

AKUTNI I KRONIČNI PANKREATITIS

OLEG JADREŠIN, IVA HOJSAK*

Akutni pankreatitis sve češće se dijagnosticira u dječjoj dobi, a vezan je uz genetske čimbenike, strukturne anomalije bilijarnog sustava i pankreasa, kolelitijazu, virusne infekcije, neke sustavne bolesti, traumu abdomena, poremećaje metabolizma i uzimanje lijekova. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih i laboratorijskih kriterija, a radiološke metode su od pomoći u praćenju kliničkog tijeka i komplikacija bolesti. ERCP je indiciran u akutnom pankreatitisu produljenog tijeka, sumnji u koledoholitijazu i strukturnu abnormalnost pankreasnih vodova iako ga u većini neterapijskih indikacija zamjenjuje MRCP. Ranom nadoknadom tekućine i elektrolita, uz monitoring vitalnih funkcija, enteralnu i parenteralnu prehranu i uvodenje antimikrobnih terapija u selekcioniranih bolesnika preveniraju se po život opasne komplikacije, poput šoka, ARDS-a, multiplog zatajenja organa i infektivne nekroze pankreasa. Kronični pankreatitis obilježen je fibrozom i kontinuiranom ili ponavljano upalnom reakcijom. Bolest se javlja najčešće u naslijedno predisponiranim osoba ili u prisutnosti strukturalnih abnormalnosti pankreasa i bilijarnog sustava, a opisano je više mutacija gena za kationski tripsinogen (PRSS1), CFTR i inhibitor serinske proteaze (SPINK1) povezanih s rekurentnim i kroničnim pankreatitisom. Glavni terapijski problem su kronična bol i egzokrina insuficijencija pankreasa, a dugoročno rana dijagnoza i prevencija adenokarcinoma pankreasa čiji je rizik najveći u autosomno-dominantnom naslijednom pankreatitisu.

Deskriptori: AKUTNI PANKREATITIS, KRONIČNI PANKREATITIS, DIJETE

AKUTNI PANKREATITIS

Akutni pankreatitis najčešća je bolest gušterače u djece, obilježena naglim nastankom abdominalnih bolova i porastom pankreasnih enzima u krvi i urinu (1, 2). Posljednjih godina u djece je zabilježen porast prevalencije bolesti, najvjerojatnije zbog boljih dijagnostičkih mogućnosti i prepoznavanja bolesti, a letalitet iznosi manje od 2% (3, 4).

Etiologija

Većina slučajeva akutnog pankreatitisa u odrasloj je dobi povezana s kolelitijazom, prekomernim uzimanjem alkohola, hiperkalcemijom, hipertrigliceridemijom, lijekovima i traumom (2).

Kratice:

ERCP - endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija; MRCP - magnetsko rezonantna kolangiopankreatografija; CFTR - transmembranski regulator vezan uz cističnu fibrozu; SPINK1 - inhibitor serinske proteaze, Kazal tip 1; PAF - čimbenik agregacije trombocita; TNF α - čimbenik nekroze tumora α ; ICAM-1 - međustanična adhezijska molekula-1; CT - kompjutorizirana tomografija; ARDS - adultni respiracijski distres sindrom; AD - autosomno dominantni; AR - autosomno recesivni; CCK- kolescistokinin.

Abbreviations:

ERCP - endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MRCP - magnetic resonance cholangiopancreatography; CFTR - cystic fibrosis transmembrane regulator; SPINK1 - serine protease inhibitor, Kazal type 1; PAF - platelet aggregation factor; TNF α - tumour necrosis factor α ; ICAM-1 - intercellular adhesion molecule-1; CT - computerised tomography; ARDS - adult respiratory distress syndrome; AD - autosomal dominant; AR - autosomal recessive; CCK - cholecystokinine.

U djece je bolest najčešće udružena s tupom abdominalnom traumom, akutnom virusnom infekcijom, sustavnom bolešću i kongenitalnim anomalijama (Tablica 1) (2).

Oko 20% slučajeva javlja se uz već prisutnu tešku sustavnu bolest, najčešće uz hemolitičko-uremijski sindrom (4).

Žučni kamenci značajan su uzrok akutnog pankreatitisa i u djece, a incidencija se prema različitim studijama kreće od 2,5% do 29%. Strukturne abnormalnosti pankreasa ili žučnih vodova (pancreas divisum, cista koledohusa, koledoholela) pronađu se u oko 10%, a bolest ostaje idiopatska u oko 20% slučajeva (2).

*Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Oleg Jadrešin, dr. med., pedijatar
Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: oleg.jadresin@zg.t-com.hr

Tablica 1.
Etiologija akutnog pankreatitisa u djece
Table 1
Etiology of acute pancreatitis in children

Sustavna bolest
Autoimune bolesti
Hemokromatoza
Hemolitičko-uremijski sindrom
Kawasakijeva bolest
Organske acidurije
Peptički ulkus
Renalna insuficijencija
Kolelitijaza
Strukturni uzroci
Infekcija
Lijekovi
Genetski uzroci
Hiperkalcemija
Hipertrigliceridemija
Dijabetička ketoacidoza
Idiopatski
Trauma
Tupa abdominalna trauma
Opekline
Kirurška trauma

Među infekcijskim uzrocima akutnog pankreatitisa najčešći su virusi, i to virus mumpsa, a nešto rjeđe enterovirusi, Epstein-Barrov virus, virus hepatitisa A, citomegalovirus, rubella virus, Coxsackie virus, varicella zoster virus, virus morbila i influence (2-5). Bakterijske infekcije rijedi su uzrok, a u tropskim zemljama česta je povezanost s helmin-tijazom, često askarijazom (2, 5, 6). Lijekovi su uzrok oko 10% slučajeva akutnog pankreatitisa. U odraslih najjača je povezanost s uzimanjem azatioprina, odnosno 6-merkaptopurina, tiazidskih diuretika, sulfonamida, furosemida, estrogena i tetraciklina, a nešto manja povezanost utvrđena je za L-asparaginazu, kortikosteroide, fenformin i prokainamid (7, 8). U djece, valproat je najčešći lijek povezan s akutnim pankreatitism, a mehanizam toksičnosti vjerovatno je idiosinkrasti.

L-asparaginaza i prednizon druga su dva lijeka povezana s bolesti u djece (3, 4). Abdominalna trauma uzrok je oko 20% akutnih pankreatitisa u djece.

Uglavnom se radi o tupoj traumi, najčešće slučajnoj, ali ne smije se previdjeti niti moguće zlostavljanje djeteta (3, 4). U traumatskom pankreatitisu važno je prepoznati ozljedu pankreasnog voda, što zahtjeva kiruršku intervenciju. ERCP je prepoznat kao uzrok akutnog pankreatitisa, ali mu se incidencija smanjuje korištenjem kompjutorizirane tomografije i MRCP-a u dijagnostičke svrhe (2).

Familijarni pankreatitis uključuje naslijedni pankreatitis i neke druge oblike pankreatitisa koji se češće javljaju u određenim obiteljima. Među njima najčešće se radi o složenim heterozigotima za "blaže" mutacije CFTR gena ili mutacije CFTR gena udružene s nekim drugim mutacijama (2). Među metaboličkim uzrocima akutnog pankreatitisa najčešći su hiperkalcemija i hiperlipoproteinemija (naslijedni manjak lipoprotein-lipaze, manjak apolipoproteina C-II, obiteljska hipertrigliceridemija i hiperhilomikronemija). Nešto rjeđe pankreatitis se javlja u dijabetičkoj ketoacidozi i nekim naslijednim metaboličkim bolestima (glikogenoze, homocistinurijska, akutna intermitentna porfirija, cistinurijska i dr.) (2-4).

Rekurentni akutni pankreatitis javlja se u oko 10% djece nakon prve epizode akutnog pankreatitisa, najčešće u prisutnosti strukturnih abnormalnosti, idiopatskom ili familijarnom pankreatitisu. Progresija u kronični pankreatitis mogla bi se usporiti uzimanjem antioksidansa, ali to nije jasno potvrđeno u većim studijama (2, 4, 9, 10).

Patofiziologija

Svi enzimi gušterače osim amilaze i lipaze stvaraju se u obliku proenzima koje aktivira tripsin odcjepljivanjem aktivacijskog peptida. Tripsinogen aktivira intestinalna enterokinaza ili druga molekula tripsina. Tripsin posjeduje sposobnost autoaktivacije, ali i inaktivacije putem autolize regulirane kalcijem. Visoka koncentracija kalcija i visoki pH duodenalnog soka optimalni su za aktivaciju tripsina, a niska koncentracija kalcija u stanicama acinusa gušterače za autolizu (2). Brojni mehanizmi štite stanice acinusa i pankreasnih vodova od prerane aktivacije tripsina. Mutacije CFTR gena smanjuju produkciju pankre-

asnog soka bogatog bikarbonatima i povećavaju mogućnost aktivacije tripsina unutar pankreasa, posebice u uvjetima povišene intraluminalne koncentracije kalcija (11, 12).

Drugi mehanizmi odnose se na prevenciju aktivacije tripsinogena, inhibiciju aktivnog tripsina, uništavanje tripsina odnosno njegovu eliminaciju iz pankresa. Ukoliko dođe do aktivacije tripsinogena unutar stanica acinusa, tripsin inhibira pankreasni sekretorni inhibitor tripsina (inhibitor serinske proteaze, Kazal tip 1, SPINK 1). Mutacije SPINK 1 gena povezane su s nekim tipovima familijarnog i tropskog pankreatitisa (2). Mutacije gena za kationski tripsinogen u naslijednom pankreatitisu mijenjaju aminokiselinski slijed na mjestu postraničnog lanca koji je osjetljivo na hidrolizu i tripsin nije moguće uništiti unutar stanice (2, 13). Patofiziološki tijek događanja u akutnom pankreatitisu moguće je podijeliti u nekoliko faza.

Inicijalni događaji (trigger). Žučni kamenci, mikrolitijaza, pankreas divizum, cista koledohusa, želučane ili duodenalne duplikacijske ciste i periampularne lezije (u Crohnovoj bolesti ili duodenalnom ulkus) mogu dovesti do pankreatitisa (14, 15). Mehanizam nastanka vjerojatno je povećanje tlaka u pankreasnom vodu, a manje vjerojatan je refluks žuči ili duodenalnog sadržaja (16). Etanol stimulira pankreasnu sekreciju povećanjem želučane sekrecije i djeluje citotoksično, a tiazidi mijenjaju metabolizam kalcija. U poremećajima metabolizma lipida slobodne masne kiseline djeluju citotoksično. Smanjeni protok krvi u šoku može uzrokovati upalnu reakciju zbog ishemije ili reperfuzijske ozljede (15).

Poremećaji u stanicama acinusa. Jedan od ranih događaja u patogenezi je poremećaj u intracelularnom transportu i tzv. kolokalizacija proenzima i lisosomskih hidrolaza u istim vakuolama. Tako hidrolaze, posebice katepsin B aktiviraju tripsinogen što dovodi do oslobođanja reaktivnih kisikovih radikalima, lipidne peroksidacije, poremećaja propusnosti stanica, promjena mikrocirkulacije, aktivacije makrofaga i migracije leukocita u pankreas (14, 17). Najvažniji upalni medijatori u ranoj fazi pankreatitisa su PAF,

Tablica 2.
Diferencijalna dijagnoza hiperamilazemije
Table 2
Differential diagnosis of hyperamylasemia

Pankreasna patologija
Akutni i kronični pankreatitis Komplikacije pankreatitisa (psedocista, ascites, apses)
Patologija žlijezda slinovnica
Parotitis (infekcijski) Sialoadenitis (kamenci, radijacija) Poremećaji prehrane (anoreksija, bulimija)
Intraabdominalna patologija
Bolesti bilijarnog sustava Perforacija peptičkog ulkusa Peritonitis Intestinalna opstrukcija Apendicitis
Sustavna bolest
Metabolička acidozna Renalna insuficijencija Opeklne Trudnoća Lijekovi (morfín) Trauma glave Kardiopulmonalni bypass

Modificirano prema: Werlin SL. Pancreatitis. U: Berhmann RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. (1)

TNF- α i interleukini IL-1, IL-6 i IL-10, a endotelin-1 ima bitnu ulogu u nastanku poremećaja pankreasne mikrocirkulacije i nastanku nekroze pankreasa. Oslobođeni citokini potiču ekspresiju adhezijskih molekula (ICAM-1) i interakciju leukocita i endotela (16).

Kasni događaji. Oštećenje stanica acinusa uzrokuje edem i lokalnu upalnu reakciju s oslobađanjem proinflamatornih medijatora u cirkulaciju, što dovodi do sustavnog upalnog odgovora. Aktivirani leukociti migriraju u druge organe, prvenstveno u pluća, bubrege i jetru i uzrokuju edem i oštećenje tkiva (respiracijski distres, šok, zatajenje bubrega) (18, 19).

Klinička slika i dijagnoza

Dijagnoza akutnog pankreatitisa postavlja se na temelju kliničke slike u kojoj dominira nagli početak abdominalnih bolova, uz povišenje vrijednosti amilaze ili lipaze barem trostruko od gornje

granice referentnih vrijednosti (2, 3, 5). Postavljanje dijagnoze može biti otežano jer niti jedna pretraga ne mora potvrditi dijagnozu. Vrijednosti enzima mogu biti normalne u 10-15% djece, a mogu biti i povišene zbog drugih uzroka (Tablica 2). Također, vrijednosti malo iznad gornje granice normale mogu ukazivati na pankreatitis, pogotovo ako su određivane nekoliko dana nakon početka simptoma ili se pak radi o egzacerbaciji kroničnog pankreatitisa. Određivanje serumske lipaze ima veću specifičnost u akutnom pankreatitisu, a vrijednosti ostaju povišene 8-14 dana dulje od vrijednosti serumske amilaze koja se obično smanji nakon 5-10 dana (1, 2).

Bol je obično lokalizirana u epigastriju, u desnom ili lijevom gornjem kvadrantu, sa širenjem prema straga, a dijete često zauzima antalgični položaj s flektiranim kukovima i koljenima. No, bol može biti samo straga ili u drugim dijelovima trbuha. Mučnina i povraćanje mogu dominirati kliničkom slikom, a rijedi klinički znakovi su vrućica, tahikardija, hipotenzija, žutica, lokalizirani defans, palpabilna abdominalna rezistencija i slabije čujna peristaltika. U teškom akutnom pankreatitisu mogu se pojaviti eksimoze periumbilikalno (Cullenov znak) ili u lumbalnim regijama (Grey Turnerov znak). Žutica i povišenje aminotransferaza moraju pobuditi sumnju na zahvaćenost bilijarnog stabla. Oligurija, azotemija, hipotenzija, hipoksemija i acidozna ukazuju na hipovolemiju, odnosno sustavni upalni odgovor u teškom akutnom pankreatitisu (1, 2, 16).

Od radioloških metoda u dijagnostici se koristi najčešće ultrasonografija i kompjutorizirana tomografija. Ultrazvučni nalaz može ukazivati na povećanje pankreasa, promjenjenu ehogenost, dilataciju glavnog pankreasnog voda ili bilijarnog stabla, kolelitijazu, koledoholitijazu, kalcifikacije, koledohalnu cistu ili kolekciju tekućine, ali može biti i uredan u oko 20% djece. Ukoliko se učini nativna snimka abdomena, moguće je vidjeti dilatirani transverzalni ili ascendentni kolon, znakove ileusa ili peripankreasne mjeđuriće zraka. CT je indiciran u bolesnika s teškim pankreatitism u kojih nakon nekoliko dana liječenja ne dolazi do poboljšanja. MRCP je korisna metoda

u dijagnosticiranju abnormalnosti vodo-voda, a u cijelosti može prikazati dorzalni pankreasni vod u pankreas divizum-u. ERCP ima mogućnost direktnе vizualizacije ampule i terapijskih intervencija poput papilotomije i ekstrakcije kamenaca. ERCP je stoga indiciran u bolesnika s nejasnim epizodama rekurentnog pankreatitisa, prolongiranim kliničkim tijekom pankreatitisa, odnosno sumnjom u strukturu abnormalnost ili disruptiju pankreasnog voda, odnosno koledoholitijazu (žutica i/ili dilatirani koledohus) (1, 2, 16, 20-22).

Liječenje

Liječenje akutnog pankreatitisa temelji se na analgeziji, parenteralnoj primjeni infuzijskih otopina, poštedi pankreasa (prestanku peroralnog unosa hrane i tekućine) i ranom otkrivanju komplikacija. Neophodno je voditi računa o ravnoteži tekućina i elektrolita (nadzor krvnog tlaka, pulsa i diureze) jer su bolesnici skloni gubitku tekućine iz vaskularnog prostora zbog pojačane kapilarne propustljivosti, odnosno u "treći prostor". Gubici se pojačavaju ako se koristi nazogastrična sukcija zbog učestalog povraćanja. Nadoknada tekućine rano u kliničkom tijeku, ponekad uz neophodan monitoring centralnog venskog tlaka, neophodna je za postizanje kardiovaskularne stabilnosti i prevenciju razvoja nekroze pankreasa, odnosno poremećaja mikrocirkulacije (1, 2, 4, 5, 20).

U teškom akutnom pankreatitisu u odraslih osoba dnevne potrebe tekućine mogu iznositi 6 do 8 L/24h, ponekad i do 10 L. U slučaju retroperitonealne eksudacije i smanjenja serumskih albumina ispod 20 g/L potrebno je nadoknadići i albumine. Za kontrolu boli koristi se meperidin, tramadol ili pentazocin u bolusima ili trajnoj infuziji (5, 16). Enteralna (jejunalna) i parenteralna prehrana nisu neophodne u blagom pankreatitisu, ali bi trebale biti započete rano ako se predviđa teški ili prolongirani tijek bolesti. Parenteralna prehrana provodi se najčešće tijekom 2 do 3 tjedna, a lipidi se ne primjenjuju samo kod visokih razina serumskih triglicerida (16, 23).

S prehranom na usta započinje se nakon smirivanja kliničkih simptoma

(uglavnom od 3. do 7. dana bolesti). Obroci trebaju biti mali i sadržavati primarno ugljikohidrate, a nakon toga se dodaju bjelančevine, znatno kasnije masti (tek koliko je nužno za pripremu hrane). Antibiotici su indicirani u teškim slučajevima bolesti, posebice ako postoji značajna nekroza pankreasa, no visoku koncentraciju u tkivu pankreasa postižu samo karbapenemi i kinoloni (ofloksacin i ciprofloksacin). Hiperglikemiju iznad 14 mmol/L potrebno je liječiti inzulinom, a hipokalcemija se liječi samo u slučaju smanjenja koncentracije ioniziranog kalcija, zbog vezanja kalcija u područjima masne nekroze. Razina neioniziranog kalcija normalizira se nakon normalizacije serumske razine albumina. U slučaju izraženih znakova pojačane neuromuskularne podražljivosti potrebno je prije nadoknade kalcija odrediti i serumsku koncentraciju magnezija. U teškom akutnom pankreatitisu primjenjuje se i supresija lučenja želučane kiseline (16, 20).

Procjena težine i komplikacije akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis u djece puno rjeđe dovodi do stanja životne ugroženosti nego u odraslih. Rani uzroci smrtnosti su šok zbog bijega tekućine u treći prostor i dehidracije i akutna respiracijska insuficijencija zbog ARDS-a. U prevenciji ovih komplikacija neophodno je njihovo rano prepoznavanje i zbrinjavanje rizičnih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Kasne teške komplikacije su inficirana nekroza pankreasa i multiorgansko zatajenje. Učestalost nekroze pankreasa u djece nije visoka i iznosi 0,3%, a u prevenciji je važna pravovremena upotreba antibiotika i rano uvođenje prehrane (2-4).

Brojni sustavi razvijeni su za procjenu težine kliničke slike akutnog pankreatitisa. Blagi akutni pankreatitis javlja se u većine bolesnika, ima kratki klinički tijek, minimalne komplikacije i potpuni oporavak. Na temelju Ransonovih kriterija za odrasle i Glasgow score-a nastao je i sustav primjenjiv na djeci (Midwest Multicenter Pancreatic Study Group). Čimbenici težine bolesti uključuju dob (manja od 7 godina), tjelesnu masu (ma-

nja od 23 kg), broj leukocita kod prijema (više od $18,5 \times 10^9/L$), vrijednost laktat-dehidrogenaze kod prijema (više od 2000 U/L), 48-satnu sekvestraciju tekućine (više od 75 ml/kg/48h) i porast ureje tijekom 48 sati (više od 5 mg/dL). Mlađa dob i niska tjelesna masa su glavni čimbenici rizika, kao i udruženost s teškom sustavnom bolešću. C-reaktivni protein neovisan je prognostički parametar. Koncentracije veće od 210 mg/L u prva 4 dana ili veće od 120 mg/L na kraju prvog tjedna u odraslih bolesnika predviđaju teški pankreatitis (2-4, 16, 24-27).

Lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa uključuju intraabdominalnu kolekciju tekućine, nekrozu pankreasa (sterilnu ili inficiranu), apses pankresa, rupturu i strukturu pankreasnog voda, krvarenje i pseudocistu pankreasa. Pankreasna nekroza nastaje kao posljedica poremećaja u pankreasnoj cirkulaciji, a dijagnoza se postavlja CT-om s primjennom kontrasta. Kirurško liječenje provodi se ukoliko nekroza zahvaća više od 50% parenhima pankreasa, odnosno prema nekim autorima ako se stanje bolesnika ne popravlja nakon 4-6 tjedana konzervativne terapije. Naime, preranim kirurškim pristupom znatno se povećava rizik krvarenja i gubitka vitalnog pankreasnog parenhima (2, 16, 20). Pseudociste se u djece stvaraju rijetko, a na njih najčešće upute perzistirajući simptomi pankreatitisa, odnosno palpabilna rezistencija. Nešto češće pseudociste nastaju nakon traume pankreasa, a u oko 70% slučajeva tada i spontano regrediraju. Manje pseudociste (do 6 cm) najčešće spontano nestaju, a veće mogu zahtijevati drenažu, bilo vanjsku ili unutarnju, endoskopsku (u želudac ili duodenum) ili kiruršku (najčešće cistojejunostomija). Kirurško liječenje pseudociste ne preporuča se prije 4-6 tjedana praćenja, a unutarnja drenaža može se učiniti i ranije. Liječenje apsesa uključuje antibiotike i vanjsku drenažu, vrlo rijetko kiruršku. Kirurški pristup često je nužan u terapiji traumatske rupture pankreasnog voda, iako dolazi u obzir i endoskopsko postavljanje "stent"-a (16, 20). Osim ranije navedenih, kao sustavne komplikacije akutnog pankreatitisa mogu se javiti pleuralni i perikardijalni izljev, diseminirana intravaskularna koagulacija, sepsa,

udaljena nekroza masnog tkiva, hipokalcemija i hiperglikemija (16).

Indikacije za kirurško liječenje u akutnom pankreatitisu su postojanje inficirane nekroze pankreasa i kolelitijaza. Inficiranu nekrozu trebalo bi dokazati aspiracijskom punkcijom i mikrobiološkom analizom, a prije kirurškog zahvata potrebno je započeti antimikrobnom liječenje. Uzročnici infekcije nekroze najčešće su Klebsiella, E. coli i Staphylococcus aureus. Ukoliko je akutni pankreatitis uzrokovani žučnim kamencima, indicirana je kolecistektomija, i to odmah nakon oporavka u blagom pankreatitisu, a u težem tek nakon nekoliko tjedana (2, 16, 28).

KRONIČNI PANKREATITIS

Kronični pankreatitis definiran je nepovratnim morfološkim promjenama gušterića, uzrokovanim stalnom ili ponavljanim upalom. Patohistološki, nalazi se iregularna fibroza, gubitak stanica acinusa i Langhansovih otočića i upalna reakcija, a klinički smanjena funkcija gušterića i kronične promjene na nalazima slikovnih pretraga, što su sve kasne promjene u tijeku bolesti. Prema suvremenijim patofiziološkim teorijama, potreban je inicijalni događaj ili trigger koji uzrokuje prvu epizodu pankreatitisa, s upalnom infiltracijom aktiviranih limfocita, makrofaga i stelatnih stanica koji proizvode proinflamacijske citokine i male količine kolagena. U prisutnosti kontinuiranog stresa (metaboličkog, oksidacijskog, lijekova ili toksina poput alkohola) ili rekurentnog pankreatitisa, tkivni makrofagi i stelatne stanice podržavaju kontinuiranu upalnu reakciju i stvaranje kolagena, tj. fibrozu (2, 14, 29, 30).

Etiologija i čimbenici rizika

Danas je poznato mnogo čimbenika rizika za razvoj kroničnog pankreatitisa, no oni nisu predviđeni za razvoj bolesti. Naime, novije studije jasno pokazuju važnost genetske predispozicije koja je jednaka kao i za akutni rekurentni pankreatitis. U odraslih, u oko 70% slučajeva kronični pankreatitis povezan je s dugotrajnim uzimanjem alkohola, a u djece je uglavnom povezan s genetskim uzro-

cima ili je idiopatski. Etiološki čimbenici rizika vezani uz kronični pankreatitis navedeni su u TIGAR-O klasifikaciji i uključuju:

- Toksično-metaboličke čimbenike (alkohol, pušenje, hiperkalcemija, hiperlipidemija, kronično zatajenje bubrega, lijekove, toksine),
- Idiopatske (ranog i kasnog početka, tropski pankreatitis),
- Genetske (AD: kationski tripsinogen - mutacije u kodonu 29 i 122; AR/modificirajući: CFTR mutacije, SPINK1 mutacije, kationski tripsinogen - mutacije u kodonu A16V, D22G, K23R),
- Autoimune (izolirani autoimuni kronični pankreatitis; sindromski - vezan uz Sjögren sindrom, kronične upalne bolesti crijeva ili primarnu bilijarnu cirozu),
- Kronični pankreatitis vezan u rekurentni i teški akutni pankreatitis (postnekrotični, rekurentni, vaskularne bolesti, postiradijacijski),
- Opstruktivni (pankreas divizum, opstrukcija pankreasnog voda, preampularna duodenalna cista, striktura pankreasnog voda) (2, 14, 31).

Nasljedni pankreatitis prvi je put opisan 1952. godine i čini otprilike 1% svih slučajeva rekurentnog i kroničnog pankreatitisa. Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, s penetrantnošću od oko 80% i različitom kliničkom ekspresijom, čak među članovima iste obitelji. Danas je poznato više mutacija gena za kationski tripsinogen (PRSS1) koje uzrokuju bolest, od kojih se tri javljaju u većine bolesnika (R122H, R122C i N291). Patogenetski, mutirani gen uzrokuje rezistenciju tripsina na hidrolizu, odnosno bržu autoaktivaciju i aktivaciju drugih proenzima (14, 32-34). Obično se već u djetinjstvu javlja rekurentni akutni pankreatitis (medijan dobi je 10 godina), ali su opisani bolesnici s manje od godinu dana pa sve do 60 godina. Kronični pankreatitis javlja se u oko polovice bolesnika, i to obično 10 godina nakon prvog napada bolesti. Kliničku sumnju trebalo bi postaviti u slučaju pozitivne obiteljske

anamneze za pankreatitis ili neobjašnjene abdominalne bolove trajanja od 1-3 dana u prethodnim generacijama, iako je u nekim slučajevima obiteljska anamneze negativna. Oko 30-40% manjih porodica s nasljednim pankreatitism posjeduje mutacije PRSS1 gena koje nisu još dostupne genskoj analizi (35-37).

Cistična fibroza je najvažniji uzrok kroničnog pankreatitisa u djece i gotovo sva djeca imaju određeni stupanj upalne reakcije u pankreasu, što se može i pratiti povišenjem serumskog tripsinogena. Oko 85% bolesnika s cističnom fibrozom imaju insuficijenciju pankreasa, i to uglavnom homozigoti za "težu" mutacije koje uzrokuju potpuni gubitak funkcije CFTR-a. Bolesnici s barem jednom "blažom" mutacijom koja uzrokuje smanjenu provodnu funkciju ili smanjenu količinu normalno aktivnog CFTR-a obično imaju održanu pankreasnu funkciju (20, 38, 39). U novije vrijeme, opisano je više mutiranih alela CFTR gena koje se povezuju s idiopatskim pankreatitismom. Bolesnici su složeni heterozigoti koji posjeduju jednu "težu" mutaciju i jednu "blažu", što rezultira očuvanom funkcijom CFTR-a, a rizik za razvoj kroničnog pankreatitisa 40 puta im je veći u odnosu na opću populaciju. Patogeneza pankreatitisa vjerojatno je slična kao u cističnoj fibrozi. Naime, smanjena sekrecija kloridnog aniona uzrokuje smanjenu sekreciju bikarbonata i vode, pojačanu precipitaciju proteina u duktulima, opstrukciju i oštećenje stanica acinusa. Od posebnog interesa danas su mutacije koje pogotaju samo transport bikarbonata (11, 12, 40-44).

Mutacije SPINK1 gena jasno su povezane s kroničnim pankreatitismom, ali patogeneza bolesti je kompleksnija. Naime, mutirani gen ima relativno veliku frekvenciju (2% opće populacije), a rizik nositelja mutacije za razvoj bolesti samo je oko 1%. Međutim, ako bolesnik istodobno posjeduje mutaciju CFTR i SPINK1 gena, rizik za razvoj bolesti povišuje se 900 puta (45-48).

Pankreas divizum je anatomska varijanta u kojoj nije došlo do spajanja ventralnog i dorzalnog kanalnog sustava. Nalazi se u oko 10% opće populacije i u oko 20% djece s rekurentnim i kroni-

čnim pankreatitism. Pretpostavlja se da su relativna opstrukcija i povišenje tlaka u dorzalnom vodu uzrok rekurentnih pankreatitisa (20, 30, 50).

Klinička slika

U djece se najčešće radi o ponavljanim napadima akutnog pankreatitisa. Najčešća odlika kroničnog pankreatitisa su napadi abdominalnih bolova koji se često javljaju nakon obroka i prisutni su u noćnim satima. U manjeg dijela bolesnika bolesti mogu izostati, a bolest se manifestira pojmom dijabetesa, žutice ili malapsorcijskog sindroma. Steatoreja se pojavljuje kad je funkcija pankreasne lipaze manja od 1-2% normale, a simptomi endokrine insuficijencije javljaju se obično kasnije u tijeku bolesti, obično kad je razoren više od 80% tkiva (2, 30, 51).

Dijagnoza

Dijagnoza kroničnog pankreatitisa počiva na kombinaciji morfoloških, funkcionalnih i kliničkih kriterija. Kronični pankreatitis s kalcifikacijama moguće je dijagnosticirati na temelju nativne snimke abdomena, odnosno nalaza abdominalnog ultrazvuka. Ostale tehnike koje se koriste su CT, MRCP i ERCP (2, 52). Vrijednosti serumske amilaze i lipaze mogu biti normalne ili lagano povišene, ovisno o stupnju gubitka parenhima. U manjeg dijela bolesnika zbog kompresije pankreasnog dijela žučovoda radi edema ili fibrose povišena je razina bilirubina i alkalne fosfataze (30). Funkcionalni testovi kojima se dokazuje pankreasna insuficijencija prepoznaju tek kasnu fazu bolesti (2, 53). Od neinvazivnih testova funkcije pankreasa danas se uglavnom koriste fekalna elastaza-1 i funkcionalni MRCP. Fekalna elastaza pokazala se odličnim testom za dijagnosticiranje umjerenog i teškog kroničnog pankreatitisa (54-56). Funkcionalni (dinamički) MRCP pokazuje promjene u punjenju pankreasnog voda i duodenuma nakon stimulacije sekretinom i tako poboljšava prikaz pankreasno-bilijarnog spoja i Vaterove papile (57).

Genska analiza PRSS1 gena indicirana je u bolesnika s rekurentnim (više

od 2) napadima akutnog pankreatisa za koji ne postoji objašnjiv razlog, idiopatskim kroničnim pankreatitisom i pozitivnom obiteljskom anamnezom sve do trećeg koljena (2, 58). Gensko testiranje osoba bez simptoma bolesti indicirano je u slučajevima poznate mutacije u obitelji. Poznato je, naime, da alkohol, gladovanje, emocionalni stres i masna hrana mogu precipitirati napad bolesti, a pušenje povisuje rizik pankreatitisa i karinoma pankreasa (32, 59-61). Genska analiza SPINK1 gena još se ne preporučuje jer mutacije same po sebi u heterozigota ne uzrokuju bolest koja je vjerojatno poligenska (58, 62). Analiza CTRF gena najčešće ne obuhvaća rjeđe mutacije koje uzrokuju pankreatitis, ali se u djece s idiopatskim kroničnim pankreatitisom mora isključiti cistična fibroza (2).

Liječenje

U djece s progresivnim kroničnim pankreatitisom dugoročno glavni terapijski problem predstavljaju razvoj kronične boli i šećerne bolesti (2). Prolongirano izlaganje živčanih završetaka čimbenicima rasta koji se stvaraju u području kronične upale može dovesti do irreverzibilnih promjena što ograničava terapijske mogućnosti kirurgije pankreasa (62). U terapiji boli u bolesnika koji nemaju pseudocistu ili lokaliziranu opstrukciju pankreasnog voda preporuča se enzimska supstitucijska terapija. Prepostavljeni mehanizam djelovanja je negativna povratna sprega. Naime, u bolesnika s kroničnim pankreatitisom zbog smanjene količine tripsina nema dovoljne razgradnje peptida koji oslobađa CCK i on se pojačano izlučuje. Stimulacija pankreasne sekrecije kolecistokininom uzrokuje bol.

Na terapiju visokim dozama pankreasnih enzima najbolje reagiraju žene s idiopatskim pankreatitisom i bolesnici koji imaju pankreas divizum, ali u djece navedena terapija nije imala učinka. U dijela bolesnika bit će nužna terapija analgeticima, a koriste se nesteroidni antireumatici, tramadol i triciklički antidepresivi. Endoskopsko liječenje uključuje papilotomiju, postavljanje intraduktalnog stenta na mjesto strikture i uklanjanje intraduktalnih kamenaca (30, 64). U

bolesnika s rekurentnim pankreatitisom i pankreas divizum-om terapijske mogućnosti su papilotomija dorzalnog voda i kirurški postupci drenaže. Drenažni postupci primjenjuju se i u bolesnika koji nemaju anatomske anomalije ili opstrukciju, poput onih s hereditarnim pankreatitisom.

Longitudinalnom pankreatikojejunostomijom (modificirani postupak po Puestowu) uzdužno se otvara glavni pankreasni vod i anastomozira sa segmentom jejunuma. Ranom intervencijom na taj način može se sačuvati funkcija pankreasa, a postupak ima manje komplikacija od resekcije pankreasa (50, 65-68).

Terapija egzokrine pankreasne insuficijencije su enzimi pankresa koji se primjenjuju sa svim obrocima koji sadrže proteine i masti, uključujući semi-elementarne formule i majčino mlijeko. Današnji pripravci enzima sadrže acidorezistentnu ovojnici koja sprječava inaktivaciju enzima u želucu, a dozu je potrebno prilagoditi količini masti u obroku (69, 70). Uobičajena doza enzima kreće se od 1000 do 2500 IJ lipaze/kg po obroku, a pripravci se uzimaju 15 minuta prije obroka (za veće obroke i tijekom obroka). Adekvatnost doze procjenjuje se klinički, prema broju, količini stolica i prisutnosti masti, intenzitetu meterorizma, a dugoročno prema krivulji rasta (2). Ponekad je u terapiji potrebno uvesti i inhibitor protonskе pumpe, posebice u bolesnika s cističnom fibrozom koji imaju slabiju sekreciju bikarbonata u duodenumu i viši pH duodenalnog soka (71). Rana kirurška intervencija zbog kasnije autotransplantacije stanica Langhansovih otočića sve više se spominje kao terapija izbora (2).

Komplikacije

Pseudociste se javljaju u svakog četvrtog odraslog bolesnika i većinom su asimptomatske. Perkutana i endoskopska drenaža učinkovite su u više od 90% bolesnika (30, 72). Pseudoaneurizme nastaju enzimskom razgradnjom stjenke krvne žile i mogu perforirati u pseudocistu, uz koju se najčešće nalaze, ali i u druge strukture poput pankreasnog ili žučnog voda, jetre, slezene, želudac i cri-

jevo. Dijagnoza se postavlja angiografski, a terapija je embolizacija, odnosno kirurško podvezivanje krvne žile. Tromboza lijenalne vene nejasna je uzroka i dovodi do pojave varikoziteta želuca i jednjaka. Ako dođe do krvarenja iz varikoziteta, indicirana je splenektomija (30).

Fibroza glave pankreasa ili pseudocista mogu uzrokovati opstrukciju kolo-dohusa ili duodenuma. U slučaju progresivnog ikterusa, bolova ili razvoja kolangitisa, indicirana je drenaža, bilo endoskopska postavljanjem biliarnog stenta ili kirurška (koledohoduodenostomija). Stenoza duodenuma liječi se kirurški gastroenterostomijom.

Pankreasni ascites posljedica je rupture pankreasnog voda ili pseudociste u trbušnu šupljinu. Liječenje se provodi drenažom, parenteralnom prehranom i primjenom oktretida, a u slučaju neu-spjeha indicirano je endoskopsko postavljanje stenta, odnosno operacija. Gastrpareza je klinički najznačajniji poremećaj motiliteta u bolesnika s kroničnim pankreatitisom, a manifestira se bolovima, mučninom i povraćanjem. Terapija izbora su promotilitetni lijekovi (30).

Pušenje i kronični pankreatitis najjači su rizični čimbenici za razvoj adenokarcinoma pankreasa. Rizik se jasno povisuje s duljinom trajanja kroničnog pankreatitisa, a u bolesnika s naslijednim pankreatitisom 50-60 puta je veći u odnosu na opću populaciju. Pušenje značajno povisuje rizik. Patogeneza maligne promjene u kroničnom pankreatitisu čini se da je vezana uz kontinuiranu upalnu stimulaciju i ubrzenu replikaciju DNA što pogoduje nastanku somatskih mutacija u duktalnim stanicama (30, 32, 73).

LITERATURA

1. Werlin SL. Pancreatitis. U: Berhmann RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; 1300-3.
2. Whitcomb DC, Lowe ME. Acute and chronic pancreatitis. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sander son IR, ur. Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc 2004; 1585-97.
3. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR et al. Acute pancreatitis in children. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1726-31.

4. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591-5.
5. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 125-56.
6. Coelho da Rocha RF, Chapcha P, Aun F. Abdominal complications of ascariasis in children. *Probl Gen Surg* 2001; 18: 92-9.
7. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 361-8.
8. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813-20.
9. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 169-72.
10. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 58-62.
11. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.
12. Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.
13. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
14. Lowe M. Pancreatic function and dysfunction. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc 2004; 98-111.
15. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343-56.
16. Papa B. Akutni pankreatitis. U: Vucelić B. i suradnici, ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002; 961-89.
17. Steer ML. Frank Brooks Memorial Lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 31-7.
18. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Invest Drugs* 2001; 2: 496-501.
19. Bhatia M, Brady M, Shokuh S et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-25.
20. Jackson WD. Pancreatitis: etiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 447-51.
21. Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *NEJM* 1999; 341: 258-64.
22. Hsu RK, Draganov P, Leung YW et al. Therapeutic ERCP in the management of pancreatitis in children. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 396-400.
23. 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.
24. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
25. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633-8.
26. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
27. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002; 140: 622-4.
28. Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-73.
29. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 317-22.
30. Opačić M. Kronični pankreatitis. U: Vucelić B. i suradnici, ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002; 990-1000.
31. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
32. Kolaček S. Nasljedne bolesti pankreasa. U: Vucelić B. i suradnici, ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002; 940-60.
33. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC, Committee C. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1: 401-11.
34. Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing: counseling, laboratory and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am* 2000; 82: 575-88.
35. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family based on high-risk haplotype. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1113-6.
36. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-61.
37. Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH et al. Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatology* 2001; 1: 43943.
38. Durie P. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *Med Clin North Am* 2000; 84: 609-620.
39. Feigelson J, Pecau Y, Pouquet et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 145-51.
40. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67 (5): 471-85.
41. Choi JY, Mualem D, Kiselyov K et al. Aberrant CFTR dependent HCO₃⁻ transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature* 2001; 410: 94-7.
42. Cohn JA, Bornstein JD, Jowell PS. Cystic fibrosis mutations and genetic predisposition to idiopathic chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 621-31.
43. Malats N, Casals T, Porta M et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) delta F508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut* 2001; 48: 70-4.
44. Zielenki J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 117-33.
45. Whitcomb DC. How to think about SPINK and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1085-8.
46. Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-6.
47. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskil APJ et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-23.
48. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1310-9.

49. Rossi L, Pfutzer RH, Parvin S et al. SPINK/PTSI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh. A preliminary report. Pancreatology 2001; 1: 242-5.
50. Neblett WW, O'Neill JA: Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. Ann Surg 2000; 231: 899-908.
51. Couper R, Belli D, Durie P, Gaskin K, Sarles J, Werlin S. Pancreatic disorders and cystic fibrosis: Working Group Report of the 1st World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 35: 213-23.
52. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 949-60.
53. Gaskin KJ, Durie PR, Lee L, Hill R, Forstner GG. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhoea secondary to relative colipase deficiency. Gastroenterology 1984; 86: 1-7.
54. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580-6.
55. Amann ST, Bishop M, Curnington C, Toskes PP. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas 1996; 13: 226-30.
56. Kori M, Maayan-Metzger A, Shamir R et al. Faecal elastase 1 levels in premature and full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 106-8.
57. Cappeliez O, Delhay M, Deviere J et al. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology 2000; 215: 358-64.
58. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC, Committee C. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. Pancreatology 2001; 1: 401-11.
59. Talamini G, Bassi C, Falconi M et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999; 44: 1301-11.
60. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Pancreas 2000; 21: 109-14.
61. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. JAMA 2001; 286: 169-70.
62. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I et al. The N34S mutation of SPINK1 (PTSI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. Gut 2002; 50: 675-81.
63. Warshaw A, Banks PA, Fernandez-del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 765-76.
64. Neblett WW, O'Neal JA. Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. Ann Surg 2000; 231: 899-908.
65. Shukri N, Wasa M, Hasegawa T et al. Diagnostic significance of pancreas divisum in early life. Eur J Pediatr Surg 2000; 10: 12-16.
66. DuBay D, Sandler A, Kimura K et al. The modified Puestow procedure for complicated hereditary pancreatitis in children. J Pediatr Surg 2000; 35: 342-8.
67. Sakorafas GH, Farnell MB, Farley DR et al. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 2000; 27: 131-42.
68. Cheng CL, Fogel EL, Sherman S, McHenry L, Watkins JL, Croffie JM, Gupta AK, Fitzgerald JF, Lazzell-Pannell, Schmidt S, Lehman GA. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 445-53.
69. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr Drugs 2000; 2: 205-22.
70. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 246-59.
71. Robinson PJ, Smith AL, Sly PD. Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption. Dig Dis Sci 1990; 35: 1299-304.
72. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. Br J Surg 2000; 87: 1494-9.
73. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International hereditary pancreatitis study group. Med Clin North Am 2000; 84: 565-73.

Summary

ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

O. Jadrešin, I. Hojsak

Acute pancreatitis has become more frequent in children. Genetic conditions, structural abnormalities of biliary system and pancreas, cholelithiasis, viral infections, severe systemic illness, abdominal trauma, metabolic disorders and medications have been found to be causative agents or to predispose to pancreatitis. Clinical and laboratory criteria are important in making a diagnosis and radiology for monitoring the disease course and the complications. ERCP is indicated in the acute prolonged pancreatitis, suspected biliary tree stones and structural abnormality of the pancreas, although MRCP has replaced it in most of the non-therapeutic indications. Early fluid and electrolyte replacement therapy, monitoring of vital signs, enteral and parenteral nutrition and antimicrobial therapy in selected patients have been shown to prevent the most serious complications e. g. shock, ARDS, multiple organ failure and infected necrosis of pancreas. Fibrosis and continuous or recurrent inflammation are present in chronic pancreatitis. The disease is found in genetically predisposed individuals or patients with structural abnormalities of the pancreas and the biliary tree. Different mutations of the gene for cationic trypsinogen (PRSS1), CFTR and the serine protease inhibitor (SPINK1) have been related to chronic and recurrent pancreatitis. The most important therapeutic problems are chronic pain syndrome and exocrine pancreatic insufficiency. Early diagnosis and possible prevention of the pancreatic adenocarcinoma are the main concerns in the long-term follow-up, especially in hereditary autosomal dominant pancreatitis.

Descriptors: ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS, CHILDREN