

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

Gastroenterolog

Letnik 25, številka 2, oktober 2021 / *Volume 25, Number 2, October 2021*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Tokratna številka je v znamenju trebušne slinavke, vsi članki z izjemo dveh (vloga radiologije za diagnostiko maščobne infiltracije jeter in prikaz primera uporabe eritromicina pri bolnici z akutno krvavitvijo iz prebavil), je s področja zdravljenja in diagnosticiranja zapletov zaradi akutnega ali kroničnega pankreatitisa.

Tokratno številko začenjamo s člankom o tematiki, ki je ob visoki prevalenci zamaščenosti jeter precej pomembna – vloga radiologa pri oceni zamaščenosti jeter z neinvazivnimi slikovnimi metodami.

Prikazan je tudi primer bolnice z akutno krvavitvijo iz zgornjih prebavil, pri kateri so se avtorji zaradi slabe preglednosti med urgentno gastroskopijo odločili za aplikacijo eritromicina. Slednjega lahko uporabljamo za doseganje boljše preglednosti pri nekaterih bolnikih s krvavitvijo v zgornjih prebavilih.

Predstavljen je primer bolnice z značilno klinično sliko kroničnega pankreatitisa. Primer je odličen opomnik na kronični pankreatitis kot vzrok trebušne bolečine. Vabljeni k branju članka v katerem so povzete klinična slika, etiologija in diagnostika bolezni.

Sledi pregledni članek o vlogi klinične prehrane pri bolnikih z akutnim pankreatitisom, ki je pri oblikah s hudim potekom pomembna tudi zaradi preprečevanja okužb.

Pri zdravljenju bolnikov z zapleti po hudem poteku akutnega pankreatitisa je ključen multidisciplinaren pristop. Drenažo nekrozantnih kolekcij lahko izvajamo endoskopsko, z interventno radiološkimi pristopi in kirurško. V preglednem članku je predstavljena kirurška metoda VARD – video asistirana retroperitonealna nekrozektomija.

V naslednjem prispevku je predstavljen opis slikovnih modalitet in morfoloških sprememb pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom. Pri napredovali obliki

so nekatere spremembe očitne in enostavno prepoznavne na slikovnih preiskovalnih metodah, večji izziv predstavlja prepoznavna bolnikov z zgodnjimi spremembami v sklopu kroničnega pankreatitisa.

Nadaljujemo s še enim preglednim člankom s področja kroničnega pankreatitisa – vloga endoskopske terapije pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom. Bolečina je med najpogostejšimi simptomi in lahko pomembno slabša kakovost življenja teh bolnikov, zato je vsakršna terapija dobrodošla.

Približno dve tretjini bolnikov s kroničnim pankreatitisom ima moteno presnovo kosti. Pomemben razlog je pomanjkanje vitamina D, dodatno pa na moteno presnovo vplivajo različni etiološki dejavniki, ki so predstavljeno v članku **osteopatija pri kroničnem pankreatitisu**. Vabljeni k branju.

Naslednji pregledni članek pokriva področje vloge interventne radiologije pri zdravljenju bolnikov z zapleti zaradi akutnega pankreatitisa. Interventni radiologi najpogosteje razrešujejo pankreatične tekočinske kolekcije, ki jih ni moč drenirati endoskopsko in psevdanevrizme, ki neredko nastanejo kot zaplet pankreatitisa.

IgG-4 sklerozantni holangitis je redka bolezen. Poleg tega je diagnozo težko ločiti od hilarnega ekstrahepatičnega holangiokarcinoma. Prikazan je zanimiv primer 67-letnega pacienta pri katerem se je dokončna diagnoza postavila šele po operativni terapiji in histološki analizi kirurškega preparata.

Uredništvo se zahvaljuje vsem avtorjem, recenzentom, lektorju, sodelavcem in vsem, ki ste s svojim delom in objavo oglasov omogočili izid te številke Gastroenterologa.

V imenu uredništva vam želim prijetno in poučno branje.

Aleksandar Gavrić

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 Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office

Klinični center Ljubljana
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Tehnični urednik / Technical Editor

Aleksandar Gavrić

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Aleš Tomažič, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid,
David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotovsšek

Recenzenti / Reviewers

Samo Plut, David Drobne, Borut Štabuc, Rado Janša,
Alojz Šmid, Bojan Tepeš, Milan Stefanovič

Priprava za tisk, lektoriranje in tisk / Desktop publishing, reader and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Slika na naslovnici / Front page picture

Koconogi čuk, avtor Alen Ploj

Izdajatelj / Publisher

Zavod Gastroenterolog in Slovensko združenje za
gastroenterologijo in hepatologijo

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja
za gastroenterologijo in hepatologijo je
vključena v članarino.
Naklada 400 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.
Yearly subscription for members of the Slovenian
Association of Gastroenterology and Hepatology is
included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial	1
Vloga radiologa pri oceni zamaščenosti jeter The role of radiologist in the assessment of hepatic steatosis Taja Jordan, Peter Popovič.	4
Klinični primer: Uporaba Eritromicina v urgentni endoskopiji ob sumu na krvavitev iz zgornjih prebavil Clinical case: Role of Erythromycin in patients with upper gastrointestinal bleeding Jure Uršič, Žiga Piletič, Darko Siuka	9
Klinični primer: Kronični pankreatitis Case report: Chronic pancreatitis Katja Tepoš	13
Prehranska podpora in terapija pri akutnem pankreatitisu Clinical nutrition in patients with acute pancreatitis Nada Rotovnik Kozjek	16
Video asistiran retroperitonealna nekrozektomija in kirurško zdravljenje akutnega nekrozantnega pankreatitisa Video assisted retroperitoneal debridement and surgical management of acute necrotising pancreatitis Miha Petrič, Blaž Trotošek	24
Morfološka diagnostika kroničnega pankreatitisa Morphological diagnosis of chronic pancreatitis Saša Rudolf Bombek	30
Endoskopsko zdravljenje kroničnega pankreatitisa Endoscopic treatment of chronic pancreatitis Dejan Urlep	36
Osteopatija pri kroničnem pankreatitisu Osteopathy in patients with chronic pancreatitis Andreja Očepek, Sara Nikolić.	42
Zdravljenje akutnega pankreatitisa - pogled interventnega radiologa Treatment of acute pancreatitis - view of interventional radiologist Peter Popovič	46
Klinični primer: IgG4 sklerozantni holangitis in celiakija Case Report: IgG4 sclerosing cholangitis and celiac disease Urša Trampuž, Damjana Cimerman, Rado Janša, Darko Siuka	52
Navodila avtorjem	57
Instructions for authors	59

Vloga radiologa pri oceni zamaščenosti jeter

The role of radiologist in the assessment of hepatic steatosis

Taja Jordan*¹, Peter Popovič^{1,2}

¹Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 2: 4–8

Ključne besede: Jetrna zamaščenost, ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca.

Key words: Liver steatosis, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging.

IZVLEČEK

Zamaščenost jeter je izraz, ki se uporablja za širok spekter stanj, ki jim je skupno histološko dokazano kopičenje trigliceridov v citoplazmi hepatocitov. Je najpogostejši vzrok za kronične bolezni jeter, katerih posledice lahko vodijo do presaditve jeter, hepatocelularnega karcinoma in z jetrno boleznijo povezane smrti. Biopsija jeter je trenutni diagnostični referenčni standard za ocenjevanje zamaščenosti, vendar je zaradi njenih številnih omejitev, potrebna nova neinvazivna metoda, ki bi omogočala natančno odkrivanje in kvantitavno določanje jetrne zamaščenosti. Z ultrazvokom lahko dobro ocenimo zmerno do izrazito zamaščenost jeter, ocena blage zamaščenosti pa je nezanesljiva. Računalniška tomografija ni primerna za presejanje splošne populacije zaradi ionizirajočega sevanja. Magnetna resonanca in magnetnoresonančna spektroskopija veljata trenutno za najbolj natančni metodi ocene zamaščenosti jeter, predvsem pri dolgoročnem spremljanju bolnikov.

ABSTRACT

Liver steatosis is a term used for a wide spectrum of conditions characterized histologically by triglyceride accumulation within the cytoplasm of hepatocytes. It is the most common cause of chronic liver disease, the consequences of which can lead to liver transplantation, hepatocellular carcinoma and liver-related death. Liver biopsy is the current diagnostic reference standard for assessing steatosis, but because of its many limitations, new non-invasive methods are required for accurate detection and quantitative determination of hepatic steatosis. With ultrasound, detecting a moderate to severe hepatic steatosis has a reasonable accuracy, but the assessment of mild steatosis is inaccurate. Due to ionizing radiation computer tomography is not suitable for screening of general population. Magnetic resonance and magnetic resonance spectroscopy are currently the most accurate methods for assessing liver steatosis, especially for longitudinal follow-up of patients.

*dr. Taja Jordan, dr. med.

Klinični Inštitut za Radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: taja.jordan@gmail.com

UVOD

Zamaščenost jeter je izraz, ki se uporablja za širok spekter stanj, ki jim je skupno histološko dokazano kopičenje trigliceridov v citoplazmi hepatocitov. Jetrna zamaščenost je v svetu pogost pojav, s prevalenco v splošni populaciji okoli 15 % (1–3) in je najpogostejši vzrok za kronične bolezni jeter, katerih posledice lahko vodijo do presaditve jeter, hepatocelularnega karcinoma in z jetrno boleznijo povezane smrti. Dve najbolj pogosti bolezni povezani z jetrno zamaščenostjo sta alkoholna jetrna bolezen in nealkoholna zamaščenost jeter. Alkoholno bolezen jeter povzroča prekomerno uživanje alkohola, nealkoholna bolezen jeter pa je povezana z inzulinško neodzivnostjo in presnovnim sindromom. Drugi vzroki za kopičenje maščobe v jetrih so še virusni hepatitis, uporaba ali prekomerna uporaba nekaterih zdravil, prehranske in presnovne nepravilnosti in prirojene (kongenitalne) motnje.

Ključna histološka značilnost zamaščenosti jeter je kopičenje maščobnih vakuol v hepatocitih. Biopsija jeter je trenutni diagnostični referenčni standard za ocenjevanje zamaščenosti, njena slabost pa je invazivnost, napake v vzorčenju ter neprimernost za presejanje, dolgoročno spremljanje ali vrednotenje odziva na zdravljenje. Zato je pri zdravljenju in diagnosticiranju maščobnih bolezni jeter ter tudi pri kliničnih in epidemioloških študijah potrebna neinvazivna metoda, ki omogoča natančno odkrivanje in kvantitativno določanje jetrne zamaščenosti.

ULTRAZVOK

Ultrazvočno se zamaščenost jeter vidi kot difuzno povečano ehogenost jeter (svetla jetra). Vzrok za to je povečan odboj UZ valov iz jetrnega parenhima zaradi kopičenja maščobnih vakuol. Zamaščenost z UZ ocenimo s kvalitativno vizualno oceno jetrne ehogenosti, z oceno razlike v ehogenosti med jetri in parenhimom desne ledvice, z vrednotenjem penetracije ultrazvočnega valovanja v globino jeter ter z določitvijo jasnosti strukture jetrnih žil. Stopnjo zamaščenosti določimo po štiristopenjski opisni lestvici: normalna

jetra, blaga, zmerna in izrazita zamaščenost (4–6). Zanesljivost UZ pri odkrivanju jetrne zamaščenosti je odvisna od stopnje zamaščenosti in morebitne prisotnosti pridružene kronične bolezni jeter. Pri bolnikih brez pridružene bolezni jeter lahko z UZ dokaj točno postavimo diagnozo zmerne do izrazite zamaščenosti, pri čemer študije poročajo o občutljivosti med 81,8 %–100,0 % in specifičnosti več kot 98 % (4, 5). Občutljivost preiskave se zmanjša na 53,3 %–66,6 % in specifičnost na 77,0 %–93,1 %, če upoštevamo vse stopnje zamaščenosti (4, 6–8). Jetrna fibroza lahko prav tako poveča ehogenost jeter (9, 10), zato prisotnost kronične bolezni jeter zmanjša natančnost UZ pri diagnozi jetrne zamaščenosti.

Pomembna omejitev UZ je razlika v oceni v času pri enem preiskovalcu in istočasno med različnimi preiskovalci (4, 11). Dodatna omejitev je kvalitativna narava razvrščanja zamaščenosti v štiri stopnje. Čeprav je ta sistem razvrščanja v praksi najbolj razširjen, je preveč poenostavljen, da bi z njim lahko merili majhne spremembe v stopnji zamaščenosti pri dolgoročnem spremljanju bolnikov (12).

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA

Ocena jetrne zamaščenosti s CT temelji na atenuacijskih vrednostih jetrnega parenhima, ki jih merimo s Hounsfieldovimi enotami (HE) in so odvisne od sestave tkiva. Ker je atenuacijska vrednost maščobe precej nižja od atenuacijske vrednosti mehkih tkiv, jetrno zamaščenost zaznamo kot znižanje atenuacije jetrnega parenhima.

Za oceno se uporabljajo nekontrastne CT preiskave. Za določanje jetrne zamaščenosti se najpogosteje uporablja absolutna vrednost atenuacije jeter (HE jeter) in razlika v atenuaciji med jetri in vranico (CT L-S). Kljub temu, da HE jeter bolje korelira s histološko stopnjo zamaščenosti kot CT L-S, pa je podvržen napakam, ki so posledica sprememb atenuacijskih vrednosti pri CT-napravah različnih proizvajalcev (13, 14). CT L-S se tej napaki izogne tako, da vključi atenuacijo vranice, ki služi kot notranja kontrola (13).

CT je natančen pri diagnozi zmerne do izrazite zamaščenosti, napake pa se pojavljajo pri odkrivanju blage zamaščenosti (4, 6, 15).

Poleg jetrne maščobe, lahko vplivajo na znižanje atenuacije jeter tudi drugi dejavniki, na primer prisotnost presežka železa v jetrih ali uživanje zdravil (npr. amiodaron) (13, 16, 17).

Slabosti CTja sta nizka občutljivost pri odkrivanju blage jetrne zamaščenosti (18, 19) in nevarnost ionizirajočega sevanja, zaradi česar je metoda neprimerna predvsem za otroke in za dolgoročno spremljanje bolnikov. Za dolgoročno spremljanje ni primeren tudi zaradi prenizke občutljivosti za odkrivanje majhnih sprememb v zamaščenosti jeter. CT je sicer lahko metoda izbora za odkrivanje zmerne do izrazite jetrne zamaščenosti pri možnih darovalcih jeter (15, 16, 20).

MAGNETNA REZONANCA

Za razliko od CT in UZ lahko z MR in magnetno-rezonančno spektroskopijo (MRS) izmerimo količino jetrne maščobe tudi kvantitativno. MR in MRS merita delež protonske gostote maščobe (PDFF – proton density fat fraction), ki je opredeljena kot število protonov vezanih na maščobo, deljeno s številom vseh protonov v jetrih, vključno s tistimi, ki so vezani na maščobo in vodo (12).

Fizikalna osnova za določanje vsebnosti maščobe v tkivu z MR je kemijski premik (ang. chemical shift), to je razlika v MR frekvenci med protoni v maščobi in protoni v vodi. Resonančne frekvence vodikovih jeder so deloma odvisne od njihove kemijske vezi. Razlika v resonančnih frekvencah med vodikovimi protoni vezanimi na metilenske skupine trigliceridov in tistimi vezanimi na vodne protone znaša približno 220 Hz pri 1,5 Tesla (T) jakosti magnetnega polja (21). Učinek kemijskega premika je direktno viden v MR spektrih, ki prikazujejo signale v odvisnosti od njihove resonančne frekvence. Učinek kemijskega premika se na različne načine uporablja tudi za ustvarjanje MR slik, ki vsebujejo informacije o vsebnosti maščobe.

S praktičnega vidika ima MR v primerjavi z MRS več prednosti. Pridobivanje in analiza podatkov z MRS je dolgotrajen postopek in zahteva visoko strokovno znanje. Single-voxel MRS, tipična metoda MRS za oceno jetrne zamaščenosti, oceni podatke iz majhnega dela jeter (znotraj enega voksela – 3 cm × 3 cm × 3 cm), zato so lahko prisotne napake pri vzorčenju, kljub temu, da je vzorec še vedno veliko večji od vzorca biopsije. MR je široko dostopna metoda, uporaba je enostavna, z njo pa lahko ocenimo celotna jetra v enem samem kratkem vdihu.

Trenutno je najbolj uveljavljena metoda zajema podatkov z »in-phase/out-of-phase« (IN-OP) gradientnimi sekvencami, pri katerih zajamemo dve dopolnjujoči se sekvenci z različnima časoma spinskega odmeva (TE – angl. time of echo). Količino maščobe v jetrih nato kvantificiramo s pomočjo razlike v stopnji intenzitete signala na IN- in OP-sliki (12, 22). Pridobljene kvantitativne podatke lahko opišemo še kvalitativno ter jih po štiristopenjski kvalitativni lestvici razvrstimo na stanje brez zamaščenosti ter na blago, zmerno in izrazito zamaščenost jeter. Za mejne vrednosti se upošteva delež maščobe (FF) > 5 % in < 17,4 % za blago zamaščenost, FF > 17,4 % in < 22,1 % za zmerno zamaščenost ter FF > 22,1 % za izrazito zamaščenost (23).

Številne študije so primerjale natančnost MR tehnik in drugih načinov slikanja pri oceni zamaščenosti jeter s histološko oceno kot referenčnim standardom (4–6). Dokazano je, da sta MRS in MR boljši pri diagnozi in oceni stopnje zamaščenosti kot CT in UZ (4, 6). Občutljivost in specifičnost MR pri odkrivanju histološko dokazane zamaščenosti jeter $\geq 5\%$ je med 76,7 %–90,0 % ter 87,1 %–91 %, občutljivost in specifičnost MRS pa med 80,0 %–91,0 % in 80,2 %–87,0 % (4, 6). Občutljivost in specifičnost metode se manjša z višanjem vsebnosti maščobe v jetrih, natančnost metode je slabša pri bolnikih z izrazito zamaščenostjo jeter (24). Natančnost metode je omejena pri bolnikih z NASH, fibrozi, vnetju, ki je posledica poškodovanih zamaščenih hepatocitov ter pri bolnikih, ki so predebeli, da bi lahko opravili MR preiskavo (25).

Čeprav je bila histološka stopnja jetrne zamaščenosti uporabljena kot zlati standard za primerjave, nedavne študije kažejo, da lahko vrednosti, pridobljene iz MRS in MR, zaradi visoke natančnosti in ponovljivosti služijo kot boljši referenčni standard za oceno količine maščobe v jetrih (26–28). Te ugotovitve in že znane omejitve biopsije jeter, vključno z njeno invazivnostjo in zmožnostjo analize zelo majhnih vzorcev, kažejo, da sta MRS in MR lahko metodi izbora, tako v raziskovalnih študijah kot tudi v klinični praksi, zlasti pri dolgotrajnem sledenju bolnikov z jetrno zamaščenostjo po terapevtskem posegu (29–31).

ZAKLJUČEK

Zamaščenost jeter je v svetu pogost pojav, s prevalenco v splošni populaciji približno 15 %, še višja pa je pri tistih, ki uživajo večje količine alkohola, tistih s hiperlipidemijo ter pri debelih. Poznamo več metod za neinvazivno oceno zamaščenosti jeter, ki imajo svoje prednosti in pomanjkljivosti. Biopsija jeter še vedno velja za zlati standard pri klinični oceni maščobne infiltracije, ker lahko s histološko oceno tkiva razlikujemo med preprosto zamaščenostjo in pridruženim vnetjem. Njena slabost je, da je metoda invazivna in potencialno tvegana ter da je ocena vsebnosti maščobe le v majhnem vzorcu tkiva, ki nujno ne odraža stanja celotnega organa. Ultrazvok je široko dostopen in neinvaziven, vendar je ocena zamaščenosti odvisna od preiskovalca, metoda pa je neobčutljiva za majhne spremembe v količini maščobe. CT je semikvantitativna metoda za oceno jetrne zamaščenosti, vendar izpostavlja preiskovance ionizirajočemu sevanju, na oceno pa lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, na primer prekomerna količina železa v jetrih. MRS je trenutno najbolj natančna radiološka metoda, ki se uporablja za diagnosticiranje zamaščenosti jeter. MR ima primerljivo natančnost s spektroskopijo, je bolj enostavna in zajame celotna jetra. Tehnična optimizacija omogoča natančno in objektivno oceno količine jetrne maščobe. Ker je metoda ponovljiva in natančna pri oceni količine jetrne maščobe, je MR ocena zamaš-

čenosti jeter v nekaterih raziskovalnih študijah že nadomestila biopsijo jeter kot referenčni standard (32, 33). Glavna omejitev MR metode je omejena dostopnost ter relativno visoka cena preiskave.

Literatura

1. (P. Angulo, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 16, pp. 1221–1231, Apr. 2002, doi: 10.1056/NEJMra011775.
2. S. Bellentani et al., "Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy.," *Annals of internal medicine*, vol. 132, no. 2, pp. 112–7, Jan. 2000.
3. A. Y. El-Hassan, E. M. Ibrahim, F. A. Al-Mulhim, A. A. Nabhan, and M. Y. Chammas, "Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management," *The British Journal of Radiology*, vol. 65, no. 777, pp. 774–778, Sep. 1992, doi: 10.1259/0007-1285-65-777-774.
4. S. S. Lee et al., "Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations," *Journal of Hepatology*, vol. 52, no. 4, pp. 579–585, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.008.
5. S. Saadeh et al., "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.," *Gastroenterology*, vol. 123, no. 3, pp. 745–50, Sep. 2002.
6. J. R. van Werven et al., "Assessment of Hepatic Steatosis in Patients Undergoing Liver Resection: Comparison of US, CT, T1-weighted Dual-Echo MR Imaging, and Point-resolved 1 H MR Spectroscopy," *Radiology*, vol. 256, no. 1, pp. 159–168, Jul. 2010, doi: 10.1148/radiol.10091790.
7. A. de Moura Almeida et al., "Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound.," *World journal of gastroenterology*, vol. 14, no. 9, pp. 1415–8, Mar. 2008.
8. B. PALMENTIERI et al., "The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis," *Digestive and Liver Disease*, vol. 38, no. 7, pp. 485–489, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.dld.2006.03.021.
9. S. H. Saverymuttu, A. E. Joseph, and J. D. Maxwell, "Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis.," *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 292, no. 6512, pp. 13–5, Jan. 1986.
10. M. J. Hepburn, J. A. Vos, E. P. Fillman, and E. J. Lawitz, "The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: A retrospective observational study," *BMC Gastroenterology*, vol. 5, no. 1, p. 14, Dec. 2005, doi: 10.1186/1471-230X-5-14.
11. S. Strauss, E. Gavish, P. Gottlieb, and L. Katsnelson, "Interobserver and Intraobserver Variability in the Sonographic Assessment of Fatty Liver," *American Journal of Roentgenology*, vol. 189, no. 6, pp. W320–W323, Dec. 2007, doi: 10.2214/AJR.07.2123.
12. S. S. Lee and S. H. Park, "Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 23, p. 7392, Jun. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7392.

13. P. J. Pickhardt, S. H. Park, L. Hahn, S.-G. Lee, K. T. Bae, and E. S. Yu, "Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis," *European Radiology*, vol. 22, no. 5, pp. 1075–1082, May 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2349-2.
14. B. A. Birnbaum, N. Hindman, J. Lee, and J. S. Babb, "Multi-Detector Row CT Attenuation Measurements: Assessment of Intra- and Interscanner Variability with an Anthropomorphic Body CT Phantom," *Radiology*, vol. 242, no. 1, pp. 109–119, Jan. 2007, doi: 10.1148/radiol.2421052066.
15. S. H. Park et al., "Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment," *Radiology*, vol. 239, no. 1, pp. 105–112, Apr. 2006, doi: 10.1148/radiol.2391050361.
16. Y. S. Park et al., "Biopsy-proven Nonsteatotic Liver in Adults: Estimation of Reference Range for Difference in Attenuation between the Liver and the Spleen at Nonenhanced CT," *Radiology*, vol. 258, no. 3, pp. 760–766, Mar. 2011, doi: 10.1148/radiol.10101233.
17. D. Patrick, F. E. White, and P. C. Adams, "Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT.," *The British journal of radiology*, vol. 57, no. 679, pp. 573–6, Jul. 1984, doi: 10.1259/0007-1285-57-679-573.
18. L. A. Adams, S. Sanderson, K. D. Lindor, and P. Angulo, "The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies," *Journal of Hepatology*, vol. 42, no. 1, pp. 132–138, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
19. (P. M. Gholam, L. Flanchbaum, J. T. Machan, D. A. Charney, and D. P. Kotler, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Subjects," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 2, pp. 399–408, Feb. 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x.
20. S. W. Lee et al., "Unenhanced CT for Assessment of Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Comparison of Visual Grading with Liver Attenuation Index," *Radiology*, vol. 244, no. 2, pp. 479–485, Aug. 2007, doi: 10.1148/radiol.2442061177.
21. N. F. Schwenzer, F. Springer, C. Schraml, N. Stefan, J. Machann, and F. Schick, "Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance," *Journal of Hepatology*, vol. 51, no. 3, pp. 433–445, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023.
22. M. H. Fishbein and W. R. Stevens, "Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non-invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver," *Pediatric Radiology*, vol. 31, no. 11, pp. 806–809, Nov. 2001, doi: 10.1007/s002470100547.
23. A. Tang et al., "Accuracy of MR Imaging-estimated Proton Density Fat Fraction for Classification of Dichotomized Histologic Steatosis Grades in Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Radiology*, vol. 274, no. 2, pp. 416–425, Feb. 2015, doi: 10.1148/radiol.14140754.
24. G. J et al., "Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis," *European radiology*, vol. 29, no. 7, 2019, doi: 10.1007/S00330-019-06072-4.
25. C. C, R. SB, S. CB, and L. R, "Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials," *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 68, no. 2, pp. 763–772, Aug. 2018, doi: 10.1002/HEP.29797.
26. J. Urdzik et al., "The value of pre-operative magnetic resonance spectroscopy in the assessment of steatohepatitis in patients with colorectal liver metastasis," *Journal of Hepatology*, vol. 56, no. 3, pp. 640–646, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.006.
27. E. Roldan-Valadez, R. Favila, M. Martínez-López, M. Uribe, C. Ríos, and N. Méndez-Sánchez, "In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry," *Journal of Hepatology*, vol. 53, no. 4, pp. 732–737, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.018.
28. D. A. Raptis et al., "MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis?," *Gut*, vol. 61, no. 1, pp. 117–127, Jan. 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2011-300155.
29. V. W.-S. Wong et al., "Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial," *Journal of Hepatology*, vol. 59, no. 3, pp. 536–542, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.013.
30. M. C. Ryan et al., "The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease," *Journal of Hepatology*, vol. 59, no. 1, pp. 138–143, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012.
31. M. Nouredin et al., "Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in non-alcoholic fatty liver disease trials," *Hepatology*, vol. 58, no. 6, pp. 1930–1940, Dec. 2013, doi: 10.1002/hep.26455.
32. L. R et al., "GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Gastroenterology*, vol. 155, no. 5, pp. 1463–1473.e6, Nov. 2018, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.07.027.
33. M. Kim, B.-K. Kang, and D. W. Jun, "Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatosis," *Scientific Reports 2018 8:1*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, May 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26019-x.

Klinični primer: Uporaba Eritromicina v urgentni endoskopiji ob sumu na krvavitev iz zgornjih prebavil

Clinical case: Role of Erythromycin in patients with upper gastrointestinal bleeding

Jure Uršič¹, Žiga Piletič², Darko Siuka*^{1,3}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Pljučni oddelek, Medicinski sektor, Splošna bolnišnica Novo mesto

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 2: 9–12

Ključne besede: Eritromicin, urgentna gastroskopija, melena, krvavitev v zgornja prebavila

Key words: Erythromycin, urgent endoscopy, upper intestinal bleeding, melena

IZVLEČEK

Krvavitev iz zgornjih prebavil se najpogosteje manifestira s hematemezo in/ali meleno. Ob večjih hemodinamsko pomembnih krvavitvah pa lahko tudi s hemoragičnim šokom. Pri obravnavi pacientov s sumom na krvavitev iz zgornjih prebavil je pomembno, da jih hemodinamsko stabiliziramo in nato opravimo endoskopijo zgornjih prebavil, ki je v večini primerov ne le diagnostična, marveč tudi terapevtska metoda izbora. Za optimalno oskrbo akutne krvavitve v zgornja prebavila je pomembna dobra preglednost zgornje prebavne cevi. Za izboljšanje preglednosti nam je lahko v pomoč eritromicin, kot opisujemo v kliničnem primeru.

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding commonly presents with hematemesis and melena, if severe it can lead to haemorrhagic shock. When treating patients with suspected upper gastrointestinal bleeding, it is important to first stabilize them hemodynamically and then perform upper gastrointestinal endoscopy, which can be both diagnostic and therapeutic. For optimal care of acute bleeding in the upper gastrointestinal tract, good visibility of the upper gastrointestinal tract is important, erythromycin can be of great help, as described in this clinical case.

*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

UVOD

Ob sumu na krvavitev v zgornja prebavila, ki se ponavadi kaže s hematemezo in meleno, ob masivnih krvavitvah pa tudi s hematohezijo, je najprej potrebno oceniti in zagotoviti hemodinamsko stabilnost pacienta ter opraviti klinični pregled in laboratorijsko analizo krvi, nato pa razmisliti o vzrokih krvavitve (1). Možni vzroki krvavitve iz zgornjih prebavil so varice požiralnika ob portalni hipertenziji, malignomi ter ulkusi želodca in dvanajstnika, manj pogosto pa angiодisplazije in aorto-enterične fistule. Pomembna je tudi predhodna anamneza o krvavitvah iz zgornjih prebavil ali jetrnih boleznih ter anamneza uporabe nekaterih zdravil, kot so nesteroidni antirevmatiki in antikoagulantna zdravila (1, 2). Po stabilizaciji pacienta je smiselna endoskopija v roku 24 ur, ob sumu na krvavitev iz varic požiralnika pa v 12 urah (1). Pred endoskopijo je smiselno razmisliti o uporabi prokinetikov za dose-

ganje boljše preglednosti sluznice želodca in dvanajstnika. Eden izmed prokinetikov je antibiotik eritromicin (2).

PRIKAZ PRIMERA

91-letna gospa s srčnim popuščanjem, kronično atrijsko fibrilacijo, arterijsko hipertenzijo, po holecistektomiji, z akutnim cistitisom in po parcialni endoprotezi kolka zaradi zloma je bila hospitalizirana v področni splošni bolnišnici zaradi hemodinamsko pomembne krvavitve v zgornja prebavila. Pred sprejemom je odvajala obilno meleno, v laboratorijski analizi krvi so opažali normocitno anemijo, ki se je poglobljala, v laboratoriju je bilo razvidno tudi povišano razmerje med sečnino in kreatininom (Tabela 1).

Prejela je transfuzijo koncentriranih eritrocitov, parenteralno terapijo z zaviralcem protonske črpalke

Tabela 1. Laboratorijski izvidi ob sprejemu v področno splošno bolnišnico

	Vrednost 25. 06. 2021	Vrednost 26. 06. 2021	Referenčna vrednost
S-Glukoza	6,3 mmol/L	4,5 mmol/L	3,8–6,1 mmol/L
S-Sečnina	14,2 mmol/L	14,6 mmol/L	3,0–7,0 mmol/L
S-Kalij	4,4 mmol/L	3,9 mmol/L	3,6–5,1 mmol/L
S-Natrij	139 mmol/L	141 mmol/L	135–145 mmol/L
S-Klor	110 mmol/L	111 mmol/L	95–105 mmol/L
S-Kreatinin	93 µmol/L	110 µmol/L	50–90 µmol/L
oGF	46	38	> 90
S-CRP	33 mg/L	37 mg/L	< 5 mg/L
S-Prokalcitonin	/	0,31 µg/L	< 0,22 µg/L
K-Levkociti	30,4 x 10 ⁹ /L	10,9 x 10 ⁹ /L	4–10,0 x 10 ⁹ /L
K-Eritrociti	2,39 x 10 ¹² /L	3,01 x 10 ¹² /L	3,01 x 10 ¹² /L
K-Hemoglobin	75 g/L	95 g/L	120–150 g/L
MCV	92,5 fl	91,4 fl	91,4 fl
K-Trombociti	160 x 10 ⁹ /L	160 x 10 ⁹ /L	150–410 x 10 ⁹ /L
P-PČ	0,78 l	/	/
INR	1,16	/	0,9–1,2

v bolusu in nato v kontinuirani infuziji v odmerku 8 mg/h. Sprva se s predlagano ezofagogastroduodenoskopijo ni strinjala, zato je prejela še somatostatin v kontinuirani infuziji, dodatno transfuzijo koncentriranih eritrocitov ter intenzivno parenteralno hidracijo s katero so dosegli hemodinamsko stabilizacijo bolnice. Kasneje je pristala na nujno gastroskopijo. Med urgentno endoskopijo zgornjih prebavil je bila vidljivost zaradi sveže krvi in koagulov preslaba za natančno oceno želodčne sluznice. Preiskava je bila prekinjena. Aplicirali smo 400 mg eritromicina in gastroskopijo ponovili čez 90 minut.

Ob ponovnem endoskopskem posegu je bila preglednost želodčne sluznice optimalna, želodec je bil brez koagulov, vidna je bila le sled sveže krvi. Na zgornji tretjini velike krivine je bil tokrat viden 1 x 0,5 cm velik ulkus s krnom žile z mezečo krvavitvijo ocenjen kot Forrest Ib. Opravljena je bila kombinirana sklerozacija z adrenalinom in skleroveinom, postavljeni so bili tudi štirje hemostatski klipi. Dosežena je bila popolna hemostaza.

Bolnica je bila nato hospitalizirana na oddelku intenzivne terapije. Ob kontroli krvne slike je bila vrednost hemoglobina stabilna.

DISKUSIJA

Akutna krvavitev v zgornja prebavila ima še vedno visoko obolevnost in smrtnost, zato je nujno, da stanje pravočasno prepoznamo in primerno ukrepamo (1).

Ob sumu na krvavitev iz zgornjih prebavil ima ezofagogastroduodenoskopija pomembno terapevtsko in diagnostično vrednost (1, 2). Dobra preglednost sluznice zgornjih prebavil med endoskopskim posegom je zelo pomembna, saj je v nasprotnem primeru poseg otežen, čas trajanja neprimerno daljši in bolj nevaren za pacienta, pogosto je potrebna ponovna endoskopska preiskava, kar podaljša čas hospitalizacije bolnikov (2).

Da zadostimo tem pogojem, mora biti želodec prazen, brez ostankov hrane, koagulov ali sveže krvi,

saj lahko pride do aspiracije želodčne vsebine ali do poslabšanja krvavitve ob poskusu doseganja hemostaze (1, 2).

Za izboljšanje preglednosti želodca je pred izvedbo endoskopskega posega smiselna uporaba prokinetikov, ki pospešijo želodčno praznjenje. Eden izmed prokinetikov je antibiotik eritromicin, ki deluje kot agonist motilinskih receptorjev (1). Eritromicin je makrolidni antibiotik s 14-členskimi laktonskimi obroči, ki deluje proti po Gramu pozitivnim ter nekaterim po Gramu negativnim bakterijam (3, 4). V študijah so pokazali, da je aplikacija eritromicina v odmerku 250 do 400 mg intravenozno pomembno povečala preglednost, skrajšala čas endoskopije in zmanjšala potrebo po ponovnih endoskopskih posegih, ko je bila endoskopija opravljena 30-90 minut po aplikaciji (4). Med aplikacijo je sicer potrebno pacienta monitorirati, ker lahko v redkih primerih eritromicin podaljša QT dobo (2). Ostali zabeleženi možni stranski učinki eritromicina so trebušni krči, slabost, bruhanje, v redkih primerih holestatski hepatitis, aritmije in ventrikularna tahikardija. Ob enkratnem odmerku potrebnem za prokinetični učinek so stranski učinki zelo malo verjetni (2, 3, 5). Zaradi pospešene peristaltike in močnejšega krčenja želodca ob uporabi eritromicina, bi lahko bili hemostatski postopki oteženi ali celo nemogoči, vendar v dosedaj opravljenih študijah ni bilo opisanih pomembnih razlik med močjo in pogostostjo kontrakcij želodca v skupini ljudi, ki so prejele eritromicin pred endoskopijo in tistimi, ki ga niso (5), vendar je v izogib močnejšim kontrakcijam želodca med posegom smiselno počakati vsaj 30 minut potem, ko smo aplicirali eritromicin (4, 5).

Z uporabo nazogastrične lavaže lahko prav tako vplivamo na preglednost. Glede na izsledke študij ni bilo velike razlike med preglednostjo želodčne sluznice, trajanjem preiskave in potrebo po ponovni endoskopiji in enotah transfuzije eritrocitov med skupinami ljudi, ki so pred endoskopijo prejele eritromicin intravenozno, imele opravljeno nazogastrično lavažo ali oboje skupaj (1). Možnost bakterijske

odpornosti - ob uporabi odmerkov, ki so nižji od doz za bakteriostatični učinek - je neznatna, saj je uporaba kratkotrajna. Uporabnost eritromicina v vlogi prokinetika je časovno omejena, saj njegov učinek po 3 dneh prične slabeti, po 14-ih dneh pa popolnoma izzveni, zato kot dolgoročni prokinetik ni primeren. Pojav imenujemo tahifilaksija, v primeru eritromicina zaradi zmanjšanja števila motilinskih receptorjev (4, 6). Zaradi premajhnega števila bolnikov zajetega v kliničnih študijah, je vpliv uporabljenega eritromicina kot prokinetika v urgentni gastrokopiji zgornjih prebavil, na smrtnost zaenkrat še neznan, vsesplošna uporaba pa se zaenkrat še ne priporoča (2). Potrebne so randomizirane, s placebom kontrolirane študije na večjem številu bolnikov.

Kot se je pokazalo v predstavljenem primeru 91-letne bolnice, bi bila občasno smiselna aplikacija eritromicina že pred prvim endoskopskim posegom, saj bi tako glede na izsledke nekaterih študij in meta analiz s tem preprečili potrebo po ponovni endoskopiji in nevarnost neželenih učinkov ter zapletov endoskopskega posega (poslabšanja krvavitve, aspiracije) (1, 7, 8).

ZAKLJUČEK

Aplikacija eritromicina pred urgentno endoskopijo lahko izboljša preglednost želodčne sluznice, potrebo po ponovni gastrokopiji in se lahko odraža v krajši hospitalizaciji in manjši potrebi po transfuziji krvi (7, 8). Glede na majhno število opisanih stranskih učinkov in možnih zapletov v do sedaj opravljenih raziskavah, je pred urgentno gastrokopijo smiselno razmisliti o aplikaciji eritromicina z namenom izboljšanja preglednosti (2).

Literatura

1. UpToDate Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults (Internet); <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults> (04.09.2021)
2. Rahman R, Nguyen DL, Sohail U, Almashhrawi AA, Ashraf I, Puli SR et al. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2016 Jul-Sep; 29(3): 312-7.
3. Beović B, Čižman M. Protimikrobna zdravila. V: Tomažič J Strle F, urednika. *Infekcijske bolezni I*. Izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015: 55-56.
4. Catherine V. Hawkyard, Roland J. Koerner The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Mar;59(3):347-58
5. Benoit Coffin, Marc Pocard, Yves Panis, Florence Riche, Marie-Jo Lainé, Alain Bitoun, et. al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study *Gastrointest Endosc* 2002 Aug;56(2):174-9.
6. Nawaz Mohammad MD, Bhurgrī Hadi MD, Gulati Rishabh MD, Dutta Sahlīni BS, Brelvi Zamir MD PhD. Erythromycin Pulse Therapy for Gastroparesis. *Amer J Gastroenterol* 2016 Oct;111:486
7. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011 Feb; 73(2): 245-50.
8. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19(5): 205-10

Klinični primer: Kronični pankreatitis

Case report: Chronic pancreatitis

Katja Tepeš*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2021; 2: 13–15

Ključne besede: kronični pankreatitis, eksokrini
insuficienca pankreasa, pankreatolitiazna

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine
insufficiency, pancreatolithiasis

IZVLEČEK

Kronični pankreatitis (KP) je kronično vnetje trebušne slinavke, ki ga označuje napredujoči in nepopravljiv propad žleznega parenhima, ki vodi v fibrotične spremembe in posledično izgubo endokrine ter eksokrine funkcije žleze in lahko povzroči kronično bolečino. Predstavljen primer opisuje večletno anamnezo bolnice, ki je imela po več akutnih vnetjih ugotovljen kronični pankreatitis s pankreatolitiazno in endokrino ter eksokrino insuficienco pankreasa.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a chronic inflammation of the pancreas that leads to fibrotic changes, may cause chronic pain syndrome and loss of exocrine and endocrine function. Our case report describes the long-term history of a patient who was diagnosed after several acute pancreatitis flares with chronic pancreatitis with pancreatolithiasis, endocrine and exocrine pancreatic insufficiency.

*Katja Tepeš, dr. med.

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

E-pošta: katja.tepeš@gmail.com

KLINIČNI PRIMER

63-letna bolnica z astmo, arterijsko hipertenzijo, distalno disfunkcijo 1. stopnje in hipotirozo je imela novembra 1998 opravljeno elektivno holecistektomijo zaradi holedoholitize. Tri mesece kasneje je bila hospitalizirana zaradi neurejene arterijske hipertenzije in bolečin pod DRL. Opravljen UZ abdomna je pokazal 2 cm veliko kolekcijo v loži žolčnika. Narejen je bil ERCP z endoskopsko papilotomijo, kjer ni bilo videti iztoka, prisoten je bil le edem papile Vateri. Bolnica je bila nato v letih 2002, 2003 in 2009 hospitalizirana zaradi blagega akutnega pankreatitisa. V anamnezi pa je bilo prisotno prekomerno uživanje alkohola in kajenje. Na UZ abdomna ni bilo opisanih posebnosti. Med hospitalizacijo leta 2009 je bil opravljen CT abdomna, ki je pokazal znake kroničnega pankreatitisa (KP) s številnimi kalcinacijami parenhima. Etiološko je bila izključena hiperkalcemija v sklopu primarnega hiperparatiroidizma in hipertrigliceridemija. Bolnici je bila svetovana alkoholna abstinenca in prenehanje kajenja. Zaradi sočasne anamneze kronične diareje se je po izključitvi infektivnih vzrokov in opravljeni kolonoskopiji postavil sum na eksokrino insuficienco pankreasa (PEI). Že v letu 2009 je imela uvedeno nadomestno terapijo s pankreatičnimi encimi (PERT). Ob kontroli v ambulanti so simptomi izzveneli, prebava je bila urejena. Opravljen endoskopski ultrazvok (EUZ) maja 2009 je prikazal dilatiran pankreatični vod (PV) s konkrementi in spremenjen parenhim trebušne slinavke s kalcinacijami.

Bolnica na redne kontrole v ambulanto ni hodila. Naslednji pregled v ambulanti je opravila čez 3 leta (leta 2012). Bila je popolnoma asimptomatska, laboratorijski izvidi so bili v mejah normale. EUZ je pokazal dilatiran skupni žolčni vod s konkrementi ter že znan kronični kalcinirajoči pankreatitis z dilatacijo PV v repu trebušne slinavke do 5 mm in posameznimi drobnimi konkrementi. Zaradi suspektne holedoholitiazije je imela opravljen ERCP, kjer je bila vidna brazgotinsko spremenjena papila Vateri in distalna blaga zožitev skupnega žolčevoda v dolžini 1 cm s proksimalno razširitvijo do 8,5 mm.

Narejena je bila dodatna papilotomija in čiščenje holedohusa s košarico, ki ni potrdilo holedoholitiazije. Opravljeno je bilo krtačenje stenoze za citološko analizo, ki pa je pokazala le normalne celice. Ob tem je bil hepatogram primeren. Nato ponovno gospe 5 let ni bilo na pregled. Leta 2017 ob kontroli je bila brez simptomov, pridobila je na telesni teži in povedala, da že približno od leta 2010 alkoholno abstiniira, opustila je tudi kajenje. Kontrolne preiskave, EUZ in MR pankreasa s kontrastom ter MRCP, so pokazale atrofičen parenhim trebušne slinavke z dilatiranim pankreatičnim vodom do 13 mm in holedohus širine 7–8 mm, ki se distalno koničasto zoži. Na kontrolnih slikovnih preiskavah ni bilo vidne dinamike. Opravila je tudi denzitometrijo, ki zmanjšane kostne gostote ni potrdila. Bolnica se sedaj redno vodi v naši ambulanti, prejema PERT, inzulinsko terapijo, vitamin D ter svojo redno terapijo in vzdržuje alkoholno abstinenco. Bolečin ni imela od zadnjega zagona kroničnega pankreatitisa leta 2009.

DISKUSIJA

Predstavljen primer bolnice s KP je pogosta prezentacija bolezni, ki jo vidimo v ambulanti. Diagnozo KP neredko postavimo v napredovali fazi polno razvite klinične slike, saj je odkrivanje začetnih sprememb težavno. UZ trebuha ima nizko občutljivost (67 %) za odkrivanje zgodnjih sprememb v sklopu KP (1). Patognomonične pankreatične in intraduktalne kalcinacije, ki so dobro vidne s transabdominalnim UZ, so namreč prisotne le pri napredovalem KP (v 40–90 %), najpogosteje pri KP alkoholne etiologije (2, 3).

Prekomerno uživanje alkohola je vzrok za 50–84 % KP, kar je bila tudi etiologija KP v našem primeru. Kljub temu, da je alkohol najpogostejši vzrok za KP, se ta bolezen pojavi pri manj kot 5 % prekomernih uživalcev alkohola (4), vendar nadaljevanje prekomernega uživanja alkohola in kajenja vodi v hitrejši progres bolezni, zato je priporočljivo svetovanje o opustitvi kajenja in upoštevanju alkoholne abstinence pri vseh bolnikih s KP.

Bolnica je v sklopu KP razvila pankreatogeno sladkorno bolezen in eksokrino insuficienca pankreasa (PEI). PEI razdelimo na 3 stopnje, od katerih blaga ter zmerna PEI predstavljata kompenzirano stopnjo bolezni, kjer zaradi velike rezervne sposobnosti trebušne slinavke še ni izražene steatoreje. Že pri teh stopnjah je lahko prisotna malnutricija, vključno s pomembnim pomanjkanjem lipidotopnih vitaminov (5). Za dokazovanje PEI uporabljamo v Sloveniji fekalno elastazo (FE). Ker ima le-ta pri kompenzirani stopnji PEI nižjo senzitivnost (54–75 %), so potrebne redne meritve FE 1-x letno (6). Le tako lahko odkrijemo PEI pred jasno izraženo klinično sliko malnutricije. Pri naši bolnici je bila glede na klinično sliko uvedena nadomestna terapija s pankreatičnimi encimi (PERT) že v letu 2009, v poteku obravnave do razvoja malnutricije ni prišlo. Prisotno je bilo le pomanjkanje vitamina D, ki smo ga nadomeščali.

Bolniki s KP imajo tudi povečano tveganje za razvoj zmanjšane kostne gostote in posledične patološke zlome. V meta-analizi z vključenimi 513 bolniki iz 10 raziskav so dokazali, da ima kar 23,4 % bolnikov s KP osteoporozo in 39,8 % osteopenijo (7). Dejavniki, ki vplivajo na nižjo kostno gostoto, so pomanjkanje vitamina D, malabsorbcija in nižji socialni standard (slaba prehrana, kajenje, nezadostna fizična aktivnost). Svetuje se redna letna meritev nivoja vitamina D in kostne gostote z denzitometrijo (8). Pri naši bolnici redno izvajamo meritve kostne gostote, ki so v normalnem območju.

Pri bolnici je bila že v letu 2009 potrjena tudi pankreatolitiazna z dilatacijo pankreatičnega voda, ki do sedaj še ni zahtevala dodatne terapije. Namreč glede na Evropska priporočila pri asimptomatskem KP brez komplikacij endoskopska terapija ni indicirana (4).

ZAKLJUČEK

Klinični primer predstavlja dolgoletno spremljanje bolnice s kalcinirajočim KP in razvito PEI ter pankreatogeno sladkorno bolezen. Po opustitvi kajenja

in vzdrževanju alkoholne abstinence je simptomatika izzvenela, bolnica že 11 let ni imela ponovnega zagona KP. Med obravnavo je imela potrjeno tudi pankreatolitiazno z dilatacijo PV, vendar se ob asimptomatski klinični sliki za dodatne posege nismo odločili.

Pri bolnikih s KP je potrebno redno spremljanje v gastroenterološki ambulanti z določitvijo FE, lipidotopnih vitaminov, kazalcev stanja prehranjenosti, glukoze, HbA1c in meritve kostne gostote 1-x letno za zgodnje odkrivanje endokrine in eksokrine insuficience trebušne slinavke.

Literatura

1. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 27(9): 3820–44.
2. Alpern MB, Sandler MA, Kellman GM, Madrazo BL. Chronic pancreatitis: Ultrasonic features. *Radiology* 1985; 155: 215–9.
3. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001; 40: 368–75.
4. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153–99.
5. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7930–46.
6. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: A reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41: 901–8.
7. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 219–28.
8. Duggan SN, Conlon KC. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 145(4): 911.

Prehranska podpora in terapija pri akutnem pankreatitisu

Clinical nutrition in patients with acute pancreatitis

Nada Rotovnik Kozjek*

Enota za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana

Gastroenterolog 2021; 2: 16–23

Ključne besede: akutni pankreatitis, vnetje, prehranska podpora, farmahanjenje

Key words: acute pancreatitis, inflammation, nutritional support, pharmacutrition

IZVLEČEK

Akutni pankreatitis je akutna vnetna bolezen trebušne slinavke s kompleksnim patofiziološkim ozadjem. Klinično se lahko manifestira od blage do hude oblike, z odpovedjo več organov in hudim katabolnim presnovnim odzivom. V zadnjih letih pojavnost narašča pri mlajši populaciji; lahko je povezana s prejšnjim uživanjem alkohola. Hude oblike so pogostejše pri kroničnih bolnikih, ki že imajo nastavljeno kahektično presnovo, povezano z vnetjem. Prehranska podpora pri bolniku z akutnim pankreatitisom pomeni presnovno podporo in modulacijo katabolizma. Prehranska terapija pa je namenjena zdravljenju motenj prehranjenosti, predvsem podhranjenosti, ki so pri hudi obliki pankreatitisa pogoste in prispevajo k hujši obolevnosti ter slabšemu izhodu zdravljenja. Glavni cilji prehranske strategije pri AP so preprečevanje ali zdravljenje podhranjenosti, modulacija imunskega sistema in zaščita črevesne pregrade ter predstavljajo pomemben del multimodalnega terapevtskega pristopa do bolnika z AP. Zato je po oceni bolnikovega prehranskega in presnovnega stanja

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory pancreatic disease with a complex pathophysiological background. It can vary from mild to severe form, with multiple organ failure (MOF) and severe tissue catabolism. In recent years, the incidence is increasing in younger population; it can be associated with earlier alcohol intake. Severe forms are more frequent in chronic patient, who already have an inflammation related cachectic metabolic predisposition. Nutritional support imply a metabolic support and modulation of catabolism. Nutritional therapy is a medical therapy of nutritional disorders, in AP mainly malnutrition, which are frequent in severe forms of AP and contribute to morbidity and lower treatment efficacy. Main aims of nutritional strategy are a prevention or treatment of malnutrition, immune system modulation and gut barrier protection and as such, they represent the important part of multimodal approach of the patient with AP. Therefore, after evaluation of nutritional and metabolic status of the patient, early treatment with medical nutrition therapy is

*izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.

Enota za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: nkozjek@onko-i.si

indicirano zgodnje zdravljenje z medicinsko prehransko terapijo. V hujših primerih je ta ukrep lahko pomembnejši kot ukrep za preprečevanje okužbe in ne kot način prehranske podpore. Obstaja nekaj dokazov o uporabi farmakonutricije s probiotiki, glutaminom, omega-3 maščobnimi kislinami in vitamini

indicated. In severe cases, it can be more significant as a measure to prevent infection rather than as a route of nutrition support. There is some evidence of using farmakonutrition with probiotics, glutamine, omega-3 fatty acids, and vitamins

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je akutna vnetna bolezen trebušne slinavke (1). Tako imenovana hipoteza »Sindroma akutnega pankreatitisa« (SAPE) patogenezo AP pojasnjuje kot »začarani krog« vnetja, ki ga povzročajo različni etiološki vzroki. Akutna poškodba pankreasa se prične z zgodnjo aktivacijo provnetnih celic in njihovo migracijo v in okoli acinusa trebušne slinavke, čemur sledi stimulacija prezgodnje aktivacije proteolitičnih encimov, samodejna prebava in kasneje fibrotični odziv v tkivu trebušne slinavke. Dodatni patofiziološki mehanizem, ki pripomore k razvoju vnetja, je moteno izločanja trebušne slinavke, sekreti se nato zadržijo v tkivu trebušne slinavke. Obseg in resnost bolezní sta tako povezana s stopnjo vnetja in patofiziološkimi presnovnimi posledicami vnetja trebušne slinavke in prejšnjim stanjem presnove in prehranjenosti bolnikov.

Približno 80 % bolnikov zboli za blago obliko bolezní. Raziskovalni podatki kažejo, da se pojavnost blagega AP povečuje pri mlajši populaciji, predvsem moških in je lahko povezana s prejšnjim uživanjem alkohola. Hujše oblike AP so pogostejše pri starejših bolnikih s sočasnimi kroničnimi boleznimi, pri katerih so že nastavljena predkahektične ali celo kahektične presnovne spremembe. Kaheksija predstavlja zapleten presnovni sindrom povzročen z vnetjem pri razvoju kronične bolezní. Podhranjenost presnovne kahektične spremembe, predvsem izgubo celične mase, še pogloblja in že prej slabše prehranjeni bolniki imajo praviloma hujši potek AP. Hkrati pa tudi bolniki z AP hitro razvijejo prehranske primanjkljaje, zato je ustrezna prehranska

podpora in terapija motenj prehranjenosti ključnega pomena za obvladovanje bolezenskega stanja pri bolnikih s hudim in zapletenim pankreatitisom. Poleg tega znanstveni dokazi, ki temeljijo na patofiziologiji AP, poudarjajo, da spada pravilna uporaba prehranske strategije med ključne terapevtske oblike za omejevanje vnetja in za preprečevanje in zdravljenje zapletov, povezanih z AP.

Ta pregled opisuje prehranske potrebe in vlogo prehranske strategije, kot del multimodalnega zdravljenja AP.

PRESNOVNE SPREMEMBE IN PREHRANSKE POTREBE MED AP

Pri AP so bazalne energijske potrebe zaradi sistemskega vnetnega odziva (SIRS) zvišane. Zato je v hujših primerih AP smiselna ocena energijskih potreb z indirektno kalorimetrijo, da se izognemo zapletov zaradi pretiranega ali prenizkega energijskega vnosa. Poraba energije v mirovanju je pri bolnikih z AP odvisna od resnosti in trajanja bolezenskega stanja, poročajo o porabi energije od 77–158 %, kar odstopa od predvidenih potreb, ki jih izmerimo z napovednimi enačbami, kot je Harris Benedictova, za oceno porabe energije (2). Priporočilo za energijski ne-beljakovinski vnos je 25–35kcal/kg TM/d (Tabela 1). Energijski vnos je potrebno nadzorovati in se izogibati pretiranemu hranjenju in hiperglikemiji.

V primeru septičnih zapletov, ko se stopnja beljakovinskega katabolizma zviša pri 80 % bolnikov, se povečajo tudi potrebe po energijskem in beljakovinskem vnosu. Kadar je energijski vnos nezadosten, je stopnja katabolizma beljakovin še

dotatno zvišana in lahko prispeva k izgubi funkcionalne mase telesa in pripomore k zapletom zdravljenja (3).

Presnova ogljikovih hidratov

Presnova glukoze v stanju presnovnega stresa zaradi vnetnih mediatorjev in stresnega hormonskega odziva, je pri AP spremenjena. V ospredju je razvoj insulinske resistence, na drugi strani pa so povečane energijske potrebe in zvišana endogena produkcija glukoze iz aminokislin. Zadosten vnos glukoze, ki prispeva k pokritju energijskih potreb, lahko zmanjša endogeno produkcijo glukoze in tako zmanjša katabolizem beljakovin (4). Pri tem moramo biti pozorni na individualno prilagojen vnos glukoze in natančno nadzirati njen nivo v krvi, kajti pretiran vnos vodi v hiperglikemijo, povečana je možnost okužb in drugih presnovnih zapletov. Incidenca glukozne intolerance je do 85 % (5). Priporočen dnevni vnos glukoze je 3–6g/kg TM/d (Tabela 1). Ciljna vrednost krvne glukoze naj ne bi presegla 10 mmol/l. V primeru hiperglikemije je priporočeno uravnavanje krvnega sladkorja z infuzijo insulina v območju 4 to 8 E/h. Motene oksidacije glukoze z infuzijo insulina ne normaliziramo.

Presnova beljakovin

Z resnostjo bolezenskega stanja in zapleti AP se poveča katabolizem beljakovin. Pri septičnih bolnikih so lahko dnevne izgube beljakovin tudi 20–40g/dan. Hkrati je povečana tudi tvorba vnetnih beljakovin, kot je CRP. Povečane potrebe po beljakovin je potrebno pokriti z povečanjem beljakovinskega vnosa, ciljni dnevni vnos 1,2 to 1,5g/kg TM (Tabela 1). Nižji vnosi beljakovin morajo biti individualno prilagojeni pri bolnikih z ledvično ali hudo jetrno odpovedjo.

Presnova maščob

Spremembe presnove maščob naraščajo s stopnjo resnosti AP. Pogosto je prisotna povišana koncentracija trigliceridov v serumu. Ključni dejavnik za

povečano lipolizo je vpliv mediatorjev SIRS-a, vendar vsi mehanizmi spremenjene presnove maščob še niso povsem jasni. Znaki intolerance vnosa maščob se pojavijo le v 12–15 % primerov (5). Huda hiperlipidemija lahko tudi sama prispeva k razvoju AP (6). Priporočen vnos maščob je do 1 g/kg TM na dan, vendar je treba skrbno spremljati koncentracijo trigliceridov v krvi (tabela 1). Idealna koncentracija trigliceridov v plazmi mora biti < 4 mmol·l⁻¹ (363 mg/l), dopušča pa se koncentracija trigliceridov v krvi do 12 mmol/l (1090 mg/l).

Tabela 1. Priporočeni dnevni vnosi energije in makrohranil pri AP (povzeto po ESPEN LLL modul, Nutrition in acute pancreatitis) (7)

Energija	25–35 kcal/kg TM
Beljakovine	1,2–1,5 g/kg TM
Ogljikovi hidrati (glukoza)	3–6 g/kg TM, odvisno od koncentracije glukoze v krvi (cilj < 10 mmol/l)
Maščobe	Do 1 g/kg BW, odvisno od koncentracije trigliceridov v serumu (cilj < 4 mmol·l ⁻¹)*

EKSOKRINA STIMULACIJA PANKREASA Z MAKROHRANILI

Oralni prehranski dodatki in enteralna prehrana lahko spodbujajo izločanje eksokrinega trebušne slinavke. Potencialna stimulacija eksokrinega izločanja trebušne slinavke se je v preteklosti obravnavala kot škodljiv učinek pri enteralnega ali oralnem hranjenja. Danes pa na podlagi raziskav vemo, da je pri hudem akutnem pankreatitisu sekretijski odziv na enteralno prehrano (EN) dovolj zatrt, da se vnetje lahko razreši, tudi z nadaljnjim dajanjem EN (8, 9). Dokazi iz raziskav so pokazali, da je stimulacija eksokrinega izločanja žleze slinavke minimalna. Te ugotovitve so močno spremenile prehransko strategijo pri AP. Trenutne smernice priporočajo enteralno hranjenje v jejunum, 20–120 cm

pod ligamentom Treitz. To pot vnosa prehrane je varna in brez večje stimulacije samo-razgraditvenih (avtolitičnih) procesov v trebušni slinavki ter pripomore k ohranjanju integritete črevesja z moduliranjem sistemske imunosti prebavil (7, 10, 11, 12) (Tabela 2). Ker so raziskave prikazale podobne ugotovitve pri želodčnem in peroralnem hranjenju, se zdi, da tudi ti prehranski pristopi predstavljajo terapevtsko možnost pri trenutnem zdravljenju AP (13, 14, 15). Še več, ker sta peroralno in želodčno enteralno hranjenje za pacienta bolj preprost pristop, in sedanji dokazi ne podpirajo zgodnjega začetka hranjenja z nazoenterično cevko pri vseh bolnikih s hudo AP, je smiseln prvi korak v klinični praksi hranjenje z OPD ali EP po nasogastrični cevki (16). Na podlagi smernic strokovnih združenj je hranjenje po cevki indicirano, kadar bolniki zmorejo prenašati oralne prehrane do 7 dni, ne glede na resnost bolezni (17).

Tabela 2. Dobrobiti EP

Enteralna prehrana
Vzdržuje integriteto črevesja (zmanjša bakterijsko translokacijo)
Regulacija imunskega sistema (znižanje pretiranega imunskega odziva)
Zmanjša oksidativni stres
Zmanjša resnost bolezni
Promote faster resolution of the disease process
Zmanjšanje zapletov (manj okužb in potrebe po kirurškem posegu, krajše bivanje v bolnišnici in manj odpovedi več organov)

Uporaba parenteralne prehrane (PP) ne spodbuja eksokrinega izločanja pankreasa in je varna oblika vnosa energije in posameznih hranil, tudi glukoze (18).

Tabela 3. Ključni diagnostični podatki, povzeti po Atlanta 2012 Klasifikaciji za oceno resnosti obolenja pri AP (povzeto po 19)

Diagnoza AP (zadostujeta 2 kriterija):	Bolečine v trebuhu (akutni nastop vztrajne, hude epigastrične bolečine, ki pogosto seva v hrbet)
	Aktivnost serumske lipaze (ali amilaze) je vsaj 3-krat večja od zgornje meje normale
	Značilne ugotovitve za akutni pankreatitis pri računalniški tomografiji ali slikanju z magnetno resonanco
Blag akutni pankreatitis: brez odpovedi organov, lokalnih ali sistemskih zapletov	
Zmerno hud akutni pankreatitis: odpoved organov, ki izzveni v 48 urah in / ali lokalni ali sistemski zapleti brez trajne odpovedi organov	
Hud akutni pankreatitis: trajna odpoved organov > 48 ur	
Intersticijski edematozni akutni pankreatitis: akutno vnetje parenhima trebušne slinavke in tkiv trebušne slinavke, vendar brez prepoznavne nekroze tkiva	
Nekrotizirajoči akutni pankreatitis: vnetje, povezano s parenhimsko nekrozo trebušne slinavke in / ali nekrozo trebušne slinavke	
Zapleti	Lokalni zapleti akutnega pankreatitisa: akutne kolekcije peripankreatične tekočine, psevdocista trebušne slinavke, akutne nekrotične kolekcije, omejena nekroza trebušne slinavke
	Odpoved organov in sistemski zapleti akutnega pankreatitisa: Dihala: Pao ₂ / FiO ₂ ≤ 300; Srčno-žilni zapleti: sistolični krvni tlak < 90 mm Hg (brez inotropne podpore), neodzivni na tekočinsko terapijo, ali pH < 7,3; Ledvice: kreatinin v serumu ≥ 170 μmol / l

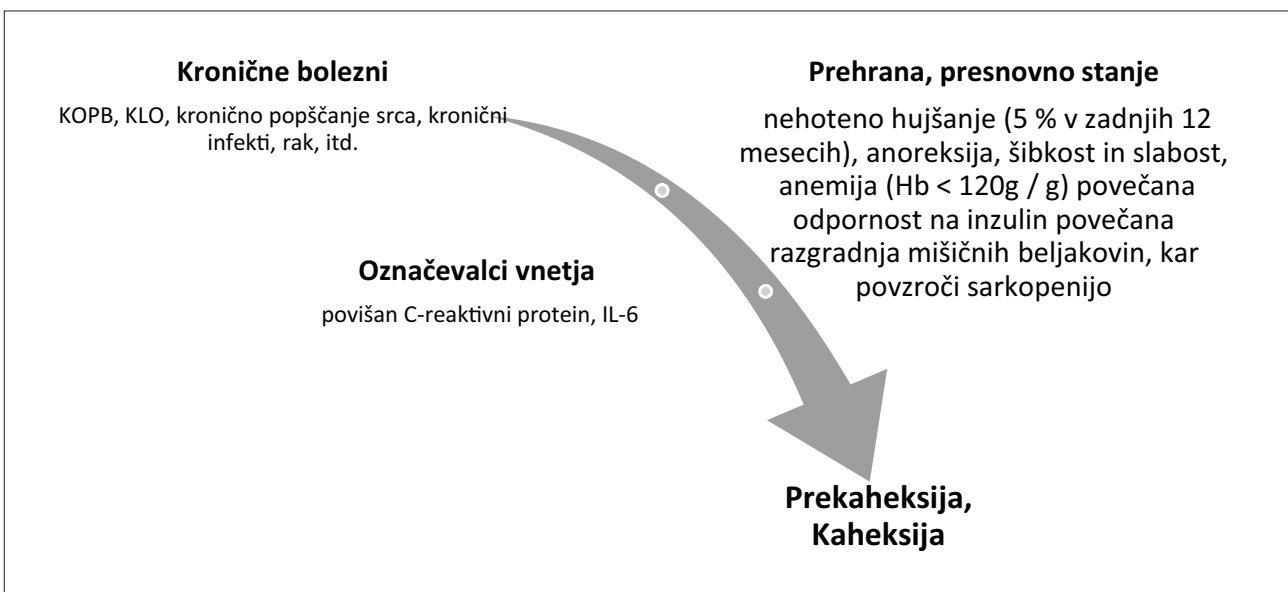
PREHRANSKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z AKUTNIM PANKREATITISOM

Prvi korak v procesu prehranske oskrbe bolnikov z AP je diagnoza resnosti obolenja (Tabela 3). Ta vključuje klinične, laboratorijske in radiološke kriterije.

Bolnike z AP obravnavamo kot podhranjene, pri bolnikih, ki imajo kronične bolezni, pa opredelimo tudi diagnostične kriterije za *pre- in kaheksijo* (Tabela 4) (20). Ti kriteriji vsebujejo označevalce prehranskega in presnovnega stanja ter vnetne aktivnosti. V Mednarodni klasifikaciji bolezni, verzija 10, (MKB-10, Koda bolezni R-64), je kaheksija opredeljena kot stanje telesnega propadanja pri različnih kroničnih boleznih.

Del prehranske obravnave je tudi ocena tekočinskega stanja, ker terapija z tekočinami predstavlja pomemben del terapije AP. V klinični praksi tekočinsko stanje relativno dobro ocenimo z metodo bioimpedančne vektorska analiza (BIVA) ali 4-frekvenčno bioimpedančno napravo.

Tabela 4. Diagnoza Pre-Kaheksije (povzeto po 20)



PREHRANSKA PODPORA IN TERAPIJA

V preteklosti je bil »počitek črevesja« del klinične prakse pri zdravljenju AP. Menili so, da s tem načinom zmanjšajo posledice vnetja pri AP. Današnja strokovna priporočila pa na osnovi znanstvenih dokazov priporočajo zgodnje oralno/enteralno hranjenje.

BLAGA DO ZMERNI OBLIKA PANKREATITISA

Peroralno hranjenje pri AP je povezano s krajšo hospitalizacijo, zmanjšanjem bolečine, uporabo se manj opioidne terapije in manjšo intoleranco za hrano (22, 10). V klinični praksi v prvih dveh do treh dneh poskrbimo predvsem za nadomeščanje tekočin in elektrolitov ter zdravimo vzrok pankreatitisa. Nato, po drugem dnevu, če ni bolečine ob hranjenju in se nivo pankreatičnih encimov znižuje, preidemo na normalno prehrano z zmerno količino maščob. Po 1 tednu lahko je bolnik popolnoma običajno hrano (23, 24). Tekoča prehrana ni potrebna.

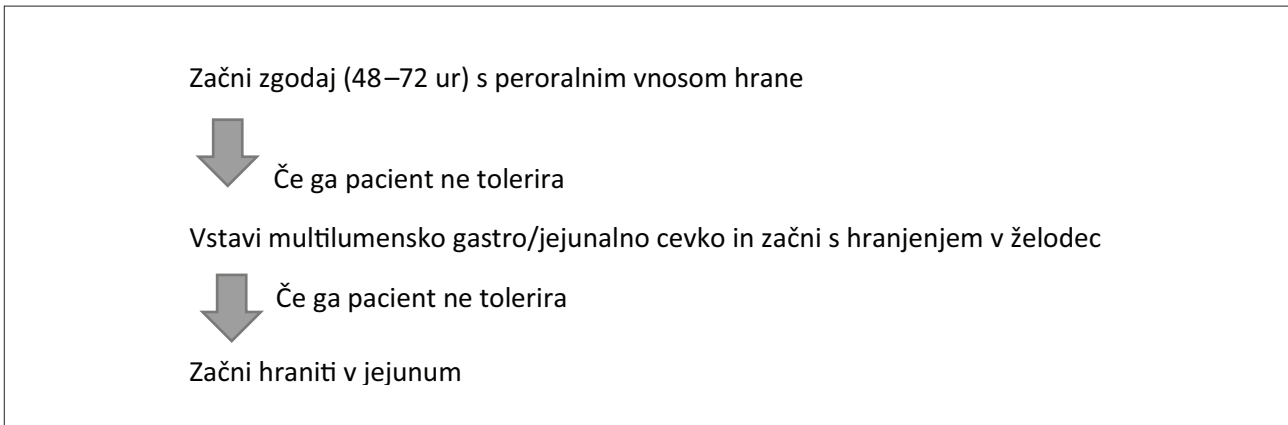
V primeru, da so bolniki podhranjeni že preden zbolijo za AP, pa pričnemo z zgodnjim enteralnim hranjenjem (24). Parenteralno hranimo bolnike, ki jih 5 do 7 ne moremo hraniti per os ali enteralno in če je bolnik podhranjen (11, 24)

HUDA OBLIKA AKUTNEGA PANKREATITISA

Pri bolnikih s hudo obliko AP in bolnikih s sočasnimi kroničnimi bolezenskimi stanji je zgodnja prehranska podpora potrebna. Zgodnja EP lahko

Vendar, kot pri vsakem resnem bolezenskem stanju, je potrebno teoretična izhodišča za prehransko strategijo prilagajati kliničnemu stanju bolnika. Klinično uporaben pristop k bolnikom, ki imajo AP ali pa obstaja resen sum na AP, je shematsko prikazan v Tabeli 5.

Tabela 5. Praktičen pristop k prehranski strategiji pri AP



zmanjša pojavnost zapletov in pomembno prispeva k učinkovitejšemu obvladovanju bolezenskega stanja ter izboljša možnost preživetja. Pomembno je, da začnemo s hranjenjem kmalu, saj je glavna prednost zgodnjega hranjenja izražena le, če se hranjenje prične v 24–48 urah (Smernice ESPEN: stopnja priporočila A, 24). V zadnjem desetletju se je prehranska strategija pri AP tako spremenila. Prehranska podpora se je preusmerila s PP na EP. Dokazano je, da enteralno hranjenje pri akutnem pankreatitisu zmanjšuje katabolizem in izgubo puste telesne mase ter modulira odziv akutne faze, tako da uravnava citokinski odziv splahnjčnega imunskega sistema (Tabela 2). EP je varna in jo bolniki z AP dobro prenašajo (10–17). Raziskave kažejo, da ima kontinuirana infuzija EP prednost pred cikličnim ali bolusnim enteralnim hranjenjem. Vendar pri bolnikih s hudim AP ustrežna EP ni vedno možna. V tem primeru se EP za doseganje prehranskih ciljev kombinira s PP (24, 26).

Prav tako so v zadnjih letih na novo opredelili tip in vrsto EP pri hudem AP. Jejunalno hranjenje ni vedno potrebno, včasih pa je možno hranjenje v želodec ali celo peroralno hranjenje z OPD.

Glavna prednost hranjenja v želodec je skrajšanje časa do začetka hranjenja, klinično bolj izvedljiva pot hranjenja z EP in zmanjšanje možnosti za razvoj ileusa in intolerance prebavil na hranjenje. Pri ocenjevanju hranjenja v želodec z merjenjem preostanka v želodec, se prilagajamo navodilom za hranjenje v želodec v intenzivni enoti.

Glavna omejitev jejunalnega hranjenja je potreba po dodatnem strokovnem znanju in izkušnjah za uvajanje hranilne cevke pod Treitzov ligament.

Prav tako se postavlja tudi vprašanje glede uporabe elementarnih enteralnih formul, ki so bile do nedavnega priporočene (7). Glede na sodobna priporočila hranjenje običajno začnemo s standardno polimerno formulo in če le-te bolnik ne prenašamo, preidemo na peptidno enteralno hranilno formulo. Ta pristop podpira sistematski pregledni članek Petrov-a s sodelavci in drugi (26). Ugotovili so, da uporaba polimerne standardne hranilne enteralne formule v primerjavi s (pol) elementarno formulo nima bistveno večjega tveganja za intoleranco za hranjenje, možnosti okužb ali povečane smrtnosti pri bolnikih z AP. Hkrati so manjši tudi

stroški uporabe polimernih formul. Ta (ESPEN) priporočila so tudi v skladu z najnovjšimi smernicami Združenja za intenzivno medicino (ang. Society for Critical Care Medicine, SCCM) in Ameriškega združenja za parenteralno in enteralno prehrano (A.S.P.E.N.) (23–25).

FARMAKONUTRICIJA

Trenutno formul s farmakohranili na splošno ni mogoče priporočiti, ker je treba sedanje dokaze potrditi v večjih raziskava. Potencialni farmakonutrienti so: glutamin, arginin, n-3 polinenasičene maščobne kisline, antioksidanti ter pred- in probiotiki.

Dodatek glutamina lahko koristi bolnikom z AP (28). Z dodatki glutamina so ugotovili koristne učinke predvsem na markerjih vnetja (CRP, albumini, IL-10) in hitrejše okrevanje imunoloških parametrov, manj izrazit pa je bil pozitiven vpliv na čas obdobje okrevanja in zaplete.

Koncept uporabe pre- in probiotikov za preprečevanje premestitve bakterij v črevesju je zelo privlačen in so ga preučevali v številnih preskušanjih z nedokončnimi rezultati. Smernice SCCM in A.S.P.E.N. so zaključile, da bi lahko o uporabi probiotikov razmislili pri bolnikih s hudim AP, ki dobijo zgodnjo EP (23). Še vedno pa je nedorečen tip probiotičnih bakterij in njihov odmerek. V raziskavah so bili uporabljeni različni probiotiki z različnimi odmerki.

TEKOČINE

Potrebe po tekočini je treba oceniti v 6 urah ob sprejemu in ponovno oceniti v pogostih intervalih naslednjih 24–48 ur (10). Zdravljenje s tekočinami je ključnega pomena za preprečevanje nadaljnje odpovedi organov in zmanjšanje smrtnosti. Zgodnja agresivna hidracija ima največjo dobrobit v prvih 6–12 urah in je namenjena predvsem preprečevanju ishemije pankreasa (28). V prvih urah naj bolnik z hudim AP dobi 1–2 l Ringer laktata na uro, oziroma toliko, da je urna diureza 50–150 ml/h.

Če je kljub agresivni hidraciji (infuzija 2–4 l kristaloidov) volumen urina nizek, je potrebno vstaviti urinski kateter. Pri tekočinski terapiji upoštevamo klinično stanje bolnika in jo nadzorujemo kot pri bolnikih v intenzivni terapiji. Fiziološka raztopina naj bi bila manj primerna kot Ringer laktat in naj bi prispevala k bolj izraženi vnetni aktivnosti v Dokazi kažejo. Infuzija s fiziološko raztopino povzroči večjo kislinsko obremenitev acinarnih in vnetnih celic. Raztopina Ringer laktata pa vsebuje natrijev laktat, ki zmanjšuje imunsko aktivacijo pri eksperimentalnih modelih AP (28).

V prvih dneh intenzivne tekočinske terapije lahko bolniki z AP tako akumulirajo velike količine vode in natrija, zato po navadi mobilizacijo tekočin (močno povečanje diurez) spremlja tudi klinično izboljšanje (vzpostavitev peristaltike, znižanje označevalcev vnetja in padec amilaze). Mobilizacija tekočin je zakasnjena pri hudih oblikah AP z zapleti.

POVZETEK

Pri 75–80 % bolnikih z AP je potek bolezni blag do zmeren. Ti bolniki potrebujejo individualno prehransko podporo, kadar pri njih ugotovimo prehransko ogroženost. Bolniki s hudo obliko AP, zapleti ali tisti, ki potrebujejo operativni poseg, pa potrebujejo zgodnjo prehransko podporo. V hujših primerih je zgodnja prehranska podpora lahko pomembnejša kot ukrep za preprečevanje okužbe in ne kot način prehranske podpore.

Literatura

1. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: A model for inflammatory disease of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastro* 2002; 16:347–63.
2. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991; 19:484–490.
3. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168:311–317.
4. Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and protein. In: Johnson LR et al. (eds). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (2nd edition). Raven Press, New York, 1987, 1469–1487.

5. Havala T, Schronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastro Clin N Amer* 1989;18:525–542.
6. Greenberger NJ. Pancreatitis and hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1973; 289:586–587.
7. Meier R, McLave SA. ESPEN LLL Modul: Nutrition in acute pancreatitis. Dosegljivo na <http://www.espen.org/education/lll-programme>.
8. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1400–15.
9. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1):CD002837.
10. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59:128–40. 10.1503/cjs.015015
11. Jokoe M, Takada T, Toshihiko Mayumi, Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(6):405–32.
12. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR, International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36(3):284–91.
13. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20; 371(21):1983–93.
14. Bruno MJ, Dutch Pancreatitis Study Group Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. *Dig Dis* 2016; 34:540–5. 10.1159/000445257 [MC free article] [PubMed] [Cross Ref]
15. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies. *Clin Endosc* 2017; 50:357–65. 10.5946/ce.2016.152 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
16. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, Gooszen HG, van der Harst E, van Eijck CH, van Santvoort HC, Besselink MG, Dutch Pancreatitis Study Group. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2014; 155(3):442–8.
17. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug; 13(4 Suppl 2):e1–15.
18. Niederau C, Niederau M, Luthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1990 Oct;99(4):1120–7.
19. Niederau C, Sonnenberg A, Erckenbrecht J. Effects of intravenous infusion of amino acids, fat, or glucose on unstimulated pancreatic secretion in healthy humans. *Dig Dis Sci* 1985; 30:445–455.
20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62:102–11.)
21. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95.
22. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007; 26:758–63.
23. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition therapy in adult critically ill patient: SCCM and ASPEN. *JPEN J Parenteral Nutr* 2016; 40(2):159–211.
24. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25:275–284.
25. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009; 28(4):428–35.
26. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009 Nov; 96(11):1243–52.
27. Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HAB, et al. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatol* 2015; 3 (15), 203–208.
28. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, et al. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas* 2015; 44(8):1195–1210.

Video asistiran retroperitonealna nekrozektomija in kirurško zdravljenje akutnega nekrozantnega pankreatitisa

Video assisted retroperitoneal debridement and surgical management of acute necrotising pancreatitis

Miha Petrič*, Blaž Trotovšek

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 2: 24–29

Ključne besede: nekroze, pankreatitis, nekrozektomija, VARD

Key words: necrosis, necrosectomy, acute pancreatitis, VARD

IZVLEČEK

Bolnik z akutnim nekrozantnim pankreatitisom danes še vedno predstavlja velik izziv za zdravljenje. Odprto metodo nekrozektomije je zaradi visoke stopnje obolevnosti in umrljivosti danes skoraj povsem nadomestil stopenjski, minimalno invazivni pristop. Video asistirana retroperitonealna nekrozektomija (VARD) je učinkovita in varna metoda retroperitonealne nekrozektomije. Povezana je z nižjo stopnjo obolevnosti in umrljivosti v primerjavi z odprto metodo. VARD je potrebno kombinirati z drugimi minimalno invazivni metodami zdravljenja in je kot tak del multidisciplinarnega pristopa k zdravljenju bolnika z akutnim nekrozantnim pankreatitisom.

ABSTRACT

Patient with acute necrotising pancreatitis still remains a considerable medical challenge. Open surgical necrosectomy is associated with high morbidity and mortality rate and was almost completely replaced with minimally invasive step-up approach treatment. Video assisted retroperitoneal debridement (VARD) is considered safe and efficient method for retroperitoneal necrosectomy. It is associated with lower morbidity and mortality rates when compared to an open procedure. VARD should be used in combination with other minimal invasive procedures as part of multidisciplinary approach to treatment of a patient with necrotising pancreatitis.

*Miha Petrič, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: miha.petric@kelj.si

UVOD

Akutni nekrozantni pankreatitis še vedno sodi med bolezni z zelo visoko stopnjo obolevnosti in tudi umrljivosti. Nekroze trebušne slinavke se razvijajo pri okoli 20 % bolnikov (1), ki prebolevajo akutno vnetje trebušne slinavke in znano je, da obseg nekroz določa resnost poteka bolezni. Pri bolnikih z manj kot 30 % nekrotičnega parenhima trebušne slinavke je pričakovana obolevnost okoli 40 % in umrljivost pod 20 % (2). Pri bolnikih, pri katerih poteka bolezen v hujši obliki in je prizadeta več kot polovica parenhima trebušne slinavke, je pričakovana obolevnost 100 % in umrljivost dosega tudi do 40 % (2). Okužena pankreatična nekroza je indikacija za invazivno zdravljenje, nekrozektomijo (2). Tradicionalen pristop k zdravljenju okuženih nekroz trebušne slinavke, odprto nekrozektomijo, je bil prvič opisal Beger leta 1988 (3). Odprto nekrozektomijo napravimo skozi bikostalen prečni rez ter odstranimo okužene nekroze in gnoj v katerih z mikrobiološkimi preiskavami določimo mikroorganizme, ki okužbo povzročajo in jih usmerjeno zdravimo z antibiotiki (3, 4). Sam poseg je povezan z visoko obolevnostjo (34 do 95 %) in umrljivostjo (11 do 39 %). Po ozdravitvi se bolniki soočeni s številnimi dolgoročnimi zapleti in posledicami (pankreatična fistula, krvavitev, eksokirna in endokrina pankreatična insuficienca, pooperativne kile, itd) (5). V luči slabega izhoda odprte nekrozektomije ter s tehničnim napredkom in pridobivanjem izkušenj na področju interventne radiologije, endoskopije in minimalno invazivne kirurgije, se je v zadnjem desetletju uveljavil tako imenovani stopenjski pristop k zdravljenju akutnega nekrozantnega pankreatitisa (2, 5). Princip stopenjskega pristopa je nadzor nad virom okužbe s pomočjo interventnih endoskopskih ali radioloških in minimalno invazivnih kirurških postopkov ob intenzivnem podpornem in proti okužbi usmerjenemu zdravljenju (2, 5).

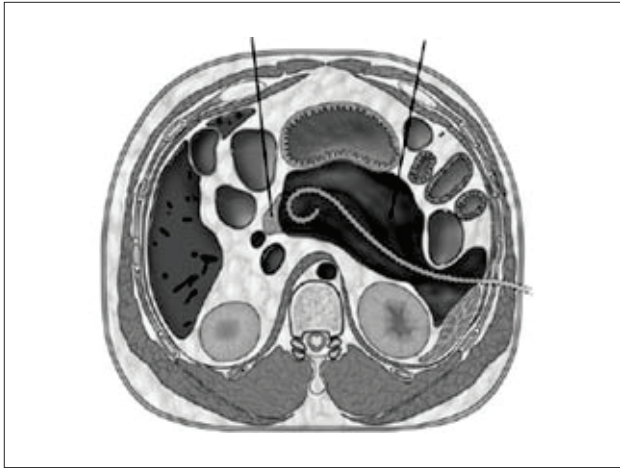
V prispevku so predstavljene prednosti VARD (ang. video assisted retroperitoneal debridement) postopka v primerjavi s klasično odprto nekrozek-

tomijo in umestitve tega v stopenjskem pristopu zdravljenja bolnikov z akutnim nekrozantnim pankreatitisom.

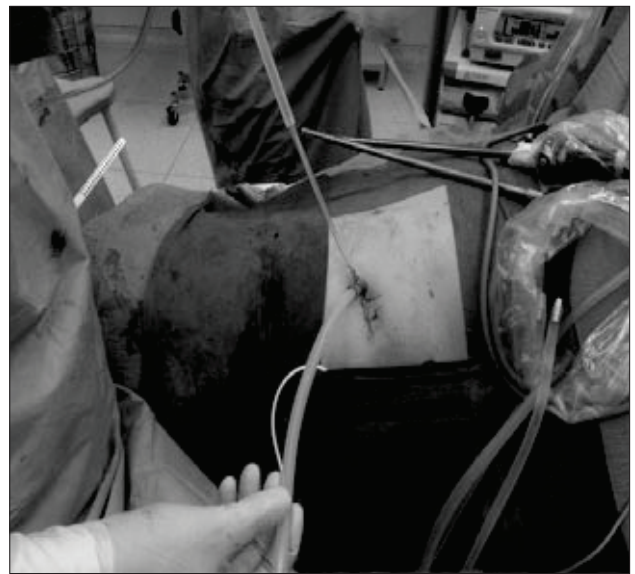
VARD POSTOPEK

VARD postopek je kombinacija interventnega ter minimalno invazivnega kirurškega pristopa. Pri bolniku, ki ima zamejeno okuženo pankreatično nekrozo in je le-ta dostopna skozi levi retroperitonealni pristop, interventni radiologi vstavijo drenažni kateter. Retroperitonealen pristop je sicer možen tudi z desne strani v posebnih primerih, za ascendentnim kolonom, kadar je večina mrtvin in gnoja omejena na desno stran retroperitonealnega prostora. Pomembno je, da je drenažni kateter vstavljen v srednji pazdušni črti, 2 cm pod levim rebrnim lokom. V kolikor po posegu pride do pomembnega zmanjšanja kolekcije in izboljšanja klinične slike ($\approx 50\%$) lahko zadošča le en poseg (5). Le tega v primeru neuspeha interventni radiolog lahko ponovi, tako da vstavi širši ali dodatni dren, skozi katerega izteka gnojiva vsebina in nekroze. V izločku določimo bakterije in njihovo občutljivost na antibiotike in okužbo usmerjeno sistemsko zdravimo. V kolikor ne pride do izboljšanja kliničnega stanja in zmanjšanja kolekcije sledi minimalno invaziven kirurški poseg, pri katerem nam smer posega določa predhodno vstavljen perkutani dren. Poseg se opravi v splošni anesteziji. Napravi se 5 cm incizija kože v predelu perkutanega drene, nato se sledi s topo in ostro preparacijo drene do nekroze oziroma nekrotične kolekcije. Vstavimo 11 mm troakar in kamero ter si prikažemo retroperitonealno nekrotično kolekcijo. V večini primerov je že sama razširitev drenažne poti in vstavitve troakarja dovolj za učinkovito drenažo gnojave tekočine. V primeru zaostalih nekroz lahko dodatno vstavimo 5 milimetrski troakar in s pomočjo prijemalke in aspiratorja napravimo nekrozektomijo. Ob zaključku nekrozektomije vstavimo v retroperitonealni prostor dva abdominalna drene. Drena se razlikujeta po debelini. Zgornji, tanjši dren uporabimo za instilacijo fiziološke raztopine (200–300 ml/h), ki jo izvajamo 3–5 dni. Po spodnjem debelejšem drene izteka instilirana tekočina z ostanki nekroz, izločkov retroperi-

toneja in trebušne slinavke. Nekateri poročajo o uporabi samo-razteznih kovinskih opornic, ki omogočajo dostop s kamero in instrumenti do retroperitonealne nekrotične kolekcije.



trebušne slinavke možno pri 64 % bolnikov (6). Vendar je ob tem potrebno upoštevati slabosti meta-analize, kot so heterogenost analiziranih podatkov retrospektivnih študij, različna pojmo-



VARD IN LITERATURA

Zgodnja diagnoza in ustrezno podporno zdravljenje bolnika z akutnim nekrozantnim pankreatitisom je pomemben dejavnik, ki vpliva na razvoj, potek in izhod bolezni. Optimalna tekočinska resuscitacija izboljša pretok krvi in mikrocirkulacijo ter posledično izboljša oskrbo tkiv s kisikom. Metaanaliza študij, ki je zajela 324 bolnikov z akutnim nekrozantnim pankreatitisom, je pokazala, da je uspešno konzervativno zdravljenje okuženih nekroz

nja ter definiranje interventnih perkutanih oziroma endoskopskih posegov kot »nekirurško«, torej konzervativno zdravljenje. Danes še ni povsem jasno ali je konzervativno antibiotično in podporno zdravljenje bolnika z okuženo pankreatično nekrozo varna in učinkovita metoda. Neinvazivno zdravljenje je smiselno pri bolniku brez bolezenskih znakov do trenutka, ko se pojavijo simptomi oziroma pride do poslabšanja klinične slike.

Indikacije za invazivno zdravljenje bolnika z akutnim nekrozantnim pankreatitisom so (7):

1. Razvoj abdominalnega utesnitvenega sindroma, suma na ishemijo ali perforacijo votlega organa ter krvavitve, ki je ni mogoče ustaviti s pomočjo interventnega radiološkega posega,
2. Dokazana okužena pankreatična nekroza s kliničnim poslabšanjem stanja bolnika, vsaj 4 tedne po začetku akutnega vnetja trebušne slinavke, ki je ali ni omejena,
3. Nedokazano okužena pankreatična nekroza, ki je zamejena pri bolniku z multiorgansko odpovedjo, ki traja več tednov po začetku akutnega vnetja trebušne slinavke,
4. Sterilna zamejena nekroza v poznem poteku akutnega pankreatitisa:
 - a. Povzročitelj obstrukcijo prebavne cevi,
 - b. Povzročitelj simptome (bolečina, hujšanje in telesno propadanje bolnika,...),
 - c. Sindrom prekinjenega pankreatičnega voda, ki povzroča simptome.

Tradicionalen pristop z odprto nekrozektomijo je v zadnjem desetletju skoraj v celoti zamenjal princip minimalno invazivnega stopenjskega pristopa zdravljenja bolnika z okuženo pankreatično nekrozo po vnetju trebušne slinavke (7). S pomočjo stopenjskega pristopa skušamo z endoskopskimi ali interventnimi posegi odpraviti vir okužbe in vplivati na izboljšanje klinične slike in splošnega stanja bolnika. V kolikor tovrstni posegi ne privedejo do izboljšanja splošnega stanja bolnika sledijo bolj invazivni posegi endoskopske ali minimalno invazivna kirurška nekrozektomija (7). Minimalno invazivni posegi so povezani z manjšim stresnim odzivom organizma, nižjo stopnjo pojava odpovedi organskih sistemov ter nižjo pojavnostjo dolgoročnih zapletov kot so endokrini in ekokrini insuficienca trebušne slinavke in pooperativne kile (7).

Trenutno sta najpogosteje opisovana dva minimalno invazivna stopenjska pristopa, endoskopska ali transluminalna nekrozektomija in perkutana ali minimalno invazivna retroperitonealna nekrozektomija (7). Izbor primerne metode je predvsem odvisen od bolnika, položaja in razširjenosti pankreatičnih nekroz ter izkušenosti centra, kjer se zdravljenje izvaja. Številne retrospektivne študije so pokazale izredno učinkovitost (81 %) endoskopske sanacije zamejenih nekroz pri bolnikih z akutnim nekrozantnim vnetjem trebušne slinavke. Pri razlagi rezultatov je potrebno upoštevati retrospektivno naravo študij, vpliv izbire bolnikov in različnih pojmovanj primarnega cilja posameznih posegov. Prva prospektivna randomizirana študija (PENGUIN) (9), ki je primerjala endoskopsko nekrozektomijo (EN) in različne kirurške nekrozektomije (KN), je pokazala signifikantno nižji stresi odziv organizma in manjšo pojavnost novonastale akutne odpovedi organskih sistemov pri bolnikih, ki so jih zdravili s pomočjo EN. TENSION študija (10) je primerjala endoskopsko nekrozektomijo in minimalno invazivno retroperitonealno nekrozektomijo pri bolnikih z okuženo pankreatično nekrozo. Rezultati niso pokazali pomembnih razlik v obolevnosti (43 % proti 45 %, $p=0,88$) in umrljivosti med skupinama. Bolniki, ki so bili zdravljeni z endoskopsko nekrozektomijo so imeli krajšo hospitalizacijo, nižje stroške zdravljenja ter manjšo pojavnost pankreatičnih fistul. Ameriška MISER študija (11) je pokazala primerljivo umrljivost (EN 8,8 % v primerjavi z KN 6,3 %; $p=0,999$) ter višjo obolevnost (EN proti KN; 12 % proti 41 %) v skupini minimalno invazivnih kirurških posegov v primerjavi z endoskopskimi. V endoskopski skupini je bila pomembno manjša pojavnost pankreatičnih in enterokutanih fistul v primerjavi s kirurško (0 % proti 28,1 %; $p=0,001$). Kljub prednostim endoskopske tehnike, se je potrebno zavedati, da je le ta izvedljiva pri manj kot polovici bolnikov (12). Pri tistih bolnikih, pri katerih zaradi širjenja nekroz po retroperitonealnem prostoru proti mali medenici z endoskopsko tehniko ne moramo zagotoviti dovolj dobre nekrozektomije, je indicirana minimalno invazivna retro-

peritonelana nekrozektomija (13). Prav tako je VARD metoda izbora, kadar endoskopska drenaža ni zadovoljiva in ne pride do pričakovanega izboljšanja klinične slike po EN. Sistematski pregled rezultatov pri 384 bolnikih je pokazal, da je uspešnost perkutane drenaže od 33 do 56 % (14–16). Pri preostalih bolnikih predstavlja perkutana drenaža pankreatičnih nekroz in tekočinskih kolekcij dobro premostitveno terapijo do VARD posega. Danes je znano, da je VARD povezan z manjšim sistemskim vnetnim odzivom ter manjšo stopnjo novonastale akutne odpovedi organov v primerjavi z odprto nekrozektomijo (14–16). Vsekakor se je potrebno zavedati, da obstaja pri retroperitonealni perkutani drenaži ali VARD-u povečano tveganje (do 35 %) za razvoj pankreatične ali enterokutane fistule (17, 18). V večini specializiranih centrov predstavlja kombinacija endoskopske in minimalno invazivne kirurške tehnike optimalen pristop k zdravljenju bolnikov z okuženo pankreatično nekrozo (7). Odprta kirurška nekrozektomija je danes metoda izbora v primeru razvoja abdominalnega utesnitvenega sindroma, suma na perforacijo ali nekrozo prebavne cevi in z interventnimi radiološkimi metodami neobvladljive krvavitve. Odprta metoda je tudi zadnja v vrsti številnih metod zdravljenja okuženih nekroz trebušne slinavke, primerna takrat, ko je minimalno invazivno kirurško zdravljenje neuspešno ali ob zapletih le tega (7).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje bolnika z akutnim nekrozantnim pankreatitisom mora biti multidisciplinarno. Sodoben, stopenjski pristop k zdravljenju teh pogosto kritično bolnih zahteva tesno sodelovanje gastroenterologov, interventnih radiologov, specialistov intenzivne medicine in kirurgov. VARD je varna in učinkovita metoda kirurške nekrozektomije z natančno določenim mestom v procesu zdravljenja. Avtorji menimo, da bi moral biti VARD prva metoda zdravljenja pri vseh bolnikih, kjer to omogoča položaj nekroz in druge manj invazivne tehnike zdravljenja niso uspešne. VARD je potrebno kombinirati z drugimi minimalno invazivnimi endoskopskimi metodami. Odprta metoda zdravljenja predstavlja zadnjo metodo izbora zdravljenja bolnika z akutnim nekrozantnim pankreatitisom zaradi visoke obolevnosti in umrljivosti, ki jo spremljajo. Danes je število odprtih posegov nizko saj so indikacije za njih zelo omejene in pogosto predstavljajo najboljšo rešitev v najslabšem položaju.

Literatura

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guide lines in acute pancreatitis. *Am J Gastro enterol* 2006;101:2379–4
2. Leonard-Murali S, Lezotte J, Kalu R, Blyden DJ, Patton JH, Johnson JL, Gupta AH. Necrotizing pancreatitis: A review for the acute care surgeon. *Am J Surg*. 2020 Aug 26:S0002-9610(20)30519-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.027. Epub ahead of print. PMID: 32878690.
3. Beger HG, Büchler M, Bittner R, Oettinger W, Block S, Nevalainen T. Necro sectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial. *World J Surg* 1988;12:255–62.
4. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatic necrosectomy: definitions and technique. *J Gastrointest Surg* 2005;9:436–9
5. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010 Apr 22;362(16):1491–502.
6. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:333–340.e2
7. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1994–2007.e3
8. Brunschot S van, Fockens P, Bakker OJ, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014; 28:1425–1438.
9. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1053–1061
10. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018;391:51–58.
11. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared to minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156:1027–1040.e3.
12. Nemoto Y, Attam R, Arain MA, et al. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatology* 2017;17:663–66
13. Trikudanathan G, Attam R, Arain MA, et al. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:
14. Horvath K, Freeny P, Escallon J, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg* 2010;145:817–825.
15. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:18–27.
16. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491–1502
17. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000;232:175–180. 101.
18. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2016;263:992–1001.

Morfološka diagnostika kroničnega pankreatitisa

Morphological diagnosis of chronic pancreatitis

Saša Rudolf Bombek*

Oddelek za radiologijo, UKC Maribor

Gastroenterolog 2021; 2: 30–35

Gljučne besede: Kronični pankreatitis, ultrazvok, magnetna resonanca, računalniška tomografija.

Key words: Chronic pancreatitis, ultrasound, magnetic resonance, computer tomography

IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je vnetni proces trebušne slinavke s progresivno destrukcijo parenhima, ki vodi v eksokrino in endokrino insuficienco. Klinični znaki so zelo različni, od asimptomatskih bolnikov do bolečine, ki je pogosto kronična, zagonov akutnega pankreatitisa, endokrine in/ali eksokrine insuficiencie in v nekaterih primerih do karcinoma trebušne slinavke. V napredovalih stadijih bolezni je postavitve diagnoze s slikovno diagnostiko običajno enostavna, medtem ko odkrivanje zgodnjih oblik bolezni ostaja diagnostičen izziv. Različne slikovne modalitete imajo svojo vlogo v postavitvi diagnoze kroničnega pankreatitisa in v sledenju bolnikov. Slikovne modalitete, rentgenogram, transabdominalni ultrazvok, računalniška tomografija in magnetna resonanca, nam podajo informacijo o morfoloških spremembah parenhima trebušne slinavke, medtem ko nam magnetnoresonanačna preiskava z uporabo sekretina daje informacijo tudi o funkcionalnih spremembah. Izbor ustrezne diagnostične modalitete v iskanju odgovora na zastavljeno klinično vprašanje je ključnega pomena.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is an inflammatory process of pancreas with progressive progressive destruction of parenchyma leading to exocrine and endocrine insufficiency. Clinical signs vary widely, from asymptomatic patients to pain, often chronic, with recurrent episodes of acute pancreatitis, endocrine and/or exocrine insufficiency and in some cases to pancreatic carcinoma. In advanced stages of the disease, diagnosis with imaging modalities is usually straightforward, while detecting early forms of the disease remains a diagnostic challenge. Different imaging modalities play a role in the diagnosis of chronic pancreatitis and in the follow-up of patients. Imaging modalities, radiography, transabdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance provide us with information on morphological changes in the pancreatic parenchyma, while magnetic resonance imaging using secretin, also gives us information on functional changes. The selection of the appropriate imaging modality in search of an answer to the clinical question asked is crucial.

*Saša Rudolf Bombek, dr. med., spec. radiolog
Oddelek za radiologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Kronični pankreatitis (KP) pomembno vpliva na kvaliteto življenja. Potek bolezni je zelo variabilen in težko predvidimo njen potek in izid pri posamezniku. Najpogostejši rizični dejavnik za nastanek KP je zloraba alkohola. Kajenje je verjetno neodvisni dejavnik tveganja za pojav KP. Glede na trenutne smernice in kadar ni znanih drugih dejavnikov tveganja je potrebno izključiti autoimuni pankreatitis (AIP), ki ima tipične slikovne morfološke značilnosti. Kakšno vlogo v nastanku KP igra anatomska varianta pankreas divisum, še ni dorečeno, ob pridruženih dejavnikih tveganja pa lahko vodi v nastanek KP. Med dejavnik tveganja za nastanek KP so še genetski faktorji. (1) Histološke značilnosti KP so izguba acinarnih celic žleze z atrofijo in fibrozo ter kronični vnetni infiltrat. Slednji je lahko prisoten, vendar je zelo variabilen in ga pozno v poteku bolezni ni. Fibroza lahko obdaja lobule (perilobularna ali interlobularna) ali sega v lobule acinarnega tkiva (intralobularna). Diagnozo KP določata atrofija in fibroza brez drugih pridruženih sprememb. Spremembe so lahko neenakomerno razporejene, lokalizirane in progredirajo v difuzno prizadetost, kar pojasni mehanizem patogeneze, ki temelji na hipotezi nekroza-fibroza, po kateri se KP razvije kot rezultat številnih epizod akutnega vnetja z nekrozo in brazgotinjenjem. Tak mehanizem nastanka KP pripisujejo alkoholnemu, paraduodenalnemu in verjetno hereditarnim oblikam KP. Na drugi strani pa obstrukcija voda ob prisotnosti tumorja vodi v progresivno fibrozo in izgubo acinarnega tkiva, ki je lahko lokalizirana ali segmentna, ali difuzna kot jo vidimo pri cistični fibrozi.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA KRONIČNEGA PANKREATITISA

Rentgenogram trebuha danes ne uporabljamo v diagnostične namene KP, lahko pa vidimo kalcifikacije v poteku trebušne slinavke pri pribl. 30 % bolnikov s KP. Najpogostejše so pri alkoholnem KP, lahko pa so prisotne tudi pri hereditarnih in tropških oblikah, redko jih vidimo pri idiopatskem

pankreatitisu. Pri bolniku s sumom na bolezen trebušne slinavke je transabdominalni ultrazvok (UZ) običajno prva slikovna modaliteta, čeprav bodo spremembe pri zgodnji obliki KP subtilne. (2) Parenhim trebušne slinavke je v zgodnji fazi KP normalne strukture v do 40 % primerov bolnikov. Z UZ pa lahko prikažemo kalcifikacije, dilatacijo pankreatičnega voda (PV), atrofijo parenhima ter strukturne spremembe parenhima pri napredovali obliki KP. Prisotnost parenhimskih ali duktalnih kalcifikacij je patognomoničen znak KP. Senzitivnost UZ za prikaz razširjenega voda in nepravilnosti v konturi PV znaša 70 %. (3) Pri zmernih do napredovalih oblikah KP je eho struktura parenhima nehomogena in groba s fibrotičnimi hiperehogenimi in hipoehogenimi znaki fokalnega vnetja. UZ s kontrastom (CEUS) pri diagnostiki KP rutinsko ni priporočen. Ima pa vlogo v diferencialni diagnostiki fokalnega KP in tumorja. (4) Senzitivnost in specifičnost UZ v diagnostiki KP znašata 60–70 % in 80–90 %. (5)

Večravninske slikovne modalitete, kot sta večrezinska računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MR), so danes najpogosteje uporabljene metode slikanja tako akutnega kot kroničnega pankreatitisa. CT ostaja prva slikovna metoda izbora ob sumu na KP. Prikaže večino morfoloških sprememb parenhima in se uporablja za postavitev primarne diagnoze KP, ob akutnih poslabšanjih in nastanku komplikacij ter za sledenje in spremljanje napredovanja bolezni zaradi svoje široke dostopnosti in zanesljivosti. Medtem ko velja, da je MR z magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP) neinvazivna metoda, ki omogoča oceno morfoloških kot funkcionalnih lastnosti tako parenhima kot voda in je občutljivejša metoda za prikaz subtilnih sprememb, še posebej v zgodnjih fazah KP. (6, 7) CT tako ne more biti izključitvena slikovna metoda v diagnostiki KP, kot tudi ni primerna za diagnostiko zgodnjih oblik bolezni. Obe modaliteti sta lahko komplementarni. CT brez aplikacije kontrastnega sredstva (KS) kot metoda izbora za prikaz in oceno parenhimskih kot duktalnih kalcifikacij je lahko komplementarna preiskavi z MR

in MRCP. Omogoča natančen prikaz kalcifikacij, njihove lokalizacije za potrebo zdravljenja ter posebnih lastnosti kamnov vezanih na hereditarne oblike pankreatitisa. Kamne s centralno hipodenznim jedrom, tako imenovani »bull's eye« videza, vidimo pri 67 % bolnikov s pankreatitisom povezanim z gensko mutacijo (GMAP). Pri teh bolnikih je tveganje za nastanek karcinoma trebušne slinavke povečano. Potrebno je opredeliti tako velikost kot število kalcifikacij. Grobe kalcifikacije so definitiven znak KP, 7 ali več grobih kalcifikacij pa definira hudo stopnjo KP. Posamezne drobne parenhimske kalcifikacije velikosti 1–3 mm vedno ne pomenijo KP, v nasprotju s številčnimi (meja 50), ki močno govorijo v prid KP. CT protokol večinoma zajema tri faze slikanja. Bistveni za oceno tako parenhimskih kot duktalnih sprememb sta pankreatična parenhimska faza in portalna faza slikanja. Parenhimska faza ali pozna arterijska faza slikanja 40 s od začetka aplikacije KS je bistvena za oceno perfuzije parenhima in fokalne ali difuzne prizadetosti parenhima. Opacifikacija je tipično znižana v primerih KP zaradi prisotnosti fibroze. V portalni fazi ocenjujemo portalno, splenično in zgornjo mezenterično veno ter ostale parenhimske organe kot morebitne zaplete vnetja. Zakasneni posnetki 3–5 min od aplikacije KS rutinsko niso del standardnega protokola KP, razen ob sumu na fokalni AIP, kjer prispevajo k diferenciaciji med obliko mase podobnega fokalnega pankreatitisa in tumorjem. Kronični AIP na zakasnenih posnetkih kopiči KS za razliko od tumorja. Zaželeno je slikanje z nizkimi kVp, saj povdarijo kontrast parenhima, atenuacija joda je dvakrat višja pri slikanju z 80 kVp kot pri 140 kVp (potrebna količina apliciranega joda oz. KS je manjša) in poudari razliko med področji nekrotičnega, fibrozno spremenjenega in normalnega parenhima. Izboljšan je prikaz PV in z vodom povezanih sprememb kot znak KP. Potrebno je oceniti tako premer PV, konturo kot prisotnost striktur in kamnov. Na ta način bistveno zmanjšamo dozo sevanja za približno 26–41 %. (8) Z namenom zmanjšanja doze sevanja, lahko pri današnjih dvo-energijski aparatih pridobimo tako imenovano virtualno nativno fazo (VUE), ki lahko nadomesti pravo nativno fazo slikanja

(TUE). Razlika v izmerjenih atenuacijskih vrednostih parenhima trebušne slinavke znaša do 5 HU. Posnetki VUR sicer imajo nekoliko slabšo kvaliteto, vendar so ocenjeni kot zadovoljiva alternativna TUE in s tem zmanjšano dozo sevanja.

Najsenzitivnejše orodje za ugotavljanje sprememb KP sta MR z MRCP še posebej pri zgodnjih morfoloških spremembah ali blagi obliki bolezni oziroma pri bolnikih z možnim KP (glede na M-ANNHEIM diagnostične kriterije) (1), kjer je zaradi subtilnih sprememb pri CT preiskavi trebušna slinavka lahko normalna. MRCP je metoda izbora za postavitev diagnoze KP. Spremembe PV so zelo specifičen in zanesljiv znak KP. MRCP je najučinkovitejša, varna in neinvazivna MR tehnika slikanja pankreatobilarnega duktalnega sistema in je nadomestila invazivno endoskopsko holangiopankreatografijo (ERCP) v diagnostiki KP s celokupno senzitivnostjo, specifičnostjo in natančnostjo: 88 %, 98 % in 91 %. (10) Izvede se lahko s tehniko dvo-dimenzionalnega (2D) ali tro-dimenzionalnega (3D) prikaza vodov. Obe tehniki sta si komplementarni in običajno narejeni znotraj ene preiskave. Zaželjena je dopolnitev preiskave z aplikacijo hormona sekretin v diagnostičnih centrih, kjer je ta na voljo. Standardna MRCP preiskava ima prav tako nizko senzitivnost za subtilne spremembe PV pri blagi obliki bolezni. MRCP preiskava z dodatkom sekretina (S-MRCP) je enostavna slikovna metoda za prikaz pankreatičnega voda s stimuliranjem trebušne slinavke k izločanju pankreatičnega soka in hkrati zvišanjem tonusa Oddijevega sfinktra. Po stimulaciji pride do povečanja premera glavnega pankreatičnega voda za 1 mm ali več glede na izhodišče po 3 min od aplikacije hormona in se vrne na normalo po približno 10 min. Pri KP periduktalna fibroza zmanjša complianco voda ter povzroči persistentno dilatacijo voda > 1 mm z vidnimi stranskimi vodi. Odsotnost dilatacije po sekretinu kaže na zmanjšano complianco in periduktalno fibrozo vidno pri KP. Pri blagih zgodnjih oblikah KP po stimulaciji s sekretinom lahko pride do acinarne polnitve s progresivno hidrografično opacifikacijo parenhima povezano z obstrukcijo tako imenovano »parenhimografijo«. S-MRCP omogoča

identifikacijo striktur in boljši prikaz razširjenih stranskih vodov, enega od prvih znakov KP. S pomočjo S-MRCP lahko ocenimo eksokrino rezervo parenhima glede na prisotnost sekreta v dvanajstniku po stimulaciji s sekretinom s stopnjo I–IV glede na anatomijo dvanajstnika. Vendar normalna polnitev v dvanajstniku (stopnja III – za D2) ne izključuje eksokrine insuficience, nanjo posumimo, kadar se tekočina nahaja v bulbusu (stopnja I) ali je sploh ni prisotne v dvanajstniku. Stopnja polnitve dvanajstnika za določitev eksokrine insuficience naj bi imela senzitivnost 72 % in specifičnost 87 %, vendar le 55 % za odkrivanje zgodnjih oblik KP. (8) S pomočjo MRCP vidimo in opišemo nepravilnosti v poteku PV, dilatacijo voda, strikture in polnitvene defekte ter ektazijo ali sakularno razširjene stranske vode. Spremembe vodov pri KP lahko klasificiramo po modificirani Cambridge kalsifikaciji. S pomočjo S-MRCP lahko tudi ločimo med stenozo voda kot posledico KP in majhnim tumorjem. (9)

S pomočjo MR ocenjujemo spremembe parenhima povezane z KP. Protokol vključuje T2- obtežene posnetke v koronarni in transverzalni ravnini, T2-otežene posnetke z dušenjem maščevja, ki jih lahko nadomesti tudi difuzijsko slikanje (diffusion-weighted imaging – DWI) ter T1-obtežene posnetke v transverzalni ravnini kot tri-dimenzionalno (3D) Dixon gradient-echo (GE) sekvenco z zadržanim dihom, ki generira posnetke s kemičnim pomikom ter posnetke z izolirano signalom vode in izolirano signalom maščevja. Izolirani voda T1 posnetki so enakovredni T1 posnetkom z dušenjem maščevja in najprimernejši za oceno parenhima in zamejitev trebušne slinavke. Normalen parenhim je značilno hiperintenziven v T1 posnetkih, medtem ko atrofija acinarnih celic s fibrozo vodi v progresivno znižanje intenzitete signala, kar soupada z znižanjem eksokrine funkcije trebušne slinavke. (6) Intenziteto signala v T1 ocenimo s primerjavo intenzitete referenčnega organa, vranice, paraspinalne miškulature ali jeter. Razmerje intenzitete signala (SIR) izračunamo z deljenjem povprečne intenzitete signala trebušne slinavke s povprečno intenziteto signala vranice ali paraspinalne miškulature. Spre-

membe intenzitete signala parenhima v T1-obteženih GE ali v T1-mapiranju se pokažejo prej kot anomalije voda in s tem kažejo znake zgodnjega KP. V eni izmed študij so dokazali signifikatno pozitivno korelacijo med nivojem bikarbonata v pankreatičnem soku in SIR trebušne slinavke glede na vranico ($p < 0.0001$). Razmerje intenzitet signala z mejo $SIR < 1,2$ je pomenilo 77 % senzitivnost in 83 % specifičnost za detekcijo eksokrine disfunkcije (AUC 0,89). (6) Ti rezultati govorijo v prid predhodno znani nizki senzitivnosti Cambridge klasifikacije za odkrivanje zgodnjih oblik KP, kar je ena od pomembnih informacij kliniku v diagnostiki KP pri bolniku s simptomi brez vidnih sprememb v poteku pankreatičnega voda. Vendar pa omejitve v konvencionalni T1-obteženih posnetkih, katerih kontrastnost tkiv določa več parametrov, onemogočajo direktno primerjavo med vrednostmi intenzitete signala pri posamezniku, v časovnem obdobju in med posameznimi diagnostičnimi centri. Primernejša tehnika je kvantitativna tehnika T1-mapiranje, vendar obstaja več variant vezanih na produkt ali kot prototip sekvence proizvajalca. Trenutno ni konsenza, katera izmed verzij je najprimernejša za preiskave abdomna. Enako kot pri CT velja za kontrastno slikanje z gadolinijem. Normalen parenhim kaže tipično dobro obarvanje v parenhimski fazi slikanja s homogenim znižanjem signala v portalni fazi. Pri KP zaradi fibroze pride do heterogenega zmanjšanja obarvanja v parenhimski fazi ter zakasnjene progresivnega obarvanja v portalni ali pozni fazi. Tudi to dinamiko opacifikacije lahko ocenimo kvantitativno kot razmerje v intenziteti signala parenhimske in portalne faze. (11) Ena izmed novejših MR tehnik za oceno fibroze parenhima je DWI. Intenziteta signala odraža prosto gibanje ali difuzijo molekul vode v tkivu. V fibroznem tkivu, kot pri KP, bo difuzija molekul vode omejena, kar izmerimo v mapi navideznega količnika difuzije (apparent diffusion coefficient – ADC). Vrednosti ADC izmerjene pri KP bodo pričakovano nižje kot v normalnem parenhimu.

Obstajajo še naprednejše CT kot MR tehnike, npr. perfuzijski CT, slikanje ekstracelularnega volumna

(ECV), MR elastografija, frakcija maščevja trebušne slinavke; ki se v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljajo.

ENDOSKOPSKI ULTRAZVOK V DIAGNOSTIKI KRONIČNEGA PANKREATITISA

S-MRCP v številnih ustanovah ni na voljo in v teh primerih je endoskopski ultrazvok (EUZ), ki sicer ni v domeni radiologov, primerna alternativa. EUZ je najprimernejša in senzitivna slikovna metoda za diagnostiko tako parenhimskih kot duktalnih sprememb pri zgodnjih oblikah bolezni. Med najzanesljivejši EUZ znaki KP je prisotnost kalcifikacij. Druge spremembe, ki govorijo v prid so vidni razširjeni stranski vodi, ciste, lobuliranost in iregularnost glavnega voda, hiperehogeni fokusi in trakovi, dilatacija PV in hiperehogen odboj PV. Številni endoskopisti smatrajo prisotnost štirih ali več sprememb kot visoko napovedne za KP. (1) Z namenom standardiziranja opisanih sprememb so nastali Rosemont kriteriji, vendar pa ti ne prispevajo k diagnostični vrednosti. Dokazana je slaba korelacija med normalnim izvidom po Rosemont kriterijih in histološkim izvidom, iz česar sledi, da EUZ prav tako ne more izključiti zgodnjih oblik KP. (12) V primerjavi s histološko sliko senzitivnost EUZ za diagnozo KP znaša več kot 80 % s specifičnostjo 100 %. (13)

STANDARDIZIRAN RADIOLOŠKI SISTEM OCENJEVANJA KRONIČNEGA PANKREATITISA

Trenutno ni standardiziranega sistema poročanja za CT, MR ali MRCP preiskave, ki bi bil univerzalno v uporabi. Cambridge kalcifikacija, primarno namenjena oceni z ERCP, prilagojena za uporabo v diagnostiki KP z MRCP, je uporabna, vendar zajema le spremembe vezane na pankreatične vode in ne morfoloških sprememb parenhima. Še vedno obstaja potreba po novem validiranem radiološkem sistem ocenjevanja KP, ki bo temeljil na morfoloških, radioloških CT in/ali MR kriterijih, vključujoč oceno izgube volumna parenhima, spremembe

vodov, kalcifikacij in fibroze. S-MRCP dodatno omogoča oceno eksokrine funkcije in complianco PV.

Obstajajo različna priporočila za diagnostiko KP, kot je leta 2017 objavljen evropski konsenz. (14) Leta 2018 so v reviji *Pancreatology* izšla mednarodna priporočila za večravninsko slikovno diagnostiko in oceno stopnje KP s konsenzom štirih mednarodnih združenj: International Association of Pancreatology (IAP), American Pancreatic Association (APA), Japan Pancreas Society (JPS) in European Pancreatic Club (EPC). (15)

Skupina radiologov ameriškega konzorcija za raziskave kroničnega pankreatitisa, diabetesa in raka trebušne slinavke (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer) je v sodelovanju s kliniki predlagala standard za nov sistem ocenjevanja z namenom širše in standardizirane rabe v radiološki diagnostiki, primarno sicer namenjen odrasli populaciji vključeni v klinične študije. (16) Za pravilno diagnostiko je potrebno standardizirati tudi tehnike slikanja. Po njihovih priporočilih je uporaba sekretina zaželena v diagnostičnih centrih, kjer je ta na voljo.

ZAKLJUČEK

V diagnostiki in sledenju CP imamo na voljo različne slikovne modalitete. Med njimi je v diagnostiki bolnikov s kliničnim sumom na KP zaželena izhodiščna preiskava CT abdomna. Postavitev diagnoze ob kliničnem sumu na KP pri bolnikih z blago obliko ali zgodnjimi spremembami, pa ta ostaja diagnostičen izziv. V teh primerih je potrebno diagnozo potrditi s pomočjo MR/MRCP posebej S-MRCP, ali kot alternativo EUZ. Obstaja potreba po validiranem radiološkem sistemu ocenjevanja KP, ki bo temeljil na morfoloških CT in MR kriterijih, vključujoč oceno izgube volumna parenhima, spremembe vodov, kalcifikacij in fibroze ter eksokrine funkcije. Standardiziran sistem ocenjevanja in poročanja sprememb KP z večravninskimi radiološkimi študijami bo pospešil in omogočil opredelitev stopnje bolezni in primerljivost podatkov v kliničnih študijah.

Literatura

1. Tirkes T. Chronic Pancreatitis: What the Clinician Wants to Know from MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):451–461. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.012
2. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol Clin North Am*. 2012 May;50(3):395–406. doi: 10.1016/j.rcl.2012.03.010.
3. Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, Gilja OH. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7247–57. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7247.
4. D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, Malago R, Faccioli N, Frulloni L, Pozzi Mucelli R. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 14;12(26):4181–4. doi: 10.3748/wjg.v12.i26.4181.
5. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Barbara L. Sonography of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 1989 Jul;27(4):815–33.
6. Tirkes T, Fogel EL, Sherman S, Lin C, Swensson J, Akisik F, Sandrasegaran K. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Feb;42(2):544–551. doi: 10.1007/s00261-016-0917-2.
7. Tirkes T, Lin C, Fogel EL, Sherman SS, Wang Q, Sandrasegaran K. T1 mapping for diagnosis of mild chronic pancreatitis. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Apr;45(4):1171–1176. doi: 10.1002/jmri.25428.
8. Parakh A, Tirkes T. Advanced imaging techniques for chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1420–1438. doi: 10.1007/s00261-019-02191-0.
9. Boninsegna E, Manfredi R, Negrelli R, Avesani G, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Pancreatic duct stenosis: Differential diagnosis between malignant and benign conditions at secretin-enhanced MRCP. *Clin Imaging*. 2017 Jan-Feb;41:137–143. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.10.020.
10. Zamboni GA, Ambrosetti MC, Pezzullo M, Bali MA, Mansueto G. Optimum imaging of chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1410–1419. doi: 10.1007/s00261-020-02492-9.
11. Tirkes T, Lin C, Cui E, Deng Y, Territo PR, Sandrasegaran K, Akisik F. Quantitative MR Evaluation of Chronic Pancreatitis: Extracellular Volume Fraction and MR Relaxometry. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Mar;210(3):533–542. doi: 10.2214/AJR.17.18606.
12. Trikudanathan G, Munigala S, Barlass U, Malli A, Han Y, Sekulic M, Bellin M, Chinnakotla S, Dunn T, Pruett T, Beilman G, Peralta JV, Arain M, Amateau S, Mallery S, Freeman ML, Attam R. Evaluation of Rosemont criteria for non-calci-cific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology - A retrospective study. *Pancreatol*. 2017 Jan-Feb;17(1):63–69. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.010.
13. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2498–503. doi: 10.1038/ajg.2010.274.
14. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
15. Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, Akpınar B, Dasyam A, Drewes AM, et al; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatol*. 2018 Oct;18(7):764–773. doi: 10.1016/j.pan.2018.08.012.
16. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK, et al; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):207–215. doi: 10.1148/radiol.2018181353.

Endoskopsko zdravljenje kroničnega pankreatitisa

Endoscopic treatment of chronic pancreatitis

Dejan Urlep*

Diagnostični center Bled d.o.o.

Gastroenterolog 2021; 2: 36–41

Ključne besede: kronični pankreatitis, endoskopska terapija, kamni trebušne slinavke, zunajtelesno drobljenje kamnov

Key words: Chronic pancreatitis, endoscopic treatment, pancreatic stones, extracorporeal shock wave lithotripsy

IZVLEČEK

Cilj endoskopskega zdravljenja bolnikov s kroničnim pankreatitisom je zmanjšati ali odpraviti bolečino s sprostitvijo glavnega voda trebušne slinavke (TS) in zdravljenje zapletov (pseudociste trebušne slinavke, zožitve žolčevoda), ki se pojavijo tekom poteka kroničnega pankreatitisa. Pri bolnikih, pri katerih je vzrok zapore izvodila večji kamen v področju glave ali korpusa trebušne slinavke, je temeljna metoda zdravljenja zunajtelesno drobljenje kamna. Drobljenju kamna lahko glede na uspeh drobljenja sledi endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) s sfinkterotomijo sfinktra TS. Zaporo glavnega voda TS zaradi zožitve zdravimo z vstavitvijo plastične opornice. Pseudociste TS zdravimo kadar povzročajo simptome ali kadar pride do zapletov. Pseudociste zdravimo z drenažo s pomočjo plastičnih opornic, ki jih vstavimo preko stene prebavne cevi pod kontrolo endoskopskega ultrazvoka. Zožitve skupnega žolčevoda širimo z istočasno vstavitvijo več plastičnih opornic ali z vstavitvijo oplasčene kovinske opornice. Po enem letu neuspešne endoskopske terapije je potrebno razmisliti o kirurški terapiji.

ABSTRACT

Endoscopic treatment of chronic pancreatitis aims to relieve pain by ensuring patency of the main pancreatic duct and to treat complications, which commonly arise during the disease course of chronic pancreatitis. In patients, where main pancreatic duct obstruction was caused by calcifications of pancreas head or body, extracorporeal shock wave lithotripsy is a first line treatment approach. Extracorporeal shock wave lithotripsy may then, if unsuccessful, be followed up by endoscopic retrograde cholangiopancreatography with pancreatic sphincterotomy. Treatment of pancreatic pseudocysts is indicated if they are symptomatic or if they present with complications. Such pseudocysts are treated with endosonography-guided transmural drainage with plastic stent insertion. Biliary strictures, related to chronic pancreatitis, can be dilated by simultaneous insertion of multiple plastic stents or one metal covered stent. After one year of unsuccessful endotherapy, surgery should be considered.

*mag. Dejan Urlep, dr. med.

Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, Bled

E-pošta: dejan.urlep@guest.arnes.si

UVOD

Kronični pankreatitis (KP) je bolezen trebušne slinavke (TS) pri kateri ponavljajoča se vnetja povzročijo nepovratno nadomestitev pankreatičnega tkiva z vezivnim tkivom. Ta proces vodi v napredujočo eksokrinno in endokrino insuficienco trebušne slinavke (1).

Kronični pankreatitis je v zahodnih državah redka bolezen. Njena incidenca je 2 do 10 na 100.000 prebivalcev. Vzrok za nastanek KP, razen pri tropškem in hereditarnem KP, ni povsem pojasnjen. Kronični alkoholizem je sprožitveni dejavnik in znatno poveča verjetnost nastanka KP. Kronični pankreatitis pa lahko nastane tudi pri nealkoholikih, brez jasnega genetskega ozadja in ga zato imenujemo idiopatski. Kajenje je pomemben dejavnik, ki povzroči napredovanje bolezni (2).

Glavni simptom KP je bolečina v trebuhu, ki se pojavi zgodaj v poteku bolezni. Bolečina pri KP je posledica več dejavnikov: povišanega pritiska v pankreatičnih izvodilih in intersticiju trebušne slinavke, vnetne infiltracije živcev, ponavljajočih se akutnih pankreatitsov, prisotnosti psevdocist ali zapore žolčevodov. Temeljni mehanizem pri nastanku bolečine pri KP je zvišan pritisk v izvodilih TS, ki je posledica pankreatičnih kamnov ali zožitev izvodil TS. Podajnost (kompliansa) TS je znižana že zgodaj v poteku KP, kar povzroči da se povišanemu pritisku v izvodilih, pridruži tudi povišan pritisk v intersticiju. Povišan pritisk v intersticiju pa moti krvni pretok in posledično povzroči hipoksijo ter sproščanje prostih radikalov, kar spodbuja vnetje s posledičnim brazgotinjenjem (3).

Vzročnega zdravljenja kroničnega pankreatitisa ne poznamo. Zdravljenje je zato simptomatsko omejeno na nadomeščanje pankreatičnih encimov (eksokrina insuficienca), uravnavanje krvnega sladkorja (endokrina insuficienca) in zdravljenje bolečine. Zdravimo tudi zaplete KP kot so psevdociste TS, zožitev žolčevoda ali zožitev dvanajstnika.

Bolečina pri KP je lahko stalna ali intermitentna. Po karakterju je topa, globoka in zoprna. Nahaja

se v zgornjem abdomnu, ter se lahko širi v hrbet. Uživanje hrane bolečino sproži ali jo poslabša. Bolečina pri bolnikih s KP občutno zmanjša kakovost življenja. Zato je eden glavnih ciljev zdravljenja KP zdravljenje bolečine. Zdravljenje bolečine je stopenjsko. Svetujemo opustitev kajenja in uživanja alkohola. Postopno uvedemo in stopnjujemo analgetično terapijo. Namen endoskopske in kirurške terapije je sprostitev izvodil trebušne slinavke in tako zmanjšanje bolečine. Endoskopsko in kirurško zdravimo tudi zaplete KP (3).

ENDOSKOPSKA TERAPIJA

Pri endoskopski terapiji (ET) KP sprostimo glavni vod TS z odstranitvijo pankreatičnih kamnov in s premostitvijo zožitev. Pri tem uporabimo različne endoskopske tehnike kot so: sfinkterotomija pankreatičnega sfinktra (major, minor papila), odstranitev kamnov z ali brez pomoči zunajtelesnega drobljenja kamnov (ESWL) ali s pomočjo s pankreatoskopijo vodene elektrohidraulične ali laserske litotripsije, izvedemo širjenje zožitev izvodil in vstavitev opornic v izvodila TS (4).

Pred načrtovano ET opravimo standardne laboratorijske preiskave in različne slikovne preiskave (rentgensko slikanje abdomna na prazno, ultrazvok trebuha, CT trebuha, EUZ trebušne slinavke in žolčnih izvodil, MR trebušne slinavke in MRCP). Magnetna resonanca trebušne slinavke in s sekretinom ojačana magnetno resonančna holangiopankreatografija (s-MRCP) sta slikovni preiskavi, ki nam posredujeta največ podatkov za načrtovanje ET in nam omogočata izbrati bolnike, ki bodo imeli od posega največ koristi (6).

KAMNI TREBUŠNE SLINAVKE

Kamni TS so sestavljeni iz kalcijevega karbonata (95 %) in proteinskega matriksa (5 %), zaradi česar so zelo trdi in so radiopačni. Prevalenca kamnov s trajanjem bolezni narašča in je po 14 letih od začetka bolezni skoraj 100 %. Bolniki s KP, ki jih boli in so v začetnem stadiju bolezni, ter imajo

zaporo pankreatičnega izvodila zaradi solitarnega kamna ali zožitve distalno, so najboljši kandidati za zdravljenje. z ET.

Sfinkterotomija sfinktra TS z odstranitvijo kamnov s košarico ali balonom, je uspešna samo pri manjšem deležu bolnikov (9 do 14 %) (7, 8). Zapleti pri mehnični litotripsiji kamnov TS so trikrat pogostejši kot pri mehnični litotripsiji kamnov v žolčnih izvodilih (9). Zaradi tega se je kmalu po uvedbi zunajtelesnega drobljenja ledvičnih kamnov v 80 ih letih prejšnjega stoletja, uveljavilo tudi zunajtelesno drobljenje kamnov TS.

Klinične raziskave so pokazale, da je zunajtelesno drobljenje (ESWL) zapornih radiopačnih kamnov v izvodilu v področju glave ali telesa TS, ki so večji od 5 mm, uspešno pri zdravljenju KP. Zadnja meta analiza o zunajtelesnem drobljenju, ki je zajela 22 raziskav s 3868 pacienti, je pokazala, da je pri 69,8 % pacientov uspelo odstraniti vse kamne iz izvodil TS. Dve tretjini pacientov (64,2 %) je bilo tekom sledenja brez bolečin (10). Pri večini je bila poleg zunajtelesnega drobljenja kamnov opravljena tudi ERCP s sfinkterotomijo sfinktra TS in odstranitvijo kamnov. V primeru zožitev voda je bila vstavljena tudi opornica (stent). Več raziskav je pokazalo, da ET po zunajtelesnem drobljenju ne pripomore k boljšemu izidu zdravljenja (11). Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE), zato priporoča ET po zunajtelesnem drobljenju samo pri pacientih, pri katerih ne pride do spontane izločitve kamnov po uspešnem drobljenju (11). Pri bolnikih, ki imajo velik, zagoden kamen, ali številne kamne je potrebno drobljenje večkrat ponoviti, tudi do 8-krat (12). Resni zapleti po zunajtelesnem drobljenju so redki. V raziskavi, ki je zajela 634 pacientov pri katerih je bilo opravljeno 1470 zunajtelesnih drobljenj, so bili najpogostejši zapleti pankreatitis, krvavitev, okužba, steinstrasse (zagozditev kamna na papili in posledična dilatacija voda TS) in perforacija. Zapleti so se pojavili pri 6,7 % posegov (13). Na koži kjer vstopajo udarni valovi so pogosto vidne petehije, pri ERCP, ki je opravljen po drobljenju, pa so pogosto vidne erozije želodca in dvanajstnika.

Druga možnost drobljenja kamnov TS je neposredno drobljenje kamnov v izvodilu TS (intraduktalna litotripsija). Intraduktalna litotripsija je lahko mehnična ali pa vodena s pankreatoskopijo. S pankreatoskopijo vodeno drobljenje kamnov je lahko elektrohidravlično ali pa lasersko.

Pri mehničnem drobljenju kamnov je potrebno uloviti kamen v košarico za drobljenje kamnov, kar je pogosto težko, ker so kamni zagozdeni v izvodilo. Pri s pankreatoskopijo vodenem drobljenju kamnov uporabljajo tanek endoskop (2,6–4 mm), ki ga lahko uvedemo preko delovnega kanala duodenoskopa (Spyglass DS, Boston Scientific). Spyglass ima ozek delovni kanal (1,2 mm) preko katerega lahko uvedemo elektrohidravlični ali laserski drobilec kamnov (litolitriptor). Elektrohidravlično in lasersko drobljenje kamnov izvajamo z direktnim prikazom kamna in tako prilagajamo udarne valove in zato povečamo učinkovitost drobljenja in zmanjšamo zaplete, kot so krvavitev, perforacija in poškodba izvodila (14). Pankreatoskopijo z drobljenjem kamnov uporabljamo pri bolnikih s KP pri katerih z ostalimi metodami nismo mogli odstraniti kamnov. Zadnja meta analiza je pokazala tehnični uspeh posega pri 91,18 % posegov. Pri 62 % posegov je bil za uspešno drobljenje in odstranitev kamnov potreben le 1 poseg. Zapleti so se pojavili pri 14 % posegov od tega pankreatitis pri 8,7 %. Delež resnih zapletov je bil 4,8 %. Elektrohidravlična in laserska terapija se nista razlikovali po uspešnosti posega niti po zapletih (15).

ZOŽITVE IZVODILA TREBUŠNE SLINAVKE

Običajno je kamnom v izvodilih TS pridružena še zožitev voda TS. V raziskavi, ki je zajela 1000 bolnikov s KP je bila zapora voda TS samo zaradi kamnov pri 18 %, samo zaradi zožitve pri 47 % in zaradi kamnov in zožitve pri 32 % (16). Zožitve voda TS lahko razdelimo na benigne in maligne, na posamezne in multiple in na pomembne in nepomembne. Pomembna zožitev je definirana z razširjenim vodom pred zožitvijo za več kot 6 mm. Z vstavitvijo

opornice preko pomembne zožitve (ali preko najbolj proksimalne, če je zožitev več), dosežemo odtekanje soka TS v dvanajstnik in s tem zmanjšamo ali odpravimo bolečino. Namen vstavitve opornice je tudi širitev same zožitve. Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo priporoča pri KP z bolečino in pomembno zožitvijo, vstavev 10 Fr (3,3 mm) široke plastične opornice neprekinjeno za 1 leto (če se bolečina zmanjša). Opornico moramo zamenjati vsaj vsakih 6 mesecev, na osnovi simptomov nedejavanja opornice pa prej (1). Za simptomatske zožitve, ki se slabo širijo, lahko uporabimo več istočasno vstavljenih plastičnih opornic (ena ob drugi), ali pa oplasčene kovinske opornice (FCSEMS). Dobri uspehi so tudi s kirurškim zdravljenjem. V raziskavi, ki je zajela 19 bolnikov z refraktarno zožitvijo, so zožitev najprej razširili z dilatacijskim balonom in nato preko zožitve vstavili maksimalno možno število plastičnih opornic (povprečno 3). Opornice so odstranili po 6 do 12 mesecih. Samo 1 bolnik je imel po odstranitvi opornic še vedno prisotno zožitev. Paciente so sledili povprečno 38 mesecev. Samo pri dveh bolnikih (10,5 %) je prišlo do simptomatske ponovitve zožitve, ostali bolniki so bili brez simptomov (17). Retrospektivna raziskava je zajela 33 bolnikov z refraktarno zožitvijo pri katerih je bila vstavljena oplasčena kovinska opornica za povprečno 14,4 tedna. Bolnike so sledili povprečno 14 mesecev. V tem času se je pri 87,1 % bolnikov bolečina močno zmanjšala, zmanjšala se je uporaba analgetikov (18). Zapleti pri uporabi oplasčenih kovinskih opornic (vnetje TS, holangitis in premik opornice) so redki.

PSEVDOCISTE TREBUŠNE SLINAVKE

Psevdociste trebušne slinavke (PTS) ima tekom bolezni približno 20 do 40 % bolnikov s KP. Spontana regresija PTS pri KP je redka (20 %) in je možna predvsem pri tistih, ki so manjše od 4 cm in se nahajajo znotraj TS. PTS lahko povzročajo simptome kot so bolečine v trebuhu, zgodnja sitost, zlatenica, motnje v praznjenju želodca (slabost, bruhanje) in hujšanje. Možni so zapleti: okužba, krvavitev, ruptura, fistulizacija s peritonealno

ali plevralno votlino (19). PTS moramo ločiti od cističnih neoplazem, kot je npr. potencialno maligni mucinozni cistadenom. Zdravimo samo simptomatske PTS in tiste z zapleti. Asimptomatski bolniki pri katerih psevdocista pritiska na velike žile, potrebujejo poglobljeno analizo prednosti in nevarnosti intervencije (11).

Cilj endoskopske terapije je drenaža PTS. Drenažo lahko opravimo preko stene prebavne cevi (transmuralna drenaža), preko papile Vateri (transpapilarna drenaža), ali pa uporabimo kombinacijo obeh. Transpapilarna drenaža je smiselna takrat, kadar PTS komunicira z glavnim pankreatičnim vodom (približno 50 % pacientov s KP in PTS) (11). Pred predvideno drenažo PTS je zaradi načrtovanja posega in dobrega prikaza PTS, izvodil TS in morebitne rupture glavnega izvodila TS, priporočeno opraviti s sekretinom ojačano MRCP.

Za PTS pri KP se je endoskopska drenaža pokazala uspešnejša napram perkutani drenaži (večji klinični uspeh, manj ponovnih intervencij, krajši čas hospitalizacije) (20). V primerjavi s kirurško drenažo pa sta obe metodi približno enako uspešni, le da so pri endoskopski metodi manjši stroški zdravljenja in krajši čas hospitalizacije (21). Drenaža je uspešna pri 90 % bolnikov, pri čemer pride do ponovitve PTS pri 5 do 10 %. Zapleti se pojavijo pri 10 do 20 % bolnikov (22). Za endoskopsko transmuralno drenažo danes uporabljamo endoskopski ultrazvok, ki omogoča drenažo cist, ki so oddaljene 1–1,5 cm od stene želodca ali dvanajstnika in omogoča prikaz žil, ki so na poti punkcijske igle. Pri drenaži Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo priporoča vstavev plastičnih pig tail (preprečuje migracijo opornice) opornic za vsaj 6 tednov. Nekateri uporabljajo tudi kovinske oplasčene opornice skozi katere uvedejo pig tail opornice, ki preprečujejo premaknitev opornice.

ZOŽITVE ŽOLČNIH IZVODIL

Zožitev skupnega žolčevoda v področju poteka znotraj TS, je pri bolnikih s KP razmeroma pogosta

(2,7 do 45,6 %). Zožitev ima lahko resne zaplete kot so holangitis, holedoholitijaza, intrahepatalni kamni in sekundarna biliarna ciroza (2). Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo priporoča pri bolnikih s KP in zlatenico ali z 2 do 3 kratnim povišanjem alkalne fosfataze, ki traja dlje kot 4 tedne, endoskopsko sprostitve žolčnih izvodil z vstavitvijo opornice (12). Randomizirana kontrolirana raziskava je zajela 60 bolnikov s KP in posledično zožitvijo žolčevoda, ki poteka skozi TS. Pacientom so vstavili za 6 mesecev preko zožitve bodisi oplaščeno kovinsko opornico ali pa več plastičnih opornic. Dve leti po odstranitvi opornic je bilo v obeh skupinah približno 90 % bolnikov brez zožitve (25). Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo priporoča za zdravljenje benigne zožitve žolčevoda pri KP začasno vstavitve več plastičnih opornic ali oplaščene kovinske opornice (24). Če je endoskopska terapija neuspešna, je potrebno razmisliti o kirurškem zdravljenju.

ZAKLJUČEK

Bolečina je pri KP najizrazitejši simptom in hkrati tudi simptom, ki bolnika najbolj omejuje in mu znižuje kvaliteto življenja. Po trenutnih smernicah je zdravljenje bolečine stopenjsko. Zdravljenje pričnemo s splošnimi ukrepi in analgetično terapijo, ter v primeru neustreznega odgovora, nadaljujemo z endoskopskim in nato kirurškim zdravljenjem. Že dalj časa se postavlja vprašanje ali je pristop, ki postavlja endoskopski poseg pred kirurško terapijo ustrezen. Nedavna randomizirana raziskava, ki je zajela 88 bolnikov je pokazala, da je bil delež bolnikov, ki so bili 18 mesecev po kirurški terapiji brez ali manj bolečin, večji (58 %) kot pri skupini, ki je bila zdravljenja z endoskopskim posegom (39 %). Število intervencij je bilo večje v endoskopski skupini. Skupini se nista razlikovali po številu zapletov, smrtnosti, funkciji TS in kvaliteti življenja (26). Bolniki s KP so heterogena skupina glede na etiologijo, stadij in trajanje bolezni, ter glede na predhodno zdravljenje. Zato je pri bolnikih s KP in bolečino potreben individualen pristop, ki upošteva vse te dejavnike.

Literatura

1. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Dec;18(8):847–854.
2. Siddiqui UD, Hawes RH. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia: PA: Elsevier Saunders, 2021:chap 59. 686–698.
3. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg*. 1994 Feb;81(2):259–64.
4. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE et al Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Sep–Oct;17(5):720–731.
5. Deviere J, Baron TH, Kozarek RA. Chronic pancreatitis: Stones and Strictures. In: Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. *ERCP*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019: 516–524.
6. Matos C, Cappeliez O, Winant C, Coppens E, Deviere J, Metens T. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. *Radiographics*. 2002;22(1):e2.
7. Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, et al. Management for pancreatolithiasis: a Japanese multicenter study. *Pancreas*. 2013 May;42(4):584–8.
8. Inui K, Masamune A, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Sugiyama M, et al. Management of Pancreatolithiasis: A Nationwide Survey in Japan. *Pancreas*. 2018 Jul;47(6):708–714.
9. Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, Mel Wilcox C, Chak A, Raijman I, et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):1896–902.
10. van Huijgevoort NCM, Veld JV, Fockens P, Besselink MG, Boermeester MA, Arvanitakis M, et al. Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020 Aug;8(8):E1070–E1085.
11. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut*. 2007 Apr;56(4):545–52.
12. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019 Feb;51(2):179–193.
13. Hu LH, Ye B, Yang YG, Ji JT, Zou WB, Du TT, et al. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Chinese Patients With Pancreatic Stones: A Prospective Study of 214 Cases. *Pancreas*. 2016 Feb;45(2):298–305.

14. Li BR, Liao Z, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, et al. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy*. 2014 Dec;46(12):1092–100.
15. De Luca L, Repici A, Koçollari A, Auriemma F, Bianchetti M, Mangiavillano B. Pancreatoscopy: An update. *World J Gastrointest Endosc*. 2019 Jan 16;11(1):22–30.
16. McCarty TR, Sobani Z, Rustagi T. Per-oral pancreatoscopy with intraductal lithotripsy for difficult pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020 Oct;8(10):E1460–E1470.
17. Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002 Oct;34(10):765–71.
18. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabrielli A, Spada C, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy*. 2006 Mar;38(3):254–9.
19. Sharaiha RZ, Novikov A, Weaver K, Marfatia P, Buscaglia JM, DiMaio CJ, et al. Fully covered self-expanding metal stents for refractory pancreatic duct strictures in symptomatic chronic pancreatitis, US experience. *Endosc Int Open*. 2019 Nov;7(11):E1419–E1423.
20. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J, et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg*. 2003;20(5):397–406.
21. Khan MA, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, et al. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2018 Apr;6(4):E474–E483.
22. Redwan AA, Hamad MA, Omar MA. Pancreatic Pseudocyst Dilemma: Cumulative Multicenter Experience in Management Using Endoscopy, Laparoscopy, and Open Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Oct;27(10):1022–1030.
23. Saul A, Ramirez Luna MA, Chan C, Uscanga L, Valdovinos Andraca F, Hernandez Calleros J, et al. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts offers similar success and complications compared to surgical treatment but with a lower cost. *Surg Endosc*. 2016 Apr;30(4):1459–65.
24. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018 Sep;50(9):910–930.
25. Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, Lindström O, Grönroos J, Saarela A, et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2015 Jul;47(7):605–10.
26. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jan 21;323(3):237–247.

Osteopatija pri kroničnem pankreatitisu

Osteopathy in patients with chronic pancreatitis

Andreja Ocepek*, Sara Nikolić
Oddelek za gastroenterologijo, UKC Maribor
Gastroenterolog 2021; 2: 42–45

Ključne besede: kronični pankreatitis, osteopatija, osteopenija, osteoporoza, dejavniki tveganja

Key words: chronic pancreatitis, osteopathy, osteopenia, osteoporosis, risk factors

IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je progresivna bolezen trebušne slinavke, pri kateri pride do postopnega propada žleznega tkiva, fibroze ter zmanjšanja ali izgube delovanja organa. Posledice so pankreatogena sladkorna bolezen in eksokrina insuficienca s steatorejo, hujšanjem in malabsorbcijo. Pri do 83 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom so ugotovili različne stopnje pomanjkanja vitamina D in kar 2/3 bolnikov ima moteno presnovo kosti, pogostnost zlomov pa je 4,8 %. Dodatno na pojav osteopatije pri kroničnem pankreatitisu vplivajo etiološki dejavniki (alkohol, kajenje), kronično vnetje, zdravila (opioidi, kortikosteroidi), nizek indeks telesne mase, spol in starost. Pravočasno zdravljenje z encimi trebušne slinavke, nadomeščanje vitaminov, prehranski ukrepi ter redno presejanje osteopatije so pomemben del celostnega zdravljenja bolnikov s kroničnim pankreatitisom.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a progressive disease of pancreas, characterised by destruction of pancreatic tissue, fibrosis and loss of organ function, which result in pancreatogenic diabetes mellitus and exocrine insufficiency with steatorrhea, weight loss and malabsorption. Up to 83% of patients with chronic pancreatitis have some degree of vitamin D deficiency, 2/3 have abnormal bone metabolism, prevalence of fractures is 4.8%. Additional factors contributing to development of osteopathy in chronic pancreatitis are etiology (alcohol, smoking), chronic inflammation, medication (opioids, corticosteroids), low body mass index, gender and age. Timely pancreatic enzyme replacement therapy, vitamin supplementation, dietary intervention and regular screening for osteopathy are important part of treatment of chronic pancreatitis patients.

*Andreja Ocepek, dr. med.
Oddelek za gastroenterologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: andreja.ocepek@ukc-mb.si

UVOD

Upoštevaajoč diagnostične kriterije Svetovne zdravstvene organizacije leta 2010 je imelo osteoporozo v Evropi okrog 22 milijonov žensk in 5.5 milijonov moških (1). Letno v svetu utrpi osteoporotični zlom okrog 8,9 milijona ljudi, kar predstavlja en osteoporotični zlom vsake 3 sekunde (2).

Med dejavnike tveganja za pojav osteoporoze sodijo starost, ženski spol, družinska obremenjenost, rasa, predhodni osteoporotični zlom, hormonski dejavniki (menopavza, amenoreja, deficit estrogena, stanje po histerektomiji), uporaba kortikosteroidov, pomembno pa na zdravje kosti vplivajo tudi kajenje, prekomerno uživanje alkohola, nizek indeks telesne mase (ITM) ter slabo prehransko stanje s pomanjkanji vitamina D in kalcija ter majhna telesna aktivnost (3).

Bolniki s kroničnim pankreatitisom (KP) imajo povečano tveganje za pojav osteopatije (osteopenije ali osteoporoze), saj je pri njih prisotnih hkrati več omenjenih dejavnikov tveganja, dodatno pa imajo negativni vpliv na mineralno kostno gostoto (MKG) tudi pro-vnetni citokini, ki so povišani pri boleznih s kronično vnetno aktivnostjo (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih meta-analize 11 raziskav iz leta 2014 je je imelo okrog 65 % bolnikov s KP znižano MKG, pogostnost osteopenije je bila 39,8 %, osteoporoze pa 23,4 % (5). Do podobnih rezultatov so prišli tudi avtorji evropske multi-centrične raziskave P-BONE, ki je vključevala 211 bolnikov s KP, od katerih je 42 % imelo osteopenijo in 22 % osteoporozo (6).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OSTEOPATIJO PRI KP

Pri bolnikih s KP na pojav osteopatije vpliva več dejavnikov, pogosto so prisotni hkrati. Vzroki za zmanjšano MKG pri bolnikih s KP so naštetih v tabeli 1.

Eksokrina pankreatična insuficienca (EPI), ki nastane pri KP zaradi progresivnega propadanja acinarnih in duktalnih celic trebušne slinavke in jo v klinični praksi potrdimo z znižanimi vrednostmi fekalne elastaze, vodi v maldigestijo in malabsorpcijo s hujšanjem, steatorejo in pomanjkanjem hranil (4). Pogostnost pomanjkanja vitamina D pri KP je okrog 56–83 % (6, 7). Posledično pride do zmanjšanja absorpcije kalcija v črevesju in sekundarnega hiperparatiroidizma ter stimulacije osteoklastne aktivnosti z demineralizacijo kostnine. Pri bolnikih s KP so v 32–63 % ugotovili tudi pomanjkanje vitamina K, ki se kot ko-faktor vpleta v presnovo kosti. Pomanjkanje vitamina K se je izkazalo za pomemben dejavnik tveganja za osteoporozo pri moških bolnikih s KP (4, 6).

Pri bolnikih s KP je povečano tveganje za podhranjenost, tako zaradi EPI kot tudi pogostejšega prekomernega uživanja alkohola, kajenja ter neustrezne prehrane. Bolniki s KP in osteopatijo imajo nižji ITM kot bolniki s KP brez osteopatije (6). Alkohol je pomemben dejavnik tveganja za osteoporozo, saj povzroča malnutricijo in nizek ITM, dodatno pa povečuje še tveganje za padce, kar vpliva na večjo nevarnost zlomov (4). V retrospektivni danski raziskavi so ugotovili, da imajo bolniki s KP zaradi alkoholizma večje tveganje za zlome kot bolniki s KP drugih etiologij (8). Tudi kajenje je znan neodvisen dejavnik tveganja za osteoporozo (4). Med bolniki s KP so tisti, ki so kadili največ, imeli nižjo MKG, prav tako so imeli nižje vrednosti vitamina D (5, 9).

Kronično vnetje vpliva na presnovo kosti in je pomemben dejavnik tveganja za osteopatijo pri kroničnih vnetnih boleznih, npr. kronični vnetni črevesni bolezni, jetrni cirozi, celiakiji, verjetno tudi pri KP (4). Prisotnost pro-vnetnih citokinov, npr. interleukina-6, vpliva na re-modelacijo kosti, saj se s spodbujanjem osteoblastne in osteoklastne aktivnosti poruši ravnovesje med izgradnjo in resorpcijo kostnine v prid razgradnji (4, 7).

Na pojavnost osteopatije pri KP lahko vpliva tudi raba zdravil kot so kortikosteroidi (npr. za zdravlje-

nje avtoimunega pankreatitisa) in opioidi. Slednji pri dolgotrajni rabi povzročijo pomanjkanje androgenih hormonov preko zaviranja hipotalamo-hipofizno-gonadne in hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, kar poveča tveganje za osteopatijo (4).

Tabela 1. Vzroki za zmanjšano MKG pri bolnikih s KP (7)

Maldigestija vitamina D in kalcija
Nezadostna prehrana, ki vodi v malnutricijo
Kronično vnetje
Kajenje
Alkohol
Sladkorna bolezen
Majhna izpostavljenost soncu
Sedeči življenjski slog
Drugi dejavniki tveganja za osteoporozo
• Ženski spol
• Starost > 50 let
• Pomanjkanje vitamina D

TVEGANJE ZA ZLOM PRI KP

Najtežji zaplet osteoporoze je zlom kosti, ki nastane ob delovanju nizke sile, t.i. osteoporotični zlom. Najpogostejši so zlomi kolka, vretenc in zapestja ob padcu s stojne višine. Zlomi privedejo do povečane invalidnosti, povezani pa so tudi s povišano smrtnostjo, saj imajo npr. ženske po zlomu kolka kar do 20 % 1-letno umrljivost (10, 11).

Raziskave pri bolnikih s KP so prav tako pokazale večje tveganje za zlome v primerjavi z osebami brez KP in podobno tveganje v primerjavi z bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi prebavil. Tako je po podatkih iz literature pogostnost zlomov pri KP 4,8 % in je primerljiva ali celo večja kot pri Crohnovi bolezni (3 %), celiakiji (5 %), jetrni cirozi (4,8 %) in po gastrektomiji (5,4 %) (12). V Danski raziskavi leta 2014 so ugotovili statistično značilno višjo stop-

njo pojavnosti vseh zlomov med bolniki s KP v primerjavi s kontrolno skupino (42,9 proti 16,0 na 1000 bolnikov-let). Večje je bilo tveganje za zlom pri bolnikih z alkoholnim KP kot pri bolnikih s KP druge etiologije (8).

PRIPOROČILA ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE

Ameriške klinične smernice za KP priporočajo periodično ocenjevanje podhranjenosti vključno s testi za osteoporozo in pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov brez natančnejših navodil zaradi pomanjkanja dokazov (13). Evropske smernice za diagnostiko in zdravljenje KP priporočajo v odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem za osteopatijo redno izvajanje meritev MKG z dvojno rentgensko absorpciometrijo kosti (angl. Dual-energy X-ray Absorptiometry ali DXA) in določanje nivoja vitamina D v krvi. Svetovano je merjenje MKG ob postavitvi diagnoze pri vseh bolnikih s KP (14).

Vsem bolnikom s KP se v preprečevanju osteopatije svetuje osnovne preventivne ukrepe: ustrezno prehrano, zadosten vnos kalcija in vitamina D, redno telesno aktivnost z utežnimi vajami, izogibanje kajenju in uživanju alkohola. Bolnikom z osteopenijo se svetuje osnovne preventivne ukrepe in meritve MKG z DXA na 2 leti. Bolniki z osteoporozo (ali zlomi vretenc) morajo biti poleg osnovnih preventivnih ukrepov deležni ustreznega zdravljenja, izključevanja drugih vzrokov za osteoporozo in/ali biti obravnavani pri specialistu za kosti (pri nas endokrinologu) (14).

V klinični praksi bolnikom svetujemo abstinenco od alkohola in opustitev kajenja (po potrebi napotitev na zdravljenje oz. vključitev v podporne skupine), spodbujamo jih k povečanju vnosa vitamina D in kalcija s hrano (v kolikor to ne zadošča, uvedemo nadomestno zdravljenje), spodbujamo jih k rednemu izvajanju utežnih vaj oz. vaj proti uporabi ter povečanje izpostavljenosti soncu, v primeru dokazane EPI jim uvedemo nadomestno zdravljenje s pankreatičnimi encimi. Na 2 leti izvajamo meritve MKG in bolnike z osteopatijo napotimo k endokrinologu (7).

Tabela 2. Priporočila za preprečevanje in zdravljenje boleznih kosti pri KP (7)

Abstinenca od alkohola in kajenja
Prehrana bogata z vitaminom D in kalcijem
Nadomeščanje vitamina D
Izvajanje utežnih vaj in izpostavljenost soncu
Ocenjevanje osteopatije – meritev MKG na 2 leti
Če prisotna osteopatija, napotitev k endokrinologu za uvedbo zdravljenja
Prepoznati EPI in zdraviti z nadomestki pankreatičnih encimov

Legenda: MKG-mineralna kostna gostota, EPI-eksokrinska pankreatična insuficienca

ZAKLJUČEK

Tako kot bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo, celiakijo in jetrno cirozo imajo tudi bolniki s KP povečano tveganje za pojav osteopenije, osteoporoze in osteoporotičnih zlomov. Praviloma se pri bolnikih s KP v nastanek osteopatije vpleta več dejavnikov, kot so nezadostna in neustrezna prehrana, malabsorpcija hranil in vitaminov, uživanje alkohola, kajenje, kronično vnetje,... Priporočeno je presejanje osteopatije z DXA pri vseh bolnikih s KP ob postavitvi diagnoze, ugotavljanje pomanjkanja vitaminov in mineralov, preprečevanje pojava osteopatije z osnovnimi preventivnimi ukrepi, nadomeščanjem pankreatičnih encimov in vitaminov ter ustrezno zdravljenje v primeru potrjene osteoporoze.

Literatura

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2019;30(1):3–44.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(12):1726–33.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375–82.
4. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1574–9.
5. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O’Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):219–28.
6. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clinical and translational gastroenterology*. 2018;9(10):197.
7. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2020;23(2):237–43.
8. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):320–6.
9. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O’Keane M, McKenna M, Gaffney P, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(2):336–45.
10. Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *The Medical clinics of North America*. 2015;99(3):587–606.
11. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1993;3(3):148–53.
12. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99.
13. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115(3):322–39.
14. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatolgy: official journal of the International Association of Pancreatolgy (IAP) [et al]*. 2018;18(8):847–54.

Zdravljenje akutnega pankreatitisa - pogled interventnega radiologa

Treatment of acute pancreatitis - view of interventional radiologist

Peter Popovič*

Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 2: 46–51

Ključne besede: pankreatitis, zapleti, psevdocista, zdravljenje, intervencijska radiologija

Key words: pancreatitis, complications, treatment, pseudocyst, interventional radiology

IZVLEČEK

Zdravljenje pankreatičnih tekočinskih kolekcij je v zadnjih dveh desetletjih od invazivne kirurške nekrektomije napredovalo k manj invazivnim metodam. Perkutana drenaža je uveljavljena in pogosto uporabljena metoda za zdravljenje simptomatskih pankreatičnih kolekcij. Revidirana Atlantska klasifikacija iz leta 2012 razlikuje med zgodnjimi in poznimi pankreatičnimi kolekcijami, ki jih je potrebno zdraviti v primeru okužbe in/ali simptomatike. S pankreatitisom povezani žilni zapleti lahko privedejo do življenje ogrožujočih krvavitev, ki jih je potrebno obravnavati urgentno. Znotrajžilno zdravljenje z embolizacija je metoda izbora pri bolnikih z akutno krvavitvijo in/ali peripankreatičnimi psevdoanevrizmami. Namen tega prispevka je predstaviti vlogo minimalno invazivnih posegov intervencijske radiologije pri zdravljenju bolnikov z zapleti pankreatitisa, kot so perkutana drenaža, perkutana psevdocistogastro drenaža in znotrajžilna embolizacija.

ABSTRACT

Treatment of pancreatic fluid collections has progressed from invasive surgical necrectomy to less invasive methods in the last two decades. Symptomatic intra-abdominal collections require imaging-guided drainage. The revised 2012 Atlantic Classification distinguishes between early and late pancreatic collections that need to be treated in case of infection and / or symptomatology. Pancreatitis-related vascular complications can lead to life-threatening bleeding that needs to be treated urgently. Embolization is the method of choice in patients with acute bleeding and / or peripancreatic pseudoaneurysms. The purpose of this paper is to present the role of minimally invasive interventional radiology procedures in the treatment of patients with pancreatitis complications such as percutaneous drainage, percutaneous pseudocystogastro drainage, and intravascular embolization.

*izr. prof. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični Inštitut za Radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: peter.popovic@kclj.si

UVOD

Zdravljenje pankreatičnih tekočinskih kolekcij (PTK) pri akutnem pankreatitisu je v zadnjih dveh desetletjih od invazivne kirurške nekrektomije napredovalo k bolj konzervativni in minimalno invazivni perkutani in endoskopski terapiji. Pri perkutani drenaži (PD) PTK so uporabljene enake tehnike kot pri konvencionalni drenaži intraabdominalnih tekočinskih kolekcij. Z revidirano Atlantsko klasifikacijo iz leta 2012 v večini primerov akutnega pankreatitisa ločimo med tremi oblikami PTK: akutno peripankreatično tekočinsko kolekcijo (APTK), t.i. s steno zamejeno nekrotično kolekcijo (angl. walled-off necrosis, WON) in psevdocisto; slednji se razvijeta v pozni fazi bolezni (1). PTK lahko v večini primerov zdravimo z metodami intervencijske radiologije (IR).

Venska tromboza lienalne vene, mezenteričih ven ali portalne vene so najpogostejši žilni zaplet pankreatitisa (2). Razvoj psevdonevrizme je drugi najpogostejši žilni zaplet pankreatitisa in nastane zaradi erozije žilne stene, največkrat kot posledica psevdociste ali WON. Najpogosteje pride do razvoja psevdonevrizem v poteku lienalne, gastrodudodenalne in pankreatikoduodenalne arterije. Psevdonevrizme zaradi njihovega dolgotrajnejšega razvoja uvrščamo med pozne zaplete pankreatitisa. Povezane so z visoko umrljivostjo zaradi nevarnosti razpoka s približno 12 % umrljivostjo pri zdravljenih in > 90 % umrljivostjo pri nezdravljenih psevdonevrizmah (1, 2). Dejavniki tveganja za razvoj žilnih zapletov so: nekrotizantni pankreatitis, večorganska odpoved, sepsa in PTK. K razvoju žilnih zapletov prispevajo tudi predhodna pankreatična nekrektomija, dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje in preobstoječi vaskulitis (2).

Krvavitev je življenje ogrožujoč zaplet pankreatitisa, ki se lahko pojavi po kirurški intervenciji tudi pri bolnikih, pri katerih predhodno ni prišlo do razvoja psevdonevrizme. Bolniki zakrvavijo v peritonealno votlino, ekstraperitonealno, v gastrointestinalni trakt ali neposredno v glavni pankreatični vod.

IR ima ključno vlogo pri zdravljenju žilnih zapletov pankreatitisa. Kirurško zdravljenje je indicirano zgolj pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih. Embolizacija je metoda izbora pri bolnikih z akutno krvavitvijo in/ali peripankreatičnimi psevdonevrizmami (2, 3). Pri embolizaciji se uporabljajo raznovrstna embolizacijska sredstva, kot so spirale in lepilo.

Namen tega prispevka je predstaviti vlogo minimalno invazivnih posegov intervencijske radiologije pri zdravljenju bolnikov z zapleti pankreatitisa, kot so perkutana drenaža, perkutana psevdocisto-gastro drenaža in znotrajžilna embolizacija.

PERKUTANA DRENAŽA

Perkutana drenaža PTK je uveljavljena in pogosto uporabljena metoda, ki v večini primerov zadostuje za zdravljenje PTK. Pogosteje pristopamo retroperitonealno, manj pogosto je v uporabi anteriorni transperitonealni pristop (4). Drenažni kateter v sterilnih pogojih in v lokalni anesteziji. Večinoma je za uvedbo drenažnega katetra v uporabi t.i. Seldingerjeva metoda. Seldingerjeva metoda, poimenovana po Švedskem radiologu Sven-Ivar Seldingerju, sestoji iz uvedbe 18 G debele igle v tarčno kolekcijo pod UZ, CT (angl. *computer tomography*) ali CBCT (angl. *cone-beam CT*) kontrolo. Po vzpostavljenem pristopu se z vbrizgavanjem kontrastnega sredstva pod fluoroskopsko kontrolo oceni razsežnost tekočinske kolekcije in fistularne povezave z glavnim pankreatičnim vodom ali s priležnim črevesjem. Preko igle se v tekočinsko kolekcijo uvede 0,035 inčno (angl. *inch*) vodilno žico in nato iglo preko vodilne žice zamenja s katetrom. V uporabi so t.i. »*pigtail*« katetri različnih zunanjih premerov; za abscese so v uporabi debelejši, t.j. 14–30 F (angl. French) katetri, za manj viskozne PTK tanjši, t.j. 8–10 F. Vzorec drenirane tekočine je potrebno poslati na mikrobiološko analizo. Po potrebi je lahko uvedenih več drenažnih katetrov hkrati, vsak izmed njih mora biti najmanj trikrat dnevno prebrizgan s 5–10 mL sterilne fiziološke raztopine. Drenažni katetri so lahko odstranjeni, ko se drenirana

tekočina zbistri in njena prostornina ne presega 10–30 mL dnevno. Pogosto je potrebno kontrolno slikanje za potrditev položaja drenažnega katetra in spremljanje dinamike velikosti kolekcije. UZ je najbolj primerna slikovna metoda za oceno dinamike velikosti kolekcije, ima nizke stroške in se jo lahko izvaja ob bolnikovi postelji.

Zapleti perkutane drenaže

S perkutano drenažo povezani zapleti, kot npr. poškodba priležnih organov in krvavitev, so redki (2 %) (4). Pogosteje pride do zamašitve in/ali premaknitve položaja katetra, ki zahtevata zamenjavo drenažnega katetra. Pozen zaplet perkutane drenaže je razvoj pankreatičnih fistul v kožo ali gastrointestinalni trakt, ki pa se večinoma zaprejo spontano.

PERKUTANA PSEVDOCISTO-GASTRO DRENAŽA

Leta 1985 je danski prof. S. Hancke razvil izvirno UZ vodeno perkutano metodo notranje cisto-gastrične drenaže za vzpostavitev dolgotrajne drenaže vsebine psevdociste v želodec (4, 5). Zahteva multidisciplinaren pristop IR in endoskopista. Poseg se opravi v lokalni anesteziji. Endoskopist najprej uvede gastroskop v želodec, s čimer se zagotovi nadzorovano uvajanje igle skozi anteriorno in posteriorno steno želodca v psevdocisto. Vodilna žica in dilatator sta uvedena po Seldingerjevi metodi. Kateter z dvojno zanko (angl. *double pigtail*) se uvede na način, da distalna zanka katetra sega v psevdocisto, proksimalna zanka pa v lumen želodca. 15 cm dolg »pigtail« kateter je pritrjen na sprednji del 30 cm dolge 18 G igle z mandrenom. Za mehkim dvojnimi »pigtail« katetrom je na iglo pritrjen trši kateter, t.i. »pusher«, s katerim je »pigtail« kateter z žico potisnjen do zelenega mesta. Globina katetra se lahko prilagaja s pomočjo niti, ki je prav tako pritrjena na iglo. Ob koncu se žico, nit in »pusher« odstrani. Tekočina iz psevdociste zaradi razlike tlakov preko katetra odteče v svetlino želodca. Lego distalne zanke se oceni s pomočjo UZ,

ker je vidna v preostali tekočini v psevdocisti. Lego proksimalne zanke se oceni z endoskopom, prav tako se lahko z endoskopom nekoliko prilagodi lega proksimalne zanke in prereže nit, če je ni mogoče odstraniti spontano.

PERKUTANA DRENAŽA AKUTNIH PERIPANKREATIČNIH TEKOČINSKIH KOLEKCIJ IN PSEVDOCIST PRI INTERSTICIJSKEM EDEMATOZNEM PANKREATITISU

Akutne peripankreatične tekočinske kolekcije (APTK) se razvijejo v zgodnji fazi akutnega intersticijskega edematoznega pankreatitisa (IEP) v ali okrog trebušne slinavke, intre- ali retroperitonealno, manj pogosteje v mediastinumu. Zgodaj v razvoju bolezni (*t.j.* manj kot 4 tedne), APTK nimajo vezivne epitelijske ovojnice, zamejujejo jih fascije retroperitoneja in peritoneja. V večini primerov se APTK spontano resorbirajo (3). Če se APTK ne resorbirajo spontano in vztrajajo več kot 4 tedne, se razvije fibrozna neepiteljska ovojnica, tako se oblikujejo psevdociste. Približno 25 % psevdocist povzročata simptome, ki so večinoma posledica učinka mase (3, 4). Okužba psevdociste je eden najresnejših zapletov pankreatitisa, ki zahteva zdravljenje. Prav tako je zdravljenje nujno v primeru krvavitev, razpoka ali pri nekaterih simptomih, kot so napetost trebušne stene, slabost in bruhanje.

Pri PD se postavi zunanji drenažni kateter v psevdocisto. Za drenažo večjih in/ali simptomatskih psevdocist večinoma zadostuje enostavna PD. Rezultati prvih študij, ki so primerjale kirurško drenažo s PD, so pokazali, da sta obe metodi učinkoviti. Po rezultati nekaterih novejših študij so pri bolnikih, zdravljenih s PD, ugotavljali manjšo umrljivost (6, 7). Pri eni izmed novejših retrospektivnih študij so neposredno primerjali perkutano in endoskopsko zdravljenje pri 81 bolnikih. Ugotavljali so enakovredne rezultate med metodama z vidika tehnične izvedbe samega posega in pojavov neželenih zapletov (8). Manj potrebnih reintervencij, krajšo hospitalizacijo in manjšo potrebo po kon-

trolni slikovni diagnostiki so ugotavljali pri bolnikih, pri katerih so drenažo izvedli endoskopsko.

Metoda PD je minimalno invazivna metoda zdravljenja psevdocist in izvedljiva pri bolnikih z visokim tveganjem za kirurško zdravljenje. Zahteva multidisciplinaren pristop intervencijskega radiologa in endoskopista. Pri skrbno izbranih bolnikih so rezultati odlični. Pankreatična psevdocista mora biti zrela, najugodnejše je, če je povezana s posteriorno steno želodca. Optimalno je zdravljenje psevdocist večjih >5 cm, vendar so bile uspešno zdravljene tudi nekoliko manjše psevdociste.

Perkutana drenaža akutnih nekrotičnih kolekcij in s steno zamejenih nekrotičnih kolekcij pri nekrotizantnem pankreatitisu

Perkutana drenaža akutnih nekrotičnih kolekcij (ANK) ali zamejenih nekrotičnih kolekcij (angl. »walled-off necrosis«, WON) zajema z UZ, CT ali CBCT vodeno postavitve drenažnega katetra v kolekcijo. Idealen je retroperitonealen pristop. Če ANK ni okužena, je v začetni fazi ni potrebno zdraviti. Če povzroča simptome, kot so bolečina v trebuhu in mehanska obstrukcija, ali če pride do kliničnega poslabšanja in znakov sepse, je zdravljenje nujno. Pri asimptomatskih bolnikih z neokuženimi WON zdravljenje ni potrebno. Zdraviti je potrebno bolnike z resnejšimi simptomi (npr. huda bolečina in obstrukcija) in z okužbo WON (5). PD se je izkazala za učinkovito alternativo kirurškemu zdravljenju, predvsem zgodaj v razvoju zapletov hudega akutnega nekrotizirajočega pankreatitisa. Včasih je za PD potrebnih več katetrov (premera 8 F do 24 F), ki jih je potrebno redno prebrizgavati. Uspešnost zdravljenja s PD (definirana kot preživetje brez potrebe po dodatni kirurški nekrektomiji) je včasih veljala za 35–84 %, umrljivost 5,6–34 % obolevnost 11–42 %; najpogosteje zaradi razvoja pankreatikokutanih in pankreatikoenteričnih fistul, do katerih pride v približno 20 % primerov (4, 5). Tako je PD uporabljena kot adjuvantno zdravljenje, ki mu sledita endoskopska ali kirurška drenaža. Študija Dutch PANTER je tovrsten manj

invaziven stopenjski (angl. »step-up«) način zdravljenja primerjala z odprto (kirurško) nekrektomijo pri 88 bolnikih (9). Pri stopenjskemu pristopu so pri bolnikih najprej opravili PD. V primerih, ko ni prišlo do kliničnega izboljšanja, je sledila minimalno invazivna retroperitonealna drenaža. Rezultati so pokazali, da je bil minimalno invaziven pristop povezan s celokupno manjšo umrljivostjo, manj je bilo hujših in dolgoročnih zapletov, prav tako so bili manjši celokupni stroški zdravljenja. Pri 35 % bolnikov je bilo PD že zadostno zdravljenje.

Splošno se uporabljata dve strategiji perkutanega zdravljenja. Prva vključuje uvedbo perkutanih drenažnih katetrov pod UZ kontrolo za izpraznitev okuženih peripankreatičnih kolekcij in nadaljnja antibiotična terapija do kliničnega izboljšanja in popolne razrešitve bolezni. Vstavljenih je lahko več drenov hkrati, ki morajo biti redno prebrizgani in se jih po potrebi (ob zamašitvi ali premaknjenem položaju) zamenja. Cilj tega t.i. stopenjskega pristopa sta izboljšanje bolnikovega splošnega stanja in odložitev kirurškega zdravljenja.

Druga strategija vključuje postavitve PD kot vodila za ugotavljanje anatomskega položaja nekroze. Po postavitvi drenažnih katetrov je bolnik zdravljen kirurško. V splošni ali lokalni anesteziji s sedacijo se dilatira mesto vstopa drenažnega katetra, nato se pod nadzorom videoscopa s pomočjo laparoscopa (angl. *video-assisted retroperitoneal debridement*, VARD) odstrani in izpere nekrotične fragmente (4). Po posegu drenažni katetri večjega kalibra omogočajo neprekinjeno izpiranje. Postopek se lahko ponavlja kolikor pogosto je potrebno do popolnega odstranjenja nekroze.

Sistematični pregled perkutane drenaže kot primarnega zdravljenja nekrotizirajočega pankreatitisa je obsegal 11 študij in 384 bolnikov. Okužena nekrotična kolekcija je bila dokazana pri 71 % in 56 % bolnikov po perkutani drenaži ni potrebovalo kirurškega posega. Poleg tega perkutana drenaža omogoča odložitev poznejšega možnega kirurškega posega na ugodnejši čas.

PERKUTANA ZNOTRAJŽILNA ARTERIJSKA EMBOLIZACIJA

Perkutana znotrajžilna arterijska embolizacija je metoda, ki je že dolgo uspešna metoda zdravljenja aktivnih arterijskih krvavitev. Metoda temelji na perkutanem arterijskem pristopu z natančnim prikazom mesta krvavitve z uporabo digitalne subtrakcijske angiografije (DSA) in na selektivni kateterizaciji krvaveče žile, ki jo zapremo z embolizacijskim sredstvom, *t.j.* izvedemo mehansko obstrukcijo pretoka krvi.

Poznamo tri osnovne tehnike embolizacije psevdoanevrizme s spiralami *a)* embolizacija proksimalno od psevdoanevrizme; *b)* embolizacija proksimalno in distalno od vratu psevdoanevrizme (*t.i.* sendvič tehnika); in *c)* embolizacija vreče psevdoanevrizme (10,11). V primerih širokega vratu psevdoanevrizme, čez vrat postavimo žilno opornico in skozi opornico z uporabo mikrokaterske tehnike varno opravimo embolizacijo. V primerih, ko embolizacija vreče ni mogoča, preko vratu psevdoanevrizme postavimo endoprotezo, ki jo izključi iz sistemskega obtoka.

Metoda je posebno primerna za zdravljenje bolnikov s težko obvladljivo krvavitvijo in je združljiva tudi z drugimi metodami zdravljenja. Z embolizacijo lahko dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo druga zdravljenja. Absolutnih kontraindikacij za embolizacijo ne poznamo. Pozornost je potrebna pri zapiranju terminalnih arterijskih vej, kjer je zaradi odsotnosti kolateralnih povezav nevarnost ishemije in posledične nekroze velika. Pravilna izbira mesta zapore krvaveče žile pomembno zmanjša ishemične zaplete (možnost kolateralne prekrvavitve).

ZAPLETI ZNOTRAJŽILNEGA ZDRAVLJENJA

Zapleti so lahko posledica kateterizacije ali embolizacije. Med kateterizacijo lahko s poškodbo žilne stene in spazma preprečimo izvedbo posega. Med

kateterizacijo lahko nastane hematoma in psevdoanevrizma na vstopnem mestu. Zapleti embolizacije so slaba natančnost izvedbe posega in ishemija emboliziranega področja z infarktom.

ZAKLJUČEK

Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju zapletov akutnega pankreatitisa se kaže v dveh glavnih metodah: perkutana drenaža pankreatičnih tekočinskih kolekcij in znotrajžilnem zdravljenju psevdoanevrizem, ki se razvijejo kot posledica pankreatitisa. Perkutana drenaža psevdocist in WON je indicirana pri okuženih kolekcijah in/ali ko le-te povzročajo hude simptome. Večina psevdoanevrizem je uspešno zdravljenih z znotrajžilno embolizacijo.

Literatura

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–111.
2. Zabicki B, Limphaibool N, Holstad MJV, Juszkat R. Endovascular management of pancreatitis-related pseudoaneurysms: a review of techniques. *PLoS One* 2018;13(1):e0191998.
3. Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH. Acute pancreatitis: revised Atlanta classification and the role of crosssectional imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(1):W32
4. Salahia G, Chin SC, Zealley I, White RD. The role of interventional radiology in the management of pancreatic pathologies. *Gastrointestinal abdominal radiol* 2020;3:99–114.
5. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2011;98(1):18–27.
6. Bergman S and Melvin WS. Operative and nonoperative management of pancreatic pseudocysts. *Surgical Clinics of North America*. 2007;87:1447–1460.
7. Segal D, Mortele KJ, Banks PA, Silverman SG. Acute necrotizing pancreatitis: role of percutaneous catheter drainage. *Abdominal Imaging*. 2007;32:351–361.
8. Akshintala VS, Saxena P, Zaheer A, et al. A comparative evaluation of outcomes of endoscopic versus percutaneous drainage for symptomatic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2014;79(6):921–928
9. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502
10. Vander Mijnsbrugge W, Laleman W, Van Steenberghe W, Heye S, Verslype C, Maleux G. Long-term clinical and radiological outcome of endovascular embolization of pancreatitis-related pseudoaneurysms. *Acta Radiol* 2017;58(3):316–322
11. Balthazar EJ, Fisher LA. Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging. *Pancreatology* 2001;1(4):306–313

Klinični primer: IgG4 sklerozantni holangitis in celiakija

Case Report: IgG4 sclerosing cholangitis and celiac disease

Urša Trampuž¹, Damjana Cimerman², Rado Janša^{3, 4}, Darko Siuka^{*3, 4}

¹Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto

²Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 2: 52–56

Ključne besede: IgG4-sklerozantni holangitis, holangiokarcinom, celiakija

Key words: IgG4 sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma, coeliac disease

IZVLEČEK

Z imunoglobulinom IgG4 povezane bolezni (IgG4 PB), kamor prištevamo tudi IgG-4 sklerozantni holangitis, so relativno nova entiteta. Incidenca, prevalenca, etiologija in patogeneza IgG4-SC niso dokončno znane. Za postavitve diagnoze ni znanega specifičnega laboratorijskega označevalca, zato je potrebna klinična, laboratorijska, radiološka in histopatološka ocena, diferencialno diagnostično je potrebno izključiti predvsem holangiokarcinom in primarni sklerozantni holangitis. Temelj zdravljenja je terapija s kortikosteroidi, le izjemoma se lahko zdravi tudi z rituksimabom ali imunomodulatornimi zdravili. Občasno IgG4-SC nastopa sočasno z drugo avtoimunsko boleznijo. Predstavljamo primer 67-letnega moškega pacienta z IgG4-SC in sočasno celiakijo.

ABSTRACT

Immunoglobulin IgG4-related diseases (IgG4 RD), which includes IgG-4 sclerosing cholangitis, is a relatively new group of diseases with many unanswered questions. The incidence, prevalence, etiology and pathogenesis of IgG4-SC is definitively not known yet. There is no known specific biomarker for diagnosis. So clinical, laboratory, radiological and histopathological correlation is required, while cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis should be excluded in the differential diagnosis. The basis of treatment is corticosteroid therapy, in some of the cases it can also be treated with rituximab or immunomodulatory drugs. Occasionally IgG4-SC coincides with other autoimmune diseases. In this case report we present the case of a 67 years old patient with IgG4-SC and concomitant celiac disease.

*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

UVOD

Sklerozantni holangitis je kronična bolezen s progresivnim razvojem stenoz in destrukcijo žolčevodov zaradi difuznega vnetja in fibroze, mednje prištevamo primarni sklerozantni holangitis, sekundarni holangitis in z imunoglobulinom 4 povezan sklerozantni holangitis (IgG4-SC). Zaradi drugačnih terapevtskih možnosti je pomembno, da v sklopu diagnostike IgG4-SC ločimo od primarnega sklerozantnega holangitisa in holangiokarcinoma.

PRIKAZ PRIMERA

67 letni bolnik s sladkorno boleznijo tipa 2, arterijsko hipertenzijo, stanjem po TEP obeh kolkov,

bivši kadilec, je bil sprejet v področno bolnišnico za nadaljnjo diagnostiko tiho nastalega ikterusa. Ob sprejemu je bolnik navajal še bolečino v trebuhu in srbečico kože ter dlje časa trajajočo občasno drisko. V kliničnem statusu je izstopal ikterus ter občutljiv trebuh ob palpaciji pod desnim rebrnim lokom, brez drugih posebnosti. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu (tabela 1) smo beležili patološki hepatogram po holestatskem tipu s hiperbilirubinemijo, povišani so bili tudi pankreatični encimi, od tumorskih markerjev je bil močno povišan le CA 19-9. Že tekom obravnave so v urgentni internistični ambulanti opravili ultrazvok trebuha, kjer so opisali suspektne znake za vnetno spremenjeno trebušno slinavko s kalcinacijami, širše intrahepatalne žolčne vode in povečano prostato.

Tabela 1. Laboratorijski izvidi med hospitalizacijo in med kontrolo

	Referenčne vrednosti	Laboratorijski izvidi ob sprejemu (Maj, 2020)	Laboratorijski izvidi ob kontroli (Junij, 2020)
Hb	130–170 g/L	143	125
L	4–10,0 10^9 /L	5,5	6,6
T	150410 10^9 /L	216 10^9	261
CRP	0–8.0 mg/L	1,9	18
kreatinin	72–127 μ mol/l	75	64
bilirubin cel	do 17 μ mol/L	145,6	6
bilirubin dir	0–5 μ mol/L	96	3
AF	do 0,74 μ kat/L	1227	3,94
ALT	do 0,74 μ kat/L	13,65	1,60
AST	do 0,58 μ kat/L	7,84	0,60
yGT	dp 0–92 μ kat/L	26,66	3,60
amilaza	do 1,67 μ kat/L	3,29	/
lipaza	do 1,00 μ kat/L	8,11	/
LDH	dp 4–13 μ kat/L	4,00	/
alfa FP	do 8,6 μ g/L	< 2.0 mcg/L	0,8
CEA	do 5 μ g/L	4,2	3,4
CA 19-9	do 37,0 kU/L	500.03	95,2
PSA celokupno	do 4,00 μ g/L	0,68	/
INR	0,7–1,0	0,94	0,97

Tekom hospitalizacije so opravili še CT trebuha, kjer je bila vidna kratka stenoza skupnega jetrnega voda v hilusu jeter ter nekoliko razširjene znotraj-jetrne žolčne vode. Na ERCP-ju so zaradi nekoliko širših znotrajjetrnih žolčnih vodov, predvsem v levem jetrnem režnju, in prisotnem izpadu kontrasta v predelu hilusa oziroma bifurkacije žolčnih vodov, kar so pripisali stenozni, posumili na perihilarni holangiokarcinom. Med preiskavo so opravili krtačenje stenozne ter stenozo premostili z vstavitvijo opornice. Patocitološki izvid krtačenja zožitve skupnega žolčevoda ni potrdil prisotnosti malignih ali atipičnih celic. V sklopu zamejitvenih preiskav so opravili tudi CT prsnega koša, kjer ni bilo znakov za maligni razsoj v prsni koš.

Bolnikova dokumentacija je bila zaradi suma na maligno bolezen predstavljena na hepatobiliarnem konziliju, kjer so se odločili za operativno zdravljenje, zato je bil bolnik premeščen v terciarni center. Opravili so operativni poseg (leva hepatektomija, IJA in EEA), histološka slika vzorca levih jeter z žolčnikom pa je bila skladna z IgG4-SC, tumorske rasti ni bilo videti, prav tako ni bilo tumorske rasti v odstranjenih varovalnih bezgavkah.

Mesec dni po operativnem zdravljenju je opravil kontrolni pregled v gastroenterološki ambulanti, kjer posebnih težav razen občasne driske ni navedel, v laboratorijskih izvidih je bil prisoten še blago patološki hepatogram, tumorski marker CA 19-9 je bil še vedno povišan. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna tudi povišana vrednost IgG4, imunoserološke preiskave so bile negativne (HEP-2 test). Dodatno smo pri bolniku ugotavljali pankreatično eksokrino insuficienco, katero smo opredelili kot kombinacijo primarne PEI ob kroničnem pankreatitisu in sekundarne PEI ob sladkorni bolezni tipa II. Uvedli smo nadomestno terapijo z encimi trebušne slinavke. Z opravljeno diagnostiko znakov morebitnega pridruženega avtoimunega pankreatitisa tipa I nismo potrdili. Hkrati smo naknadno ugotavljali tudi pozitivno serologijo za celiakijo (IgA 3.88 g/L; EMA IgA poz, tTG IgA 14.8 AU), patohistološki izvid duodenalne sluznice je bil skla-

den s spremembami Marsh 3a. Svetovali smo doživljensko brezglutensko dieto.

Ob pregledu se pri bolniku glede na izboljšano stanje zaenkrat za uvedbo kortikosteroidne terapije še nismo odločili, predvideli smo kontrolne slikovne preiskave in eventualno uvedbo terapije po prejemu izvidov ob naslednjem kontrolnem pregledu v gastroenterološki ambulanti.

DISKUSIJA

IgG4-SC je vrsta sklerozantnega holangitisa za katerega je značilna povišana vrednost serumskega IgG4, gost limfoplazmocitni infiltrat s prisotno storiiformno fibrozo in obliterativnim flebitisom v steni žolčevodov ter dober odziv na terapijo s kortikosteroidi.

IgG4-SC se običajno pojavi pri moških v sedmem ali osmem desetletju življenja. Dejavniki tveganja ali predispozicije za razvoj bolezni še niso znane, prav tako nista pojasnjeni etiologija in patogeneza. V sklopu IgG4-SC so lahko prizadeti intrahepatični in ekstrahepatični žolčni vodi. IgG4-SC po ocenah sočasno v 10 % nastopa z drugo imunsko pogojeno boleznijo, najpogosteje z avtoimunskim pankreatitisom, občasno z ulceroznim kolitisom (10 %), redkeje s Crohnovo boleznijo (1 %). V 7 % nastopa z avtoimunskim obolenjem ščitnice (7 %), redkeje z revmatično polimialgijo in vitiligom, zelo redki pa so zapisi sočasne diagnoze celiakije. Rutinsko presejanje za celiakijo pri bolnikih z diagnosticiranim z IgG4-SC zaenkrat še indicirano. Najpogosteje se bolezen pokaže s tihim ikterusom, srbečico kože, abdominalnim nelagodjem, lahko tudi izgubo telesne teže (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Za postavitev diagnoze ni specifičnega biomarkerja ali slikovne diagnostike, zato diagnoza še vedno temelji na vrednotenju kliničnih, laboratorijskih, radioloških in histopatoloških izvidov. Med laboratorijskimi izvidi beležimo patološki hepatogram (holestatski), povišana vrednost serumskega IgG4, znižano vrednost C3 in C4 ter nespecifično povišanje

vrednosti CA 19-9, lahko so prisotna tudi jedrna protitelesa (anti-nuclear antibody - ANA). V diagnostiki od slikovnih diagnostičnih preiskav uporabljamo ultrazvok trebuha, CT/MR abdomna (prisotnost krožnih in simetričnih zadebelitev stene žolčevoda, z relativno gladkimi robovi in homogenim ojačenjem v pozni fazi, lahko je prisotna tudi difuzna zadebelitev stene žolčnika) in ERCP/MRCP (prisotnost dolgih, kontinuiranih zožitev, zadebelitev stene žolčevodov > 2.5 mm) (1, 4, 8).

Glede na holangiogram ločimo štiri tipe IgG4-SC (1):

- tip 1: intrapankreatična zožitev žolčevoda brez drugih zožitev v žolčevodih (najpogostejši)
- tipa 2:
 - a) zožitve v intraheptičnih segmentih žolčevodov;
 - b) difuzne zožitve s pridruženimi intrapankreatičnimi zožitvami žolčevoda
- tipa 3: zožitve v obeh pankreatičnih žolčevodih in hilusu
- tip 4: zožitev žolčevoda v predelu hilusa (drugi najpogostejši)

Potrebna je še tkivna biopsija za pridobitev histopatološkega izvida. Ključne histopatološke najdbe, ki potrjujejo diagnozo IgG4-SC, so gost limfoplazmicitni infiltrat, storiformna fibroza, obliterativni flebitis in eozinofilna infiltracija ter prisotnost IgG4+ plazmatk v zadostnem številu (> 10 IgG4 plazmatk/HPF) (3).

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na primarni sklerozantni holangitis in holangiokarcinom. Glede na vrednost serumskega IgG4 si lahko pomagamo pri razlikovanju med IgG4-SC in holangiokarcinomom, saj višja kot je vrednost IgG4, večja je verjetnost diagnoze z IgG4-SC. Pri vrednostih serumskega IgG4, ki so štirikrat nad mejo zgornje referenčne meje (torej 560 mg/dl) je specifičnost diagnoze IgG4-SC 99 %, vendar je občutljivost le 17 %. V smeri IgG4-SC govori tudi pridružen avtoimunski pankreatitis tipa 1. Pri postavitvi pravilne diagnoze si pomagamo tudi z

izvidi slikovne diagnostike, čeprav je na podlagi ERCP/MRCP-ja težko ločiti med zožitvijo žolčevoda v hilusu tipa 3 in tipa 4 IgG4-SC od hilarnega holangiokarcinoma. V takem primeru si lahko pomagamo z intraduktalnim ultrazvokom (IDUS). Značilnosti IgG4-SC vidne z IDUS so krožne simetrične zadebelitve stene, gladki zunanji in notranji rob. Najbolj značilna najdba je prisotnost zadebelitve stene žolčevodov tudi izven stenoz, ki so v večini primerov kontinuirane od spodnjega žolčevoda vse do zgornjega dela žolčevoda (le tega se na holangiogramu ne vidi). Pri holangiokarcinomu z IDUS vidimo asimetrično zadebelitev stene, grob notranji rob ter odsotnost zadebelitev stene žolčevodov izven mest zožitev, saj tam ni tumorske infiltracije. Raziskujejo tudi povednost povišane vrednosti IgG4 v žolču, saj so v dosedanjih raziskavah opažali povišano vrednost IgG4 v žolču (> 113 mg/dl) le pri IgG4-SC in ne pri holangiokarcinomu, prav tako ne pri primarnem sklerozantnem holangitisu (5).

Temelj zdravljenja IgG4-SC so glukokortikoidi. Za indukcijo remisije se svetuje prednizolon 0,6 mg/kg/dan per os ter nato postopno zniževanje odmerka v roku dveh do treh mesecev do vzdrževalne doze 5 mg/dan, vzdrževalno terapijo naj bi se nadaljevalo še vsaj tri leta.

Kadar s citološkim izvidom krtačenja žolčevodov ali histopatološkim izvidom biopsije žolčevoda ne moremo izključiti maligne bolezni ali so v citološkem izvidu prisotne maligne celice je indicirana terapija glede na ocenjen stadij suspektne maligne bolezni.

V primeru da malignih celic ni prisotnih ter preostale preiskave, vključno z IDUS, kažejo značilnosti skladne z IgG4-SC se priporoča uvedbo terapije s sistemskimi kortikosteroidi. V kolikor terapija ni učinkovita je potrebna re-evaluacija ustreznosti postavljene diagnoze in predstavitev pacienta za operativno terapijo (5).

Prognoza bolezni je najverjetneje dobra, v večini primerov je zdravljenje s kortikosteroidi učinkovito, med zapleti se pojavlja podatek o razvoju jetrne ciroze in holangiokarcinomu, vendar so za ustrezno ovrednotenje le tega potrebne še dodatne študije. Ravno zaradi neznanega pojava morebitnih zapletov bolezni je pri bolnikih z IgG4-SC indicirano doživljenjsko spremljanje v gastroenterološki ambulanti z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami (1, 5).

ZAKLJUČEK

S prikazanim primerom bolnika smo potrdili IgG4-SC tip 4, katerega je v nekaterih primerih težko ločiti od hilarnega holangiokarcinoma. Pri bolniku smo dodatno ugotavljali kronični pankreatitis toksične etiologije, primarno in sekundarno pankreatično eksokrino insuficienco in sopojevnost celiakije. To je redka, a možna spremljajoča diagnoza ob IgG4-SC. Zaradi močnega suma na maligno bolezen je bila pri bolniku sprva izvedena operativna terapija, ki je nemalokrat nujna za dokončno postavitev diagnoze s histološko analizo kirurškega preparata. Bolnik se bo spremljal v gastroenterološki ambulanti.

Literatura

1. Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *J Chest Surg* 2019;13:300–307. <https://doi.org/10.5009/gnl18085>
2. DynaMed [Internet]; <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T921677> (2.10.2020)
3. Lóhr J-M, Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J.B., Buttgerit F., et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SCF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal* 2020, Vol. 8 (6): 637–666.
4. Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Pero-mingo JA, Villalba-Martín C. IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics*. 2015 Nov-Dec;35(7):2007–25.
5. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2018, Vol. 26 (1): 9–42.
6. Uptodate [Internet]; <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-igg4-related-disease> (20.7.2020)
7. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1675–1683.
8. Culver E, Chapman R. IgG4-related hepatobiliary disease: an overview. *Gastroenterology & Hepatology* 2016, Vol (13): 601–612.

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 ustrežna 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 objavljen 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 razmikom, 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. Pri-
spevati 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 (Backgrounds):** 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.

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

Pod izvilleček 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 izvillečka.

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 trditve 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 pancreatobiliary 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 izvillečku 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

Prispele 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.

Naslov za korespondenco:

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo

UKC Ljubljana

Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: borut.stabuc@gmail.com

Instructions for 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@gmail.com