

Acute pancreatitis prevalence in children with cystic fibrosis and PIP score prediction applicability

Prevalența pancreatitei acute la copiii cu fibroză chistică și utilizarea scorului PIP în predicția acesteia

Valentina-Daniela COMĂNICI^{1,2}, Ioana Florentina CODREANU^{1,2}, Anca BĂLĂNESCU¹, Alina Angelica BELIVACĂ¹, Iustina Violeta STAN^{1,2}, Mihai CRAIU^{1,2}, Mirela-Elena RITIVOIU^{1,2}, Dumitru MATEI^{1,2}

¹UMF „Carol Davila”, București, România

²Departamentul Pediatrie INSMC „Alessandrescu Rusescu”, București, România

ABSTRACT

One of the affected organs in cystic fibrosis (CF) is the pancreas, mainly translated into exocrine pancreatic insufficiency. Although rare, acute pancreatitis (AP) has been described, mostly in pancreatic sufficient patients.

Objectives. Estimating AP prevalence in CF pediatric population of the I.N.S.M.C. „Alessandrescu-Rusescu” CF centre.

Material and methods. 5 year retrospective study (2011-2016) including INSMC CF centre pediatric population aged 3-18 years. PA diagnosis was established on the presence of minimum 2 criteria between: characteristic abdominal pain, x3 normal value for age elevation of amylase/lipase, medical imaging evaluation suggestive for AP. Patients were evaluated with different criteria including PIP score of predicting AP risk.

Outcomes. 48 patients were included with a slight female predominance (54%). 3 of them presented diagnostic criteria for AP (6,25%), all having pancreatic insufficiency and high PIP score (low risk of developing AP); 2 of them have low compliance with pancreatic enzymes substitution therapy; one of them presented recurrent episodes of AP.

Conclusions. AP is a rare CF complication. It can be easily missed due to a large number of abdominal pain and emesis causes in CF patients. Although it is usually associated with pancreatic sufficiency, all our patients were pancreatic insufficient.

Keywords: cystic fibrosis, acute pancreatitis, PIP score

REZUMAT

Pancreasul este unul dintre organele afectate în cadrul fibrozei chistice, o bună parte dintre pacienți asocind insuficiență pancreatică exocrină. O alta complicație este pancreatita acută, considerată a fi rară și mai frecvent asociată cu suficiența pancreatică.

Obiective. Estimarea prevalenței PA în cadrul populației de pacienți pediatrici cu FC aflați în evidența I.N.S.M.C. „Alessandrescu-Rusescu”.

Corresponding author:

Iustina Violeta Stan

E-mail: iustinas@yahoo.com

Article History:

Received: 30 May 2021

Accepted: 6 June 2021

Material și metode. Studiu retrospectiv cu durată de 5 ani (2011-2016) ce a inclus pacienții aflați în evidența INSMC cu diagnosticul de FC și vârstă între 3 și 18 ani. Diagnosticul de PA a fost stabilit pe prezența a minimum 2 criterii dintre: durere abdominală caracteristică, creșterea valorilor amilazei/lipazei x3 valoarea normală pentru vârsta (VN), imagistică sugestivă pentru PA. Pentru evaluarea pacienților au fost luate în calcul mai multe variabile printre care și scorul PIP de predicție a riscului de a dezvolta PA.

Rezultate. Au fost incluși în studiu 48 de pacienți cu ușoară predominanță a fetelor (54%). Dintre aceștia, 3 băieți au întrunit criteriile de diagnostic pentru PA (6,25%), toți cu insuficiență pancreatică și cu scor PIP înalt (risc teoretic scăzut pentru a dezvolta PA); 2 dintre aceștia cu complianță scăzută la terapia de substituție cu enzime pancreatice; unul dintre pacienți a prezentat 3 episoade de PA, ceilalți doi episod unic.

Concluzii. PA este o complicație rară în cadrul FC. Ea poate fi omisă ușor întrucât există numeroase cauze de dureri abdominale și vărsături la pacientul cu fibroză chistică. Deși este mai frecvent asociată cu suficiență pancreatică, cei trei pacienți cu PA din studiul nostru prezintă insuficiență pancreatică.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, pancreatită acută, scor PIP

Abrevieri

FC – fibroză chistică

PA – pancreatită acută

PAR – pancreatită acută recurentă

PCR – polymerase chain reaction

INSMC – I.N.S.M.C. „Alessandrescu-Rusescu”

IP – insuficiență pancreatică

SP – suficiență pancreatică

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

IMC – indice de masă corporală

TS – testul sudorii

PERT – terapia de substituție cu enzime pancreatice

INTRODUCERE

Pancreatita este o inflamație a pancreasului și poate îmbrăca două forme: acută și cronică (1). Etiologia PA la populația pediatrică diferă de cea de la adult, fiind dominată de cea medicamentoasă și biliară, însă fibroza chistică este recunoscută drept cauză la 2% dintre pacienți (2).

Prevalența PA în populația generală pediatrică este între 3,6 și 13,2/100.000 (3), însă în cadrul FC este mult mai crescută și în funcție de statusul pancreasului exocrin întâlnim raportări de 1-2% la pacienții cu insuficiență pancreatică mergând până la 15-20% (4) la cei cu suficiență pancreatică. De notat este faptul că cei mai mulți dintre pacienții cu FC se regăsesc în prima categorie și manifestă un fenotip de insuficiență pancreatică având mutații severe pe ambele alele, în timp ce pacienții cu suficiență pancreatică prezintă mutații mai blânde.

Când apare un episod simptomatic, există o perturbare a balanței între gradul de rezervă pancreatică acinară și severitatea obstrucției ductale, ele fiind invers proporționale cu gradul de disfuncție al CFTR (5). Simptomatologia este, de cele mai multe ori, reprezentată de dureri abdominale însoțite sau nu de vărsături (6), acuze frecvent întâlnite la pacientul cu FC, putând astfel să fie trecută cu vederea.

Prin acest studiu ne-am dorit să estimăm prevalența PA în cadrul populației de pacienți pediatrici cu FC aflați în evidența INSMC.

MATERIALE ȘI METODE

Pentru verificarea ipotezei de lucru și atingerea obiectivului, am implementat un studiu cu design retrospectiv desfășurat pe o perioadă de 5 ani (2011-2016). S-au utilizat informațiile arhivate în fișele de observație generală sau preluate din sistemul informatic (Hipocrate) al INSMC ale tuturor pacienților diagnosticați cu FC în perioada de timp aleasă (1 ianuarie 2011-31 decembrie 2016).

Astfel, căutând în arhivă/interogând baza de date a sistemului informatic după codurile de diagnostic E84.0 (FC cu manifestări pulmonare), E84.1 (FC cu manifestări intestinale), E84.8 (FC cu alte manifestări), E84.9 (FC, nespecificată), a rezultat un număr de 68 de pacienți cu FC. Alt criteriu de includere luat în considerare în afara obligativității diagnosticului de FC a fost cel legat de vârstă, fiind incluși în acest studiu exclusiv pacienții cu vârstă peste 3 ani. Astfel, excluzând pacienții cu vârsta mai mică de 3 ani din cohorta de 68 de pacienți cu FC identificați între 2011 și 2016, am selecționat pentru analiza datelor doar 48 de pacienți cu FC și vârstă cuprinsă între 3 și 18 ani.

Diagnosticul de FC a fost stabilit în cadrul cohortei de pacienți conform consensurilor internaționale aflate în vigoare (7,8), plecând de la semne și simptome clinice sugestive pentru FC coroborate cu testare pozitivă la iontoforeza cu pilocarpină (valori peste 60 mEq/l ale clorului în sudoare) și/sau identificare de mutații genetice ale CFTR la nivelul ambelor alele, cunoscute a fi

cauzatoare de boală. Pentru identificarea genotipului s-a efectuat testare moleculară prin PCR în Centrul Regional de Genetică Medicală (CRGM) București integrat în structura INSMC, utilizând un panel (CF genetic Assay Nuclear Laser Medicine genotyping kit furnizat de Nuclear Laser Medicine, Settala, Italia) de 38 mutații și 1 polimorfism la nivelul genei CFTR (F508del (delta F508), I507del, F508C.I502T, 1706del17, 1677delTA, G542X, 1717-1G>A, R553X, Q552X, G551D, S549R(A>C), N1303K, 4016insT, R1162X, R1158X, W1282X, G1244E, 2789+5G>A, 711+1G>T, G85E, 3849+10kbC>T, 621+1G>T, R117H, D1152H, L1065P, R1066H, L1077P, 4382delA, 1259insA, 852del22, R347P, T338I, S912X, I148T, 3199del6, Allele 5T-7T-9T).

Pancreatita acută a fost definită prin îndeplinirea a minimum 2 dintre următoarele criterii: durere abdominală caracteristică pentru pancreatita acută, valori crescute ale amilazelor/lipazei serice de minimum 3 x normalul pentru vârstă, semne imagistice sugestive pentru PA (edem, hemoragie sau necroză pancreatică). Totodată, existența unui episod de pancreatită acută atribuibilă oricărei alte etiologii a constituit criteriu de excludere. Statusul de „suficiență pancreatică” a fost definit pe baza măsurării elastazei fecale atunci când valorile acesteia erau > 200 mcg/g fecale (determinată în afara unui episod de PA) (9).

Pentru toți cei 48 de pacienți cu FC selecționați au fost identificate și monitorizate o serie de variabile numerice continue sau ordinale după cum urmează: variabile demografice – vârstă, gen; variabile clinice – dure-

re abdominală „în bară”, prezența și numărul vărsăturilor, recurența episoadelor de PA, existența și numărul exacerbărilor pulmonare, statusul infecției cronice cu *Pseudomonas aeruginosa*; variabile antropometrice – valoarea IMC; variabile biochimice – valoarea amilazei serice > 170 UI/l, valoarea glicemiei à jeun, valoarea transaminazelor serice, valoarea elastazei fecale, valoarea testului sudorii la momentul diagnosticului exprimat în mEq Cl în sudoare; mutația CFTR identificată; valoarea scorului PIP; complianța la terapia de substituție enzimatică.

Datele au fost ulterior exprimate ca medie și deviație standard. Variabilele nominale au fost prezentate sub formă de procente. Analiza statistică s-a făcut utilizând softul SPSS versiunea 16 pentru Windows.

REZULTATE

Au fost incluși în studiu 48 de pacienți, dintre care 26 fete (54%). Vârsta medie a fetelor incluse în studiu a fost de 8,42 ani (DS 3,93) (fig. 1), similară cu vârsta medie a băieților incluși în studiu: 8,86 ani (DS 3,59) (fig. 2).

Dintre toți cei 48 de pacienți incluși în studiu, numai 3 pacienți au întrunit criteriile pentru stabilirea diagnosticului de pancreatită acută, stabilind astfel prevalența PA la 6,25% în lotul nostru de studiu. Toți pacienții cu FC și PA au fost băieți și toți aveau insuficiență pancreatică. Reținem că doar 1 pacient din 3 a avut episoade de pancreatită recurentă. Doi dintre cei trei pacienți cu PA asociau complianță scăzută la

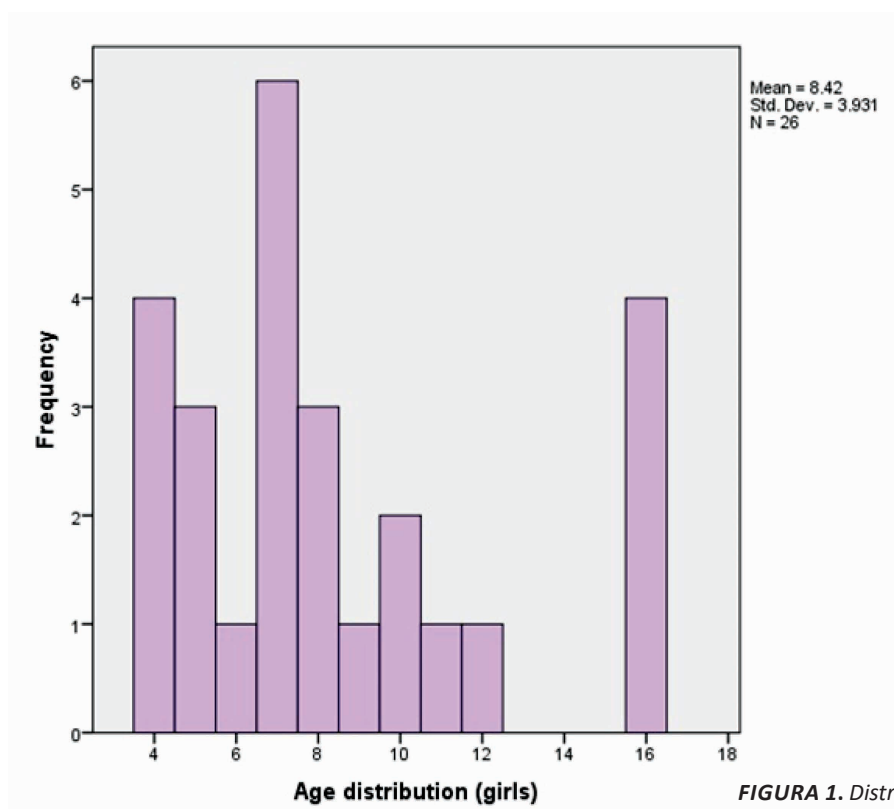


FIGURA 1. Distribuția pe vârste a fetelor incluse în studiu

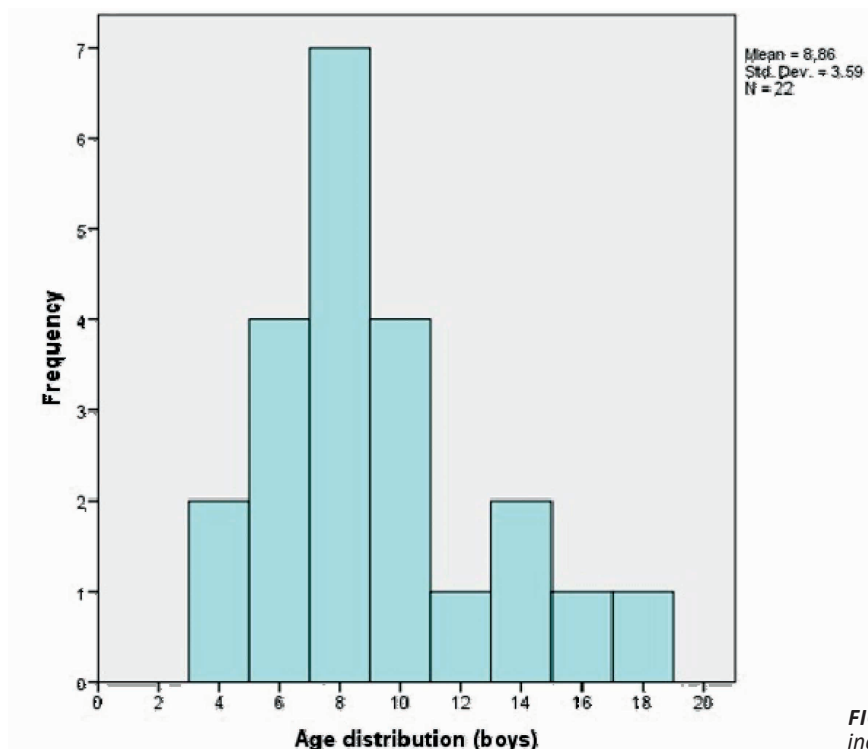


FIGURA 2. Distribuția pe vârste a băieților incluși în studiu

PERT. Niciun pacient dintre cei trei cu PA nu a asociat hiperglicemie și/sau hipertransaminazemie.

Caracteristicile celor 3 pacienți identificați cu PA sunt prezentate în Tabelul 1.

DISCUȚII

Pancreatita acută este definită ca inflamația acută pancreatică limitată la un episod singular (PA) sau recu-

rent (PAR), iar diagnosticul se bazează pe prezența a minimum 2 dintre următoarele simptome: durere abdominală („în bară”), triplări ale valorilor amilazelor și lipazelor serice, precum și prezența modificărilor imagistice sugestive. Etiologia PA este complexă și diferă în populația pediatrică față de cea adultă, FC fiind considerată cauza a doar 2% dintre PA copilului (2)

În prezent, este unanim acceptat și cunoscut de aproximativ 2 decenii substratul genetic responsabil de

TABEL 1. Caracteristicile pacienților cu pancreatită acută și fibroză chistică identificați în studiu

	P1 – CC	P2 – DC	P3 – TA
Vârstă (ani)	6	8	13
Gen	♂	♂	♂
Genotip	G85E/S549N	F508del/F508del	F508del/F508del
(PIP score)	(0,73)	(0,96)	(0,96)
Testul sudorii	84 mEq/Na	106 mEq/Na	116 mEq/Na
Elastaza pancreatică fecală (VN > 200 μg/g)	80 μg/g	100 μg/g	120 μg/g
Simptome	Vărsături, durere abdominală „în bară”, diaree	Vărsături, durere abdominală „în bară”	Vărsături, durere abdominală difuză, diaree, tuse productivă
IMC (kg/mp)	17,3 (P85%)	18,04 (P75%)	17,8 (P30%)
Patologie asociată	Exacerbare pulmonară, infecție cronică cu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , complianță scăzută PERT, caz social	Exacerbare pulmonară (virală), complianță scăzută PERT	Exacerbare pulmonară, infecție cronică <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterită cu <i>Campylobacter</i>
Amilaza serică (UI/l)	421	986	236
Glicemie (mg/dl)	80	100	100
AST/ALT (U/l)	36/28	17/11	25/39
Recurență	+	-	-

P1 – pacientul 1, P2- pacientul 2, P3 – pacientul 3, CC/DC/TA – inițialele pacienților cu pancreatită acută, VN – valoare normală, PERT – pancreatic enzyme replacement therapy/terapie de substituție enzimatică

aparitia episoadelor recurente de PA. Cele mai frecvente gene care sufera mutatii implicate in etiologia PA(R) sunt gena carboxipeptidazei A1, PRSS1, SPINK1, CTFC, CFTR, CLDN2, CASR, CEL-MODY, CPA1 (2). In ceea ce priveste persoanele cu mutatii compuse heterozigote ale CFTR + SPINK/PRSS1/CTFC, acestea au un risc mai mare de 40x fata de populatia generala in a dezvolta PA. In cazul particular al pacientilor cu FC, acestia pot fi grosier impartiti in pacienti cu Insuficienta pancreatica (IP) si pacienti cu suficienta pancreatica (SP) adica aceia care au o elastaza fecala pancreatica > 200 mcg/g. Cu toate acestea, unii autori considera diagnosticul de certitudine al IP abia la o valoare a elastazei fecale sub pragul de 100 mcg/g, orice rezultat cuprins in intervalul 100-200 mcg/g fiind indeterminat si greu de interpretat. Aceasta ipoteza vine din explicarea instalarii graduale a insuficientei pancreatice, dihotomizarea certa in doua categorii (suficient/ insuficient) fiind mai degraba scolastica decat reala fiziopatologic (10).

Prevalenta PA este considerata scazuta in randul pacientilor cu FC, chiar daca gena responsabila de boala este implicata in etiologia PA in populatia generala. Astfel, prevalenta PA la pacientii cu FC si SP este de circa 20% in timp ce in randul celor cu FC si IP de doar 1-2%, acestia din urma constituind majoritatea pacientilor cu FC. Explicatia acestei rare intalniri a PA la cei cu IP rezida in faptul ca este necesara existenta unei mase critice acinare pentru dezvoltarea simptomatologiei, deci cei cu FC si SP au risc mai inalt (2).

Pentru estimarea riscului dezvoltarii PA la un pacient cu FC exista o serie de instrumente elaborate in scopul de a veni in ajutorul clinicianului. Un astfel de instrument este scorul PIP (pancreatic insufficiency prevalence score). Acesta este un scor de prevalenta a IP care evalueaza corelarea genotip-fenotip si ajuta in predictia riscului PA la subiectii cu FC in functie de genotip. Un scor PIP < 0,25 semnifica risc inalt de aparitie a PA. Conform acestui instrument de predictie validat in populatia cu FC, anumite genotipuri CFTR se asociază mai frecvent cu PA, mai ales genotipurile cu manifestari mai blande ale FC avand risc mai mare de a dezvolta pancreatita la un moment dat (11).

Importanta estimarii riscului de PA la copilul cu FC vine si pe fondul lipsei ghidurilor specifice dedicate acestora. Existenta acestor ghiduri ar permite eficientizarea tratamentului, mai ales in conditiile in care tratamentul nu este echivalent cu cel al adultului si necesita atentie deosebita asupra interventiei nutritionale la pacientul pediatric (5).

Prevalenta regasita in cadrul studiului nostru este de 6,25%, o prevalenta crescuta avand in vedere faptul ca cei 3 pacienti cu minim 1 episod de pancreatita au un scor PIP crescut. Ei prezinta mutatii cunoscute a fi asociate cu fenotipuri severe, de clasa II si III (12), si in concluzie un risc teoretic scazut pentru a dezvolta PA.

Identificarea PA in lotul nostru de pacienti cu FC care asociază scor PIP sugestiv pentru risc scazut poate avea o explicatie speculativa in faptul ca valorile elastazei fecale in cele doua cazuri de homozigoti delta F 508 nu se situau in zona de insuficienta pancreatica severa, valorile fiind > 100 mcg/g, dar sub cele 200 mcg/g necesare definitiei IP. Astfel, putem banui o rezervă acinara minima dar suficienta pentru declansarea unui episod de PA. Terlizzi si colab. recomanda screening activ pentru PA la un PIP score < 0,25. Varsta de aparitie este mica pentru doua dintre cazurile raportate, momentul aparitiei episoadelor de PA fiind mai frecvent la adolescenta si maturitate (13). Nu au fost identificate medicamente care sa fi precipitat episoadele de PA, desi ele s-au suprapus peste episoade de exacerbări pulmonare, pacientii nu au primit medicatie care sa fi fost anterior incriminata in PA de tipul minociclonei/tygeciclonei (14). Deși au fost descrise cazuri de PA medicamentoasa indusa de cimetidina/ ranitidina/ omeprazol (15) nu am gasit raportari la pacienti cu FC, cunoscuta fiind asocierea antiacidelor, dar mai ales a inhibitorilor de pompa de protoni la PERT, regasita si in schema de tratament a pacientilor nostri.

In era potentiaților, sunt de urmarit efectele acestora in cazul pacientilor cu pancreatita recurenta, datele din literatura prezentand o reducere a episoadelor (16).

Determinismul genetic al pancreatitelor nu se opreste la mutatiile genei CFTR ci au fost studiate mutatiile ale genelor PRSS1, SPINK1, CTFC si CASR corelate cu PA si PR (17, 18) insa sunt date care sugereaza ca si factorii epigenetici pot fi implicati (19). Intr-un studiu care evalueaza transheterozigoția la 48 de pacienti cu FC si episoade de PA, 35 de pacienti cu FC dar fara PA si lot control cu subiecti sanatosi, a evidentiat ca 14 dintre cei cu FC si AP versus 2 cu FC dar fara AP si 3 din lotul control prezentau mutatiile ale genelor implicate in activarea intrapancreatica a tripsinei (20), pacientii din lot prezentand si mutatiile de clasa II si III cu IP. Avand in vedere caracteristicile lotului nostru de pacienti o asemenea explicatie ar fi plauzibila insa nu se justifica testarea in acest moment, mai ales pentru pacientii cu episod unic de PA din considerente de cost-eficienta.

Limitări ale studiului

Menționăm că există anumite limitări ale studiului de față, precum designul retrospectiv, dar și caracterul monocentric, ceea ce a stat la baza numărului mic de subiecti ai lotului de studiu, pe fondul definitiei FC de boala genetica rara. Cu toate acestea, avand in vedere particularitatea de prevalenta scazuta a bolii cercetate (PA in populatia pediatrica cu FC), consideram valide concluziile ce urmeaza a fi expuse si subliniem necesitatea verificării acestora in studii viitoare, prospective, randomizate.

