



Pankreatitis u djece – od dijagnoze do liječenja

Pancreatitis in children – from diagnosis to treatment

Irena Senečić-Čala^{1,2} , Mirna Natalija Aničić^{1,2}, Lana Omerza², Duška Tješić-Drinković^{1,2}, Jurica Vuković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinički Bolnički Centar Zagreb

Ključne riječi

AKUTNI PANKREATITIS,
AKUTNI PONAVLJAJUĆI PANKREATITIS,
KRONIČNI PANKREATITIS, DIJAGNOSTIKA,
LIJEČENJE, DJECA

Key words

ACUTE PANCREATITIS,
CHRONIC PANCREATITIS,
ACUTE RECURRENT PANCREATITIS, DIAGNOSTICS,
TREATMENT, CHILDREN

SAŽETAK. Pankreatitis se u dječjoj dobi javlja s gotovo istom učestalošću kao i u odraslih. Vrlo je raznolike etiologije i s relativno malim rizikom komplikacija i mortaliteta. Obzirom na često netipičnu kliničku sliku i osobitosti laboratorijskih parametara, poglavito u dojenčadi i male djece, pravovremeno otkrivanje je od iznimne važnosti. Rana dijagnostika, usmjerena na otkrivanje uzroka, izdvojit će skupinu djece s rizikom za rane i kasne komplikacije kao i za progresiju u kronični pankreatitis. U značajnog broja oboljelih, pravilnim terapijskim pristupom možemo utjecati na smanjenje morbiditeta i razvoja akutnih i kroničnih komplikacija te omogućiti normalan rast i razvoj i dobru kvalitetu života.

SUMMARY. Pancreatitis in childhood is as common as in adults, with wide spectrum of etiologies and with relatively low risk of complications and mortality. Considering common non-typical clinical presentation and laboratory characteristics, especially in infants and younger children, timely recognition is of major importance. Early diagnosis, targeting detection of causes, would point out the group of children with risk of early and late complications as well as of progression to chronic pancreatitis. In a significant number of patients, accurate therapeutic approach could lead to lower morbidity and decreased risk of acute and chronic complications, enabling normal growth and development with good quality of life.

Pankreatitis se u zadnja dva desetljeća sve češće dijagnosticira u pedijatrijskih pacijenata, osobito u hitnoj službi. Veća svijest o etiološkim čimbenicima te veće dijagnostičke slikovne i laboratorijske mogućnosti, vjerojatno doprinose njegovu boljem prepoznavanju. Ovisno o ispitivanoj populaciji, incidencija se prilično razlikuje kako u djece (3.6-13.2 na 100 000 djece) tako i u odraslih (od 4.8–38 na 100 000)¹⁻³. U većini slučajeva je riječ o blagoj, samoograničavajućoj bolesti, no oko 10–30% bolesnika može imati težu kliničku sliku s ozbiljnijim komplikacijama.

Nekoliko je stručno-znanstvenih skupina osnovano u svrhu donošenja smjernica za klasifikaciju, dijagnostiku i liječenje. Za istaknuti je Međunarodna skupina za istraživanje pedijatrijskog pankreatitisa INSPPIRE (engl. International Study Group of Pediatric Pancreatitis) formirana 2010. godine te radne grupe Europskog i Sjevernoameričkog društva za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu ESPGHAN i NASPGHAN (engl. European and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)⁴⁻⁶.

2018. godine su objavljene smjernice za pedijatrijski pankreatitis sa suradnjom Europskog pankreatološkog kluba (EPC) s Mađarskom skupinom za pankreas (HPSG)³. Iako je prisutno još puno nepoznanica, rezultati sustavnog pristupa navedenih radnih skupina

očituju se u jasnijoj klasifikaciji te uspješnijoj dijagnostici i terapiji pankreatitisa u dječjoj dobi.

Definicija i klasifikacija

Prema prihvaćenim INSPIRE kriterijima razlikujemo akutni pankreatitis (AP), akutni ponavljajući ili rekurirajući (APP) i kronični pankreatitis (KP)⁴.

Akutni pankreatitis je reverzibilna upala gušterače koja može biti blagog i samoograničavajućeg tijeka, ali ponekad rezultira ozbiljnijom kliničkom slikom i višestrukim zatajenjem organa. Za potvrdu dijagnoze potrebna su 2 od 3 kriterija:

1. tipični simptomi, prvenstveno bolovi u trbuhu,
2. porast lipaze i/ili amilaza više od 3x iznad gornje granice normalnih vrijednosti te
3. potvrda upalnih promjena gušterače nekom od radioloških metoda⁴.

NASPGHAN je 2017. predložio klasifikaciju akutnog pankreatitisa prema težini kliničke slike⁶. Sukladno tome se akutni pankreatitis razvrstava u blagi, umjereno teški i teški oblik. *Blagi* oblik je najčešći u

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Irena Senečić-Čala, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7464-6862>
Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-pošta: isenevic@yahoo.com

pedijatrijskoj dobi, nije povezan s lokalnim ili sistemskim komplikacijama i većinom spontano prolazi unutar tjedan dana od početka simptoma. *Umjereno teški* oblik je obilježen s kraćim gubitkom funkcije ili zatajenjem organa (ne duljim od 48 h) i razvojem lokalnih ili sistemskih komplikacija. *Teški pankreatitis* se prezentira gubitkom funkcije ili zatajenjem jednog ili više organa ili sustava, u trajanju više od 48 h od početka bolesti.

Akutni ponavljajući pankreatitis karakteriziraju:

1. dvije ili više epizoda akutnog pankreatitisa,
2. potpuni prestanak bolova u trbuhu u periodu između epizoda u trajanju ≥ 1 mjesec ili 3. normalizacija pankreatičnih enzima između dvije epizode AP, uz prestanak bolova, neovisno o duljini intervala između epizoda.

Kronični pankreatitis potvrđujemo ukoliko je ispunjen samo 1 od 3 kriterija:

1. bol u trbuhu s karakterističnim morfološkim promjenama kroničnog oštećenja gušterače vidljivim na slikovnim pretragama,
2. egzokrina (EIP) ili
3. endokrina insuficijencija pankreasa uz morfološke promjene vidljive slikovnim metodama ili patohistološki nalaz karakterističan za KP^{3,6}.

Patogeneza

Iako je patogeneza pankreatitisa složena, u osnovi je riječ o preuranjenoj aktivaciji protelitičkih proenzima unutar same gušterače s posljedičnim oštećenjem stanica acinusa^{7,8}.

Tome pridonose genetski čimbenici koji u najvećoj mjeri utječu na poremećaj kontrole aktivnosti tripsina. Najčešće su mutacije gena: PRSS1 (kationski tripsinogen, engl. cationic trypsinogen), SPINK1 (inhibitor serinske proteaze Kazal tip 1, engl. serine protease inhibitor Kazal type 1), CTRC gena (kimotripsin C, engl. chymotrypsin C), CASR (receptor za očitavanje kalcija, engl. calcium-sensing receptor) i CPAI (karboksipeptidaze 1, engl. carboxypeptidase 1).

Za razliku od njih, mutacijom CFTR gena, (transmembranskog provodnika za cističnu fibrozu, engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), čija je ekspresija u duktalnim stanicama, problem nastaje u vjerojatno oslabljenoj „ispiranju“ enzima i smanjenoj sekreciji bikarbonata s posljedičnom opstruktivnom tubulopatijom i promjenom luminalnog pH^{2,7–11}.

Neovisno o uzrocima, razaranje acinusa može rezultirati samo lokalnom, blažom upalom i edemom. Međutim, mogu nastati nekroza i krvarenje, uz produkciju proupalnih citokina i vazoaktivnih enzima s aktivacijom lokalnog i sustavnog upalnog odgovora te nizom koagulacijskih i vaskularnih komplikacija. U najtežim slučajevima nastaje višestruko zatajenje organa^{2,11,12}.

U kroničnom pankreatitisu ponavljajući upalni proces rezultira ireverzibilnim morfološkim promjenama, fibrozom parenhima i trajnim oštećenjem egzokrine i endokrine funkcije gušterače¹².

Uzroci

Akutni pankreatitis

Za razliku od odraslih, u kojih je oko 70% pankreatitisa uzrokovano bilijarnom opstrukcijom žučnim kamencima ili alkoholizmom, u djece su uzroci prilično raznoliki. Uz to je, u još oko 13–34% slučajeva, AP idiopatski^{3,13–17}.

5–20% djece ima neku od prirodnih anomalija gušterače, od kojih je najčešći pankreas *divisum*. Međutim u oko 7% opće populacije nalazimo ovu anomaliju i većina ih nikad ne razvije pankreatitis. Stoga se smatra da u onih koji imaju upalu gušterače vjerojatno postoji još neki od čimbenika rizika. Među ostalim prirodnim anomalijama koje mogu biti okidač za pankreatitis su prstenasti pankreas, cista koledokusa i duplikatura dvanaesnika^{3,14–17}.

Najčešći uzrok AP u djece, (3–30% slučajeva) je zgusnuta žuč (mulj) ili žučni kamenci. Smatra se da je razlog tomu značajan porast pretilosti i hiperlipidemije u djece zadnjih desetljeća.

Primjena određenih lijekova povećava rizik za nastanak AP (uzrok 25% AP), a među njima se ističu valproat, L-asparaginaza, tiopurini, mesalazin, trimetoprim-sulfametoksazol i kortikosteroidi^{14–17}. Međutim u trećine onih koji ga razviju postoje i dodatni čimbenici rizika¹⁴. Nedavno je uočena povezanost određenih HLA haplotipova (DQA1 i DRB1) s povećanim rizikom AP uz terapiju tiopurinima¹⁸. U novije vrijeme, opisane su epizode pankreatitisa u djece i odraslih nakon primjene anti-integrinske biološke terapije, vedolizumaba¹⁹.

Jedan od prepoznatljivih uzroka dječje dobi je trauma. Najčešće je povezana s vožnjom biciklom (pad preko volana) i sportovima sa slučajnim udarcem u trbuh, ali i sa zlostavljanjem djeteta. Niz je metaboličkih bolesti koje mogu izazvati pankreatitis od kojih su najčešće hipertrigliceridemija, hiperkalcemija, dijabetička ketoacidoza te od rjeđih uzroka propionska i metilmalonska acidemija. Infekcije povezane s pankreatitisom su uglavnom virusne (parotitis, herpes virusi, influenza, hepatitsi). U vrijeme pandemije korona virusom, opisuju se, za sada samo sporadični, slučajevi pankreatitisa u djece i odraslih uzrokovanih SARS-CoV2²⁰. Niz je sustavnih bolesti u kojih se može javiti pankreatitis, a među najčešćima su sistemski eritemski lupus, anafilaktoidna purpura, Kawasakijska bolest i kronična upalna bolest crijeva (KUBC)^{3,13–16,21}.

Autoimuni je pankreatitis kao izolirani entitet relativno rijedak u dječjoj dobi, češći je u adolescenata i može prethoditi pojavi drugih autoimunih bolesti

(KUBC, celijakija). Za razliku od odraslih, češći je tip 2 koji ima povoljniji tijek i dobar odgovor na terapiju steroidima. Recidivira u otprilike četvrtine djece. U oko 75% pacijenata su vrijednosti IgG4 uredne tako da negativan nalaz ne isključuje dijagnozu. Treba uzeti u obzir da je razina seumskog IgG i IgG4 u djece istovjetna onoj u odraslih s oko 10 godina^{11,12,22}. Nasljedni čimbenici su razlog oko 10% AP u dječjoj dobi. Najčešće su mutacije PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC i CASR gena^{3,10}.

Akutni ponavljajući i kronični pankreatitis

Uzroci akutnog ponavljajućeg i kroničnog pankreatitisa su većinom genetički ili anatomske, no rastući je broj okolišnih i autoimunih čimbenika rizika, osobito u starije djece^{11,12,22,25}.

Prema podacima INSPPIRE, akutni ponavljajući pankreatitis je intermedijarna faza u patogenezi KP odnosno riječ je o različitim fazama iste bolesti. Ovisno o uzroku AP, bolest će u određenoj skupini djece progredirati u APP. Najčešće su to pacijenti s hereditarnim pankreatitisom i kongenitalnim anomalijama biliopankreatičnog sustava uz dodatne čimbenike rizika kao što su autoimuna ili metabolička bolest²³.

U APP su genetički čimbenici uzrok više od 50%, a u kroničnom pankreatitisu i do 75% slučajeva. Mutacije gena PRSS1, CFTR, SPINK 1, CTRC i CPA1 predisponiraju nastanak rano nastupajućeg kroničnog pankreatitisa^{12,13,26,27}. Za razliku od PRSS1 s visokom penetrantnosti, izolirana SPINK1 mutacija, zbog niske penetrantnosti gena, nije dovoljna za nastanak pankreatitisa, već su najčešće pridruženi i drugi čimbenici rizika^{11,23–25}. Obzirom na i dalje značajan udio idiopatskih pankreatitisa, zadnjih se godina istražuju nove mutacije korištenjem metode sekvenciranja novih generacija, NGS (engl. Next Generation Sequencing) a prošireni paneli za pankreatitis uključuju novo otkrivene gene povezane s patogenezi bolesti^{11,26,28}.

Najčešća anomalija u podlozi KP je pankreas *divisum*, prisutan u 9–16% djece s APP i KP. Zanimljivo je da pacijenti s CFTR i SPINK1 mutacijama imaju veću učestalost ove anomalije u odnosu na opću populaciju, što je dodatni nepovoljni čimbenik za razvoj kroničnog pankreatitisa^{3,14}.

Dijagnostički postupak

Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, povišenih vrijednosti pankreatičnih enzima i slikovnim pretragama. Također je važno saznati podatke o mogućim ranijim sličnim epizodama, komorbiditetima (žučni kamenci, autoimune bolesti, infekcije), nedavnoj traumi abdomena, uzimanju lijekova ili alkohola, prehranbenim navikama te oboljelim članovima obitelji. Uz postavljanje dijagnoze, cilj je obrade pronalaženje uzroka, procjena stupnja egzokrine i endokrine

insuficijencije te slikovna potvrda i praćenje morfoloških promjena gušterače.

Klinička slika

Vodeći simptom akutnog pankreatitisa je bol u trbuhu, većinom u epigastriju sa ili bez pojasastog širenja ispod oba rebrena luka ili u leđa. U 12–20% djece je bol difuzna. Povraćanje i mučnina mogu i ne moraju biti prisutni uz bolove, ali treba naglasiti da se javljaju i bez bolova, kao izolirani simptom.

Važno je istaknuti da, što je mlađa dob djeteta, uključujući i dojenčad, to je klinička slika manje karakteristična. Bolest se u tom slučaju često očituje općim simptomima: febrilitetom, iritabilnošću, prostiranošću, odbijanjem hrane i povraćanjem, a nerijetko je prisutna i žutica. U rijetkim se slučajevima, teški AP, čak i u dojenčadi, može očitovati abdominalnom distenzijom i pankreatičnim ascitesom te plavkastim diskoloracijama oko pupka nastalim zbog ekstrasvazacije eksudata gušterače (Cullenov znak)^{29–31}.

Kao i u AP, najčešći simptom u djece s APP i KP je kronična bol različitog intenziteta, prisutna u oko 80% oboljelih, koja može značajno smanjiti kvalitetu života. Ovisno o stupnju oštećenja egzokrine funkcije gušterače, djeca mogu biti pothranjena, s kašnjenjem tjelesnog i spolnog razvoja i znacima malapsorpcije, prvenstveno masti i vitamina topivih u mastima (steatoreja, proljev, meteorizam). Nerijetko je smanjena mineralizacija kostiju i smanjena otpornost prema infekcijama^{3,14,32,33}.

Laboratorijske pretrage

Za dijagnozu pankreatitisa ključne su povišene vrijednosti enzima gušterače; serumskih i urinskih amilaza te lipaze. Značajnim smatramo vrijednosti tri puta veće od gornje granice normale. Vrijednosti serumske amilaze rastu vrlo brzo od početka upale, a zbog kratkog poluživota brzo se smanjuju i normaliziraju kroz nekoliko dana. Porast amilaza nalazimo i u nizu drugih bolesti i stanja (bolesti žlijezda slinovnica, crijevne upale, bubrežna insuficijencija, opekline, makroamilaza)^{14,34,35}. Stoga, lipaza ima veću osjetljivost i specifičnost za dijagnozu AP. U interpretaciji nalaza važno je uzeti u obzir i dob djeteta jer vrijednosti, koje su pri rođenju vrlo niske, rastu proporcionalno s dobi. Porast amilaza je sporiji u odnosu na lipazu. U dojenčadi i male djece s AP amilaze ne moraju biti povišene te je važno prvenstveno odrediti lipazu^{2,3,14}.

Uz pankreatične enzime, šira laboratorijska obrada (acidobazni status, upalni parametri, kompletna krvna slika, elektroliti, kalcij, jetreni enzimi, bilirubin, parametri bubrežne funkcije, albumini, lipidogram, kloridi u znoju) pomoći će u otkrivanju uzroka i komplikacija te u procjeni težine bolesti.

U APP i KP, cilj dijagnostike je pronalaženje uzroka, procjena stupnja egzokrine i endokrine insuficijencije te slikovna potvrda i praćenje morfoloških promjena.

U KP s težom EIP u fazi remisije, vrijednosti pankreatičnih enzima će biti vrlo niske. Iako ima visoku specifičnost, taj je nalaz vrlo niske osjetljivosti. Fekalna elastaza je vrlo osjetljiv parametar u procjeni egzokrine funkcije pankreasa. Testovi stimulacije sekretinom i kolekistokininom se koriste češće u odraslih, dok u djece sporadično^{3,31,33}.

Slikovne pretrage

Važnost slikovnog prikaza gušterače u AP je u procjeni opsega oštećenja parenhima, ranom uočavanju komplikacija i ukoliko je moguće, otkrivanju uzroka bolesti. Abdominalni ultrazvuk (AUZV) je najčešća slikovna metoda u dijagnostici pankreatitisa prvenstveno zbog dostupnosti, neškodljivosti i neinvazivnosti. Međutim, osjetljivost joj je relativno niska (oko 70%), a nerijetko je pretraga otežana nesuradljivošću mlađe djece. U AP prvenstveno može ukazati na veće promjene biliopankreatičnog sustava (žučni kamenci, proširenje žučnih i pankreatičnih vodova, edem gušterače, nekroza, formiranje pseudociste, peripankreatični eksudat) te postojeće slobodne tekućine u abdomenu^{3,36,37}.

Endoskopski UZV se koristi kod nejasnih uzroka pankreatitisa, prvenstveno u otkrivanju prirodnih anomalija. Dimenzije uređaja ograničavaju primjenu u manje djece i dojenčadi.

CT (kompjutorizirana tomografija) ima veću osjetljivost (90%) u odnosu na AUZV no zbog ionizirajućeg zračenja se većinom koristi u teškoj kliničkoj slici s progresijom bolesti i pri sumnji na ozbiljnije komplikacije (krvarenje, nekroza parenhima gušterače, peritonitis, ascites).

MRCP (kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom) je, zbog neškodljivosti, neinvazivnosti i osjetljivosti, slikovna metoda izbora za prikaz suptilnih promjena strukture gušterače (nepravilnosti pankreatičnih vodova, prirodene anomalije, atrofija, tumori gušterače). U manje je djece, kao i za CT potrebna sedacija^{3,36,37}.

U APP i KP slikovnim se metodama potvrđuju i prate morfološke promjene. Očituju se nepravilnim proširenjima i suženjima pankreatičnih vodova, kalcifikatima, proteinskim čepovima, masnom infiltracijom, fibrozom ili atrofijom tkiva gušterače s ili bez prisustva slobodne tekućine. Jasno su vidljive abdominalnim UZV-om, a za detaljniju procjenu koriste se endoskopski UZV, CT i MRCP^{36,37}.

Liječenje

Temeljni principi liječenja se u djece i odraslih značajno ne razlikuju. Prije svega, ukoliko je moguće, potrebno je otkriti i ukloniti uzrok (žučni kamenci, lije-

kovi). U liječenju akutnih epizoda važno je nekoliko komponenti. To su, u prvom redu pravilna hidracija, što ranije započinjanje enteralnog hranjenja, kontrola boli te rano prepoznavanje i liječenje komplikacija^{3,14,38,39}.

Hidracija

U više je studija u odraslih opisan povoljan učinak rane nadoknade tekućine na smanjenje morbiditeta i mortaliteta pacijenata s AP. Obilna hidracija, unutar prvih 24–72 h, pomaže u korekciji hipovolemije, povećava perfuziju i mikrocirkulaciju gušterače te smanjuje progresiju nekroze. Bolji se učinci postižu davanjem otopine glukoze s kristaloidima i to unutar 4 h od dijagnoze, bolusom od 20/ml/kg, te dalje brzinom infuzije od 3 ml/kg/h (ili više od 1.5–2x od standardne brzine održavanja)^{3,38–40}.

Prehrana

Donedavno se smatralo da je „mirovanje“ gušterače i crijeva, obustavljanjem peroralnog unosa hrane s ciljem suprimiranja sekrecije enzima, doprinosilo bržem oporavku i sprječavanju progresije bolesti. Međutim, nedavne eksperimentalne i kliničke studije, za sada većinom u odraslih, ukazale su na povećani rizik bakterijskog prerastanja i translokacije u crijevima. Time se povećava rizik od infekcijskih komplikacija uz povećanje morbiditeta i mortaliteta, osobito u bolesnika s teškim AP.

S ranijim uvođenjem prehrane pacijenti se brže oporavljaju, imaju manje izražene bolove i kraće borave u bolnici u odnosu na bolesnike koji su dulje gladovali^{3,14,41}.

Stoga su radne grupe NASPGHAN-a i ESPGHAN-a objavile preporuke za nutritivni pristup u pankreatitisu u djece⁴¹. S enteralnom prehranom treba započeti što ranije, čim bolesnik tolerira unos, neovisno o vrijednostima pankreatičnih enzima. U akutnom se pankreatitisu preporuča započeti s enteralnim hranjenjem unutar 48h. Način hranjenja ovisi o stanju pacijenta i toleriranju unosa. Stimulira se peroralni unos, no ukoliko to nije moguće, preporuča se hranjenje putem nazogastrične (NG) ili nazojejunalne sonde (NJ). U teškom se AP preporuča pokušati s enteralnim hranjenjem (per os, NG i NJ) unutar 72 h. Iako se jejunarno hranjenje čini pogodnijim zbog smanjenog poticaja egzokrine sekrecije gušterače, rezultati dosadašnjih studija ne ukazuju na prednost NJ u odnosu na NG hranjenje^{41,42}.

Za sada nema dokaza o prednostima određene vrste tekuće hrane. U uporabi su cjeloviti semi-elementarni, elementarni ili polimerički pripravci s jednakom učinkovitosti^{41,43}. Ukoliko je AP blag, može se započeti s kašastom ili krutom hranom a unutar tjedan dana uvesti uobičajenu prehranu. Dugogodišnja je praksa za

prehranu nakon AP bila provođenje dijete s malo masnoća za koju još uvijek nema jasnih smjernica. Uobičajena prehrana bi trebala sadržavati 30–40% masti za djecu od 1–3 godine i 25–35% za djecu od 4–18 godine. Dijeta s manje masnoća, prema nutricionističkim preporukama za pretilost, sadrži manje od 30% ukupnih masnoća, od čega je <10% zasićenih. Neki autori smatraju dijete s manje masnoća onu s ukupnim unosom masti <10% od cjelovitog kalorijskog unosa⁴¹. Ukoliko uzrok AP nije hipertrigliceridemija, s uvođenjem normalne prehrane i uobičajenog unosa masti može se pokušati već nakon prvog tjedna bolesti.

Obzirom na jaki oksidativni stres u pankreatitisu, u više je studija proučavan učinak tzv. "imuno-prehrane" (engl. immune-nutrition) i antioksidansa nadomjesnom terapijom glutaminom, argininom, nukleotidima, omega-3 masnim kiselinama te vitaminom C i E. Međutim, za sada nema čvrstih dokaza o njihovoj učinkovitosti^{3,41}.

Za APP u akutnoj fazi vrijede iste preporuke kao za AP. S uobičajenom se prehranom i normalnim unosom masti, može započeti tjedan dana nakon epizode AP. U djece s egzokrinom insuficijencijom pankreasa potrebna je potpora pankreatičnim enzimima.

U djece s kroničnim pankreatitisom, EIP se javlja u trećine oboljelih. Zbog toga su djeca povećanog rizika za pothranjenost (oko 25% djece), zaostatak u rastu i manjak određenih nutrijenata. Osobito je povećan rizik za manjak vitamina topivih u mastima, A, D, E i K kao i mikronutrijenata, selen i cinka^{3,41,44}.

Zbog slične patogeneze nutritivnih poremećaja (povećana potrošnja energije, EIP, deficit mikronutrijenata, razvoj dijabetesa i poremećaj koštanog metabolizma) u djece s KP koriste se preporuke za djecu s cističnom fibrozom^{41,43–45}. Preporuča se uobičajena prehrana s normalnim unosom masti uz često praćenje tjelesnog razvoja (svakih 3–6 mj.). Važno je rano otkrivanje i praćenje stupnja EIP (fekalna elastaza, 72-h masti u stolici, vitamini topivi u mastima svakih 6–12 mj.) te pravovremeno prepoznavanje dijabetesa i poremećaja koštanog statusa (mjerenje mineralne gustoće kostiju 1x godišnje). U slučaju EIP, dodaju se pankreatični enzimi. U djece mlađe od 4 godine preporučena doza je 1000–2500 IJ lipaze/kg obroku, u starijih od 4 god. 500–2500 IJ lipaze/kg obroku a u adolescenata i odraslih, 25000–40000 IJ lipaze po obroku. Doze se prilagođavaju prema učinku terapije (izgled i učestalost stolica, tjelesni rast). U slučaju nadoknade vitamina topivih u mastima, potrebna je kontrola serumskih vrijednosti svaka 3 mjeseca. Ukoliko dijete uz EIP razvije i dijabetes, potrebno je češće praćenje u odnosu na djecu s kroničnim pankreatitisom bez poremećaja endokrine funkcije^{44–48}.

Roditelje i djecu je važno informirati o mogućim čimbenicima rizika, prvenstveno lijekovima koji mogu uzrokovati pankreatitis. Stariju djecu, osobito adoles-

cente s APP i KP je nužno educirati o rizicima pušenja i konzumacije alkohola.

Terapija boli

Pankreatitis često prate bolovi u trbuhu koji su najčešće blagi do umjereno teški, no ukoliko su trajni, mogu značajno iscrpljivati dijete. U slučaju blagih bolova može se pokušati s peroralnom ili parenteralnom primjenom paracetamola i ibuprofena. Ukoliko je bol jaka, preporučaju se opioidni analgetici (meperidin, tramadol, morfin). Iako pojačavaju tonus Oddijevog sfinktera, za sada nema znanstvenog uporišta u njihovom nepovoljnom učinku na progresiju i ishod bolesti^{14,44}. Osim u nadoknadi pankreatične funkcije, u nekih su se bolesnika, pankreatični enzimi bez enteričke obloge pokazali učinkovitima i u terapiji boli^{12,48}.

Antibiotici

Antibiotici se ne preporučaju u rutinskoj uporabi u djece s pankreatitisom. Indicirani su u slučaju kolangitisa te sistemskih i lokalnih infektivnih komplikacija te bakterijskog prerastanja. U praksi se često empirijski uvode u slučaju febriliteta, intenziviranja boli i porasta upalnih parametara^{3,38,39}.

Endoskopsko i kirurško liječenje

ERCP (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija) je metoda izbora u teškom bilijarnom pankreatitisu s kolangitisom i koledokolitijazom, usmjerena na rješavanje opstrukcije i osiguravanje drenaže. U tim je slučajevima rani zahvat (poželjno unutar 24, a najdulje do 48 h), povezan s boljim ishodom i kraćom hospitalizacijom^{3,38,39}.

U blažem bilijarnom pankreatitisu sa žučnim kamencima, kolecistektomija se, zbog povećanog rizika recidiva, preporuča u istoj hospitalizaciji ili najdulje unutar 30 dana od epizode AP.

U teškom se AP odgađa barem kroz 6 tjedana ili dulje ovisno o kliničkom stanju pacijenta.

Komplikacije AP, u vidu inficirane nekroze, rješavaju se najčešće endoskopskim postavljenjem drenažnog katetera, a po potrebi i kirurškom nekrektomijom. Asimptomatske pseudociste se preporuča pratiti slikovnim metodama, a ukoliko se jave simptomi, nužna je endoskopska ili kirurška intervencija^{3,38,39}.

Za razliku od AP, liječenje u KP je, zbog učestalih komplikacija (suženje biliopankreatičnih vodova, opstrukcija duktalnim kamencima) nerijetko invazivno. ERCP je metoda izbora za sfinkterektomiju, endoskopsku evakuaciju kamenaca te postavljanje premonsica. Kirurški su zahvati indicirani u djece s teškim KP s kroničnom boli, ovisnošću o opijatima, čestim hospitalizacijama i endoskopskim intervencijama te značajnim ometanjem u funkcioniranju. Pri tomu se kombiniraju drenaža i resekcija dijela pankreasa s na-

stojanjem očuvanja dvanaesnika i izbjegavanja mutilirajućih zahvata kao što je Whippleova operacija^{3,14,26}. Zadnjih se 10-tak godina, u djece sa značajno urušenom kvalitetom života u koje su zakazali svi modaliteti liječenja, koristi totalna pankreatektomija s autotransplantacijom pankreatičnih otočića, TPIAT (engl. total pancreatectomy with islet autotransplantation). Iako je još puno otvorenih pitanja i dilema, sadašnji su rezultati obećavajući u postizanju primarnih ciljeva, rješavanja boli i poboljšanja kvalitete života^{26,49,50}.

Prognoza

Akutni je pankreatitis u većine djece blagog tijeka i prolazi uz osnovne simptomatske mjere, s prosječnim trajanjem hospitalizacije oko 5–8 dana. Međutim, u manjem se broju može prezentirati s teškim oblikom, rezultirati ozbiljnijim komplikacijama pa i smrtnim ishodom. U djece s PRSS1 mutacijom prva se epizoda AP javlja u ranijoj dobi i često ima teži klinički tijek¹⁴.

Od više predloženih kliničkih prognostičkih sustava za procjenu težine AP, za sada niti jedan ne zadovoljava kriterije za preporuku rutinske primjene u djece. Međutim, prognostički čimbenik često korišten u praksi je razina povišenih vrijednosti lipaze. Vrijednosti više od 7 puta iznad gornje granice normale, unutar 24–48 h od početka bolesti, smatraju se nepovoljnim prognostičkim znakom za razvoj teškog oblika bolesti³.

U 15–35% djece s akutnim pankreatitisom bolest će progredirati u APP, prema nekim studijama već unutar 5 mjeseci. To se očekuje u većine oboljelih s teškim AP u prvoj epizodi upale gušterače.

20–40% djece s APP će relativno brzo, već unutar 2–5 godina od prve epizode, razviti kronični pankreatitis¹⁴. U djece s PRSS1 mutacijom, progresija u KP može biti i u kraćem vremenu. Unutar 6 godina od prve atake AP, 18% oboljelih razvije EIP, a 8% dijabetes melitus^{3,12,14,25}. Stoga je iznimno važno redovito praćenje djece s APP i KP radi ranog prepoznavanja egzokrinog i endokrinog poremećaja funkcije gušterače. Preporuča se minimalno jedanput godišnje, uz slikovne pretrage, odrediti fekalnu elastazu, glukozu u krvi i hemoglobin A1C te učiniti test oralne tolerancije glukoze. Obzirom na značajno povećan rizik karcinoma pankreasa u odraslih s hereditarnim pankreatitisom, posebnu pozornost treba usmjeriti na one pedijatrijske pacijente s dokazanom genskom osnovom kroničnog pankreatitisa koji prelaze u internističku skrb⁴⁴.

Zaključak

Pedijatrijska pankreatologija je zadnjeg desetljeća područje značajnog napretka prvenstveno zbog inicijative više radnih skupina. Objedinjavanjem rezultata rastućeg broja studija, predložene su i prihvaćene definicije, klasifikacije i preporuke za dijagnostiku i liječe-

nje. Razvoj novih metoda, prvenstveno NGS-a, povećava mogućnost korelacije genotipa i fenotipa te personaliziranog pristupa djeci s pankreatitisom. Unatoč napretku, još uvijek je dosta nepoznanica. U tijeku su daljnja istraživanja s ciljem boljeg razumijevanja etiologije, prirodnog tijeka bolesti i boljeg ishoda liječenja djece s pankreatitisom.

LITERATURA

1. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. 2010;39:5–8.
2. Meyer A, Coffey MJ, Oliver MR, Ooi CY. Contrasts and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2013;13:429–35.
3. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M i sur. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2018;18(2):146–60.
4. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR i sur. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of current clinical practices: report from INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure). *JPGN*. 2012;55:216–5.
5. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, Barth B, Bellin MD, Davis H i sur. Design and implementation of INSPPIRE. *JPGN*. 2014;59(3):360–4.
6. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F i sur. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Committee. *JPGN*. 2017;64(6):984–90.
7. Ji B, Logsdon CD. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1972e1975.
8. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:523–30.
9. Hammer HF. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). *Wien Med Wochenschr*. 2014;164:57–62.
10. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annual Review of Medicine* 2010;61:413e24.
11. Liu QZ, Abu-El-Haija M, Husain SZ, Barth B, Bellin MD, Davis H i sur. Risk factors for rapid progression from acute recurrent to chronic pancreatitis in children: report from INSPPIRE. *JPGN*. 2019;69:206–11.
12. Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T. Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. *Pediatr Inter*. 2021;63:137–49.
13. Vitale DS, Abu-El-Haija M. Genetic testing in children with recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr*. 2017;191:10–1.
14. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterol*. 2019;156(7):1969–78.
15. Lowe ME, Greer JB. Pancreatitis in Children and Adolescents. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008, 10:128–135
16. Randall MM, McDaniels S, Kyle K, Michael M, Giacomuzzi J, Brown LA. Pancreatitis in pre-adolescent children: a 10 year experience in the pediatric emergency department. *BMC Emergency Med*. 2019;19:71
17. Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An Update on Pediatric Pancreatitis. *Ped Annals*. 2017;46(5):e207–11.

18. Wilson A, Jansen LE, Rose LV, Gregor JC, Ponich T, Chande N *i sur.* HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47:615–20.
19. Lopez RN, Gupta N, Lemberg DA. Vedolizumab-Associated Pancreatitis in Paediatric Ulcerative Colitis: Functional Selectivity of the $\alpha 4\beta 7$ integrin and MAdCAM-1 Pathway? *J Crohns Colitis.* 2018;12:507–8.
20. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *JPIDS.* 2020;1–3.
21. Jakimiec P, Zdanowicz K, Kwiatek-Sredzinska K, Filimoniuk A, Lebensztejn DM, Daniluk U. Pancreatic Disorders in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Medicina.* 2021;57:473.
22. Scheers I, Palermo JJ, Freedman, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M *i sur.* Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE. *JPGN.* 2018;67(2):232–6.
23. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD *i sur.* Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):562–9.
24. Ellery KM, Uc A. Recurrent Pancreatitis in Children: Past, Present and Future. *JPGN.* 2020;70(4):413–6.
25. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H *i sur.* Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr.* 2015;166(4):890–6.
26. Abu-El-Haija M, Nathan JD. Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century. *Pancreatology.* 2018;18:354–9.
27. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D. Early Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. *J Pediatr.* 2017;186:95–100.
28. Xiao Y, Zuan W, Yu B, Guo Y, Xu X, Wang X. Targeted gene next-generation sequencing in Chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. *J Pediatr.* 2017; 158–63.
29. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, Bultron G, Orabi AI, Bhandari V. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *JPGN.* 2010;51:167–70.
30. Venkatesh V, Lal SB, Rana SS, Anushree N, Aneja A, Seetharaman K *i sur.* Pancreatic Ascites and Pleural Effusion in Children: Clinical Profile, Management and Outcomes. *Pancreatolgy.* 2021;21:98–102.
31. Saps M, Slivka A, Khan S, Meza MP, Goyal A, Di Lorenzo C. Pancreatic ascites in an infant: lack of symptoms and normal amylase. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1701–4.
32. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *JPGN.* 2015;61:144–53.
33. Uc A, Perito ER, Pohl JF, Shah U, Abu-El-Haija M, Barth B. International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study: design and rationale for INSPPIRE 2 from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2018;47:1222–8.
34. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017;(4):CD012010.
35. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to etiology and severity of acute pancreatitis. *Gut.* 1992;33:982–6.
36. Lin TK, Troendle D, Wallihan DB, Barth B, Fox VL, Fishman DS. Specialized Imaging and Procedures in Pediatric Pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. *JPGN.* 2017;64(3):472–84.
37. Trout AT, Anupindi SA, Freeman AJ, Macias-Flores JA, Martinez JA, Parashette KR. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Society for Pediatric Radiology Joint Position Paper on Noninvasive Imaging of Pediatric Pancreatitis: Literature, Summary and Recommendations. *JPGN.* 2021;72(1):151–64.
38. Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J. Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research. *JPGN.* 2014;58:689–93.
39. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *JPGN.* 2018;66(1):159–76.
40. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S *i sur.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:710–7.
41. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D *i sur.* Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *JPGN.* 2018;67(1):131–43.
42. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 2009;101:787–93.
43. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010605.
44. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, Goldschneider KR, Grover AS, Hartzell C. Medical management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *JPGN.* 2021;72: 324–40
45. Matel JL. Nutritional management of cystic fibrosis. *JPEN.* 2012;36(suppl 1):60S–7S.
46. Trolli PA, Conwell DL, Zuccaro G Jr. Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Nurs.* 2001;24:84–7.
47. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridaki C *i sur.* Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. *JPGN.* 2003;36:474–8.
48. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmbay SS. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006302.
49. Bellin MD, Schwarzenberg SJ, Cook M, Sutherland DER, Chinnakotla S. Pediatric autologous islet transplantation. *Curr Diab Rep.* 2015;15:67.
50. Bellin MD, Abu El-Haija M, Morgan K, Adams D, Beilman GJ, Chinnakotla S *i sur.* A multicenter study of a total pancreatectomy with islet autotransplantation (TPIAT): POST (Prospective Observational Study of TPIAT). *Pancreatology.* 2018;18:286–90.