

Tuomas Teinonen, Raija Auvinen, Leena Kylänpää, Susanna Juteau ja Ritva Kauppinen-Mäkelin

Haimaperäinen pannikuliitti ja moniniveltulehdus

PPP-oireyhtymä (pancreatic panniculitis and polyarthritis syndrome) tarkoittaa haimasairauden aiheuttamaa oireyhtymää, johon liittyy ihon pannikuliittimuutoksia ja usein myös moniniveltulehdus. Oireyhtymän taustalla ajatellaan olevan runsaan haimaentsyymien pääsyn verenkiertoon ja edelleen kohde-kudoksiin tuhoa aiheuttamaan. Vatsa saattaa olla salakavalan oireeton.

Akuutti tai krooninen haimatulehdus ja haimasyöpä voivat aiheuttaa oireita myös vatsaontelon ulkopuolella. Harvinaisen kaikissa näissä sairauksissa mahdollinen komplikaatio on oireyhtymä, johon liittyvät ihon pannikuliitti ja usean nivelen tulehdus (PPP-oireyhtymä). Potilailla voi olla myös pelkkä ihon pannikuliitti ilman niveltulehduksia. Taustalla olevan haimasairauden krooninen luonne suosii niveltulehdusten kehittymistä (1).

PPP-oireyhtymän etiologiaa ei varmuudella tiedetä, mutta vahvimpana teoriana pidetään haimaentsyymien, erityisesti lipaasin mutta myös amylaasin ja trypsiinin, pääsyä verenkiertoon ja haitallista vaikutusta perifeerisissä kudoksissa (1). Ihonalainen rasvakudos vahingoittuu lipolyyttisten entsyymien vaikutuksesta ja nekrotisoituu, minkä seurauksena kehittyvät sekundaarinen tulehdus ja kliinisesti todettava pannikuliittioireisto. Myös luuytimen rasvakuoliota on todettu (2). Samanlaisen mekanismin on ajateltu aiheuttavan nivelärsytystä ja -tuhoa, ja tulehtuneiden nivelien nivelnesteestä onkin löydetty suurempia lipaasipitoisuuksia kuin seerumista (2). Toisaalta on epäselvää, miksi kyseistä oireyhtymää ei kehity valtaosalle potilaista, joiden seerumin lipaasipitoisuus on haimasairauden vuoksi suurentunut (2,3).

Oma potilas

Omatoiminen 65-vuotias ilman apuvälineitä liikkinut mies hakeutui päivystykseen oikean akillesjänteen ja vasemman kyynärpään seudussa sekä polvessa jo viikkoja tuntuneiden kipujen vuoksi. Oikealle jalalle varoaminen oli niin kivuliasta, että kesämökillä kävelykin oli jo vaikeutunut. Potilaalla oli aiemmin todettu tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia, kohonnut verenpaine, nivelrikko, tuki- ja liikuntaelinongelmia, kihti ja polyneuropatia. Kihtikohtauksia ei ollut esiintynyt vuosiin. Edeltävinä kuukausina potilas ei ollut matkustanut ulkomaille, eikä elämässä muutenkaan ollut tapahtunut mitään normaalista poikkeavaa. Vatsa oli usein löysällä, ja sen toiminta oli muutenkin ollut vaihtelevaa jo pitkään. Alkoholia potilas oli käyttänyt runsaasti vuosia, ja takana oli myös 50 askivuotta tupakointia.

Päivystyksessä heräsi epäily oikean jalan ruususta. Oikean akillesjänteen seudussa ja nilkassa oli turvotusta ja vasempaan polveen ja kyynärnivelen vaikutti kerääntyneen nestettä, mutta punoitusta tai kuumotusta ei havaittu eikä selvää kuumettakaan ollut esiintynyt. Potilaalle aloitettiin virilijelyjen ottamisen jälkeen kefuroksiimi, ja hän siirtyi vuodeosastolle jatkoselvityksiä ja hoitoa varten.

Nivelkivut levisivät ja kehittyi polyartriitin vaikutelma. Myös vasen nilkka ja akillesjänteen seutu sekä oikean lonkan sarvennoisen seutu kipeytyivät, ja vasemman pikkusormen keski- ja kärkiniveliin kehittyi niveltulehdukseen sopiva punoitus, turvotus, kuumotus ja aristus. Vatsakipu ja tai merkittävää vatsan palpaatioarkuutta ei ilmennyt. CRP-pitoisuus suureni arvoon 122 mg/l. Potilaalla oli myös kuumetta 37,5 °C:sta 38,2 °C:seen.

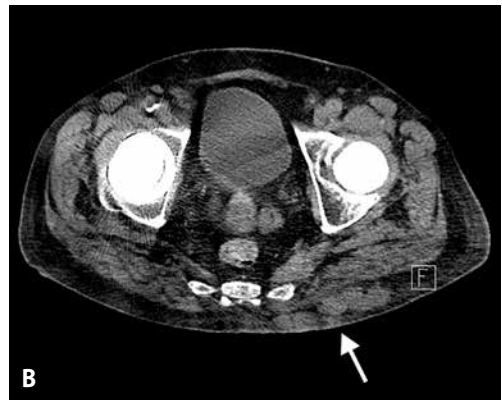


KUVA 1. Kivuliaita ihomuutoksia oikeassa sääressä.

Kefuroksiimista huolimatta oireet lisääntyivät edelleen. Uutena oireena oikean lonkan seutuun, oikeaan reiteen ja oikeaan sääreen kehittyi aristavia paukumia, jotka olivat ensin ihonvärisiä ja muuttuivat vähitellen sinertävänpunaisiksi ja kasvoivat usean senttimetrin kokoisiksi (**KUVA 1**). Muutokset herättivät ajatuksen kyhmyruususta, mutta tavanomaiselle kyhmyruusulle epätyypillisesti ihomuutokset levisivät myös alaselkään, pakaroiden seutuun ja vähäisemmin yläraajoihinkin.

Oireiden taustalta ei voitu tavanomaisin testein osoittaa infektiosairautta, kuten streptokokkitautia, jänisruttoa, tuberkuloosia, HI-virusta, Pogostan tautia tai Lymen borrelioosia. Myös yleistyneen kihdin, vaskuliitin tai sarkoidoosin mahdollisuutta pohdittiin, mutta turvonneesta nivelestä ei löytynyt kiteitä, seerumin angiotensiinikonvertaasientsyymi- ja lysosyymiarvot olivat viitealueella ja ANC-vasta-ainemääritykset olivat negatiiviset. Seerumin alfa₁-antitrypsiinipitoisuus oli suurentunut, mikä sulki pois alfa₁-antitrypsiinin puutoksen. Oireet eivät myöskään reagoineet suun kautta otettuun glukokortikoidihoitoon. Kuvantamistutkimuksissa eli vatsan TT:ssä, keuhkojen ohutleike-TT:ssä ja kolonoskopiassa ei ilmennyt sarkoidoosiin viittaavia löydöksiä tai syöpää. Sen sijaan vatsan TT:ssä havaittiin krooniseen haimatulehdukseen sopiva löydös ja ihonalaisen rasvan tiivistymiä alaselän ja pakaroiden alueella (**KUVA 2**).

Tilanne alkoi selvitä, kun ensisijaisesti ihohymfooman mahdollisuuden vuoksi otettiin kudoksenäytteet säären ihomuutoksista. Histologinen löydös oli lobulaarinen nekroottinen neutrofiilinen pannikuliitti, joka sopi esimerkiksi haimaperäiseen pannikuliittiin (**KUVA 3**). Tässä vaiheessa havaittiin, että plasman amylaasipitoisuus, nimenomaan sen haimaperäisen isoentsyymin (P-AmylP) pitoisuus, oli selvästi suurentunut. Plasman li-

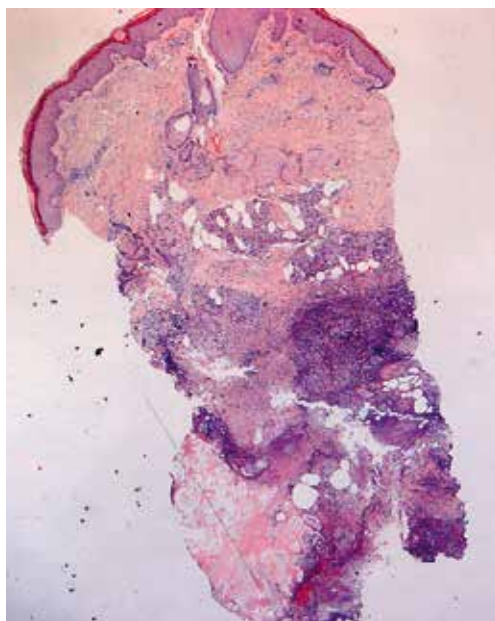


KUVA 2. A) Vatsan tietokonetomografiassa näkyi krooniseen haimatulehdukseen sopivia kalkkiumia haimassa (nuoli). B) Ihonalaisen rasvan tiivistymiä alaselän ja pakaroiden alueella (nuoli).

paasipitoisuuskin oli huomattavasti suurentunut. Vatsan TT:n ja jatkotutkimuksena tehdyn magneettikolangiografian perusteella heräsi epäily haimatiehyttä ahtauttavasta kalkkiumasta lähellä ison pohjukaissuolinstyn eli Vaterin papillin tasoa.

Potilaan oirekuva täsmäsi hyvin PPP-oireyhtymään. Perussyiksi epäiltiin kroonisen haimatulehduksen myötä syntynyttä haimatiehyttä ahtauttavaa kalkkiumaa, joka kirjallisuuden perusteellakin sopi aiheuttavaksi mekanismiksi (1).

Vatsa oli oireeton, joten suuresta haimaperäisen amylaasin pitoisuudesta huolimatta tavanomaista aiheetta endoskooppiselle retrogradiselle kolangiopankreatikografialle (ERCP) ei vatsakirurgien kannanoton mukaan ollut. Nivelulehdukset kuitenkin levisivät ja pahenivat niin, että käsiensäkin käyttö oli vaikeaa, ja potilas joutui liikkumaan pyörätuolilla. Kipuun ei enää auttanut kuin suurehko annos oksikodonia, joten päätettiin edetä ERCP:hen yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Toimenpiteen kokeellinen luonne ja riskit selitettiin potilaalle ennen päätöstä.



KUVA 3. Säären ihon biopsia, hematoksyliini-eosiinivärjäys, 20-kertainen suurennos. Ehyen epidermisen alla varsin säännöllistä dermaalista kudosta. Ihonalaisessa rasvakudoksessa nekroottinen neutrofiilivoittoinen lobulaarinen pannikuliitti.

ERCP:ssä tehtiin Vaterin papillin sfinkterotomia haimatiehyen suuntaan. Haimatiehyessä lähellä papillia havaittiin ahdas alue, jota laajentamaan asetettiin muovinen stentti. Jo muutaman päivän kuluessa potilaan oireet alkoivat rauhoittua: niveltulehdusoireet lievittyivät ja kipulääkitystä päästiin vähentämään. Ihon pannikuliittimuutokset alkoivat parantua. Plasman haimaperäisen amylaasin pitoisuus pieneni arvoon 31–64 U/l ja plasman lipaasipitoisuus täysin normaalksi (**TAULUKKO**). Potilas pääsi eroon pyörätuolista. Kuukauden kuluttua kotiutumisesta potilaalla esiintyi enää lieviä niveloireita, ja iho-oireetkin olivat enää lieviä ja rauhoittumassa.

Osastohoidon aikana potilaalle tehtiin myös käsien natiiviröntgenkuvaus nivelten tilanteen arvioimiseksi. Kuvissa todettiin yksittäisiä epätarkkarajaisia kirkastumia tai eroosioita vasemman käden ja sormien alueella sekä molemmin puolin kyynärluun distaalipäässä. Seurantakuvauksessa viiden kuukauden kuluttua muutokset eivät olleet edenneet.

Pohdinta

Haimaperäinen pannikuliitti mainittiin kirjallisuudessa ensimmäisen kerran jo vuonna 1883, mutta harvinaisuutensa vuoksi PPP-oire-

TAULUKKO. Laboratoriotuloksia sairaalahoidon aikana ennen ERCP:tä ja sen jälkeen.

Koe	Ennen	Jälkeen
Plasman CRP-pitoisuus (< 3 mg/l)	112	24
Plasman haimaperäisen amylaasin pitoisuus (10–65 U/l)	3 387	64
Plasman lipaasipitoisuus paastotilassa (< 50 U/l)	2 182	40

CRP-pitoisuus ja plasman haimaperäisen amylaasin pitoisuus ennen toimenpidettä annettu eri päivien keskiarvona.

yhtymästä on toistaiseksi raportoitu alle 50 tapausselostusta (3,5). Oireiden monimuotoisuuden ja oireyhtymän harvinaisuuden vuoksi diagnoosiin pääseminen voi viedä tavanomaista enemmän aikaa.

Oman potilaamme PPP-oireyhtymän taustalla oli tutkimuslöydösten perusteella krooninen haimatulehdus, jonka etiologia oli runsas alkoholinkäyttö. Krooninen haimatulehdus ei ollut aiemmin tullut esille. Vaihtelevasta vatsan toiminnasta huolimatta osastolla otettu ulosteen elastaasipitoisuus oli normaali, mikä sulki pois merkittävän haiman eksokriinisen vajaatoiminnan.

Potilaamme vatsa oli koko hoidon ajan kivuton ja aristamaton, mikä aluksi harhautti ajatukset pois haimasairaudesta. Haimaentsyymien käyttäytyminen sopi kivuttomasta vatsasta huolimatta kuitenkin akuuttiin haimatulehdukseen. Tavanomaista kivuttomampi haimatulehdus vaikuttaakin olevan tyypillinen PPP-oireyhtymän yhteydessä, sillä jopa kahdella kolmasosalla potilaista vatsaoireet puuttuvat kokonaan tai ovat vain lieviä (1). Ihobiopsia auttoi yhdistämään oman potilaamme oireilun PPP-oireyhtymään. Myös plasman amylaasipitoisuus on useimmiten suurentunut, mutta erityisesti plasman lipaasipitoisuus on herkkä mittari – se on suurentunut käytännössä kaikilla PPP-oireyhtymään sairastuneilla (2).

PPP-oireyhtymän ainoa tehokas hoito kohdistuu taustalla olevaan haimasairauteen, vaikka tilapäiseksi avuksi onkin joskus kokeiltu myös oktreetidia ja plasmaferesiä (3).

Glukokortikoidihoidon vaste on vaatimaton, kuten omalla potilaallammekin. Tulehduskipulääkkeistä tai immuunivastetta hillitsevistä lääkkeistäkään ei ole saatu merkittävää hyötyä (4). Omassa tapauksessamme ratkaiseva hoito oli kroonisen haimatulehduksen ahtauttaman haimatiehyn endoskooppinen dreneeraus ja stenttaus. Kroonisen haimatulehduksen hoidoksi potilasta kehoitettiin lopettamaan alkoholin käyttöä ja tupakointi.

TUOMAS TEINONEN, LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri

RAIJA AUVINEN, LL, sisätauteihin erikoistuva lääkäri

RITVA KAUPPINEN-MÄKELIN, dosentti, yllilääkäri

HYKS Sisätaudit ja kuntoutus, Jorvin sairaala

LEENA KYLÄNPÄÄ, dosentti, vatsaelinkirurgian

erikoislääkäri

HYKS Vatsakeskus

Kirurgian osasto, Clinicum, Helsingin yliopisto

SUSANNA JUTEAU, dosentti, ihotautilien ja patologian

erikoislääkäri

HUSLAB, patologian keskuslaboratorio

KIRJALLISUUTTA

1. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, ym. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:417–23.
2. Zundler S, Strobel D, Manger B, ym. Pancreatic panniculitis and polyarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:62.
3. Dong E, Attam R, Wu BU. Board review vignette: PPP syndrome: pancreatitis, panniculitis, polyarthritis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1215–6.
4. Ferri V, Ielbo B, Duran H, ym. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritis syndrome successfully treated with total pancreatectomy: case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2016;28:223–6.
5. Preiss JC, Faiss S, Loddenkemper C, ym. Pancreatic panniculitis in an 88-year-old man with neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2002;66:193–6.

Lopuksi

Harvinaisuudestaan huolimatta PPP-oireyhtymä kannattaa pitää mielessä, kun potilaalla esiintyy selittämättömiä pannikuliitiksi sopivia ihomuutoksia ja kivuliaita niveloireita. Plasman lipaasipitoisuus on tällöin hyvä tarkistaa mahdollisen taustalla olevan haimasairauden poissulkemiseksi. Vatsa voi haimasairaudesta huolimatta olla kivuton. ■

SIDONNAISUUDET

Tuomas Teinonen, Raija Auvinen, Susanna Juteau,

Ritva Kauppinen-Mäkelin: Ei sidonnoisuuksia

Marja-Leena Kylänpää: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Tillots, Boston, Cook, Olympus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Cook, Boston)

SUMMARY

Pancreatic panniculitis and polyarthritis syndrome

Pancreatic panniculitis and polyarthritis syndrome (PPP syndrome) encompasses a triad of an underlying pancreatic disease, panniculitis, and often also polyarthritis. The underlying cause is thought to be related to the release of pancreatic enzymes to circulation and further to target tissues, causing damage. The abdomen may be insidiously symptomless. Here we describe one case related to the topic.