

**Ewa Karakulska-Prystupiuk**

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Kwas masłowy w hamowaniu biegunek w przebiegu chemioterapii — opis przypadku

Butyric acid in inhibition of diarrhoea in course of chemotherapy — case report

**Adres do korespondencji:**

Lek. Ewa Karakulska-Prystupiuk  
 Katedra i Klinika Hematologii,  
 Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny  
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
 Tel.: +48 (22) 599 28 98  
 e-mail: emkp@poczta.onet.pl

**STRESZCZENIE**

Biegunki stanowią istotny problem wśród pacjentów leczonych z powodu nowotworów, zwłaszcza tych poddawanych chemioterapii. Mają poważny przebieg i mogą prowadzić do zagrażającego życiu odwodnienia oraz głębokich zaburzeń elektrolitowych. Wymagają szerokiego, specjalistycznego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z chłoniakiem anaplastycznym, u którego po zabiegu autoprzeszczepienia komórek krwiotwórczych wystąpiły uciążliwe, trudne do opanowania biegunki. Po wykorzystaniu standardowych schematów postępowania zdecydowano o wprowadzeniu do diety pacjenta preparatu kwasu masłowego. Kwas masłowy jest substancją endogenną, w warunkach fizjologicznych produkowaną w jelicie grubym i stanowi źródło energii dla komórek nabłonka jelitowego, przyspiesza ich regenerację oraz zwiększa wchłanianie wody z jelita. Pacjent otrzymał preparat zawierający sól kwasu masłowego w postaci chronionej specjalną matrycą, umożliwiającą dotarcie substancji czynnej do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. W ciągu kilku dni zaobserwowano subiektywną poprawę, zmniejszenie częstości biegunek i ustąpienie uciążliwych dolegliwości gastrycznych. Uwzględniając całą złożoność leczenia farmakologicznego i dietetycznego, wydaje się, że rola kwasu masłowego w hamowaniu biegunki w prezentowanym przypadku była znacząca.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia, chłoniak anaplastyczny, choroba trzewna, maślan sodu

**ABSTRACT**

Diarrhea is a crucial problem in cancer patients treated with chemotherapy. The disease can threaten patient's life, lead to the dehydration and the electrolytes disbalance. Patients need a complex, diagnostic and therapeutic treatment. Presented work describes anaplastic lymphoma case in which after autologous stem cell transplantation, a severe and difficult to control diarrhea was observed. After standard treatment failure, it was decided to introduce butyric acid to the patient's diet. Butyric acid is naturally produced in the colon, and instantly taken up by epithelial cells as energy source. Butyric acid accelerates the epithelial cells regeneration and water absorption in intestine. The patient received microencapsulated butyric acid which provided slow release of active substance in the lower part of the gastrointestinal tract. Few days after the onset of butyric acid supplementation considerable improvement was observed, such as the decreased number of watery stools. Despite the complex pharmacotherapy and nutritional intervention, it seems that in the presented case the role of butyric acid did play an important role in the diarrhea inhibition.

**Key words:** chemotherapy, anaplastic lymphoma, visceral disease, sodium butyrate

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2011, tom 7, nr 1, 40–42  
 Copyright © 2011 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 1: 40–42

## Wstęp

Biegunki są częstym i istotnym problemem wśród pacjentów leczonych z powodu nowotworów. Mogą być wynikiem bezpośredniego działania cytostatyków oraz objawem zakażeń przewodu pokarmowego, towarzyszących okresowi mielosupresji po chemioterapii. U chorych po zabiegach alloprzeszczenia komórek krwiotwórczych mogą także być objawem rozwijającej się choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD, *graft versus host disease*) [1]. Stosowane chemioterapeutyki są odpowiedzialne za pojawienie się biegunek u 11–30% leczonych pacjentów [2]. Dotychczas do końca nie poznano mechanizmów leżących u podstaw tego typu biegunek. Badania morfologiczne jako przyczynę wskazują wieloczynnikowy proces wywołany zaburzeniem równowagi między wchłanianiem i wydzielaniem w jelicie cienkim. Zaburzenia wywołane podawaniem chemioterapeutyków prowadzą do istotnych zmian w budowie jelita. Dochodzi do atrofii kosmków jelitowych, znacznych uszkodzeń błony śluzowej oraz przerwania jej integralności, co sprzyja przenikaniu bakterii przez ścianę jelita i rozwojowi zakażeń [3, 4].

Biegunki u tych chorych mają bardziej poważny przebieg niż u osób zdrowych i mogą prowadzić do zagrożającego życiu odwodnienia oraz głębokich zaburzeń elektrolitowych i dlatego wymagają szerokiego, specjalistycznego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego [5]. Obecnie w terapii przeciwnowotworowej stosuje się często skojarzenia leków cytostatycznych, które wywierając silniejszy wpływ na komórki nowotworowe, wywołują jednocześnie rozległe i trwałe uszkodzenia przewodu pokarmowego [6, 7]. Nawet najnowsze, najbardziej selektywne leki ostatnich generacji działające na komórki nowotworowe poprzez szlaki sygnałowe czy hamowanie angiogenezy nie są pozbawione podobnych działań niepożądanych [8].

Przyjęte w tych sytuacjach sposoby postępowania, takie jak stosowanie leków przeciwinfekcyjnych, inhibitorów pompy protonowej, nie zawsze są skuteczne i niezbędne jest poszukiwanie nowych możliwości. Poniżej przedstawiono opis przypadku biegunki odpornej na standardowe metody postępowania, w której powodzenie uzyskano, stosując preparat kwasu masłowego (mikrootoczkowany maślan sodu).

## Opis przypadku

Pacjenta w wieku 40 lat przyjęto do Kliniki Hematologii i Onkologii CSK w kwietniu 2009 roku z rozpoznaniem chłoniaka anaplastycznego [Alk (–), *anaplastic lymphoma kinase*] w stopniu zaawansowania (CS, *clinical stage*) IVB według klasyfikacji Ann-Arbor.

Diagnozę postawiono na podstawie wyniku badania histopatologicznego fragmentu usuniętego guza jelita

cienkiego w marcu 2009 roku na Oddziale Chirurgii CSK. Od kwietnia 2009 roku chory otrzymał 8 cykli CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), następnie 1 cykl wysokodawkowanego cyklofosfamidu służący mobilizacji komórek krwiotwórczych, 2 cykle ICE (ifosfamid, carboplatyna, etopozyd) i przeprowadzono u niego zabieg autoprzeszczenia po kondycjonowaniu według BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan). Po przeszczepieniu chory otrzymywał leki przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybiczne (acyklowir, penicylina fenoksymetylowa, sulfametoksazol plus trimetoprim, fluconazol). W okresie mielosupresji po chemioterapii pojawiła się biegunka, którą opanowano, stosując leczenie objawowe.

Podczas wizyty kontrolnej w czerwcu 2010 roku chory zgłosił ponownie biegunkę. Masa ciała pacjenta wynosiła wtedy 88,7 kg. Mimo zastosowanego leczenia objawowego, diety utrzymywały się liczne, luźne stolce. W lipcu 2010 roku chory trafił do izby przyjęć CSK z objawami odwodnienia. Wykonane badania mikrobiologiczne kału wykluczyły bakteryjne pochodzenie biegunki (toksyny A i B *Clostridium difficile* nieobecne), wykazały natomiast obecność infekcji grzybiczej *Candida albicans*. Podczas kolejnych wizyt w Klinice pacjent otrzymywał leki przeciwbiegunkowe i przeciwgrzybiczne (nifuroksazyd, itrakonazol, metronidazol, salotannal, probiotyki). Biegunka jednak nie ustąpiła. W toku diagnostyki wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych krezkowych i okołoaortalnych.

W różnicowaniu brano po uwagę nawrót choroby podstawowej i zakażenie przewodu pokarmowego. Kolejne badania mikrobiologiczne wykluczyły biegunkę bakteryjną, grzybiczą oraz zakażenie cytomegalowirusem. W badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę niedokrwistość normobarwliwa (Hb 10,6 g%) i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy. Wynik wykonanego 2-krotnie badania na obecność krwi utajonej w kale był negatywny. W trakcie kolejnej wizyty kontrolnej w Klinice stwierdzono utrzymywanie się biegunki oraz znaczną utratę masy ciała (12 kg w ciągu 2 miesięcy). Zdecydowano o włączeniu do diety pacjenta kwasu masłowego w dawce 300 mg na dobę (Debutir, Polfa Łódź S.A.).

Już po kilku dniach chory podawał znaczne złagodzenie dolegliwości i ustąpienie biegunki. Dodatkowo zgłaszał nasilone odczuwanie głodu i zwiększoną częstość spożywania posiłków. Jednocześnie chorego skierowano na dodatkowe badania do Kliniki Gastrologii CMKP w celu poszerzenia diagnostyki biegunek. Badanie USG jamy brzusznej wykazało poszerzenie światła jelita cienkiego i jego upośledzoną perystaltykę. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzono obecność nadżerek w dolnym odcinku przełyku oraz charakterystyczną dla choroby trzewnej mozaikowatą strukturę błony śluzowej dwunastnicy. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków dwunastnicy

odnotowano obraz mogący odpowiadać chorobie trzewnej (hiperplazja krypt, obfity naciek zapalny w blaszce właściwej). Metodą ELISA stwierdzono znacznie zwiększone stężenie przeciwciał anty-tGT IgA 92,70 RU/ml (zakres referencyjny: < 20 — wynik ujemny; ≥ 20 — wynik dodatni). Ostatecznie ustalono rozpoznanie choroby trzewnej i wdrożono typową terapię: dietę bezglutenową. Dodatkowo zalecono przyjmowanie inhibitora pompy protonowej (omeprazol 1 × 20 mg rano przez 2 tygodnie).

Podczas wizyty kontrolnej we wrześniu 2010 roku pacjent zgłaszał całkowite ustąpienie objawów klinicznych i utrzymywanie się wzmoczonego poczucia głodu. Stwierdzono przyrost masy ciała do 77,5 kg. Ostatnia kontrola w październiku 2010 roku potwierdziła dobrą kondycję fizyczną chorego oraz brak nawrotu dolegliwości i biegunek. Pacjent otrzymuje doustne preparaty żelaza (siarczan żelaza) i pozostaje pod kontrolą w ośrodku autorki niniejszej pracy.

## Omówienie

Przedstawiony przypadek wskazuje, że u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu diagnostyka biegunek bywa długotrwała i złożona. Przyczyny dolegliwości mogą być różnorodne, a czas ich poszukiwań jest okresem występowania nasilonych, uciążliwych dla pacjenta objawów klinicznych i narastających niedoborów masy ciała. Utrudnia to znacznie rekonwalescencję i pogarsza stan zarówno fizyczny, jak i psychiczny zmagającego się z ciężką chorobą pacjenta. Narzędzia, jakimi dysponują klinicyści, ograniczają się często do doraźnie działających leków przeciwbiegunkowych. Do najczęściej stosowanych należą: loperamid, analogi somatostatyny hamujące motorykę przewodu pokarmowego, leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, a czasem także steroidy. Dieta jest zwykle mocno ograniczona.

U omawianego pacjenta uzyskano ustąpienie biegunek po wprowadzeniu do diety kwasu masłowego — substancji, która w warunkach fizjologicznych jest naturalnie produkowana w jelicie i stanowi niezbędne źródło energii dla komórek nabłonka jelitowego oraz ma właściwości regeneracyjne, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne [9–12]. Pacjent otrzymywał preparat zawierający sól kwasu masłowego w postaci chronionej specjalną matrycą, zapewniającą uwolnienie odpowiednich ilości aktywnej substancji na całej długości jelita. Już po kilku dniach chory zgłosił subiektywną poprawę, zmniejszenie częstości biegunek, a także nasilenie odczuwania głodu, związane najprawdopodobniej z przyspieszoną regeneracją uszkodzonej śluzówki jelita i ustąpieniem uciążliwych dolegliwości gastrycznych. Jednocześnie jednak zdiagnozowano chorobę trzewną i w ciągu dwóch tygodni wdrożono jej leczenie.

Trudno zatem jednoznacznie ocenić, na ile pozytywny efekt kliniczny był wynikiem suplementacji diety

solą kwasu masłowego, a na ile wdrożenia celowanego postępowania w postaci diety bezglutenowej. Najprawdopodobniej znaczenie miały oba czynniki jednocześnie. Wynik niniejszej obserwacji wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach i szerszej praktyki klinicznej. Wydaje się jednak, że w opiece nad chorymi w trakcie chemioterapii warto wziąć pod uwagę suplementowanie diety preparatami zawierającymi chronione sole kwasu masłowego. Być może pozwoli to na zmniejszenie nasilenia dolegliwości gastrycznych i częstości biegunek u leczonych pacjentów niezależnie od ich przyczyny.

## Podsumowanie

Terapia przeciwnowotworowa wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, dlatego już na etapie jej planowania należy rozważyć podjęcie działań, których celem jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunek oraz poprawa kondycji fizycznej i psychicznej pacjenta. Wydaje się, że suplementowanie diety solą kwasu masłowego, ze względu na duże bezpieczeństwo preparatu oraz brak interakcji z chemioterapeutykami, może skutecznie w tym pomóc, działając ochronnie na błonę śluzową jelit, przyspieszając jej regenerację, odżywiając komórki nabłonka i zwiększając wchłanianie wody. Dotychczas brakuje jednak danych o roli kwasu masłowego w profilaktyce biegunek indukowanych terapią przeciwnowotworową.

## Piśmiennictwo

- Kornblau S., Benson A.B., Catalano R. i wsp. Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 118–129.
- Saltz L., Cox J., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J.* 2000; 343: 905–914.
- Cascinu S. Drug therapy in diarrheal diseases in oncology/hematology patients. *Crit. Rev. Onc.* 1995; 18: 37–50.
- Viele C.S. Overview of chemotherapy-induced diarrhea. *Sem. Oncol. Nurs.* 2003; 19: 2–5.
- Cherny N.I. Evaluation and Management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with Advanced Cancer: A Review. *J. Pain Symptom Manage.* 2008; 36: 413–423.
- Harris B.E., Carpenter J.T., Diasio R.B. Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* 1991; 68: 499–501.
- Houyau P., Gay C., Chatelut E., Canal P., Roché H., Milano G. Severe fluorouracil toxicity in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1602–1603.
- de Bono J.S., Rowinsky E.K. Therapeutics targeting signal transduction for patients with colorectal carcinoma. *Br. Med. Bull.* 2002; 64: 227–254.
- Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V., Ducatelle R., Zabielski R., Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23: 366–384.
- Kotunia A., Pietrzak P., Guilloteau P., Zabielski R. Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym. *Przegl. Gastroenterol.* 2010; 5: 117–122.
- Banasiewicz T., Borycka-Kiciak K., Dobrowolska-Zachwieja A. i wsp. Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Przegl. Gastroenterol.* 2010a; 5: 329–334.
- Banasiewicz T., Borycka-Kiciak K., Kiciak A. i wsp. Kwas masłowy w zapaleniach jelit. *Przegl. Gastroenterol.* 2010b; 5: 251–257.