



## PANCREATITE AGUDA POR HIPERTRIGLICERIDEMIA: RELATO DE CASO

Rafael Faversani de Araújo<sup>1</sup> Adrielle de Lima Munhoz<sup>1</sup>; Thiago Tiessi Susuki<sup>1</sup>; Tiago Tolentino Ronqui<sup>1</sup>; Ivan Murad<sup>2</sup>; Ualid Saleh Hatoum<sup>3</sup>

**RESUMO:** Pancreatite aguda provocada por hipertrigliceridemia é um achado incomum em pronto socorro, representando de 1,3 a 11 % dos casos de pancreatite. De acordo com a literatura, valores de triglicérides acima de 1000 mg/dl já podem induzir pancreatite. Inicialmente, o diagnóstico torna-se um desafio, seu atraso é mais frequente se a amilase encontra-se normal ou ligeiramente aumentada. A própria fisiopatologia exata, em que o nível de triglicérides afeta o pâncreas, não está muito bem elucidada. Apresentamos um caso mostrando uma paciente com esse diagnóstico desde a sua admissão até alta hospitalar em um Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM), no Estado do Paraná.

**PALAVRAS-CHAVE:** pancreatite, hipertrigliceridemia, doença aguda

### 1 INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda caracteriza-se por súbita dor em abdome superior intensa, muitas vezes que irradia-se para o dorso. Esta dor é tipicamente descrita como constante, lancinante, penetrante e pior quando o paciente está em decúbito dorsal. Os sintomas incluem náuseas e vômitos, temperatura elevada, taquicardia e hipóxia mais raramente. Exames laboratoriais geralmente refletem os níveis de lipase e amilase superiores a três vezes o limite superior da normalidade. Esta combinação clínica dos sintomas e achados laboratoriais é, em si, diagnóstico de pancreatite aguda (PA). A ultrassonografia e a tomografia computadorizada são frequentemente usadas na avaliação diagnóstica. (Tabela 1)

A etiologia da pancreatite aguda é muito variada (Quadro 1). No entanto, as principais causas incluem o consumo de álcool e colelitíase (8). A hipertrigliceridemia é um fator menos comum relacionado à pancreatite aguda. A sua prevalência está entre 1,3 e 11,0%, quando os níveis séricos atingirem mais de 1000 mg / dL. No entanto, a hipertrigliceridemia está associada com a pancreatite aguda em 12,0 a 39,0% de todos os casos. Relato de casos mostram outras causas menos comuns de pancreatite, incluindo metabólica, vascular, mecânica, infecciosas, e fatores idiopáticos.

Sinal/Sintoma	Incidência (%)
Dor abdominal	85-100
Irradiação para o dorso	50
Náusea/Vômito	54-92
Febre	12-80
Hipotensão arterial	1-60
Massa palpável	6-20
Icterícia	8-20

**Quadro 1** -Pancreatites alitiásicas: etiologia provável

**Fonte:** Adaptado de RANSON JHC. Acute Pancreatitis. Current practice of gastrointestinal and abdominal surgery 1994.

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Maringá, Maringá/PR



Pancreatite aguda é diagnosticada por, no mínimo, dois dos procedimentos a seguir: (1) amilase sérica elevada ou lipase maior do que três vezes o valor normal, (2) achados inflamatórios característicos em ultra-som ou tomografia computadorizada, e (3) sintomas clínicos clássicos.

Se a hipertrigliceridemia é a causa da pancreatite aguda, os níveis séricos são frequentemente superiores a 20 mmol / L. No entanto, níveis de 11,3 mmol / L já podem causar apancreatite aguda<sup>1</sup>. Nos pacientes com níveis de triglicérides menores que sofrem de pancreatite aguda, distúrbio genético-primário ou endócrino, como hipotireoidismo, devem ser investigados<sup>2</sup>

Álcool  
Causa metabólicas  
- Hipertrigliceridemia  
- S. de deficiência da apolipoproteína CII  
- Hipercalcemia  
- Insuficiência Renal  
- Pós-transplante renal  
- Estenose aguda da gravidez

**Quadro 1 -Pancreatites alitiásicas: etiologia provável**

Fármacos  
- Azatioprina, 6 mercaptopurina  
- Sulfonamidas  
- Diuréticos tiazídicos,  
furosemida  
- Estrogênios  
- Tetraciclina  
- Ácido valpróico  
- Pentamidina  
- Dideoxi - inosina  
- Outros, sem associação definitiva: acetaminofeno, nitrofurantoína metildopa, eritromicina, salicilatos, metronidazol, AINES, IECA, citarabina, L-asparaginase, cimetidina, ranitidina, esteróides, procainamida, outros

Cirurgias  
- Abdominais  
- Extra-abdominais

Colangiopancreatografia retrógrada, com ou sem esfinterotomia  
Manometria do esfíncter de Odi  
Aortografia trans-lombar  
Traumatismos acidentais  
Pancreatite aguda familiar

**Fonte:** Adaptado de RANSON JHC. Acute Pancreatitis. Current practice of gastrointestinal and abdominal surgery 1994

**3 MATERIAL E MÉTODOS**

Paciente GCS, 33a, no dia 19/05/2015 dá entrada no Pronto Atendimento do Hospital no período noturno, com queixa de dor abdominal de início súbito por volta das 10h daquele dia. Dor de forte intensidade, causando anorexia, náuseas e vômitos durante todo o dia. Sem alterações urinárias, relatando um episódio de diarreia escurecida no dia anterior, negando febre, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas ou internações prévias.



Antecedente gestacional de duas cesáreas, DUM no mesmo dia da admissão. Paciente alérgica a dipirona. Ao exame físico apresentava-se em REG, descorada ++/IV, desidratada ++/IV, afebril e eupneica. PA 146x94 mmHg, Sat O2 99%, HGT 117mg/dL. Balanço hídrico parcial + 666,3 ml. Semiologia cardíaca e pulmonar sem alterações significativas. Abdomen plano, desprezível, com peristaltese diminuída, timpânico, com dor difusa à palpação, com sinais de irritação peritoneal, mas sem massas palpáveis ou visceromegalias. Sinal de Blumberg negativo, assim como sinal do obturador. Sem edema de membros inferiores e com tempo de enchimento capilar satisfatório.

Paciente internada em sala de emergência, sendo solicitados exames laboratoriais, iniciado jejum com sonda nasogástrica (SNG) aberta, hidratação vigorosa e analgesia. Realizado ainda tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste endovenoso e via oral. Controle da diurese, glicemia e monitorização.

Grau TAC	Pontos	Necrose	Pontos
A - Pâncreas normal	0	Ausente	0
B - Aumento das dimensões pancreáticas	1	< 30%	2
C - Inflamação do pâncreas ou gordura peri-pancreática	2	30-50%	4
D - Coleção de fluido peri-pancreático única	3	> 50%	6
E - Duas ou mais coleções de fluido peri-pancreático, ou ar retro-pancreático	4		
<i>IGET = Pontos da TC + Pontos de necrose</i>			

**Quadro 2** -Índice de gravidade de estadiamento por TC (IGET)

**Fonte:** ADAPTADO de ROSA Isadora et al, PANCREATITE AGUDA Atualização e proposta de abordagem de protocolo de abordagem<sup>6</sup>

O resultado dos exames laboratoriais da admissão foi inconclusivo. Sendo recebido em 34 minutos após a coleta, evidenciando GASOMETRIA ARTERIAL, AMILASE, LIPASE, BILIRRUBINAS, UREIA, AST e ALT EXAMES PREJUDICADOS PELA INTENSA LIPEMIA DA AMOSTRA. Sendo, portanto, imediatamente entrado com o tratamento proposto em literatura fibratos, estatinas e insulino terapia

Resultado da TC de abdome bicontrastada demonstrava edema pancreático, líquido peripancreático retroperitoneal e periesplênico, além de derrame pleural à esquerda; ausência de cálculos em vesícula biliar ou dilatação de vias biliares intra ou extra hepáticas. Com laudo de pancreatite edematosa.

No segundo dia de internação (DI), paciente evoluiu com melhora parcial da dor, ao exame REG, hipocorada +/IV, hidratada, eupneica, afebril e anictérica. PA 130x88 mmHg Sat O2 99%. Continuando com prestaltese diminuída, dor difusa e sinal de peritonite difusa. Plasma ainda intensamente lipêmico, porém, com alguns exames laboratoriais mensuráveis. Gasometria arterial com pH 7,33; PCO2 28; PO2 102; HCO3 16,8; BE - 9,8; SatO2 97,6%. Hb 16,5; Htc 46%; Leuc 8440, neut 82%\*, bast 13%\*, seg 69%\*, eos 1%, linf 13%, plaq 230000. Na 138; K 3,9; Ca 3,45; Cl 105. TAP 13,2s; INR 1,00; kptt 26,4. Urina 1 apresentando como alteração proteína (+), corpos cetônicos (+++). BHCG negativo. Balanço hídrico +4223,1 mL. O tratamento foi mantido e solicitados novos exames laboratoriais.

Já no terceiro DI, paciente iniciou leve quadro de dispnéia com melhora quando em uso de catéter nasal, aumento da distensão abdominal e edema de MMII. Com exames laboratoriais (moderada lipemia) com piora de leucograma (leuc 11230, bast 11%), eletrólitos normais, creatinina 0,47mmol/L, ureia 30mg/dL, amilase 278U/L; lipase 1026 U/L; AST e ALT normais; colesterol total de 528 mg/dL; HDL 41mg/dL; LDL 98 mg/dL e triglicerídeos 3731 mg/dL; bilirrubinas normais; lipase 1026 U/L. Balanço hídrico + 3728,4 mL. Foi então aumentada analgesia, solicitado vaga de UTI e mais uma vez repetido exames laboratoriais e nova TC de abdome para controle evolutivo do quadro.



No 4o DI, paciente apresentou melhora laboratorial, com estabilidade clínica. Leucograma com leuc 8250, neut 85%\*, bast 14%\*, seg 64%\*, eos 0%, linf 17% Na 139; K 4,3; Ca 3,33; Cl 107. Creatinina 0,42; ureia 31; amilase 161U/L; lipase 519U/L coagulograma normal. Balanço hídrico parcial + 1549,2 mL. O laudo da TC de abdome bicontrastada demonstrou comparativamente um aumento de líquido peripancreático, líquido livre em cavidade abdominal, aumento da área pancreática (edema) com ausência de necrose, mas com grande barramento peripancreático. Por não possuir indicação cirúrgica no momento, optou-se por manter a indicação de cuidados intensivos em UTI. Como paciente estava cadastrada em central de leitos, acabou por ser transferida para outro serviço e perdeu o seguimento. Foi marcado ambulatorio de retorno, que ainda não aconteceu, para maior investigação da paciente em relação ao diagnóstico tanto etiológico quanto diferencial de hiperlipemias.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A hipertrigliceridemia é um fator menos comum relacionado à pancreatite aguda. A sua prevalência está entre 1,3 e 11,0%, quando os níveis séricos atingirem mais de 1000 mg / dL. No entanto, a hipertrigliceridemia está associada com a pancreatite aguda em 12,0 a 39,0% de todos os casos. O mecanismo exato pelo qual a hipertrigliceridemia (HTG) provoca pancreatite ainda permanece incerto. A teoria mais aceita diz que os triglicérides (TG) são hidrolisados a ácidos graxos por enzimas pancreáticas e o acúmulo destes torna-se extremamente tóxico tanto para as células acinares quanto para os capilares.

A apresentação clínica da PA secundária à HTG não difere da pancreatite por outras etiologias, sendo caracterizada por dor aguda e constante na região epigástrica e/ou quadrantes superior direito abdominal, irradiando para o dorso. A dor pode durar dias e estar associada a náuseas e vômitos.

De acordo com a literatura, a patogênese não está bem definida. No entanto, alguns mecanismos tentam explicar a lesão pancreática causada pela hipertrigliceridemia. Os quilomícrons são partículas de lipoproteínas ricas em triglicérides e acredita-se que eles são responsáveis pela inflamação do pâncreas. Geralmente estão presentes na circulação quando os níveis de triglicérides séricos excedem 10 mmol/L. Estas lipoproteínas podem provocar a obstrução dos capilares, prejudicando o fluxo circulatório, e provocar a isquemia da estrutura acinar, expondo as partículas ricas em triglicérides à lipase pancreática. Os ácidos graxos livres não esterificados, pró-inflamatórios, gerados a partir da degradação enzimática de quilomícrons e triglicérides podem lesar ainda mais os acinos pancreáticos. Consequentemente, o aumento da liberação dos mediadores inflamatórios séricos e radicais livres podem, em última análise, levar a um edema, necrose e inflamação do pâncreas<sup>3,8</sup>. Esta sequência hipotética de eventos foi comprovada por estudos que mostram que tanto os triglicérides quanto os ácidos graxos livres causam edema, hemorragia e elevação dos níveis de amilase<sup>8</sup>. Por outro lado, uma elevada concentração de ácidos graxos livres reduz o pH sérico e, esta diminuição do pH, pode ativar o tripsinogênio<sup>2</sup>. Os quilomícrons parecem também estar envolvidos na aglutinação cálcio-dependente da Proteína C Reativa (PCR), sugerindo uma embolia gordurosa não-traumática devido a altos níveis de PCR no plasma<sup>4</sup>.

Além dessas evidências, curiosamente, mutações no gene da lipase lipoprotéica (LPL) têm sido identificadas em pacientes com pancreatite induzida por hipertrigliceridemia<sup>6,1</sup>. Especificamente, mutações no gene da LPL estão sendo propostas como causa comum da quilomiconemiainduzida na gravidez.

Duas enzimas (amilase e lipase) são secretadas pelas células acinares durante a pancreatite e suas dosagens séricas são usadas para confirmar o diagnóstico. A amilase, geralmente, aumenta poucas horas após o início dos sintomas e normaliza-se em três a cinco dias. No entanto, os níveis de amilase sérico e urinário em pacientes com pancreatite secundária a HTG encontram-se baixos ou normais em até 50% dos pacientes. Acredita-se que o excesso de TG possa impossibilitar a medição da amilase ou que talvez exista um inibidor da enzima no plasma desses pacientes. Por outro lado, a lipase, além de não sofrer influência da HTG, mantém sua concentração elevada por mais tempo. Nas formas leves de pancreatite, os princípios do tratamento são os mesmos nas diferentes etiologias. A terapia é de suporte e inclui reposição hídrica, analgésicos, oxigenioterapia, antieméticos e suspensão da dieta oral. Para prevenir a recorrência de PA são necessários dieta rigorosa, hipograxa, com TG de cadeia média, redução de peso, uso contínuo de fibratos, que podem ser associados a outros medicamentos hipolipemiantes (estatinas, niacina, ácido nicotínico, suplementos de óleo de peixe) ou, ainda, plasmaférese. É consenso na literatura como droga de primeira escolha, para redução dos níveis de triglicérides, o uso de fibrato. Alternativas de tratamento, como o uso de insulina regular e heparina subcutânea, mostraram melhora no desempenho da lipase lipoprotéica (LPL). O uso de ômega 3 juntamente com drogas coadjuvantes é promissor em casos refratários. Nosso paciente foi submetido à reposição volêmica e medidas gerais para o tratamento da pancreatite, além de estatina, fibrato, insulina regular e NPH.

A classificação proposta por Fredrickson é baseada nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de colesterol e/ou triglicérides, não sendo considerado o HDL-C. A classificação de Fredrickson não é uma classificação etiológica de doença e não diferencia hiperlipidemias primárias de secundárias, mas tem sido útil para caracterização de anormalidades das lipoproteínas. Permite diferenciar quando a elevação de TG é procedente de fontes alimentares (TG contidos nos QM) ou de partículas ricas em TG de origem endógena (VLDL produzida pelo fígado - por exemplo, em indivíduos com alta ingestão de carboidratos). Entretanto, estabelecer o fenótipo das lipoproteínas plasmáticas, não substitui o diagnóstico da



etiologia da dislipidemia. De uma forma simplificada classificação de Fredrickson tem por base a separação eletroforética e/ou por ultracentrifugação das frações lipoprotéicas, distinguindo-se seistipos diferenciando-os foneticamente em relação ao aspecto do plasma ou soro, sendo, portanto fundamental para o seguimento adequado dos pacientes.

## 5 CONCLUSÃO

A rigor, diagnóstico de pancreatite aguda em pronto socorro é considerado cotidiano do cirurgião geral. Assim como classificações quanto a gravidade e a necessidade de tratamento adequado precocemente. O grande desafio torna-se fazer o diagnóstico diferencial das etiologias diversas quando não se tem histórico de doença biliar ou alcoolismo. Uma anamnese adequada no primeiro atendimento faz-se fundamental para direcionar o médico em um desfecho mais favorável ao paciente. Lançar mão de exames complementares, sendo laboratoriais ou de imagem é imprescindível, tendo sempre tido como limitador em centros menores.

A pancreatite desencadeada por hipertrigliceridemia ainda não tem a fisiopatologia bem estabelecida, mas o tratamento já é consenso e mais palpável, devendo ser preemptivo em pacientes com suspeita do diagnóstico. Atualmente tem-se utilizado a plasmaférese como modalidade terapêutica, embora estudos se apresentem na forma de relatos de caso e estudos de sessões clínicas. Nenhum estudo clínico randomizado foi desenvolvido para corroborar essa afirmativa até o momento<sup>9</sup>. Portanto, ainda tem-se muito para ser entendido dessa causa rara de pancreatite e estudos trabalhos futuros serão sempre bem vindos para enriquecer a possibilidade de diagnóstico precoce e tratamento adequado desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Bruin T, Tuzgol S, van Diermen DE, Hoogerbrugge-van der Linden N, Brunzell JD, Hayden MR, Kastelein JJ. Recurrent pancreatitis and chylomicronemia in an extended Dutch kindred is caused by a Gly154-->Ser substitution in lipo- protein lipase. *J Lipid Res* 1993; 34: 2109-211
- Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (44): 7197-202
- 3.Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-154
- Hulman G. Pathogenesis of non-traumatic fat embolism. *Lancet* 1988; 1: 1366-1367
- Okerberg K, Lee M. Spuriously normal amylase levels in a patient with acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12: 68-70.
- Rosa Isadora, et al, PANCREATITE AGUDA Atualização e proposta de abordagem de protocolo de abordagem: *Acta Méd Port* 2004; 17: 317-324
- Rouis M, Lohse P, Dugi KA, Lohse P, Beg OU, Ronan R, Talley GD, Brunzell JD, Santamarina-Fojo S. Homozygosity for two point mutations in the lipoprotein lipase (LPL) gene in a patient with familial LPL deficiency: LPL(Asp9-->Asn, Tyr262-->His). *J Lipid Res* 1996; 37: 651-661
- 8.Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977; 82: 60-67
9. Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavarua A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A community hospital's experience. *J Clin Apher.*
10. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003; 18: 181-5.