

Akutni pankreatitis pri otroku

Acute childhood pancreatitis

Rok Orel

Služba za gastroenterologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 21. 2. 2008, sprejeto 5. 4. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 33–7

Ključne besede: akutni pankreatitis, otroci

Key words: acute pancreatitis, children

Izvleček

Akutni pankreatitis je pri otrocih redek. Najpogostejši vzroki za njegov nastanek so sistemske bolezni, poškodbe trebuha, strukturne nepravilnosti trebušne slinavke, njenih izvodil in žolčnih vodov, virusne okužbe in jemanje nekaterih zdravil.

V klinični sliki prevladujejo bolečine v trebuhu, ki lahko izzarevajo v hrbet, slabost, bruhanje, lahko tudi sistemska prizadetost. V začetni fazi bolezni otroka ogroža sindrom zvečane prepustnosti žilja z izgubo tekočin, hipovolemični šok in sindrom dihalne stiske odraslih (*adult respiratory distress syndrome, ARDS*), v kasnejši pa nekroza trebušne slinavke. Akutni pankreatitis diagnosticiramo po klinični sliki, zvišanih serumskih koncentracijah pankreatičnih encimov in s pomočjo slikovne diagnostike. Zdravljenje je večinoma konservativno: nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov, »počitek«
trebušne slinavke ob parenteralni ali enteralni prehrani po nazojejunalni sondi, protibolečinsko zdravljenje, ukrepanje proti zapletom. Kirurško zdravljenje je omejeno na nekrektomijo okuženega in odmrlega žleznega tkiva ter na holecistektomijo, če je pankreatitis posledica žolčnih kamnov.

Abstract

Acute pancreatitis is a rare condition in childhood. The most frequent etiologic factors are systemic disease, abdominal trauma, structural anomalies of the pancreas and pancreaticobiliary tract, viral infections, or drugs.

Upper abdominal pain, possibly radiating into the back, is its most typical clinical manifestation, followed by nausea and vomiting; prostration can be seen as well. Vascular leakage syndrome with hypovolemic shock and adult respiratory distress syndrome (ARDS) in the early phase, and pancreatic necrosis later in the course of the disease are the most dangerous complications.

Diagnosis is based on the clinical picture, elevated serum pancreatic enzyme concentrations, and diagnostic imaging. Therapy is based on fluid and electrolyte loss supplementation, »rest«
of the pancreas with parenteral or enteral nutrition via nazojejunal tube, and analgesics. The role of surgery is limited to necrectomy of the infected pancreatic tissue, and to holecystectomy, if gallstones are the cause of pancreatitis.

UVOD

Pri otrocih je akutni pankreatitis redka bolezen. Poročajo, da njena incidenca narašča, vendar verjetno predvsem zaradi boljše diagnostike v zadnjih letih (1–4). Otroci z akutnim pankreatitisom imajo razmeroma dobro prognozo, saj je smrtnost manj kot 2-odstotna, in to večinoma v primerih, ko je pankreatitis del multisistemske prizadetosti v sklopu hudih sistemskih bolezni (2).

VZROKI

Pri odraslih so glavni vzroki akutnega pankreatitisa čezmerno uživanje alkohola, žolčni kamni, hipertrigliceridemija, hiperkalcemija in jemanje nekaterih zdravil, pri otrocih pa sistemske bolezni, poškodbe trebuha, anatomske strukturne nepravilnosti, virusne okužbe in jemanje nekaterih zdravil (tabela) (5, 6).

Kar 20 % akutnih pankreatitisov pri otrocih poteka v sklopu hudih sistemskih bolezni, ki povzročajo multiorgansko prizadetost. Ko so taki otroci sprejeti

Tabela: Vzroki akutnega pankreatitisa pri otrocih

Vzrok	Odstotni delež [%]
Sistemske bolezni (npr. HUS)	20,8
Žolčni kamni	3,1
Strukturne nepravilnosti	10,6
Okužbe	7,7
Zdravila	10,2
Poškodba	18,6
Holedohopankreatikografija	1,2
Družinski	2,4
Cistična fibroza	0,6
Hiperkalcemija	0,9
Hipertrigliceridemija	0,8
Diabetična ketoacidoza	0,9
Drugi vzroki	2,4
Neznano (idiopatski pankreatitis)	22,2

Legenda: HUS = hemolitično uremični sindrom.
Povzeto po Whitcomb in Lowe (5)

na oddelke intenzivne terapije, je akutnih pankreatitis verjetno večkrat spregledan (7). Najpogostejša sistemska bolezen, ki jo spremlja pankreatitis, je hemolitično uremični sindrom (8). Vsi mehanizmi nastanka pankreatitisa v teh primerih še niso znani, a že sama uremija je eden od vzrokov (9).

Skoraj petina primerov akutnega pankreatitisa pri otrocih je posledica trebušne poškodbe, najpogosteje zaradi nezgod v prometu (najpogostejši mehanizem je udarec kolesnega krmila v trebuh), v športu in zaradi nasilja med vrstniki (3). Pri poškodbah je treba pomisliti tudi na morebitno pretrganje pankreatičnega voda, pri katerem je nujna operacija. Tudi endoskopska retrogradna holedohopankreatografija (ERCP) lahko sproži pankreatitis. Prav zato v zadnjem času diagnostiko z ERCP pri otrocih nadomeščajo z računalniško tomografijo z veliko ločljivostjo in z magnetnoresonančno holedohopankreatografijo (MRCP). Vendar pa ERCP ostaja pomemben, ker omogoča tudi terapevtske intervencije.

Strukturne anomalije trebušne slinavke, njenih izvodil in žolčevodov (npr. *pancreas divisum*, cista skupnega žolčevoda, holedohokela) so pomemben nevarnostni dejavnik akutnega pankreatitisa (10). Vzrok za *pancreas divisum* je izostanek združitve pankreatičnih vodov v embriogenezi, zaradi česar izločki dorzalnega, večjega dela žleze iztekajo v dvanajstnik po manjšem akcesornem Santorinijevem vodu, ki ima lastno papilo. Ta strukturna posebnost lahko ovira iztekanje soka trebušne slinavke, kar lahko povzroči akutni ali kronični pankreatitis (11). Sindrom skupnega kanala pankreatičnega in žolčnega voda je strukturna nepravilnost, pri kateri se oba voda združita daleč pred odprtjem v dvanajstnik in zato njune povezave ne štiti sfinkter v steni, tako da žolč lahko zateka v pankreatični vod, pankreatični sok pa v žolčevod. Posledica je lahko pankreatitis ali nastanek ciste skupnega žolčevoda (12).

Med okužbami, ki povzročajo akutni pankreatitis, prevladujejo virusne. Najpogostejši posamezni povzročitelj je virus mumpsa, vendar pankreatitis lahko nastane tudi med okužbami z entervirusi, Epstein-Barrovim virusom, virusom hepatitisa A, citomegalovirusom,

virusom rdečk, coxsackievirusi, virusom noric, virusom ošpic in virusi gripe (13, 14). Bakterijske okužbe redko povzročijo vnetje trebušne slinavke, paraziti, ki zamašijo izvodila, npr. *Ascaris lumbricoides*, pa so pomemben vzročni dejavnik v deželah v razvoju in v tropih (15, 16). Pri bolnikih, okuženih s HIV, je lahko pankreatitis posledica oportunističnih infekcij s citomegalovirusom, *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii* ali *Cryptosporidium parvum* (17).

Akutni pankreatitis lahko sprožijo tudi nekatera zdravila (acetaminofen, L-asparaginaza, azatioprin/6-merkaptopurin, kokain, kortikosteroidi, etakrinska kislina, fosfonitoin, furosemid, makrodantin, metronidazol, pentamidin, fenitoin, sulfonamidi, tetraciklin, tiazidni diuretiki, valproat) (18), najpogosteje valproat oziroma sočasno jemanje več antiepileptičnih zdravil (18–21).

Družinski pankreatitis ima več dednih oblik (22). Najpogostejši genetski vzrok so mutacije gena za CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), ki povzroči sliko t.i. atipične cistične fibroze, gena za PRSS1 (kationski tripsinogen) in gena SPINK1 (*serine protease inhibitor, Kazal type 1*) (23). Znan je dedni pankreatitis zaradi mutacij gena za kationski tripsinogen (24). Mutirani tripsinogen je bolj odporen na hidrolizo, predvsem pa ima večjo sposobnost avtokatalitične konverzije v aktivni tripsin. Značilno za družinske oz. dedne oblike pankreatitisa je, da potekajo večinoma s klinično sliko vedno znova vzplamtevajočega akutnega pankreatitisa, ki preide v kronični pankreatitis, dostikrat s posledično pankreatično insuficienco.

Presnovni vzroki pankreatitisa pri otrocih niso pogosti. Poleg hiperkalcemije, hipertrigliceridemije in diabetične ketoacidoze lahko pankreatitis povzroči cela vrsta vrojenih motenj presnove (25):

- hiperlipidemija
 - dedno pomanjkanje lipoproteinske lipaze
 - pomanjkanje apolipoproteina C-II
 - družinska hipertrigliceridemija in hilomikronemija
- glikogenoze
- bolezen z vonjem urina po javorjevem sirupu (acidurija razvejano-verižnih organskih kislin)

- homocistinurija zaradi pomanjkanja cistation b-sintaze
- pomanjkanje 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim-A-liaze
- akutna intermitentna porfirija
- pomanjkanje piruvatne kinaze
- cistinurija
- lizinurična proteinska intoleranca in druge kationske aminacidurije.

Pri otroku, ki ima ponavljajoče se pankreatitise, ki so sicer redki, je treba pomisliti na presnovni vzrok. Z boljšimi diagnostičnimi možnostmi, ki obsegajo številne biokemične in genetske preiskave, se manjša delež etiološko neopredeljenih (idiopatskih) akutnih pankreatitisov.

KLINIČNA SLIKA

V klinični sliki običajno prevladuje bolečina v zgornjem delu trebuha, ki lahko izžareva v hrbet. Pogosta sta slabost in bruhanje. Včasih je zvišana tudi telesna temperatura, zaznati je mogoče tahikardijo, hipotenzijo, zlatenico. Hranjenje zveča jakost simptomov. Trebuh je večinoma občutljiv na otip, redkeje je tipna bolezenska masa. Pri hudem pankreatitisu se lahko pojavita paralitični ileus in ascites.

Akutni pankreatitis lahko ogrozi življenje, v zgodnji fazi s srčnožilno ali dihalno odpovedjo. Prva je posledica zvečane prepustnosti žilja, izgube tekočine in dehidracije zaradi bruhanja in nezmožnosti pitja, druga pa posledica iztekanja tekočine v alveolarne prostore pljuč in vnetja. Kasneje je bolnikovo življenje lahko ogroženo zaradi obsežnih nekroz trebušne slinavke, ki se lahko okužijo, in multiorganske odpovedi. Nekrozo trebušne slinavke povzroči več dejavnikov. Mediatorji vnetja okvarijo mikrocirkulacijo s poškodovanjem žilne stene in zvečanjem njene prepustnosti, nastajajo trombusi in krvavitve, posledično pa nekroza, ki zajame žlezno in tkivo okolnih organov. Pri otrocih se pojavi v manj kot 1 % primerov akutnega pankreatitisa (2, 3).

Glede na potek je pankreatitis ali blag – omejen na intersticijski edem in nekrozo peripankreatičnega

maščevja – ali hud; za slednjega so značilni lokalni in sistemski zapleti. Resnost bolezni je mogoče objektivneje vrednotiti po merilih, opredeljenih z različnimi lestvicami, npr. Ransonovo (26), glasgowsko (27) ali lestvico APACHE II (28). Ker so te lestvice primernejše za odrasle, so za pediatrični pankreatitis napravili prirejeno lestvico (4), ki obravnava sedem prognostičnih dejavnikov: otrokovo starost (< 7 let), telesno maso (< 23 kg), koncentracijo levkocitov ob sprejemu (> $18,5 \times 10^9/l$), koncentracijo laktatne dehidrogenaze (> 2000 IU/l), izgubo tekočine v 48 urah (> 75 ml/kg/48 ur) in porast koncentracije sečnine v 48 urah (> 5 mg/dl). Vsak izpolnjeni pogoj pomeni eno točko. Raziskava je pokazala, da je bila smrtnost v skupini bolnikov s seštevkom 0–2 1,4-odstotna, v skupini s 5–7 točkami pa kar 10-odstotna (2).

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Diagnoza akutnega pankreatitisa temelji na klinični sliki nenadnega pojava trebušne bolečine in hkratnem porastu koncentracije pankreatičnih encimov amilaze in/ali lipaze v serumu na vsaj trikratno zgornjo normalno vrednost (2). Včasih je postavitve diagnoze težavna, saj je znano, da sta koncentraciji obeh encimov lahko v mejah normale tudi ob jasnih kliničnih in radioloških znakih akutnega pankreatitisa (5). Poleg tega pa sta koncentraciji amilaze in lipaze zvišani tudi zaradi drugih vzrokov in nista zanesljiv kazalec pankreatitisa. Tudi koncentracije drugih produktov trebušne slinavke, kot so fosfolipaza A2, tripsin, tripsinogen aktivirajoči peptid in elastaza, so pri akutnem pankreatitisu večinoma zvišane, a se ne uporabljajo v rutinski diagnostiki.

Zvišane koncentracije transaminaz in bilirubina nakazujejo možnost, da so v patogenezo vpleteni tudi biliarni trakt, bolezen ali nepravilnost žolčnika in/ali žolčevodov.

Slikovne preiskave, kot sta ultrazvočni ali računalniškotomografski pregled trebuha, ponavadi lahko potrdijo pankreatitis, ocenijo resnost bolezni, omogočijo prepoznavo zapletov (npr. psevdocisto), včasih pa

pomagajo tudi najti vzrok bolezni same (npr. žolčne kamne). S ponavljanjem slikovnih preiskav je mogoče slediti razvoju bolezni. Sistem pankreatičnih vodov se da prikazati z neinvazivnimi slikovnimi preiskavami, npr. z MRCP (29). Zavedati se je treba, da so prirojene nepravilnosti pankreatičnih vodov (npr. *pancreas divisum*) lahko vzrok akutnega pankreatitisa. ERCP je primeren le pri bolnikih s ponavljajočimi se ali daljšimi epizodami akutnega pankreatitisa, kjer je utemeljen sum na strukturne nepravilnosti ali pretrganje pankreatičnih vodov, in pri pankreatitisu zaradi vkleščenih žolčnih kamnov (30).

Zdravljenje otroka z akutnim pankreatitisom temelji na protibolečinski terapiji, intravenskem nadomeščanju izgubljene tekočine, na "počitku" trebušne slinavke in natančnem nadzoru poteka bolezni.

Tekočinsko zdravljenje že v zgodnji fazi bolezni je ključno za zmanjšanje škode, ki nastane zaradi izgub tekočine in sindroma puščanja kapilar ter dehidracije zaradi bruhanja. Dokazano je, da zgodnje nadomeščanje tekočin zmanjša tako možnost srčnožilne odpovedi kot tudi nastanka pankreatične nekroze. Razen pri zelo blagih oblikah akutnega pankreatitisa je treba trebušni slinavki zagotoviti "počitek" s parenteralnim ali enteralnim hranjenjem. Raziskave pri odraslih so pokazale, da je bilo pri bolnikih, ki so jih že zgodaj v teku bolezni hranili enteralno po nazojunalni sondi, celo manj zapletov kot pri bolnikih, ki so dobivali parenteralno prehransko mešanico (31). Za protibolečinsko zdravljenje priporočajo meperidin 1–2 mg/kg intramuskularno ali intravensko (13). Kadar nastane obsežna nekroza pankreasa, je indicirano tudi antibiotično zdravljenje (5).

Kirurško zdravljenje je omejeno na nekrektomijo inficiranih pankreatičnih delov in na holecistektomijo, če je pankreatitis posledica žolčnih kamnov. Okuženost nekrotičnega tkiva je mogoče dokazati z bakteriološko analizo tankoigelnega bioptičnega vzorca ali pa aspirata. Svetujejo, da se z operacijo počaka vsaj dva tedna, da se nekrotično pankreatično in peripankreatično tkivo demarkira od zdrave okolice (32).

Literatura

1. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1313–6.
2. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1726–31.
3. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591–5.
4. Lopez MJ. The changing incidence of the acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002; 140: 622–4.
5. Whitcomb DC, Lowe ME. Pancreatitis: Acute and chronic. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. BC Decker: Ontario, 2004: 1584–97.
6. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, Sanchez-Corona J, Villa-Gomez A, Macias-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: Etiological factors. *Acta Pediatr* 2007; 96: 534–7.
7. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patients. *J Intensive Care Med* 2001; 12: 47–52.
8. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152: 106–10.
9. Pitchoumoni CS, Arguello P, Agarwal N, Yoo J. Acute pancreatitis in chronic renal failure. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2477–82.
10. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Mtsukawa M. Pancreatitis associated with congenital abnormalities of the pancreaticobiliary system. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 223–9.
11. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as a cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21: 105–14.
12. Jan DM. The pancreas: Congenital anomalies. In: Walker WA, editor. *Pediatric gastrointestinal disease*. Fourth edition. BC Decker, Ontario, 2004: 156–70
13. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 125–56.
14. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198–210.
15. Das S. Pancreatitis in children associated with round worms. *Indian Pediatr* 1977; 14: 81–3.
16. Coelho da Rocha RF, Chapcha P, Aun F. Abdominal complications of ascariasis in children. *Probl Gen Surg* 2001; 18: 92–9.
17. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2044–8.
18. Trivedi CD, Pitchoumoni CS. Drug-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 709–16.
19. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813–20.
20. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from valproic acid: Case series and review. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 145–8.
21. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39–48.
22. Whitcomb DC. Hereditary diseases of pancreas. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Dwyang C, Powell DW, editors. *Textbook of gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins; 2002: 2147–63.
23. Tzetzis M, Kaqliakatsos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, Doudounakis S, Tsezou A, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet* 2007; 71: 451–7.
24. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141–5.
25. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Koch HG, Lerch MM. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatol* 2001; 1: 448–56.
26. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633–8.
27. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340–6.
28. Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; ii: 201–5.
29. Delaney L, Applegate KE, Karmazyn B, Akisik MF, Jennings SG. MR cholangiopancreatography in children: Feasibility, safety, and initial experience. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 64–75.
30. Issa H, Al-Haddad A, Al-Salem A. Diagnostic and therapeutic ERCP in the pediatric age group. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 111–6.
31. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255–62.
32. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2002; 2: 565–73.