsji przełyku wykazano nieswoiste zmiany martwicze. W leczeniu zastosowano inhibitor pompy protonowej (omeprazol), uzyskując szybkie ustąpienie zgłaszanych dolegliwości. Chłopca wypisano do domu w 5. dobie hospitalizacji w stanie dobrym, z zaleceniami kontynuowania leczenia inhibitorem pompy protonowej przez 4 tyg. oraz stosowania diety – początkowo papkowej, a następnie stopniowego rozszerzania diety. Pacjent zgłosił się po 4 tyg. do Kliniki w celu wykonania badań kontrolnych. W trakcie leczenia chłopiec czuł się dobrze, nie skarżył się na trudności w połykaniu oraz bóle w rzucie przełyku. W wykonanej kontrolnej gastrofiberoskopii stwierdzono całkowite wygojenie opisywanych wcześniej owrzodzeń przełyku.

Omówienie

Występowanie polekowych owrzodzeń przełyku u dzieci ma wiele uwarunkowań fizjologicznych związanych ze specyfiką okresu dojrzewania. Należy do nich częstsze występowanie zaburzeń motoryki przełyku, gorsze jego oczyszczanie, mniejsza produkcja śliny oraz dłuższy czas pozostawania w pozycji horyzontalnej. U dorosłych i dzieci czynnikiem predysponującym do występowania owrzodzeń polekowych przełyku jest przepuklina rozworu przełykowego. Wszystkie te okoliczności powodują przedłużony kontakt leku z błoną

śluzową przełyku i jej narażenie na niekorzystne działanie różnych substancji chemicznych.

Tetracykliny należą do leków z reguły dobrze tolerowanych, mogą jednak wywoływać wiele poważnych działań niepożądanych, dlatego zaleca się ich stosowanie u dzieci, które przekroczyły 12. rok życia. Tetracykliny tworzą stałe związki kompleksowe z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych i stosowanie ich w okresie formowania zębów i kośćca może spowodować przebarwienie oraz uszkodzenie zębów i szkliwa lub opóźnienie rozwoju kośćca. Wśród innych działań niepożądanych tetracyklin wymienia się: reakcje fototoksyczne, zwiększoną podatność na próchnicę i uszkodzenia paznokci (*onycholysis*). Rzadko występującymi działaniami niepożądanymi są skórne odczyny alergiczne, zmiany w obrazie krwi obwodowej (leukopenia, neutropenia, eozynofilia) oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunka, wtórne zakażenie grzybicze i owrzodzenia przełyku. Podawanie tetracyklin ciężarnym oraz chorym na niewydolność nerek może wywołać poważne uszkodzenie wątroby, łącznie z ostrym stłuszczeniem i martwicą. Tetracykliny mogą powodować uszkodzenie błony śluzowej przełyku, co wielokrotnie opisano i potwierdzono w pracach doświadczalnych na zwierzętach oraz badaniach klinicznych. Owrzodzenia te powstają zazwyczaj w środkowej części przełyku, w odległości 20–35 cm od zębów siecznych, co wiąże się z zaleganiem leku i działaniem uszkadzającym w miejscach fizjologicznych zwężeń przełyku. W badaniach endoskopowych obserwuje się zarówno większe, pojedyncze, jak i drobne, mnogie owrzodzenia, które mogą obejmować nawet do 3/4 obwodu przełyku. Gencosmanoglu i wsp. uważają, że dla tetracyklin charakterystyczne jest występowanie owrzodzeń w dolnej części przełyku w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego, podczas gdy po doksycyklinie typowe jest występowanie owrzodzeń w środkowej części przełyku [7]. Ze względu na rozległość i charakter potetracyklinowych owrzodzeń przełyku w niektórych przypadkach konieczne jest ich różnicowanie ze zmianami o innej etiologii, również nowotworowej [8]. Poza typową lokalizacją przełykową owrzodzenia indukowane stosowaniem tetracyklin dotyczą w pojedynczych przypadkach błony śluzowej żołądka, szczególnie jeśli stosowane są jednocześnie inne leki. W badaniu histopatologicznym stwierdza się ubytek błony śluzowej z towarzyszącym naciekiem zapalnym oraz pogrubieniem ściany przełyku. Pobranie wycinków do badania histopatologicznego jest konieczne w celu wykluczenia zmian o innej etiologii i potwierdzenia zmian martwiczych. Objawy kliniczne pojawiają się najczęściej w ciągu 6–12 godz. po zażyciu leku, nasilają się stopniowo, osiągając maksimum między 3. a 4. dobą

kuracji, a następnie u większości pacjentów ustępują w ciągu tygodnia. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni. W opisanych przez autorów przypadkach objawy w postaci pieczenia, bólu w przełyku oraz dolegliwości bólowych podczas połykania pojawiły się kolejno w 3. i 5. dobie leczenia doksycykliną. Badaniem endoskopowym potwierdzono obecność owrzodzeń przełyku w środkowej jego części, a w badaniu histopatologicznym zmiany martwicze o charakterze nieswoistym (tab. I). Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że

istotne znaczenie dla powstania owrzodzeń przełyku ma budowa chemiczna i forma leku. Dane przedstawione przez Carlborga i wsp. wskazują, że tabletki doksycykliny powodują mniejsze uszkodzenie śluzówki przełyku niż kapsułki [9]. Te ostatnie ponad 3-krotnie dłużej zalegają w przełyku i mają wyższy stopień przylegania do błony śluzowej, co ma istotny wpływ na stopień uszkodzenia błony śluzowej. Potencjał wrzodotwórczy każdego leku zależy od jego budowy i zarazem kwasności po rozpuszczeniu. Roztwór chlorowodoru doksycy-

Tabela I. Objawy kliniczne, wyniki badań endoskopowych i histopatologicznych u 2 dzieci z owrzodzeniem przełyku po doksycyklinie

Table I. Clinical symptoms, results of endoscopy and histopathology in children with doxycycline-induced esophageal ulceration

Objawy kliniczne	Pacjent	
	G.H.	K.Ł.
wiek/płeć	13, męska	17, żeńska
lek/dawka dobową	doksycyklina/1 × 0,1 g	doksycyklina/2 × 0,1 g
początek objawów/dni	5	3
dysfagia	++	++
odynofagia	+++	+++
bóle brzucha	+	++
zgaga	+	++
wymioty	+	+
Gastrofiberoskopia		
przełyk	33 cm od linii zębowej 3 pokryte włóknikiem, nieregularne owrzodzenia przełyku obejmujące 2/3 obwodu przełyku	25 i 28 cm od linii zębowej 2 rozległe owrzodzenia pokryte włóknikiem, obejmujące 3/4 obwodu przełyku
trzon	prawidłowy	prawidłowy
antrum	prawidłowy	prawidłowy
opuszka dwunastnicy	prawidłowy	prawidłowy
część zstępująca	prawidłowy	prawidłowy
<i>H. pylori</i>	ujemny	ujemny
Badanie histopatologiczne		
przełyk	<i>fragmenta telae necroticantiae ex ulcero sine neoplasmate</i>	<i>fragmenta telae necroticantiae ex ulcero sine neoplasmate</i>
trzon	<i>gastritis chronica corporis levis</i>	<i>gastritis chronica corporis levis</i>
antrum	<i>gastritis chronica antralis levis</i>	<i>gastritis chronica antralis levis</i>
dwunastnica	<i>duodenitis chronica</i>	<i>duodenitis chronica</i>
kosmki jelitowe	prawidłowe	prawidłowe
Leczenie		
lek	omeprazol	omeprazol
dawka dobową/czas	20 mg/4 tyg.	40 mg/4 tyg.
ustąpienie objawów [dni]	3	3
kontrolna endoskopia po 4 tyg. leczenia	obraz prawidłowy	nie wykonano

kliny (1%) ma bardzo niskie pH – 2,5, roztwór wodzianu doksycykliny ma natomiast pH rzędu 5,0–6,5. Bokey i Hugh zasugerowali, że przyczyną rzadszego uszkodzenia tkanek i powstania owrzodzenia po kontakcie błony śluzowej przełyku z tetracykliną występującą w postaci wodzianu jest mniejsza kwasowość jego roztworu [3]. Zauważono ponadto, że mniejsze prawdopodobieństwo spowodowania owrzodzeń przez wodzian doksycykliny wynika także z jego wolniejszego rozpuszczania się w przełyku niż chlorowodoru doksycykliny. Owrzodzenia częściej powstają u chorych, którzy przyjęli tetracyklinę bez płynu lub z jego niewielką ilością oraz przed udaniem się na spoczynek, a więc przed przyjęciem pozycji leżącej lub półleżącej. Tetracykliny, a zwłaszcza doksycykliny, są czynnikiem najczęściej powodującym powstawanie uszkodzeń przełyku spośród antybiotyków. Powszechne stosowanie tych leków ze wskazań dermatologicznych, np. w leczeniu ciężkich postaci trądziku młodzieńczego, a także laryngologicznych i stomatologicznych w leczeniu zmian zapalnych jamy ustnej oraz okołozębnych stwarza możliwość wystąpienia takiego powikłania [10]. Szczególne zagrożenie niesie ze sobą przewlekłe wykorzystanie doksycykliny czy też innych tetracyklin np. w profilaktyce malarii w rejonach endemicznych. Konieczna jest więc lepsza edukacja zarówno lekarzy tych specjalności, jak i pacjentów, którzy są leczeni tetracyklinami, aby zapobiegać takiemu powikłaniu. Leczenie potetracyklinowych owrzodzeń przełyku polega przede wszystkim na odstawieniu leku, a ponadto stosowaniu inhibitorów pompy protonowej, leków o działaniu cytoprotekcyjnym (sukralfat) w monoterapii lub łącznie. Rokowanie jest dobre i większość objawów ustępuje po kilku dniach leczenia, ale opisywane są w piśmiennictwie przewlekłe, trudno poddające się leczeniu owrzodzenia przełyku. Czas terapii nie został dokładnie ustalony, zwykle trwa do chwili ustąpienia dolegliwości, co ma miejsce przeciętnie po ok. 7 dniach. Niektórzy autorzy stosują dłuższą, 4-tygodniową, a nawet 8-tygodniową terapię, łącząc sukralfat z inhibitorem pompy protonowej [10]. U omawianych dzieci zastosowano 4-tygodniowe leczenie omeprazolem przede wszystkim ze względu na duże nasilenie zmian w przełyku oraz ryzyko powstania blizn i zwężenia przełyku.

Przedstawione przez autorów dwa przypadki mają na celu zwrócenie uwagi na właściwy sposób stosowania tetracyklin i możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Najlepszym sposobem zapobiegania polekowemu uszkodzeniu błony śluzowej przełyku jest właściwa, bezpieczna metoda połykania potencjalnie szkodliwych leków – przyjmowanie leku w pozycji siedzącej, popijając go odpowiednią ilością płynu. W przypadku doksycykliny, biorąc pod uwagę podobne wchłania-

nie z przewodu pokarmowego i biodostępność obu postaci leku, rozsądnym wyborem terapeutycznym minimalizującym potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wydaje się doustne podawanie wodzianu doksycykliny.

Piśmiennictwo

1. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 298-305.
2. Al-Mofarreh MA, Al Mofleh IA. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 609-11.
3. Bokey L, Hugh TB. Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. *Med J Australia* 1975; 1: 236-7.
4. Albrecht P, Szajewska H, Symonides-Lawecka A, et al. Owrzodzenie przełyku po doksycyklinie. *Pol Tyg Lek* 1987; 42: 413-4.
5. Zawadzka-Gralec A, Bała G, Domachowska B. Owrzodzenie przełyku, jako powikłanie leczenia tetracyklinami u 17-letniej dziewczynki. *Gastroenterol Pol* 2003; 10: 89-90.
6. Hutyra T, Krzesiek E, Iwańczak B. Iatrogenic esophageal ulceration in 13-year-old boy treated with doxycycline. *Proceedings of pediatric gastroenterology*. Maria Korzon, Barbara Kamińska, Adam Szarszewski (eds). Wydawnictwo Adam Marszałek Toruń 2006; 37-41.
7. Gencosmanoglu R, Kurtkaya-Yapicier O, Tiftikci A, et al. Mid-esophageal ulceration and candidiasis-associated distal esophagitis as two distinct clinical patterns of tetracycline or doxycycline-induced esophageal injury. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 484-9.
8. Tahan V, Sayrak H, Bayar N, et al. Doxycycline-induced ulceration mimicking esophageal cancer. *Cases J* 2008; 1: 144.
9. Carlborg B, Farmer JC. Esophageal corrosion tests with doxycycline monohydrate tablets. *Curr Ther Res* 1983; 34: 110-6.
10. Segelnick SL, Weinberg MA. Recognizing doxycycline-induced esophageal ulcers in dental practice: a case report and review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 581-5.