

# Nepojasnjeni akutni pankreatitis

## Unexplained acute pancreatitis

Miroslav Vujasinović<sup>1</sup>, Nataša Smrekar<sup>1</sup>, Marko Miklič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bolnišnica Topolšica, Topolšica

<sup>2</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana  
Prispelo 4. 3. 2008, sprejeto 2. 4. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 28–32

*Ključne besede: idiopatski pankreatitis, nepojasnjeni akutni pankreatitis, neželeni učinki zdravil*

*Key words: adverse drug effects, idiopathic pancreatitis, unexplained acute pancreatitis*

### Izvleček

*Uvod.* Akutni pankreatitis (AP) je bolezen trebušne slinavke, ki jo klinično označujejo bolečine v trebuhu in spremlja porast pankreatičnih encimov v krvi. Najpogostnejši vzrok AP so žolčni kamni in čezmerno uživanje alkohola, med redkejšimi pa so hipertrigliceridemija, hiperkalcemija, genetske mutacije, uporaba zdravil in okužbe. V 8–44 % primerov vzroka AP ni mogoče opredeliti kljub natančni anamnezi in opravljenim osnovnim biokemijskim in slikovnim preiskavam. Iskanje vzroka nepojasnjene pankreatitisa je velikega pomena, saj se le-ta pogosto ponavlja.

*Materiali in metode.* Cilj naše raziskave je bil ugotoviti skupno število bolnikov z AP, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOGE) v Ljubljani, in število bolnikov z nepojasnjene AP. Retrospektivno smo analizirali medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, ki smo jih v obdobju od septembra 2004 do maja 2006 zdravili na KOGE v Ljubljani in odpustili z diagnozo akutnega pankreatitisa.

*Rezultati.* V opazovanem obdobju smo na KOGE zdravili 251 bolnikov z AP: 143 (57,0 %) moških in 108 (43,0 %) žensk povprečne starosti  $56,5 \pm 17,8$  leta. Pri

### Abstract

*Introduction.* Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory condition of the pancreas, characterised by abdominal pain and elevated blood levels of pancreatic enzymes. Gallstones and alcohol consumption are the leading two causes of AP. Hypertriglyceridemia, hypercalcemia, genetic mutations, drugs, and infections are less common causes of AP. No obvious aetiology is identifiable by history, laboratory tests and ultrasound in 8–44% with AP.

*Methods.* The aim of our study was to determine the number of patients with unexplained AP, treated in Clinical department of gastroenterology in Ljubljana. We retrospectively analysed medical records of all our patients with acute pancreatitis treated between September 2004 and May 2006.

*Results.* A total of 251 patients' medical records were analysed: 143 (57%) male and 108 (43%) female, mean age  $56.5 \pm 17.8$  years. The aetiology of AP was not explained in 40 (15.9%) patients: 24 (60%) male and 16 (40%) female, mean age  $51.9 \pm 18.4$  years. Twenty seven patients (67.5%)

---

Miroslav Vujasinović, dr. med.  
Bolnišnica Topolšica  
Topolšica 59, 3326 Topolšica

40 (15,9 %) bolnikov bolezní nismo etiološko pojasnili. V tej podskupini je bilo 24 (60 %) moških in 16 (40 %) žensk. Povprečna starost teh bolnikov je bila  $51,9 \pm 18,4$  leta. Sočasno jemanje zdravil, ki lahko povzročijo AP, smo ugotovili pri 27 (67,5 %) bolnikov iz skupine nepojasnjenih AP, vendar jasne povezave nismo dokazali.

**Zaključek.** Analiza podatkov je pokazala, da je odstotni delež etiološko nepojasnjenih AP med vsemi bolniki z diagnozo AP velik, kar je skladno s podatki iz tujine. V primeru ponovnega vzplamtenja nepojasnjenega AP, zlasti pri bolnikih mlajših od 35 let ali ob pozitivni družinski anamnezi nepojasnjenega AP, moramo opraviti dodatne diagnostične preiskave. Diagnozo idiopatski pankreatitis lahko postavimo, samo ko so izvidi računalniškotomografske preiskave (CT) trebuha, endoskopske ultrazvočne preiskave (EUZ), endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) ali magnetnoresonančne pankreatografije (MRCP) negativni in ko so izključene avtoimunske bolezni. Pri bolnikih, kjer se etiološko nepojasnjeni AP pojavlja več kot enkrat na leto, se svetuje tudi genetsko testiranje. Boljše razumevanje patofizioloških sprememb pri AP in natančnejši diagnostični postopki bodo pripomogli k zmanjšanju števila nepojasnjenih primerov AP.

from the group of unexplained AP were treated with drugs, implicated as possible aetiologic agents. No significant association between the use of drugs and occurrence of AP could be established.

**Conclusions.** Unexplained AP is important in our clinical practice. We suggest additional testing be considered in patients younger than 35 years and in patients with strong family history of AP. The term »idiopathic pancreatitis« is reserved for those who have no cause found even after an exhaustive search for aetiology (CT, EUS, ERCP, MRCP).

## UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je bolezen trebušne slinavke, ki ga klinično označujejo bolečine v trebuhu in spremlja porast pankreatičnih encimov v krvi. Najpogostejši vzrok AP so žolčni kamni in uživanje alkohola. Manj pogosti vzroki so hiperlipidemija, hiperkalcemija, genske mutacije, uporaba zdravil in okužbe (1). Incidenca akutnega pankreatitisa se med državami razlikuje: v Angliji znaša 5,4/100.000 na leto, v Združenih državah Amerike pa 79,8/100.000 na leto (2). Pri 8–44 % bolnikov ni možno ugotoviti vzroka AP kljub natančni anamnezi ter opravljenim biokemijskim in slikovnim preiskavam (3–5). V teh primerih govorimo o idiopatskem pankreatitisu, čeprav nekateri avtorji zagovarjajo uporabo naziva »nepojasnjeni akutni pankreatitis« in naziv »idiopatski« uporabljajo le v primerih, pri

katerih z dodatnimi razširjenimi diagnostičnimi postopki ne odkrijejo vzroka bolezni (3). Odstotni delež etiološko nepojasnjenega AP v Sloveniji doslej ni bil znan.

## MATERIALI IN METODE

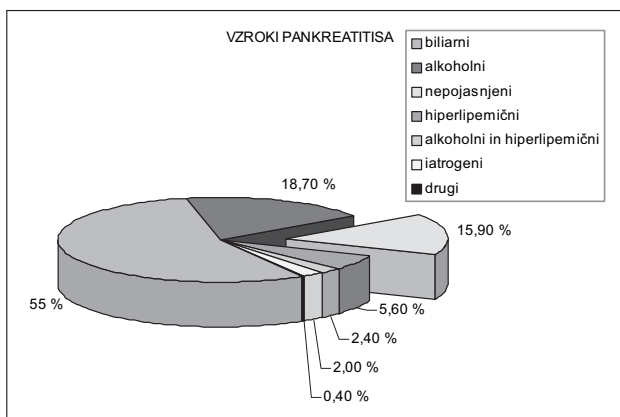
Cilj naše raziskave je bil ugotoviti skupno število bolnikov z AP, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOG) v Ljubljani, in števila bolnikov z nepojasnjenim AP. Retrospektivno smo analizirali medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, ki smo jih od septembra 2004 do maja 2006 zdravili na KOG in odpustili z diagnozo akutni pankreatitis. Analizirali smo naslednje podatke: spol in starost, etiologijo bolezni, trajanje hospitalizacije in bolezenske zaplete. V skupini bolnikov, pri katerih pankreatitis ni bil etiološko pojasnjen, smo poleg

že omenjenih podatkov analizirali predpisano anti-biotično terapijo, zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo ter sočasno uživanje zdravil, za katere je dokazano, da lahko povzročijo AP (6).

## REZULTATI

Od 1. 9. 2004 do 30. 4. 2006 smo na KOGE zdravili 251 bolnikov z AP: 143 (57,0 %) moških in 108 (43,0 %) žensk povprečne starosti  $56,5 \pm 17,8$  leta (pri moških  $55,5 \pm 15,6$  leta in  $58 \pm 20,4$  leta pri ženskah) (sliki 1 in 2). Povprečno trajanje hospitalizacije je bilo 11,3 dni. Pet bolnikov (2 %) je potrebovalo kirurško oskrbo zaradi hudega nekrozantnega pankreatitisa, dva (0,8 %) sta zaradi zapletov umrla.

Pri 40 (15,9 %) bolnikih nam boleznini ni uspelo etiološko pojasniti. V tej podskupini je bilo 24 (60 %) moških in 16 (40 %) žensk. Njihova povprečna starost je bila  $51,9 \pm 18,4$  leta (moški:  $52,9 \pm 15,1$  leta; ženske:  $52,8 \pm 15,2$  leta). Sočasno jemanje zdravil, za katere je ugotovljeno, da lahko povzročijo AP (3, 6), smo ugotovili pri 27 (67,5 %) bolnikih iz skupine nepojasnjenih AP, vendar nam vzročne povezave ni uspelo dokazati. Povprečno trajanje hospitalizacije pri teh bolnikih je bilo 10,9 dneva. Le dva bolnika sta imela bližnjega sorodnika z boleznijo trebušne slinavke (oče in brat). Enajst bolnikov je bilo kadilcev, vsi pa so zatrdili, da redno ne uživajo alkohola. Vsem bolnikom smo ultrazvočno preiskali trebuh, pri 5 bolnikih smo napravili EUZ, pri 13 CT trebuha in le pri 2 ERCP. Sedem (17,5 %) bolnikov smo zaradi ponavljanja boleznini hospitalizirali večkrat. Pri



Slika 1. Etiologija akutnih pankreatitisov

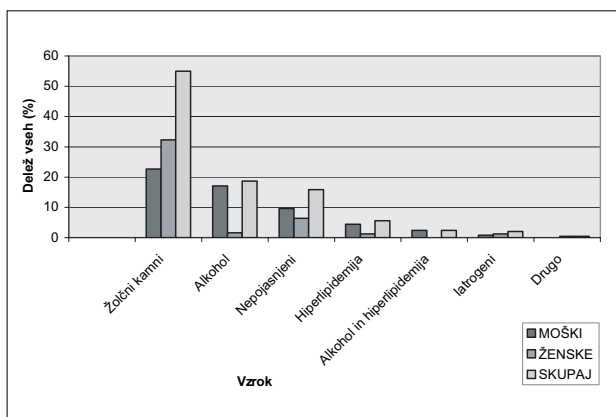
24 bolnikih smo zaradi porasta ravni vnetnih kazalcev uvedli dvotirno antibiotično terapijo (ciprofloksacin + metronidazol), ki smo jo pri 3 zaradi hujšega poteka boleznini zamenjali z imipenemom. Pri 11 se je razvil nekrozantni pankreatitis. Nihče iz skupine nepojasnjenih AP ni potreboval kirurškega zdravljenja; prav tako med temi bolniki ni bilo smrtnih izidov.

## RAZPRAVLJANJE

Vzrokov akutnega pankreatitisa je veliko, vendar natančni mehanizmi nastanka boleznini še niso zadovoljivo pojasnjeni. Žolčni kamni so še vedno vodilni vzrok boleznini (v 30–60 % primerov). Uživanje alkohola je drugi najpogostejši vzrok, čeprav je incidenca akutnega pankreatitisa pri ljudeh, ki uživajo prevelike količine alkohola, presenetljivo majhna (5/100.000). Kaže, da so pri nastanku boleznini pomembni tudi drugi predisponirajoči dejavniki (2). Hipertrigliceridemija – koncentracije serumskih trigliceridov višje od 11,3 mmol/l – je odgovorna za 1,3–3,8 % primerov AP (2). V literaturi je veliko opisov primerov, ko je bila dokazana vzročna povezava med zdravili in AP (7–11). Da bi potrdili medikamentni vzrok AP (12), se mora bolezen razviti med uživanjem zdravila, izključeni morajo biti ostali, pogostejši vzroki AP; tak pankreatitis mora po prenehanju jemanja zdravila izzveneti in ob morebitnem ponovnem jemanju se pogosto ponovi.

Zdravila, ki lahko povzročijo AP, so (13–17):

- protimikrobna zdravila: metronidazol, sulfonamidi, tetraciklini;

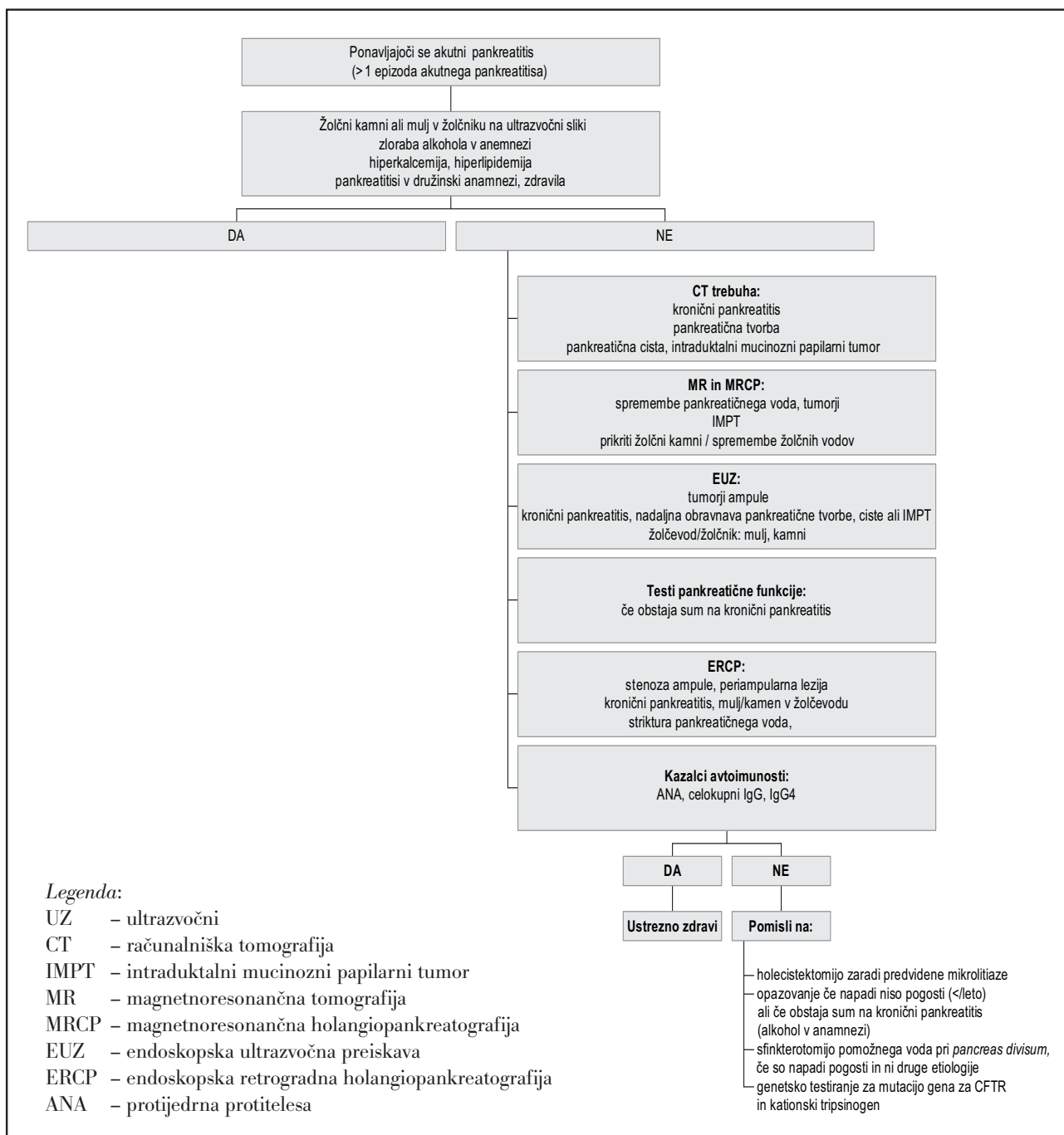


Slika 2. Etiologija pankreatitisa pri moških, ženskah in skupaj

- diuretiki: furosemid, tiazidi;
- zdravila za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezni: sulfasalazin;
- protivnetna zdravila: salicilati;
- imunosupresivna zdravila: L-asparaginaza, azatioprin;
- antiepileptična zdravila: valproična kislina;
- zdravila proti aidsu: didanozin, pentamidin;
- ostala zdravila: kalcij, estrogen, tamoksifen (estrogen in tamoksifen zaradi indukcije hipertrigliceridemije).

Možni mehanizem nastanka AP, povzročenega z zdravili, je idiosinkratična reakcija (aminosalicilati, sulfonamidi) ali neposredni toksični učinek (diuretiki, sulfonamidi). Tudi čas od začetka uživanja zdravila do AP je različen (od nekaj tednov do nekaj mesecev) (3).

Kadar ob natančni osebni, socialni in družinski anamnezi, izvidih osnovnih laboratorijskih in slikovnih preiskav trebuha (UZ ali CT) ne ugotovimo vzroka AP, govorimo o nepojasnjenem AP. Trenutno še ni



Slika 3. Diagnostični algoritem pri bolniku s ponavljajočim se akutnim pankreatitisom

jasnih smernic glede intenzivnosti iskanja vzrokov bolezni pri bolnikih s prvim vzplamtenjem AP. Ob ponovitvi nepojasnjene AP se pri bolnikih, mlajših od 40 let, priporoča določanje  $\alpha$ -1-antitripsina, kloridov v znoju (zaradi izključitve cistične fibroze), genetsko testiranje (gen CFTR), določanje protijedrnih protiteles (ANA), testiranje urina na droge in mikroskopska analiza aspirata iz duodenuma (iskanje mikrokristalov oziroma mikroholecistolitiaz). Pri starejših od 40 let se priporoča tudi določitev tumorskega markerja CA19-9(18, 19). Prva preiskava, s katero iščemo vzrok AP, naj bi bila endoskopska ultrazvočna (EUZ), ki je zelo občutljiva za diagnozo mikroholecistolitiaz, mulja v žolčniku, zgodnjih tumorjev trebušne slinavke in kroničnega pankreatitisa. Tandon in sodelavci so v študiji, ki je zajela 31 bolnikov s poprej nepojasnjnim pankreatitisom, s pomočjo EUZ ugotovili etiologijo AP pri dveh tretjinah bolnikov (21/31). EUZ ima prednost pred ERCP, ker je manj invazivna, povzroča manj zapletov in jo ne spremlja sevanje.

Kadar vzroka AP z EUZ ni mogoče najti, svetujejo uporabo MRCP ali ERCP, s katerima se da pojasniti etiologijo AP v 30–60 % primerov (gl. algoritem, slika 3 (20)).

Namen naše analize je bil ugotoviti število bolnikov z nepojasnjnim AP. Odstotni delež nepojasnjnih AP na KOGE se ujema z navedbami iz tujine. Pri 27 bolnikih smo ugotovili sočasno uživanje zdravil, ki bi lahko povzročila AP, vendar vzročne povezave ni bilo mogoče dokazati.

Obsežnejši diagnostični postopki omogočajo uspešnejšo opredelitev vzroka AP bolezni in tako prispevajo k zmanjšanju njenega ponavljanja. Glede na to, da je naša retrospektivna analiza vključevala relativno majhno število bolnikov z nepojasnjnim AP in da so bili analizirani podatki pogosto nepopolni, menimo, da so za boljšo opredelitev in razumevanje bolezni potrebne nadaljnje prospektivne raziskave.

## Literatura

1. Markovič S. Akutni pankreatitis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. *Interna medicina. Littera picta*: Ljubljana, 2005.
2. Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: *Harrison's principles of internal medicine*. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, editors. 16th ed. McGraw-Hill, 2005.
3. Santhi SV, Suresh TC. Etiology of acute pancreatitis. In: *UpToDate*. Rose BD, editor. UpToDate: Waltham, MA, 2007.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323–30.
5. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; 33: 336–44.
6. McArthur KE. Drug induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23–38.
7. Chen YY, Chen CY, Leung KK. Acute pancreatitis and amiodarone: A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (6): 975–7.
8. Tsigrelis C, Pitchumoni CS. Pravastatin: A potential cause for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (43): 7055–7.
9. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43 (12): 558–61.
10. Memis D, Akalin E, Yucel T. Indomethacin-induced pancreatitis: A case report. *JOP* 2005; 6 (4): 344–7.
11. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis* 2005; 23 (1): 92–4.
12. Mallory A, Kern FJr. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813–20.
13. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: Facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100–9.
14. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14: 406–23.
15. McArthur KE. Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23–38.
16. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 1994; 123 (1): 59–64.
17. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83 (5): 1633–5.
18. Levy MJ, Geenen MD. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540–55.
19. Baillie J. What should be done with idiopathic recurrent pancreatitis that remains »idiopathic« after standard investigation? *JOP (Online)* 2001; 2 (6): 401–5.
20. Tandon MT, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705–9.