

PREZENTARE DE CAZ: O CAUZĂ RARĂ DE PANCREATITĂ ACUTĂ**CASE PRESENTATION: A RARE CAUSE OF ACUTE PANCREATITIS***Silvia Puiu¹, Aliona Chirilă¹, Laurențiu Nedelcu²*¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov²Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov*Autor corespondent: Silvia Puiu, email silvia.sibinescu@yahoo.com***Abstract**

Introduction: Acute pancreatitis is a pathology with variable etiology, from common causes (alcohol consumption, gallstones, hypertriglyceridemia), to rare ones, such as hypercalcemia. Acute pancreatitis associated with hyperparathyroidism usually presents with a severe evolution and multiple complications.

Objective: In this paper, we present the case of a patient who was hospitalized with the diagnosis of acute pancreatitis, but during the investigations, frequent etiologies were excluded and a primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma was found.

Discussions: Acute pancreatitis as a manifestation of primary hyperparathyroidism is rare. There are multiple studies that have tried to show the causal relationship between these two pathologies, with contradictory results. In this case, the relationship between hypercalcemia and acute pancreatitis is obvious.

Conclusions: When treating a patient with acute pancreatitis, after excluding the usual etiological factors, the suspicion of a rare pathology, such as, hypercalcemia due to a parathyroid adenoma, must be raised.

Rezumat

Introducere: Pancreatita acută este o patologie cu etiologie variabilă, de la cauze comune (consumul de alcool, litiaza biliara, hipertrigliceridemia), până la cauze rare, precum hipercalcemia. Pancreatita acută asociată cu hipercalcemia din cadrul unui hiperparatiroidism prezintă, de obicei, evoluție severă și complicații multiple.

Obiectiv: În această lucrare, am prezentat cazul unei paciente care a fost internată cu diagnosticul de pancreatită acută, dar în cursul investigațiilor s-au exclus etiologiile frecvente și a fost evidențiat un hiperparatiroidism primar, datorat unui adenom paratiroidian secretant.

Discuții: Pancreatita acută ca manifestare a hiperparatiroidismului primar este rară. Există multiple studii care au încercat să arate relația de cauzalitate între aceste două patologii, cu rezultate contradictorii. În cazul prezentat, este evidentă relația dintre hipercalcemie și dezvoltarea pancreatitei acute.

Concluzii: În cazul unui pacient cu pancreatită acută, după excluderea factorilor etiologici obișnuiți, se ridică suspiciunea unei patologii rare, cum este, în acest caz, hipercalcemia datorată unui adenom paratiroidian.

Key-words: *acute pancreatitis, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, parathyroidian adenoma*

Cuvinte cheie: *acute pancreatitis, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, parathyroidian adenoma*

Introducere:

Pancreatita acută este o patologie inflamatorie a pancreasului, des întâlnită, cu un debut brusc și simptomatologie variată. Manifestările clinice variază de la forme ușoare, auto-limitante, ce pot fi tratate prin tratament conservator (hidratare intravenoasă, medicație antialgică și repaus alimentar total) până la forme severe, cu mortalitate crescută, ce variază de la 2% până la 9%. Formele severe și complicate necesită terapie medicală complexă și, uneori,

chiar intervenții chirurgicale pentru tratamentul complicațiilor. (Bhatia, Wong, Cao, Lau, Huang, Puneet, Chevali, 2005; Kota, Krishna, Lakhtakia & Modi, 2013). Pancreatita acută este caracterizată, histologic, prin edem interstițial, infiltrarea cu celule inflamatorii și necroza, apoptoza celulară și hemoragii în țesutul pancreatic. Simptomatologia clinică include dureri abdominale, epigastrice, cu iradiere posterioară, grețuri, vărsături, ileus, până la necroză pancreatică, disfuncție multiplă de organ și deces. (Bai, Giefer, Patel, Orabi & Husain, 2012; Bhatia et al, 2005).

Printre cei mai comuni factori etiologici ai pancreatitei acute se numără consumul excesiv de alcool, litiaza biliară (calculi migrați din colecist la nivelul căilor biliare), anumite medicamente, unele infecții virale, hiperlipidemii (în special, hipertrigliceridemiile), precum și unele leziuni traumatice intraabdominale. (Kumar, Kumar, Pujahari & Sampath, 2010) Hipercalcemia obiectivată la un pacient semnifică, de obicei, o patologie subiacentă, cele mai des întâlnite fiind hiperparatiroidismul primar și neoplazmele, urmate de intoxicația cu vitamina D, boli granulomatoase, tireotxicoza, insuficiența suprarenaliană, sindromul lapte-alcaline, medicația, hipercalcemia familială hipocalciurică și imobilizarea la pat. (Motlaghzadeh, Bilezikian, Sellmeyer, 2021)

Hiperparatiroidismul primar este o boală endocrină, în care hipersecreția hormonului paratiroidian determină niveluri crescute ale calciului seric. Manifestările hipercalcemiei pot fi absente sau minime, sau pot determina simptome gastrointestinale, dezechilibre electrolitice, disfuncție renală sau pancreatită acută. Hiperparatiroidismul primar poate fi diagnosticat incidental, datorită faptului ca hipercalcemia poate fi asimptomatică la un număr mare de pacienți, pancreatita acută ca manifestare inițială fiind una din formele rare de prezentare. (Ma, Hu, & Duan, 2019) Hiperparatiroidismul primar poate fi cauzat de prezența unui adenom unic, secretant al glandelor paratiroide, alte cauze incluzând hiperplazia paratiroidiană, carcinomul paratiroidian și formațiunile tumorale paratiroidiene din cadrul neoplaziilor endocrine multiple MEN-1 și MEN 2a. (Bai et al, 2012)

Există trei mecanisme care pot explica apariția pancreatitei acute la pacienții cu hiperparatiroidism primar: hipercalcemia din cadrul hiperparatiroidismului duce la activarea tripsinogenului, cu formarea tripsinei, inițierea autodigestiei și pancreatită; altă teorie consideră ca mecanism inițial formarea depozitelor de carbonat și fosfat de calciu în pancreas (litiaza pancreatică), ce duce la obstrucție ductală și, ulterior, la apariția pancreatitei; a treia ipoteză prezintă alți factori (de exemplu genetici) ce predispun pacienții la apariția pancreatitei. (Cope, Culver, Mixter & Nardi, 1957; Khoo, Swaroop Vege, Abu-Lebdeh, Ryu, Nadeem, Wermers, 2009)

Pancreatita dezvoltată în cadrul unui hiperparatiroidism, deși rară, când apare, de

obicei este o formă severă. (Tun-Abraham, Obregón-Guerrero, Romero-Espinoza, Valencia-Jiménez, 2015)

Prezentare de caz

Pacienta Z.M., în vârstă de 67 de ani, cunoscută cu HTAE gradul II, colecistectomizată pentru litiază veziculară în antecedente, cunoscută cu litiază renală, hiperuricemie, gastrită cronică, insuficiență venoasă cronică, se prezintă în serviciul de urgență al SCJU Brașov pentru dureri abdominale difuze, mai accentuate în etajul abdominal superior, cu iradiere posterioară, sindrom emetic, cu vărsături bilioase, simptomatologie cu debut în urmă cu 5 zile anterior prezentării.

Afirmativ, anamnestice, pacienta este nefumătoare, consumă alcool ocazional, în cantitate moderată, este pensionară, nu a lucrat în antecedente în mediu cu noxe, iar la domiciliu urmează tratament cronic cu Diosmină-hesperidină, Indapamidă, Pantoprazol și Allopurinol.

Examenul clinic la internare relevă stare generală alterată, pacientă conștientă, greu cooperantă, somnolentă, bradipsihică, bradilalică, hipotonie musculară, discret icter sclero-tegumentar, tegumente și mucoase deshidratate, vene varicoase la nivelul membrelor inferioare. Zgomotele cardiace sunt ritmice, tahicadice, fără sufluri decelabile stetacustic, TA=130/90 mmHg, AV=110 bpm, puls periferic simetric bilateral. Examenul aparatului digestiv evidențiază abdomen destins de volum, sensibil la palpare în etajul abdominal superior, ficat cu marginea inferioară palpabilă la aproximativ 3 cm sub rebordul costal drept, splină nepalpabilă. În rest, examenul obiectiv pe aparate și sisteme este în limite normale.

Biologic, la internare, se evidențiază valori crescute semnificativ ale amilazei (408 U/L) și lipazei serice (483 U/l), sindrom de retenție azotată (uree serică=88,6 mg/dl; creatinina serică =1,39 mg/dl), leucocitoză importantă, cu neutrofilie (18.930/ul, respectiv 14.010/ul), trombocitoză ușoară (624.000/ul), ușor sindrom de coleastăză (valoarea bilirubinei directe=0,262 mg/dl, GGT=41.3 U/l), fosfataza alcalină cu valoare crescută (149.5U/l). Ulterior, modificările de laborator relevă citoliză hepatică ușoară (TGO=41.7 U/l, TGP=56.9 U/l), sindrom inflamator (PCR=95.5g/l), D-dimeri cu valoare

crescută (5.15 mg/l), ușoară hipertrigliceridemie (258.2 mg/dl).

În vederea stabilirii etiologiei pancreatitei, se recoltează multiple analize de sânge, care relevă valori patologice ale calciului seric, cu

hipercalcemie severă: Ca seric=20,mg/dl; Ca ionic=8,89 mg/dl.

În evoluție, parametrii de laborator prezintă următoarele modificări:

	La internare	După 24h	După 48h	5 zile	6 zile	10 zile	La externare
Leucocite (x10 ³ /μl)	18,93	19,81		25,94		24,95	10,11
Trombocite (x10 ³ /μl)	624	593		502		588	
Amilaza s (U/L)	408	1739,5	2204	128			88,3
Lipaza s (U/L)	483,9		1908,5	49,9			65,5
Ca seric (mg/dl)		20,6	19,2	25,76	19,91	11,67	7,86
PTH (pg/ml)			91,71		576,6		

Tabelul nr.1- Parametrii de laborator în evoluție pe perioada internării

CT abdominal nativ, la internare, evidențiază următoarele modificări patologice: Ficat cu dimensiuni crescute, cu hipertrofie de lob stâng și caudat, cu contur net, fără dilatații de CBIH. Colecist exclus chirurgical. CBP dilatat, cu calibrul maxim de 11 mm la nivel cefalic pancreatic. Pancreas degenerat lipomatos. Chist cortical renal drept de 11 mm; mici chisturi parapielice drepte de până la 5 mm. Modificări degenerative la nivelul segmentelor osoase scanate.

Se interpretează cazul ca fiind o pancreatită acută indusă de hipercalcemie.

Pentru investigarea etiologiei hipercalcemiei severe, se dozează valoarea serică a parathormonului (cu valoare crescută=91.71 pg/ml, ulterior 576.6 pg/ml), Fosfor seric=7,76 mg/dl, vitamina D cu valoare scăzută (15.78 ng/ml).

Se efectuează CT gât-torace nativ, care relevă: Lob tiroidian drept cu dimensiuni normale, cu structură difuz neomogenă. Lob tiroidian stâng de dimensiuni ușor mai crescute, cu structură neomogenă, prin prezența unui nodul nativ hipodens, rotund, localizat înspre polul inferior, cu dimensiuni de 17/17/18 mm (T/AP/CC), ce bombează capsula tiroidiană. Structură solidă, bine delimitată, dezvoltată din loja paratiroidiană de partea stângă, ovalară, cu traiect longitudinal paralel cu lumenul esofagian,

cu dimensiuni de 15/21/73 mm (T/AP/CC), în dreptul corpurilor vertebrale C6-T3, fără cert plan de demarcație față de esofag, cu tracționarea lumenului în 1/3 inferioară și mic diverticul esofagian cu conținut aerice asociat. Trahee ușor latero-deviată spre dreapta. Glande salivare cu dimensiuni normale, fără certe leziuni. Fără adenopatii latero-cervicale. Demineralizarea corpurilor vertebrale cervicale și toracali cu aspect pătat. Corpuri vertebrale C7, T3 și T6 cu modificare de structură: arii osteolitice ce alternează cu arii osteo-sclerotice, ce ocupă aproape în totalitate regiunea somatică- concluzii: voluminos adenom paratiroidian de partea stângă plonjant intramediastinal. La nivel toracic și abdominal superior se evidențiază: condensări alveolare bilateral cu pleurezie bilaterală asociată, evoluție nefavorabilă a pancreatitei acute, cu fuzee lichidiene loco-regionale și la distanță, modificări osoase sugestive patologiei metabolismului fosfo-calcic.

Se efectuează ecografie tiroidiană, care descrie o leziune nodulară hipoecogenă, bine delimitată, la nivelul LST cu diametrul de 3,4 cm cranio-caudal, cu semnal vascular slab și nodul tiroidian stâng de 2 cm, bine delimitat, neomogen, cu semnal vascular periferic și mai puțin intralezional. Se dozează valorile TSH și FT4, acestea fiind în limite normale (TSH=0,376 uIU/ml și

FT4=19,85 pmo/l). Luând în considerare valorile PTH, inițial moderat crescute, se efectuează scopie esofagiană cu administrare de substanță de contrast, în vederea excluderii unui diverticul esofagian, care nu evidențiază modificări ale regiunii esofagiene în aria gurii Killian.

În vederea excluderii unei patologii virale hepatice, se efectuează markerii virali hepatici - antigen HBs, anticorpi anti-VHC, cu valori în limite normale.

Pentru excluderea definitivă a etiologiei litiazice a pancreatitei (pacienta având în antecedentele personale istoric de litiază biliară), se consideră oportună efectuarea unui IRM abdominal cu secvența colangio-RMN, care exclude prezența litiazei coledociene, dar descrie fuzee lichidiene masive, peripancreatice și la distanță.

Prin examinările imagistice efectuate, se exclude hipercalcemia ca sindrom paraneoplazic sau ca fiind consecința unor metastaze osoase.

În urma investigațiilor efectuate, se stabilește diagnosticul pozitiv: *Pancreatită acută formă severă- de etiologie hipercalcemică. Hiperparatiroidism primar. Adenom paratiroidian stâng. Nodul tiroidian stâng. Chist cortical renal drept. Pneumonie bazală bilaterală. Pleurezie bilaterală. Insuficiența renală acută. Hepatită reactivă. HTAE grad II risc adițional înalt. Insuficiență venoasă cronică membre inferioare. Hiperuricemie în tratament uricozuric.*

Se efectuează tratament igieno-dietetic, inițial cu repaus alimentar, cu reluarea ulterioară a alimentației hipolipidice, simptomatic cu inhibitori de pompă de protoni, antiemetic, antialgic, precum și tratament etiopatogenic cu Sandostatin, corticoterapie, tratament hepatoprotector, hidratare corespunzătoare și forțarea diurezei cu diuretic de ansă, tratament antibiotic cu Meropenem, Levofloxacin, anticoagulant cu Enoxaparină. Deoarece valoarea calciului seric se menține crescută în ciuda hidratării și a corticoterapiei, se decide administrarea i.v. de bifosonați (Acid Zolendronic), în doză ajustată conform clearance-ului creatininei, în cea de-a 5-a zi de la internare, cu scăderea semnificativă a valorii calciului seric, decelată pe analizele recoltate ulterior, normalizarea funcției renale, vindecarea patologiei pulmonare apărute în cursul internării, precum și ameliorarea clinică semnificativă.

La externare, pacienta a fost îndrumată către specialitatea Endocrinologie și către Chirurgie generală, în vederea tratamentului chirurgical al adenomului paratiroidian. Necesită, de asemenea, monitorizarea imagistică a colecțiilor intra-abdominale.

Evoluția și prognosticul, în acest caz, au fost favorabile sub tratament cu acid zolendronic și tratamentul asociat, cu scăderea semnificativă a calcemiei și a valorilor amilazei și lipazei serice, dar cu menținerea colecțiilor lichidiene peripancreatice.

Complicațiile posibile ale pancreatitei acute, cu excepția complicațiilor instalate (colecții lichidiene peripancreatice), ar putea fi locale: transformarea colecțiilor în pseudochisturi, tromboza venei porte sau splenice, infarcte splenice, ileus, precum și complicații sistemice-hemoragii digestive, hemoragii retroperitoneale sau intraperitoneale prin erodarea vaselor sanguine, sepsis, șoc, apariția sindromului de răspuns inflamator sistemic, cu insuficiență multiplă de organ.

Discuții

Când se obiectivează pe analizele de laborator o concentrație crescută de calciu seric sau concentrație redusă a fosfatului seric, modificări decelate în asociere cu simptomatologia clinică sau modificările specifice biochimice prezente în pancreatita acută, sunt necesare investigații suplimentare pentru a exclude patologii metabolice, precum un hiperparatiroidism, mai exact, dozarea valorii PTH. (Turchi, Flandreau, Forte, French, Ludwig, 1962)

O relație cauză-efect în asocierea hiperparatiroidismului cu pancreatita acută este controversată. (Prinz&Aranha, 1985) Există multiple studii ce descriu corelația dintre hiperparatiroidismul primar și incidența pancreatitei acute sau cronice. Opt din zece studii retrospective, ce includeau peste 50 pacienți diagnosticați cu hiperparatiroidism primar fiecare, au demonstrat că rata incidenței pancreatitei în rândul pacienților cu hiperparatiroidism primar a fost semnificativ mai mare decât cea raportată la pacienții fără această patologie. (Bai et al, 2012) Alte studii au raportat o incidență semnificativă a pancreatitei acute și cronice în asociere cu hipercalcemia din hiperparatiroidism, indiferent de etiologia acestuia, fie hiperparatiroidism primar (adenom paratiroidian), secundar, în cadrul bolii renale cronice sau terțiar (hiperplazie

paratiroidiană în cadrul unui hiperparatiroidism secundar de lungă durată). (Sitges-Serra, Alonso, De Lecea, Gores, Sutherland, 1988) Un alt studiu, desfășurat pe 684 de pacienți cu hiperparatiroidism primar, nu a evidențiat o corelație semnificativă între nivelurile crescute ale PTH și incidența pancreatitei acute. (Khoo et al, 2009)

Cu toate acestea, s-a demonstrat că tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului primar prin paratiroidectomie previne recurența diferitelor forme de pancreatită. De aceea, este important în practica clinică să investigăm cauzele unei pancreatite, mai ales în situații în care etiologia nu este evidentă, pentru a putea aplica terapia specifică. (Bai et al, 2012; Prinz&Aranha, 1985; Agarwal, George, Gupta, Mishra, 2003)

Concluzii:

În cazul unui pacient cu pancreatită acută, la prezentarea într-un serviciu medical, se impune tratamentul simptomatic, patogenetic, precum și cel etiologic. În unele cazuri, etiologia este evidentă, gândirea clinică și terapia inițiată bazându-se pe frecvența anumitor patologii în societate.

Particularitatea cazului prezentat este investigarea unei paciente cu simptomatologie clinică specifică pentru pancreatită acută, excluderea cauzelor frecvente ale pancreatitei (de exemplu, consumul de alcool, hipertrigliceridemia, litiaza coledociană) și decelarea la examenul imagistic a unui adenom paratiroidian, biologic evidențindu-se secreția crescută a parathormonului, cu consecința sa, creșterea nivelului seric al calciului.

Bibliografie

- [1] Agarwal A, George RK, Gupta SK, Mishra SK. *Pancreatitis in patients with primary hyperparathyroidism*. Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology, 2003; 22(6): 224-225.
- [2] Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI & Husain SZ. *The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2012; 46(8): 656-661.
- [3] Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L: *Pathophysiology of Acute*

- Pancreatitis*. Pancreatology, 2005; 5: 132-144.
- [4] Cope O, Culver PJ, Mixter CG Jr & Nardi GL *Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism*. Annals of surgery, 1957; 145(6); 857-863.
- [5] Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA, *Acute Pancreatitis in Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, Volume 94, Issue 6, 2115-2118.
- [6] Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S & Modi KD. *Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2013; 17(5): 799-805
- [7] Kumar A, Kumar PG, Pujahari AK & Sampath S. *Hypercalcemia Related Pancreatitis*. Medical journal, Armed Forces India, 2010; 66(4): 385-386.
- [8] Ma YB, Hu J & Duan YF. *Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: A case report*. World journal of clinical cases, 2019; 7(16): 2367-2373.
- [9] Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE, *Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol 106, Issue 11, 3113-3128
- [10] Prinz RA & Aranha GV. *The association of primary hyperparathyroidism and pancreatitis*. The American surgeon, 1985; 51(6): 325-329.
- [11] Sitges-Serra A, Alonso M, Lecea C De, Gores PF, Sutherland DER, *Pancreatitis and hyperparathyroidism*, British Journal of Surgery, 1988; 75(2): 158-160
- [12] Tun-Abraham ME, Obregón-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jiménez J, *Acute pancreatitis associated with hypercalcaemia*, Cirugía y Cirujanos (English Edition), 2015, Volume 83, Issue 3, 227-231
- [13] Turchi JJ, Flandreau RH, Forte AL, French GN, Ludwig GD. *Hyperparathyroidism and Pancreatitis*. JAMA. 1962; 180(10): 799-804.

Contribuția autorilor: Conceptualizare: LN, SP; colectarea datelor: SP, AC; analiza și interpretarea datelor: AC, SP, LN; scrierea și pregătirea textului original: SP, LN; editare și revizuire: SP, LN

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interese: autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.