

## Ethiology and diagnostics of acute pancreatitis

Kuzela L

### Etiológia a diagnostika akútnej pankreatitídy

#### Abstract

**Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory process of pancreas with varying affliction of other tissues or organs. Both, exocrine and endocrine functions recover following the acute period. Its symptoms include abdominal pain and elevation of pancreatic enzymes within blood, urine and peritoneal fluid. The incidence of acute pancreatitis is approximately 20 cases/100 000 people in Europe and approximately 100 cases/100 000 people in the USA. The fact of mild predominance of this affliction in males is known. (Short communication)**

#### Abstrakt

Akútna pankreatitída (AP) je akútny zápalový proces pankreasu s variabilným postihnutím iných tkanív alebo orgánov, pri ktorom sú exokrinné, ako aj endokrinné funkcie po odznení akútneho obdobia normálne. Charakterizovaná je akútne vzniknutou abdominálnou bolesťou a eleváciou pankreatických enzýmov v krvi, moči a peritoneálnej tekutine. Incidencia AP je v Európe približne 20/100 000, v USA približne 100/100 000. Je známa mierna predomnancia postihnutia mužov.

Akútnu pankreatitídu delíme na 2 formy (Atlanta, 1992): ľahkú (vyskytujúca sa častejšie) a ťažkú. Ľahká forma AP je spojená s minimálnou orgánovou dysfunkciou, bezproblémovým vyhojením a neprítomnosťou známkov svedčiacich o ťažkej forme. Predominantným makroskopickým a histologickým nálezom je intersticiálny edém. Zriedkavo možno mikroskopicky dokázať aj prítomnosť oblastí s parenchýmovou nekrózou. Ťažká forma AP je spojená s orgánovým zlyhaním a/alebo prítomnosťou lokálnych komplikácií, ako sú nekróza, absces alebo pseudocysta. Zriedkavo môže dôjsť k vzniku ťažkej AP u pacientov s ľahkou formou.

Incidencia AP je v Európe približne 20/100 000. Incidencia v USA je vyššia — približne 100/100 000. Existuje mierna predomnancia (57,6:42,4 %) postihnutia mužského pohlavia (pravdepodobne vplyvom etiológie abúzu alkoholu) s maximom výskytu okolo 40—60 rokov. Celkovo sa na etiológii AP zúčastňuje ochorenie biliárneho traktu (litiáza) v 28,1 %, abúzus alkoholu v 36,0 %. Zvyšok tvoria pacienti s inou príčinou vzniku AP (trauma, po operácii, po ERCP, polieková AP, hyperparatyreóza, hyperlipoproteínémia). Ukazuje sa, že etiológia neovplyvňuje závažnosť, ani mortalitu pacientov s AP. Údaje o mortalite AP sú rozličné, v súčasnosti však možno pozorovať jednoznačný trend k poklesu (z 25 % na súčasných 10 %). Pri ťažkej forme je mortalita stále približne 20 %.

Patofyziológia AP napriek významným pokrokom, ku ktorým sa dospelo najmä vďaka experimentálnym modelom, stále nie je úplne objasnená. V súčasnosti sa uznáva, že prvé zmeny pri AP nastávajú v acinárnjej bunke. Sú spôsobené predčasnou, intracelulárnou aktiváciou digestívnych enzýmov (zymogénov) lyzozomálnymi hydrolázami. V experimente sa ukázalo, že po ligácii ductus pancreaticus major sa už po 3 hodinách našli poškodené acinárne bunky a v priebehu 6—12 hodín od ligácie sa našli už zhľuky nekrotických acinárných buniek. Acinárna bunka pankreasu je extrémne aktívna v syntéze bielkovín. Väčšina syntetizovaných bielko-

vín acinárnou bunkou sú digestívne enzýmy, ktoré sú exportované vývodným systémom do duodéna. Väčšina digestívnych enzýmov je syntetizovaná a secernovaná acinárnou bunkou vo forme neaktívnych proenzýmov a zymogénov, ktoré sa aktivujú po kontakte s enteropeptidázami prítomnými v duodéne. Dôjde k aktivácii trypsinogénu na trypsin, ktorý následne aktivuje iné zymogény. Pri AP v skorom štádiu syntéza novej bielkoviny nie je porušená, ale sekrécia novosyntetizovaného proteínu je blokovaná už v skorom štádiu. V acinárných bunkách dochádza k poruche segregácie digestívnych enzýmov (zymogénov) od lyzozomálnych hydroláz, výsledkom čoho dochádza ku kolokalizácii vo vnútri fragilných intracelulárnych organel už počas skorých štádií AP. Pretože lyzozomálna hydroláza katepsín B môže aktivovať trypsinogén a trypsin, môže následne aktivovať iné zymogény, kolokalizácia vedie k predčasnej, intracelulárnej aktivácii digestívnych enzýmov, ktorá vyúsťuje do bunkového poškodenia a pankreatitídy. Následne zlyháva mikrovaskulárna perfúzia, aktivujú sa leukocyty a adhe-rujú na endotel, spolu s aktiváciou cytotoxických mediátorov (leukotriény) a voľných kyslíkových radikálov, čo samozrejme prispieva k zhoršeniu priebehu AP. Kým aktivované proteázy majú významnú úlohu v úvode ochorenia, v následnom vývoji patologických zmien majú iba malý význam. Lokálne poškodenie pankreasu vedie ku generalizovanej odpovedi mediovanej aktivovanými leukocytmi a substanciami, ako napríklad PAF (platelet activating factor), ktoré sa dostanú do cirkulácie z pankreasu. Aktivované leukocyty v cirkulácii produkujú ďalšie mediátory, ktoré vedú následne k tvorbe proteínov akútnej fázy v pečeni. Pri ťažkej forme AP môže dôjsť aj k infekcii pankreatickej nekrózy, a to cestou translokácie baktérií z črevného lúmenu do nekrózy v pankrease. Translokácia vznikne následkom poruchy mikrocirkulácie a ischémie v tenkom čreve, vplyvom čoho sa poruší črevná motilita a poškodí sa bariéra v tenkom čreve. V infikovanej pankreatickej nekróze sú najčastejšie: *Escherichia coli* (26 %),

*Pseudomonas spp.* (16 %), *Clostridium spp.* (16 %), *Staphylococcus spp.* (15 %), *Proteus* a *Klebsiella spp.* (10 %). Infekcia je u 60–87 % pacientov monomikrobiálna. Dodnes nie je jasný mechanizmus, ktorým aktivovaný trypsinogén spôsobuje poškodenie bunky, a nie sú identifikované ani faktory, ktoré regulujú závažnosť pankreatitídy po poškodení acinárne bunky. Nie je celkom jasný ani mechanizmus, ktorým je iniciované poškodenie acinárne bunky. Napriek rozdielnosti faktorov indukujúcich AP, všetky majú pravdepodobne spoločnú výslednú cestu, pričom kalcium v cytosóle pravdepodobne má v tomto procese významnú úlohu. V patogeneze biliárnej AP existujú 3 hlavné teórie:

1. hypotéza spoločného ductu (predpokladá komunikujúci pankreatický a žľobový vývod pri zaklínenom konkremente);
2. duodenálna refluxná hypotéza (dokázaná na experimentálnych modeloch, založená na vzniku inkompetencie Oddiho sfinktera, vzniknutej po pasáži konkrementu a následnom refluxe duodenálneho obsahu do pankreatického vývodu);
3. hypotéza porušeného toku (ako primárne sa predpokladá zhoršenie pankreatickej sekrécie).

Diagnózu AP určujeme na základe anamnestických údajov, klinického nálezu, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrovacích metód. U pacientov s podozrením na AP musíme vždy určiť:

1. diferenciálnodiagnostický postup (za účelom odlišenia AP od iných ochorení spojených s eleváciou amyláz v sére);
2. etiológiu (odlíšiť hlavne biliárnu formu od ostatných, pre možnosť terapeutického zásahu u pacientov s biliárnou AP-ERCP);
3. prognózu (odlíšiť ľahkú od ťažkej formy) s cieľom liečiť pacientov včas a vhodne.

Výber primeraného „gold standard“ testu v diagnostike AP je dodnes hlavným problémom, pretože určenie amyláz (v sére aj moči) má pomerne nízku špecificitu (približne 71 %) a senzitivitu (približne 68 %). Amylázy môžu byť elevované aj pri traume, dehydratácii, renálnom zlyhaní, náhlych brušných príhodách, infarkte myokardu, pľúcnej embólii. Ďalej môžeme získať normálne alebo až nízke hodnoty amyláz u pacientov, u ktorých boli odobraté viac ako 36 hodín od začiatku ich klinických ťažkostí, alebo u pacientov, u ktorých došlo k výraznej nekróze žľazy, a tým aj k neschopnosti pankreasu tvoriť ďalšie amylázy. Normálne hladiny amyláz sa okrem iného opisujú vo viacerých štúdiách u pacientov s alkoholovou AP. V tejto skupine pacientov sa našli aj významne elevované hladiny sérovej aktivity trypsinu. Pri porovnaní špecificity a senzitivity amyláz, pankreatických amyláz, trypsinogénu, elastázy, fosfolipázy a podobne sa ukázalo ako najvhodnejšie určiť hladiny lipázy (senzitivita približne 91 % a špecificita približne 96 %). Pozitívna prediktívna hodnota 95 % v diagnostike biliárnej AP sa pripisuje 3-násobnému a viacnásobnému vzostupu hladiny alanínaminotransferázy v sére (ALT). Maximálna výška hladiny sérových enzýmov, ale ani rýchlosť ich normalizácie nemajú prognostický význam. Zo zobrazovacích metód sa odporúča realizovať USG vyšetrenie brucha ihneď pri vzniku klinických symptómov, ako aj pri ich zhoršení. Pre sprievodný meteorizmus je toto vyšetrenie však často technicky ťažko realizovateľné. CT s podaním kontrastnej látky i.v. (dynamické CT) sa považuje za „gold standard“ v zobrazovacích metódach pankreasu pri AP, ktorého hlavný výz-

nam je v staganu ochorenia a v detekcii komplikácií. Prvé vyšetrenie sa indikuje:

1. u pacientov s klinicky ťažkou formou AP, ktorí sa klinicky nezlepšia počas 72 hodín konzervatívnej medikamentózne liečby;

2. u pacientov, u ktorých došlo ku klinickému zlepšeniu počas úvodnej liečby, ale následne došlo k akútnym zmenám v klinickom stave (horúčka, bolesť, hypotenzia). Nasledujúce CT vyšetrenie sa indikuje:

1. u pacientov, u ktorých sa pri 1. vyšetrení nenašla jednoznačná kolekcia peripankreatickej tekutiny (Balthazar Grade A-C), sa CT vyšetrenie indikuje iba vtedy, ak došlo k zmenám v klinike, ktoré sú podozrivé zo vzniku komplikácií;

2. o 7–10 dní u pacientov s prítomnou peripankreatickou tekutinou (Balthazar Grade D-E).

Dynamické CT je zároveň aj nápomocné pri tenkoihlovej aspirácii z nekrózy s odberom vzorky na kultivačné vyšetrenie (pod CT kontrolou). Úloha magnetickej rezonancie a magnetickorezonančnej cholangiopankreatikografie je stále na vzostupe a do budúcnosti sa obe ukazujú ako sľubné vyšetrovacie modalities. Význam ERCP je skôr v terapeutickom oblasti ako v diagnostike. Existujú rozličné kritériá sledujúce klinické a laboratórne ukazovatele, pomocou ktorých možno u pacienta určiť prognózu v zmysle odlišenia ľahkej formy od ťažkej formy AP. Nevýhodou všetkých skórovacích systémov (Ranson, Glasgow, APACHE II) je sledovanie viacerých parametrov, ako aj možnosť určenia výsledku až po 48 hodinách. Niektorí autori používajú na odlišenie ťažkej AP určenie APACHE II skórovacieho systému spolu s určením BMI (>30) a dynamické CT vyšetrenie. V súčasnosti sa však ukazuje ako najjednoduchšie a zároveň aj najsenzitívnejšie a najšpecifickejšie sledovať pacienta pomocou upravených Glasgowských kritérií (Blamey, 1984) a určenia hladiny CRP. Za pozitívne v zmysle vývinu možnej ťažkej formy AP sa predpokladá prítomnosť 3 a viacerých parametrov Glasgowských kritérií a elevácia CRP nad hladiny 120 mg/l po 48 hodinách od začiatku AP. Predpokladá sa, že v budúcnosti sa objaví vhodný marker, ktorý by v sebe zahŕňal všetky predpoklady (objektivita, nízka cena, jednoduchosť, rýchly výsledok, nezávislosť od preexistujúceho ochorenia, reprodukovateľnosť, dostupnosť) a ktorý pomôže spoľahlivo odlišiť pacientov s ľahkou a ťažkou formou AP.\*

\*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 20.3.2000.

## Literatúra

Büchler M.W., Uhl W., Friess H., Malfertheiner P.: Acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy. 1. vydanie. Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH 1999, 548 s.

Johnson C.D., Imrie C.W.: Pancreatic disease towards the year 2000. 2. vydanie. London, Springer-Verlag 1999, 468 s.

Do redakcie došlo 15.4.2000.

Gastroenterologická klinika SPAM, Nemocnica Sv. Cyrila a Metoda v Bratislave

Correspondence to: L. Kuzela, MD, PhD, e-mail: kuz.laco@usa.net