

Zespół cyklicznych wymiotów. Część I

Snezana Sonje, MD, James L. Levenson, MD

Zespół cyklicznych wymiotów (cyclic vomiting syndrome, CVS) jest zaburzeniem potencjalnie prowadzącym do inwalidztwa, które dotyka osoby w każdym wieku. Po raz pierwszy został opisany u dzieci, ale coraz częściej jest stwierdzany u dorosłych. Częstość jego występowania u dorosłych jest nieznana, zaś patofizjologia pozostaje w sferze domysłów. CVS może się rozwijać u dorosłych jako zaburzenie pierwotne, następstwo chorób somatycznych lub skutek nadużywania kanabinoli. Leczenie jest objawowe, z wykorzystaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, tryptanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, benzodiazepin oraz leków przeciwwymiotnych. U części pacjentów CVS towarzyszy lęk lub depresja. Pierwsza część artykułu jest przeglądem informacji dotyczących CVS, jego historii, epidemiologii, objawów klinicznych u dorosłych i dzieci oraz kryteriów diagnostycznych zawartych w III kryteriach rzymskich. W części drugiej omówiony zostanie szczególnie wariant CVS (przewlekłe wymioty kanabinolowe), jak również psychiatryczne aspekty choroby, jej patofizjologia, diagnostyka różnicowa i zasady rozpoznawania, leczenie i rokowanie.

Wprowadzenie

W poprzednim stuleciu termin wymioty psychogenne lub nerwowe był używany przez gastroenterologów, a także psychiatrów jako rozpoznanie u pacjentów cierpiących na przewlekłe, nawracające wymioty o nieznanym podłożu. Czterdzieści lat temu Hill zauważył, że są czynniki będące „ogólnymi źródłami stresu i napięcia (...) u osób mających już inne predyspozycje do wymiotów”.¹ Trwają badania skupiające się na wyjaśnieniu roli stresu i ewentualnych predyspozycji w rozwoju CVS. Jako jednostkę kliniczną CSV najpierw rozpoznano u dzieci, a dopiero później u dorosłych. W 1993 roku Kathleen Adams, matka dziecka cierpiącego na to zaburzenie, założyła stowarzyszenie Cyclic Vomiting Syndrome Association, by wesprzeć rodziny dotknięte tą chorobą, a także poprawić świadomość lekarzy i pomóc zwiększyć liczbę badań naukowych.² W 2006 roku CVS u dorosłych został dodany do III kryteriów rzymskich zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego.³

CSV charakteryzuje się epizodami silnych nudności i wymiotów trwających kilkanaście dni, nawracających kilkanaście razy w ciągu roku. Między epizodami występują przerwy, podczas których nie ma objawów. Zespół, od czasu opisanego we francuskim piśmiennictwie⁴ w 1806 roku przez Heberdena i w angielskiej literaturze medycznej w 1882 roku przez Gee, był uważany głównie za jednostkę chorobową

występującą u dzieci. Okazało się jednak, że dorośli również mogą cierpieć na okresowe wymioty. Wskazanie na możliwość, że u danego pacjenta dziecięca forma zaburzenia jest w stanie przejść w dorosłą, wydawałoby się logiczne, ale nie zostało to jasno określone. Wydaje się raczej, że istnieje kilka różniących się od siebie ścieżek patofizjologicznych, które prowadzą do tego samego zespołu, aktywowanych jednak w różnym wieku.

Z CVS często współwystępuje lęk, napady paniki oraz depresja zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Dobrze znanymi objawami niepokoju emocjonalnego są nudności i wymioty, co oddają powszechnie znane wyrażenia, takie jak „robi mi się przez ciebie niedobrze” albo „przejadło mi się”.¹ Wymioty są naturalnym mechanizmem obronnym, pomagającym w usuwaniu spożytych toksyn – w zespole CVS nie jest jasne, dlaczego mechanizm ten staje się nadmiernie pobudzony i aktywny.⁵ Ostatnie badania wskazują na wiele różnych przyczyn, między innymi przewlekłe wymioty kanabinolowe, enzymopatie mitochondrialne, dysfunkcję osi podwzgórze-przysadka (CRH-ACTH), zmniejszenie ruchliwości jelita, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego oraz czynniki genetyczne. Częsty związek CVS z migreną wskazuje na możliwość wspólnej patofizjologii.

W sytuacji, kiedy dokładne, powtarzane wiele razy badania przewodu pokarmowego

nie pozwalają ustalić przyczyny CVS, sfrustrowani lekarze często stwierdzają, że „coś jest nie tak z głową pacjenta”. Właściwie mogą mieć rację, ale raczej na poziomie neuronów niż psychologicznym. Wiadomo jednak, że czynniki psychospołeczne mogą powodować wystąpienie CVS. Z doświadczenia klinicznego i piśmiennictwa wiadomo, że leczenie niepokoju, stanów lękowych, depresji lub migreny może przynieść dobre wyniki u pacjentów z CVS. Rzecz jasna, role czynników biologicznych i psychospołecznych nie wykluczają się nawzajem.

Epidemiologia

CVS dotyka wszystkich ras i grup etnicznych, 6-8 ale jest częstsze u osób rasy kaukaskiej. Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu zarówno u bardzo małych dzieci (6 miesięcy),⁶ jak i u osób w podeszłym wieku (73 lata).^{6,9} Powszechność występowania u dorosłych nie jest znana, natomiast u dzieci wynosi od 0,03% w Irlandii¹⁰ do 1,9% w Turcji. 11 Według obu powyższych badań CVS występuje częściej u dziewczynek (57:43 w Irlandii, 67:33 w Turcji), ale w innych badaniach nie zanotowano znacznych różnic pomiędzy płciami, jeśli chodzi o występowanie. Wiele cech CVS jest podobnych niezależnie od wieku pierwszego wystąpienia CVS u pacjenta.

Dr Levenson, professor, Departments of Psychiatry, Medicine, and Surgery, chair, Division of Consultation-Liaison Psychiatry, vice chair for clinical affairs, Department of Psychiatry, dr Sonje, fellow, Psychosomatic Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond.

Dr Levenson jest konsultantem firmy Eli Lilly. Dr Sonje nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Cechy kliniczne

CVS odznacza się czterema fazami.^{12,13} Faza prodromalna bądź preemetyczna zwykle trwa od kilku minut do wielu godzin. Objawami są nudności, ból brzucha, apatia, anoreksja i bladeść. Pacjent jest w stanie spożywać posiłki, nie wymiotując. Potem następuje faza emetyczna, przebiegająca od kilku godzin do wielu dni. Pacjenci skarżą się na silne nudności, nawracające wymioty (czasem powyżej 20 razy na godzinę), silne pragnienie, drażliwość, ból brzucha i wyczerpanie. W fazie zdrowienia, która może trwać od kilku minut do wielu dni, wymioty ustępują, zaś pacjentowi wraca apetyt, tolerancja jedzenia i dobre samopoczucie. Wreszcie, faza dobrostanu lub międzyepizodowa, utrzymująca się od kilku tygodni do wielu miesięcy, podczas której u pacjenta nie występują poważniejsze objawy.

CVS u dzieci

W 1882 roku Gee¹⁴ opisał zespół nawracających wymiotów, występujący u dzieci: „wydaje się, że wszystkie przypadki są tego samego typu. Charakteryzują się napadami wymiotów, które nawracają po przerwach o nieznanym czasie trwania. Podczas przerwy nie widać żadnych oznak choroby. Wymioty trwają kilka godzin lub kilka dni. Gdy są gwałtowne, pacjenci są bardzo wyczerpani (...) W niektórych przypadkach nawet najbardziej uważne obserwacje nie ujawniają czegokolwiek, co można by uznać za przyczynę.”¹⁴ W latach 30. XX wieku w piśmiennictwie ukazało się ponad 90 artykułów dotyczących cyklicznych wymiotów u dzieci. Opisywano przypadki śmiertelne, przeważnie spowodowane odwodnieniem.^{15,16} Od tego czasu zainteresowanie dziecięcym CVS nieco osłabło. Najnowsze badania wskazują, że u dzieci mediana wieku zapadnięcia na chorobę wynosi 5-7 lat, zaś diagnoza jest opóźniona o 2,7 roku.¹⁷ Częstość epizodów zawiera się w zakresie 1-70/rok, przeciętnie 12/rok.¹⁷ Wyróżniono dwa wzorce dziecięcego CVS – pierwszym jest forma intensywna, z największą częstością wymiotów wynoszącą średnio 12,6/godzinę przy średniej częstotliwości 1,9 epizodu/miesiąc. Przy mniej intensywnej, chronicznej formie wymioty występują najwyżej 1,5 raza/godzinę przy średniej częstotliwości 36,6 epizodu/miesiąc.¹⁸

Epizody występują najczęściej wcześniej rano (2-4 rano) lub po obudzeniu (6-8 rano). Po około 5 godzinach chory jest w stanie jeść. W 80% przypadków występuje ból brzucha. Może on być tak nasilony, że pacjentowi stawia się fałszywą diagnozę ostrego brzucha i dokonuje interwencji chirurgicznej. W 79% przypadków obecne są torsje, a 82% nudności.⁸ Nudności ustępują, kiedy dziecko zasypia, i epizod mija. Inne możliwe objawy to nadmierne ślinienie, niechęć do przełykania

pokarmu, nudności i wywoływanie wymiotów palcami (aby uśmierzyć ból).^{8,19}

Sugeruje się związek pomiędzy migreną a CVS, na co wskazują często współwystępujące objawy neurologiczne, jak bóle głowy, światłowstręt i zawroty głowy. Mniej niż 50% pacjentów z dziecięcym CVS cierpi na klasyczne bóle migrenowe.⁸ W 40 do 80% przypadków w rodzinie występowały przypadki migreny.^{7,16} Z tego powodu dziecięce CVS może być spokrewnione z migreną brzuszną, która sama w sobie jest niepewną jednostką chorobową.

Dzieci dotknięte CVS często opuszczają szkołę.⁸ Większość opublikowanych serii badań wskazuje, że zaburzenie trwa od 2,5 do 5,5 roku i przeważnie ustępuje w późnym dzieciństwie bądź wczesnej dorosłości,^{6,17} choć u części dzieci przedłuża się na dorosłość. U 33% dzieci po ustąpieniu wymiotów pojawiają się bóle migrenowe.⁷

W jednym z badań udało się w 80% zidentyfikować wyraźne czynniki wyzwalające dziecięcy CVS,¹⁷ jak chociażby stres spowodowany negatywnymi emocjami (np. klótnie rodziców) u 54% dzieci oraz pozytywnymi emocjami (jak wakacje czy urodziny) u 47%. Do innych odnotowanych czynników wyzwalających należały infekcje górnych dróg oddechowych (31%), zmęczenie (24%), zmiana diety (23%) i miesiączki (22%).⁸

W jednym z badań¹⁷ wykazano, że 75% dzieci z CVS postrzegano jako mające takie cechy charakteru, jak silna chęć współzawodnictwa, perfekcjonizm, silna wola, moralizatorstwo, dbanie o innych lub entuzjastyczna postawa. Rodzice opisują swoje dzieci dotknięte CVS jako szczęśliwe (68%), o zmiennym usposobieniu/nieśmiałe (21%), skłonne do niepokoju (9%) lub wrażliwe (3%).²⁰ Dzieci i nastolatki dotknięte CVS są w grupie podwyższonego ryzyka, jeśli chodzi o problemy emocjonalne i behawioralne. Najczęściej występuje niepokój. Potwierdzają to najnowsze dane,²¹ według których dzieci i nastolatki z tym zespołem cechują się zwiększonym ryzykiem internalizacji zaburzeń psychicznych, szczególnie zaburzeń lękowych. Większość badań nie rozróżnia jednak, czy najpierw pojawił się CVS, czy niepokój. Najprawdopodobniej, każde z tych zaburzeń przyczynia się w rezultacie do powstania drugiego.

CVS u dorosłych

Choć od dawna wiadomo, że dziecięce CVS może przedłużyć się na dorosłe życie, zespół ten może się rozwinąć także u dorosłych. Nie ma danych na temat rozpowszechnienia CVS u dorosłych. Wydaje się, że obie płcie w równym stopniu zapadają na CVS. Nieznana jest etiologia, brak także testów laboratoryjnych, obrazujących czy jakichkolwiek innych fizycznych metod, które mogłyby potwierdzić rozpoznanie. Dzięki III rzymskim kryteriom diagnostycznym i większej świadomości lekarzy dotyczącej CVS, znacznie zmniejszono opóźnienie prawidłowego rozpoznania. Kilkanaście lat temu sięgало ono około 8-12 lat, jednakże uległo zmniejszeniu.^{12,13}

Jakość życia jest znacząco pogorszona, zaburząc funkcjonowanie zawodowe i społeczne. Częste wizyty w ambulatorium są frustrujące. Pacjentom czasem przykleja się łatkę wyłudających leki, symulujących, celowo pozorujących chorobę. Zdarza się, że mylnie rozpoznaje się u nich bulimie lub anoreksję. Często poddawani są licznym, powtarzanym wiele razy testom (np. endoskopii) i zabiegom chirurgicznym (np. usunięcie wyrostka robaczkowego u 18%, usunięcie pęcherzyka żółciowego u 23%).²² W przypadku przyjęcia pacjenta do szpitala personel medyczny może stwierdzać, że jest drażliwy, nieprzyjaźnie nastawiony, małowówny (z powodu zwiększonego ślinienia się), występują u niego zachowania typu objadanie się/wymioty¹³ i skłonność do przebywania w zaciemnionym pokoju.

Leki przeciwwymiotne są w stanie złagodzić poważne nudności, jednak całkowitą ulgę może przynieść jedynie wywołanie głębokiego snu.^{8,11} Długość fazy zdrowienia może sięgać od kilku minut do 22 dni.¹³

Większość przypadków występuje u dorosłych w wieku 29-49 lat, u których zespół pojawia się w wieku 21-40 lat, przeciętnie 35 lat.^{13,22} Napady CVS u danego dorosłego przebiegają podobnie i często mają określone objawy fazy prodromalnej.^{9,13} Najbardziej typowymi objawami fazy prodromalnej są nudności, zwiększona potliwość, bóle w nadbrzuszu, zmęczenie i osłabienie.¹³ Czynniki wywołujące CVS to między innymi miesiączka, szkodliwy stres, przyjemne doświadczenia, zmęczenie i infekcje.^{12,13} U 50% kobiet z CVS miesiączki powo-

TABELA

Kryteria diagnostyczne CVS (Cyclic Vomiting Syndrome) wg III kryteriów rzymskich³

Co najmniej 3 miesiące następujących objawów, przy początku co najmniej 6 miesięcy wcześniej:

- Stereotypowe epizody wymiotów z ostrym początkiem, trwające krócej niż tydzień
- 3 lub więcej oddzielnych epizodów w poprzedzającym roku
- Brak nudności i wymiotów między epizodami

Kryteria wspierające: Przypadki migreny u pacjenta lub jego rodziny.

Sonje S, Levenson JL. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 6. 2009.

dują wystąpienie epizodu. Taka postać CVS jest określona jako miesięczkowy CVS.¹²

Ostre epizody zaczynają się w większości między północą a południem¹³ i są częstsze w lecie. Epizody trwają zazwyczaj 3-6 dni, z fazą gwałtownych wymiotów trwającą 1-2 dni.¹² Czas, jaki upływa od gwałtownych wymiotów do ponownego spożywania pokarmu, wynosi około 2 dni, przy czym jest nieco dłuższy u dorosłych niż u dzieci.¹² Przerwa między cyklami wynosi średnio około 3 miesięcy.¹³ Podczas ostrego epizodu częstość wymiotów wynosi 1-20 razy/godzinę (średnio 8,5 razy/godzinę).¹³ Podczas fazy wymiotów 58 do 87% pacjentów skarżyło się na bóle brzucha.^{9,12,13} U dorosłych poważne odwodnienie (niedociśnienie, suchość skóry i azotemia przednerkowa) jest rzadsze (33%) niż u dzieci (83%). Kolejnymi objawami mogą być biegunka, gorączka (38-39°C), leukocytoza i tachykardia z nadciśnieniem tętniczym. Każdy z nich występuje u około 20% pacjentów.^{12,13,23}

Część pacjentów cierpi na objawy przez większość czasu, z uporczywymi nudnościami i wymiotami utrzymującymi się przez 3 tygodnie, ponieważ epizody CVS zlewają się ze sobą.¹³ U jednej trzeciej osób w tej grupie objawy są tak długotrwałe, że uniemożliwiają naukę lub pracę.^{13,23} Wydaje się, że zlewanie epizodów występuje częściej u nieleczonych pacjentów. Może również być osobną jednostką chorobową.²³ U dorosłych występuje odmiana CVS, w której prawie nie ma wymiotów.²⁴

Bóle migrenowe opisuje się u 24 do 70% pacjentów, a występowanie przypadków migreny w rodzinie u około 50% (częściej od strony matki niż ojca).^{13,22}

Kryteria diagnostyczne

W 2006 roku międzynarodowy panel badaczy klinicznych ustalił kryteria diagnostyczne

CVS umieszczone w III kryteriach rzymskich (tabela).³

Podsumowanie

W pierwszej części tej pracy CVS zostało opisane jako potencjalnie utrudniające życie zaburzenie, które dotyka zarówno dzieci, jak i dorosłych. Częstość występowania i patofizjologia nie są znane. CVS może być zaburzeniem pierwotnym bądź wywołanym przez inną chorobę. Charakteryzuje się czterema fazami: prodromalną, emetyczną, wyzdrowienia i fazą dobrostanu/międzyepizodową. Bardzo często pacjenci lub członkowie ich rodzin cierpią bądź cierpieli na migrenę. Zespołowi często towarzyszy lęk, napady paniki i depresja. W drugiej części artykułu omówiony zostanie szczególnie wariant CVS (przewlekłe wymioty kanabinolowe), jak również psychiatryczne aspekty choroby, jej patofizjologia, diagnostyka różnicowa i zasady rozpoznawania, leczenie i rokowanie.

Piśmiennictwo

- Hill OW. Psychogenic vomiting. *Gut*. 1968; 9 (3): 348-352.
- Cyclic Vomiting Syndrome Association. Available at: www.cvsaaonline.org. Accessed April 28, 2009.
- Rome Foundation. Guidelines. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006; 15 (3): 307-312.
- Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102 (12): 2832-2840.
- Andrews PL. Cyclic vomiting syndrome: timing, targets, and treatment—a basic science perspective. *Dig Dis Sci*. 1999; 44 (8 suppl): 31S-38S.
- Hoyt CS, Stickler GB. A study of 44 children with the syndrome of recurrent (cyclic) vomiting. *Pediatrics*. 1960; 25: 775-780.
- Li BU. Cyclic vomiting syndrome: age-old syndrome and new insights. *Semin Pediatr Neurol*. 2001; 8 (1): 13-21.
- Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32 (3): 997-1019.
- Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (10): 2855-2860.
- Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (4): 991-995.
- Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (10): 896-898.
- Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, Clouse RE. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (3): 684-688.
- Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, Feldman EJ. Cyclic vomiting syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med*. 2005; 3: 20.
- Stein MT, Katz RM, Jellinek MS, Olness K. Cyclic vomiting. *J Dev Behav Pediatr*. 2001; 22 (2 suppl): S139-142.
- LeClair M. A case of fatal cyclic vomiting. *Can Med Assoc J*. 1956; 15: 74 (8): 641-642.
- Brown RJ. A fatal attack of cyclic vomiting. *Br Med J*. 1954; 30: 2 (4845): 1033.
- Fleisher DR, Matar M. The cyclic vomiting syndrome: a report of 71 cases and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17 (4): 361-369.
- Pfau BT, Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, McCullung HJ, Hayes JR. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics*. 1996; 97 (3): 364-368.
- Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: a paroxysmal disorder of brain-gut interaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25 (suppl 1): S13-S5.
- Abu-Arafah I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 21 (4): 454-458.
- Tarbell S, Li BU. Psychiatric symptoms in children and adolescents with cyclic vomiting syndrome and their parents. *Headache*. 2008; 48 (2): 259-266.
- Namin F, Patel J, Lin Z, Sarosiek I, Foran P, Esmacili P, McCallum R. Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19 (3): 196-202.
- Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20 (4): 269-284.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1466-1479.