

TOMASZ KONOŃCZUK¹, MICHALINA KRZYŻAK¹, MAŁGORZATA ŻENDZIAN-PIOTROWSKA¹, KRZYSZTOF KUREK²

Epidemiologia i etiologia ostrego zapalenia trzustki

Epidemiology and etiology of acute pancreatitis

¹Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku²Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

KEYWORDS

acute pancreatitis, incidence rate,
etiologic factors, diagnostic algorithm

SUMMARY

Acute pancreatitis is one of the most common and severe gastrointestinal disease with poorly understood pathogenesis. The incidence rate of acute pancreatitis has been rising recently in many countries. Moving forward, the disease represents a significant number of hospitalizations. Although the most common etiologic factors including biliary stones and alcohol abuse are relatively easy to diagnose, the identifications of the other less common etiologies may be challenging. Moreover, regardless of its etiology, acute pancreatitis represents a significant cause of morbidity and mortality, ranging, in the case of severe form of acute pancreatitis, from 36 to 50%. Recently, several guidelines of acute pancreatitis management have been published. Typical clinical management of acute pancreatitis includes intensive intravenous hydration, analgesia, and treatment of complications. However, data concerning acute pancreatitis diagnosis are still insufficient. Thus, the aim of this review was to discuss the acute pancreatitis epidemiology as well as establish the acute pancreatitis etiologic workup algorithm.

WPROWADZENIE

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest stanem zapalnym narządu, charakteryzującym się typowym obrazem klinicznym, wzrostem aktywności enzymów trzustkowych (amylazy i lipazy) we krwi i w moczu oraz charakterystycznymi zmianami w badaniach obrazowych jamy brzusznej. Etiologia choroby jest złożona i często w praktyce klinicznej identyfikacja czynnika etiologicznego może być problematyczna. Najczęstszymi przyczynami OZT są kamica żółciowa oraz nadużywanie alkoholu. Do innych rzadszych przyczyn zaliczane są: hipertriglicerydemia, niektóre leki i toksyny, urazy jamy brzusznej, powikłanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), wady rozwojowe trzustki, mutacje genetyczne oraz procesy autoimmunologiczne. W części przypadków nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego, co upoważnia do rozpoznania idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki (1, 2). Udoskonalenie metod diagnostycznych i terapeutycznych przyczyniło się do znaczącej redukcji śmiertelności związanej z omawianą jednostką chorobową. Ponadto w ostatnich latach opublikowano szereg rekomendacji towarzystw naukowych, regulujących zasady leczenia

OZT (3-5). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie epidemiologii ostrego zapalenia trzustki oraz zasad identyfikacji czynników etiologicznych tej choroby.

EPIDEMIOLOGIA OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Epidemiologia OZT na świecie

Wartość współczynnika zachorowalności na OZT w skali globalnej wynosi 33,7 na 100 000 osób – 30,3/100 000 u mężczyzn oraz 29,2/100 000 u kobiet (6). Badania epidemiologiczne wskazują na występowanie dużych geograficznych i międzynarodowych różnic w częstości występowania OZT i w zależności od regionu współczynnik zachorowalności wynosi od 4,6 do 100/100 000 osób (7). Względnie niską częstość występowania OZT odnotowano w Holandii (14,7/100 000 – u mężczyzn 15,2/100 000 oraz u kobiet 12,7/100 000) (8), natomiast w większości krajów Europy Zachodniej zachorowalność wynosi ok. 30,0/100 000 (9, 10). Wysoką zachorowalność, wynoszącą powyżej 50,0/100 000, odnotowano w krajach skandynawskich, tj. Norwegii i Szwecji (6) oraz w USA (11).

Epidemiologia OZT w Polsce

Poniżej przedstawiono dane dotyczące epidemiologii OZT w Polsce w oparciu o informacje o hospitalizacji w latach 2009-2016, udostępnione na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (12). Ostre zapalenie trzustki w raportach sprawozdawczych z hospitalizacji kodowano według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD10) jako K85, natomiast stosując Jednorodne Grupy Pacjentów (JGP), wyszczególniono grupy G37 (ostre zapalenie trzustki) oraz G36 (ostre zapalenie trzustki – postać ciężka).

W Polsce w 2016 roku liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu OZT wynosiła 24 325 i wzrosła o 1,6% w porównaniu do roku 2009 (z powodu OZT hospitalizowano wówczas 23 945 pacjentów). W powyższym przedziale czasowym zmieniła się ponadto struktura pacjentów pod względem stopnia ciężkości OZT, wyrażona wzrostem liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiej postaci OZT o 43%. Łączna liczba hospitalizacji z powodu ciężkiej postaci OZT wzrosła pomiędzy rokiem 2009 a 2016 o 41,7%. W analizowanym okresie nastąpiły również zmiany w śmiertelności w przebiegu OZT. Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu OZT w 2016 roku śmiertelność wynosiła 4,63% i była nieznacznie wyższa niż w roku 2009 – 4,14%. Natomiast w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu OZT o ciężkim przebiegu śmiertelność obniżyła się z 5,7% w roku 2009 do 3,94% w roku 2016 (tab. 1). Obserwowana narastająca częstość występowania OZT, jak również zmniejszenie śmiertelności w przebiegu ciężkiej postaci OZT jest najprawdopodobniej wyrazem udoskonalenia metod diagnostycznych, jak też wdrożeniem skuteczniejszych metod leczenia omawianej choroby.

Wyniki uprzednio opublikowanych badań epidemiologicznych wskazują na globalne różnicowanie zachorowalności

na OZT pomiędzy mężczyznami i kobietami. W Polsce liczba hospitalizacji oraz zachorowalność u mężczyzn są prawie dwukrotnie wyższe niż u kobiet. Szczegółowe dane dotyczące liczby hospitalizacji z powodu OZT z wyszczególnieniem płci przedstawiono w tabeli 2.

Wyniki dotychczas opublikowanych badań epidemiologicznych wskazują, iż Polska należy do krajów o najwyższym na świecie współczynniku zachorowalności na OZT, przekraczającym 90/100 000 (13, 14). Dane z lat 2009-2016 potwierdzają te obserwacje. W 2009 roku współczynnik zachorowalności na OZT wynosił 91,8/100 000 u mężczyzn i 47,7/100 000 u kobiet, a w 2016 roku 92,2/100 000 u mężczyzn i 47,2/100 000 u kobiet. W analizowanym przedziale czasowym zaobserwowano ponadto istotny wzrost wartości współczynnika zachorowalności w odniesieniu do 2009 roku. Przedstawione w tabeli 3 wyniki potwierdzają, iż Polska należy do krajów o najwyższej zachorowalności na OZT na świecie.

ETIOLOGIA OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Jednoznaczne ustalenie czynnika etiologicznego OZT pozwala zarówno zastosować właściwe leczenie, jak również zapobiegać nawrotowi choroby (15). Dlatego też zalecane jest, aby określić przyczynę OZT w przypadku 75-90% pacjentów już podczas pierwszego epizodu choroby (16). Najczęstszymi przyczynami OZT, stwierdzanymi w ok. 80% przypadków, są kamica żółciowa oraz nadużywanie alkoholu. Pozostałe czynniki etiologiczne zestawiono w tabeli 4. Jednakże, pomimo ciągłego doskonalenia metod diagnostycznych, w ok. 10% przypadków nie udaje się jednoznacznie zidentyfikować przyczyny OZT. Upoważnia to do rozpoznania tzw. idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki, które może odpowiadać nawet za ponad 30% przypadków nawracającego OZT (17). Niemniej jednak,

Tab. 1. Hospitalizacje z powodu ostrego zapalenia trzustki (ICD 10 – K85) w Polsce w latach 2009-2016 (opracowanie własne wg danych NFZ)

Rok	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia trzustki			Liczba hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia trzustki			Liczba zgonów pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia trzustki (%)		
	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36
2009	23 945	20 260	3685	26 345	22 491	3854	4,14	3,85	5,70
2010	22 435	19 061	3374	24 461	20 980	3481	4,32	4,13	5,36
2011	23 045	19 254	3791	25 110	21 183	3927	4,56	4,22	6,30
2012	23 480	19 429	4051	25 647	21 428	4219	4,79	4,66	5,43
2013	23 139	18 876	4263	25 324	20 891	4433	4,72	4,51	5,68
2014	23 277	18 976	4301	25 467	21 000	4467	4,67	4,70	4,56
2015	23 474	18 945	4529	25 605	20 907	4698	4,94	4,90	5,12
2016	24 325	19 056	5269	26 516	21 054	5462	4,63	4,83	3,91

G37 – ostre zapalenie trzustki; G36 – ostre zapalenie trzustki – postać ciężka

Tab. 2. Hospitalizacje z powodu ostrego zapalenia trzustki (ICD 10 – K85) z uwzględnieniem płci w Polsce w latach 2009-2016 (opracowanie własne wg danych NFZ)

Rok	Liczba hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia trzustki u mężczyzn			Liczba hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia trzustki u kobiet			Wskaźnik mężczyźni/kobiety		
	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36
2009	16 920	14 403	2517	9425	8088	1337	1,80	1,78	1,88
2010	15 531	13 286	2245	8931	7695	1236	1,74	1,73	1,82
2011	15 912	13 346	2566	9198	7837	1361	1,73	1,70	1,89
2012	16 520	13 737	2783	9127	7691	1436	1,81	1,79	1,94
2013	16 040	13 124	2916	9284	7767	1517	1,73	1,69	1,92
2014	16 129	13 235	2894	9338	7765	1573	1,73	1,70	1,84
2015	16 328	13 220	3108	9277	7687	1590	1,76	1,72	1,95
2016	17 143	13 495	3648	9372	7559	1813	1,83	1,79	2,01

G37 – ostre zapalenie trzustki; G36 – ostre zapalenie trzustki – postać ciężka

Tab. 3. Współczynnik zachorowalności na ostre zapalenie trzustki (ICD 10 – K85) z uwzględnieniem płci w Polsce w latach 2009-2016 (opracowanie własne wg danych NFZ)

Rok	Współczynnik zachorowalności ostrego zapalenia trzustki u mężczyzn			Współczynnik zachorowalności ostrego zapalenia trzustki u kobiet			Wskaźnik mężczyźni/kobiety		
	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36	Ogółem	G37	G36
2009	91,8	78,2	13,7	47,7	41,0	6,8	1,92	1,91	2,01
2010	83,3	71,2	12,0	44,9	38,7	6,2	1,86	1,84	1,94
2011	85,3	71,5	13,8	46,3	39,4	6,8	1,84	1,81	2,03
2012	88,6	73,7	14,9	45,9	38,7	7,2	1,93	1,90	2,07
2013	86,1	70,4	15,7	46,7	39,1	7,6	1,84	1,80	2,07
2014	86,6	71,1	15,5	47,0	39,1	7,9	1,84	1,82	1,96
2015	87,8	71,1	16,7	46,8	38,7	8,0	1,88	1,84	2,09
2016	92,2	72,6	19,6	47,2	38,1	9,1	1,95	1,91	2,15

G37 – ostre zapalenie trzustki; G36 – ostre zapalenie trzustki – postać ciężka

rozpoznanie idiopatycznego OZT powinno być postawione dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki w ośrodku referencyjnym. Należy też podkreślić, że u części pacjentów można stwierdzić współwystępowanie kilku czynników etiologicznych OZT (3).

Alkohol etylowy

Zależność pomiędzy konsumpcją alkoholu etylowego a wystąpieniem epizodu OZT znana jest od ponad 100 lat (18). Jednak patomechanizm tej zależności pozostaje nie do końca wyjaśniony. W metabolizmie tlenowym (przebiegającym głównie w wątrobie) etanol przekształcany jest do aldehydu, a następnie kwasu octowego. Z kolei

metabolizm beztlenowy alkoholu etylowego przebiega głównie w trzustce z wytworzeniem estrów etylowych kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acid ethyl esters* – FAEE). Wykazano, że metabolity alkoholu etylowego, przede wszystkim FAEE, nasilają apoptozę i martwicę komórek pęcherzykowych trzustki, indukują ponadto hipersekrecję enzymów trzustkowych. Etanol nasila również stan zapalny wskutek aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i czynnika martwicy nowotworu TNF- α , jak też poprzez hamowanie syntezy interleukiny 10 (19, 20). Interesujące, że czynnikiem etiologicznym OZT mogą być też składniki napojów alkoholowych, np. produkty fermentacji glukozy zawarte w piwie, które stymulują wydzielanie soku trzustkowego (21).

Tab. 4. Czynniki etiologiczne ostrego zapalenia trzustki

Niedrożność dróg żółciowych: <ul style="list-style-type: none"> – kamica żółciowa – guz trzustki – guz brodawki Vatera – uchyłek okołobrodawkowy – SOD – zwężenie nienowotworowe przewodu trzustkowego
Niedrożność dróg trzustkowych: <ul style="list-style-type: none"> – guz trzustki – guz brodawki Vatera – zwężenie nienowotworowe przewodu trzustkowego – trzustka dwudzielną – trzustka obrączkowata/pierścieniowata
Urazy: <ul style="list-style-type: none"> – zewnętrzne – wewnętrzne jatrogenne – OZT po ECPW
Czynniki toksyczne: <ul style="list-style-type: none"> – alkohol – leki – toksyny
Czynniki metaboliczne: <ul style="list-style-type: none"> – hipertriglicydemia – hiperkalcemia
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki
Czynniki infekcyjne: <ul style="list-style-type: none"> – wirusy – bakterie – grzyby – pasożyty
Czynniki genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> – mutacje genu <i>PRSS1</i> – mutacje genu <i>CFTR</i> – mutacje genu <i>SPINK1</i>
Idiopatyczne ostre zapalenie trzustki

Do rozpoznania etiologii alkoholowej OZT upoważnia zarówno długotrwałe nadużywanie alkoholu, definiowane jako spożywanie > 60 g czystego etanolu na dobę, jak również wypicie jednorazowo większej objętości alkoholu. Dlatego też nawet okazjonalne spożywanie niewielkiej ilości alkoholu nie może wykluczać etiologii alkoholowej OZT. W praktyce klinicznej do określenia prawdopodobieństwa uzależnienia od alkoholu stosowane są zwalidowane kwestionariusze, takie jak rekomendowany przez WHO Test Rozpoznawania Problemów Alkoholowych AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) (22).

Kamica żółciowa

Ustalenie etiologii żółciowej OZT opiera się na danych z badania podmiotowego (kamica pęcherzykowa lub przewodowa w wywiadzie, przebyte żółciopochodne OZT), badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność

enzymów wątrobowych wskaźnikowych oraz wydalniczych, podwyższone stężenie bilirubiny z przewagą frakcji bezpośredniej) oraz badań radiologicznych. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (USG) pozwala uwidocznic złoży lub szlam żółciowy w pęcherzyku żółciowym i w drogach żółciowych, jak też wtórne do kamicy poszerzenie dróg żółciowych. Niemniej jednak, w przypadku tzw. mikrokamicy/mikrolitiaz, czyli obecności złoży o średnicy < 3 mm, badanie to charakteryzuje się tylko 66% trafnością diagnostyczną. Interesujące, że powtórzenie badania USG przy pierwszym negatywnym wyniku w przypadku podejrzenia OZT żółciopochodnego zwiększa trafność diagnostyczną do 83% (23). Do dokładniejszych i bardziej precyzyjnych badań obrazowych zaliczają się endoskopowa ultrasonografia (EUS) oraz cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego (MRCP). Czułość EUS w diagnostyce mikrolitiaz przewyższa MRCP. Wykazano, że za pomocą EUS można uwidocznic złoży o średnicy 0,1 mm, podczas gdy MRCP pozwala na wizualizację złoży nie mniejszych niż 1,5 mm (24). Ponadto, MRCP w diagnostyce żółciopochodnego OZT charakteryzuje się wysoką swoistością (93%), ale niską czułością (62%) (23). Niemniej jednak do wad EUS należy zaliczyć inwazyjność i małą dostępność metody, możliwość wystąpienia powikłań oraz gorszą niż w przypadku MRCP możliwość wizualizacji dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Przeciwnie, MRCP jest badaniem nieinwazyjnym i bezpiecznym (za wyjątkiem grupy pacjentów z oczywistymi przeciwwskazaniami do jego wykonania) (25). Aktualne wytyczne zalecają, aby w przypadku klinicznego podejrzenia żółciopochodnego OZT po wykonaniu dwóch negatywnych USG w kolejnym etapie wykonać ocenę echoendoskopową z uwagi na wyższą czułość tej metody w diagnostyce mikrolitiaz, jak też na szybką możliwość konwersji zabiegu do ECPW w przypadku potwierdzenia obecności złoży lub szlamu żółciowego (4). MRCP może stanowić alternatywę wobec EUS przy braku dostępności lub przeciwwskazań do wykonania badania. W przypadku potwierdzenia etiologii żółciopochodnej OZT w badaniach obrazowych pacjent powinien zostać zakwalifikowany do endoskopowej rewizji dróg żółciowych. Należy też zaznaczyć, że zabieg ECPW obecnie powinien być wykonywany wyłącznie z intencją terapeutyczną i nie może być stosowany w diagnostyce OZT o etiologii żółciowej.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Trzecią pod względem częstości występowania przyczyną OZT są nieprawidłowości gospodarki lipidowej w postaci hipertriglicydemii (typ I, IV i V). Dlatego też zalecane jest oznaczenie stężenia triacylogliceroli (TG) we krwi pacjentów hospitalizowanych z powodu OZT. Należy jednak podkreślić, że nadużywanie alkoholu oraz otyłość prowadzą do wzrostu stężenia TG. Ponadto, stężenie TG we krwi obniża się istotnie już po 1-2 dobach głodzenia. Dlatego też w przypadku chorych z OZT, u których wykluczono etiologię alkoholową, pozostających w pierwszych dobach hospitalizacji na

tw. diecie zero, należy oznaczyć stężenie TG przy przyjęciu, gdyż w innym przypadku wynik może być niemiernodajny. Hipertroglipidemia może zostać uznana za prawdopodobny czynnik etiologiczny OZT, gdy stężenie TG we krwi przekracza 1000 mg/dL. Wykazano również, iż redukcja stężenia TG o połowę skutecznie zapobiega nawrotom OZT (26, 27).

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki

W przypadku nawracającego OZT, zwłaszcza u pacjentów w młodym wieku, jak też u chorych ze współwystępującymi chorobami autoimmunologicznymi (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, włóknienie zewnątrztrzewnowe), zalecane jest pogłębienie diagnostyki w kierunku autoimmunologicznego zapalenia trzustki (ang. *autoimmune pancreatitis* – AIP). Kryteria diagnostyczne AIP zaproponowane przez Mayo Clinic określane w praktyce klinicznej akronimem HISORT obejmują: 1) zmiany w obrazie histopatologicznym biopsji trzustki (rozłany naciek limfoplazmocytowy z włóknieniem), 2) zmiany w badaniach obrazowych (ang. *imaging*) w postaci rozlanego hiperechogenicznego powiększenia narządu, 3) zmiany w badaniach serologicznych (podwyższone miano IgG4 oraz przeciwciał przeciw antygenom anhydrazy węglanowej II i laktoferynie), 4) zajęcie przez proces chorobowy innych narządów (ang. *organ involvement*) oraz 5) korzystną odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami (ang. *response to steroid therapy*). Stosując powyższe kryteria do rozpoznania AIP, wymagane jest spełnienie co najmniej jednego z trzech objawów: dodatni wynik badania histopatologicznego, typowe zmiany w badaniach obrazowych współwystępujące z dodatnim wynikiem serologicznym oraz odpowiedź na glikokortykosteroidoterapię (28). Według kryteriów japońskich, opublikowanych w 2009 roku, do rozpoznania AIP upoważnia stwierdzenie typowych zmian w badaniach obrazowych, dodatni wynik badania histopatologicznego lub dodatni wynik badań serologicznych (29). Omawiana jednostka chorobowa często współwystępuje z IgG4-zależnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, a nieleczona może prowadzić do odkładania się złogów w drogach żółciowych i trzustkowych, a nawet predysponuje do rozwoju nowotworów złośliwych. Leczenie autoimmunologicznego zapalenia trzustki obejmuje terapię glikokortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi (30, 31).

Rak trzustki

Ostre zapalenie trzustki może być pierwszą manifestacją raka trzustki. Dlatego też, po wykluczeniu najczęstszych czynników etiologicznych, należy dążyć do pogłębienia diagnostyki obrazowej w celu wykluczenia procesu neoplastycznego. W przypadku pacjentów > 40. r.ż. zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej jamy brzusznej z kontrastem już po jednorazowym epizodzie OZT. Postępowanie w przypadku pacjentów < 40. r.ż. pozostaje dyskusyjne, niemniej jednak przy nawrocie OZT zalecane jest wykonanie

diagnostyki obrazowej niezależnie od wieku pacjenta (3, 5). Oprócz tomografii komputerowej w diagnostyce raka trzustki coraz większe zastosowanie znajduje EUS, za pomocą której można uwidocznzyć już wczesne 2-3-cm zmiany nowotworowe z czułością 95% (32). Obraz kliniczny wczesnego raka trzustki i autoimmunologicznego zapalenia trzustki może być podobny. Dlatego też w diagnostyce różnicowej przydatne jest również oznaczenie miana IgG4 we krwi. Wykazano, że wartość diagnostyczna IgG4 przy stężeniu > 135 mg/dL cechuje się 95% czułością i 97% swoistością, co w praktyce pozwala pewnie zróżnicować powyższe jednostki chorobowe (17).

Czynniki infekcyjne

W literaturze wyszczególniono liczne patogeny, które mogą być potencjalną przyczyną OZT. Udokumentowanym czynnikiem etiologicznym OZT jest infekcja wirusem HIV. Wirus HIV wywołuje proces zapalny w trzustce, jak również powoduje postępujące zaburzenia odporności u pacjentów. Ponadto, leki przeciwretrowirusowe stosowane w terapii HIV, jak didanozyna i pentamidyna (nie dostępne w Polsce), są również potwierdzonymi czynnikami etiologicznymi OZT. Interesujące, że przyczyną OZT może być zarażenie glistą ludzką (*Ascaris lumbricoides*), a w Indiach glistnica stanowi drugą pod względem częstości występowania przyczyną OZT (15, 33). Spośród pozostałych czynników mikrobiologicznych, mogących stanowić przyczynę OZT, wymieniane są wirusy (świnki, wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalii, ospy wietrznej, półpaśca i różyczki), bakterie (*Legionella*, *Salmonella*, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Salmonella typhi*), grzyby (*Aspergillus*) oraz pasożyty (*Toxoplasma*, *Cryptosporidium*), aczkolwiek ich związek z wystąpieniem OZT nie został jednoznacznie udowodniony (25).

Leki i toksyny

Inną przyczyną OZT mogą być niektóre leki i ich metabolity. W tabeli 5 zestawiono leki mogące przyczynić się do wystąpienia OZT. Większość z nich wywiera bezpośredni efekt uszkodzający trzustkę już po krótkim stosowaniu. Niemniej jednak epizod OZT może wystąpić po kilku tygodniach, a nawet miesiącach stosowania azatiopryny, merkaptopuryny, aminosalicylanów czy kwasu walproinowego, co jest wynikiem akumulacji metabolitów tych leków w trzustce (15). W niektórych szerokościach geograficznych częstą przyczyną OZT mogą być toksyny zawarte w jadzie węży i skorpionów (34).

Czynniki genetyczne i wady rozwojowe

W przypadku pacjentów < 20. r.ż., z obciążonym wywiadem rodzinnym i z nawracającym OZT należy podejrzewać podłoże genetyczne choroby. Dotychczas opisano kilka mutacji genetycznych predysponujących do występowania dziedzicznej postaci OZT, której szczyt zachorowania występuje w 6. r.ż. i 18.-24. r.ż. (35). Dziedziczne OZT jest chorobą o autosomalnym dominującym mechanizmie dziedziczenia z około 80% penetracją, której przyczyną jest mutacja genu

Tab. 5. Leki o potwierdzonej zależności z występowaniem ostrego zapalenia trzustki

Antybiotyki:
– metronidazol
– sulfonamidy
– tetracyklina
– nitrofurantoina
– erytromycyna
– izoniazyd
Leki przeciwretrowirusowe:
– didanozyna
– pentamidyna
Leki immunosupresyjne i chemioterapeutyki:
– deksametazon
– azatiopryna
– arabinozyd cytozyny
Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy:
– kwas walproinowy
– metyldopa
Leki stosowane w gastroenterologii:
– sulfasalazyna
– ranitydyna
– inhibitory pompy protonowej
– merkaptopuryna
Diuretyki:
– furosemid
– tiazydy
Inne leki:
– salicylany
– acetaminofen
– sulindak
– chlorek wapnia

PRSS1 (ang. *cationic trypsinogen/serine protease 1*). Głównym mechanizmem patogenetycznym jest przedwczesna aktywacja trypsynogenu (36, 37). Spośród innych mutacji predysponujących do występowania OZT, ale bezpośrednio niebędących przyczyną tej choroby, opisano mutacje genów *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), *SPINK1* (ang. *serine protease inhibitor Kazal type 1*) *CTRC* (ang. *chymotrypsin C*) oraz *CPA1* (ang. *carboxypeptidase A1*) (38, 39). Dziedziczne OZT stanowi czynnik ryzyka niewydolności wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej narządu, jak też raka trzustki. Wykazano, że objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki manifestuje 60,2%, a cukrzycę rozwija 68,6% pacjentów z dziedzicznym OZT (38). Natomiast ryzyko rozwoju raka trzustki u pacjentów z dziedziczną postacią OZT jest nawet 87-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (40). Dlatego też według aktualnych zaleceń w grupie młodych chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku OZT o niejasnej etiologii, po wykluczeniu innych czynników etiologicznych, należy rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych (3). Spośród odmian rozwojowych o udokumentowanej predyspozycji wystąpienia OZT zalicza

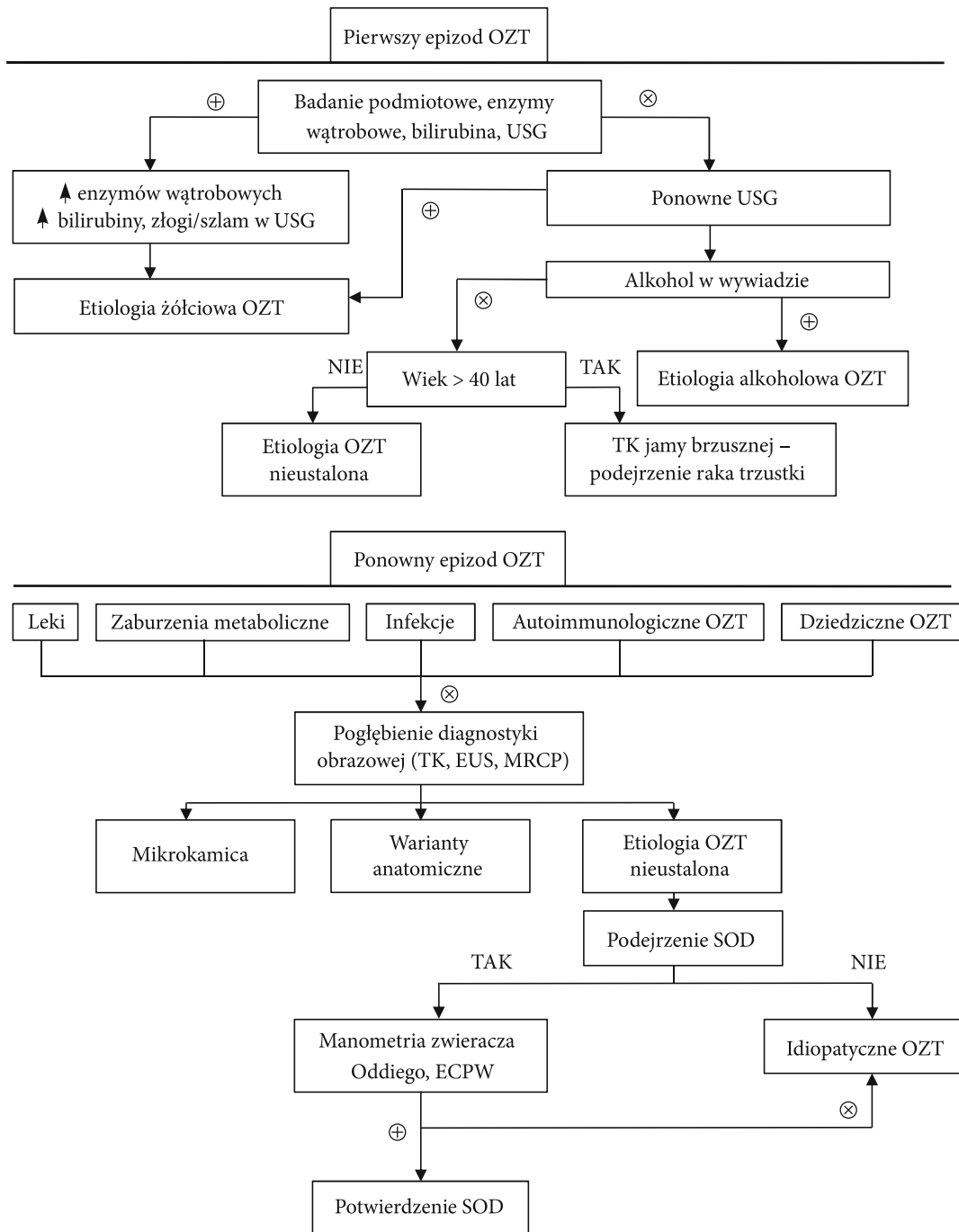
się trzustkę dwudzielną (której częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 5-10%) oraz trzustkę obrączkową/pierścieniową, występującą u ok. 5-15/100 000 osób (41, 42).

Hiperkalcemia

W przebiegu ostrego zapalenia trzustki przeważnie stwierdza się obniżone stężenie wapnia we krwi, a porównanie wartości oznaczonej przy przyjęciu oraz po 48 godzinach ma znaczenie prognostyczne przebiegu ciężkości choroby według kryteriów Ransona (43). Zależność pomiędzy hiperkalcemią w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc z występowaniem OZT została opisana po raz pierwszy już w 1903 roku (44). Częstość występowania OZT u pacjentów z nadczynnością przytarczyc wynosi 1,5-7% (45). Hiperkalcemia przyczynia się do wystąpienia epizodu OZT zarówno poprzez odkładanie się złogów wapnia w przewodach trzustkowych, co może być przyczyną ich niedrożności, jak również poprzez przedwczesną aktywację konwersji trypsynogenu do trypsyny (46). Pacjenci z mutacjami genów *SPINK1* i *CFTR*, jak również z klinicznymi objawami przełomu hiperkalcemicznego (występującego przy stężeniu wapnia > 14-15 mg/dL) stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia OZT w przebiegu nadczynności przytarczyc (47). Przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc najczęściej jest łagodny nowotwór (gruczolak), niemniej jednak opisano przypadki występowania ciężkiej postaci OZT w przebiegu raka przytarczyc (48), a nawet przytarczyc położonych ektopowo w śródpiersiu i okołoprzetykowo (49). W przypadku podejrzenia OZT będącego wynikiem nadczynności przytarczyc postępowanie diagnostyczne obejmuje badania biochemiczne (stężenie wapnia we krwi i w dobowej zbiórce moczu, stężenie fosforu, stężenie parathormonu i kalcytoniny) oraz obrazowe (USG, tomografia komputerowa, badanie izotopowe – scyntygrafia z technetem 99m-Tc) (50).

Dysfunkcja zwieracza Oddiego

Przyczyną ostrego zapalenia trzustki mogą być zaburzenia czynności lub struktury anatomicznej zwieracza brodawki dwunastniczej większej (zwieracza Oddiego). Pod pojęciem „dysfunkcji zwieracza Oddiego” (ang. *sphincter of Oddi dysfunction* – SOD) rozumiana jest zarówno jego nadmierna czynność skurczowa (tzw. hipertoniczny zwieracz Oddiego), jak też trwałe zmniejszenie jego średnicy wskutek stanu zapalnego i włóknienia. Według danych literaturowych SOD może odpowiadać za 25-65% przypadków OZT pierwotnie klasyfikowanych jako idiopatyczne OZT. Powszechnie przyjęty system klasyfikacyjny wyróżnia trzy typy SOD. W typie I powinny być spełnione następujące kryteria: ból brzucha, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, przedłużony > 45 min czas drenażu dróg żółciowych ze środka kontrastowego oraz poszerzenie przewodu żółciowego wspólnego. Do rozpoznania typu II SOD upoważnia stwierdzenie bólu brzucha oraz jednego lub dwóch kryteriów typu I. Natomiast w typie III SOD występuje



Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny ostrego zapalenia trzustki (wg 3, 5, 25 w modyfikacji)

USG – ultrasonografia jamy brzusznej; TK – tomografia komputerowa jamy brzusznej; MRCP – cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego; EUS – endoskopowa ultrasonografia; SOD – dysfunkcja zwieracza Oddiego; OZT – ostre zapalenie trzustki; ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna

wyłącznie ból brzucha, bez nieprawidłowości w wynikach badań obrazowych i biochemicznych (25). Złotym standardem diagnostycznym przy podejrzeniu SOD pozostaje pomiar ciśnienia (tj. manometria zwieracza Oddiego), jest to jednak badanie trudno dostępne, wykonywane wyłącznie w niektórych specjalistycznych ośrodkach (51). Badania obrazowe jamy brzusznej w części przypadków (typy I i II

SOD) pozwalają uwidocznnić poszerzenie dróg żółciowych, głównie przewodu żółciowego wspólnego. Podejrzenie SOD jest ponadto wskazaniem do diagnostycznej endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej. Podczas ECPW istnieje też możliwość interwencji terapeutycznej, polegającej na przecięciu zwieracza Oddiego, tj. sfinkterotomii (52). Do najnowszych metod diagnostycznych przy podejrzeniu SOD

zalicza się również cholangiografię metodą rezonansu magnetycznego po stymulacji sekretyną. Do rozpoznania SOD upoważnia stwierdzenie w MRCP poszerzenia przewodu trzustkowego o > 1 mm w odniesieniu do średnicy wyjściowej po 15 minutach od dożylnego podania sekretyny (53).

Czynniki jatrogenne i urazy

Do pozostałych przyczyn OZT zaliczane są urazy zewnętrzne jamy brzusznej, jak również czynniki jatrogenne, np. OZT występujące po operacjach w obrębie jamy brzusznej. Szczególną postacią jatrogennego ostrego zapalenia trzustki jest OZT po zabiegu endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ang. *post-ERCP pancreatitis* – PEP). PEP jest najczęstszym powikłaniem ECPW, występującym według najnowszych danych literaturowych z częstością 4,1-5,4% i obciążonym 0,7% śmiertelnością (54, 55). Należy podkreślić, że stwierdzana u ok. połowy pacjentów po ECPW bezobjawowa hiperenzymemia trzustkowa nie stanowi podstawy do rozpoznania PEP (56). Do czynników

ryzyka wystąpienia PEP zależnych od pacjenta zalicza się: przebyte OZT lub PEP, dysfunkcję zwieracza Oddiego, płeć żeńską, młody wiek oraz brak poszerzenia dróg żółciowych. Natomiast czynniki ryzyka zależne od procedury obejmują tzw. trudną kaniulację, niezamierzone wprowadzenie przewodnicy lub środka cieniującego do przewodu trzustkowego oraz zabieg nacięcia wstępnego (55, 57). Do metod zapobiegania PEP o udokumentowanej skuteczności zaliczają się doodbytnicze podanie 100 mg diklofenaku oraz intensywne nawadnianie pacjenta z użyciem płynu Ringera z dodatkiem mleczanów (5, 54).

PODSUMOWANIE ZASAD DIAGNOSTYKI ETIOLOGII OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Proponowane zasady postępowania diagnostycznego, mającego na celu jednoznaczne określenie etiologii OZT, opracowano na podstawie aktualnych wytycznych w postaci algorytmu (ryc. 1).

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Kurek
Klinika Gastroenterologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok
tel.: +48 (85) 746-82-34
fax: +48 (85) 746-85-06
krzysztof.kurek@umb.edu.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al.: Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-111.
2. Lankisch PG, Apte M, Banks PA: Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386(9988): 85-96.
3. Rosołowski M, Lipiński M, Dobosz M et al.: Management of acute pancreatitis (AP) – Polish Pancreatic Club recommendations. *Prz Gastroenterol* 2016; 11(2): 65-72.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(4 suppl. 2): e1-15.
5. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS: American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1400-1416.
6. Xiao AY, Tan ML, Wu LM et al.: Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(1): 45-55.
7. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A et al.: The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017; 17(2): 155-165.
8. Spanier BMW: Acute and chronic pancreatitis: epidemiology and clinical aspects. *Faculteit der Geneeskunde* 2011.
9. Roberts SE, Akbari A, Thorne K et al.: The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(5): 539-548.
10. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I et al.: Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149.
11. Yadav D, Lowenfels AB: The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1252-1261.
12. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>.
13. Głuszek S, Kozieł D: Prevalence and progression of acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir* 2012; 84(12): 618-625.
14. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, Jabłocki J: Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir* 2012; 84(2): 70-75.
15. Lee JK, Enns R: Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(47): 6296-6313.
16. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee: AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 2022-2044.

17. Al-Haddad M, Wallace MB: Diagnostic approach to patients with acute idiopathic and recurrent pancreatitis, what should be done? *World J Gastroenterol* 2008; 14(7): 1007-1010.
18. Sand J, Lankisch PG, Nordback I: Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2007; 7(2-3): 147-156.
19. Pandol SJ, Raraty M: Pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreatol* 2007; 7(2-3): 105-114.
20. Szabo G, Mandrekar P, Oak S, Mayerle J: Effect of ethanol on inflammatory responses. Implications for pancreatitis. *Pancreatol* 2007; 7(2-3): 115-123.
21. Gerloff A, Singer MV, Feick P: Beer-induced pancreatic enzyme secretion: characterization of some signaling pathways and of the responsible nonalcoholic compounds. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(9): 1638-1645.
22. Piccinelli M, Tessari E, Bortolomasi M et al.: Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. *BMJ* 1997; 314(7078): 420-424.
23. Signoretti M, Baccini F, Piciocchi M et al.: Repeated transabdominal ultrasonography is a simple and accurate strategy to diagnose a biliary etiology of acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43(7): 1106-1110.
24. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG: EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(2): 248-254.
25. da Silva S, Rocha M, Pinto-de-Sousa J: Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24(3): 129-136.
26. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y et al.; JPN: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(1): 10-24.
27. Nordback I, Sand J, Andrén-Sandberg A: Criteria for alcoholic pancreatitis. Results of an international workshop in Tampere, Finland, June 2006. *Pancreatol* 2007; 7(2-3): 100-104.
28. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al.: Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(8):1010-106; quiz 934.
29. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al.: Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 849-866.
30. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al.: Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12):1771-1776.
31. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al.: Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62(11): 1607-1615.
32. Byrne MF, Jowell PS: Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1631-1648.
33. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y et al.; JPN: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(1): 56-60.
34. Novaes G, Cabral AP, de Falco CN, de Queiroz AC: Acute pancreatitis induced by scorpion toxin, tityustoxin. *Histopathological study in rats. Arq Gastroenterol* 1989; 26(1-2): 9-12.
35. Keim V, Bauer N, Teich N et al.: Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111(8): 622-626.
36. Sahin-Tóth M, Tóth M: Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278(2): 286-289.
37. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M et al.: Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 --> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2002; 277(7): 5404-5410.
38. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W et al.; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC): Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 252-261.
39. Ooi CY, Gonska T, Durie PR, Freedman SD: Genetic testing in pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 138(7): 2202-2206.
40. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al.: Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 111-119.

41. Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL et al.: Annular pancreas in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(2): 455-460.
42. DiMagno MJ, Wamsteker EJ: Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13(2): 150-156.
43. Ranson JH: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77(9): 633-638.
44. Biondi A, Persiani R, Marchese M et al.: Acute pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2011; 63(2): 135-138.
45. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS et al.: Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6): 2115-2118.
46. Lenz JI, Jacobs JM, Op de Beeck B et al.: Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol* 2010; 16(23): 2959-2962.
47. Singh DN, Gupta SK, Kumari N et al.: Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19(1): 100-105.
48. Gao Y, Yu C, Xiang F et al.: Acute pancreatitis as an initial manifestation of parathyroid carcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(44): e8420.
49. Imachi H, Murao K, Kontani K et al.: Ectopic mediastinal parathyroid adenoma: a cause of acute pancreatitis. *Endocrine* 2009; 36(2): 194-197.
50. Foroulis CN, Rousogiannis S, Lioupis C et al.: Ectopic paraesophageal mediastinal parathyroid adenoma, a rare cause of acute pancreatitis. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 41.
51. Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD 2nd: Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001; 120(3): 708-717.
52. Adler DG, Lieb JG 2nd, Cohen J et al.: Quality indicators for ERCP. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(1): 91-101.
53. Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S et al.: Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis* 2009; 41(10): 753-758.
54. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46(9): 799-815.
55. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al.: Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(1): 143-149.e9.
56. Testoni PA, Mariani A, Giussani A et al.; SEIFRED Group: Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8): 1753-1761.
57. Feurer ME, Adler DG: Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(3): 280-286.

nadesłano: 9.05.2018

zaakceptowano do druku: 30.05.2018