

Tip I diabetes mellitus ve hipotiroidiye bağlı çok şiddetli hipertrigliseridemi nedenli şiddetli akut pankreatit: bir olgu sunumu

Severe acute pancreatitis due to very severe hypertriglyceridemia related type I diabetes mellitus, and hypothyroidism: a case report

Yasir Furkan ÇAĞIN¹, Yüksel SEÇKİN¹, Yılmaz BİLGİÇ¹, Oğuzhan YILDIRIM¹, Muhammed YALÇIN², Murat ALADAĞ¹

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Hiperlipidemik pankreatit, şiddetli hipertrigliseridemi sonucunda oluşmaktadır. Tüm akut pankreatit hastalarının yaklaşık olarak %1-4'ünü oluşturmaktadır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte hala standart bir tedavi yoktur. Son yıllarda şiddetli hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitli standart medikal tedaviye dirençli hastalarda lipid aferez uygulaması giderek artmaktadır. Bu olgu ile; şiddetli hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit tedavisi için klinik olayların gelişimi ve lipid aferez tedavisi sunulmuştur. 23 yaşında, bekar, bayan hasta şiddetli epigastrik ağrı ve kusma ile acil servise başvurdu. Daha önce kötü kontrollü tip I diabetes mellitus ve total tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidisi varken, alkol alım öyküsü yoktu. Biliyer görüntülemesi normal idi. Fizik muayenede bilinç konfüze, epigastrik hassasiyeti ve anazarka tarzında yaygın ödemi mevcut idi. Laboratuvar tetkiklerinde ciddi hipertrigliseridemi (10.200 mg/dL, normal aralık: 30-150) vardı. Serum amilaz ve lipaz değerleri sırasıyla 1.410 ve 4.535 U/L, kan glukozu 567 mg/dL ve tiroit stimule edici hormon >100 µIU/mL idi. Abdominal bilgisayarlı tomografisinde akut pankreatit ile uyumlu görüntü, peripankreatik kolleksiyon, plevral ve perikardiyal effüzyon izlendi. Hastaya şiddetli hipertrigliseridemiye sekonder akut pankreatit tanısı kondu. Hastaya insülin, heparin ve levotiroksin tedavisine ek olarak üç seans aferez uygulandı. Hasta yatışının 10. gününde laboratuvar tetkiklerinin seviyeleri şöyle idi. Trigliserit: 322, total kolesterol: 164 mg/dL, serum glukoz 168 mg/dL'ye geriledi. Serum amilaz, lipaz normal, tiroit stimule edici hormon: 91 µIU/mL idi. Hastanın klinik tablosunda da dramatik düzelmeye oldu. Sonuç olarak şiddetli hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte aferez tedavisi faydalı ve hayat kurtarıcı olabilir. Klinik tablodaki iyileşmeyi hızlandırmakta ve tama yakın bir tedavi sağlamaktadır

Anahtar kelimeler: Hipertrigliseridemi, akut pankreatit, aferez

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), pankreas ve peripankreatik dokuları tutan pankreasın akut inflamatuvar bir bozukluğudur. AP tanısı, öykü ve fizik muayeneye dayanan tipik klinik, serum amilaz ve lipazın normal üst sınır değerinin 3 katı yüksekliği ve görüntüleme bulgusundan oluşan bu üç kriterden ikisinin pozitif olmasına dayanılarak konmaktadır. Şiddetli AP daha çok kullanılan APACHE II skorunun ≥ 8 ve Ranson skorunun ≥ 3 olması ile belirlenmektedir (1).

Hyperlipidemic pancreatitis is caused by severe hypertriglyceridemia and comprises about 1-4% of all acute pancreatitis patients. There are no standardized treatment protocols, though an increased use of lipid apheresis has been reported over the last several years. In this case report, we describe the onset of clinical events and the use of lipid apheresis to treat acute pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. A 23 years-old female was admitted to the emergency room for severe epigastric pain and vomiting. The patient had a history of poorly controlled type 1 diabetes mellitus, and hypothyroidism that developed following thyroidectomy. There was no history of alcohol consumption. Biliary imaging was normal. Physical examination showed that the patient exhibited confused consciousness, epigastric tenderness and symptoms of anasarca edema. Laboratory investigation revealed marked hypertriglyceridemia (10.200 mg/dL; range: 0-149). Serum amylase and lipase were elevated at 1.410 U/L (range: 25-125) and 4535 U/L (range:8-78), respectively. Serum glucose and thyroid-stimulating hormone were elevated at 567 mg/dl (range: 70-105), and 100>µIU/mL (0.34-5.6), respectively. A computerized tomography scan of the abdomen revealed a clinical picture compatible with acute pancreatic and peripancreatic collection, and pleural and pericardial effusion. The patient was diagnosed with acute pancreatitis secondary to severe hypertriglyceridemia and was successfully treated with three sessions of lipid apheresis, in addition to insulin, heparin and levothyroxine therapy. Following a 10 day hospitalization, the level of lipids, lipoproteins and serum glucose were as follows: triglycerides 322 mg/dL, total cholesterol 164 mg/dL, and serum glucose 168 mg/dL. Serum amylase and lipase were normal. Thyroid-stimulating hormone was 91µIU/mL. The patient improved dramatically. Apheresis therapy may be beneficial and life-saving in cases of acute pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. The patient described in this case report improved rapidly and the recovery was complete.

Key words: Hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, apheresis

Hipertrigliseridemi (HTG), safra kesesi taşları ve alkolden sonra AP'nin, en sık üçüncü nedenidir. Tüm AP'lerin yaklaşık olarak %1-4'ünü, gebelik süresince gelişen AP'lerin ise %56'sını oluşturduğu rapor edilmiştir (2). HTG, açlık serum değerinin 150 mg/dL üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. HTG, hafif (150- 199 mg/dL), orta (200-999 mg/dL), şiddetli (1000-1999 mg/dL) ve çok şiddetli (>2000 mg/dL) olarak sınıflandırılmaktadır. HTG, serum

İletişim: Yasir Furkan ÇAĞIN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 44280 Malatya
Tel: +90 422 341 06 60 - 4112 • Faks: +90 422 341 00 36
E-mail: yafur@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.10.2015 • **Kabul Tarihi:** 25.10.2015

trigliserit değeri, 1000 mg/dl üzerinde olduğu zaman, AP için risk oluşturmaktadır. 1000 mg/dL üzerinde AP için risk %5 iken, 2000 mg/dL üzerinde iken %10-20'dir (3). Yüksek trigliserid düzeylerinde serum üzerinde bir krema tabakası oluşmaktadır. AP'in şiddetinde hem pankreatitin kendisinin akut inflamatuvar cevabı hem de pankreatik lipaz enzimin aktive olması sonucunda trigliseritlerin yıkılarak oluşturdukları serbest yağ asitlerinin oluşturduğu lipotoksiste etkili olmaktadır (4). HTG, lipid metabolizmasının genetik bozukluğuna bağlı primer (tip I, IV ve V hiperlipoproteinemi) olabileceği gibi, Diabetes mellitus (DM), hipotroidizm, alkol, eksojen östrojen alımı, ilaçlar ve gebelik gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkmaktadır. Bu nedenler arasında en sık olarak DM gösterilmektedir (5).

HTG'e bağlı AP, erken tanı koymak, hem uygun tedaviyi başlamak hem de sonraki atakları önlemek açısından son derece önem arz etmektedir. Biz bu olgu ile çok şiddetli HTG'e sekonder AP gelişimini sunmak hem de insülin-heparin ve lipid aferez kombinasyon tedavisine dramatik cevabı klinisyenlerin dikkatine sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Hastadan bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Yirmi üç yaşında bayan, bekar hasta, ani başlayan göbek üst, orta kısmına yerleşen karın ağrısı ve bulantı şikayetleri ile başvurmuş. Karın ağrısını, sırta vuran, bıçak saplar gibi keskin, öne eğilmekle azalan şekilde tarif ediyor. Bu

ağrıyla beraber bulantı ve kusmasının eşlik ettiğini de belirtiyor. Özgeçmişinde 3 yıl önce total multinodüler guatr-dan dolayı total tiroidektomi, 6 ay önce kolesistektomi operasyonu geçirmiş, levotiron alımı düzensiz, 6 yıldan beri tip I DM hastası olup insülin tedavisi alıyor, ancak kan şekerleri kontrol altında değilmiş. Soy geçmişinde özellik tanımlamıyor. İlaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayene bulguları: Genel durum kötü, bilinç konfüze, uykuya meyilli, sözlü uyarana yanıt yok, nonkoopere. Vital bulguları ateş 38°C, kan basıncı 150/90 mmHg, nabız 110/dk, soluk sayısı 22/dk idi. Vücut kitle indeksi 33 kg/m² idi. Skleralar subikterik; solunum takipneik, her iki akciğer bazalinde raller vardı. Kalp taşikardik, kalp sesleri derinden geliyor; yüzeysel ve derin palpasyonda epigastrik hassasiyet olup, karaciğer kot altında 2 cm palpabl, dalak nonpalpabl, barsak sesleri normoaktif idi. Laboratuvar bulguları tabloda özetlenmiştir (Tablo 1). Hastada sedimentasyon hızı lipemik serum nedeniyle değerlendirilemedi. Sonraki değer 48 mm/saat bulundu. Tam idrar muayenesinde dansite:1028 pH: 5.5, glukoz (4+), mikroskopi her alanda 12-16 eritrosit ve lökosit bulundu. Tümör markerlerinden CA19-9, CA125, CA15-3, CEA normal idi. Kan gazı parametrelerinden pH: 7.28, HCO₃:17mEq/L, PO₂: 28 mmHg, SaO₂: %55, PaCO₂:47 mmHg idi. Serum lipoprotein lipaz gen mutasyonu ve Apo C II çalışılmadı. Serum açlık insülin düzeyi: 17 µU/ml, C Peptid: 1.01ng/ml idi. Bir gün buzdolabında tutulan plazmanın üstünde krema tabakası görünümü (Resim 1) izlendi. Arka-ön akciğer grafisinde sol akciğerde plevral effüzyon izlendi.

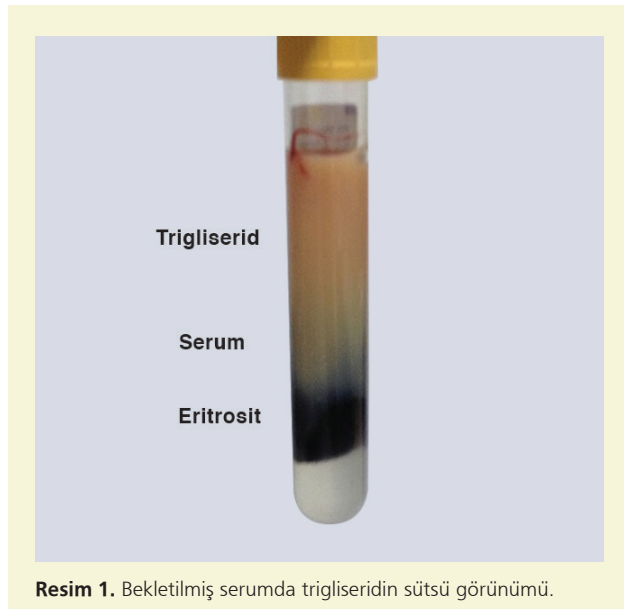
Tablo 1. Laboratuvar parametrelerinin progresyonu

Parametreler	Geliş	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	7. gün	10. gün
Lökosit (10x3/mm ³)	21	15.8	13.4	12.5	12.2	10.9	10.2
Hematokrit (%)	40	42.4	35.6	35.2	36.8	38.2	41.2
CRP (mg/dL)	20.3	28.8	25.6	16.6	16.3	15.2	9.7
AST (U/L)	146	211	72	21	11	19	24
ALT (U/L)	79	79	143	95	13	9	11
GGT (U/L)	191	335	263	65	33	28	32
LDH (U/L)	912	1558	1252	1038	699	522	284
Albümin (g/dL)	2,9	2.3	2.1	1.9	1.8	2.6	3.1
Glukoz (mg/dL)	567	447	382	217	211	165	168
Kreatinin (mg/dL)	1.48	1.42	1.07	0.63	0.62	0.66	0.72
Kalsiyum (mg/dL)	6.7	5.4	5.9	5.7	7.5	8	8.5
Amilaz (U/L)	1410	854	427	27	21	19	21
Lipaz (U/L)	4535	1772	1097	38	31	26	28
Trigliserit (mg/dL)	10200	2489	1271	640	480	364	322
Total kolesterol (mg/dL)	2835	689	377	228	196	172	164
TSH (µIU/mL)	>100	-	-	-	-	-	91

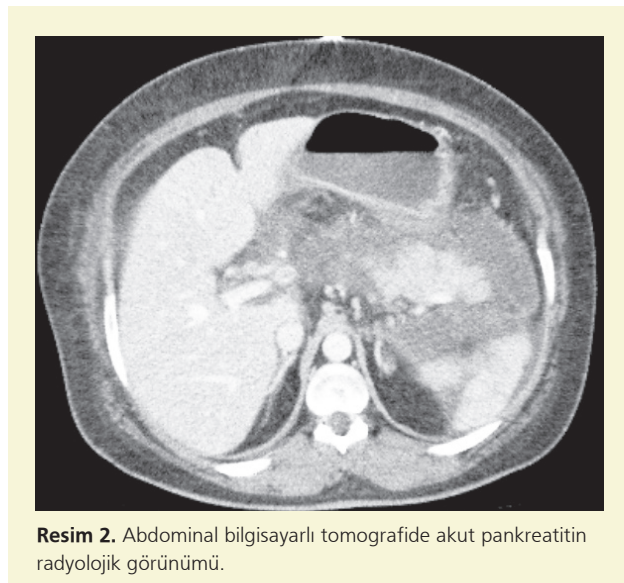
C-RP: C-reaktif protein. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. GGT: Gama glutamil transpeptidaz. LDH: Laktat dehidrogenaz.

TSH: Tiroit stimule edici hormon.

Elektrokardiyogramda özellik yoktu. İlk abdominal ultrasonografide karaciğer büyük izlendi. Pankreas ekojenitesi ve boyutu artmış olup peripankreatik alanda ödematöz ekojenite değişikliği ve perisplenik, perihepatik peripankreatik en derin yerde 3 cm'ye ulaşan asit tespit edilmiştir. Abdominal bilgisayarlı tomografi (72.saat): pankreas gövde kuyruk kısmında parankim kalınlığı artmış, parankim dansitesi heterojen hipodens, kontür lobülasyonu yer yer silik ve peripankreatik yaygın loküle mayi kolleksiyonları izlendi (Resim 2). Kesit dahilinde bilateral plevral efüzyon, komşuluğunda hava bronkogramları içeren infiltrasyon alanları ve minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Göz konsültasyonu sonucunda lipemia retinalise rastlanmadı. Hasta başvurduğunda Ranson skoru 3, APACHE II skoru



Resim 1. Bekletilmiş serumda trigliseridin sütsü görünümü.



Resim 2. Abdominal bilgisayarlı tomografide akut pankreatitin radyolojik görünümü.

ise 8 idi. Hastaya intravenöz sıvı, proton pompa inhibitörleri ve antiemetikleri içeren konservatif tedavi başlandı. Ayrıca trigliserit (TG) ve kan şekerini düşürmek amacıyla 4 Ü/saat kristalize insülin, %5 dekstroz infüzyonu ve 2X0.6 ml subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. Ardından TG seviyesi <500 mg/dL oluncaya kadar 3 seans lipid aferez uygulandı. Nazogastrik sondadan fenofibrat, levotiroksin de başlandı. (TG) seviyesi 640 mg/dl olunca (4.gün) hasta oral sıvı (R1), 7. gün ise R2 almaya başlandı. Hastanın giderek bilinci açıldı, kliniği düzelmeye başladı. Yoğun bakım servisinden servisimize transfer edildi.

TARTIŞMA

HTG, AP etyolojisinde biliyer ve alkol gibi en sık görülen nedenler ekarte edildikten sonra mutlaka akla getirilmelidir. Hastamızda mevcut HTG'yi açıklayabilecek en olası tanının sekonder nedenlerden, DM ve posttiroidektomik hipotiroidi olduğunu gördük. İlginç olan bu iki patolojinde bir arada olmasıydı. Literatürde iki nedenin de bir arada oluşu ile HTG'e bağlı AP bildirilmemiştir. Bu yönü ile olgu farklılık arz etmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus tip 2'ye göre TG düzeylerini daha fazla arttırmakta hatta 2.000 mg/dL'nin üzerine çıkarabilmektedir (6). Bizim hastamız da 6 yıllık tip 1 DM hastası olup, kan glukoz değerlerinin daha önce kontrolsüz olduğu öyküsü mevcut idi. Hipotiroidide LDL-kolesterol düzeyi daha fazla artmakta, hipertrigliseridemi nadiren görülebilmektedir (7).

HTG'de ana hedef TG düzeylerini kontrollü normal seviyelere (<200 mg/dL) yaklaştırmaktır. Kalıtsal lipoprotein lipaz bozukluklarına sahip yetişkinlerde TG seviyesini normale düşürerek pankreatit riski önlenmektedir (8). Bunun için öncelikli olarak yağ ve basit şekerden kısıtlı sıkı diyet ve egzersiz yapılması önerilmektedir. Ancak çok şiddetli HTG'de bu durum yeterli olmaz, beraberinde özellikle fibrat ve niacin içeren antihiperlipidemik ilaçlar da vermek gerekmektedir. Bunlar tek başına verildiği gibi kombine de verilebilmektedir (9). HTG'e bağlı AP'de hedef TG seviyesini <500 mg/dL düşürmektir. Yapılan çalışmalarda bu seviyenin altına düştüğü zaman klinik düzelmelerin de görüldüğü gösterilmiştir (10). Bizim olgumuzda da çok şiddetli HTG (>10.000mg/dL) mevcut olup diyet ile beraber fenofibrat başlandı.

Mevcut diyet, egzersiz ve hipolipidemik ajanlar ile tedavi dışında insülin, heparin ve aferez gibi tedavi modelleri de mevcuttur. İnsülin, heparin ile aferez tedavisinin etkinliğini karşılaştıracak herhangi bir randomize çalışma bulunmamakla beraber aferez önerilmektedir (11,12). Ancak bu tedavilerin rutin kullanımı için henüz yeterli klinik birikim olmamakla beraber özellikle aferez konservatif

tedaviye yanıt vermeyen olgularda uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir (13). Agresif davranılmasının temel amacı, nekroz ve organ yetmezliğinin gelişimini önlemektir. Mevcut olguda da lipid aferezi de içine alan kombinasyon tedavisi başarıyla uygulanmıştır.

HTG, çoğu vakada etyolojiye bağlı olarak 2-3 günde normale dönmektedir (14). Ancak şiddetli ve çok şiddetli HTG ve serum lipaz seviyesinin üst sınırının üç katı olduğu durumlarda yüksek serbest yağ asiti ile birliktelik söz konusu olduğundan AP riski oluşmaktadır. Böyle vakalarda lipid aferez, faydalı ve hayat kurtarıcı olabilir (15). Yapılan bir çalışmada ilk aferez sonrası TG'nin %41 düştüğü gösterilmiştir (16). Bir başka olguda ise beraberinde insülin, heparin ve fibrat olup olmadığı belirtilmezken, aferezden 3 gün sonra %94 düştüğü gösterilmiştir (17). Bizim vakamızda ise TG seviyesi, beraberinde insülin, heparin ve fibrat kullanımı ile birlikte ilk aferez sonrası 10.200 mg/dL'den 640 mg/dL'e yani %75 düşüş görülmüştür. TG seviyesi <500 mg/dL olduğunda aferez stoplanması önerilmektedir. Mevcut olguda da üç seans lipid aferezi sonrasında hedef TG seviyesine gelince stoplandı.

Özellikle aferezin bulunmadığı veya tolere edilemediği veya kan şekerinin >500 mg/dL olduğu durumlarda devamlı insülin infüzyonu önerilmektedir. Kan şekeri değeri 150-200 mg/dL olanlarda insülin infüzyonundan ayrı

olarak %5 dekstroz infüzyonu da önerilmektedir. Saatlik kan glukozu ve günlük TG seviyelerine göre insülin dozu ayarlanmaktadır. TG seviyesi <500 mg/dL olunca insülin infüzyonu stoplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hedef seviyeye 3,5 - 4 günde ulaşıldığı gösterilmiştir (18). Bizim mevcut olguda da saatlik insülin infüzyon tedavisi ile TG seviyesi <500 mg/dL, 4. günde ulaşılmıştır.

İnsülin ile beraber heparin kullanımı tartışmalı olup kullanımı çok önerilmemektedir. Heparin, endotelial lipoprotein lipazı stimüle ederek etki göstermektedir. Birlikte kullanımına dair de bir çok çalışma mevcut olduğu gibi tek başına kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (5). DMAH'nin heparinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (19). Mevcut çalışmamızda da DMAH kullanılmıştır.

Antihiperlipidemik ilaçlar; özellikle adjuvan tedavi olarak kullanılması önerilmekte, kullanıldığında ise rekürren AP'i önlemektedir. Mevcut çalışmamızda da fibrat kullanıldı. Uzun tedavi olarak da önerilmektedir (5).

Sonuç olarak; özellikle non-biliyer AP etyolojisinde HTG mutlaka ekarte edilmelidir. Bilinç bulanıklığı durumunda DM ve miksödem koması ayırıcı tanıda düşünülmeli ve bu yönüyle tetkik edilmelidir. Aferez ile birlikte insülin ve DMAH uygulanması tedavide ciddi faydalar sağlamakta bunun için tedavide bir seçenek olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
2. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-9.
3. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.
4. Alagözlü H, Cindoruk M, Karakan T, Ünal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:931-3.
5. Gelrud A, Whitcomb D, Friedman LGS. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *UpToDate*; 2012.
6. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
7. Malloy M, Kane J. Disorders of lipoprotein metabolism In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th Ed. Lange MB, Mc-Grav-Hill Comp 2004:766-93.
8. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-11.
9. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:472-5.
10. Toskes P. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.
11. Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: case report. *ScientificWorldJournal* 2009;9:1230-2.
12. Gubenšek J, Buturović-Ponikvar J, Marn-Pernat A, et al. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009;13:314-7.
13. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-91.
14. Dominguez-Munoz J, Malfertheiner P, Ditschuneit H, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991;10:261-7.
15. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci* 2011;45:3-7.
16. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. *Transfus Apher Sci* 2006;34:253-7.
17. Kohli RS, Bleibel W, Shetty A, Dhanjal U. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. *Dig Dis Sci* 2006;51:2287-91.
18. Tamez-Perez H, Saenz-Gallegos R, Hernandez-Rodriguez K, et al. [Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;44:235-7.
19. Näsström B, Stegmayr B, Gupta J, et al. A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1172-9.