

Hereditárna pankreatitída u 17-ročného pacienta

MUDr. Iveta Čierna, PhD.¹, MUDr. Vladimír Cingel²

¹ 2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

² Klinika detskej chirurgie LF UK a DFNSP, Bratislava

Hereditárna pankreatitída (HP) je geneticky podmienené ochorenie, ktoré vedie v mladom veku k vzniku opakovaných aták akútnej pankreatitídy s progresiou do ireverzibilného poškodenia pankreasu. Prvé príznaky sa objavujú typicky v prvých dvoch dekádach veku života. Štúdie u pacientov s idiopatickou chronickou pankreatitídou viedli k objaveniu troch génov: PRSS1 (cationic trypsinogen gene), SPINK1 (serin protease inhibitor, Kazal type 1) a CFTR génu (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ich mutácie predisponujú k vzniku chronickej pankreatitídy. Autori popisujú prípad pacienta s chronickou pankreatitídou a rozvojom pankreatického ascitu, u ktorého bola potvrdená hereditárna pankreatitída s prítomnosťou mutácie R122H v PRSS1 géne.

Kľúčové slová: hereditárna pankreatitída, chronická pankreatitída, PRSS1, SPINK1, CFTR, génové mutácie.

Pediatr. prax, 2011, 12 (3): 121–122

Kazuistika

17-ročný chlapec bol hospitalizovaný v mieste bydliska za účelom plánovaného operačného zákroku – herniotómie. Počas operačného zákroku bolo prekvapením zistenie prítomnosti hemoperitonea s obsahom voľnej tekutiny v dutine brušnej. Po doplnení anamnézy sa zistilo, že mal dva mesiace pred plánovanou herniotómiou nezávažný úraz brucha – úder loptou pri futbale do brucha. Zobrazovacie vyšetrenia ultrasonografia a CT vyšetrenie potvrdili nález hypodenzného ložiska v hlave pankreasu a za účelom diferenciálno-diagnostického doriešenia pre možný tumor hlavy pankreasu bol pacient preložený na Kliniku detskej chirurgie LF UK a DFNSP v Bratislave.

Popisované ložisko bolo identifikované ako cysta, bola potvrdená dilatácia ductus pancreaticus a chronické zmeny parenchýmu pankreasu. Pre recidívy pravostranného fluidothoraxu pacient vyžadoval opakovane aj hrudnú drenáž. Punkcia kostnej drene a PET vyšetrenie definitívne vylúčili malignitu a bol potvrdený zápalový pôvod ložiska. Stav bol uzavretý ako postraumatická pankreatitída s vývojom pseudocysty a následnými chronickými zmenami na pankrease. Po zlepšení klinického stavu bol pacient prepustený do domácej a ambulantnej starostlivosti v mieste bydliska.

5 mesiacov po prepustení sa u pacienta náhle zväčšilo brucho – potvrdil sa ascites, pretrvávala chronická pankreatitída, nezmenené ložisko v hlave pankreasu a obliterácia v. lienalis. Pacient bol preložený na ďalšie riešenie na 2. detskú kliniku LF UK a DFNSP v Bratislave.

Pri prijatí nemal chlapec žiadne ťažkosti, bolesti brucha nemal. V klinickom obraze dominovala distenzia brucha s pozitívnym undulačným fenoménom. Brucho bolo palpačne nebolestivé, ťažšie priehmatné pre veľký obsah ascitovej tekutiny, boli prítomné rozšírené povrchové vény v epigastriu a prítomné ojedinelé pavúčikové névy. V laboratórnych parametroch boli zvýšené zápalové markery (FW: 87/114, CRP: 40 mg/l), anémia (Hb: 95 g/l), hy-

poproteinémia (celkové bielkoviny: 50,2 g/l, albumín: 23,4 g/l) a elevácia amyláz (P-AMS: 7,94 ukat/l, lipáza: 6,29 ukat/l). Aktivita transamináz a hemokoagulačné parametre boli vo fyziologickom rozmedzí. Ultrasonografické možnosti posúdenia jednotlivých orgánov boli obmedzené pre veľký obsah ascitovej tekutiny, trombóza v. portae bola vylúčená.

U pacienta sme indikovali drenáž ascitu. Počas drenáže otekala sangvinolentná ascitová tekutina, ktorej analýza potvrdila, že sa jedná o pankreatický ascites s vyšším obsahom bielkovín a pankreatických enzýmov (amyláza: 100,12 ukat/l, lipáza: 1025,53 ukat/l). Pre progresiu ascitu napriek drenáži sme u pacienta indikovali chirurgické riešenie. U pacienta bola vykonaná laparotómia, revízia, adheziolýza, pankreatiko-jejuno omega anastomóza a jejuno-jejuno side to side anastomóza. Postupne po operačnom zákroku bol pacient bez ťažkostí, stravu toleroval, začal priberať na hmotnosti a bol prepustený do domácej starostlivosti.

Počas hospitalizácie na 2. detskej klinike sme u pacienta vzhľadom na ťažký a netypický priebeh pankreatitídy a pozitívnu rodinnú anamnézu (otec mal závažný atak akútnej pankreatitídy vo veku 18 rokov) doplnili genetické vyšetrenie, ktoré nám potvrdilo nález hereditárnej pankreatitídy s prítomnosťou mutácie R122H v PRSS1 géne. Vyšetrenie bolo realizované v Ústave biológie a lekárskej genetiky UK, Motol, Praha.

Diskusia

Hereditárna pankreatitída je autozómovo dominantné dedičné ochorenie s neúplnou penetráciou a variabilnou expresivitou. Charakteristické sú opakované bolestivé ataky pankreatitídy objavujúce sa už v detskom veku. V dospelosti niektoré formy geneticky podmienených chronických zápalov pankreasu majú vyššiu tendenciu k vývoju karcinómu pankreasu. V súčasnosti sú jednoznačne definované genetické aberácie pre 1) *kationický trypsinogén označený ako proteáza serín 1*

(PRSS1), s dokázanými mutáciami označenými ako R122H, N29I alebo A16V, 2) *serín proteázový inhibítor Kazal typ 1 (SPINK1)* s najčastejšou mutáciou N34S, 3) *CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance inhibitor)*. Podkladom pre rozvoj chronickej pankreatitídy v prípade geneticky podmienených foriem je predčasná aktivácia trypsinogénu na aktívny trypsin, čo vedie k autodigestcii pankreasu. V prípade mutácie v CFTR géne (známy etiologický faktor cystickej fibrózy) je iný mechanizmus indukcie pankreatitídy. Etiopatogeneticky sa uplatní v súčinnosti s pôsobením ďalších vonkajších faktorov vedúcich k väzbovej prestavbe žľazy (1).

Väčšina digestívnych enzýmov pankreasu je syntetizovaná a secerovaná vo forme neaktívnych proenzýmov a zymogénov, ktoré sa aktivujú po kontakte s enteropetidázami v duodéne. Aby nenastala predčasná aktivácia trypsinogénu na trypsin a nedošlo tak k uplatneniu tráviacich schopností trypsinu intrapankreaticky, uplatňujú sa viaceré mechanizmy, ktoré zabráňujú nekontrolovanej aktivácii digestívnej enzýmovej kaskády a tým bránia k samonatraveniu pankreasu. Patria k nim: a) syntéza tráviacich enzýmov vo forme inaktívnych proenzýmov (zymogénov), syntéza stabilného trypsinogénu, ktorý nepodlieha predčasnej aktivácii, b) oddelenie proenzýmov od ostatných bunkových štruktúr v zymogénnych granulách, aby nenastal kontakt s lyzozomálnymi hydrolázami (katepsín B), c) syntéza pankreatického inhibítora serínu SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal typ 1), ktorý je schopný inaktivovať aktivitu trypsinu v pankrease, d) ak napriek predchádzajúcim mechanizmom zlyhá inhibícia intrapankreatického trypsinu, uplatnia sa trypsinu podobné enzýmy (meotrypsín), ktoré hydrolyzujú a inaktivujú trypsin, aby nenastala autodigestcia (2, 3, 4).

V prípade zlyhania obranných mechanizmov, porušenia rovnováhy voči inhibičným faktorom, nastáva proces natravenia žľazy vlastnými pankreatickými enzýmami. Trypsín sa aktivuje intrapankreaticky, následne aktivuje proteázu, chymotrypsinogén

a fosfolipázu. Taktiež sú aktivované leukocytné proteázy, zložky komplementu a kalikreín-kinínový systém. Počiatočné patofyziologické zmeny a poškodenie tkaniva sú spôsobené aktivovanými pankreatickými enzýmami. Tie spustia ďalšiu kaskádu reakcií akútneho zápalového zmien so stimuláciou makrofágov, fibroblastov a endotelálnych buniek. Opakované ataky akútnej pankreatitídy a opakovane prebiehajúca autodigestia pankreasu vedie k jeho poškodeniu a nekrozám s aktiváciou zápalových faktorov. Ich účinkom nastáva morfológická a funkčná zmena hviezdovitých buniek pankreasu, ktorá vedie k nerovnováhe medzi tvorbou a degradáciou extracelulárneho matrix v prospech hromadenia, čo vedie k fibrotickým zmenám.

V prípade HP podmienenej mutáciou v PRSS1 a SPINK1 nastáva intrapancreatická aktivácia trypsinu s následnou autodigestiou. V prípade mutácie v CFTR géne je patologické vylučovanie pankreatických enzýmov pre obštrukciu duktov s následnou intrapancreatickou aktiváciou enzýmov (3, 4, 5).

U nášho pacienta sme potvrdili mutáciu R122H v PRSS1 géne. Gén pre kationický trypsinogén (PRSS1) je lokalizovaný na dlhom ramienku 7. chromozómu (7q35). V prípade mutácie génu je jeho produktom kationický trypsinogén s abnormálnou funkciou, ktorý sa rýchlejšie aktivuje, čo vedie k nekontrolovanej autodigestii pankreasu. Zaujímavou skutočnosťou je, že veľká časť pacientov nemá príznaky akútnej pankreatitídy, ale často až príznaky chronického poškodenia žľazy. Mutácia R122H je najčastejšia a pre pacientov predstavuje zvýšené riziko rozvoja karcinómu pankreasu.

Manifestácia HP sa najčastejšie objavuje do 15. roku života a nie je zriedkavá ani u detí mladších ako 5 rokov. Príznakom môžu byť rekurentné bolesti brucha, ťažké opakované ataky akútnej

pankreatitídy, prípadne náhodné zistenie už chronických zmien. Spúšťačom pre atak pankreatitídy môžu byť exogénne aj endogénne faktory. Pacienti obyčajne udávajú pred atakom pankreatitídy vírusovú infekciu, prípadne užívanie liekov (salicyláty), popísaná je aj súvislosť nezávažnej abdominálnej traumy s následným rozvojom pankreatitídy tak, ako to bolo aj u nášho pacienta.

Howes a kol. popísali kohortu 418 pacientov s počínajúcimi symptómami pankreatitídy v mladom veku s mediánom začiatku príznakov v 12. rokoch života. Z nich sa u 70 % pacientov rozvinuli chronické zmeny po 20. roku života. Pacienti s mutáciou R122H mali príznaky o 10 rokov skôr v porovnaní s jedincami s mutáciou N29I alebo tými, ktorí nemali mutáciu v PRSS1 géne (6). Tieto poznatky podporujú aj ďalší autori, ktorí popisujú signifikantne včasný nástup príznakov choroby u pacientov s mutáciou R122H. Taktiež chirurgickú intervenciu pre patologické zmeny na pankrease vyžadujú častejšie pacienti s mutáciou R122H. Obidve mutácie však postupne vedú k deštrukcii pankreatického parenchýmu, k vývoju tak exokrinatej ako aj endokrinatej insuficiencie s inzulín dependentným diabetes mellitus (7, 8, 9).

Joergensen a kolektív zisťovali etiológiu chronickej pankreatitídy u mladých jedincov. U 580 pacientov s chronickou pankreatitídou sa zistila genetická príčina až u 54,9 % pacientov s tzv. idiopatickou pankreatitídou. Z celkového počtu pacientov to bolo len 1,9 % (10).

Záver

HP je zriedkavou príčinou pankreatitídy. Klinické príznaky, diagnostické postupy, rádiologické a histopatologické zmeny pri HP sa ničím nelíšia od ostatných pankreatitíd. V prípade opakovaných atak pankreatitíd a už zistených chronic-

kých zmien u mladých jedincov je potrebné v rámci diferenciálnej diagnostiky realizovať aj genetické vyšetrenie. Ak sa potvrdí genetická predispozícia, je vhodné vyšetriť aj ostatných členov rodiny. V prípade zistenia genetickej mutácie, ktorá sa spája s vysokým rizikom karcinómu pankreasu, je potrebné vykonávať u pacientov pravidelné preventívne vyšetrenia.

Literatúra

1. Keim V. Role of genetic disorder in acute recurrent pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2008; 23(Suppl 1): S63–68.
2. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* 2003; 52: 31–41.
3. Čierna I. Hereditárna pankreatitída. *Gastroenterol. Prax* 2009; 8: 94–98.
4. Kim CD. Pancreatitis-etiology and pathogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 321–32.
5. Tzetzis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, et al. Contribution the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin. Genet.* 2007; 71: 451–7.
6. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. hepatol* 2004; 2: 252–261.
7. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in cationic trypsinogen gene. *Am. J. Med.* 2001; 111: 622–626.
8. Truninger K, Kock J, Wirth HP, Muellhaupt B, et al. Trypsinogen gene mutations in patients with chronic recurrent acute pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22: 18–23.
9. Howes N, Greenhalf W, Stocken DD, Neoptolemos JP. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. *Clin. Lab. Med.* 2005; 25: 39–59.
10. Joergensen M, Brusgaard K, Cruger DG. Incidence, prevalence, etiology and prognosis of first time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2988–2998.

MUDr. Iveta Čierna, PhD.

2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
iicierna@gmail.com

PRIHLÁŠKA NA KONGRES

MEDICÍNA PRE PRAX – KONGRES LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU 9. – 10. 9. 2011, CITY HOTEL BRATISLAVA

PRIEZVISKO, MENO, TITUL (čitateľne): _____

ADRESA PRACOVISKA: _____

ADRESA PRE FAKTURÁCIU: _____

TEL., FAX: _____ **E-MAIL:** _____

IČO: _____ **DIČ:** _____ **REG. Č. SLOVENSKEJ LEKÁRSKEJ KOMORY:** _____

KONGRESOVÝ POPLATOK (zaškrtnite vhodnú kolónku):

- ☐ lekár – **20 €**, na mieste – **25 €**
☐ lekár-predplatiteľ časopisu *Via Practica*, sestra, študent – **15 €**, na mieste – **20 €**

ZÁVÄZNÁ OBJEDNÁVKA UBYTOVANIA V CITY HOTEL BRATISLAVA

(ubytovanie si hradí sám účastník na recepcii hotela):

- ☐ jednolôžková izba – **69 €** ☐ dvojlôžková izba – **80 €**

MÁM ZÁJEM O UBYTOVANIE: ☐ z 8. na 9. 9. 2011 ☐ z 9. na 10. 9. 2011

CHCEM BYŤ UBYTOVANÝ(Á) S: _____

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

TÝMTO DÁVAM SÚHLAS spoločnosti SOLEN, s.r.o., na spracovanie mojich osobných údajov, uvedených v tomto dokumente na účel spracovania prihlášok a rozosielanie informačných e-mailov v zmysle zák. č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov. Tento súhlas je možné kedykoľvek odvolať písomnou formou.

Vyplnenú prihlášku pošlite na adresu organizačného sekretariátu. Na základe prihlášky Vám zašleme zálohovú faktúru.

Telefonické prihlásenie na podujatie nie je možné.

PODPIS: