

MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE ÎN FIBROZA CHISTICĂ DE PANCREAS LA COPIL

Conf. Dr. E. Cîrdei, Conf. Dr. Georgeta Diaconu, Asist.

Univ. Dr. Dana-Teodora Anton

Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Insuficiența pancreatică este cea mai frecventă complicație gastro-intestinală în fibroza chistică, afectând aproximativ 85% dintre bolnavi. Consecințele majore ale insuficienței pancreatice sunt datorate malabsorbției grăsimilor care este cauzată de producția scăzută de enzime pancreatice. Autorii discută epidemiologia, fiziopatologia, manifestările clinice, diagnosticul și managementul insuficienței pancreatice la copiii cu fibroză chistică.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, insuficiență pancreatică, copil

Fibroza chistică de pancreas (FC) – cea mai frecventă boală genetică autosomal recesivă a populației de origine caucaziană, se caracterizează prin triada: insuficiență pancreatică exocrină, boală pulmonară cronică și concentrații crescute de clor și sodiu în transpirație.

Insuficiența pancreatică este cea mai frecventă complicație gastro-intestinală în FC, afectând aproximativ 85% dintre pacienți. După boala pulmonară, insuficiența pancreatică constituie cauza cea mai importantă de morbiditate și letalitate în FC la copil. Consecințele majore ale insuficienței pancreatice sunt datorate malabsorbției grăsimilor care este cauzată de scăderea producției de enzime pancreatice. Prin urmare, pacienții prezintă steatoză, malnutriție și deficite ale vitaminelor liposolubile (1).

EPIDEMIOLOGIE

Clasic, pacienții cu FC se împart în:

- pacienți cu suficiență pancreatică (10-15%);
- pacienți cu insuficiență pancreatică (85%).

Funcția pancreatică variază în funcție de vârsta pacientului, agravându-se în timp și se corelează cu genotipul bolnavului (fig.1).

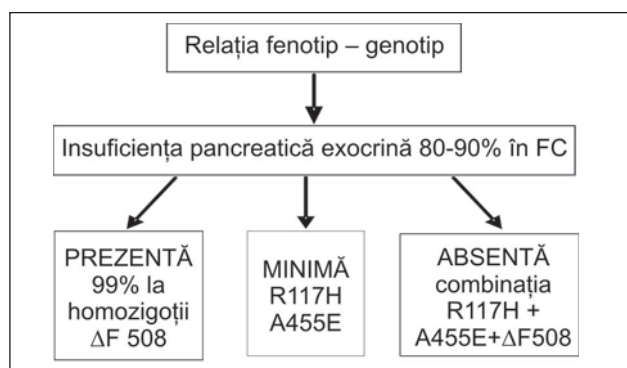


FIGURA 1. Relația fenotip – genotip în FC

Insuficiența pancreatică se dezvoltă din primele luni de viață la pacienții cu mutații CFTR clasa I sau II. La aceștia producția proteinei CFTR este deficitară (de exemplu, mutațiile ΔF508, N1303K). Prezența a cel puțin unei mutații ușoare (de exemplu, R117H, 3171 insC, A155P2, E92GK, E217G) este, în general, asociată cu suficiență pancreatică.

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. E. Cîrdei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași

Totuși, și acești pacienți pot dezvolta insuficiență pancreatică (1).

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI PANCREATICE

Funcționarea deficitară a CFTR conduce la afectarea transportului clorului și sodiului. Celulele epiteliale sunt incapabile să transporte adecvat clorul la toate organele și sistemele. Această deficiență determină reducerea transportului apei influențat direct de cel al ionilor și alterarea sintezei glicoproteinelor. Ca rezultat, secrețiile tuturor glandelor mucoase devin vâscoase, bogate în proteine și obstruează ductele pancreatice proximale, explicând astfel suferința tubului digestiv (fig. 2).

MANIFESTĂRI CLINICE

La peste 85% dintre bolnavii cu FC, insuficiența pancreatică este prezentă din perioada neonatală. La 10-15% dintre bolnavi, modificările pancreatice sunt mai puțin severe, menținându-se chiar un grad de suficiență pancreatică (2).

Elementele caracteristice pentru insuficiență pancreatică sunt:

- durerile abdominale;
- meteorismul;
- diareea cronică cu steatoree (scaune voluminoase, fetide, lucioase, cu picături de grăsime);

- apetit păstrat inițial, dar dispărut când se instalează infecția pulmonară cronică (3).

La sugar, insuficiența pancreatică poate fi relevată prin asocierea: diaree cronică, tegumente palide, edeme masive. În evoluție, se asociază prolaps rectal, malnutriție și falimentul creșterii.

DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE

Demonstrarea insuficienței pancreatice exocrine a constituit baza diagnosticului FC până la introducerea testului transpirației (1953) ca metodă sigură de diagnostic. (2)

În ultimele decade, metodele de investigație a funcției pancreatice s-au îmbunătățit semnificativ. Măsurarea elastazei-1 (enzimă digestivă proteolitică produsă exclusiv de pancreasul exocrin) în materiile fecale este un predictor util al funcției pancreatice exocrine în FC. Elastaza-1 prezintă stabilitate crescută când trece prin intestin și astfel, prezența sa în materiile fecale este corelată cu nivelul enzimelor pancreatice care intră în duoden. (1)

Conform lui Baker și col., citați de Balding (1), considerăm insuficiență pancreatică atunci când nivelul elastazei fecale măsurat prin ELISA este sub 200 $\mu\text{g}/\text{gram}$ de materii fecale.

Teste adiționale pentru diagnostic – examenul chimic al scaunului:

- evidențierea globulelor de grăsime în microscopie optică reprezintă un test preliminar pentru steatoreea de origine pancreatică;

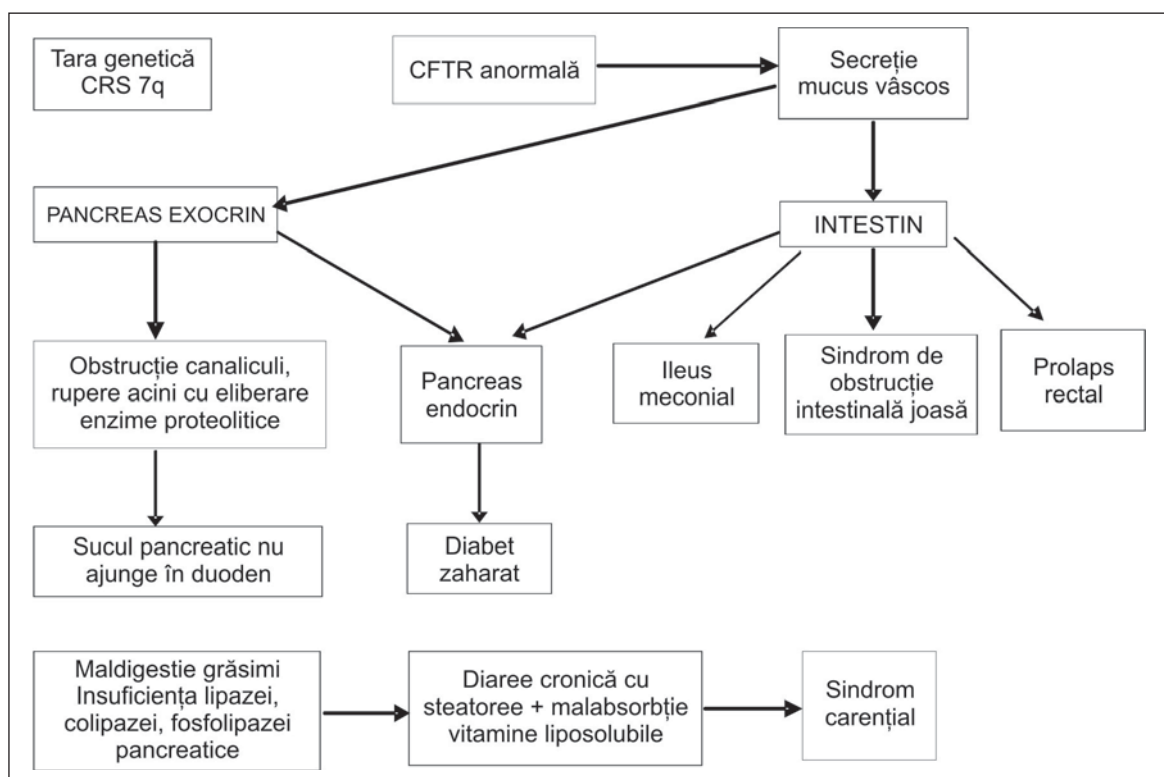


FIGURA 2. Fiziopatologia suferinței tubului digestiv și a glandelor anexe în FC

- determinarea cantitativă a grăsimilor în scaun (valori normale sub 3-5 g/zi);
- chimotripsina fecală (valori normale 345-888 µg);
- testul Steatocrist (pentru monitorizarea evoluției insuficienței pancreatice).

MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE: TERAPIA SUBSTITUTIVĂ CU ENZIME PANCREATICE

Tratamentul insuficienței pancreatice se bazează pe aportul substitutiv de enzime pancreatice. Progresele farmacologice au condus la optimizarea extractelor pancreatice.

Pentru a fi mai eficiente, preparatele enzimatică sunt învelite în microsferă pH-rezistente, altfel 90% din lipază este degradată înainte de a ajunge la unghiul lui Treitz. Microsferele închise în capsule gelatinoase sub 1,4 mm care permit pasajul gastro-duodenal asigură menținerea unei concentrații optime intraluminală pe tot parcursul prânzului, cu eliberare fracționată pe toată durata digestiei. Totuși, unii pacienți care necesită doze mari de enzime pancreatice trebuie să primească și inhibitori ai pompei de protoni sau blocanți H₂ pentru a reduce aciditatea din stomac și a ameliora eficiența enzimelor (4).

Dozele de enzime nu sunt bine standardizate, doza corectă fiind cea cu care se corectează steatoreea, dispar durerile abdominale, scade numărul și volumul scaunelor (2).

Doza de enzime pancreatice depinde de următorii factori:

- gradul insuficienței pancreatice;
- motilitatea intestinului subțire;
- gradul de evacuare gastrică;
- pH-ul intestinal;
- caracteristicile mucusului;
- formarea miceliilor cu bilă.(4)

Principiile generale ale terapiei substitutive în FC la copil:

La sugari se folosesc minimicrosfere, doza inițială fiind de 1/3-¼ capsulă pentru fiecare 120 ml lapte (aproximativ 500-700 UI/kg corp/masă). Se administrează cu lingurița înainte de masă, amestecându-se enzimele cu o mică cantitate de aliment. Nu se adaugă enzimele în biberonul cu lapte sau în întreaga cantitate de mâncare.

La copilul sub 5-6 ani se administrează conținutul capsulei într-o cantitate mică de lichid înaintea meselor sau golate direct în gură. Este important ca granulele să nu fie fărâmițate sau mestecate. Doza

necesară este 2000-2500 UI/kg corp/masă la mesele principale și 1000-1500 UI/kg corp/masă la gustări.

La copilul peste 6 ani, capsulele se înghit întregi, cu respectarea aceluiași recomandări. (5,6)

Indiferent de preparat, aportul de lichide trebuie să fie adecvat vârstei sau chiar suplimentat în timpul terapiei de substituție enzimatică.

Dacă pacientul este inconștient sau nu poate înghiți enzimele, acestea se vor administra prin sondă naso-gastrică la 3-4 ore interval, asociate obligatoriu cu un antiacid pentru a menține activitatea lor.

Există alimente care nu necesită enzime: fructe (cu excepția avocado), vegetale (cu excepția cartofului, fasolei, măslinelor), zahăr, gem, miere de albine, siropuri, suc de fructe, glucoză pulbere.

Dozele se măresc treptat în funcție de simptome, de scaune și de sporul ponderal, iar odată cu diversificarea, în funcție de cantitatea de grăsimi ingerate. O cantitate mai mare de enzime poate fi necesară la mesele mai bogate în grăsimi sau dacă scaunele rămân frecvente, deschise la culoare și uleioase (6).

Preparatul acceptat de majoritatea autorilor este Kreonul care controlează și ameliorează insuficiența pancreatică la peste 90% dintre pacienții cu FC. Se găsește sub 3 forme: capsule de 10000 UI, 25000 UI și 40000 UI. În Pediatrie, cel mai utilizat este Kreon 10000 UI care conține 2500-3000 UI lipază.

Efectele secundare ale enzimelor pancreatice sunt rare:

- grețuri, vărsături;
- balonare, dureri abdominale;
- diaree;
- constipație (la bolnavii cu malabsorbție semnificativă a grăsimilor la care doza de enzime s-a crescut rapid);
- hiperuricemie și hiperuricozurie la doze foarte mari (10000 UI lipază/kg corp/zi);
- odinofagie (dacă microsferile sunt mestecate sau sfărâmate în gură);
- iritație perianală dacă tranzitul intestinal este rapid sau doza de enzime excesivă;
- reacții alergice gastro-intestinale acute sau cronice;
- colonopatie fibrozantă (7).

Ca strategii adjuvante se pot recomanda:

- inhibitori ai proteazelor pentru protejarea lipazei față de degradare: alfa-1 antitripsina (rar utilizată în practică);
- îmbunătățirea funcției sărurilor biliare: acid ursodeoxicolic 15-20 mg/kg corp/zi, suplimentare cu taurină 30 mg/kg corp/zi;
- neutralizarea pH-ului acid: bicarbonat de sodiu 5,2 g/m²/zi, inhibitori ai H₂ receptorilor

(Ranitidină), inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol).

Complicațiile insuficienței pancreatice sunt reprezentate de:

- falimentul creșterii;
- deficitul de vitamine liposolubile;
- boală osoasă (1).

CONCLUZII

1. Kreonul a schimbat istoria naturală a insuficienței pancreatice exocrine în FC, crescând speranța de viață a acestor bolnavi.

2. Se poate folosi cu succes în toate sindroamele de malabsorbție care se însoțesc de insuficiență pancreatică secundară.

Management of pancreatic insufficiency in cystic fibrosis in children

E. Cîrdei, Georgeta Diaconu, Dana-Teodora Anton

3rd Clinic of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa”, Iassy

ABSTRACT

Pancreatic insufficiency is the most common gastrointestinal complication of cystic fibrosis, affecting approximately 85 percent of patients. The major consequences of pancreatic insufficiency are due to fat malabsorption, which is caused by decreased production of pancreatic enzymes. The authors discuss the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and management of pancreatic insufficiency in children with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, pancreatic insufficiency, children

Cystic fibrosis (CF) – the most frequent autosomal recessive genetic disease of caucasian population, is characterized by the triad: exocrine pancreatic insufficiency, chronic pulmonary disease and high concentrations of sodium and chloride in sweat.

The pancreatic insufficiency is the most frequent gastro-intestinal complication in CF, affecting approximately 85% of the patients. After pulmonary disease, pancreatic insufficiency represents the most important cause of morbidity and mortality in CF in children. The major consequences of pancreatic insufficiency are due to the fat malabsorption caused by the decreased production of pancreatic enzymes. Therefore, the patients present steatorrhea, malnutrition and deficits of liposoluble vitamins (1).

EPIDEMIOLOGY

Classic, CF patients are divided into:

- patients with pancreatic sufficiency (10-15%);

- patients with pancreatic insufficiency (85%).

The pancreatic function varies depending on the patient age worsening in time and it's been correlated with the genotype of the patient (fig. 1).

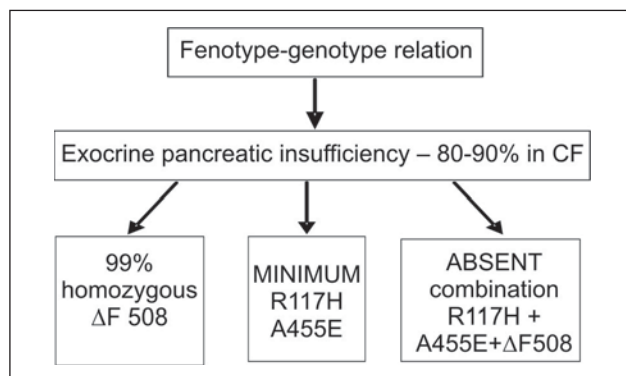


FIGURE 1. Relation phenotype – genotype

Pancreatic insufficiency develops during the first months of life in patients with CFTR mutations classe I or II. The production of CFTR protein in these patients is poor (eg, mutations $\Delta F 508$, N1303K). Generally, the presence of at least one mild mutation (eg, R117H, 3171insC, A155P2,

E92GK, E217G) is associated with pancreatic sufficiency. These patients may still develop pancreatic insufficiency (1).

THE PATHOPHYSIOLOGY OF PANCREATIC INSUFFICIENCY

Poor functioning of CFTR leads to impaired function of chloride and sodium transport. The epithelial cells are unable to properly carry at all organs and systems. This deficiency determines reduced water transport directly influenced by the transport of ions and by the impaired synthesis of glycoproteins. As a result, the secretions of all mucous glands become viscous, reach in proteins and obstruct the proximal pancreatic ducts, thus explaining the suffering of digestive tract. (fig.2)

CLINICAL MANIFESTATIONS

Pancreatic insufficiency is present in over 85% of the patients with CF in the neonatal period. In 10-15% of the patients, the pancreatic changes are less severe, even keeping a grade of pancreatic sufficiency (2).

The characteristic elements of pancreatic insufficiency are:

- abdominal pain;

- meteorism;
- chronic diarrhea with steatorrhea (bulky and fetid stools);
- initially, preserved appetite, then appetite disappeared when installing chronic pulmonary infection (3).

In infants, pancreatic insufficiency can be revealed by the association: chronic diarrhea, palor, massive edema. In evolution, are associated rectal prolaps, malnutrition and growth failure.

DIAGNOSIS OF PANCREATIC INSUFFICIENCY

Demonstration of exocrine pancreatic insufficiency represented the basis of diagnosis in CF until the introduction of sweat test (1953) as a safe method of diagnosis. ()

In the last decades, the methods of investigation of pancreatic function significantly improved. In CF, the measurement of elastase-1 (proteolytic enzyme exclusively produced by exocrine pancreas) in stools is a useful predictor of exocrine pancreatic function. Elastase-1 presents increased stability when it passes through the gut and thus its presence in stools is correlated with the level of pancreatic enzymes entering in duodenum (1).

According to Baker et all. quoted by Balding (1), pancreatic insufficiency is considered when the

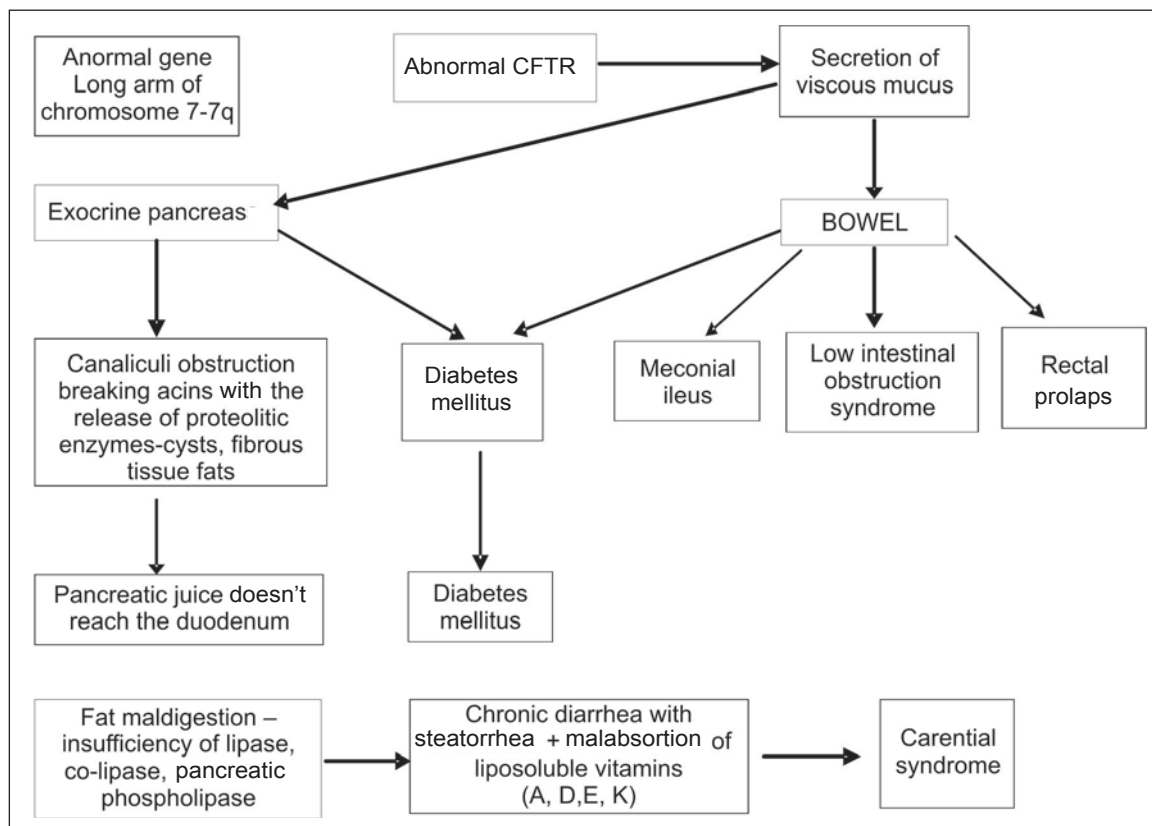


Figure 2. Pathophysiology of digestive tract suffering and of the glands annexes in CF

level of fecal elastase measured by ELISA is under 200 µg/g of stool.

The additional tests for diagnosis are represented by the chemical examination of the stool:

- highlighting the fat globules in optical microscopy is a preliminary test for steatorrhea of pancreatic origin;
- quantitative determination of fat in stool (normal values under 3-5 g/day);
- fecal chemotripsine (normal values 345-888 µg);
- Steatocrist test (for monitoring the evolution of pancreatic insufficiency).

MANAGEMENT OF PANCREATIC INSUFFICIENCY (SUBSTITUTE ENZYMATIC THERAPY)

The treatment of pancreatic insufficiency is based on substitute apport of pancreatic enzymes. Pharmacological advances have led to the optimization of pancreatic extracts.

To be effective, coated microsphere enzymatic preparations are pH-resistant, otherwise 90% of the lipase is degraded before reaching the angle of Treitz. Microspheres enclosed in gelatin capsules below 1,4 mm that allow the gastro-duodenal passage to ensure the maintenance of optimal intraluminal concentrations through the lumen, with fractional release throughout the digestion. However, some patients requiring high doses of pancreatic enzymes must also receive proton pump inhibitors or H₂-blocants to reduce stomach acidity and to improve the efficiency of enzymes (4).

The doses of enzymes are not well standardized, the correct dose being the one that corrects steatorrhea, reduces the number and the volume of stools and the abdominal pain disappears (2).

The dose of pancreatic enzymes depends on the following factors:

- the grade of pancreatic insufficiency;
- the motility of the gut;
- the grade of gastric emptying;
- intestinal pH;
- the characteristics of the mucus;
- the formation of micelles with bile (4).

The general principles of substitute therapy in CF in children:

- in infants using minimicrospheres, the initial dose being 1/3-1/4 capsule for each 120 ml infant formula (approximately 500-700 IU/kg/meal). The enzymes are administered with the teaspoon before the meal, mixing enzymes with a small amount of food. The enzymes

are not added into the bottle with milk or in the whole quantity of food.

- in children under 5-6 years of age the content of the capsule is administered in a small quantity of liquid, before the meals or emptied directly into the mouth. It is important that the granules aren't crumbling or chewed.

The necessary dose is 2000-2500 IU/kg/meal at the principals meals and 1000-1500 IU/kg/meal at the snacks.

- in children above 6 years of age, the capsules swallow whole, respecting the same recommendations (5,6).

Regardless to preparation, fluid intake should be adequate to the age and even supplemented during substitute enzyme therapy.

If the patient is unconscious or can not swallow the enzymes, these will be administered by nasogastric tube to 3-4 hours intervals, associated with an antacid to maintain their activity.

There are food that don't require enzymes: fruits (except avocado), vegetables (except potatoes, beans, olives), sugar, jam, honey, syrups, fruit juice, glucose pulvis.

The doses are increased gradually depending on symptoms, stools and weight gain and with the spread, depending on the amount of fat ingested. A larger amount of enzymes may be needed for high-fat meals or if the stools remain frequent, pale and oily (6).

The drug accepted by most authors is Kreon that control and improve the pancreatic insufficiency over 90% of the patients with CF. It is found in three forms: capsules of 10000 IU, 25000IU and 40000 IU. In Pediatrics, the most widely used is Kreon 10000 IU that contains 2500-3000 IU lipase.

The side effects of pancreatic enzymes are rare:

- nausea, vomiting;
- bloating, abdominal pain;
- diarrhea;
- constipation (in patients with significant malabsorption of fat and where the dose of enzymes has grown rapidly);
- hyperuricaemia and hyperuricosuria at high doses (10000 IU lipase/kg/day);
- odynophagia (if microspheres are chewed or crushed in the mouth);
- perianal irritation if intestinal transit is rapid or the dose of enzymes is excessive;
- acute or chronic gastrointestinal allergic reactions;
- fibrosing colonopathy (7).

As adjuvant strategies we can recommend:

- protease inhibitors to protect lipase against degradation: alpha-1 antitripsine (rarely used in medical practice);

- the improvement of the function of bile salts: ursodeoxicolic acid 15-20 mg/kg/day, supplementation with taurine 30 mg/kg/day;
- neutralizing acid pH: sodium bicarbonate 5,2 g/m²/day, inhibitors of H₂-receptors (Ranitidine), inhibitors of pump protons (Omeprazol).

The complications of pancreatic insufficiency are represented by:

- weight failure;
- deficits of liposoluble vitamins;
- bone disease (1).

CONCLUSIONS

1. In CF, Kreon has changed the natural history of pancreatic insufficiency, increasing life expectancy of these patients.
2. It can be used successfully in all malabsorption syndromes that are accompanied by secondary pancreatic insufficiency.

REFERENCES

1. **Balding L** – Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. <http://science.csustan.edu/stone/chem4400/SJBR/Balding2006.pdf>
2. **Popa I, Pop L, Popa Z** – Cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Viața Medicală Românească Publishing House* 1998:143-144.
3. **Cirdei E, Anton D** – Mucoviscidosis (Cystic fibrosis) in Moraru D et al. *PEDIATRICS – digestive, nutritional and neurological pathology in children. Fundația Academică AXIS Publishing House* 2008: 62-77.
4. **Stapleton D, Mews C, Bulsara M et al.** – Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: Adherence to Guidelines. *Nutrition and Dietetics* 2002; 59(4): 262-64.
5. **Popa I, Pop L, Popa Z, Ciliț C** – Guide for the management of mucoviscidosis (cystic fibrosis). *Brumar Publishing House* 2006: 32-33.
6. **Littlewood JM, Wolfe SP** – Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Drugs* 2000; 2: 205-222.
7. **Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H et al.** – Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 60-63.