

PANKREATITIDY V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Pankreatitida je onemocnění, které v mnoha případech ohrožuje život. Je podán přehled současných přístupů k diagnostice, prognóze a léčbě pankreatitidy.

Klíčová slova: pankreatitis, akutní bolesti břicha, chronické bolesti břicha, neprospívání.

PANCREATITIS IN CHILDHOOD

Pancreatitis is in many cases life-threatening disease. This article reviews diagnostic, prognostic and therapeutic attitudes.

Key words: pancreatitis, acute abdominal pain, chronic abdominal pain, failure to thrive.

Definice

1. Akutní pankreatitida:

- Akutní zánět exokrinního pankreatu (lehká forma – edematózní, těžší forma – nekrotizující pankreatitida).
- Většinou velké bolesti v nadbřišku, tíže klinického stavu a morfologické alterace nemusí vždy korelovat.
- Zvýšení lipáz a amyláz.
- Většinou reparační nebo ústup s následky, akutní pankreatitida může recidivovat.

2. Chronická pankreatitida:

- Chronický zánět exokrinního pankreatu s fibrózou a destrukcí parenchymu, často s komplikovaným průběhem.
- Většinou recidivující nebo perzistující bolesti v nadbřišku.
- Není reparační, většinou progredující funkční postižení, pokles funkčnosti nemusí být patrný klinicky.

Embryologický vývoj pankreatu (12)

Pankreas se vyvíjí z ventrálního a dorzálního pupenu entodermy embryonálního duodena. V důsledku rotace duodena se ventrální základ dostává vpravo. V 7. týdnu oba základy splývají, z ventrální části vzniká dolní část hlavy, ostatní části vznikají z většího dorzálního základu (zbylá část hlavy, korpus, kauda). Po splnutí se spojují i jejich vývody tak, že vývod ventrální části vrostle ze spodní strany do vývodu dorzálního pankreatu, distálně od jeho vyústění přejímá funkci ductus pancreaticus. Proximální úsek obliteruje a zaniká. Ductus pancreaticus vyúsťuje do duodena obvykle společně s ductus choledochus jako papila major. Pokud nedojde k obliteraci proximálního úseku dorzálního pankreatu, může perzistovat jako akcesorní vývod ústící do duodena jako papila minor. V důsledku poruch vývoje pankreatu ale i žlučových cest (cysta, choledochokéla) mohou nastat situace obstrukčního charakteru, které disponují pro vznik pankreatitidy – pancreas divisum, anulární pankreas, abnormální inzerce ductu, anomálie junkce žlučových a pankreatických cest, anomálie vyústění (stenóza Vaterské papily, periampulární divertikl).

Etiologie pankreatitidy

- virové infekce (příušnice, zarděnky, influenza, adenoviry, coxsackie, hepatitis A, B, EBV, *Mycoplasma pneumoniae*)
- sepsa
- šok
- trauma (vč. týrání)
- léky (azathioprin, estrogeny, furosemid, chlorthalidon, kortikosteroidy, kyselina etakrynová, kyselina valproová, phenformin, procainamid, sulfonamidy, tetracyklin, thiazidy)

- toxické vlivy (alkohol, organofosfáty, karbamáty, boráty, štípnutí žlutým škorpiózem)
- systémové choroby (hemolyticko-uremický syndrom, systémový lupus erythematosus, Reyeův syndrom, cystická fibróza, periarteritis nodosa, m. Kawasaki, purpura Henoch-Schönlein, m. Crohn, sarkoidosis)
- metabolické choroby (hyperlipidemie, organické acidurie, hyperkalcémie, deficit α -1-antitrypsinu, diabetes)
- gastrointestinální choroby (penetrující ulcer, duplikatury, duodenální obstrukce)
- nutriční problémy (malnutrice, bulimie, rychlá realimentace)
- juvenilní tropická pankreatitida (malnutrice, konzumace kořenů cassavy obsahující glykosidy, které poškozují pankreas)
- onemocnění a anomálie žlučových a pankreatických cest (cysta choledochu, anomálie žlučových cest, pancreas divisum, lithiáza, parazitózy)
- genetické dispozice (hereditární pankreatitida s tvorbou kalcifikací, je způsobena mutací kationického trypsinového genu 7q35 – tyto pacienti se prezentují pankreatitidou a rozvojem pankreatické insuficience, často je rozvoj pankreatické pseudocysty, je vyšší riziko rozvoje karcinomu pankreatu, mutace R117H na exonu 3 je charakteristická pro časnější rozvoj, zatímco mutace N211 na exonu 2 je charakteristická pro rozvoj v adolescenci a dospělém věku – autozomálně dominantní s různou penetrancí)
- pooperační stavy (chirurgické výkony v dutině břišní)
- transplantace (renální, odhojení štěpu)
- endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP).

V italské multicentrické studii zahrnující 50 dětí s akutní pankreatitidou ve věku 2–17 let (medián 10,5 roku) je udávána jako příčina nejčastěji biliární problém (20%), virová infekce (12%), trauma (10%), abnormity pankreatického ductu (8%), familiární pankreatitida (6%), jiné zjištěné příčiny v 10% a nejasná etiologie u 17 pacientů (34%) (9). Příčinou kojeneckých pankreatitid bývá multisystémové onemocnění, idiopatická pankreatitida se prakticky nevyskytuje u batolat, vzácně v předškolním věku (8).

Patofyziologie pankreatitidy

Uvolnění pankreatických enzymů vede k rozvoji lokálních i celkových komplikací, jak je patrné ve schématu 1. Uvažuje se o intrapancreatické aktivaci trypsinu ale i jiných mechanismech

(celulární poškození mastnými kyselinami, lysolecitinem, volnými radikály). Systémové komplikace jsou důsledkem nerovnováhy mezi aktivovanými proteázami a jejich inhibitory.

Klinika akutní pankreatitidy (6, 7)

- bolest (obvykle náhle vzniklá, ostrá, obvykle s propagací do zad, jídlo zhoršuje obtíže, bolest mnohdy nutí zaujmout úlevové pozice, nejčastěji genupektorální)
- nauzea/zvracení
- tachykardie
- horečka ($< 38,5^{\circ}\text{C}$, pokud nejsou septické komplikace)
- palpační citlivost v nadbřišku.

Známky těžšího průběhu

- hypotenze/šok
- oligurie/anurie
- dyspnoe
- poruchy koagulace
- koma
- diskolorace břicha (hnědo-zelená barva) – šíření retroperitoneální infiltrace
- těžké zvracení – duodenální komprese, ileus
- ikterus – komprese biliárních cest
- sepse – infekce nekrotů, absces
- zvětšování břicha – ascites, ileus
- pokles hemoglobinu, šok – gastrointestinální krvácení, intraabdominální krvácení.

Klinika chronické pankreatitidy

- bolest (nemusí být přítomna a nemá vždy charakter obvyklý pro pankreatitidu)
- známky malabsorpce (průjem, steatorea, distenze, flatulence, porucha růstu, váhové neprospívání)
- žloutenka (stenóza žlučových cest – velmi zřídka)
- diabetes mellitus (zřídka).

Laboratoř

- základní laboratorní testy: lipáza a amyláza
 - známky komplikací a prognózy, sledování průběhu: leukocyty, hemoglobin/hematokrit, CRP, K, Na, Ca, parametry cholestázy: ALP, GMT, bilirubin), renální funkce: kreatinin, urea, hemokoagulační parametry: trombocyty, INR(Quick), PTT, fibrinogen, glykémie, acidobazická rovnováha, ALT, AST, LD, CK, albumin, CB
 - Funkční vyšetření zevně sekretorického pankreatu
1. analýza stolice na přítomnost tuků – posuzování váhy stolice, problematická senzitivita, nutnost vícedenního sběru stolice
 2. nepřímé neinvazivní testy: stanovení enzymů v séru (trypsinogen) nebo ve stolici (chymotrypsin, elastáza), nejvíce ceněno stanovení elastázy ve stolici, ale je známkou pankreatické insuficience, nemusí se vyjadřovat ke

Tabulka 1. Hlavní příčiny elevace amyláz a lipáz (+ = zvýšení hodnot):

	S-AMS	U-AMS	S-lipáza
pankreatitis	+	+	+
parotitis	+	+	normální
intestinální poranění	+	+	+
ovariální/tubární léze	+	+	normální
renální selhání	+	normální	+
makroamylazemie	+	normální	normální

snížení funkce, stanovování pankreatických enzymů v moči nebo séru po podání testačního pokrmu – stanovuje těžší postižení pankreatické sekrece

3. přímé testy po stimulaci cholecystokininem (pankreozyminem) při duodenální intubaci a odsávání sekretu – velmi senzitivní a specifické (tabulka 1).

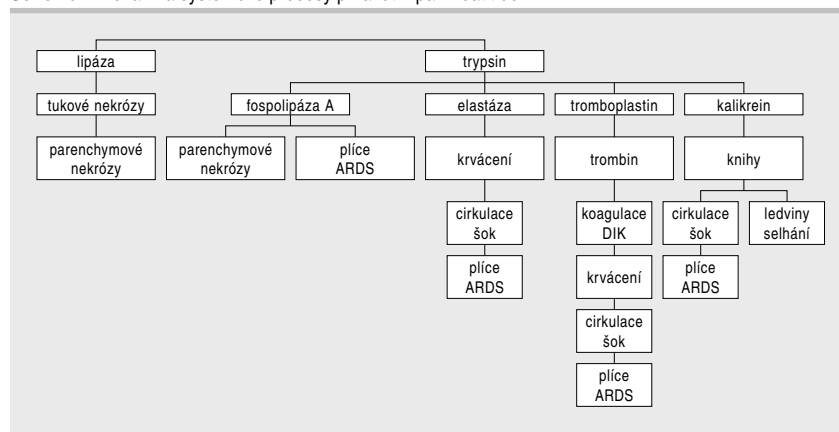
Prognostické parametry

- Skórovací systémy: Pro děti na rozdíl od dospělých (Ransonova kritéria, Glasgowská škála, APACHE) neexistuje všeobecně uznávaný systém. Poslední publikace uvádí systém pro děti korelovaný vůči výše uvedeným kritériím dospělých, který má dobrou senzitivitu a specifitu. Zahrnuje tato negativní prediktivní kritéria při přijetí: věk < 7 let, váha < 23 kg, leukocyty $> 18,5$, LD $> 2,00$, změny během 48 hodin: Ca $< 8,3$ mg/dl, albumin < 26 g/l, sekvestrace tekutiny > 75 ml/kg/48 hod., dusík močovinový > 5 mg/dl. Při přítomnosti tří kritérií a více je doporučováno přijetí na jednotku intenzivní péče s invazivním monitorováním, permanentní močovou cívku a pulzním oxymetrem, děti se skóre 1–2 by měly být monitorovány neinvazivně se zhodnocením klinického stavu každé dvě hodiny a laboratorní kontrolou každých šest hodin, při dosažení tří bodů v průběhu monitorace je indikováno invazivní monitorování. Pokud je skóre 2 a méně po 48 hodinách, je možno přeložit dítě na standardní lůžko (4).
- Sérové markery nekrotózy (vzestup CRP).
- CT zobrazení s kontrastem jako způsob diferenciacie edematózní a nekrotizující formy pankreatitidy.

Zobrazovací metody

- Nativní rtg: v případech těžší pankreatitidy může zobrazit známky ileu, nález kalcifikací ukazuje na chronický proces.

Schéma 1. Lokální a systémové procesy při akutní pankreatitidě



- Ultrasonografie (11): základní vyšetření, event. i u lůžka, může objasnit etiologii pankreatitidy v případě nálezu lithiázy ve žlučových cestách. Při dobré zobrazitelnosti je vhodná k monitoraci průběhu. Nevýhodou může být interference s plyny ve střevě a tím nemožnost zobrazit pankreas. Akutní pankreatitida je sonograficky charakterizována zvětšením pankreatu s generalizovanou nebo lokalizovanou hypoechogenitou. Pankreatický duktus bývá dilatován (nad 2 mm), peripankreatický může být pozorována tekutina. V dalším průběhu lze pozorovat rozvoj ascitu a pseudocysty. Chronické zánětlivé změny mohou mít různou podobu, zmenšení, zvětšení, změny tvaru, podobně může variovat textura – při vazivové produkci ve smyslu zvýšení echogenity, bývá nehomogenita. Cenné je porovnání s předchozími nálezy. U cystické fybrózy se objevují sonografické změny na pankreatu obvykle až od 5.–8. roku. Normy velikosti pankreatu jsou uvedeny v tabulce 2.
- Počítačová tomografie (CT): Je indikováno při suspekci na nekrotizující pankreatitidu a při nejasném zhoršení stavu, event. při aspirační punkci. Nemá nevýhody ultrasonografie – interference s plyny, ale nelze ji provádět u lůžka pacienta. Má být prováděna s podáním kontrastu. Při zobrazování chronické pankreatitidy přináší podobné informace jako ultrasonografie.
- Magnetická rezonance (MR): Magnetická rezonance je přínosem především při zobrazení pankreatických a žlučových cest (MRCP) a není-li plánován terapeutický zákrok, může nahradit endoskopickou retrogradní cholangiopankreatografii (ERCP) a demonstrovat obstrukci nebo rupturu a celkové změny vývodů při chronických změnách, zde je však stále preferován endoskopický výkon (10).
- ERCP: V průběhu akutní pankreatitidy je indikována urgentně k extrakci lithiázy eventuálně s endoskopickou papilotomií Vaterské papily k odstranění obstrukce. Jinak se indikuje u akutní pankreatitidy nejasné etiologie po zvládnutí akutního stavu k zjištění jiné etiologie a posouzení stavu pankreatických a žlučových cest (dosud nepoznaná lithiáza, stenózy, abnormity, cysty, chronické změny charakterizované nepravidelností náplně a průběhu duktů). ERCP je považováno za nejspecifičtější pro diagnostiku chronické pankreatitidy.

Terapie

Cílem terapie akutní pankreatitidy je eliminace bolesti a eliminace komplikací. Neexistuje žádná specifická terapie akutní pankreatitidy (3).

- Léčba bolesti (prokain hydrochlorid, centrálně působící analgetika nezvyšující tonus m. sfínter Oddi – smíšení agonisté-antagonisté opioidních receptorů – Fortral, epi-

Tabulka 2. Rozměry pankreatu ve vztahu k věku – ultrasonografické měření (2)

věk (roky)	hlava (cm)	tělo (cm)	ocas (cm)
0–6	1,0–1,9	0,4–1,0	0,8–1,6
7–12	1,7–2,0	0,6–1,0	1,3–1,6
13–18	1,8–2,2	0,7–1,0	1,3–1,8
celkem	1,0–2,2	0,4–1,0	0,8–1,8
pankreatitis	2,2–4,0	0,8–2,0	1,4–3,5

durální anestezie, opiáty zhoršují bolest z důvodů zvýšení tonu Oddiho sfínter, proto nejsou doporučovány).

- Podpora vitálních funkcí (substituce objemu tekutin i. v., parenterální výživa, pokud je třeba korekce acidobazické rovnováhy, katecholaminy, inzulin při hyperglykémii, intubace a ventilace při poklesu pO_2 , hemodialýza při akutním renálním selhání, korekce poruch koagulace). Nutriční zajištění je důležité, protože pacient je v katabolismu. Perorální příjem je kontraindikován, proto je indikována parenterální výživa. Přívod cukrů by měl být vzhledem k časté inzulinové rezistenci kryt inzulinem, třicet procent energetické potřeby by měl kryt tuk. Vzhledem k tomu, že i i. v. podané aminokyseliny stimulují zevní pankreatickou sekreci, je doporučováno podávat je pomaleji, tj. kontinuálně po celých 24 hodin. Parenterální výživu v tomto rozsahu je možno provádět až po stabilizaci oběhu, pokud je zvládnut šok (1).
- Antibiotika při nekrotizující pankreatitidě (pokud je známa citlivost – hemokultura, biopsie – podle citlivosti, empiricky:
 1. cefuroxim
 2. ureidopenicilin + metronidazol
 3. cefalosporin 3. generace + metronidazol
 4. karbapenemová antibiotika (imipenem, meropenem)
- Odstranění toxického a infekčního materiálu – chirurgická terapie: je indikována v případě nekrotizující pankreatitidy jestliže dochází k selhávání (plíce, ledviny, cirkulace) navzdory adekvátní konzervativní terapii a v případě infekce nekroz.
- Eliminace příčin pankreatitidy (odstranění lithiázy).
- Konzervativní terapie: symptomatická – není přesvědčivý důkaz o inhibici pankreatické sekrece (atropin, glukagon, kalcitonin, somatostatin) nebo o inhibici proteáz.
- Dieta: v případě nekomplikovaného průběhu u pankreatitidy (není bolest, normalizace teploty, normální nález na břiše) je možno začít s orálním příjmem 3.–5. den i když ještě nejsou normalizovány sérové enzymy. Přísná pankreatická dieta je indikována u pacientů po odeznění akutní pankreatitidy nebo v případech akutního vzplanutí chronického zánehtu (6) (tabulka 3).

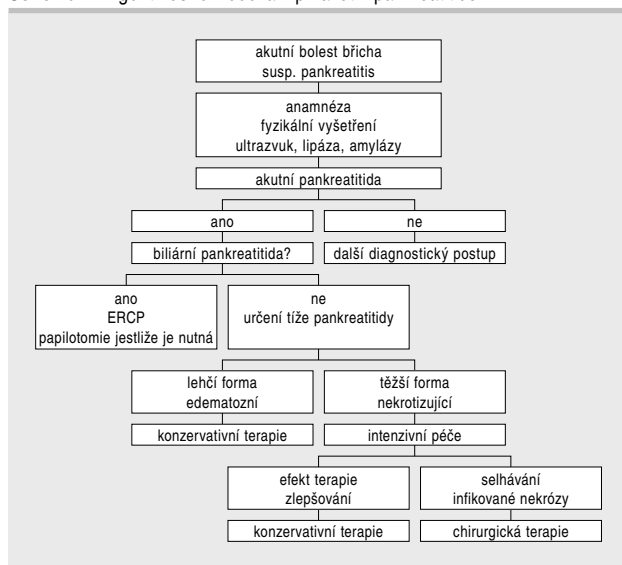
Volnější dieta: je indikována jako přechod od přísné při akutní pankreatitidě nebo při pankreatitidě chronické.

Povolené pokrmy (při individuální intoleranci se inkriminovaná potravinu nenabízí):

Tabulka 3. Přísná pankreatická dieta

1. den	slabý čaj slazený cukrem po malých doušcích
2. den	bílková pěna, škrobová moučka, jablečná šťáva nebo šťáva z kompotu
3. den	+ dietní suchar
4.–5. den	+ obiloviny vařené nebo dušené
6. den	+ tvaroh
7.–8. den	+ mletá vařená libová masa a lisovaná zelenina, od 8. dne již nemusí být kašovitá
9.–12. den	+ máslo, celé vejce, tuk se pozvolna zvyšuje
přechod na volnější dietu	pacient snáší dietu, nemá subjektivní obtíže, nejsou známky aktivity pankreatitidy, při návratu obtíží je třeba se vrátit k přísné dietě

Schéma 2. Algoritmus rozhodování při akutní pankreatitidě



Mléko (nízkotučné, kyselé), jogurt, tvaroh, vejce (½–1 deně), sýry (nezrající, netučné), obiloviny a moučné výrobky (starší, netučné), zákusky a moučníky (piškotové těsto, ovocné knedlíky, zemlovky, pudinky), brambory (vařené, knedlíky, noky, škuřánky), zelenina (mrkev, špenát, mladý hrášek, rajčata, listnaté saláty – vařené, dušené), ovoce (banány, jablka loupaná, broskve, meruňky, pomeranče, hrozny bez slupek a jader), masa (vařená, dušená – libová: hovězí, telecí, kuře, králik, krůta, kapr, štika, lín, pstruh), uzeniny (libová šunka, nejlépe drůbeží), tuky (málo, čerstvé – máslo, rostlinné oleje), koření (mírné solení, citronová šťáva, zelená nať, pažitka, kopr, vývar kmínu, křen), polévky z dovolených potravin, omáčky (bešamelová, citronová, petrželková, koprová, rajčatová). Zakázaná jídla: tučná, smažená, uzeniny, vnitřnosti, konzervy, rybí tuk, slanina, čerstvě kynuté těsto, majonéza, jišky, nadýmavé potraviny (zelí, pór, kapusta, kukuřice, celer, cibule, česnek, kapustičky), ořechy, mák, olivy, káva, čokoláda, ledové nápoje, zmrzliny, smetana, šlehačka (schéma 2).

Léčba chronické pankreatitidy

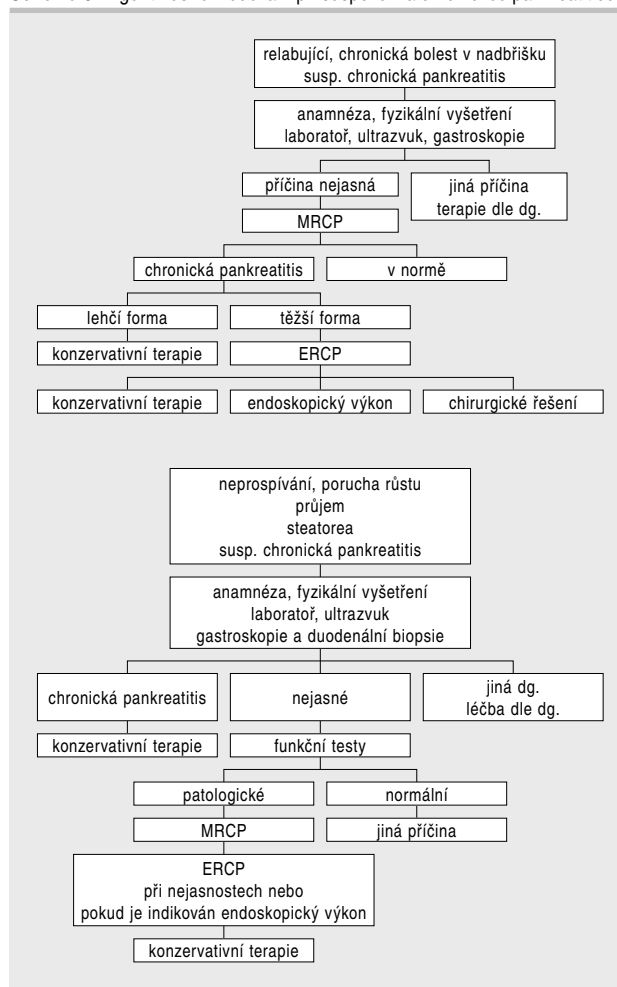
Cílem je zmírnit bolest, předejít a léčit exokrinní a endokrinní insuficienci.

- Terapie bolesti (odstranění dietních podnětů vedoucích k rozvoji bolesti, analgetika, pankreatické enzymy).
 - Terapie exokrinní insuficience.
1. dieta (nízkotučná, frekventní – malé porce, eliminace jídel vedoucích k intoleranci), definovaná dieta v případě steato-rey, diabetická dieta při endokrinní insuficienci)

Literatura

1. Brodanová M, Anděl M. Infuzní terapie, parenterální a enterální výživa, Grada, Praha 1994: 222–223.
2. Coleman BG, Arger PH, Rosenberg HK, et al. Gray scale sonographic assessment of pancreatitis in children, Radiology, 1983; 146: 145–150.
3. Couper R, Belli D, Durie P, et al. Pancreatic Disorders and Cystic Fibrosis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002; 35 (Suppl.2): 213–220.
4. DeBanto JR, Goday PS, Pedrosa MR, et al. Acute pancreatitis in children, Am J Gastroenterol, 2002; 97(7): 1726–1731.
5. Gaskin KJ. Diseases of Pancreas. In: Lifschitz CH. Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice, Marcel Dekker New York, 2002; 777–798.
6. Herfort K, Gjuričová J. Dieta pankreatická, Avicenum, Praha 1978: 31 s.

Schéma 3. Algoritmus rozhodování při suspekci na chronickou pankreatitidu



2. pankreatická suplementace preparáty s vysokým obsahem lipázy v enterosolventních kapslích v mikrogranulích
3. substituce vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E, K).
- Terapie endokrinní insuficience (inzulin, diabetická dieta).
- Operativní endoskopie (odstranění konkrementů, drenáž cyst pomocí stentů – transpapilární, gastrická, duodenální).
- Litotripse konkrementů pankreatického ductu.
- Chirurgická léčba (operace pseudocyst, drenážní operace, resekční výkony) (schéma 3).

7. Lankisch PG, Büchler M, Mössner J, Müller-Lissner S. A Primer of Pancreatitis, Springer, Berlin 1997: 68 s.
8. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective, J Pediatr, 2002; 140 (5): 622–624.
9. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Castellano E, et al. Acute pancreatitis in children. An Italian multicentre study, Dig Liver Dis, 2002; 34 (5): 343–348.
10. Shimizu T, Suzuki R, Yamashiro Y, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in assessing the cause of acute pancreatitis in children, Pancreas, 22 (2), 2001; 196–199.
11. Schumacher R. Pankreas. In: Deeg KH, Peters H, Schumacher R, Weitzel D. Die Ultraschalluntersuchung des Kindes, Springer 2. Auflage 1997, Berlin, 261–268.
12. Vacek Z. Embryologie pro pediatrii, Avicenum Praha 1987: 168–177.