

I. STRESZCZENIE

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest przewlekłym procesem zapalnym, powodującym postępujące i nieodwracalne włóknienie trzustki. Choroba przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, prowadząc do stopniowego upośledzenia wewnątrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki.

Przewlekłe zapalenie trzustki jest rzadko spotykaną chorobą u dzieci, chociaż w ostatnich latach zarówno w Centrum Zdrowia Dziecka, jak i w innych ośrodkach pediatrycznych obserwuje się stopniowe zwiększenie liczby chorych z PZT.

U dzieci przyczyny PZT są różnorodne, m.in. mutacje genów, wady anatomiczne przewodu trzustkowego, zaburzenia metaboliczne, choroby dróg żółciowych i nie zawsze można je uszeregować w systemach TIGAR-O, czy M-ANNHEIM- klasyfikacjach przygotowanych z myślą o pacjentach dorosłych. U dużego odsetka pacjentów nie udaje się ustalić etiologii PZT, rozpoznaje się wówczas „idiopatyczne” PZT

Zarówno w literaturze krajowej jak i zagranicznej brak jest zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci. Większość opracowań dotyczy pacjentów dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem alkoholowego PZT. Wiedza na temat postępowania z dzieckiem z PZT jest bardzo uboga, co wynika z braku dużej, jednorodnej grupy chorych dzieci.

Grupa ponad 200 dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki będąca pod opieką Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania IP-CZD jest obecnie największą jednoośrodkową grupą w Europie. Stwarza to wyjątkową szansę na prześledzenie naturalnego przebiegu choroby oraz wpływu zastosowanego leczenia na ciężkość jej przebiegu.

Cele pracy:

a) badawcze

1. Retrospektywna analiza przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci oraz ocena wpływu czynników etiologicznych na ciężkość przebiegu klinicznego choroby.
2. Retrospektywna ocena skuteczności leczenia endoskopowego i chirurgicznego PZT u dzieci.
3. Retrospektywna ocena wzajemnej korelacji wyników endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) oraz cholangiopankreatografii metodą rezonansu magnetycznego (MRCP- magnetic resonance cholangiopancreatography) u dzieci.

b) praktyczne

1. Zaproponowanie schematu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego z dziećmi z przewlekłym zapaleniem trzustki na podstawie doświadczeń własnych oraz danych literaturowych.

Pacjenci i metody:

Badaniem objęto grupę 208 dzieci z PZT hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania IP-CZD w latach 1988-2012. U dzieci tych na podstawie danych z historii choroby (wywiad chorobowy oraz rodzinny, stan odżywienia, badania biochemiczne, badania genetyczne, badania obrazowe (w tym MRCP, ECPW), leczenie endoskopowe, leczenie chirurgiczne, substytucyjna terapia enzymatyczna) został ustalony czynnik etiologiczny oraz odtworzony retrospektywnie przebieg choroby.

Ciężkość przebiegu klinicznego choroby została ustalona na podstawie analizy następujących parametrów:

- wieku chorego w momencie pojawienia się pierwszego epizodu zapalenia trzustki,
- ilości nawrotów zapalenia trzustki,
- zmian w obrazie ultrasonograficznym,
- zmian w obrazie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) ocenianych w skali Cambridge oraz ich progresji,
- zmian w obrazie cholangiopankreatografii metodą rezonansu magnetycznego (MRCP-magnetic resonance cholangiopancreatography) oraz ich progresji,
- stanu odżywienia chorych wyrażonego centylem BMI i wskaźnikiem Cole'a.
- oceny zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,
- oceny wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,
- zastosowanego sposobu leczenia – endoskopowe, ESWL, operacyjne,

Badanie ECPW było wykonane u 157 (75,5%) pacjentów, z tego u 86 (41%) co najmniej 2 razy (od 2 do 21 badań). Badanie MRCP było wykonane u 101 (48,5%) pacjentów.

Wszystkie dzieci miały wykonane badania mutacji genów związanych z przewlekłym zapaleniem trzustki *CFTR*, *PRSSI* i *SPINK1* z zastosowaniem techniki sekwencjonowania DNA.

Dobowe wydalenie tłuszczów w kale oznaczono u 147 (70,6%) naszych chorych z PZT. Ocenę stężenia elastazy-1 w kale wykonano u 33% pacjentów. Ocenę aktywności chymotrypsyny w kale wykonano u 31% pacjentów. Czynnościowe testy oddechowe z

zastosowaniem znakowanych izotopem węgla ^{13}C triglicerydów lub skrobi wykonano u 72 (35%) pacjentów.

U 129 dzieci wykonano badania w kierunku procesu autoimmunologicznego.

W zależności od czynnika etiologicznego wszystkich pacjentów podzielono na 5 grup:

1. Grupa chorych z dziedzicznym zapaleniem trzustki z potwierdzoną mutacją genu *PRSSI* i/lub wywiadem rodzinnym pozwalającym rozpoznać dziedziczne zapalenie). (n=26)
2. Grupa chorych z mutacją genów predysponujących do zapalenia trzustki (*CFTR* i/lub *SPINK1*) (n=46)
3. Grupa chorych z wadą anatomiczną przewodu trzustkowego (n=20)
4. Grupa chorych, u których stwierdzono więcej niż jedną potencjalną przyczynę PZT (poza mutacją w genie *PRSSI*): (n=24)
5. Grupa chorych z „idiopatycznym” PZT (n=92)

Poszczególne grupy chorych z PZT o różnej etiologii porównano pod względem przebiegu klinicznego choroby, starając się ustalić najczęstsze przyczyny PZT u dzieci oraz wpływ poszczególnych czynników etiologicznych na ciężkość przebiegu choroby.

Analizie poddano również skuteczność leczenia endoskopowego i chirurgicznego PZT u dzieci. Oceniono częstość zaostrzeń (liczba zaostrzeń/rok) u chorych przed leczeniem endoskopowym (protezowanie przewodu trzustkowego) oraz chirurgicznym, a także po zastosowanym leczeniu, starając się odpowiedzieć na pytanie, czy postępowanie endoskopowe lub leczenie operacyjne istotnie wpływają na zmniejszenie częstości zaostrzeń PZT.

Porównano także wyniki endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), uznawanej do niedawna za „złoty” standard w diagnostyce PZT z wynikami cholangiopankreatografii z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MRCP- magnetic resonance cholangiopancreatography). Oceniano czy wyniki MRCP u dzieci korelują z obrazem ECPW.

Analizie poddano również wyniki testów oceniających funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki (ocena dobowego wydalania tłuszczów w kale oraz czynnościowe testy oddechowe). Wyniki tych testów porównano ze sobą i przeanalizowano pod kątem wzajemnej korelacji.

Wyniki poddano analizie statystycznej. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0.05$.

Wyniki:

W latach 1988-2012 w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania IP-CZD hospitalizowano 208 dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki (113 dziewczynek i 95 chłopców w wieku 1,6-18 lat, średnia wieku: 10,8 lat).

Mutacje genów związanych z przewlekłym zapaleniem trzustki stwierdzono u 89 chorych (42,8%), w tym mutacje genu *PRSS1* u 22 chorych, genu *CFTR* u 37 chorych, genu *SPINK1* u 42 chorych. U 12 pacjentów zidentyfikowano po 2 mutacje genów predysponujących do PZT.

U 42 chorych (20,2%) prawdopodobną przyczyną PZT była wada anatomiczna przewodu trzustkowego.

U 30 dzieci (14,4%) stwierdzono choroby dróg żółciowych.

U 25 pacjentów (12%) wykazano zaburzenia gospodarki lipidowej.

U 129 chorych (62%) wykonano badania w kierunku procesu autoimmunologicznego, stwierdzając obecność przeciwciał przeciwtkankowych sugerujących autoimmunologiczne tło zapalenia trzustki u 75 pacjentów (58%). Istotne klinicznie podwyższenie stężenia IgG4 obserwowano u 24 z 68 (35,3%) dzieci u których oznaczono poziom IgG4.

U 45 pacjentów (21,6%) udało się zidentyfikować więcej niż jedną potencjalną przyczynę PZT.

U 55 pacjentów (26,4%) nie udało się jak do tej pory ustalić czynnika etiologicznego.

Średni okres obserwacji w CZD dla całej grupy chorych wyniósł 5 lat.

Badanie ECPW wykonano u 157 pacjentów (75,5%), z tego u 86 dzieci (55,5%) co najmniej 2 razy (od 2 do 21 badań). W sumie u wszystkich pacjentów wykonano 481 badań ECPW.

475 badań ECPW (98,7%) zakończyło się powodzeniem. Zaobserwowano 9 (1,9%) powikłań po ECPW. Średnie nasilenie zmian zapalnych w ECPW oceniane w skali Cambridge wyniosło dla całej grupy 1,68 stopnia.

Badanie MRCP wykonano u 101 dzieci (48,5%). Cechy PZT stwierdzono u 56 (55,4%) chorych. U 67 dzieci z PZT wykonano zarówno badanie ECPW, jak i MRCP. Zgodność wyników obu badań uzyskano u 57 pacjentów (85% przypadków).

Czułość badania MRCP w grupie naszych chorych wyniosła 83%, a swoistość 85%.

U 72 dzieci (34,6%) wykonano 223 zabiegi protezowania przewodów trzustkowych. Średnia częstość zaostrzeń przed pierwszym zabiegiem protezowania wynosiła 1,75 zapalenia/rok. Po zakończeniu leczenia średnia częstość zaostrzeń uległa znamiennej statystycznie zmniejszeniu wynosząc 0,23 zapalenia/rok ($p<0,05$).

32 dzieci było operowanych (15,3%). W trakcie leczenia chirurgicznego nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie powikłań. Średnia częstość zaostrzeń przed leczeniem chirurgicznym wynosiła 1,4 zapalenia/rok. Po zakończeniu leczenia średnia częstość zaostrzeń uległa znamiennej statystycznemu zmniejszeniu wynosząc 0,15 zapalenia/rok ($p<0,05$).

Niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki za pomocą testów czynnościowych wykazano u 37 (17,8%) dzieci z PZT.

U 15 dzieci z PZT (7,2%) rozpoznano cukrzycę.

U 52 dzieci z PZT (25%) stwierdzono cechy niedożywienia.

U 54 pacjentów wykonano zarówno ocenę dobowego wydalania tłuszczów w kale, jak i test oddechowy ze znakowanymi izotopem ^{13}C substratami. W 47 (87%) przypadkach wyniki czynnościowych testów oddechowych korelowały z wynikami oceny dobowego wydalania tłuszczów w kale. Tylko w 13% badaniach (7 pacjentów) uzyskano rozbieżne rezultaty testów.

PZT najwcześniej rozwinęło się w grupie chorych z wrodzonym zapaleniem trzustki (grupa 1) oraz u dzieci z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego (grupa 3). Najpóźniej choroba ujawniła się w grupie pacjentów z idiopatycznym PZT (grupa 5). Nie stwierdzono jednak znamiennej statystycznie różnicy w wieku rozpoczęcia choroby między poszczególnymi grupami pacjentów (NS).

Wykazano istotną statystycznie różnicę w nasileniu zmian zapalnych, ocenianych w skali Cambridge, między poszczególnymi grupami pacjentów $p=0,0003$. Najbardziej nasilone zmiany zapalne oceniane w ECPW przy użyciu skali Cambridge obecne były w grupie chorych z wrodzonym zapaleniem trzustki ($2,35^\circ$ w skali Cambridge) (grupa 1), w grupie pacjentów z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego ($2,05^\circ$ w skali Cambridge) (grupa 3) oraz w grupie chorych ze współistnieniem 2 lub więcej czynników etiologicznych

PZT (grupa 4) ($2,04^{\circ}$ w skali Cambridge). Najmniej nasilone zmiany zapalne w przebiegu PZT ($1,4^{\circ}$ w skali Cambridge) obecne były u dzieci z idiopatycznym PZT (grupa 5).

Wykazano również istotną statystycznie różnicę w liczbie wykonanych ECPW pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów $p<0,0005$. Najczęściej badania ECPW były wykonywane w grupie chorych z wrodzonym zapaleniem trzustki (grupa 1) oraz w grupach pacjentów z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego (grupa 3) i ze współistnieniem 2 lub większą liczbą czynników etiologicznych PZT (grupa 4).

Zwapnienia w miększu trzustki występowały również u znamienne statystycznie większego odsetka chorych z wrodzonym PZT (54%; grupa 1; $p<0,05$) oraz u pacjentów z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego (60%; grupa 3; $p<0,05$).

Zarówno w grupie z wrodzonym PZT (grupa 1) jak i w grupie z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego (grupa 3) istotnie statystycznie większy odsetek chorych wymagał protezowania przewodów trzustkowych (odpowiednio 61,5% i 65%) ($p<0,05$).

Zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL) był wykonywany znamienne statystycznie częściej u dzieci z wrodzonym PZT (19,2%; grupa 1, $p<0,05$) w porównaniu z grupami chorych o innej etiologii PZT.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w ilości zaostreżeń, w BMI, wskaźniku Cole'a, w częstości występowania niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, cukrzycy, niedożywienia, częstości nawrotów zabiegów operacyjnych między poszczególnymi grupami pacjentów (NS).

Wnioski:

1. Do najczęstszych przyczyn PZT u dzieci należą mutacje genetyczne, wady anatomiczne przewodu trzustkowego, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz choroby dróg żółciowych.
2. Dzieci z wrodzonym zapaleniem trzustki oraz pacjenci z PZT związanym z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego mają cięższy przebieg choroby w porównaniu do pozostałych grup chorych z PZT o innej etiologii, mimo podobnego wieku ujawnienia się choroby.

3. Mutacje genów *SPINK1* i *CFTR* są czynnikami predysponującymi do zapalenia, towarzyszącymi chorobie, nie wpływającymi bezpośrednio na ciężkość przebiegu PZT u dzieci
4. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki jest rzadką przyczyną PZT u dzieci, a często obserwowana u dzieci obecność biochemicznych wykładników procesu autoimmunologicznego jest związana z przewlekłym procesem zapalnym, a nie z pierwotną przyczyną zapalenia.
5. U ponad 20% dzieci z PZT można stwierdzić współwystępowanie kilku potencjalnych przyczyn PZT. Zdiagnozowanie jednej z przyczyn PZT u dzieci nie zwalnia z poszukiwania innego potencjalnego czynnika etiologicznego, nawet jeżeli będzie to mutacja genu *PRSSI*, bądź wada anatomiczna przewodu trzustkowego.
6. Badanie MRCP jest przydatnym badaniem w diagnostyce PZT, o dużym odsetku trafnych rozpoznań i ze względu na swoje duże bezpieczeństwo przy wysokiej czułości i swoistości powinno być badaniem z wyboru w diagnostyce obrazowej PZT u dzieci.
7. Badanie ECPW u dzieci jest badaniem bezpiecznym, z wysokim procentem skuteczności terapeutycznej i niewielkim odsetkiem powikłań. Powinno być jednak obecnie wykonywane tylko we wskazaniach „lecniczych” i tylko przez doświadczonego endoskopistę.
8. Protezowanie przewodów trzustkowych podczas badania ECPW jest skuteczną i bezpieczną metodą w zapobieganiu kolejnym zaostrzeniom PZT u dzieci. Terapię tę należy rozważyć szczególnie u chorych z rodzinnym PZT i z wadami anatomicznymi przewodu trzustkowego.
9. Leczenie operacyjne PZT u dzieci zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i jest obarczone niewielką ilością powikłań. Leczenie operacyjne powinno się brać pod uwagę przy nieskuteczności leczenia zachowawczego.
10. Test oddechowy ze znakowanymi izotopem ^{13}C triglicerydami jest przydatną i wiarygodną metodą w diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki i ze względu na łatwość wykonania powinien powoli zastępować ocenę dobowego wydalania tłuszczów w kale.