

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 12, številka 1, maj 2008 / *Volume 12, Number 1, May 2008*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Gastroenterolog je glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki združuje specialiste različnih strok. Izhaja dvakrat letno in postaja vsebinsko vse boljše. V zadnjih letih prejema uredništvo vse več strokovnih in preglednih prispevkov in prikazov zanimivih kliničnih primerov s področja internistike, še posebej gastroenterologije, pediatrije, kirurgije, rentgenologije, koloproktologije in splošne medicine. Zaradi sprotne in hitre obravnave prispelih prispevkov smo morali razširiti strokovni uredniški odbor. Le-ta takoj pregleda vse prejete članke, jih razvrsti in vsak članek pošlje dvema izbranim recenzentoma. Po recenziji in po morebitnih avtorskih popravkih vse prispevke pregleda lektor. Lektorirane članke ponovno pregleda strokovni uredniški odbor, vnese morebitne popravke in se v primeru nejasnosti posvetuje z avtorjem prispevka.

S to številko začinjamo novo rubriko »pismo uredniku«, ki je namenjena pomembnim strokovnim in organizacijskim novostim s področja gastroenterologije. V tej obliki tokrat objavljamo priporočila za zdravljenje Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa s tarčnimi (biološkimi) učinkovinami, kot sta infliximab in adalimumab.

Sedeminštirideseto redno spomladansko srečanje SZGH v Rogaški Slatini je tokrat posvečeno boleznim trebušne slinavke. Kljub temu da naša revija ni zbornik predavanj, smo zaprosili nekatere predavatelje, da svoj doslej še neobjavljeni prispevek objavijo v Gastroenterologu. Med 21 prispevki, ki bodo predstavljeni na srečanju, jih je uredništvo izbralo 7:

- priporočila za smotrno uporabo antibiotikov pri akutnem pankreatitisu;
- opis dveh redkejših oblik pankreatitisa – avtoimunske in hereditarne –, ki sta kljub svoji redkosti še kako pomembni zaradi načina zdravljenja in zaradi nevarnosti za nastanek raka;
- zanimivo retrospektivno raziskavo, ki je pokazala, da je nepojasnjena akutnega pankreatitisa pri bolnikih, zdravljenih na KO za gastroenterologijo UKC, okoli 20 %;
- prispevek o kroničnem pankreatitisu zaradi škodljivih razvad, posebej pa zaradi biliarne etiologije, ki vse bolj narašča;
- predstavitev nove klasifikacije pankreatitsov, ki poskuša nadomestiti dosedanje, katerih pomanjkljivost je bila, da niso skupno vrednotile pomena klinične slike, nevarnostnih in prognostičnih dejavnikov;
- prispevek o gastroezofagealni refluksni bolezni s prikazom vseh diagnostičnih in terapevtskih možnosti, predvsem pri dolgotrajni obravnavi;
- poročilo o kliničnem primeru zlatenice, v katerem avtorja prikazujeta algoritem za diagnozo in zdravljenje.

Zahvaljujemo se vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem in sponzorjem, ki so omogočili izid 1. številke letošnjega Gastroenterologa. Prepričani smo, da so strokovni prispevki na visoki strokovni ravni, za vse zanimivo branje, tudi v pomoč pri vsakdanjem delu ter spodbuda za nadaljnje znanstveno raziskovalno delo na področju gastroenterologije in hepatologije.

Prof. dr. Borut Štabuc, *glavni urednik*

Gastroenterolog
ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Uredniki / Editors

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,
Stane Repše, Bojan Tepes

Uredniški odbor / Editorial Board

Anja Brodnjak, David Drobne, Andrej Gruden,
Matjaž Koželj, Manfred Mervic, Živa Mrevlje,
Rok Orel, Lojze Pleskovič, Samo Plut, Stojan Potrč,
Pavel Skok, Valentin Sojar, Milan Stefanovič,
Lojze M. Šmid

Uredniški svet / Editorial Council

Erika Brenčič, Anton Cerar, Breda Jamar,
Borut Kocijančič, Pavel Košorok, Miran Koželj,
Igor Križman, Mirko Omejc, Miran Rems,
Marjeta Sedmak, Marjan Skalicky, Bor Urbančič,
Mihael Zajec

Lektor / Reader

Tone Žakelj

Priprava za tiski in tisk / Desk-top publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno. Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly. Yearly subscription for members of the Slovene Society for gastroenterology and hepatology is included in the membership fee.

Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Ivan Ferkolj Priporočila za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z biološkimi zdravili / <i>Guidelines for biologic therapy in chronic inflammatory bowel disease</i>	5
Bojana Beović Obvladovanje okužbe pri vnetju trebušne slinavke / <i>Management of infections in pancreatitis</i>	8
Davorin Dajčman Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera / <i>Autoimmune pancreatitis – a case report</i>	15
Lojze M. Šmid, Borut Štabuc Hereditarni pankreatitis / <i>Hereditary pancreatitis</i>	22
Miroslav Vujasinović, Nataša Smrekar, Marko Miklič Nepojasneni akutni pankreatitis / <i>Unexplained acute pancreatitis</i>	28
Rok Orel Akutni pankreatitis pri otroku / <i>Acute childhood pancreatitis</i>	33
Samo Plut, Srečko Štepec Kronični pankreatitis – definicija in klasifikacija / <i>Chronic pancreatitis – definition and classification</i>	38
Erika Kovačič-Palli Neuroendokrini tumorji trebušne slinavke / <i>Neuroendocrine tumours of the pancreas</i>	46
Anja Brodnjak, Matjaž Hafner Intra- in ekstrahepatična holestaza – prikaz primera / <i>Intra- and extrahepatic cholestasis – a case report</i>	53
Bojan Tepeš Vzdrževalno zdravljenje bolnikov z gastroezofagealno refluksno boleznijo <i>Maintenance therapy of gastro-oesophageal reflux disease patients</i>	59



Priporočila za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z biološkimi zdravili

Guidelines for biological therapy in chronic inflammatory bowel disease

Ivan Ferkolj

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 4. 3. 2008, sprejeto 3. 4. 2008; *Gastroenterolog* 2008; 12 (1): 5–7

INFLIKSIMAB

Infliksimumab je himerno človeško-mišje protitelo, usmerjeno v nevtralizacijo TNF- α (I–5). Sestavljeno je iz 75-odstotnega deleža humanih in 25-odstotnega deleža mišjih protiteles. Pripravljen je kot liofiliziran prašek in se aplicira intravensko z dveurno infuzijo s filtrom, med katero je potreben strokovni nadzor zaradi možnosti takojšnjih alergijskih reakcij. Za aplikacijo zdravila mora bolnik v bolnišnici ali specializirani zdravstveni ustanovi ležati povprečno 3–4 ure. Priporočeni odmerek je 5 mg/kg telesne teže, nato enak odmerek 2. in 6. teden. Osem tednov po tretji infuziji ocenimo uspešnost zdravljenja. Če dosežemo remisijo bolezni ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, infuzije nato vsakih 8 tednov ponavljamo, sicer zdravljenje prekinemo. Pred vsako infuzijo moramo bolnika povprašati, če je morebiti zaznal kakšne neželene učinke ali okužbe. Ob tem bolnik prejema imunosupresivne učinkovine, če jih prenaša (azatioprin ali 6-merkaptopurin ali metotrekstat), ker tako podaljšujemo učinek zdravljenja in preprečujemo nastajanje protiteles proti infliksimumabu (ATI).

Ob slabitvi odziva na infliksimumab skrajšamo interval med posameznimi odmerki na 6 tednov. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, priporočamo

prekinitev zdravljenja z infliksimumabom in uvedbo zdravljenja z adalimumabom.

Če je bolnik po enem letu v klinični in endoskopski remisiji in so hemogram ter ostali laboratorijski kazalci vnetja v mejah normale, z infuzijami infliksimumaba prenehamo in nadaljujemo samo z imunosupresivnim zdravljenjem. Če po nekaj mesecih bolezni ponovno vzplamti, lahko znova uvedemo infliksimumab (vsakih 8 tednov v enakem odmerku). Če pa se bolezen ponovi 6 ali več mesecev po končanem zdravljenju z infliksimumabom, priporočamo nadaljevanje zdravljenja z adalimumabom, ker so verjetno nastala ATI.

Med zdravljenjem in po njem se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije in drugi neželeni učinki. Akutne infuzijske reakcije se razvijejo med infuzijo ali nekaj ur po njej; verjetnost zanje je največja med prvo in drugo infuzijo. Nekatere reakcije so povezane s hitrostjo infundiranja zdravila. Pojavijo se lahko neznčilni znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina in tiščanje v prsih, hipotenzija, hipertenzija ali dispneja, kasneje pa tudi gripi podobni znaki, mialgija, artralgijske, zvišana telesna temperatura, izpuščaji, herpes in znaki okužbe. Če so stranski učinki blagi, infundiranja ni treba ustaviti, ampak le upočasniti.

Pred naslednjo aplikacijo kot premedikacijo uporabimo hidrokortizon 200 mg i.v. Resnejši stranski učinki zahtevajo prekinitve zdravljenja z infliksimabom in nadaljevanje z adalimumabom.

ADALIMUMAB

Adalimumab je že popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Zato je malo imunogeno, povzroča malo alergijskih reakcij in ima dolgo razpolovno dobo (6–7). Dajanje je preprostejše in za bolnike udobnejše, ker je zdravilo pripravljeno v injekcijski brizgi (40 mg adalimumaba v 0,8 ml sterilne raztopine) in si ga pod kožo vbrizga bolnik sam, seveda po poprejšnji priučitvi. Priporočeni začetni odmerek je 80 mg, nato 40 mg vsak drugi teden. Če je bolezen zelo aktivna, je lahko začetni odmerek 160 mg (80 mg 1. in 2. dan), čez 14 dni 80 mg, nato 40 mg vsak drugi teden. Vzporedno zdravljenje z imunosupresivi ni nujno potrebno.

Tri mesece po začetku zdravljenja ocenimo uspešnost. Če je dosežena remisija ali pa je klinični odziv zelo dober, zdravljenje nadaljujemo, sicer ga prekinemo. Če ima bolnik stranske učinke ali znake okužbe, se mora pred naslednjo aplikacijo zdravila posvetovati z zdravnikom.

Ob slabitvi odziva (zaradi tvorbe ATI) je mogoče skrajšati interval med posameznimi odmerki (npr. vsak teden namesto vsak drugi teden).

Če je bolnik po enem letu v klinični in endoskopski remisiji in so hemogram ter ostali laboratorijski kazalci vnetja v mejah normale, lahko zdravljenje z adalimumabom ustavimo. Če bolezen znova vzplamti, je mogoče nadaljevati zdravljenje z adalimumabom.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S CROHNOVO BOLEZNIJO Z INFLIKSIMABOM IN/ALI ADALIMUMABOM

Pri približno 20 % bolnikov s CB je bolezen ves čas aktivna, s standardnimi ukrepi in z zdravili ni mogoče

doseči umiritve simptomov ali pa bolniki potrebujejo stalno velike odmerke kortikosteroidov, ki imajo številne stranske učinke. Pri nekaterih bolnikih nastanejo fistule med črevesno steno in drugimi votlimi trebušnimi organi oziroma kožo. Zdravljenje teh dveh skupin bolnikov je najtežje, zato v zadnjih letih zanju uporabljamo tudi biološki zdravili anti TNF- α , infliksimab (Remicade) in adalimumab (Humira) (1–9). Neposrednih primerjalnih študij med njima ni, glede na rezultate kliničnih preskušanj s trajanjem do 1 leta pa imata zdravili primerljivo učinkovitost in ceno.

- Zmerno ali zelo aktivna oblika CB, ki se ne odzove na standardno zdravljenje z mesalazinom (4,5 g/dan), kortikosteroidi (1 mg/kg tt) in imunosupresivi (azatioprin 2,5 mg/kg tt 3–6 mesecev, metotreksat 25 mg s.c. ali oralno enkrat tedensko) ali pa je pri njej potrebno stalno zdravljenje s kortikosteroidi in imajo bolniki zaradi tega hude stranske učinke (**infliksimab in adalimumab**).
- Absolutna indikacija za adalimumab je zmanjšanje terapevtskega učinka infliksimaba ali pojav stranskih učinkov zdravila.
- Secernirajoče fistule, nastale kot posledica CB, pri katerih standardno operacijsko zdravljenje in antibiotiki (ciprofloksacin in metronidazol) ter azatioprin (2,5 mg/kg tt 3–6 mesecev) niso imeli uspeha (**infliksimab**).
- Pri zelo akutnem poteku bolezni se konzilij lahko odloči za uvedbo biološke terapije, četudi vsi naštetih pogoji niso izpolnjeni.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z ULCEROZNI KOLITISOM ALI INTERMEDIARNIM KOLITISOM Z INFLIKSIMABOM

Za zdravljenje pri aktivnem UK je trenutno registriran le infliksimab (8–9).

- Bolniki z zmerno ali zelo aktivnim kroničnim UK, ki ga ni mogoče umiriti s standardnim zdravljenjem z mesalazinom, kortikosteroidi in imunosupresivi (azatioprin, 6-merkaptopurin) ali pa je potrebno stalno zdravljenje s kortikosteroidi in imajo bolniki zaradi tega hude stranske učinke.

- UK s hudim potekom, ki ga ne ublažita 5–7-dnevno intenzivno dajanje kortikosteroidov (metilprednisonol 1 mg/kg tt) in kompletna parenteralna prehrana (alternativa ciklosporinu in takrolimusu – kot »rešilna« terapija pred kolektomijo).

Sicer veljajo še vsa v nadaljevanju zapisana priporočila.

Bolnike, pri katerih so izpolnjena vsa opisana merila in imajo diagnozo nedeterminirani (intermediarni) kolitis, zdravimo z infliksimabom.

KONTRAINDIKACIJE IN POGOJI ZA ZDRAVLJENJE Z BIOLOŠKIMI UČINKOVINAMI

Zapleti osnovne bolezni (stenoze, abscesi), alergija na mišje beljakovine, resnejše okužbe v zadnjih 3 mesecih, okužba s tuberkulozo, srčno popuščanje, maligna bolezen, nosečnost, demielinizirajoča bolezen.

Bolnike s klinično manifestnimi okužbami in abscesi ali obojimi lahko zdravimo z biološkimi učinkovinami, šele ko smo jim pozdravili okužbo.

Med zdravljenjem z biološkimi zdravili se lahko reaktivira tuberkuloza, zato je treba vsakega bolnika pred zdravljenjem napotiti k pulmologu (rentgenska slika pljuč, *Quantiferon* – TB test). Pri sumu na jetrno bolezen je treba izključiti tudi okužbo z virusom hepatitisa B in C.

Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja bolniku pojasniti dobrobiti in možne zaplete oziroma posledice zdravljenja z biološkimi zdravili. Ženske, zdravljene v rodni dobi, morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Bolnik naj pred začetkom zdravljenja pisno potrdi, da je seznanjen z zdravljenjem, in s podpisom zagotovi, da vanj privoli.

Vsakega bolnika, ki je kandidat za zdravljenje z biološkimi zdravili, mora njegov zdravnik osebno ali pa pisno predstaviti konziliju za KVČB v UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo, ali konziliju za KVČB v UKC Maribor, KO za gastroenterologijo (Štajerska,

Koroška, Prekmurje); konzilija se odločita o vrsti biološkega zdravljenja. Konzilija sta samostojna in se sestajata ločeno enkrat mesečno. Zdravljenje z infliksimabom poteka na KO za gastroenterologijo v Ljubljani in v Mariboru (enodnevni hospital), adalimumab pa si bolniki aplicirajo sami. Recepte za adalimumab izdaja gastroenterolog, ki tudi sicer bolnika zdravi. Na recept je treba napisati »Sklep konzilija za KVČB«, zdravilo pa je dopustno predpisati največ za 2 meseca. Razen za indukcijo zadošča za enomesečno terapijo ena škatla z dvema napolnjenima injekcijskima brizgama.

Literatura

1. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–35.
2. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–87.
3. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogezaand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64 (7): 219–29.
4. Hanauer SB, Feagan BBG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
5. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962–72.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
7. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–9.
8. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, Bernard E-J, Bernstein CN, Bitton A, et al. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22 (3): 261–72.
9. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30 (2): 223–30.

Obvladovanje okužbe pri vnetju trebušne slinavke

Management of infections in pancreatitis

Bojana Beović

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 12. 2. 2008, sprejeto 26. 2. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 8–14

Ključne besede: antibiotiki, okužba, pankreatitis

Key words: antibiotics, infection, pancreatitis

Izvleček

Okužba pogosto zaplete potek nekrotizirajočega vnetja trebušne slinavke in bistveno vpliva na potek in izid bolezni. Povzročitelji okužbe mrtvine trebušne slinavke so mikroorganizmi, ki kolonizirajo prebavno cev. Nedvomno je antibiotično zdravljenje potrebno, kadar na okužbo kaže klinično poslabšanje z večorgan-sko prizadetostjo. Bolj nejasna je profilaktična upo-raba oziroma zgodnje antibiotično zdravljenje, s katerim želimo preprečiti razvoj okužbe in uničiti mikroorganizme, ki se v mrtvini trebušne slinavke naselijo že nekaj ur po njenem nastanku. Glede na izsledke dosedanjih raziskav uporaba antibiotikov ni smiselna pri vseh bolnikih z vnetjem trebušne sli-navke, priporočajo pa jih pri bolnikih, pri katerih se z računalniško tomografijo dokaže mrtvina. Nekateri priporočajo, naj bi okužbo dokazali s tanko-igelno punkcijo, vodeno z računalniško tomografijo. Najpogosteje priporočajo za izkustveno zdravljenje okužbe trebušne slinavke z mrtvino imipenem, druga možnost pa je kombinacija ciprofloksacina in metronidazola. Pri večini bolnikov zadošča 10–14-dnevno zdravljenje.

Abstract

Infection develops in many patients with necrotizing pancreatitis and is associated with substantial mor-bidity and mortality. Microorganisms extend to necrotic pancreatic tissue from the gut. Antibiotic treatment is clearly needed in patients with clinical signs of infection and multiorgan dysfunction. More controversial is prophylaxis or early antibiotic treatment aimed at preventing the development of infection in pancreatic infection and at suppressing growth of bacteria that invade pancreatic necrosis within hours after its development. Results of the recent studies do not recommend antibiotics in every patient with pancreatitis. Antibiotics should be prescribed in patients with pancreatic necrosis proven by computerized tomography. Some authors recommend confirmation of infection with the computer tomography guided fine needle biopsy. Antibiotic of choice in patients with infected pancreatic necrosis is imipenem, combi-nation of ciprofloxacin and metronidazole repre-senting the second choice. In most patients, the duration of antibiotic treatment of 10 to 14 days is sufficient.

Izr. prof. dr. Bojana Beović, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Za vnetjem trebušne slinavke zboli okoli 40 od 100.000 ljudi letno (1). V večini primerov je bolezen zmerno huda in ima s sodobnimi postopki zdravljenja približno 10-odstotno smrtnost. Pri 20 odstotkih je potek bolezni hujši, v večini primerov gre za odmrtnje (nekrozo) pankreatičnega tkiva. Bakterijska okužba zaplete potek vnetja trebušne slinavke z nekrozo pri 40–70 % bolnikov (1) in zveča smrtnost bolezni z 10 na 25 % (1). Iz neznanih razlogov je pogostost okužbe pankreatične mrtvine sicer manjša kot pred leti (2), smrtnost bolnikov z okuženo mrtvino pa ostaja sorazmerno nespremenjena (3). Pri četrtini bolnikov se okužba razvije v prvem tednu hospitalizacije, pri skoraj treh četrtinah se potek zaplete z okužbo v tretjem tednu (4, 5). Kadar se pri bolniku z vnetjem trebušne slinavke pojavijo izraziti klinični in laboratorijski znaki vnetja in večorganska prizadetost, odločitev o uvedbi antibiotika ni sporna. Težje je vprašanje zgodnjega antibiotičnega zdravljenja oziroma profilakse, s katero bi želeli preprečiti nastanek okužbe. Pri odločitvi moramo upoštevati nevarnost okužbe mrtvine trebušne slinavke, po drugi strani pa možnost okužbe z odpornimi mikroorganizmi, ki se lahko razvije kot posledica neustrezne in pretirane rabe antibiotikov.

Predstavljena so spoznanja o povzročiteljih in patogenezi okužbe mrtvine pri akutnem vnetju trebušne slinavke, odprta vprašanja antibiotičnega zdravljenja oziroma profilakse in sodobni pristopi k uporabi antibiotikov.

PATOGENEZA, POVZROČITELJI IN POMEN OKUŽBE MRTVINE TREBUŠNE SLINAVKE

Najpomembnejša pot okužbe sterilnega tkiva trebušne slinavke je zelo verjetno translokacija, to je prodor bakterij v žlezo skozi črevesno steno, spreminjeno zaradi sistemskega vnetja in ishemije, ki spremlja vnetje trebušne slinavke. Raziskave na živalih in klinični podatki so pokazali, da okužbo trebušne slinavke povzročajo mikroorganizmi, ki se pretirano namnožijo v svetlini proksimalnega dela črevesa. Pretirano razmnoževanje mikroorganizmov v čre-

vesni svetlini so opazili že nekaj dni po sprejemu bolnika z vnetjem trebušne slinavke v bolnišnico. Še hitrejši je razvoj okužbe mrtvine, mikroorganizme so v mrtvini trebušne slinavke dokazali že 8–16 ur po njenem nastanku (4, 6). Manj pomemben, a vseeno možen, je hematogeni razsoj okužbe ali širjenje bakterij po mezogovnicah oziroma navzad po izvodilih trebušne slinavke (4).

Ne glede na patogenezo najpogosteje okužbo povzroči en mikroorganizem. Najpogosteje so osamili bakterije *Escherichia coli* (27–35 %), enterokoke (24–26 %), *Staphylococcus aureus* (14–16 %), koagulazno negativne stafilokoke (15 %), *Klebsiella spp.* (15 %), *Pseudomonas aeruginosa* (7–11 %) in streptokoke (4–7 %) (6). Posebej nevarne so okužbe z gramnegativnimi bakterijami; smrtnost z njimi okuženih bolnikov je za 14,4-krat večja kot pri tistih, pri katerih ostane nekroza sterilna. Podobno nevarna (15,8-krat večja smrtnost) je okužba z mešano floro. Če gre za okužbo z grampozitivnimi bakterijami, se smrtnost zveča le 1,6-krat (7).

Okužba mrtvine tkiva trebušne slinavke je zelo pomemben dejavnik razvoja večorganske prizadetosti pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke. Pri bolnikih z okužbo nastanejo dihalna stiska, sepsa, motnje strjevanja krvi, ledvična okvara in šok pogosteje kot pri bolnikih s sterilno nekrozo.

Pomen okužbe nekroze trebušne slinavke dokazuje tudi nedavna retrospektivna raziskava. Pri 86 bolnikih z nekrozo trebušne slinavke so opravili punkcijo, vodeno z računalniško tomografijo (*computerized tomography*, CT). Smrtnost bolnikov, pri katerih so s punkcijo dokazali okužbo, je bila 21-odstotna (6 od 28 bolnikov), pri bolnikih s sterilno nekrozo je bila smrtnost 5,2-odstotna (3 od 58 bolnikov) (8).

Pri abscesu trebušne slinavke gre za okuženo področje v žlezi ali ob njej, omejeno z vezivom. Čeprav so zapleti s strani drugih organov redkejši kot pri bolnikih z okuženo nekrozo, se ob neustreznem zdravljenju lahko predre ovojnica abscesa. Izliv gnojne vsebine v trebušno votlino lahko povzroči hudo sepsa.

Pseudocista trebušne slinavke je lahko vzrok za počasno zdravljenje. Bakterije, ki jih osamimo iz pseudociste, ne pomenijo vedno okužbe, po drugi strani pa je okužena pseudocista lahko vzrok za sepsa (9).

DIAGNOSTIKA AKUTNEGA VNETJA TREBUŠNE SLINAVKE Z MRTVINO IN OKUŽENO MRTVINO

Čeprav so bolniki z okuženo mrtvino trebušne slinavke huje bolni kot tisti, pri katerih je mrtvina ostala sterilna, je diferencialna diagnoza pri posameznem bolniku težavna. V obeh primerih gre za sepsa in pogosto za večorgansko prizadetost. V švicarski raziskavi okužbe niso mogli napovedati ne z Ransonovimi merili ne s točkovanjem po APACHE II. Nekateri pišejo, da je nevarnost okužbe večja, če mrtvina zajema več kot polovico trebušne slinavke, vendar je okužba nevarna ne glede na velikost nekroze. Zanesljiv dokaz okužbe je osamitev mikroorganizmov iz tkiva trebušne slinavke. Tkivo lahko odvezamo s tanko igelno biopsijo, vodeno s CT (8). V zadnjem času obeta merjenje serumske koncentracije prokalcitonina. Pri bolnikih s sterilno mrtvino trebušne slinavke je bila koncentracija prokalcitonina vedno manjša od 1,2 ng/ml. Serumska koncentracija prokalcitonina pri bolnikih z okuženo mrtvino trebušne slinavke je bila v isti raziskavi povprečno 8,5 ng/ml (10). Visoka koncentracija prokalcitonina pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke verjetno ni posledica hudega vnetja, ampak je znak zvečane prepustnosti črevesne stene, ki ima za posledico translokacijo bakterij in okužbo (11).

Za odločitev o uvedbi antibiotične profilakse oziroma zgodnjega antibiotičnega zdravljenja akutnega vnetja trebušne slinavke ob razvoju mrtvine si lahko pomagamo s serumsko koncentracijo C-reaktivnega proteina (12). Če pri bolniku z akutnim vnetjem trebušne slinavke v 48 urah po začetku simptomov koncentracija C-reaktivnega proteina naraste, se močno zveča verjetnost mrtvine, ki jo nato dokažemo s CT (6).

PREHAJANJE ANTIBIOTIKOV V TKIVO TREBUŠNE SLINAVKE

Raziskave na poskusnih živalih in klinične raziskave so pokazale, da je prehajanje antibiotikov v tkivo trebušne slinavke različno. Ampicilin ne dosega za zdravljenje potrebnih koncentracij, ugodnejša je farmakokinetika novejših antibiotikov, kot so cefalosporini tretje generacije, piperacilin, fluorokinoloni, imipenem in metronidazol (5). Primerjava pefloksacina, metronidazola, mezlocilina in imipenema pri 12 bolnikih z akutnim nekrotizirajočim vnetjem trebušne slinavke je pokazala, da je koncentracija pefloksacina in metronidazola v tkivu trebušne slinavke pomembno višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) obeh antibiotikov za bakterije, ki vnetje povzročajo. Koncentracija mezlocilina in imipenema v tkivu trebušne slinavke MIK ne presega vedno. Koncentracije pefloksacina, metronidazola in imipenema so višje po ponavljajočih se odmerkih (13). Ker so koncentracije antibiotikov merili v odvzetem tkivu trebušne slinavke, so le-te lahko drugačne kot *in vivo*. V tabeli 1 so prikazani antibiotiki glede na prehajanje v tkivo trebušne slinavke.

Tabela 1. Prehajanje antibiotikov v tkivo trebušne slinavke (6, 14)

Dobro prehajanje	Spremenljivo prehajanje	Slabo prehajanje
klindamicin	cefotaksim	drugi aminoglikozidi
ciprofloksacin	ceftazidim	ampicilin
ofloksacin	kloramfenikol	drugi cefalosporini
imipenem	trimetoprim/sulfametoksazol	moksalaktam
metronidazol	streptomicin	tetraciklini
	piperacilin	

ODLOČITEV O ZGODNJEM ANTIBIOTIČNEM ZDRAVLJENJU OZIROMA PROFILAKSI PRI BOLNIKIHZ AKUTNIM VNETJEM TREBUŠNE SLINAVKE

Pregled literature, ki sta ga opravila Sharma in Howden, je pokazal, da zgodnje raziskave niso dokazale učinkovitosti zgodnjega zdravljenja z antibiotiki pri akutnem vnetju trebušne slinavke. Zelo verjetno so bili v raziskave vključeni pretežno bolniki z blagim potekom vnetja trebušne slinavke brez mrtvine in posledične okužbe. Neuspeh so pripisovali tudi majhnim koncentracijam najpogosteje uporabljanega antibiotika ampicilina v tkivu trebušne slinavke (5).

Kasneje je bilo objavljenih več poročil randomiziranih raziskav in njihovih metaanaliz (15–17), ki so skušale odgovoriti na vprašanje antibiotikov in vnetja trebušne slinavke. Cochranova metaanaliza, objavljena leta 2007, je zajela pet raziskav s skupno 294 bolniki. Ugotovili so, da antibiotična profilaksa pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke zmanjša smrtnost s 15,3 na 6 %, vpliv na okužbo mrtvine je bil videti neznačilen. Posebno učinkovit je bil vpliv antibiotičnega zdravljenja na smrtnost, če so bolniki prejeli betalaktamske antibiotike, smrtnost je bila pri zdrav-

ljenih bolnikih 6,3-odstotna, pri nezdravljenih pa 16,7-odstotna. Betalaktamski antibiotiki so vplivali tudi na pojav okužbe mrtvine: pri zdravljenih se je okužba razvila v 15,6 %, sicer pa pri 29,2 %. Vpliv kinolonskih antibiotikov ni bil statistično pomemben (15). Kasneje je bila objavljena raziskava Dellingerja in soavtorjev, ki je bila randomizirana in dvojno slepa. Pri skupno 100 bolnikih so ugotovili, da zgodnje antibiotično zdravljenje pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke z meropenemom (v primerjavi s placebom) ne vpliva na pogostost okužbe mrtvine, kirurških posegov ali smrtnost. Nedavna metaanaliza je poleg raziskav Cochranove metaanalize vključila tudi omenjeno Dellingerjevo raziskavo in še odprto primerjavo imipenema s placebom pri 73 bolnikih. Pri skupno 467 bolnikih je bila pogostost okužbe 17,8-odstotna, če so dobivali antibiotik, ob placebu pa 22,9-odstotna. Tudi razlika v smrtnosti (9,3 % pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik, in 5,2 % pri placebu) ni pokazala statistične značilnosti (17). Raziskave, vključene v omenjeno metaanalizo, so prikazane v tabeli 2.

Metaanaliza ni pokazala razlik med učinkovitostjo betalaktamskih antibiotikov in kinolonov. Pregled raziskav, vključenih v metaanalizo, je pokazal obratno sorazmerje med kakovostjo raziskave in rezultatom v

Tabela 2. Randomizirane raziskave profilaktične rabe antibiotikov pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke

Avtor (ref.)	Leto	Vrsta raziskave	Število bolnikov	Antibiotik	Okužba mrtvine (RR)	Smrtnost (RR)
Pederzoli* (20)	1993	es ¹ , mc ²	74	imipenem	0,40	0,6
Sainio* (21)	1995	es, ec ³	60	cefuroksim	0,75	0,14
Schwarz* (22)	1997	es, ec	26	ofloksacin + metronidazol	1,14	0,2
Nordback* (23)	2001	es, ec	39	imipenem	0,22	0,53
Isenmann* (24)	2004	ds ⁴ , mc	76	ciprofloksacin + metronidazol	1,20	0,64
Dellinger (18)	2007	ds, mc	100	meropenem	1,5	1,11
Rokke (19)	2007	odprta, mc	73	imipenem	0,44	0,77
Skupaj (17)					0,81	0,7

* Raziskave, vključene tudi v Cochranovo analizo (15), ¹enojno slepa raziskava, ²multicentrična raziskava, ³raziskava v enem centru, ⁴dvojno slepa raziskava

prid antibiotične profilakse (17). Podobna je tudi ugotovitev de Vriesove in sodelavcev, ki so v metaanalizi posebej analizirali metodologijo raziskav (16).

Raziskavi Isenmanna in Dellingerja izstopata po kakovosti izvedbe, še vedno pa njuni izsledki niso povsem nedvoumni. V Isenmannovi raziskavi so bolniki prejeli antibiotike iz drugih razlogov, pri Dellingerjevi pa v bistvu ni šlo za profilakso, saj so bolniki prejeli antibiotike šele povprečno tri dni po začetku simptomov. Poleg tega je bila pogostost okužb v obeh raziskavah manjša od tiste, ki so jo upoštevali pri načrtovanju raziskave, ko so načrtovali statistično analizo (18, 24).

V Isenmannovi raziskavi sicer končni izid ni pokazal prednosti antibiotikov pri smrtnosti ali okužbi mrtvine. Res pa je, da so bili bolniki, ki so prejeli antibiotik, operirani kasneje, raziskavo pa je bilo zaradi stanja bolnika potrebno prekiniti manj pogosto (24). Možno je, da obstajajo posebne skupine bolnikov, pri katerih je zgodnje antibiotično zdravljenje vendarle koristno (6).

Raziskave dajejo delen odgovor glede izbire antibiotika. Največ dobrih izkušenj je z imipenemom, nekateri dokazujejo enakovrednost meropenema (25). Glede na prehajanje v tkivo je verjetno primerna tudi kombinacija ciprofloksacina in metronidazola (6).

Odprto je tudi vprašanje začetka antibiotičnega zdravljenja. Pezzili je v raziskavi na 215 bolnikih pokazal, da je pogostost okužb, če so bolniki z akutnim vnetjem trebušne slinavke dobili antibiotik takoj, statistično enaka, kot če so prejeli antibiotik šele ob dokazani mrtvini. Značilno več je bilo pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik šele ob prikazu mrtvine, okužb drugih organov, več je bilo tudi kirurških posegov, daljša je bila ležalna doba. Smrtnost bolnikov je bila enaka (12). Manes je primerjal učinkovitost meropenema, uvedenega takoj ob sprejemu in po 48 urah, pri več kot 200 bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke. Rezultat je bil podoben: okužbe mrtvine so bile enako pogoste, malo več je bilo pri bolnikih, ki so prejeli anti-

biotik kasneje, drugih okužb in kirurških posegov, smrtnost je bila enaka. Zanimiva pa je ugotovitev, da je bila smrtnost pri bolnikih, ki so imeli okužbo mrtvine in so antibiotik prejeli takoj, večja, kot če so antibiotik prejeli kasneje. Rezultat nakazuje, da so okužbe, ki se razvijejo kljub antibiotični profilaksi, posebno hude (26).

Trajanje profilakse ni povsem dorečeno, najpogosteje omenjajo 10–14-dnevno dajanje antibiotika. Več kot 14-dnevno zdravljenje je verjetno potrebno le izjemoma (27).

Dosedanje raziskave rabe antibiotikov pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke z mrtvino še vedno ne dajejo dokončnih odgovorov. Deloma leži vzrok v majhnem številu vključenih bolnikov, nedosledni opredelitvi mrtvine s CT in v heterogenosti skupin bolnikov z različnimi etiologijami vnetja trebušne slinavke. Večinoma gre za bolnike z etilično etiologijo vnetja, znano pa je, da potekajo okužbe pri bolnikih z biliarno pogojenim vnetjem huje (16).

SELEKTIVNA DEKONTAMINACIJA PREBAVIL

Randomizirana primerjava učinkovitosti selektivne dekontaminacije prebavil (*selective decontamination of the digestive tract*, SDD) pri bolnikih s hudim pankreatitisom je pokazala, da je pogostost okužb mrtvine trebušne slinavke bistveno manjša, če so bolniki prejeli profilaktično kolistin, amfotericin B in norfloksacin v obliki paste lokalno v ustno votlino in cefotaksim parenteralno. Lokalno terapijo so bolniki prejeli, dokler so potrebovali kisik ali infuzijo. Antibiotik parenteralno so ukinili, ko iz ustne votline in zadnjika niso več osamili po Gramu negativnih bakterij. Zaradi protimikrobnega spektra profilaktičnih antibiotikov se je statistično značilno zmanjšala pogostost okužb z gramnegativnimi bakterijami, vpliv na pogostost okužb z grampozitivnimi bakterijami je bil precej manjši (7). Kljub omenjeni raziskavi ostaja vprašanje SDD pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke brez jasnega odgovora (28).

ZAPLETI PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA

Poleg običajnih stranskih učinkov antibiotikov in vpliva, ki ga ima predvsem neustrezna raba antibiotikov na odpornost bakterij, so pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike zaradi okužbe trebušne slinavke, opazili še nekatere posebnosti. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z imipenemom, so opazili več okužb z grampozitivnimi bakterijami. Dolgotrajno antibiotično zdravljenje je tudi pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke dejavnik tveganja za okužbo s *Candida spp.* (9). Mnenja o rabi antibiotikov pri akutnem vnetju trebušne slinavke z mrtvino so različna (29). Po nekaterih podatkih so kandido osamili iz tkiva trebušne slinavke pri 15–70 % bolnikov z akutnim vnetjem, opisana je večja smrtnost. Pogostost se je zmanjšala, če so bolniki prejeli antimikotike (29). Tudi pomen glivične okužbe pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke ni jasen; glivična okužba ob učinkovitem zdravljenju ni nujno povezana z veliko smrtnostjo (6). Druge raziskave, tudi omenjena Cochranova analiza, večje pogostosti glivičnih okužb pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, ni dokazala. Najverjetneje je uporaba protiglivičnih zdravil pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke smotrna pri omejeni skupini najhujše bolnih (29).

DRUGE MOŽNOSTI PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA

Japonski raziskovalci so poskušali zdraviti bolnike z vnetjem trebušne slinavke s kontinuirano infuzijo proteaznega zaviralca in antibiotika imipenema v področno arterijo. Uspehi so bili v primerjavi s kontrolno skupino, ki je zdravila dobivala parenteralno, odlični. S poskusi na živalih so prikazali možnost zdravljenja okužbe trebušne slinavke s probiotiki. Z *Lactobacillus plantarum* so zmanjšali translokacijo bakterij v bezgavke in tkivo trebušne slinavke (28). K zmanjšanju pogostosti okužb prispeva verjetno tudi zgodnje enteralno hranjenje bolnikov (30).

Nedavna nizozemska raziskava ni potrdila, da so probiotiki učinkoviti v preprečevanju okužbe mrtvine

trebušne slinavke. Posebej zaskrbljuje, da je bilo število umrlih bolnikov posebej veliko v skupini, ki je v raziskavi prejela probiotike (31).

PRIPOROČILA IN ZAKLJUČEK

Okužba je pomemben zaplet nekrotizirajočega vnetja trebušne slinavke, ki vpliva na potek in izid bolezni. Mnenja o antibiotičnem zdravljenju so še vedno različna. Glede na izsledke dosedanjih raziskav vsesplošna raba antibiotikov pri bolnikih z akutnim vnetjem trebušne slinavke ni upravičena. Zelo verjetno je antibiotično zdravljenje bistveno za zmanjšanje pogostosti okužbe mrtvine trebušne slinavke in smrtnosti pri bolnikih, pri katerih smo s CT dokazali mrtvino. Nekateri priporočajo antibiotike, kadar je v mrtvino zajetega 30 % tkiva trebušne slinavke (6). Okužbo mrtvine lahko dokažemo s tankoigelnno biopsijo, vodeno s CT. Če okužbe tako ne dokažemo, priporočajo ukinitvev antibiotičnega zdravljenja (1). Antibiotik izbire je imipenem; namesto imipenema je dopustno uporabiti ciprofloksacin z metronodazolom. Bolnik naj antibiotike prejema 14 dni (6).

Ker ostaja vprašanje zgodnjega antibiotičnega zdravljenja oziroma profilakse pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke brez odgovora, ostaja odločitev v rokah lečečega zdravnika, ki budno spremlja bolnikovo stanje in razvoj stroke.

Literatura

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143–52.
2. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: Bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127–51.
3. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142–50.
4. Nathens AB, Rotstein OD. Editorial response: Selective decontamination of the digestive tract in acute severe pancreatitis – an indication whose time has come. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 817–8.
5. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28–31.

6. De Campos T, Assef JC, Rasslan S. Questions about the use of antibiotics in acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2006; 1: 20.
7. Luiten EJ, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of Gram-negative versus Gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 811–6.
8. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619–26.
9. Berger HG, Rau B, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 140–7.
10. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 43–51.
11. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451–60.
12. Pezzilli R. Early antibiotic treatment in acute pancreatitis: More news. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7: 435–7.
13. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, Falconi M, Bonora A, Abbas H, et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 830–6.
14. Takeda S, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394–8.
15. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4) CD002941.
16. de Vries AC, Besselink MGH, Buskens E, Ridwan BU, Schipper M, van Erpecum KJ. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531–8.
17. Bai Y, Gao J, Zou D, Li Z. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 104–10.
18. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245: 674–83.
19. Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LR, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: A prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 771–6.
20. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480–3.
21. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663–7.
22. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 356–61.
23. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis—a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113–8.
24. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997–1004.
25. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: 79–83.
26. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: A controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1348–53.
27. Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Domínguez-Muñoz JE, et al. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003; 9: 1974–80.
28. Bassi C, Mangiante G, Falconi M, Salvia R, Frigerio I, Pederzoli P. Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8 (3): 211–5.
29. Eggimann P, Jamdar S, Siriwardena AK. Pro/con debate: Antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics. *Critical Care* 2006; 10.
30. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA, Spark JJ, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431–5.
31. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 71: 51–9.

Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera

Autoimmune pancreatitis – a case report

Davorin Dajčman

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Prispelo 8. 3. 2008, sprejeto 1. 4. 2008; Gastroenterolog 2007; 12 (1): 15–21

Ključne besede: avtoimunski pankreatitis, kronični pankreatitis

Key words: autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis

Izvleček

Avtoimunski pankreatitis je pred nedavnim prvič opisana posebna avtoimunsko pogojena oblika akutnega vnetja trebušne slinavke. Zaradi kroničnega poteka brez akutnih zagonov vnetja, je pogosto napačno diagnosticiran kot rak trebušne slinavke. Je benigna bolezen, ki se odziva na zdravljenje s kortikosteroidi. Nujno je njegovo zgodnje in pravilno odkrivanje, tudi zato da se preprečijo nepotrebni kirurški posegi. Pogosto je obravnavan kot del širše sistemske bolezni, in ne kot samostojna bolezen. Prevalenca in incidenca še nista natančno določeni, vendar so ga v posameznih študijah kroničnega pankreatitisa odkrili pri 5–6 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom. Starost bolnikov je zelo različna, večinoma pa so starejši od 50 let. Predvideni diagnostični algoritem vključuje: (1) radiološke preiskave, ki odkrijejo difuzno zvečanje organa in nepravilne zožitve vzdolž celotnega skupnega izvodila trebušne slinavke, (2) laboratorijske preiskave z značilno zvišano koncentracijo gamaglobulinov in/ali zvišano koncentracijo IgG, še posebej IgG₄, ter navzočnost specifičnih protiteles in slednjič (3) histomorfološko preiskavo, ki potrdi fibrozo ter bogato infiltracijo z limfociti in plazmatkami. Za končno potrditev diagnoze morata biti izpolnjeni prva ter druga in/ali tretja točka algoritma. Predstavljamo primer avtoimunskega pankreatitisa z IgG₄, ki je potekal s sliko tumorja trebušne slinavke.

Abstract

Autoimmune pancreatitis is a recently described type of pancreatitis of presumed autoimmune aetiology. Because of its chronic inflammatory course and lack of acute attacks of pancreatitis it is often misdiagnosed as pancreatic cancer. Since autoimmune pancreatitis is benign and responds to steroid management, it is important to diagnose it to avoid unnecessary surgical intervention. Often it is treated not as an independent clinical entity, but rather as manifestation of a systemic disease. Prevalence and incidence of the disease have not yet been determined, but have been reported at 5–6% of all patients with chronic pancreatitis. Patients vary widely in age, but most are older than 50 years. The proposed diagnostic measures and criteria are: (1) radiologic imaging – diffuse enlargement of the pancreas and diffusely irregular narrowing of the main pancreatic duct, (2) laboratory data – elevated levels of serum gammaglobulin and/or IgG, especially IgG₄, and the presence of autoantibodies, and (3) histopathologic examination – fibrotic change with dense lymphoplasmacytic infiltration in the pancreas. To confirm the diagnosis, criterion 1 must be fulfilled with criteria 2 and/or 3. Herewith, a case of IgG₄-associated autoimmune pancreatitis mimicking pancreatic tumour is presented.

Asist. Davorin Dajčman, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo

Klinični oddelek za interno medicino, Interna klinika

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Imunsko pogojeno vnetje trebušne slinavke je opredelil Sarles s sodelavci leta 1961 (1). Kasneje so opisali nekaj nejasnih kliničnih primerov, zanimanje zanj pa je zraslo po letu 1995, ko so Yoshida in sod. opisali novo obliko kroničnega pankreatitisa s kliničnimi, laboratorijskimi in histopatološkimi značilnostmi avtoimunske bolezni in ga poimenovali avtoimunski pankreatitis (AIP) (2). Leta 2002 je Japonska zveza za bolezni trebušne slinavke prva sprejela priporočila za njegovo diagnozo na osnovi slikovnih preiskav, laboratorijskih testov in histopatološkega pregleda bioptičnega vzorca trebušne slinavke (3).

AIP je kronično vnetje trebušne slinavke, pogojeno z avtoimunskim vnetnim procesom z obilno limfocitno infiltracijo in fibrozo trebušne slinavke (4). Doslej so opisali že več primerov AIP, ki po ocenah raziskav na Japonskem, v Koreji in v Italiji dosega 4–6 % vseh kroničnih pankreatitisov. Dvakrat pogosteje kot moški zbolevajo ženske, oboji navadni starejši od 50 let. Značilne so infiltracija z limfociti in plazmatkami, sklerozacija organa in okvara glavnega pankreatičnega izvodila (5, 6). Poprej so bolezen različno imenovali – nealkoholni pankreatitis z okvaro izvodila, limfoplazmocitni sklerozirajoči pankreatitis s holangitisom, kronični sklerozirajoči pankreatitis, psevdotumorozni pankreatitis ali kronični pankreatitis z zožitvijo izvodil (4). Dilema, ali je avtoimunski pankreatitis samostojna bolezen ali le ena od možnih manifestacij obsežnejše sistemske bolezni, še ni pojasnjena, zanesljivo pa je, da je bolezen heterogena, z različnimi kliničnimi lastnostmi (7). Ker japonska diagnostična priporočila ne zahtevajo nujne patohistološke analize tkiva trebušne slinavke, je možnih veliko lažno negativnih rezultatov. Da bi z večjo verjetnostjo izključili druge bolezni trebušne slinavke, predvsem tumorje, in tako zanesljivo potrdili avtoimunski pankreatitis, je skupina raziskovalcev na kliniki Mayo med diagnostične smernice predlagala še vključitev odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, manj značilne spremembe, odkrite s slikovnimi diagnostičnimi metodami, serološke označevalce in patohistološko analizo tkiva trebušne slinavke (4, 8). Po svojih spoznanjih so sprejeli doslej najbolj

jasno in večinsko sprejeto definicijo avtoimunskega pankreatitisa: avtoimunski pankreatitis je sistemska fibrozirajoča vnetna bolezen, ki ne prizadene le trebušne slinavke, ampak številne druge organe, kot so žleze slinavke, žolčna izvodila, retroperitonealna tkiva in organi ter bezgavke; v prizadetih organih je limfoplazmocitna infiltracija s številnimi IgG₄-pozitivnimi vnetnicami; bolnike uspešno zdravimo s kortikosteroidi (8,9).

PRIPOROČENA DIAGNOSTIČNA MERILA

Prva diagnostična merila za AIP je sprejela Japonska zveza za trebušno slinavko (*Japan Pancreas Society*) in temeljijo na sočasnem upoštevanju izsledkov slikovnih preiskav, laboratorijskih izvidov in/ali histološke analize. Nekateri v diagnostičnem postopku priporočajo še sočasno vrednotenje histoloških in citoloških sprememb, iskanje morebitne sočasne druge avtoimunske bolezni in preverjanje odzivnosti na zdravljenje s kortikosteroidi (10–17). Uveljavljena priporočila za diagnozo AIP so:

- **slikovne diagnostične metode**, ki potrdijo delno, žariščno ali celo popolno zožitev glavnega izvodila trebušne slinavke z nepravilno zadebeljeno steno, ki prizadene vsaj tretjino celotnega voda, medtem ko je celotna trebušna slinavka zvečana. Okolico trebušne slinavke obdaja ozek sloj proste tekočine, vidne kot temen »halo«. Prvi diagnostični korak pri bolnikih s sumom na AIP so slikovne preiskave (18–21): ultrazvočna preiskava trebuha, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, magnetnoresonančna holangiopankreatografija in endoskopska ultrazvočna (EUZ) preiskava, ki obsega tudi EUZ vodeno biopsijo trebušne slinavke (2–12);
- **laboratorijske preiskave**, ki sledijo pozitivnim rezultatom slikovnih preiskav. Za AIP so značilne zvišana koncentracija gamaglobulinov in/ali imunoglobulinov G, predvsem IgG₄ ter dokaz specifičnih avtoprotiteles: protiteles proti laktoferinu (ALA – *antilactoferrin antibody*), protiteles proti karbonski anhidrazi II (ACA II – *anticarbonic*

anhydrase II antibody), protiteles proti gladki mišici (ASMA – *antismooth muscle antibody*) in protijedernih protiteles (ANA – *antinuclear antibody*) (4, 10, 15).

- **biopsija trebušne slinavke in histološka preiskava.** V histološki sliki so vidni brazgotinjenje tkiva trebušne slinavke (fibroza), številni limfociti in z IgG₄ označene plazmatke ob glavnem izvodilu (periduktalna vnetna infiltracija) (3, 5). Prav infiltracija z omenjenimi vnetnimi celicami je po nekaterih priporočilih »zlati standard« v diagnostiki AIP (22–27). Glavne morfološke spremembe trebušne slinavke pri bolnikih z AIP so torej: z avtoimunskimi procesi pogojena vnetna infiltracija, brazgotinjenje oziroma sklerozacija organa in nealkoholna kronična okvara organa s prizadetostjo izvodil (7, 18–20). Spremembe pogosto spominjajo na tumorje oziroma rak trebušne slinavke, zvišana je tudi serumska aktivnost tumorskega označevalca (antigena) 19–9 (CA 19–9) (21, 22). Pri nekaterih zunajpankreatičnih spremljajočih okvarah pa spominjajo celo na metastaski proces ali tubulni intersticijski nefritis (23).
- odkrivanje **pridruženih avtoimunskih bolezn**i, ki vključujejo prizadetost organov prebavnega in tudi drugih sistemov; med boleznimi zunaj prebavil so tubulointersticijski nefritis, pljučna intestinalna plazmocitna infiltracija ali kronični sialdenitis, med boleznimi v prebavilih pa kronična vnetna bolezen črevesja in primarni sklerozantni holangitis. V prizadeti organih je tudi mogoče dokazati infiltracijo s plazmatkami, označenimi z IgG₄ (1–5, 20).

PRIKAZ PRIMERA

Zaradi napredujočega hujšanja, bolečin v zgornjem delu trebuha in zelo pogostih mikcij, še posebej ponoči, smo na Gastroenterološki oddelek Kliničnega centra Maribor sprejeli 48-letnega, dotlej zdravega moškega. Bolečine so se mu prvič pojavile 4 mesece poprej in so se iz tedna v teden večale. V tem času je shujšal za 17 kg. Ker je pred pojavom težav tehtal 78 kg pri 180 cm telesne višine, je bil ob sprejemu v bolnišnico močno shujšan, bled, a brez zlatenice. Povedal je, da je v

zadnjem času iztrebljal pogosteje, vendar ni opazil, da bi bilo v blatu več maščobe (steatoreje anamnesticno torej ni bilo); zanikal je zlorabo alkohola ali jemanje zdravil. Težav z žolčnimi kamni ali motnjo v presnovi maščob še ni imel. V kliničnem pregledu ni bilo zaznati znakov zaporne zlatenice ali popuščanja delovanja trebušne slinavke. Laboratorijski izvidi so pokazali zvišane vrednosti krvnega sladkorja (16 mmol/l) in glukoze v seču – znake sladkorne bolezni. Večina ostalih običajnih krvnih laboratorijskih parametrov, vključno maščobe, elektroliti, vnetni pokazatelji, in rezultati testov holestaze so bili normalni. Nekoliko zvečana je bila serumska aktivnost lipaze (8,1 μ kat/l) in globulinov gama (blaga hipergamaglobulinemija), medtem ko so bili serumska aktivnost amilaze, vrednosti alfa- in betaglobulinov v proteinogramu ter aktivnosti tumorskih označevalcev, vključno s CA19-9, normalne. Normalni so bili tudi izvidi preiskave blata na prebavljenost, himotripsin in elastazo. Izključili smo bakterijsko, virusno ali glivično okužbo. Ultrazvočna preiskava trebuha je odkrila tumorju podobno spremembo v telesu trebušne slinavke, celoten organ pa je bil nekoliko hiperehogen. Nato smo napravili še radikalno endoskopsko ultrazvočno preiskavo z apartom Olympus, s katerim smo potrdili nehomogeno zvečanje trupa in vratu trebušne slinavke, svetlost oziroma hiperehogenost celotnega organa, nepravilne robove Wirsungovega voda, ki je bil mestoma zožen, ponekod pa blago razširjen. Vaterjeva papila in skupni žolčni vod nista bila spremenjena. Z računalniško tomografijo smo potrdili heterogeno formacijo v vratu in trupu trebušne slinavke, portalno in mezenterično ožilje je bilo nekoliko odrinjeno, vendar normalnega premera, medtem ko so bile retroperitonealne bezgavke zvečane. Ker so izsledki slikovnih preiskav ustrezali merilom za diagnozo metastatske rakave bolezni trebušne slinavke, smo se odločili, da pri bolniku opravimo tankoigelnno biopsijo trebušne slinavke pod EUZ-nadzorom, še prej pa s serumsko imunoelektroforezo določimo avtoprotitelesa ANA, ANCA in ASMA ter revmatoidni faktor (RF). Našli smo zvišano serumsko koncentracijo IgG, predvsem IgG₄, zvišan titer avtoprotitelesa ANA, medtem ko so bili titri avtoprotiteles ANCA, ASMA in RF v mejah normale. Magnetnoresonančne preiskave nismo naredili pred biopsijo trebušne slinavke, titrov protiteles proti laktoferinu in karbonski anhidrazi pa v laboratoriju

Kliničnega centra v Mariboru zaenkrat še ne določamo. Citološka analiza tankoigelne biopsije telesa trebušne slinavke, nadzorovane z EUZ in opravljene z linearnim aparatom znamke Olympus, ni pokazala malignih celic. Ker je znano, da z omenjeno preiskavo ni mogoče povsem zanesljivo izključiti maligne bolezni trebušne slinavke, smo se odločili še za perkutano biopsijo na istem mestu trebušne slinavke, ki pa je pokazala za avtoimunski (kronični) pankreatitis značilne spremembe: tkivo trebušne slinavke je bilo pretežno nadomeščeno z vezivom, v katerem je bila bogata vnetna infiltracija z limfociti in plazmatkami. Rakavih celic tudi v histološki analizi tkivnega vzorca, dobljenega s perkutano biopsijo prizadetega dela trebušne slinavke, ni bilo mogoče dokazati. Na podlagi kliničnega poteka bolezni pri človeku brez nevarnostnih dejavnikov za kronični pankreatitis in na osnovi laboratorijskih, slikovnih, citoloških in histoloških izsledkov smo pri bolniku izključili raka trebušne slinavke, potrdili pa kronični pankreatitis neznanega vzroka z zvečano aktivnostjo IgG₄ in zvišanim titrom ANA, kar zadošča merilom za postavitev diagnoze avtoimunski pankreatitis. Druge vzporedne avtoimunske bolezni ni bilo najti. Bolnika smo začeli zdraviti s kortikosteroidi (metilprednizolon, 32 mg), in to šele po zaključku diagnostičnega postopka, poprej pa je bolnik prejemal protibolečinska zdravila, blago pomirjevalo in zaviralca protonske črpalke. Hiperglikemijo smo uredili z dieto in peroralnimi zdravili za znižanje ravni krvnega sladkorja. Bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo in dobival kortikosteroidno zdravilo 16 tednov; njegov odmerek smo zmanjševali za 4 mg na dva tedna. Po prenehanju zdravljenja bolnik skoraj ni več imel bolečin; ultrazvočna in računalniškotomografska preiskava sta pokazali skrčenje trupa trebušne slinavke, ki pa je ostala še naprej v celoti heterogena oziroma nehomogena. Bolnik ni imel znakov holestaze ali popuščanja delovanja trebušne slinavke (insuficience pankreasa), potreboval pa je še majhne odmerke zdravil za uravnavanje krvnega sladkorja. Ugoden odziv bolnikove bolezni na zdravljenje s kortikosteroidi je dodatno potrjeval bolezen, pogojeno z motnjo v vnetnem/imunskem odzivu, zato menimo, da je imel bolnik avtoimunsko okvaro trebušne slinavke. Njegovo zdravstveno stanje bomo nadzorovali enkrat letno v gastroenterološki ambulanti s kontrolnimi laboratorijskimi testi in ultrazvočnimi preiskavami trebuha.

RAZPRAVLJANJE

Vzroki AIP še niso jasni, številne raziskave v minulih 10 letih pa nakazujejo, da so glavni razlog za nastanek bolezni nepravilnosti v imunskem odzivu. V serumu bolnikov je mogoče dokazati hipergamaglobulinemijo, zvečano aktivnost IgG₄ in pogosto različna protitelesa. Japonski raziskovalci so pri svojih bolnikih odkrili povezavo s haplotipom HLA-DRB1 in HLA-DQB1 (12). Protitelesa IgG₄ so najverjetneje povezana z vnetnim odzivom na sprožilni antigen, vendar ta še ni zanesljivo poznan. V krvi bolnikov z AIP so opazili večje število limfocitov T-CD₄, ki sproščajo interferon- γ (4). Da osnovni bolezenski mehanizmi vključujejo imunske odzive, potrjuje tudi spoznanje o obsežni infiltraciji trebušne slinavke z IgG₄-pozitivnimi limfociti in plazmatkami, kar spada med diagnostično najznačilnejše spremembe (6, 13). Ker se spremembe v imunskem odzivu prekrivajo tudi z drugimi oblikami kroničnega vnetja trebušne slinavke, še ni jasno, ali je AIP primarna bolezen trebušne slinavke ali pa le manifestacija sistemske bolezni (4, 6). Imunsko pogojenost AIP potrjujejo tudi poskusi na živalih. Tako so raziskovalci pri miših, ki so jim ob skotitvi odstranili priželjce in jih senzibilizirali s laktoferinom in karbonsko anhidrazo, na trebušni slinavki opazili spremembe, podobne kot so pri AIP. Ali gre za primarno okvaro ali le za vmesni mehanizem bolezenskega procesa, doslej še ni pojasnjeno (14). Novejše raziskave so pokazale, da je pri človeku zelo verjetno sprožilni oziroma tarčni antigen v trebušni slinavki poleg laktoferina in CA-II še karbonska anhidraza IV (CA-IV), torej encim, ki se nahaja v epitelijskih celicah izvodil trebušne slinavke. CA-IV pa je na zunajcelični strani plazemske membrane epitelijskih celic ne le izvodil trebušne slinavke, ampak tudi v epiteliju žolčnih izvodil, ledvičnih tubulov, požiralnika in ostalih delov prebavne cevi. Avtoimunski epitelitis omenjenih organskih sistemov je verjetno ključni patogenetični proces AIP oziroma obsežnejših sistemskih bolezni (15). V vnetnem procesu AIP so udeleženi številni mediatorji oziroma citokini: faktor tumorske nekroze α (TNF- α), interleukini 1, 2, 6, 8, 10 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) in interferon-g (IFN-g). Limfociti T, ki sproščajo IL-2, TNF- α in IFN-g, sprožajo celično imunost, aktivacijo makrofagov, citotoksičnost in spodbujajo lim-

focite B k sintezi opsonizacijskih ter komplement vezujočih protiteles, medtem ko večina IL sproža humoralne in alergijske reakcije (11, 15, 16).

Bolniki z AIP običajno nimajo posebnih težav, lahko občutijo nelagodje ali bolečine v žlički in hrbtu. Večina bolnikovih težav neredko izvira iz bolezenskih sprememb, ki so pridružene AIP (4, 11, 26, 27). Klinični simptomi in znaki so občutno drugačni kot pri akutnem pankreatitisu (6,11). V študijah na večjem številu bolnikov z AIP so našli zlatenico pri več kot 60 % bolnikov, vsaj tretjina bolnikov pa je imela bolečine v trebuhu (4, 28). Večina kliničnih simptomov in znakov se dobro odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (4). Najpogostejši bolezenski spremembi, pridruženi AIP, sta kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in zaporna zlatenica zaradi zožitve skupnega žolčnega voda (SŽV) v predelu poteka skozi glavo trebušne slinavke ali primarnega sklerozantnega holangitisa (4, 11). Zožitve SŽV, povezane z AIP, se dobro odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi, medtem ko le-ti pri primarnem sklerozantnem holangitisu niso uspešni (4). Zamboni in sod. so v študiji na 53 bolnikih z AIP potrdili kronično vnetno bolezen črevesja pri 17 %, v večini primerov ulcerozni kolitis, le v redkih pa Crohnovo bolezen (29). Med manj pogoste spremembe, pridružene AIP, sodita še avtoimunska okvara pljuč in ledvic, ki je posledica idiopatskega tubulointestinalnega nefritisa. V obeh organih je značilna limfocitna infiltracija z limfociti T-CD4 in zvišana koncentracija protiteles IgG₄ v serumu (4, 11, 30–34).

Zaradi jasnega razlikovanja AIP od drugih oblik kroničnega pankreatitisa in predvsem raka trebušne slinavke so potrebna jasna diagnostična merila za potrditev AIP. Klinično pomembne slikovne diagnostične preiskave so (2–12, 35, 36):

- ultrazvočna preiskava trebuha,
- računalniška tomografija,
- magnetnoresonančno slikanje,
- endoskopska retrogradna holangiopankreatografija,
- magnetnoresonančna holangiopankreatografija in
- endoskopska ultrazvočna (EUZ) preiskava, vključno z EUZ vodeno biopsijo trebušne slinavke.

Vrednost tankoigelne biopsije pod EUZ-nadzorom pri AIP so doslej ocenili le na majhnih vzorcih, zato še ni tako zanesljivo potrjena kot v diagnostiki malignih boleznih trebušne slinavke; zanesljivo pa omogoča razlikovanje malignih od benignih sprememb (37–39). Sočasno vrednotenje kliničnih znakov, morebitnih avtoimunskih boleznih v anamnezi, izsledkov slikovnih preiskav in citološke analize trebušne slinavke z biopsijo pod EUZ-nadzorom bistveno zmanjšuje možnost nepravilne opredelitve boleznih trebušne slinavke oziroma omogoča varno razlikovanje med malignimi in benignimi boleznimi (35, 36).

Nekateri v diagnostičnem postopku priporočajo še sočasno vrednotenje histoloških in citoloških sprememb, iskanje sočasnih drugih avtoimunskih boleznih in preverjanje odzivnosti na zdravljenje s kortikosteroidi (40). Porazdelitev bolezensko spremenjenih predelov trebušne slinavke je lahko povsem nepravilna in neznačilna, zaradi česar je histološki izvid igelne biopsije lahko lažno negativen (2, 4, 6, 7). Vloga biopsije trebušne slinavke pri bolnikih s sumom na AIP torej ni morfološka potrditev boleznih, temveč bistveno bolj izključevanje tumorskih procesov oziroma raka trebušne slinavke (35–37). Novejše raziskave so potrdile, da je biopsija trebušne slinavke s posebno iglo *trucut* pod EUZ-nadzorom zanesljiva in varna preiskava, ki zmanjša potrebo po operativnih posegih (19, 36). Biopsijo pod EUZ-nadzorom naj bi napravili pri vseh bolnikih, ki imajo žariščne spremembe v trebušni slinavki, medtem ko se zdravljenje lahko začne, ne da bi poprej morfološko analizirali tkivo, če le v laboratoriju potrdijo spremembe, značilne za imunske bolezni (4, 9, 36). Ker so histološke spremembe trebušne slinavke pri AIP in kroničnem pankreatitisu podobne, pridobivanje tkivnih ali citoloških vzorcev pa brez laparatomije marsikje ni možno ali je tehnološko zahtevnejše, poskušajo raziskovalci narediti diagnostična priporočila, ki ne zahtevajo histološke/citološke analize (4, 23, 27, 28). Na kliniki Mayo so tako namesto morfološke diagnostike v merila vnesli odziv na kortikosteroidno zdravljenje: po čim bolj zanesljivih rezultatih slikovnih preiskav in laboratorijskih testov dajejo bolnikom kortikosteroide 2–4 tedne v manjših odmerkih, nato pa napravijo primerjalne slikovne preiskave.

Preučujejo tudi manj značilne spremembe trebušne slinavke, ugotovljene s slikovnimi diagnostičnimi metodami (8). Ob tem je treba poudariti, da kirurški pregled in biopsija trebušne slinavke organa med laparatomijo omogočata doslej najzanesljivejšo potrditev AIP, četudi ni značilnih sprememb v laboratorijskih izvidih, še posebej pa varno izključitev raka trebušne slinavke (38–41).

V zdravljenju bolnikov z AIP imajo osrednjo vlogo kortikosteroidi (4). Opisani so tudi primeri, ko so se spremembe v glavi trebušne slinavke, značilne za AIP, zmanjšale spontano, brez zdravljenja (42). Kortikosteroidno zdravljenje odpravlja simptome, zmanjša morfološke spremembe na organu in izboljša tako eksokrino kot endokrino delovanje trebušne slinavke (1–7). Zaporno zlatenico, nastalo zaradi zožitve SŽV, včasih zmanjša ali odpravi kortikosteroidno zdravljenje samo, včasih pa je že poprej potrebna endoskopska vstavitve proteze (stenta) (43). Raziskovalci tudi ugotavljajo, da kortikosteroidi zmanjšajo motnje v presnovi krvnega sladkorja, ki običajno spremljajo akutna vzplamtenja bolezni (44). Najbolj se daje prednizon, in sicer v dnevni odmerku 40 mg (oz. 0,5–1 mg/kg) največ štiri tedne, nato se vsak nadaljnji teden dnevni odmerek zmanjša za 5 mg; zdravljenje traja največ 12 tednov. Priporočajo, da se uspešnost zdravljenja spremlja s slikovnimi preiskavami, najpogosteje s CT po 2 in 4 tednih zdravljenja (4, 9, 43). Le izjemoma so v zdravljenju uporabljali ursodeoksiholno kislino (750 mg/dan) ali azatioprin (50 mg/dan), tako da je izkušenj z njima še malo (45). Našega bolnika smo zdravili z metilprednizolonom. Zgodnje učinke zdravljenja smo preverjali z ultrazvočnim in računalniškotomografskim slikanjem, v prihodnje pa jih bomo le ultrazvočno, če bo le bolezen potekala brez zapletov.

ZAKLJUČEK

Ker v Sloveniji z AIP nimamo veliko izkušenj in Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo zanj še nima diagnostičnih priporočil, smo se slovenski gastroenterologi odločili, da AIP izčrpno predstavimo tudi v slovenskem prostoru. Pregledni članek o njem smo

objavili leta 2007 (46), pričujoči prispevek pa je prva predstavitev bolnika z AIP v Sloveniji.

Na AIP je treba pomisliti pri bolniku, ki ima kronični pankreatitis brez jasnega vzroka, akutna vzplamtenja pankreatitisa nealkoholne etiologije, in pri bolniku z avtoimunskimi boleznimi v prebavilih ali drugje. Zdravljenje s kortikosteroidi je umestno le pri bolnikih, ki jim je diagnoza AIP potrjena po predstavljenih diagnostičnih merilih in imajo hudo klinično sliko; dolgoročni učinki kortikosteroidov na potek bolezni in eksokrino in endokrino delovanje trebušne slinavke namreč še niso dobro znani.

Literatura

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–98.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–8.
3. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17: 585–7.
4. Finkelbeg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670–6.
5. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 99–108.
6. Silverman WB. Autoimmune pancreatitis: more common and important than we thought? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 109–10.
7. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811–2.
8. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010–6.
9. Chari ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2007; 8: 1–3.
10. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambrotero L. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703–9.
11. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese Experience. *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6 (Suppl I): 89–96.
12. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K. HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264–9.

13. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683–87.
14. Uchida K, Okazaki K, Nishi T. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 2002; 82: 411–24.
15. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 274–81.
16. Qu WM, Miyazaki T, Terada M, Okada K, Mori S, Kanno H, et al. A novel autoimmune pancreatitis model in MRL mice treated with polyinosinic polycytidylic acid. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 27–34.
17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–31.
18. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904–7.
19. Irie H, Honda H, Baba S. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristic. *AJR* 1998; 170: 1323–27.
20. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N. Nonalcoholic duct destructive chronic pancreatitis: Imaging findings. *AJR* 1998; 170: 643–7.
21. Deshpande V, Mino-Kenudsen M, Brugge W. Autoimmune pancreatitis: More than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1148–54.
22. Pezzilli R, Casadei R, Calculli L, Santini D. Autoimmune pancreatitis. A case mimicking carcinoma. *JOP. J pancreas (Online)* 2004; 5(6): 527–30.
23. Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinnear S, Falck V, Dushinski J, et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *CMAJ* 2006; 75: 367–9.
24. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 29–35.
25. Lexy ML. EUS and ERCP in the diagnosis autoimmune pancreatitis. *AGA Clinical Symposium Digestive Disease Week, Los Angeles California, May 21, 2001.* Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N. Nonalcoholic duct destructive chronic pancreatitis: imaging findings. *AJR* 1998; 170: 643–7.
26. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2788–94.
27. Pearson RK, Lognecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
28. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605–16.
29. Zamboni G, Luttges J, Capelli P. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552–63.
30. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazura E. IgG4-associated idiopathic tubulointestinal nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474–6.
31. Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N. Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 199–206.
32. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345–52.
33. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2002; 25: 283–9.
34. Fukumori K, Shakado S, Miyahara T. Atypical manifestation of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. *Intern Med* 2005; 44: 886–91.
35. Farrell JJ, Carber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927–36.
36. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467–72.
37. Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: A comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 218–24.
38. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999; 134: 639–42.
39. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387–93.
40. Frulloni L, Morana G, Bovo P. Salivary gland involvement in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1999; 19: 33–8.
41. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853–8.
42. Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 300–3.
43. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2003; 3: 234–8.
44. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235–8.
45. Toosi MN, Heathcote J. Pancreatic pseudotumor with sclerosing pancreato-cholangitis: Is this a systemic disease? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 377–82.
46. Dajčman D. Avtoimunski pankreatitis. *Zdrav Vest* 2007; 76 (5):323–8.

Hereditarni pankreatitis

Hereditary pancreatitis

Lojze M. Šmid, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 22. 2. 2008, sprejeto 28. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 22–7

Ključne besede: kationski tripsinogen, pankreatitis, rak trebušne slinavke

Key words: cationic trypsinogen, pancreatitis, pancreatic cancer

Izvleček

Hereditarni pankreatitis (HP) je redka, avtosomsko dominantno dedna bolezen, ki se razvije pri 8 od 10 nosilcev gena zanjo. Družinsko pojavljanje kroničnega pankreatitisa sta leta 1952 prva opisala Comfort in Steinberg. Štiri desetletja kasneje so bolezen povezali z mutacijo gena za kationski tripsinogen R122H, ki še vedno velja za njegov najpogostejši vzrok. Opisanih je še nekaj drugih, s HP povezanih mutacij kationskega tripsinogena (N21I, A16V, D22G in K23R), zaviralca serinskih proteaz Kazal tipa 1 (N34S) in anionskega tripsinogena. HP se začne kot ponavljajoči se akutni pankreatitis, ki s časom preide v kroničnega. Klinična slika sama se od tiste pri pankreatitisu drugih vzrokov razlikuje le v starosti bolnikov, saj se bolezen začne že v otroštvu. Tudi diagnostika, razen genetskih preiskav, in pristop k zdravljenju, se pri HP ne razlikuje od diagnostike pri drugih vrstah pankreatitisa. Prepoznavna bolezen je pomembna predvsem zaradi njene tesne povezave z rakom trebušne slinavke. Ta kratek pregled podaja definicijo HP, povzema patogenezo bolezen, njen potek, opisuje povezavo HP z rakom trebušne slinavke ter možnosti za sekundarno preventivo adenokarcinoma pankreasa pri bolnikih s HP.

Abstract

Hereditary pancreatitis (HP) is a rare, autosomal dominant disease with approximately 80 percent penetrance. Familial occurrence of chronic pancreatitis was first described by Comfort and Steinberg in 1952. Four decades later, cationic trypsinogen gene mutation R122H was identified as the most frequent cause of HP. Other mutations of cationic trypsinogen gene (N21I, A16V, D22G and K23R), serine protease inhibitor Kazal type 1 gene (N34S), and anionic trypsinogene gene are also associated with HP. The disease starts as a recurrent acute pancreatitis and progresses to chronic pancreatitis. The clinical presentation is no different from that of pancreatitis of more common causes, except for its early onset, which most often occurs in childhood. Identification of patients with HP is important because of their high risk for development of pancreatic adenocarcinoma. This short review defines HP and describes its pathogenesis, disease course, and its association with pancreatic cancer.

Lojze M. Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Akutni pankreatitis je pogosta bolezen trebušne slinavke (incidenca 50 na 100.000). Zanj je značilna pasasta bolečina pod rebrnima lokoma in porast serumske koncentracije pankreasnih encimov. Najpogosteje (v 80 %) povzročita bolezen obstrukcija žolčevoda zaradi žolčnih kamnov ali toksično delovanje alkohola. Drugi pomembni, a redkejši vzroki so presnovni (hiperlipidemija, hiperkalcemija), infekcijski, avtoimunski in iatrogeni. Hereditarni pankreatitis (HP) se začne kot ponavljajoči se akutni pankreatitis, ki s časom napreduje v kronično obliko (1).

Osnovna značilnost kroničnega pankreatitisa je, da za razliko od akutnega, trajno okvari trebušno slinavko. Posledica okvare je upad eksokrinega in endokrinega delovanja žleze. V zahodni družbi je alkohol najpogostejši vzročni dejavnik kroničnega pankreatitisa, precej redkejši je idopatski pankreatitis. Med ostalimi vzroki so še avtoimunska bolezen trebušne slinavke, hiperparatiroidizem, hiperlipidemija, obstrukcija pankreasnega voda, poškodba, trojski pankreatitis in *pankreas divisum*. Četudi so vsi bolniki s kroničnim pankreatitisom bolj ogroženi z rakom trebušne slinavke, pa med njimi močno izstopajo bolniki s HP. Za rakom trebušne slinavke namreč zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim HP (2).

Rak trebušne slinavke je bil v Sloveniji leta 2004 ugotovljen pri 259 ljudeh in je bil s približno 2,5 % deseti najpogostejši rak pri nas (3). Kar 85–90 % bolnikov ima neresektabilen tumor že ob njegovem odkritju, a tudi pri bolnikih po radikalni resekciji je petletno preživetje le 10–24-odstotno (4). Ob tako neugodnem poteku bolezni same sta pomembna prepoznava in spremljanje ogroženih skupin, kot so bolniki s HP, z namenom preprečevanja, zgodnje prepoznave in še pravočasnega zdravljenja raka trebušne slinavke.

DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

HP je klasična avtosomsko dominantno dedna bolezen z 80-odstotno penetranco. Vzorec dedovanja ni vedno jasan zaradi nepopolne penetrance, variabilne ekspre-

sije in obstoja raznih vzročnih mutacij (5). Nekateri o HP govorijo že, kadar ni jasnega vzroka pankreatitisa in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnjenim kroničnim pankreatitisom (6). Strožja je definicija, ki jo uporablja evropski register dednega pankreatitisa in družinskega raka trebušne slinavke (EUROPAC (7)). Bolnik s HP naj bi imel vsaj dva sorodnika prvega kolena ali tri sorodnike drugega kolena dveh ali več generacij s kroničnim pankreatitisom nepojasnjenega vzroka. Zaradi različnih kliničnih opredelitev bolezni je otežena medsebojna primerjava rezultatov raziskav, enotna definicija bolezni pa bi omogočila tudi jasno epidemiološko opredelitev HP.

Incidenca kroničnega pankreatitisa katere koli etiologije v Evropi je ocenjena na 3,5 do 10 bolnikov na 100.000 prebivalcev (8). Zanimiv je podatek, da je Rebours s sodelavci (9) – z namenom preučiti povezavo med HP in rakom trebušne slinavke – zbral podatke o bolnikih s HP velike večine (84 %) gastroenterologov v Franciji in vseh relevantnih francoskih laboratorijev za humano genetiko; v svoji raziskavi so tako zajeli 200 bolnikov (Francija je imela tega leta 61 milijonov prebivalcev (10)). To število je skladno z oceno, da je bolnikov s HP med vsemi, ki imajo kronični pankreatitis, med enim in dvema odstotkoma (11, 7).

PATOGENEZA

Pankreasni prebavni encimi so v obliki neaktivnih prekurzorjev (kot sta kationski in anionski tripsinogen) shranjeni v zimogenih granulah acinarnih celic. V normalnih razmerah je njihova aktivacija skrbno nadzorovana – do nje privede šele delovanje enterokinaze v dvanajstniku. V acinarnih celicah je tako na tripsinogen vezan zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 (SPINK1), ki ustavlja razgradnjo tripsinogena v tripsin. Že nastali tripsin pa razgrajuje samega sebe in s tem zmanjša lastno delovanje na druge prebavne encime. Nepravilnosti v zgradbi tripsinogena in delovanju SPINK1 vodijo do neravnovesja med dejavniki, ki aktivacijo tripsina zavirajo, in tistimi, ki jo vzpodbujajo, in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke (12).

Kationski tripsinogen – PRSS1

Mutacije gena za kationski tripsinogen (PRSS1) so najpomembnejši vzrok HP. Najpogostejša med njimi, R122H (13), povzroči odpornost tripsina na razgradnjo samega sebe (avtoproteolizo), kar prepreči delovanje omenjenega pomembnega varnostnega mehanizma za odstranjevanje prezgodaj aktiviranega tripsina v acinarnih celicah (14). Druga najpogostejša mutacija, N21I, spremeni prostorsko zgradbo tripsinogena in s tem zniža njegovo afiniteto za proteazni zaviralec SPINK1, kar pospeši spontano pretvorbo tripsinogena v tripsin (15). Ostale, mnogo redkejšje mutacije PRSS1 (A16V, D22G in K23R) vplivajo na mesto cepitve signalnega peptida med nastankom tripsinogena in povzročijo bodisi njegovo napačno usmerjanje skozi celične predelke ali pa po spremembi konformacije molekule pospešijo njegovo aktivacijo (16).

Zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 – SPINK1

Kronični pankreatitis je povezan tudi z mutacijo gena N34S za SPINK1 (17); največkrat so bolniki homozigoti za mutirani alel in zato velja ta mutacija za recisivno (18). Družinske obremenjenosti pri teh bolnikih pogosto ni; mutacijo N34S so tako našli kar pri 43 % bolnikov z idiopatskim kroničnim pankreatitisom z zgodnjim nastopom bolezni (19). Zanimivo je, da je relativno pogosta tudi pri bolnikih z alkoholnim (20) in trojskim (21) kroničnim pankreatitisom in očitno je predispozicija za razvoj bolezni ob delovanju dodatnih škodljivih dejavnikov.

S cistično fibrozo povezana transmembranska regulatorna beljakovina

Opisana je tudi povezava med kroničnim pankreatitisom in mutacijami s cistično fibrozo povezane transmembranske regulatorne beljakovine (CTRF (22)). Povezava ni presenetljiva, saj se v sklopu cistične fibroze pri 1–2 % bolnikov pojavi tudi kronični pankreatitis (23). Po drugi strani naj bi bila med bolniki s kroničnim pankreatitisom skoraj tretjina nosilcev vsaj ene od mutacij CTRF, pri nekaterih pa so hkrati našli tudi mutacijo gena za kationski tripsinogen ali SPINK1 (24, 25).

Dejavniki okolja

Poleg podedovanih dejavnikov na razvoj HP vpliva tudi okolje. V zanimivi raziskavi so Amann in sodelavci (26) preučevali pare enojajčnih dvojčkov s HP. Od sedmih preučevanih parov so kronični pankreatitis obeh dvojčkov opisali le pri štirih parih. Trije bolniki z izraženim pankreatitisom so imeli zdrave brate dvojčke (oz. sestre dvojčice), dejavnikov okolja, ki bi utegnili vplivati na razvoj bolezni, pa ta raziskava ni opredelila. Nanje sta posredno pokazali dve drugi.

HP se pojavlja pogosteje v dveh starostnih obdobjih, s prvim vrhom okoli osmega leta starosti in drugim med 18. in 24. letom; nastop bolezni v zgodnji odrasli dobi tako časovno sovпада s začetkom uživanja alkohola (27, 28). Med bolniki s kasnejšim nastopom HP pa je bilo v eni od raziskav tudi več kadičev kot v asimptomatski skupini (28). Predpostavki o škodljivem učinku alkohola in kajenja pri razvoju HP sicer nista statistično potrjeni, a sta skladni z znano vlogo alkohola pri nastanku kroničnega pankreatitisa in spoznanji o hujšem poteku alkoholnega ali idiopatskega kroničnega pankreatitisa pri bolnikih, ki kadijo (29, 30).

POTEK BOLEZNI

HP se začne s ponavljajočimi se epizodami akutnega pankreatitisa, navadno v otroštvu ali mladosti, lahko pa se prvič pojavi celo v poznejši odrasli dobi (14). Potek akutnih epizod se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa drugih vzrokov. Bolnik lahko občuti le ponavljajoče se nenadne bolečine v epigastriju (6). Navadno imajo bolniki dve do štiri ponovitve letno, redko pride ob njih do zapletov, kot so nekroze, tromboza vranične vene (31), nastanek psevdocist (32) ali celo do smrti (33).

Tudi kronični pankreatitis, ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega kroničnega pankreatitisa pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih (34); le psevdociste so pri HP nekoliko pogostejša najdba (35). Raziskava EUROPAC je kumulativno

tveganje za razvoj eksokrine insuficience trebušne slinavke pri bolnikih s HP ocenila na 8,4 % pri 20 letih in 60,2 % pri 70 letih, za nastop endokrine insuficience z diabetesom pa na 4,4 % pri 20 letih in 47,6 % pri 50 letih (7).

GENETSKE PREISKAVE

Identifikacija mutacij, ki so povezane z HP, in vse večja dostopnost genetskih preiskav omogočata določanje genov, ki povzročajo HP, pri bolnikih tudi pri vsakdanjem kliničnem delu. Smernice mednarodnega združenja za pankreatologijo (IAP (36)) svetujejo uporabo genetskega testiranja pri kliničnem delu le pri simptomatskih bolnikih, ki po seznanitvi s preiskavo vanjo privolijo in za katere velja, da prebolevajo bodisi epizodo rekurentnega akutnega pankreatitisa, kateremu ni mogoče pripisati vzroka, bodisi nepojasnen (idiopatski) kronični pankreatitis in imajo (oziroma so imeli) med bližnjimi sorodniki bolnika z nepojasnenim pankreatitsom. Pri otrocih je menda smiselno genetske preiskave opraviti že ob prvi epizodi pankreatitisa neznane etiologije, kot tudi pri družinsko obremenjenih otrocih s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu. Glede na to, da genetsko testiranje asimptomatskih otrok tudi v primeru pozitivnega rezultata nima praktičnih posledic, ga smernice odsvetujejo.

Preiskovancem, pri katerih laboratorijski testi potrdijo mutacijo, je treba pojasniti izvid, poudariti nepredvidljivost poteka HP in zakonitosti njegovega dedovanja. Povedati jim je treba, da so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke, in jim ponuditi strategijo, s katero bi poskusili ogroženost zmanjšati oz. raka vsaj zgodaj odkriti in zdraviti.

HEREDITARNI PANKREATITIS IN RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Kronični pankreatitis katerega koli vzroka zveča ogroženost z rakom trebušne slinavke (37). Najverjetnejši mehanizem je progresivna akumulacija mutacij ob stalni celični regeneraciji v okolju vnetnega odziva ob pogostih poškodbah ded-

nine (38). Kot sta pokazali dve epidemiološki raziskavi povezave kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke, se v skupini bolnikov s kroničnim pankreatitisom rak pojavlja med 3,8- in 16,5-krat pogosteje kot v celotni populaciji (39). Navedeni raziskavi pa med preučevanimi bolniki nista vključevali tistih s HP.

Povezavo HP z rakom pankreasa so prvič opisali ob preučevanju kohorte 246 bolnikov s HP s srednjo dobo sledenja 14 let. Med bolniki je raziskava odkrila 8 bolnikov z rakom trebušne slinavke, kar je pomenilo 53-krat večjo incidenco od tiste v celotni populaciji. Rezultate sta potrdili ameriška (2) in nedavna francoska (9) študija. Slednja kumulativno tveganje bolnikov s HP za adenokarcinom pankreasa pri 50 in 75 letih ocenjuje na 11 % in 49 % za moške in 8 % ter 55 % za ženske. V raziskavi so pomembno pogosteje raka odkrili pri bolnikih s sladkorno boleznijo in kadilcih. Ocenjujejo (40), da pri bolnikih s HP kajenje celo podvoji ogroženost z rakom trebušne slinavke.

IAP je pred sedmimi leti sprejela smernice za preprečevanje raka trebušne slinavke pri bolnikih s HP in za njihovo presejanje ter zdravljenje (41). Priporočila za preprečevanje nastanka raka trebušne slinavke so usmerjena v zmanjševanje dejavnikov tveganja, kar pomeni v prvi vrsti odsvetovanje kajenja. Zmanjšanje pogostosti epizod akutnega pankreatitisa upočasnjuje napredovanje HP (42). Bolniki naj bi zato ne uživali alkohola in se izogibali jemanju zdravil, ki lahko povzročijo akutni pankreatitis. Presejanje za zgodnje odkrivanje raka pankreasa bi moralo biti omogočeno vsem bolnikom s HP, starejšim od 40 let, in naj bi po priporočilih obsegalo endoskopsko ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrastnega sredstva ali magnetnoresonančno (MR) tomografijo z MR holangiopankreatikografijo (MRCP). Zdravljenje bolnikov s HP in rakom trebušne slinavke naj bi potekalo tako, kot teče pri bolnikih, ki HP nimajo, razen pri kirurškem posegu, kjer je svetovana odstranitev celotnega organa, da bi v preostalem tkivu trebušne slinavke kasneje ne prišlo do metahronnega karcinoma.

ZAKLJUČEK

Hereditarni pankreatitis je redka bolezen, raziskovanje katere je prineslo nekaj pomembnih spoznanj o patogenezi in patofiziologiji akutnega in kroničnega pankreatitisa. Hkrati njegovo prepoznavanje omogoča opredelitev in skrbno spremljanje skupine bolnikov, ki so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21 (1): 54–63.
2. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201–9.
3. Primic-Žakelj M. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
4. DiMagna EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1999; 117 (6): 1464–84.
5. Teich N, Mossner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 115–30.
6. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
7. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 252–61.
8. Kloppel G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21 (4): 227–36.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 111–9.
10. [cited 2008 4.2.2008]; Available from: http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age3.htm.
11. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S113–31.
12. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82 (974): 775–8.
13. 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 (2): 141–5.
14. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
15. Gorry MC, Gabbai Z, Furey W, Gates LK, Jr., Preston RA, Aston CE, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1063–8.
16. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117 (1): 7–10.
17. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25 (2): 213–6.
18. Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M, Ogawa M. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2003; 38 (4): 365–70.
19. Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (5): 1133–7.
20. Witt H, Luck W, Becker M, Bohmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001; 285 (21): 2716–7.
21. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 347–51.
22. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339 (10): 645–52.
23. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 86–95.
24. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, Ruzsniwski P, Robaszekiewicz M, Raguene O, et al. Determination of the relative contribution of three genes—the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene—to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (2): 100–6.
25. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121 (6): 1310–9.
26. Amann ST, Gates LK, Aston CE, Pandya A, Whitcomb DC. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins. *Gut* 2001; 48 (4): 542–7.
27. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 1978; 15 (3): 189–201.

28. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111 (8): 622–6.
29. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21 (2): 115–9.
30. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000; 21 (2): 109–14.
31. McElroy R, Christiansen PA. Hereditary pancreatitis in a kinship associated with portal vein thrombosis. *Am J Med* 1972; 52 (2): 228–41.
32. Fried AM, Selke AC. Pseudocyst formation in hereditary pancreatitis. *J Pediatr* 1978; 93 (6): 950–3.
33. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK, Jr., Ulrich CD, Martin SP, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSC). *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (7): 1113–6.
34. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (1): 1–4.
35. Paolini O, Hastier P, Buckley M, Maes B, Demarquay JF, Staccini P, et al. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: A study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17 (3): 266–71.
36. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: Guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1 (5): 405–15.
37. Whitcomb DC. Inflammation and cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287 (2): G315–9.
38. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 65–73.
39. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyren O, Gridley G, Adami HO, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (8): 625–7.
40. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286 (2): 169–70.
41. Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: Consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology* 2001; 1 (5): 416–22.
42. Gates LK Jr. Preventive strategies and therapeutic options for hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84 (3): 589–95.

Nepojasnjeni akutni pankreatitis

Unexplained acute pancreatitis

Miroslav Vujasinović¹, Nataša Smrekar¹, Marko Miklič²

¹*Bolnišnica Topolšica, Topolšica*

²*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 nepojasnjenega 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 nepojasnjenim 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 ± 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 ± 18.4 years. Twenty seven patients (67.5%)

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

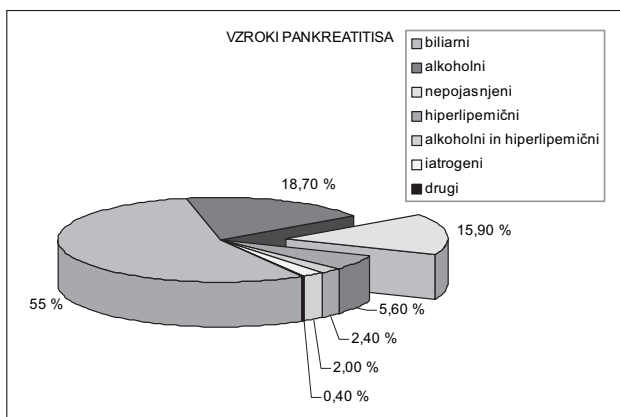
Cilj naše raziskave je bil ugotoviti skupno število bolnikov z AP, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOG) v Ljubljani, in števila bolnikov z nepojasnjenim AP. Retrospektivno smo analizirali medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, ki smo jih od septembra 2004 do maja 2006 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

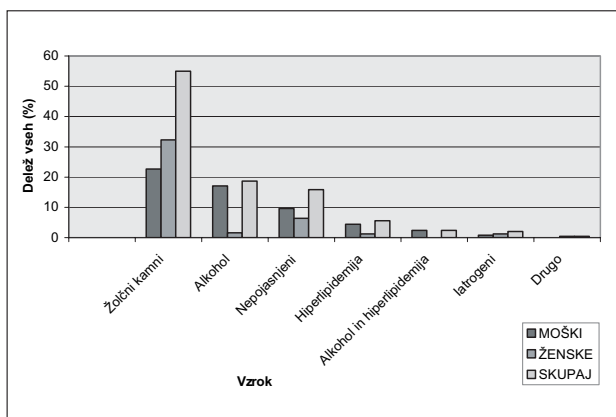
24 bolnikih smo zaradi porasta ravni vnetnih kazalcev uvedli dvotirno antibiotično terapijo (ciprofloksacin + metronidazol), ki smo jo pri 3 zaradi hujšega poteka boleznini zamenjali z imipenemom. Pri 11 se je razvil nekrozantni pankreatitis. Nihče iz skupine nepojasnjenih AP ni potreboval kirurškega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

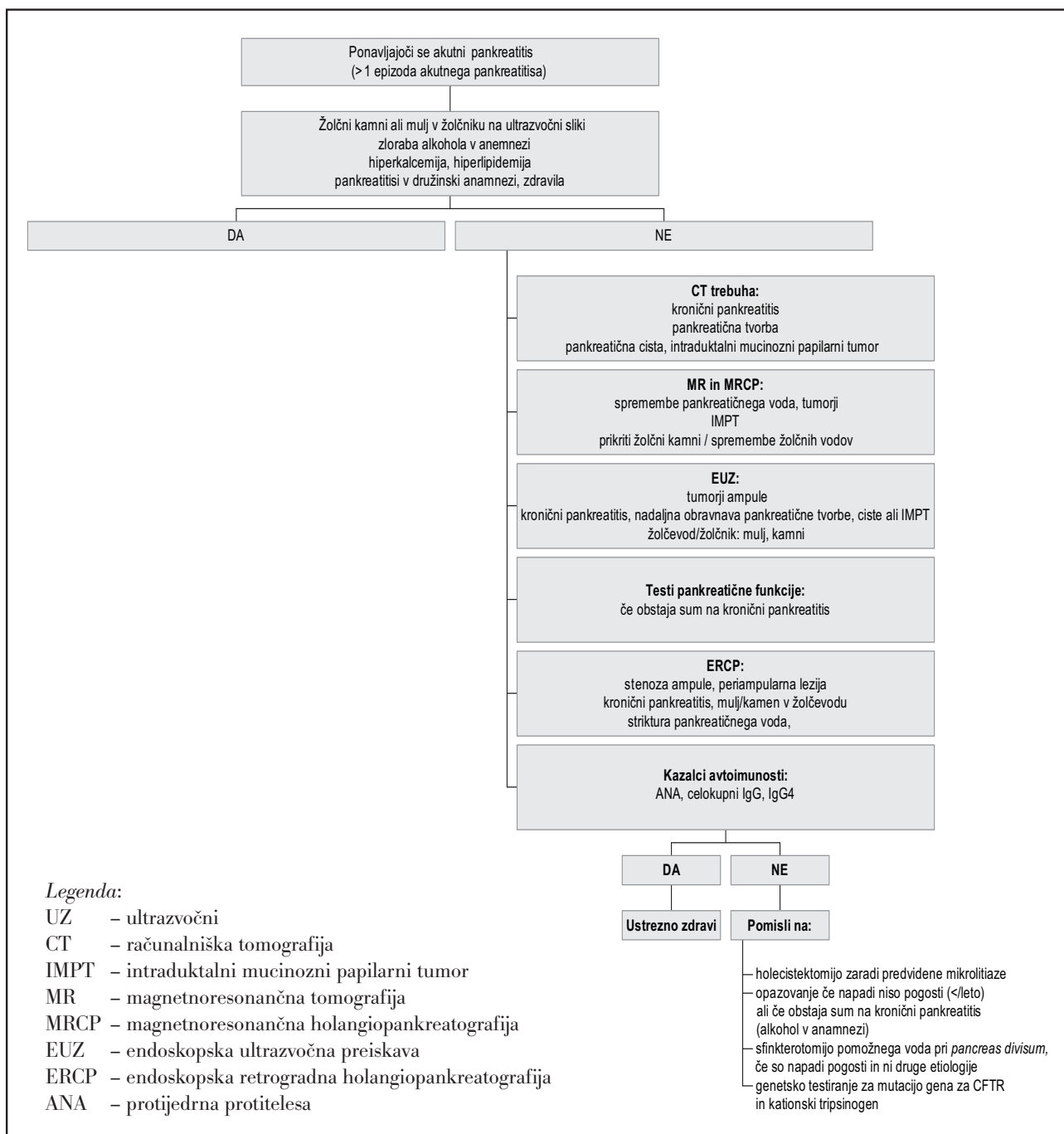


Slika 2. Etiologija pankreatitisa pri moških, ženskah in skupaj

- diuretiki: furosemid, tiazidi;
- zdravila za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezní: 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 α -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.

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 nasojejunal 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 pankreatitsov 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 pankreatitsov.

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, Crameri 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.

Kronični pankreatitis – definicija in klasifikacija

Chronic pancreatitis – definition and classification

Samo Plut, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 12. 2. 2008, sprejeto 20. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 38–45

Ključne besede: klasifikacija, kronični pankreatitis

Key words: chronic pancreatitis, classification

Izvleček

Kronični pankreatitis je kronična in progresivna bolezen trebušne slinavke, za katero sta značilni trajna izguba parenhima in fibroza trebušne slinavke s posledično eksokrino in endokrino insuficienco žleze. Nevarnostni dejavniki za nastanek kroničnega pankreatitisa so toksično-presnovni, idopatski, dedni, avtoimunski, ponavljajoči se in obstruktivni. Kronični pankreatitis je bil prvič opisan leta 1946. Od tedaj so predlagali številne klasifikacije, vendar nobena ni pomenila za kliniko preprostega standardiziranega sistema razvrščanja po etiologiji, napredovanju bolezni in klinični sliki. Leta 2007 so predlagali klasifikacijo M-ANNHEIM, ki je združila vse poprejšnje v skupen okvir in uvedla točkovanje. Omogoča primerjavo različnih oblik kroničnega pankreatitisa, oceno stanja bolezni v danem trenutku in omogoča boljše spremljanje bolnikov. Seveda pa so potrebne nadaljnje študije za potrditev klinične uporabnosti in prognostične vrednosti.

Abstract

Chronic pancreatitis is a progressive fibroinflammatory disease, characterized by permanent loss of the pancreatic parenchyma and consequent fibrosis, resulting in functional exocrine and endocrine insufficiency. Risk factors for chronic pancreatitis are toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent and obstructive. Chronic pancreatitis was first described in 1946. Since then, several classification systems have been proposed. However, none of them provided a simple standardized system for the clinical classification according to aetiology, clinical stage and severity of disease. In 2007, M-ANNHEIM classification and scoring system were proposed, based on previous classification systems, to provide a framework for comparison of different forms of chronic pancreatitis, staging and better patient follow up. Further studies are needed to validate its usefulness in clinical practice.

Samo Plut, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

DEFINICIJA

Kronični pankreatitis je kronična in progresivna bolezen trebušne slinavke, za katero sta značilni trajna izguba parenhima in fibroza trebušne slinavke s posledično eksokrinno in endokrinno insuficienco žleze (1). Zaradi raznolike in neznačilne klinične slike in podobnosti z akutnim pankreatitisom natančna prevalenca ni znana. Ocenjujejo jo na 10–45 bolnikov na 100.000 prebivalcev (2–4). Najpogostejša je med 35. in 55. letom starosti. Ima tri osnovne oblike (5).

1. Za **kalcinirajoči kronični pankreatitis** so značilni trebušna bolečina, ponavljajoči se zagoni akutnega pankreatitisa in – pri veliko bolnikih – intraduktalni kamni. Je posledica perilobularne fibroze in acinarne destrukcije zaradi vnetne infiltracije z akutnimi in kroničnimi vnetnimi celicami in kalcinacij. Te patološke spremembe najpogosteje povzročita čezmerno pitje alkohola in kajenje cigaret, vendar pa v to skupino uvrščajo tudi hereditarni, tropski in idiopatski kronični kalcinirajoči pankreatitis.
2. **Obstruktivni kronični pankreatitis** nastane nad področjem obstrukcije pankreatičnega voda in je pogosto posledica tumorja ali povnetne zožitve pankreatičnega voda. Stalna obstrukcija

povzroči atrofijo parenhima. Običajno poteka brez bolečin, vendar pa lahko tudi kot akutni pankreatitis. Intraduktalnih kamnov običajno ni.

3. **Avtoimunski kronični pankreatitis** je sistemsko vnetno vezivno dogajanje, ki prizadene pankreas in druge organe. Nastane zaradi infiltracije z limfociti in plazmatkami, označenimi z IgG₄. Odziva se na zdravljenje s kortikosteroidi. Intenzivirana fibroza vodi v trajno poškodbo struktur in funkcijsko insuficienco. Običajno poteka brez bolečin, akutni pankreatitis ni pogost; intraduktalni kamni so prav tako redki, nastanejo kvečjemu v poznem stadiju (izgorelost žleze).

ETIOLOGIJA

V 70 % primerov kroničnega pankreatitisa je vzrok čezmerno pitje alkohola, vendar se kronična slika razvije le pri 5–10 % bolnikov, odvisnih od alkohola (2, 6); v 20 % primerov vzrok pankreatitisa ni znan, v 10 % pa so vzročni dejavniki dednost, obstrukcija pankreatičnega voda, poškodba, avtoimunost, cistična fibroza, *pancreas divisum* (7). Nevarnostni dejavniki za nastanek kroničnega pankreatitisa po klasifikaciji TIGAR-O (*Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent, Obstructive*) (2) so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija TIGAR-O nevarnostnih dejavnikov za nastanek kroničnega pankreatitisa (2)

Nevarnostni dejavniki	
Toksično-presnovni	čezmerno uživanje alkohola, kajenje cigaret, kronična ledvična odpoved, hiperkalcemija, hiperlipidemija, zdravila in strupi (zaviralci ACE, statini, azatioprin, lamivudin, steroidi, peroralni kontraceptivi, interferon)
Idiopatski	pankreatitis z zgodnjim in kasnim začetkom, tropski pankreatitis
Genetski (dedni)	avtosomsko dominantni: kationski tripsinogeni gen avtosomsko recesivni: CFTR (<i>cystic fibrose transmembrane conductance regulator</i>) in mutacije SPINK1 (<i>serine peptidase inhibitor Kazal 1</i>), kationski tripsinogeni gen, pomanjkanje α_1 -antitripsina
Avtoimunski	povezan s kronično vnetno črevesno boleznijo, Sjögrenovim sindromom in primarno biliarno cirozo ali primarnim sklerozantnim holangitisom, izolirani avtoimunski pankreatitis
Rekurentni	postiradiacijski, postnekrotični, rekurentni akutni pankreatitis, ishemični pankreatitis
Obstruktivni	<i>pancreas divisum</i> , disfunkcija Oddijevega sfinktra, obstrukcija pankreatičnega voda (tumor, fibroza)

PATOGENEZA IN PATOLOGIJA

Kako nastane kronični pankreatitis, še ni znano. V večini raziskav so preučevali bolnike s kroničnim alkoholnim pankreatitisom (4). Ugotovili so, da uživanje alkohola zveča občutljivost trebušne slinavke na holecistokinin. Holecistokinin veča sekrecijo pankreatičnih encimov, ne da bi se ob tem zvečala sekrecija tekočine in bikarbonatov. V takem izločku je velik delež proteinov, ki se obarjajo in tvorijo proteinske čepke, le-ti pa lahko zamašijo pankreatične vode. Alkohol hkrati manjša tudi tvorbo litostatina, proteina trebušne slinavke, ki preprečuje nastajanje kalcijevih kamnov. Proteinski in kalcijevi čepki zamašijo pankreatične vode in povzročijo pankreatično stazo (8). Ta mehanistična teorija pa ne pojasni začetka bolezni. Produkti oksidativnega stresa, prosti radikali (posledica presnove toksinov), lahko povzročijo motnje na ravni mitohondrijev in deplecijo ATP, kar poškoduje lizosomske membrane in zato aktivni tripsin odteka v citoplazmo acinarnih celic, povzroči njihovo nekrozo in vnetje. Pomanjkanje glutationa prepreči eksocitozo pankreatičnih encimov, zato se ti sproščajo v intersticij, kar še pospeši vnetni odziv (9).

Ti procesi aktivirajo pankreatične stelatne celice (10), ki so po obliki podobne jetrnim stelatnim celicam. Ob aktivaciji se spremenijo v fibroblastom podobne celice in izločajo zunajcelični matriks, metaloproteinaze in njihove inhibitorje (11). Uravnavajo tako nastanek kot razgradnjo pankreatičnega zunajceličnega matriksa, s tem pa normalno tkivno arhitekturo (12).

Novejše raziskave pripisujejo pomembno vlogo genetskemu dejavniku. Hereditarni pankreatitis je avtosomsko dominantna bolezen, katere vzrok je mutacija kationskega tripsinogenskega gena, ki povzroči odpornost tripsina na celične mehanizme inaktivacije. Raziskovalci so odkrili še druge genske mutacije (anionski tripsin PRSS2, inhibitor serinske proteinaze SPINK1, membranski regulator cistične fibroze CFTR), ki prispevajo k nastanku kroničnega pankreatitisa (13).

Avtoimunski pankreatitis je pogosto povezan z avtoimunskimi sindromi (revmatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen). V krvi bolnikov so zvišane vrednosti protiteles IgG proti karbonski anhidrazi in laktoferinu. Dejanski sprožilni dejavnik, ki povzroči avtoimunski pankreatitis, pa še ni znan (14).

Tabela 2. Etiološka delitev kroničnega pankreatitisa po klasifikaciji M-ANNHEIM

Alkohol	zmerno uživanje: < 20g dnevno večje uživanje: 20–80 g dnevno čezmerno uživanje: > 80g dnevno
Nikotin	kumulativno kajenje (število škatlic-leta)
Prehrana (Nutrition)	visokokalorična hrana, z veliko maščobami in beljakovinami; hiperlipidemija
Dednost (Heredity)	hereditarni in družinsko pogojeni pankreatitis idiopatski pankreatitis z zgodnjim ali kasnim začetkom trojski pankreatitis
Dejavniki eferentnih vodov (Efferent duct factors)	<i>pancreas divisum</i> in druge prirojene anomalije obstrukcija pankreatičnih vodov posttravmatsko brazgotinjenje pankreasa disfunkcija pankreatičnega sfinktra
Imunski dejavniki	avtoimunski pankreatitis pankreatitis, povezan s kronično vnetno črevesno boleznijo, Sjögrenovim sindromom ali avtoimunskimi boleznimi (primarni sklerozantni holangitis, primarna biliarna ciroza)
Metabolni in drugi dejavniki	hiperkalcemija ali hiperparatiroidizem kronična ledvična bolezen zdravila

PREGLED KLASIFIKACIJ KRONIČNEGA PANKREATITISA

Kronični pankreatitis so prvič opisali leta 1946 (15), leta 1963 pa so na simpoziju v Marseillu vnetja trebušne slinavke razdelili po histološki sliki v dve veliki skupini – v akutno in kronično, obe pa še v primarno in recidivno podskupino (marsejska klasifikacija – tabela 2). Akutni pankreatitis se po odstranitvi vzročnega dejavnika umiri, žleza se pozdravi tako funkcijsko kot morfološko. Za kronični pankreatitis pa so značilne histološke spremembe (fibroza), ki vztrajajo kljub odstranitvi vzročnega dejavnika (16).

Z uveljavljanjem novih diagnostičnih metod so nastajale nove razdelitve. Leta 1976 je Cremer opredelil šest kategorij kroničnega pankreatitisa, in sicer po morfoloških spremembah, najdenih na glavnem in sekundarnih pankreatičnih vodih z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) (17).

Cremerjevi razdelitvi je leta 1983 sledila klasifikacija Cambridge (18), ki je poprejšnjih 6 kategorij zmanjšala na 3, dodatno pa pankreatitis opredelila še po stopnji morfoloških sprememb, ki jih razkrivata ultrazvočna (UZ) in računalniškotomografska (CT) preiskava trebuha.

Leta 1984 so revidirali marsejsko klasifikacijo: kronični pankreatitis so opredelili kot ponavljajoče se ali trajno vnetje trebušne slinavke z bolečinami v trebuhu ali brez njih, z ireverzibilnimi strukturnimi morfološkimi spremembami in z izgubo eksokrine in endokrine funkcije. Kot posebno obliko pa so opredelili kronični obstruktivni pankreatitis z značilnim razširjenjem pankreatičnih vodov nad mestom zožitve (zaradi fibroze ali tumorja) (19).

Leta 1988 so na marsejsko-rimski konferenci razdelili kronični pankreatitis v tri skupine: kronični kalcinirajoči pankreatitis, kronični obstruktivni pankreatitis in kronični vnetni pankreatitis (20). V skupino

Tabela 3. Stadiji kroničnega pankreatitisa po klasifikaciji M-ANNHEIM

<p>Stadij 0: Asimptomatski kronični pankreatitis – subklinična oblika</p> <p>a) naključna najdba (pri obdukciji)</p> <p>b) po enkratni epizodi akutnega pankreatitisa (z nevarnostnimi dejavniki za nastanek kroničnega pankreatitisa)</p> <p>c) akutni pankreatitis:</p> <p>z <i>reverzibilnimi zapleti</i>: ascites, krvavitev, psevdoanevrizma lienalne arterije, obstrukcija ali striktura holecistusa, pankreatična fistula, stenoza dvanajstnika</p> <p>z <i>ireverzibilnimi zapleti</i>: tromboza vene porte ali vene lienalis s portalno hipertenzijo ali brez nje, rak trebušne slinavke)</p>
<p>Stadij I: ni pankreatične insuficience</p> <p>a) rekurentni akutni pankreatitis</p> <p>b) rekurentna kronična bolečina v trebuhu</p> <p>c) Ia/b z zapleti</p>
<p>Stadij II: delna pankreatična insuficienca</p> <p>a) izolirana endokrina (ali eksokrina) insuficienca brez bolečine</p> <p>b) izolirana endokrina (ali eksokrina) insuficienca z bolečino</p> <p>c) IIa/b z zapleti</p>
<p>Stadij III: popolna pankreatična insuficienca</p> <p>a) eksokrina in endokrina insuficienca z bolečino (potrebna je analgetična terapija)</p> <p>b) IIIa z zapleti</p>
<p>Stadij IV: Končni stadij (izgorelost pankreasa)</p> <p>a) pankreatična insuficienca brez bolečine</p> <p>b) pankreatična insuficienca brez bolečine z zapleti</p>

kroničnega kalcinirajočega pankreatitisa so uvrstili hereditarni pankreatitis, hiperkalciemični in tropski pankreatitis.

Leta 1997 so na delavnici o alkoholnem pankreatitisu v Zürichu (21) in na Japonskem (22) glede na klinično sliko, izvide slikovnih in funkcijskih preiskav ter histoloških značilnosti razdelili kronični pankreatitis na diagnostično “verjetni” (*probable*) in “dokončni” (*definite*).

Leta 2002 je Ramesh predlagal sistem ABC (23) za opredelitev kroničnega pankreatitisa glede na bolečino in zaplete (A – brez bolečine, B – bolečina brez zapletov, C – bolečina z zapleti) in mu dodal smernice za zdravljenje.

Manchesterska klasifikacija iz leta 2006 deli kronični pankreatitis na klinično blago, zmerno in hudo obliko ter vključuje prognostične dejavnike (24).

Najnovejša, iz leta 2007, je klasifikacija M-ANNHEIM (25) s točkovnim sistemom. Izhaja iz prejšnjih klasifikacij in skuša povezati etiologijo, stopnjo napredovanja in prognozo bolezni. Temelji na domeni, da je v večini primerov kronični pankreatitis posledica interakcije več dejavnikov (**M**-multiple), ki jih razdeli v skupine, katerih začetnice dopolnjuje akronim: **A** (*alcohol*), **N** (*nicotine*), **N** (*nutrition*), **H** (*heredity*), **E** (*efferent duct factors*), **I** (*immunological factors*), **M** (*metabolic and miscellaneous factors*) (tabela 2).

Glede na klinično sliko, bolečino in njeno jakost predlaga pet stadijev, asimptomatski stadij 0 in štiri simptomatske stadije (tabela 3). Kronični pankreatitis v začetnem stadiju je navadno odkrit naključno (stadij 0a). Ker akutni pankreatitis veča ogroženost s kroničnim pankreatitisom, je tudi ta vključen v klasifikacijo kot stadij 0b. Klinično napredovanje bolezni opisujejo stadiji I–IV. Klinična slika pankreatitisa brez pankreatične insuficience je stadij I. Za stadij II je značilna delna pankreatična insuficienca (ali eksokrina ali endokrina), popolna – eksokrina in endokrina – pa stadij III. V zadnjem stadiju bolečina izzveni, značilna je izgorelost žleze s fibrozo in popolno izgubo funkcije. Klasifikacija M-ANNHEIM je diagnostična merila za kronični pankreatitis, ki so jih postavili s züriško in japonsko, razširila in ob diagnostično verjetnem ter dokončnem kroničnem pankreatitisu opisuje še skupino mejnega kroničnega pankreatitisa; v tej skupini so primeri z značilnimi simptomi, vendar brez tipičnih morfoloških ali funkcijskih sprememb (tabela 4). Ker klasifikacija Cambridge slabo razlikuje blage morfološke spremembe pankreatičnih vodov slikovnih preiskav od zmernih, klasifikacija M-ANNHEIM predlaga razlikovanje med obema skupinama glede na prizadetost glavnega pankreatičnega voda. V tabeli 5 so opisana modificirana merila Cambridge/M-ANNHEIM za razvrstitev kroničnega pankreatitisa glede na spremembe, ki jih prikažejo slikovne preiskave. Kot pri klasifikaciji jetrne ciroze ali Crohnove bolezni je predlagan točkovni sistem, ki je osnova za zdravljenje

Tabela 4. Diagnostična merila po klasifikaciji M-ANNHEIM

	Ob značilni klinični sliki kroničnega pankreatitisa (rekurentni akutni pankreatitis, bolečina v trebuhu) še:
Dokončni kronični pankreatitis	kalcinacije v pankreasu zmerne ali značilne spremembe pankreatičnih vodov dokazana pankreatična eksokrinska insuficienca značilna histološka slika
Verjetni kronični pankreatitis	blage spremembe pankreatičnih vodov rekurentne ali perzistentne psevdociste zmanjšano eksokrino delovanje endokrinska insuficienca
Možni kronični pankreatitis	klinična slika brez drugih kriterijev morfoloških ali funkcijskih sprememb

in prognozo kroničnega pankreatitisa (tabela 6). Merila obsegajo bolečino, morebitne kirurške posege, eksokrinno in endokrinno insuficienco, morfološko sliko in morebitne zaplete. Bolečina je opredeljena glede na anamnezo in potrebo po zdravljenju. Neposredno merjenje eksokrine insuficience trebušne slinavke se vse bolj opušča, zato je v točkovniku opredeljena glede na potrebo po nadomestnem zdravljenju s pankreatičnimi encimi. Endokrina insuficienca je povezana s slabšo prognozo, zato je v točkovniku višje ovrednotena kot endokrina insuficienca. Morfološko sliko pankreasa točkujeta glede na modificirano klasifikacijo Cambridge. Reverzibilni in ireverzibilni zapleti kroničnega pankreatitisa pomembno prispevajo k izgubi funkcije in slabšajo prognozo. Po seštevkcu točk so bolniki razvrščeni v razrede M-ANNHEIM A do E.

ZAKLJUČEK

S klasifikacijo Cambridge so natančno definirali morfološke spremembe pri kroničnem pankreatitsu, vendar pa niso omogočili povezave morfološke in klinične slike s prognozo. Novejši klasifikaciji (ABC in manchesterska) sta preprosti za razvrščanje primerov in vključujeta klinično sliko ter prognostične dejavnike, vendar pa poenostavitev ne dopušča dobre razvrstitve vseh kliničnih oblik bolezni, natančne kategorizacije in ne opredeljuje etiologije. Klasifikacija M-ANNHEIM združuje poprejšnje klasifikacije v skupen okvir in jih nadgrajuje s točkovnim sistemom. Le-ta omogoča primerjavo primerov različnih oblik kroničnega pankreatitisa. Z njim je mogoče ocenjevati stanje bolezni v danem trenutku, kvantitativno opredeliti poslabšanje ali izboljšanje stanja, kar pa je osnova za boljše spremljanje bolnikov. Za ovrednotenje klinične uporabnosti in prognostične vrednosti te klasifikacije pa so seveda potrebne nadaljnje študije.

Tabela 5. M-ANNHEIM / modificirana klasifikacija Cambridge slikovnih preiskav

	CT, UZ, MR/MRCP, ERCP	EUZ
Normalna slika	glavni pankreatični vod < 2mm, pankreas normalne velikosti in oblike, homogenega parenhima	
Minimalne spremembe (<i>equivocal</i>)	eden od znakov: razširjen glavni pankreatični vod (med 2 in 4 mm), do 2-krat večji pankreas, heterogen parenhim, majhne razširitve vodov (do 10 mm), neravni vodi, večja ehogenost stene glavnega pankreatičnega voda, nepravilna oblika glave pankreasa	manj kot 4 značilnosti: velikost žleze, ciste, hipoehogene in hiperehogene spremembe, lobuliranost, večja ehogenost sten pankreatičnega voda, zožitve ali dilatacije voda, vidne stranske veje, kalcinacije
Blage spremembe (<i>mild</i>)	dva ali več znaka, normalen glavni pankreatični vod	
Zmerne spremembe (<i>moderate</i>)	dva ali več znaka, prizadet je glavni pankreatični vod	5 ali več značilnosti
Značilne spremembe (<i>marked</i>)	ob opisanih še: razširitve, večje od 10 mm, več kot 2-krat zvečan pankreas, pankreatične kalcinacije, obstrukcija pankreatičnega voda, nepravilnosti v strukturi	

Tabela 6. Točkovni sistem za kvantitativno opredelitev kroničnega pankreatitisa in razvrstitev primerov v razrede po klasifikaciji M-ANNHEIM

Merilo in njegova izrazitost	Število točk
Bolečina (v anamnezi)	
ni bolečine	0
rekurentni akutni pankreatitis	1
brez bolečine ob zdravljenju (analgezija ali endoskopski poseg)	2
intermitentna bolečina (brez bolečin med posameznimi vzplamtenji)	3
stalna bolečina	4
Terapija bolečine	
brez terapije	0
neopiodni analgetiki, blagi opioidni analgetiki	2
močni opioidni analgetiki ali endoskopski poseg	4
Kirurški poseg	
vsak posamezni poseg na pankreasu zaradi katerega koli razloga	4
Eksokrina insuficienca	
je ni	0
blaga ali zmerna (nadomestno zdravljenje s pankreatičnimi encimi ni potrebno)	1
dokazana (testi eksokrine funkcije, steatoreja), ob zdravljenju z encimi	2
Endokrina insuficienca	
je ni	0
pankreatogeni diabetes	4
Morfologija:	
normalna slika	0
minimalne spremembe	1
blage spremembe	2
zmerne spremembe	3
značilne spremembe	4
Zapleti	
jih ni	0
reverzibilni zapleti (ascites, krvavitev, psevdanevrizma, obstrukcija, zožitev skupnega žolčevoda, pankreatična fistula, stenoza dvanajstnika)	2
ireverzibilni zapleti (tromboza portalne ali lienalne vene s portalno hipertenzijo ali brez nje, rak pankreasa)	4
Razredi glede na seštevek	
M-ANNHEIM A (<i>minor</i>)	0–5
M-ANNHEIM B (<i>increased</i>)	6–10
M-ANNHEIM C (<i>advanced</i>)	11–15
M-ANNHEIM D (<i>marked</i>)	16–20
M-ANNHEIM E (<i>exacerbated</i>)	≥ 21

Literatura

1. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1 (1): 3–14.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120 (3): 682–707.
3. Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35 (2): 136–41.
4. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132 (4): 1557–73.
5. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (10): 949–60.
6. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007; 46 (2): 109–13.
7. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician* 2007; 76 (11): 1679–88.
8. Fortunato F, Deng X, Gates LK, McClain CJ, Bimmler D, Graf R, et al. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (2): G232–41.
9. Verlaan M, Roelofs HM, van-Schaik A, Wanten GJ, Jansen JB, Peters WH, et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (35): 5705–10.
10. Haber PS, Keogh GW, Apte MV, Moran CS, Stewart NL, Crawford DH, et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol* 1999; 155 (4): 1087–95.
11. Phillips PA, McCarroll JA, Park S, Wu MJ, Pirola R, Korsten M, et al. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut* 2003; 52 (2): 275–82.
12. Talukdar R, Saikia N, Singal DK, Tandon R. Chronic pancreatitis: evolving paradigms. *Pancreatology* 2006; 6 (5): 440–9.
13. Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
14. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355 (25): 2670–6.
15. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology* 1946; 6: 239–85, 376–408.
16. Sarles H. Pancreatitis. Symposium of Marseille, 1963. Basel, Switzerland: Karger; 1965.
17. Cremer M, Toussaint J, Hermanus A, Deltenre M, De Tceuf J, Engelholm L. Primary chronic pancreatitis. A classification based on endoscopic pancreatography. *Acta Gastroenterol Belg* 1976; 39 (11–12): 522–46.
18. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756–9.
19. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis: report of the Second international symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683–5.
20. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, et al. The pancreatitis classification of Marseilles–Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 641–2.
21. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215–21.
22. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14–5.
23. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: The ABC system. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (1): 3–4.
24. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *JOP* 2006; 7 (4): 390–6.
25. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007; 42 (2): 101–19.

Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke

Neuroendocrine tumours of the pancreas

Erika Kovačič-Palli

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 12. 2. 2008, sprejeto 20. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 46–52

Ključne besede: bioterapija, hormonski sindrom, kromogranin A, nevroendokrini tumor, oktreosken, trebušna slinavka

Key words: biotherapy, chromogranin A, hormone syndrome, neuroendocrine tumor, octreoscan, pancreas

Izveček

Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke so redki. Histološko jih razvrščamo po njihovi celični diferenciaciji po merilih WHO iz leta 2000, po zmožnosti povzročanja hormonskih sindromov pa razlikujemo funkcijske in nefunkcijske tumorje. Skoraj vsi v celičnih granulah vsebujejo kromogranin A, ki je tkivni in serumski biokemični kazalec. Najobčutljivejša preiskava za slikovni prikaz nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke je scintigrafija somatostatinskih receptorjev. Ozdravitev omogoča le kirurško zdravljenje, blažilno pa obsega še kemo- in bioterapijo s somatostatinskimi analogi ter interferonom- α .

Abstract

Neuroendocrine pancreatic tumours are rare. They are classified according to their cellular differentiation and functionality. Functioning neuroendocrine pancreatic tumours cause clinical syndromes of hormone excess. Chromogranin A which is widely expressed in neuroendocrine cells is a biochemical tumour marker. Scintigraphy of somatostatin receptors should be the initial imaging procedure for neuroendocrine pancreatic tumours. Surgery is the only curative therapy available. Palliative treatment consists of cytotoxic therapy and biotherapy.

UVOD

Klasifikacija WHO nevroendokrinih tumorjev (NET) iz leta 1980 je uporabljala izraz karcinoid za večino NET, kar je povzročalo nerazumevanje med patologi in kliniki. Slednji so kot karcinoid označevali tumorje, ki so izločali serotonin in povzročali

karcinoidni sindrom. Leta 2000 je začela veljati klasifikacija WHO, ki NET gastropankreatičnega sistema deli v dobro diferencirane nevroendokrine tumorje, v dobro diferencirane nevroendokrine karcinome, v slabo diferencirane nevroendokrine karcinome in v mešane eksokrine nevroendokrine tumorje (1).

mag. Erika Kovačič-Palli, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Japljeva 2, 1525 Ljubljana

EPIDEMIOLOGIJA

Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke so redki, z incidenco 1/100.000 prebivalcev letno in obsegajo 1–2 % vseh neoplazem trebušne slinavke. Vzniknejo pri obeh spolih približno enako in v vseh starostih, najpogosteje med 30. in 60. letom. Nekateri se razvijejo v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa I (MEN-I). Pri bolnikih iz družin z MEN-I so odkrili hormonsko neaktivne tumorje že v starosti od 20–30 let. Redkeje, le v 15 %, so NET trebušne slinavke povezani s von Hippel-Lindauovo boleznijo (2).

PATOHISTOLOGIJA

Prvotno je veljalo prepričanje, da se NET trebušne slinavke razvijejo iz celic Langerhansovih otočkov. Izsledki nedavnih raziskav pa nakazujejo možnost tovrstnega razvoja iz pluripotentnih matičnih celic duktalnega epitela, kar sicer verjetno ne velja za benigne insulinome, ki naj bi izhajali iz matičnih celic Langerhansovih otočkov (3).

Glede na klinično sliko razdelimo NET trebušne slinavke v hormonsko aktivne (funkcijske) in hormonsko neaktivne (nefunkcijske) tumorje. Hormonsko aktivne tumorje označujejo značilni klinični sindromi, ki jih povzroča čezmerna sekrecija hormonov. Sem sodijo insulinomi, glukagonomi, somatostatini, gastrinomi, vipomi in še nekateri redkejši tumorji. Hormonsko neaktivni tumorji niso opredeljeni z značilnim hormonskim sindromom, čeprav imajo bolniki lahko zvišane vrednosti serumskih hormonov in/ali pozitivno tkivno imunohistokemijsko reakcijo za enega ali več hormonov. Tovrstni tumorji se klinično izrazijo zaradi velikosti, invazije v sosednje organe ali zasevanja. Velikokrat jih odkrijemo naključno ob ultrazvočni preiskavi trebuha, ki jo napravimo zaradi drugih vzrokov. Okrog 30–40% vseh NET trebušne slinavke je hormonsko neaktivnih (4).

Histološko so NET trebušne slinavke solidni, acinarni ali trabekularni, kar pa ne vpliva na njihov biološki potencial. Večinoma so demarkirani in solitarni, pri

bolnikih z MEN-I pogosto multipli. Med funkcijskimi tumorji so insulinomi najmanjši, vendar velikost tumorja ne korelira z izrazitostjo sindroma, ki ga povzročijo. Nefunkcijski tumorji so večji, velikokrat merijo več kot 5 cm. Tumorji, ki so večji od 2 cm, precej pogosteje potekajo maligno, tumorji, večji od 3 cm, pa so navadno maligni (1).

Aspiracijska citološka punkcija tumorja je lahko koristna pri potrjevanju diagnoze, hormonsko aktivnih tumorjev pa ne more razlikovati od hormonsko neaktivnih, ker imajo oboji enake citološke značilnosti. Večinoma niti histološka slika obeh vrst ni različna, izjema so tumorji z amiloidnimi depoziti, značilnimi za insulinome, in tipične glandularne strukture z vključki pri somatostatinih. Za razlikovanje slabo diferenciranih nevroendokrinih (NE) karcinomov od adenokarcinomov je treba opraviti imunohistokemijska barvanja. Večina nevroendokrinih celic vsebuje kromogranin A, sinaptofizin in nevronske specifično enolazo. Za nadaljnje klinično odločanje sta pomembni določitvi proliferacijskega faktorja Ki-67 in števila mitoz na deset poljih velike povečave.

BIOKEMIČNA DIAGNOZA

Biokemično določamo serumske vrednosti hormonov in aminov, ki jih izločajo NET trebušne slinavke. Specifični označevalci so hormoni (insulin, gastrin, glukagon in drugi), splošni pa kromogranin A, pankreatični polipeptid (PP) in alfa humani horionski gonadotropin (HCG). Kromogranin A, ki je v sekretornih zrnih nevroendokrinih celic, je monomerni kisli glikoprotein. Določamo ga v tkivu in serumu. Zvišane serumske vrednosti kromogranina A opisujejo pri 50–80% NET trebušne slinavke in ponavadi korelirajo z velikostjo tumorja, še višje vrednosti dokažemo pri hormonsko neaktivnih tumorjih. Kombinirano določanje kromogranina A in PP zveča občutljivost meritve s 84 na 90 % pri nefunkcijskih in s 74 na 94 % pri funkcijskih tumorjih (5). Merjenje serumskega PP ima majhno občutljivost, zgolj med 40–55 %, in le približno 30 % bolnikov z NET trebušne slinavke ima zvišano vrednost HCG.

INSULINOM

Insulinomi so najpogostejši hormonsko aktivni NET trebušne slinavke. Njihova incidenca je 2 do 4/1.000.000 prebivalcev letno. Ponavadi vzniknejo med 40. in 60. letom starosti, nekoliko pogosteje pri ženskah. Etiologija in patogeneza sta neznani, prav tako nevarnostni dejavniki. Rastejo v tkivu trebušne slinavke ali pa se dotikajo njene površine. Ektopični insulinomi so zelo redki (< 2 %), vendar najpogostejši v dvanajstnikovi steni. Incidenca insulinomov v glavi, trupu ali repu trebušne slinavke je enaka: 85 % jih je solitarnih, 6–13 % multiplih in 4–6 % v sklopu MEN-I. Petletno preživetje bolnikov je 97-odstotno (6).

Za insulinome so značilni hipoglikemija na tešče, nevrogljikopenični in včasih simpatoadrenalni avtonomni simptomi. Z napredovanjem bolezni so obdobja intermitentno zvečane sekrecije insulina pogostejša, zato se pri bolniku lahko razvije perzistentna hipoglikemija. Izrazitost kliničnih simptomov ni vedno premočrtno povezana z velikostjo tumorja ali njegovo malignostjo. Med simptomi osrednjega živčevja ne smemo spregledati diplopije, zmedenosti, nenormalnega obnašanja, amnezije in, redkeje, nezavesti. Izločanje kateholaminov povzroči potenje, oslabeledost, lakoto, tresenje, slabost, tesnoba in palpitacije.

Sočasno določanje vrednosti insulina, proinsulina, peptida C in krvnega sladkorja v serumu je poenostavilo diagnostiko insulinomov, saj jih tako dokažemo okrog 80 %. Dober in dovolj občutljiv je tudi 48–72-urni stradalni test, pri katerem ugotovimo nesorazmerno visoke vrednosti insulina. Diferencialnodiagnostično upoštevamo hipoglikemije pri hormonskih pomanjkanjih, jetrni insuficienci, eksogenem hiperinsulinizmu in zaradi jemanja zdravil. Pri nekaterih bolnikih z multiplim mielomom ali sistemskim lupusom eritematodesom lahko dokažemo protitelesa proti insulinu, ki nenadzorovano vežejo in sproščajo insulin ter tako povzročajo hipoglikemijo.

Insulinomi so večinoma benigni tumorji, povprečno 8,4 % jih je malignih. Za benigne velja, da so manjši

od 2 cm, brez znakov angioinvazije ali metastaz in s proliferacijskim indeksom Ki67, večjim od 2 % (3).

GASTRINOM

Gastrinomi, ki povzročajo Zollinger-Ellisonov sindrom, so relativno pogosti hormonsko aktivni NET trebušne slinavke. Njihova incidenca je 0,5–4/1.000.000 prebivalcev letno. Gastrinom ima menda 0,1 % bolnikov z dvanajstnikovo razjedo. Zollinger-Ellisonov sindrom je pogostejši pri moških, razmerje med spoloma je 3 : 2. Z MEN-I je povezanih 20 % gastrinomov, drugi nevarnostni dejavniki niso znani. Ob postavitvi diagnoze je malignih kar 50–60 % gastrinomov. V novejših študijah opisujejo, da je gastrinom najpogostejši v dvanajstniku (49 %), in ne v glavi trebušne slinavke (7).

Več kot 90 % bolnikov z gastrinomom zbolijo s peptično razjedo. Gastrična hipersekrecija sproži še drisko, saj nizek pH inaktivira pankreatične encime, kar vodi v malabsorpcijo in steatorejo. Petinsedemdeset odstotkov bolnikov toži o bolečinah v trebuhu, ki so posledica peptičnih razjed ali gastroezofagealne refluksne bolezni. Diagnozo Zollinger-Ellisonovega sindroma potrdimo, če je želodčni pH nižji od 2,5, koncentracija gastrina pa sočasno višja od 1000 pg/ml. Žal ima polovica bolnikov ponavadi manj serumskega gastrina, kar pomeni, da bi pri njih morali opraviti sekretinski test.

Bolezen večinoma poteka počasi, petletno preživetje ocenjujejo na 65 % in desetletno na 51 %. Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena popolna tumorska resekcija, je pet- in desetletno preživetje 90–100-odstotno. Bolniki z gastrinomom, ležečim v trebušni slinavki, imajo slabšo prognozo od tistih s primarnim tumorjem v dvanajstniku (8).

VIPOM

Tumorji, ki izločajo vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), povzročajo sindrom vodene driske, ki ga imenujemo tudi Verner-Morrisonov sindrom ali sindrom WDHA (*watery diarrhoea/hypokaliemia/achlorhy-*

dria). Obsegajo 3–8 % vseh NET trebušne slinavke. Ob postavitvi diagnoze jih je polovica malignih. Ženske zbolevajo pogosteje, nekateri so povezani s sindromom MEN-I. V 80 % so v trebušni slinavki, najpogosteje v repu, zelo redko pa so zunaj trebušne slinavke – v tankem črevesu, požiralniku ali ledvici.

V klinični sliki je značilna vodena driska sekretornega tipa z izgubo od pol litra do petnajst litrov tekočine dnevno, kar pomeni hudo izgubo kalija in bikarbonata ter posledično presnovno acidozo in dehidracijo. Dodatno so opazne še hiperkalcemija ob normalni vrednosti parathormona, hiperkaliemija in – včasih – pordečitev obraza in prsnega koša. Diagnozo potrdimo z določitvijo plazemske vrednosti VIP. Petletno preživetje pri bolnikih brez metastaz je 94,4-odstotno, pri tistih z razsojem pa 59,6-odstotno (9).

GLUKAGONOM

Glukagonomi obsegajo 5 % vseh NET trebušne slinavke in 8–13 % hormonsko aktivnih tumorjev. Incidenco ocenjujejo na 1/20.000.000 prebivalcev letno. Najpogosteje jih odkrijemo v starosti od 40 do 70 let, več pri ženskah. Večinoma so v repu trebušne slinavke, redko so del MEN-I. Le izjemoma ležijo zunaj trebušne slinavke.

V klinični sliki izstopajo kožne spremembe s sliko nekrolitičnega migratornega eritema, ki nastane pri približno 70 % bolnikov. Spremljata ga intoleranca za glukozo in normocitna normokromna anemija. Bolniki hujšajo, so depresivni, imajo drisko in jih bolj ogroža globoka venska tromboza. Kožne spremembe lahko spremljajo stomatitis, atrofični gastritis, alopecija, vulvovaginitis ali uretritis. Neposredni povzročitelj kožnih sprememb še ni znan. Sladkorno bolezen odkrijemo pri polovici, anemijo pri tretjini bolnikov. Diagnozo potrdimo z določitvijo plazemskega glukagona ob značilni klinični sliki in dokazanem tumorju. Pri petini bolnikov je zvišana tudi vrednost serumskega gastrina.

Ob postavitvi diagnoze ima 60–70 % bolnikov že metastaze. Celo pri majhnih tumorjih, ki rastejo

počasi, ne moremo povsem predvideti njihovih bioloških značilnosti, čeprav bolniki s tovrstnimi tumorji lahko preživijo več let (10).

SOMATOSTATINOM

Somatostatinomi so redki tumorji trebušne slinavke ali dvanajstnika. Zaradi zaviralnega učinka somatostatina na eksokrino in endokrino sekrecijo ter intestinalno motiliteto povzročajo t.i. inhibitorni sindrom. Lahko nastanejo v sklopu nevrofibromatoze tipa I. Somatostatinomi so veliki tumorji, pogosto s premerom, večjim od 5 cm; ležijo v glavi trebušne slinavke in zato povzročajo simptome zaradi pritiska na sosednje strukture. Ob najdbi tumorja ima 70–92 % bolnikov že znake razsoja. Tretjina tumorjev sočasno izloča več hormonov.

Klinični znaki, ki jih povzročajo somatostatinomi, so manj izraziti in specifični kot pri drugih NET. Pogosti so žolčni kamni, zvišana raven krvnega sladkorja, driska, steatoreja, hipoklorhidrija, hujšanje in bolečina v trebuhu. Večina duodenalnih somatostatinomov, ki niso povezani s sekretornim sindromom, leži ob Vaterjevi papili, zato lahko povzročijo zaporo žolčevoda, vnetje trebušne slinavke ali krvavitev.

Pri 60–80 % bolnikov uspe popolna kirurška odstranitev tumorja. Petletno preživetje je 75-odstotno, pri metastatski bolezni pa 60-odstotno (10).

TUMORJI Z EKTOPIČNIM IZLOČANJEM HORMONOV

NET trebušne slinavke lahko včasih sintetizirajo in izločajo ACTH, enteroglukagon, holecistokinin, gastrični inhibitorni peptid in grelin (11).

HORMONSKO NEAKTIVNI TUMORJI

Incidenca NET trebušne slinavke, ki niso povezani z nobenim od kliničnih sindromov, se večja. Opisujejo, da je 30–50 % NET trebušne slinavke hormonsko neaktivnih. Pri bolnikih s tovrstnimi tumorji sicer lahko odkrijemo zvišane vrednosti nekaterih serumskih

peptidov ali hormonov, vendar je njihova koncentracija prenzka ali pa se izločajo v biološko neaktivni obliki, zaradi česar ne sprožijo klinično očitnih simptomov. Pogosto NET sočasno izločajo zaviralne peptide, npr. somatostatin. V nekaterih tumorjih se hormoni sintetizirajo, a se ne sprostijo v krvni obtok.

Bolniki imajo klinične znake, ki so različni in odvisni od lege tumorja, invazije v sosednja tkiva in od morebitnih zasevkov. Tožijo o bolečini, pojavijo se zlatenica, hujšanje, krvavitev ali vnetje trebušne slinavke. Skoraj vsi imajo zvišano vrednost serumskega kromogranina A, kar olajša diagnozo. Od hormonsko neaktivnih NET trebušne slinavke je malignih 62–92 %. Petletno preživetje je 49–65-odstotno (12).

SLIKOVNE PREISKAVE

Večina centrov, ki se ukvarja z NET trebušne slinavke, priporoča kot prvo preiskavo za njihov prikaz scintigrafijo somatostatinskih receptorjev z radioaktivno označenim oktreotidom. S tovrstno preiskavo, ki zajame celotno telo, odkrijemo 80–90 % NET, kolikor jih ima somatostatinske receptorje. Manj uspešna je pri odkrivanju majhnih tumorjev, npr. insulinomov, saj jih približno polovica nima somatostatinskih receptorjev tipa 2.

S transabdominalno ultrazvočno preiskavo je po podatkih iz literature mogoče dokazati 25–70 % insulinomov in okrog 30 % gastrinomov (13). Če so tumorji večji od 3 cm in ob uporabi intravenskih kontrastnih sredstev, so rezultati boljši.

Z endoskopsko ultrazvočno preiskavo (EUZ) je mogoče odkriti tumorje, ki so manjši od 5 mm. EUZ je za lociranje tumorjev trebušne slinavke najbolj občutljiva preiskava, predvsem za insulinome, ki se ne prikažejo z oktreotidno scintigrafijo. Uspešnost obeh preiskav je mogoče izboljšati z vodeno citološko ali histološko biopsijo.

Ker sta računalniška tomografija (CT) in magnetno-resonančno slikanje (MR) razmeroma slabo občutljivi preiskavi za odkrivanje majhnih primarnih tumorjev in metastaz, je treba uporabiti intravensko kontrastno

ojačitev ali spiralni CT. CT ali MR ponavadi opravimo pri bolnikih s pozitivnim izvidom oktreotidne scintigrafije, kadar nimamo na voljo kombinirane CT/MR oktreoskenske preiskave za natančnejšo morfološko lociranje. Pozitronska emisijska tomografija, po možnosti v kombinaciji s CT, pri kateri uporabljajo serotoninški prekursor 5-hidroksitriptofan, označen z radioaktivnim ogljikom, prikaže več kot 90 % NET trebušne slinavke.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Ozdravitev omogoča le radikalno kirurško zdravljenje. Ker NET večinoma rastejo počasi, je pred operacijo izredno pomembno natančno izpeljati vse diagnostične postopke, potrebne za zamejitev bolezni, in s tem omogočiti smiselno načrtovanje kurativnega kirurškega ali kombiniranega paliativnega zdravljenja (14). Izkušeni kirurg odstrani tudi večje nevroendokrine tumorje, kar sicer ne bi bilo smiselno pri adenokarcinomih trebušne slinavke. Lokalna razrast skozi tumorsko kapsulo, metastaze v regionalnih bezgavkah in omejene jetrne metastaze niso kontraindikacije za kurativno operacijsko zdravljenje (15). Tako pri hormonsko aktivnih kot pri neaktivnih NET trebušne slinavke je treba vedno presoditi o morebitni resekciji jetrnih metastaz, saj ta poseg lahko upočasni napredovanje bolezni. Operacijsko zdravljenje jetrnih metastaz je smiselno, če je možno odstraniti 90 % tumorske mase. Priporočajo sočasno holecistektomijo zaradi zdravljenja z oktreotidom. Blažilno kirurško zdravljenje je priporočeno, kadar z zdravili ni mogoče zmanjšati hormonskega izločanja (16).

Za citoreduktivno zdravljenje, ki vključuje selektivno embolizacijo in kemoembolizacijo, se odločimo redko zaradi dokaj visoke zbolečnosti po posegu in smrtnosti, ki je 5–10-odstotna (17). Sprejemljivejša je radiofrekvenčna ablacija, ki je indicirana pri bolnikih z 8–10 lezijami, velikimi do 4 cm. Presaditev jeter je smiselna le pri bolnikih, ki nimajo zasevkov zunaj jeter, pa še pri slednjih je zaenkrat izkušenj s presaditvijo malo. Pri večini bolnikov se bolezen ponovi, najverjetneje zaradi imunosupresivnega zdravljenja (18, 19).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje z zdravili

Blokatorji protonske črpalke in somatostatinski analogi učinkovito lajšajo simptome pri hormonsko aktivnih tumorjih (20). Mnenja o učinkovitosti in smiselnosti protitumorskega zdravljenja pa so različna zaradi počasne tumorske rasti in dejstva, da je tovrstno zdravljenje zgolj blažilno (21). Pretehtati je treba predvidene neželene učinke na bolnikovo življenje in jih primerjati s pričakovanim morebitnim izboljšanjem.

Somatostatinski analogi. Oktreotid in lanreotid, ki sta somatostatinska analoga, imata veliko afiniteto za somatostatinska receptorja tipa 2 in 5. Biokemični učinek poteka prek tipa 2, antiproliferativni pa prek tipa 5, morda tudi prek drugih receptorjev. Oktreotid lahko pri bolnikih z insulinomom zveča hipoglikemijo, ker zavira izločanje glukagona in ravnega hormona. Pri metastatskih malignih gastrinomih je smiselno zdravljenje s somatostatinskimi analogi, sicer pa blokatorji protonske črpalke zadovoljivo zmanjšajo gastrično hipersekrecijo. Pri bolnikih z vipomi, glukagonomi in somatostatini, ki niso kirurško ozdravljivi, so somatostatinski analogi zdravilo izbire. Antiproliferativni učinek standardnega odmerka oktreotida je bil izražen pri 5–10 % bolnikov z NET trebušne slinavke. Pri 35–50 % so opisali stabilizacijo tumorja v trajanju 5–18 mesecev. Neželeni učinki somatostatinskih analogov so ponavadi blagi. Pri 20–25 % bolnikov nastanejo žolčni kamni, ki pa so skoraj vedno asimptomatski. Učinkovito zdravljenje z oktreotidom traja povprečno 12 mesecev, nato učinek popusti, kar se da začasno nadomestiti z večanjem odmerka. Kadar je zdravljenje metastatskih NE karcinomov s kemo- in bioterapijo izčrpano, je možna uporaba somatostatinskih analogov, označenih z radioaktivnimi izotopi, večinoma z itrijem 90 ali lutecijem 177. Opisan je relativno dolgo trajajoč 30-odstotni tumorski odziv (4).

Interferon- α . Zdravljenje z interferonom- α so uvedli že v osemdesetih letih dvajsetega stoletja zaradi

interferonovega antiproliferativnega učinka, zmožnosti stimulacije imunskega sistema in inhibicije sinteze proteinov, hormonov in angiogeneze. V prilaganju odmerka rekombinantnega interferona- α upoštevamo, da naj bo tarčna vrednost levkocitov pod $3 \times 10^9/l$. Simptomatski odziv dosežemo pri 40–60 % bolnikov, biokemičnega pri 30–60 % in zmanjšanje tumorske mase pri 10–15 %. Priporočajo ga kot zdravilo drugega reda po neuspehu zdravljenja s STZ in 5-FU. Trajanje odziva ocenjujejo na 20 mesecev.

Neželeni učinki zdravljenja, kot so utrujenost, bolečine v mišicah, depresija, slabokrvnost, levkopenija, trombocitopenija, zvišane rednosti jetrnih testov in avtoimunski simptomi, zmanjšujejo bolnikovo predanost zdravljenju. Odločimo se lahko tudi za pegilirani interferon 75–100 μg tedensko, čeprav natančni terapevtski odmerki še niso jasno določeni (22).

Kemoterapija. Z zdravljenjem s streptozotocinom (STZ) v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) ali doksorubicinom so pri dobro diferenciranih NE karcinomih dosegli biokemični odziv in simptomatsko izboljšanje pri 50 % bolnikov. Zmanjšanje tumorja za več kot polovico so opisali pri 20–35 %. SZT povzroča navzeo, bruhanje in pogosto okvaro ledvic, ki je odvisna od odmerka zdravila. Včasih ugotovimo patološke rezultate jetrnih testov. Doksorubicin je kardiotsičen (23). Pri slabo diferenciranih NE karcinomih se odločamo za kombinacijo etopozida in cisplatina, ki pa sta nefro- in kardiotsična. S citotoksičnim zdravljenjem pri hormonsko aktivnih tumorjih lahko sprožimo hormonsko krizo, proti kateri ukrepamo s somatostatinskimi analogi (24).

Spremljanje zdravljenja

Pri bolnikih po uspešnem kirurškem zdravljenju vsakih 6 mesecev določimo kromogranin A in opravimo slikovno preiskavo (CT ali oktreosken). Pri bolnikih z jetrnimi zasevki preiskave ponavljamo vsake tri mesece (biokemija, UZ ali CT) (4).

ZAKLJUČEK

NET trebušne slinavke so redki tumorji z boljšo prognozo, kot jo imajo adenokarcinomi. Dobro diferencirani NET lahko izločajo hormone in povzročajo značilno klinično sliko. Pomembno je prepoznavanje hormonsko neaktivnih NET trebušne slinavke, katerih incidenca se večja. Na voljo so dovolj občutljive biokemične in slikovne preiskave, histološko pa je pomembno poleg velikosti tumorja določiti še proliferacijski faktor. Stroga uporaba klasifikacije WHO iz leta 2000 pripomore k poenotenju meril za diagnozo in s tem za racionalno odločitev za najprimernejše zdravljenje.

Literatura

1. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–27.
2. Eriksson B, Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87: 129–31.
3. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Klöppel G, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183–8.
4. Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Körner M, Kvols L, et al. Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
5. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 6–11.
6. de Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Suppl 1): 20–2.
7. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Suppl 1): 23–7.
8. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmüller T, Lewington V, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–82.
9. Smith SL, Branton SA, Avino AJ. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124: 1050–5.
10. Klöppel G, Rindi G, Anlauf AP, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: S9–27.
11. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Convelard A, de Herder WW, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189–95.
12. Plöckinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuro-endocrine gastro-enteropancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Suppl 1): 35–8.
13. Zimmer T, Stolzel U, Bader M. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562–8.
14. Åkerström G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Surgical treatment of endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 62–6.
15. Hellman P, Andersson M, Rastad J, Juhlin C, Karacagil S, Eriksson B, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000; 24: 1353–60.
16. Norton JA, Warren RS, Kelly MC, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003; 134: 1057–65.
17. Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors – A retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003; 68: 94–101.
18. van Vilsteren FGI, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transplant* 2006; 12: 448–56.
19. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transplant* 2007; 13: 327–33.
20. Eriksson B. Management of endocrine foregut tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 396–404.
21. Eriksson B. Systemic therapy for neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Doherty GM, Skogseid B, editors. *Surgical endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 393–403.
22. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the international lanreotide and interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–96.
23. Rangier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 73–8.
24. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Öberg KE, Janson ET, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101–7.

Intra- in ekstrahepatična holestaza – prikaz primera

Intra- and extrahepatic cholestasis – a case report

Anja Brodnjak, Matjaž Hafner

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 15. 2. 2008, sprejeto 20. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 53–8

Ključne besede: hepatocelična okvara, holestaza, jetrni testi, zlatenica

Key words: cholestasis, hepatocellular injury, jaundice, liver tests

Izvleček

V prispevku so opisana klinična stanja, ki se lahko manifestirajo z zlatenico. Glede na vrsto zvišanja koncentracije bilirubina zlatenico delimo v dve veliki skupini, v indirektno (nekonjugirane) hiperbilirubinemije in direktno (konjugirane) hiperbilirubinemije. Indirektna hiperbilirubinemija je največkrat posledica motnje v konjugaciji bilirubina (Gilbertov sindrom) ali čezmernega nastajanja bilirubina (hemoliza, resorpcija večjega hematoma). Direktna hiperbilirubinemija je znak motnje v odtoku žolča (duktalna holestaza) ali parenhimske jetrne bolezni z okvarjeno hepatocelično sekrecijo žolča (kanalikularna holestaza). Hepatogram je temeljni diagnostični izvid pri bolniku z zlatenico, prikazani pa so tudi drugi najpogosteje uporabljeni testi jetrnih encimov – aminotransferaz, alkalne fosfataze, gama-glutamilne transpeptidaze – in bilirubina. Na osnovi zvišanja njihovih vrednosti in medsebojnega razmerja ocenimo, ali gre pri bolniku za holestatsko ali hepatocelično okvaro, kakšna je stopnja nujnosti nadaljnjega ukrepanja in kam kaže usmeriti nadaljnjo diagnostiko. Prikazan je primer bolnice s sočasno intrahepatično in ekstrahepatično holestazo.

Abstract

Clinical disorders associated with jaundice are presented. For clinical purposes, the predominant type of bile pigments in the plasma can be used to classify hyperbilirubinemia into two major categories, unconjugated hyperbilirubinemia and conjugated hyperbilirubinemia. The most common reason for unconjugated hyperbilirubinemia is impaired bilirubin conjugation (Gilbert's syndrome) or overproduction of bilirubin (hemolysis, resorption of hematoma). Conjugated hyperbilirubinemia is associated with obstruction of biliary flow or hepatocellular diseases with damaged intrahepatic bile ducts. The role of liver test as a fundamental diagnostic method in approach to the patient with jaundice is described further. The most often used liver tests are presented – of aminotransferases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, and bilirubin. These tests help to characterize the mechanism of the liver injury – hepatocellular or cholestatic – and suggest further investigations. We report a case of jaundice due to simultaneous extrahepatic and intrahepatic cholestasis in a 25 years old female.

Anja Brodnjak, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Zlatenica, rumeno obarvanje kože in vidnih sluznic, je znak zvišane koncentracije bilirubina v krvi. Bilirubin je razgradni produkt hema, ki se v jetrnih celicah konjugira s pomočjo glukoronilne transferaze v vodotopni mono- ali diglukoronid in se izloči z žolčem. Zlatenica postane izražena, ko vrednost bilirubina v krvi preseže dvakratno normalno vrednost (34 $\mu\text{mol/l}$). Zvišanje vrednosti serumskega bilirubina lahko razdelimo v dve skupini, zvišanje ravni pretežno indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina in pretežno direktnega (konjugiranega) bilirubina (1, 4, 5).

Pri obravnavi bolnika z zlatenico sta pomembna natančna anamneza in klinični pregled. Zanima nas, ali je zlatenica nastala nenadoma ali je nastajala počasi. Pomembno je, ali jo spremlja vročina, bolečina v zgornjem delu trebuha, posebej pod desnim rebrnim lokom, hujšanje, utrujenost. Sprašujemo po morebitnih poprejšnjih operacijah žolčnih izvodil in trebuha, zdravljenih (predpisanih, kupljenih v prosti prodaji, zeliščih), razvadah (alkohol, droge), tveganih spolnih odnosih, tetovažah, okrasnih prebodih (*piercing*), potovanjih v eksotične dežele, transfuzijah krvi, poklicni izpostavljenosti okužbam in kemikalijam, družinski anamnezi (dedne bolezni jeter ali hemolitične bolezni). Pri kliničnem pregledu moramo biti pozorni na morebitne znake kronične jetrne bolezni in portalne hipertenzije (pajkasti nevusi, ascites, splenomegalija, palmarni eritem, Dupuytrenova kontraktura, podkožne krvavitve, zvečani obušesni žlezi, ginekomastija, slaba poraščenost).

Laboratorijske preiskave pomagajo usmeriti nadaljnjo diagnostiko. Odvzem krvi za hepatogram oz. jetrne teste je temeljna diagnostična metoda. Vključuje določitev aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), γ -glutamiltanspeptidaze (GGT), alkalne fosfataze (AF) in bilirubina. V širšem smislu sodi v hepatogram tudi določitev protrombinskega časa (PČ/INR) in ravni serumskih albuminov, ki sta oba dobra kazalca sintetske funkcije jeter. Pri ocenjevanju izvidov jetrnih testov vrednotimo abso-

lutno zvišanje serumskih koncentracij, relativni odnos med ravnmi posameznih encimov in časovno dinamiko sprememb. V osnovi razlikujemo dva tipa jetrne okvare – hepatocelično, s poškodovanimi hepatociti – in holestatsko, z motnjo v odtoku žolča. Hepatocelična okvara se kaže predvsem z zvišanimi vrednostmi aminotransferaz, holestatska pa z zvišanimi vrednostmi bilirubina in/ali AF oz. GGT. Jetrne okvare so običajno mešane, zato so pogosto zvišane vrednosti vseh jetrnih encimov. Najprej zato skušamo ugotoviti, ali sta izraziteje zvišani vrednosti aminotransferaz ali holestatskih encimov (5, 6).

Zvišana raven predvsem indirektnega bilirubina (nekonjugiranega) ob normalnih jetrnih testih ni znak jetrne bolezni. V takem primeru gre največkrat za Gilbertov sindrom. To je klinično nepomembna motnja konjugacije bilirubina, ki je izrazitejša ob telesnem naporu, stradanju ali okužbah. Gilbertov sindrom ima približno 7 % populacije. Drugi vzroki indirektna hiperbilirubinemije so hemoliza, resorpcija večjega hematoma in nekatere redkejša motnje presnove bilirubina (1, 3, 4, 5).

Direktni (konjugirani) bilirubin nastaja v jetrnih celicah in se izloča z žolčem, zato je direktna hiperbilirubinemija – razen če ne gre za dedno – znak jetrne bolezni ali zapore žolčnih izvodil. Direktna hiperbilirubinemija spremlja tako intra- kot ekstrahepatično holestazo, lahko pa tudi hepatocelično okvaro.

Hkratno zvišani vrednosti AF in bilirubina (predvsem direktnega) sta značilna laboratorijska slika holestaze. Izolirano zvišanje ravni AF, ne da bi bile zvišane vsaj še vrednosti GGT, navadno ni jetrnega izvora (3, 4). Vzroki za ekstrahepatično holestazo so kamni v žolčevodu, zožitev žolčevoda zaradi pritiska ali vraščanja malignega tumorja, pooperacijske brazgotine ali primarni sklerozirajoči holangitis s prizadetostjo ekstrahepatičnih žolčevodov. Intrahepatično holestazo, in to *kanalikularno ali intralobularno*, lahko povzročijo nekatera zdravila, *duktalno ali ekstralobularno* avtoimunske bolezni znotrajjetrnih žolčevodov (primarna biliarna ciroza,

primarni sklerozirajoči holangitis), kombinirano pa metastaze solidnih tumorjev v jetrih. Intrahepatična in počasi razvijajoča se ekstrahepatična obstrukcija (npr. pri malignih zaporah žolčevodov) potekata brez bolečin, pogosto pa s srbežem kože, svetlim aholičnim blatom in temnejšim urinom. Razlikovanje med ekstrahepatično in intrahepatično holestazo je za nadaljnje ukrepanje odločilno. Ultrazvočni pregled (UZ) trebuha je ob klinični sliki dobra pomoč pri opredelitvi, ali gre za intra- ali ekstrahepatično holestazo (2, 4, 7, 8).

Hepatocitna zlatenica je posledica motenega delovanja hepatocitov pri boleznih jetrnega parenhima. V diferencialni diagnostiki hepatocitne zlatenice in holestaze je pomembno oceniti sočasno zvišanje vrednosti aminotransferaz. Za oceno kliničnega pomena tega zvišanja sta pomembni tako absolutni vrednosti kot njuno medsebojno razmerje (AST : ALT) (5, 6). Zvišanje vrednosti aminotransferaz ocenjujemo v mnogokratniku normalne vrednosti. Močno zvišanje aktivnosti aminotransferaz, več kot 15-krat, nakazuje hudo jetrno okvaro z nekrozo hepatocitov in je znak akutnega hepatitisa. Najpogosteje so vzrok zanjo akutni virusni (od A do E, herpetični, Epstein-Barrov, citomegalovirusni), avtoimunski in toksični hepatitisi (predvsem medikamentni), lahko tudi akutni Budd-Chiarrijev sindrom, šokovna jetra in – pri mladih – fulminantna Wilsonova bolezen. Zlatenica je lahko znak alkoholnega hepatitisa; pri njem so laboratorijski izvidi značilni za alkoholno toksično okvaro – prevladuje zmerno zvišanje vrednosti AST, hkrati pa sta zvišana vrednost GGT in volumen eritrocitov (MCV) (1, 4). Zmerno zvišanje vrednosti AST prevladuje tudi pri vseh jetrnih cirozah, ne glede na etiologijo. Prevladujoče zmerno zvišanje vrednosti ALT je značilno za virusna hepatitisa B in C, presnovne motnje – nealkoholni steatohepatitis in hemokromatozo –, pa tudi avtoimunske bolezni in hepatotoksične okvare zaradi jemanja zdravil.

Zlatenica je odsev urgentnega stanja, kadar gre za masivno hemolizo, ascendirajoči holangitis ali fulminantno jetrno odpoved.

PRIKAZ PRIMERA

Petindvajsetletna V. M., mat. št. izvida 74540488, je bila julija 2007 hospitalizirana zaradi zlatenice. Dotlej je bila zdrava, tri mesece pred sprejemom je rodila zdravega otroka.

Tri tedne pred sprejemom se je pri bolnici pojavila topa bolečina v področju spodnjega dela prsne hrbtenice, ki je sevala pod desni rebrni lok. Ob globokem vdihu se je zvečala. Trajala je kak teden dni. Bolnica ni kašljala, zvišane telesne temperature ali mrzlice ni imela. Obiskala je osebno zdravnico, ki ji je predpisala antibiotik amoxicilin s klavulansko kislino in analgetik paracetamol. Nekaj dni zatem jo je začela srbeti koža, ne da bi imela kakšen kožni izpuščaj. Zdravnica ji je zato predpisala še antihistaminik. Malo pred sprejemom so svoji opazili, da je postala rumena. Sprememb v barvi in odvajanju vode in blata ni opazila. Appetit je imela ves čas nespremenjen, bruhalo ni, tudi slabo ji ni bilo. Fizikalni pregled razen zlatenice ni pokazal nič patološkega.

Ob sprejemu so bili hemogram in elektroliti v normalnem območju, zvišane so bile vrednosti amilaze (4,42 μ kat/l) in lipaze (19,88 μ kat/l), bilirubina, predvsem direktnega (celokupni 341 μ mol/l, direktni 277 μ mol/l), alkalne fosfataze (za 3-krat), vrednosti aminotransferaz in gama-GT pa so bile v normalnem območju. Izvidi testov hemostaze in CRP so bili normalni. UZ trebuha ni pokazal razširjenih intrahepatičnih vodov in skupnega žolčevoda, žolčnik je imel zadebeljeno steno (5,0 mm), v njem so bili konkrementi. Endoskopska ultrazvočna preiskava (EUZ) je razkrila več drobnih konkrementov v poteku skupnega žolčevoda in potrdila poprejšnjo najdbo konkrementov v svetlini žolčnika. Na endoskopski retrogradni holangio-pankreatografiji (ERCP) je bilo v distalnem delu skupnega žolčevoda videti okrogel polnitveni defekt; po endoskopski papilotomiji (EPT) je iz žolčevoda izpadel 7 mm velik konkrement in nekaj drobirja.

Dva dni po preiskavi sta se vrednosti amilaze in lipaze normalizirali, raven bilirubina se je zvišala (celokupni 387 μ mol/l, direktni 325 μ mol/l), vrednost alkalne fosfataze pa je ostala visoka.

Izvid presejalnega imunoserološkega testa Hep-2 je bil negativen. Prav tako so bili negativni izvidi seroloških preiskav na okužbe z virusi hepatitisov A, B in C, z Epstein-Barrovim in citomegalovirusom.

Biopsija jeter je pokazala spremembe, ki so bile nedvomno reaktivne vrste. Izraženi so bili holangitis in periholangitis z reaktivnimi granulociti in močno portalno periportalno vnetje. Hkrati so bili okvarjeni tudi hepatociti pariferno – v smislu holestatske okvare oziroma puhličaste degeneracije s holestazo.

Pet tednov po sprejemu je bila bolnica odpuščena. Vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze so takrat upadale (bilirubin: celokupni 149 $\mu\text{mol/l}$, direktni 99 $\mu\text{mol/l}$; AF 3,41). Naročena je bila na kontrolni pregled v gastroenterološko ambulanto, indicirana je bila holecistektomija.

RAZPRAVLJANJE

Pri bolnici, ki smo jo sprejeli zaradi tiho nastale zlatenice, smo najprej odvzeli kri za določitev vrednosti jetrnih testov. Ravni jetrnih encimov zanesljivo ne morejo opredeliti jetrne okvare in funkcije jeter, lahko pa po njihovih zvišanjih in medsebojnih razmerjih sklepamo, ali gre za hepatocelično ali holestatsko jetrno okvaro in kam usmeriti nadaljnjo diagnostiko (4, 5).

Hepatocelična okvara jeter, za katero so značilne zvišane vrednosti aminotransferaz, je najpogosteje posledica virusnih hepatitisov, avtoimunskega hepatitisa in raznih toksinov ali zdravil. Holestatska jetrna okvara se kaže z zvišanimi vrednostmi AF, GGT in tudi direktnega bilirubina. Istočasno so lahko zvišane tudi vrednosti aminotransferaz (predvsem ALT), vendar je njihovo zvišanje manj izrazito (5, 6). Holestatska okvara je lahko posledica duktalne holestaze – motnje v odtoku žolča bodisi zaradi ekstrahepatične obstrukcije (zaradi žolčnih kamnov ali malignomske oziroma brazgotinske zožitve) bodisi zaradi bolezni intrahepatičnih žolčevodov (pri primarnem sklerozirajočem holangitisu in primarni biliarni cirozi) –, lahko pa je posledica okvarjene

hepatocelične sekrecije žolča (kanalikularna holestaza pri medikamentni parenhimski jetrni okvari).

Pri bolnici so laboratorijski izvidi kazali zvišano vrednost direktnega bilirubina in zvišanje AF (zaporno zlatenico), hkrati pa tudi zvišane vrednosti encimov trebušne slinavke. UZ je pokazal holecistolitiazno, zato smo posumili na akutni biliarni pankreatitis. UZ trebuha nam v primeru, ko obravnavamo bolnika s holestazo, pomaga pri razlikovanju ekstra- od intrahepatične obstrukcije (2, 7, 8). Najdemo lahko dilatacijo žolčevodov, ki se pojavi proksimalno od mesta obstrukcije, redkeje lezijo, ki povzroča obstrukcijo. Občutljivost UZ za dokaz kamnov v žolčniku ali prikaz razširjenih žolčevodov je okrog 90-odstotna, za dokaz kamnov v žolčevodu pa le 25-odstotna (4). Ultrazvočna slika kamnov v žolčevodu je do 24 ur po napadu kolike lahko lažno negativna, ker se žolčevod še ni utegnil razširiti. UZ tudi ne prikaže spremenjenih žolčevodov pri primarnem sklerozirajočem holangitisu ali primarni biliarni cirozi jeter, zelo občutljiv pa je pri prikazu zasevkov v jetrih. Po opravljenem UZ sodi bolnik s holestazo na sekundarno raven zdravstvene obdelave za opredelitev vzroka ekstrahepatične holestaze, razrešitev problema z intervencijskim endoskopskim ali operacijskim posegom, oziroma za opredelitev vzroka intrahepatične holestaze.

Kadar UZ trebuha pri bolniku z akutnim pankreatitisom ne prikaže razširjenih žolčevodov ali kamnov v žolčevodu, je v pomoč EUZ. Občutljivost EUZ za prikaz kamnov v žolčevodu je 88–97-odstotna, specifičnost pa 96–100-odstotna. To je primerljivo z ERCP, hkrati pa je EUZ manj invazivna. Bolnikov, pri katerih z EUZ izključimo holecistolitiazno, tako po nepotrebnem ne izpostavljam tveganju, ki ga prinaša ERCP. ERCP je za prikaz kamnov v žolčevodu približno enako občutljiva in specifična kot EUZ, bolnika pa izpostavljam rentgenskemu sevanju, tveganju pankreatitisa, holangitisa, perforacije dvanajstnika ali žolčevoda in krvavitve. ERCP je pomembna predvsem, ker omogoča intervencijske posege, ko so kamni že diagnosticirani. Omogoča EPT, odstranitev konkrementov iz žolčevoda in namestitve opornice v žolčevod (9, 15–17).

Pri naši bolnici UZ trebuha ni pokazal razširjenih žolčevodov – intrahepatični vodi in skupni žolčevod so bili normalno široki – razkril pa je žolčnik z zadeljeno steno (5,0 mm) in konkrente v njem. Ker smo z EUZ potrdili holedoholitiazno, smo pri ERCP naredili ERCP papilotomijo in odstranili kamne iz žolčevoda.

Po EPT in terapevtski ERCP sta se vrednosti encimov trebušne slinavke normalizirala, medtem ko je raven bilirubina naraščala ob normalnih vrednostih aminotferaz in nespremenjenih ravneh AF in GGT. Vzrok ekstrahepatične obstrukcije je bil odpravljen, zato smo ocenili, da gre verjetno za pridruženo intrahepatično holestazo.

Intrahepatično holestazo lahko povzročata dve imunsko povzročeni bolezni žolčevodov – primarna biliarna ciroza in primarni sklerozirajoči holangitis. Za primarni sklerozirajoči holangitis so značilni sprememljeni ekstra- in intrahepatični žolčevodi; prikažemo jih lahko z ERCP ali z magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP). Pri bolnici smo ERCP že naredili; prikazala je normalne žolčevode. Za primarno biliarno cirozo so značilna antimitohondrijska protitelesa (AMA), za primarni sklerozirajoči holangitis pa avtoprotitelesa proti nevtrofilnim levkocitom (ANCA). Avtoprotitelesa določamo imunoserološko s testom Hep-2; ker je bil izvid testa negativen, je bil avtoimunski vzrok intrahepatične holestaze izključen.

Pogost vzrok intra- in ekstrahepatične holestaze so zasevki raznih solidnih tumorjev v jetrih. Pri bolnici smo zasevke v jetrih izključili že na začetku obravnave z UZ trebuha.

Intrahepatična holestaza se lahko pojavlja v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Njena značilnost je, da po porodu izzveni. Ker so od poroda pri naši bolnici minili že štirje meseci, nosečnost ni mogla biti vzrok intrahepatične holestaze (13, 14).

Vedno pogosteje so vzrok intrahepatične holestaze razna zdravila. Amoksicilin s klavulansko kislino, ki

ga je bolnica jemala, preden je bila hospitalizirana, je eno od zdravil, ki lahko povzročijo intrahepatično holestazo (zvišanje ravni alkalne fosfataze in bilirubina v hepatogramu); po prenehanju jemanja tega zdravila lahko zvišane vrednosti bilirubina vztrajajo tudi več tednov (10).

Intrahepatična holestaza je najtrši oreh v klinični hepatologiji. Biopsija jeter je temeljna diagnostična metoda, ker nam je histološki pregled jeter v pomoč tako pri etiološki opredelitvi kot pri oceni napredovalosti bolezenskega dogajanja. Klinični patolog pogosto samo na osnovi histološke slike ne more opredeliti vzroka holestaze v jetrih – potrebna je kliničnopatološka konziliarna odločitev, ki temelji na upoštevanju kliničnih (npr. anamnestičnih), laboratorijskih (npr. dokaz specifičnih avtoprotiteles) in histoloških meril.

Patohistološki izvid biopsije jeter je pokazal spremembe, ki bi jih po mnenju patologa ob izključenih drugih etiologijah lahko pripisali jemanju amoksicilina s klavulansko kislino. Presejalne preiskave za izključitev okužb s hepatotropnimi virusi (hepatitis A, B in C, Epstein-Barrov in citomegalovirus) smo naredili zato, ker jih delamo rutinsko pri vseh, obravnavanih zaradi jetrne okvare.

Zaključili smo, da je pri bolnici šlo za kombinacijo ekstrahepatične holestaze zaradi holecistoholedoholitiazne in intrahepatične holestaze zaradi jemanja amoksicilina s klavulansko kislino. Pet tednov po sprejemu je bila pacientka odpuščena. Vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze so bile takrat v updanju. Bolnično stanje bomo pogosteje preverjali do normalizacije hepatograma, po njej pa še na pregledu pol leta in eno leto kasneje. Indicirana je holecistektomija.

ZAKLJUČEK

Pri bolnici sta se prepletali ekstrahepatična in intrahepatična holestaza. V diagnostičnem postopku holestaze je tudi pri mladih bolnikih treba upoštevati možnost, da se lahko vzroki za holestazo kombinirajo.

Literatura

1. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice – the Euricterus project in the Netherlands. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1190–5.
2. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1889–94.
3. Brensilver HL, Kaplan MM. Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. *Gastroenterology* 1975; 68: 1556–62.
4. Markovič S. Patološki jetrni testi. Kažipot prepoznavanja in zdravljenja. In: Fras Z, Dolenc P, editor. 46. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2004: 167–84.
5. Sherman KE. Evaluation of abnormal liver tests. In: McNally PR, editor. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006: 119–25.
6. Sherman KE. Alanine aminotransferase in clinical practice: A review. *Arch Intern Med* 1991; 151: 260–5.
7. Pedersen OM, Nordgard K, Kvinnsland S. Value of sonography in obstructive jaundice: Limitations of bile duct caliber as an index of obstruction. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 975–81.
8. Salem S, Vas W. Ultrasonography in evaluation of the jaundiced patient. *J Can Assoc Radiol* 1981; 32: 30–4.
9. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V, Hawes RH, Hoffman BJ. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: A decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 334–43.
10. Stricker BHCh. Drug-induced hepatic injury. Elsevier: Amsterdam, 1993.
11. Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M, Dimitriadou E, Hadziyannis SJ. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 311–4.
12. Karakolios A, Kasapis C, Kallinikidis T, Kalpidis P, Grigoriadis N. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 480–3.
13. Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211–6.
14. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966–72.
15. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: Evolving standards for diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (20): 3162–7.
16. Romagnuolo J, Currie G. Noninvasive vs. selective invasive biliary imaging for acute biliary pancreatitis: an economic evaluation by using decision tree analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 86–97.
17. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142–50.

Vzdrževalno zdravljenje bolnikov z gastroezofagealno refluksno boleznijo

Maintenance therapy of gastro-oesophageal reflux disease patients

Bojan Tepeš

AM-Diagnostični center Rogaška, Rogaška Slatina

Prispelo 17. 3. 2008, sprejeto 20. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 59–63

Ključne besede: klasifikacija, kronični pankreatitis

Key words: chronic pancreatitis, classification

Izvleček

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je s prevalenco 10–24 % ena od najpogostejših bolezni v razvitem svetu. GERB bistveno poslabša življenje in zmanjša delovno sposobnost. Je kronična bolezen, ki jo blažijo zaviralci protonske črpalke; zdravila pa so draga, tako da so stroški zdravljenja GERB v ZDA višji kot pri kateri koli drugi gastroenterološki bolezni.

Zaviralci protonske črpalke manjšajo škodljivost refluksa za sluznico, ne vplivajo pa na vzroke za nastanek bolezni.

Bolnike brez ezofagitisa in bolnike z ezofagitisom stopnje A in B je mogoče ob ponovitvi bolezni zdraviti intermitentno z zaviralci protonske črpalke v standardnem odmerku. Bolniki z ezofagitisom C in D ter večina bolnikov z ekstrapozofagealnimi sindromi pa potrebujejo trajno zdravljenje s standardnimi ali celo visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke.

Endoskopski operacijski posegi pri GERB še niso dovolj učinkovite in varni, tudi po njih pa se bolezen pogosto ponovi.

Abstract

Gastro-oesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common conditions in the developed world, with prevalence between 10–24%. It significantly affects the patients' quality of life and productivity. Based on proton pump inhibitors, the treatment has the highest annual direct costs of all digestive disorders in the USA.

GERD is a chronic disease and medical treatment only alleviates symptoms, it does not cure the disease. Patients without oesophagitis or with oesophagitis grade A and B can be successfully treated intermittently with standard dose of proton pump inhibitors, but those with oesophagitis grade C and D or with extraoesophageal syndromes need continuous therapy with normal or high doses of proton pump inhibitors. None of the endoscopic antireflux procedures is currently considered sufficiently effective or safe for the routine use.

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je ena od najpogostejših bolezní v gastroenterologiji. V razvitem zahodnem svetu je njena prevalenca 10–24 % (1–3). Njena tipična simptoma sta zgaga in regurgitacija. Montrealska definicija opredeljuje GERB kot refluks želodčne vsebine v požiralnik, ki lahko povzroči resne simptome ali zaplete. Resni simptomi so tisti, ki en dan na teden hudo poslabšajo bolnikovo življenje, in tisti, ki vztrajajo vsaj dva dni v tednu brez hudega vpliva na kakovost življenja (3). GERB nastopa v ezofagealnih in ektraezofagealnih sindromih. Med ezofagealnimi so simptomatski sindromi, kjer sluznica požiralnika ni poškodovana (tipični refluks – neerozivna refluksna bolezen, NERB – in refluksna prsna bolečina) in sindromi, kjer je sluznica poškodovana (refluksni ezofagitis – erozivna bolezen požiralnika, ERB –, refluksna striktura, Barrettov požiralnik in žlezni rak požiralnika kot možna končna posledica refluksa). Ektraezofagealni sindromi z GERB pa so sindromi, kjer je povezanost dokazana (kronični kašelj, kronični laringitis, bronhialna astma in erozije zobne sklenine) ali vsaj verjetna (kronični faringitis, sinusitis, idiopatska pljučna fibroza, ponavljajoče se vnetje srednjega ušesa).

ETIOLOGIJA

Za nastanek GERB je pomembnih več dejavnikov. Dokazali so, da gre sprva za prehodne spontane relaksacije spodnje mišice zapiralke požiralnika, ki nastajajo tudi zunaj akta požiranja hrane oziroma uhajanja zraka iz razširjenega želodčnega forniksa. Ob tem so možne najdbe še znižan tlak (< 12 mm Hg) v spodnji mišici zapiralke požiralnika, hiatalna kila in upočasnjeno praznjenje želodca. Pomembno vlogo v nastanku GERB pa imata še oslABLJENA sposobnost samoočiščenja požiralnika (proizvodnja sline, propulzivna peristaltika) in epitelijska odpornost, ki je razdeljena na predepitelijsko, epitelijsko in poepitelijsko zaščito (4).

Kot mejo dopustnega kislinskega refluksa v požiralnik v 24 urah večina avtorjev navaja trajanje v času 4–5 % meritev v 24 urah (5). Večina kislinskih refluksov ne povzroči simptomov. Simptomatski so predvsem refluksi, ki

povzročijo večji padec pH, ki imajo sami zelo nizek pH in ki jih spremlja počasno čiščenje požiralnika; sluznico požiralnika vse to huje izpostavlja kislini (6). Ko človek stoji, je refluks navadno časovno krajši, pomembnejši je refluks leže (predvsem ponoči), ki je dolgotrajnejši. Zato imajo bolniki z nočnim refluksom običajno huji GERB in več ektraezofagealnih sindromov (7–9). Kljub temu pri večini bolnikov pogostost in intenziteta simptomov ne korelirata s stopnjo sluznične okvare (10, 11).

ZDRAVLJENJE

Ker ima GERB veliko prevalenco in je kroničen, presegajo stroški zdravljenja bolnikov z GERB stroške pri kateri koli drugi gastrointestinalni bolezni. V ZDA GERB letno stane 9,3 milijarde dolarjev, od tega zdravila 5,9 milijarde, bolnišnično zdravljenje 2,5 milijarde, ambulantno zdravljenje 816 milijonov in nujni primeri 78 milijonov. Na drugem mestu (5,3 milijarde dolarjev) so stroški za zdravljenje raka debelega črevesja in danke, na tretjem (3,4 milijarde dolarjev) pa stroški za bolnike z razjedo želodca in dvanajstnika.

Da bi znižali stroške za zdravila, so v raziskavah preiskovali razne oblike zdravljenja:

1. zdravljenje »po potrebi« ob ponovitvi težav (dolžino zdravljenja določa bolnik);
2. občasno zdravljenje le v obdobju, ki ga določi zdravnik;
3. stalno zdravljenje z manjšim ali običajnim odmerkom zaviralca protonske črpalke (ZPČ);
4. endoskopske operacijske posege (*Enteryx*, *Gate keeper*, *Plicator*, endoluminalna gastroplastika) in radiofrekvenčno zdravljenje (*Stretta*), vendar šele v zadnjih 15 letih; le nekatere od njih so v manjšem obsegu opravljali tudi v klinični praksi;
5. kirurško zdravljenje, predvsem različne tehnike laparaskopske ali klasične fundoplikacije.

Zdravljenje z zdravili

Cilj zdravljenja z zdravili je umiritev simptomov GERB, vzpostavitev normalne kakovosti življenja, preprečitev nastanka zapletov in vzdrževanje normalne sluznice požiralnika. Pri zdravljenju bolnikov

z GERB so se ZPČ izkazali kot bistveno boljše zdravilo kot zaviralci H-2, pri katerih se razvije tahifilaksija že po petih dneh zdravljenja (12, 13).

1. Zdravljenje »po potrebi« je zanimivo zato, ker bolnik jemlje zdravilo le v času simptomov in ga opusti, brž ko je vsaj en dan brez simptomov. Pri bolnikih z NERB in ERB LA A je večina bolnikov potrebovala zdravila le šest mesecev v letu, kar je znatno zmanjšalo stroške zdravljenja (14). Moayyedi (15) je v metaanalizi ugotovil, da je povprečna poraba ZPČ 0,39 odmerka na dan (95 %, interval zaupanja 0,30–0,58). Pri zdravljenju bolnikov s hušjo obliko ERB pa se zdravljenje »po potrebi« ni obneslo, saj je bila povprečna poraba ZPČ 0,72–0,73 odmerka dnevno. Vsi bolniki na shemi zdravljenja »po potrebi« so lahko vsak dan uporabljali tudi antacide, katerih poraba je bila pri različnih stopnjah ERB 0,39–1,06 tablete na dan (16).
2. Pri intermitentnem zdravljenju dolžino jemanja zdravil določi zdravnik ne glede na simptome. O njem je v literaturi manj opisov. Običajna dolžina zdravljenja je 7–14 dni ob nastopu resnih simptomov. Intermitentno zdravljenje petek–nedelja se ni pokazalo kot uspešno, saj je imelo 66 % bolnikov relaps erozivnega ezofagitisa in 63 % relaps simptomov (16).
3. Trajno vzdrževalno zdravljenje z ZPČ se uporablja pri bolnikih z višjo stopnjo ERB, Barrettovim požiralnikom, refluksnimi strikturami in dokazanimi ekstraefagealnimi sindromi (17). Klinično uporaben je tudi napotek, da vzdrževalno terapijo potrebujejo vsi tisti bolniki, pri katerih nastane recidiv v treh mesecih po prekinitvi zdravljenja (18). Dokazano je, da so standardni odmerki ZPČ bolj učinkoviti kot zmanjšani odmerki, in to pri vzdrževanju klinične kot tudi endoskopske remisije, tako pri zdravljenju »po potrebi« kot pri trajnem zdravljenju (19).

Ob trajnem zdravljenju z ZPČ se zastavlja tudi vprašanje varnosti oziroma dolgoročnega tveganja. Pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ, nastane hipergastrinemija, kar lahko povzroči blago hiperplazijo argirofilnih celic, vendar pa ne karcinoidnih tumorjev, ki so jih našli v preskušanju na živalih (20).

Pri bolnikih, ki so jemali ZPČ več let, je hitreje nastala atrofija v korpusu želodca, vendar le pri tistih z aktivno okužbo s *Helicobacter pylori*; zanje lahko torej tako zdravljenje pomeni večjo ogroženost z rakom želodca. Zato svetujejo, da se vsi bolniki pred dolgotrajnim zdravljenjem z ZPČ testirajo na okužbo s *Helicobacter pylori*; pred uvedbo ZPČ naj bi morebitno dokazano okužbo odstranili (21).

V nekaterih raziskavah bolnikov na dolgotrajnem zdravljenju z ZPČ so odkrili poslabšanje absorpcije vitamina B12; zato priporočajo, da se pri njih občasno meri raven vitamina B12 (22).

V nosečnosti zdravljenje z ZPČ odsvetujejo, dovoljena je uporaba antacidov in zaviralcev H2. Dosedanje raziskave, opravljene pri več sto nosečnicah, ki so jemale ZPČ, sicer ne poročajo, da bi pri otrocih odkrili kakršne koli škodljive posledice (23).

Dolgotrajno zdravljenje z ZPČ lahko poslabša absorpcijo kalcija in inhibira aktivnost osteoklastov. Za dokončno oceno pomena teh sprememb so potrebne dodatne raziskave (24).

Endoskopski operacijski posegi

Endoskopske operacijske posege lahko razdelimo v tri velike skupine: implantacijske tehnike, radiofrekvenčne tehnike in endoskopske šivalne tehnike.

Doslej sta bili preizkušeni dve **implantacijski tehniki**: *Enteryx* (etilenvinil kopolimer) in *Gatekeeper* (mikrosfere iz pleksistekla). Pri obeh gre za injiciranje substanc v predel spodnje mišice zapiralke (SMZ). Sodeč po poročilih, so bili v raziskave vključeni le bolniki z blagim GERB, raziskave pa tudi niso primerjale rezultatov implantacijskih tehnik z rezultati zdravljenja z zdravili ali kirurškega zdravljenja. Pokazale so le, da implantacijski metodi dosežeta simptomatsko izboljšanje in zmanjšata potrebo po ZPČ; ne izboljšata pa rezultatov 24-urne pH-metrije in s tem torej tudi ne kislinskega refluksa. Ker sta bili obe metodi povezani z resnimi stranskimi učinki in celo smrtnimi izidi, sta že umaknjeni s trga (25–27).

Radiofrekvenčna tehnika (*Stretta*) uporablja radiofrekvenčno monopolarno metodo, s katero se v muskularis propriji v višini SMZ ustvari temperatura 85 °C; predel istočasno hladijo z vodo, tako da temperatura na sluznici ne preseže 50 °C. Z zabrazgotinjenjem SMZ želi doseči zmanjšanje spontanih relaksacij SMZ, toplota pa uniči tudi lokalna čutilna živčna vlakna, tako da se zmanjša tudi občutek bolečine. Po objavljenih rezultatih raziskav pri polovici tako zdravljenih bolnikov ni bilo več potrebno zdravljenje z ZPČ; vendar pa poseg ne spremeni niti rezultatov 24-urne pH-metrije niti stopnje ezofagitisa, opisanih pa je bilo celo nekaj smrtnih izidov (28, 29).

Z endoskopskimi šivalnimi tehnikami (*Endocinch, Plicator, EsophyX*) poskušajo ustvariti gubo (duplikaturo) v višini kardije, ki naj bi mehansko ovirala refluks. *Endocinch* pomeni le gubo, narejeno s prešitjem sluznice, *Plicator* pa prešitje celotne debelina stene forniksa, vključno s serozo, vendar le z enim šivom. *EsophyX* ustvari fundoplikacijo v obliki omega s prešitjem celotne stene želodca. Poročajo, da se po endoskopskih šivalnih posegih zmanjša potreba po ZPČ, a hkrati – tako kot pri nešivalnih operacijskih posegih – ni statistično značilnih izboljšanj rezultatov 24-urne pH-metrije (30–32).

Nobeden od naštetih endoskopskih operacijskih posegov ni v redni klinični rabi.

Kirurško zdravljenje

Kirurške metode (laparaskopske ali klasične) omogočajo korekcijo hiatalne kile in naredijo okrog požiralnika 270-stopinjno (*Toupet*) ali 360-stopinjno fundoplikacijo (*Nissen*) 1–2 cm nad intraabdominalnim delom požiralnika. Pri bolnikih s krajšim požiralnikom je potreben transtorakalni pristop, tisti s slabšo propulzivno peristaltiko pa inkompletno fundoplikacijo po *Toupetu*. Za veliko večino bolnikov je primerna laparaskopska operacija po *Nisenu* (33, 34).

Za kirurško zdravljenje so najbolj primerni bolniki z veliko hiatalno kilo, velikim volumskim refluksom in tisti, predvsem mlajši bolniki, ki si ne želijo trajnega zdravljenja z zdravili. Pred odločitvijo za operacijo

mora biti GERB dokazan endoskopsko ali s 24-urno pH-metrijo, treba je narediti tudi manometrijo in rentgensko sliko požiralnika. Bolniki se morajo tudi vsaj delno pozitivno odzivati na zdravljenje z ZPČ (35, 36).

Po operaciji se pri 20–30 % bolnikov pojavi disfagija, napihovanje in flatulenca (37). Večja pomanjkljivost pa je, da v treh letih kar 32 % operiranih potrebuje zdravljenje z ZPČ. Enako je v izkušenih terciarnih centrih: 10 let po operaciji kar 62 % bolnikov potrebuje zdravljenje z zdravili (38).

ZAKLJUČEK

Bolniki s hujšim ezofagitisom, to je večina bolnikov z ERB LA B in vsi bolniki z ERB LA C in D, bolniki z Barrettovim požiralnikom in tisti z dokazanim ekstraefagealnim sindromom, potrebujejo trajno zdravljenje z ZPČ v standardnem odmerku. Pri vsaj 30–40 % teh bolnikov so potrebni večji odmerki, bodisi ob enkratnem ali večkratnem dajanju. Bolniki z NERB, ERB LA A in nekateri bolniki z ERB LA B pa lahko po začetnem zdravljenju in prehodu v remisijo uporabljajo ZPČ le po potrebi. Pri vseh je treba trajno upoštevati dietna in druga priporočila in vsi lahko dodatno jemljejo antacide.

Endoskopski operacijski posegi niso primerni za širšo uporabo; endoskopske šivalne metode preskušajo v kliničnih študijah.

Kirurško zdravljenje je možno le pri manjši skupini bolnikov, seveda po njihovi zavestni in svobodni privolitvi. Bolnike je nujno seznaniti z možnimi zapleti in verjetnostjo kratkotrajne uspešnosti tovrstnega zdravljenja.

Literatura

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448–56.
2. Malfertheiner P, Hallerbäck B. Clinical manifestations and complaints of gastrointestinal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59: 364–55.
3. Vakil N, Van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.

4. Tepeš B. Gastroezofagealna refluksna bolezen *Med Razgl* 2004; 43: 261–77.
5. Ergun GEA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1077–89.
6. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55: 313–8.
7. Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 509–12.
8. Adachi K, Fijishiro H, Katsube T. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1191–6.
9. Tepeš B. Atipični simptomi in znaki gastroezofagealne refluksne bolezni. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 247–51.
10. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastro-esophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 199–205.
11. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG. There are no reliable symptoms for erosive oesophageal and Barrett's esophagus: Endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 735–42.
12. Smith JTL, Gavey C, Nwokolo CU. Tolerance during 8 days of high-dose H 2-blockade: Placebo-controlled studies of 24-h acidity and gastrin. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4 (Suppl 1): 47–64.
13. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M. Tolerance to H2 receptor antagonists. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 976–83.
14. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard M, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux disease: Double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *Br Med J* 1999; 318: 502–7.
15. Moayyedi P. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care 2004. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG017>.
16. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I. A systematic review of the efficacy of intermittent and on demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1299–321.
17. Tepeš B, Štabuc B, Kocijančič B, Ivanuša M. Maintenance therapy of gastroesophageal reflux patients. Submitted.
18. Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124 (10): 859–67.
19. Ip S, Bonis P, Tatsioni A. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease. Evidence report/Technology assessment No. 1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
20. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118 (4): 661–9.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
22. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (6): 651–68.
23. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: A multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (3): 269–75.
24. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296 (24): 2947–53.
25. Deviere J, Costamagna G, Neuhaus H, Voderholzer W, Louis H, Tringali A, et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: A randomized sham-controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 532–40.
26. Fockens P. Gatekeeper reflux repair system: technique, pre-clinical, and clinical experience. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 179–89.
27. Wong RF, Davis TV, Peterson KA. Complications involving the mediastinum after injection of Enteryx for GERD. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (6): 753–6.
28. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125 (3): 668–76.
29. Cassara JE, Shaheen NJ. Endoscopic antireflux devices: A year of challenges and change. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 423–8.
30. Park P, Hall-Angeras M, Ohlin B. A prospective, multicenter, randomized, single-blind, parallel group study on the comparison between endoscopic cardia suturing and sham operation as a treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A-95.
31. Pleskow D, Rothstein R, Lo S, Hawes R, Kozarek R, Haber G, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (6): 643–9.
32. Cadière GB, Rajan A, Rqibate M, Germy O, Dapri G, Himpens J, et al. Endoluminal fundoplication – evolution of EsophyX, a new surgical device for transoral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006; 15 (6): 348–55.
33. Nilsson G, Wenner J, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 2004; 91 (5): 552–9.
34. Salminen PT, Hiekkanen HI, Rantala AP, Ovaska JT. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: A prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg* 2007; 246 (2): 201–6.
35. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Heimbucher J, Ireland AP, Bremner CG. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110 (1): 141–6.
36. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M, Wo J, Katz E. The pre-operative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (1): 35–8.
37. Klaus A, Hinder RA, DeVault KR, Achem SR. Bowel dysfunction after laparoscopic antireflux surgery: Incidence, severity and clinical course. *Am J Med* 2003; 114: 6–9.
38. Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical vs. medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: The value of the long term data collection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1023–8.

Navodila avtorjem

Splošna načela

Uredništvo revije Gastroenterolog objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustreznna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objav-

ljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1525 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmiki, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

Izhodišča (Background): Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

Metode (Methods): Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results): Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izvleček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al.*

Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.

- volumen s suplementom:
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.
- internetni vir:
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani

slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

Uredniško delo. Priskele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Instructions to the authors

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and discussed, respectively. In Conclusions only those drawn from the

stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text. Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al., according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

- **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

- **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.

- **Internet Source:**

<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)
State the URL and the date of access (in the brackets); keep the outprint.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*
Department of Gastroenterology
University Medical Centre Ljubljana
SI-1525 Ljubljana, Slovenia
E-mail address: borut.stabuc@kclj.si