

PANCREATITE CRONICE LA COPIL

**Dr. Gabriela Leșanu¹, Dr. Daniela Păcurar¹, Dr. Cristina Becheanu¹,
Dr. Raluca Vlad¹, Dr. Mariana Coman², Dr. Dumitru Orășeanu¹**

¹*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București*

²*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Curie”, București*

REZUMAT

Pancreatita cronică (PC) se caracterizează prin inflamație cronică, fibroză progresivă, durere și pierderea funcțiilor endocrină și exocrină.

În 1999 a fost formulată ipoteza episodului santinelă de pancreatită acută (sentinel acute pancreatitis event - SAPE), care sugerează că episodul inițial de pancreatită generat de stres metabolic sau oxidativ este urmat de inflamație recurentă sau cronică care produce fibroză. Celulele stelate pancreatice au fost identificate ca având rol cheie în progresia pancreatitei cronice și în dezvoltarea fibrinogenezei.

PC este o afecțiune heterogenă cu un spectru clinic care include: durere, afectarea funcțiilor endocrine și exocrine pancreatice și variate complicații ce implică organele adiacente pancreasului. Pentru a stabili diagnosticul de PC la adult sunt necesare dovezi histologice, morfologice sau o combinație de argumente clinice, funcționale și morfologice. Recent, Grupul Internațional de Studiu pentru Pancreatită la Copil (International Study Group Of Pediatric Pancreatitis) a propus următoarele criterii de diagnostic pentru PC: a) dureri abdominale tipice plus aspecte imagistice caracteristice sau (b) insuficiență pancreatică exocrină plus aspecte imagistice sau (c) insuficiență pancreatică endocrină plus aspecte imagistice.

Etiologia PC este diferită la pacienții pediatrici comparativ cu pacienții adulți. În ultimii ani s-au realizat progrese remarcabile în cunoașterea pancreatitei ereditare și pancreatitei autoimune. În etiologia pancreatitelor cronice diagnosticate la copil pot fi identificate cauze obstructive. Pancreatitele cronice obstructive sunt determinate de factori mecanici congenitali sau dobândiți.

Abordarea terapeutică include măsuri conservatoare (analgetice, antiinflamatorii, substituție enzimatică), intervenții endoscopice, precum și proceduri chirurgicale. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este utilizată ca procedură terapeutică pentru boala biliopancreatică ce generează pancreatita recurentă sau cronică. La cazurile de PC la care modalitățile terapeutice menționate se dovedesc ineficiente se poate recurge la pancreatctomie totală cu autotransplant portal de insule pancreatice.

Cuvinte cheie: pancreatită, celule stelate pancreatice

INTRODUCERE

Pancreatita se caracterizează prin inflamația pancreasului și poate fi considerată o entitate cu spectru clinic larg ce variază de la un episod izolat de pancreatită acută la pancreatită cronică (PC) (1). Pancreatita poate fi acută, cu debut brusc și durată sub 6 luni; este adesea generată de o cauză specifică, dar severitatea și durata sunt variabile. Pancreatita acută este un proces reversibil, fără efecte de durată asupra parenchimului și funcțiilor pancreasului. Pancreatita recurentă se caracterizează prin apariția repetată a unor episoade de pancreatită (≥ 2 episoade) după perioade de remisiune și indică o susceptibilitate sau o problemă intrinsecă.

PC are durată mai mare de 6 luni și se caracterizează prin inflamație cronică, fibroză pro-

gresivă, durere și pierderea funcțiilor endocrină și exocrină. PC se constituie la cazurile la care inflamația și distrucția pancreatică nu se remit complet (2).

La adult, incidența PC este 3,5-10/100.000 locuitori în SUA (2) și 7,74/100.000 locuitori în Franța (3). Incidența PC la copil nu este cunoscută.

PATOGENEZĂ

În 1999 a fost formulată ipoteza episodului santinelă de pancreatită acută (sentinel acute pancreatitis event – SAPE), care sugerează că episodul inițial de pancreatită generat de stres metabolic sau oxidativ este urmat de inflamație recurentă sau cronică care produce fibroză (4). Celulele stelate

Adresa de corespondență:

Dr. Gabriela Leșanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Blv. Iancu de Hunedoara Nr. 30-32, București
e-mail: glesanu@yahoo.com

pancreatice au fost identificate ca având rol cheie în progresia pancreatitei cronice și în dezvoltarea fibrinogenezei, acestea fiind activate în timpul episoadelor repetate necro-inflamatorii sau direct de factorii toxici. Masamune (2008) a demonstrat că în celulele stelate pancreatice NADPH oxidaza (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat oxidaza) generează oxigen reactiv care determină activarea acestor celule (5). În timpul episoadelor de pancreatită, celulele stelate, macrofagele și limfocitele activate infiltrază parenchimul, produc citokine și depozitează mici cantități de collagen. La unii pacienți celulele inflamatorii și celulele stelate rămân active și în cele din urmă determină fibroza glandei. Inhibarea sau modelarea celulelor stelate pancreatice ar putea reprezenta o modalitate de intervenție la pacienții cu PC în viitor.

Michalski și colab. (2007) au studiat cocultura celulelor stelate pancreatice cu celule mononucleare din sângele periferic și au demonstrat creșterea nivelului de fibronectină secretată de către celulele mononucleare, precum și creșterea nivelului IL-6, chemokinei MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), TGF-beta și proteinelor ECM (extracellular matrix) din celulele stelate pancreatice (6). Astfel, infiltrarea crescută cu celule mononucleare care poate fi observată în PC ar putea acționa ca un trigger (pentru celulele stelate pancreatice) care să inițieze fibroza și inflamația.

DIAGNOSTIC POZITIV

PC este o afecțiune heterogenă cu un spectru clinic care include durere, afectarea funcțiilor endocrine și exocrine pancreatice și variate complicații ce implică organele adiacente pancreasului.

Bolnavii pot prezenta un simptom izolat sau o combinație de simptome, consecință a perturbării funcțiilor pancreatice. Cel mai frecvent simptom este durerea abdominală ce apare intermitent sau este persistentă, cronică și este variabilă în ceea ce privește intensitatea, de la durere ușoară la durere severă.

Insuficiența pancreatică exocrină determină maldigestie cu meteorism abdominal, diaree cu steatoree. Afectarea nutrițională cu deficite de proteine și vitamine evidențiate prin examene de laborator sunt, de asemenea, consecințe ale maldigestiei.

Insuficiența pancreatică endocrină se manifestă inițial cu intoleranță la glucoză (niveluri inadecvat crescute de glucoză în sânge), dar 48% dintre pacienții adulți cu pancreatită cronică dezvoltă diabet zaharat tip I.

Stabilirea diagnosticului de pancreatită cronică implică cel puțin un criteriu clinic (durere, episoade de pancreatită acută, steatoree, diabet zaharat) sau complicații bine definite ale pancreatitei cronice (obstrucția/stenoza ductelor biliare cu icter, colestază, obstrucție/stenoză duodenală, pseudochist pancreatic, ascită pancreatogenă, alte complicații legate de organele vecine). Aceste criterii clinice se asociază cu demonstrarea prin studii imagistice a unor anomalii bine definite (Tabelul 1).

TABELUL 1. Criterii imagistice în PC

Modificări ale ductelor	Modificări ale parenchimului
neregularități ale canalului pancreatic principal sau ale ramurilor secundare colaterale ± defecte de umplere intraductală	mărirea generală sau focală a glandei
calculi	chisturi
obstrucția (stenoza) canalului pancreatic	calcificări
dilatația canalului pancreatic	

Pentru a stabili diagnosticul de PC sunt necesare dovezi histologice, morfologice sau o combinație de argumente clinice, funcționale și morfologice.

Studiile imagistice sunt efectuate la majoritatea pacienților și evidențiază modificările morfologice, dar dovezile histologice sunt rar obținute. Ecografia, computer tomografia (CT), colangiopancreatografia RM (magnetic resonance cholangiopancreatography – MRCP) și colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP) evaluează morfologia pancreatică. ERCP reprezintă investigația de elecție pentru evaluarea ductelor pancreatice. Explorarea funcției pancreatice poate susține diagnosticul de PC prin evidențierea insuficienței pancreatice.

Recent, Grupul Internațional de Studiu pentru Pancreatită la Copil (International Study Group Of Pediatric Pancreatitis) a propus următoarele criterii de diagnostic pentru PC: a) dureri abdominale tipice plus aspecte imagistice caracteristice sau (b) insuficiență pancreatică exocrină plus aspecte imagistice sau (c) insuficiență pancreatică endocrină plus aspecte imagistice (7).

FORME ETIOLOGICE DE PANCREATITĂ

Etiologia PC este diferită la pacienții pediatrici (Tabelul 2) comparativ cu pacienții adulți.

La copil sunt mai frecvent implicate cauze genetice și anomalii structurale biliopancreatice. Recent a fost definită pancreatita autoimună, entitate rar întâlnită la copil.

TABELUL 2. Etiologia PC la copil

Cauze genetice	Mutații PRSS1 Mutații SPINK1 Mutații CFTR
Autoimune	Pancreatita autoimună izolată Pancreatita autoimună asociată altor boli autoimune <ul style="list-style-type: none"> • boală inflamatorie intestinală • sindrom Sjögren
Cauze obstructive anatomice/dobândite	Pancreas divisum Anomalii ale joncțiunii ductelor biliare și pancreatice Pancreas inelar Coledococel Obstrucție ampulară Litiază biliară
Cauze toxice, metabolice	Medicamente Hipercalcemie Hiperlipemie Boala greafă contra gazdă Toxine Compuși organici
Idiopatică	

PANCREATITELE EREDITARE

Comfort și Steinberg (1952) au sugerat pentru prima dată cauza genetică arătând că pancreatita cronică poate să apară mai frecvent în anumite familii (8).

Criteriile de diagnostic nu sunt universal acceptate, dar conform EUROPAC pancreatita ereditară este definită prin prezența a două rude de gradul I sau cel puțin trei rude de gradul II, în două sau mai multe generații, cu pancreatită cronică la care nu s-a identificat altă etiologie.

Au fost identificați 6 factori de risc genetic responsabili de susceptibilitatea pentru pancreatită: tripsinogenul cationic (PRSS1), tripsinogenul anionic (PRSS2), serine protease inhibitor Kazal 1 (SPINK1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), chymotrypsinogen C (CTR) și calcium-sensing receptor (CASR) (9).

Mutațiile PRSS1 Howes și colab. au constatat că 81,25% dintre familiile cu pancreatită ereditară au mutații PRSS1 (10). Genele PRSS1 și PRSS2 au fost identificate în 1996 de Whitcomb și colab. care au determinat secvența celor 5 exoni utilizând ADN genomic de la pacienții cu pancreatită ereditară (11). Cele mai frecvente mutații sunt R22H și N291. Aceste mutații perturbă în pancreas balanța dintre proteaze și inhibitorii lor determinând autodigestia organului (12). Gena PRSS1 este localizată 7q35 și până în prezent au fost identificate 9 mutații. Mutația R122H determină un defect de inactivare (autoliză) a tripsinei activate (11) și crește autoactivarea tripsinogenului (13).

S-a arătat că mutația N29I nu are efect asupra activării tripsinei și stabilității tripsinogenului, dar s-a sugerat că este responsabilă de modificările ce apar în structura tripsinei, rezultând scăderea legării SPINK1 și creșterea autoactivării. Modificările secvenței peptidului N-terminal al tripsinogenului cationic cresc rata sa de degradare; mutațiile A16V, D22G și K23R pot determina creșterea autoactivării tripsinogenului în tripsină. Mutația 228delTCC amplifică transcripția tripsinogenului, crescând astfel activitatea.

Deși inițial s-a considerat că, de asemenea, mutațiile PRSS2 se asociază cu predispoziția pentru pancreatită, recent au fost publicate rezultate surprinzătoare ale unor studii care au demonstrat că o mutație PRSS2 (G191R) ar diminua activitatea tripsinei intrapancreatice și ar proteja față de PC (14).

Sunt afecțiuni rare cu transmitere autozomal dominantă cu penetranță aproximativ 80%. Manifestările clinice apar precoce, de la vârsta de 10 ani; la majoritatea cazurilor PC se constituie după vârsta de 20 de ani. Copiii prezintă dureri abdominale recurente. Episoadele de pancreatită severă sunt rare. S-a demonstrat că există risc de adenocarcinom pancreatic la adult de 50 de ori mai mare comparativ cu populația generală. Riscul este crescut semnificativ la fumători.

Mutațiile SPINK1 Gena inhibitorului tripsinogenului cationic (SPINK1) este localizată pe cromozomul 5 (5q32); cea mai frecventă mutație este N34S. Moleculele SPINK1 sunt sintetizate în celulele acinare ale pancreasului și sunt multifuncționale; inhibă activitatea tripsinei și au rol în reglarea autofagiei. Perturbarea balanței intrapancreatice dintre tripsina și activitatea SPINK1 poate fi responsabilă de apariția pancreatitei. Se consideră că mutațiile genei SPINK1 afectează legarea SPINK1 de tripsină și sunt responsabile de inducția autofagiei (15).

Pancreatita ereditară determinată de mutații SPINK1 nu se asociază cu risc crescut de cancer pancreatic la adulți.

În perioada 1995-2007 la Spitalul din Nantes au fost internați 10 copii cu diagnosticul de pancreatită ereditară: la 8 pacienți au fost identificate mutații PRSS1 și la 2 pacienți mutații SPINK1. Au fost urmăriți în medie 5,5 ani, perioadă în care nici un pacient nu a dezvoltat insuficiență pancreatică (16).

Mutațiile CFTR. În 1998 s-a sugerat o legătură între mutațiile genei responsabile de apariția fibrozei chistice – CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) și pancreatita idiopatică.

Este bine cunoscut faptul că pancreasul reprezintă unul dintre organele cel mai mult afectate de disfuncția CFTR, dar caracteristică este insuficiența pancreatică exocrină, în timp ce pancreatita simptomatică este mult mai rar raportată. Pancreatită simptomatică apare la 1-2% dintre pacienții cu fibroză chistică. La acești pacienți se constată suficiență pancreatică la naștere, dar par să dezvolte insuficiență pancreatică mai curând decât pacienții cu suficiență pancreatică fără pancreatită. Conform unui studiu multicentric (2005), care a inclus 10.071 pacienți cu fibroză chistică din 29 de țări, pancreatita la pacientul cu fibroză chistică este rară (1,24%), dar diferă în rândul acestora în funcție de statusul funcției pancreatice: incidența este 10,3% la cei cu funcție pancreatică păstrată și este mult mai mică (0,5%) în rândul celor cu insuficiență pancreatică (17). Sojo Aguirre și colab. (2011) raportează un procent mai mare de cazuri cu pancreatită (unul sau mai multe episoade de pancreatită) identificat la 520 de bolnavi cu fibroză chistică (18).

Pacienții afectați sunt frecvent heterozigoți cu 2 mutații minore sau o mutație majoră și o mutație minoră. Mutația R117H a fost mai frecvent raportată la pacienții cu pancreatită. Genotipurile asociate cu efecte fenotipice ușoare au un risc mai mare de a genera pancreatită comparativ cu genotipurile asociate cu manifestări moderate/severe de fibroză chistică (19). Transheterozigoții au risc semnificativ crescut de a dezvolta PC (20). Subiecții cu mutații CFTR care nu generează fibroză chistică au risc mai mic de a avea PC. Mutațiile CFTR nu se asociază cu risc crescut de cancer pancreatic.

Pancreatita autoimună a fost definită în 1995 de Yoshida care a descris un caz de pancreatită cu mărire difuză a pancreasului și îngustare neregulată a ductelor pancreatice, asociată cu hipergammaglobulinemie, anticorpi antinucleari pozitivi și care a răspuns la corticoterapie (21). De fapt, se consideră că prima raportare îi aparține lui Sarles (1961), care a descris pancreatită asociată cu icter obstructiv și hipergammaglobulinemie ce sugera un mecanism imun (22). În 2001 Hamano și colab. au constatat că nivelul seric al Ig G4 este crescut în pancreatita autoimună (23). Dar Ig G4 nu este numai un marker serologic, căci s-a demonstrat că pancreasul este infiltrat cu plasmocite Ig G4. Un aspect histologic asemănător a fost descris și în alte organe astfel încât s-a propus termenul de boală asociată cu Ig G4 (Ig G4 related disease). Publicații recente iau în discuție două subtipuri de pancreatită autoimună. Forma clasică este denumită pancreatită autoimună tip I și se caracterizează prin niveluri serice Ig G4 crescute și infiltrare tisulară cu plasmocite Ig G4.

Pancreatita autoimună tip 2 nu se asociază cu Ig G4, caracteristică fiind infiltrarea cu neutrofile a epiteliului ductelor pancreatice (24). Rolul pe care îl are Ig G4 în inducția bolii nu fost elucidat.

La adult reprezintă 2-4% dintre pancreatitele cronice. Apare la orice vârstă, dar mai frecvent după 50 ani. Afectează de două ori mai frecvent sexul masculin. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici sau au simptome ușoare. Pot avea dureri abdominale recurente, rar pancreatită acută, simptome legate de bolile asociate. Mai mult de jumătate dintre bolnavi asociază icter obstructiv determinat de mărirea capului pancreasului sau de îngroșarea peretelui ductelor pancreatice. Cazurile pediatrice sunt rare. Pacienții tineri au adesea dureri abdominale ca simptom inițial și prezintă creșterea amilazelor serice.

Nivelul seric crescut al Ig G4 reprezintă cel mai specific și mai sensibil test pentru diagnosticul pancreatitei autoimune tip 1. Totuși s-a observat că la pacienții pediatrice nivelul seric al Ig G este rar crescut (25). Totodată, se constată creșterea nivelului seric al Ig G, gammaglobulinelor și în mai mică măsură al Ig E. Pot fi evidențiați variați autoanticorpi, precum și scăderea nivelului seric al complementului C3 și C4.

Investigațiile imagistice demonstrează mărirea difuză a pancreasului, îngustarea difuză și neregulată a ductului pancreatic principal. Uneori se pot constata: îngustarea canalului biliar comun cu disfuncție hepatică colestatică, rare calcificări pancreatice sau formațiuni chistice.

Examenul histologic evidențiază leziuni de fibroză cu infiltrație limfoplasmocitară difuză în pancreas. Ocazional este întâlnită asocierea cu alte boli autoimune.

Criteriile de diagnostic pentru copii nu sunt precizate (26).

Tratamentul de bază este reprezentat de corticosteroizi administrați oral. Majoritatea pacienților au răspuns bun la corticoterapie.

PANCREATITE CRONICE OBSTRUCTIVE

În etiologia PC diagnosticate la copil pot fi identificate cauze obstructive. Pancreatitele cronice obstructive sunt determinate de factori mecanici congenitali sau dobândiți: malformații biliopancreatice sau litiază (Fig. 1).

Anomaliile congenitale includ: pancreas divisum, pancreas inelar, coledococel.

Malformația ductelor pancreatice cunoscută sub numele de *pancreas divisum* este frecventă în populația generală (până la 10%) și a fost raportată

în 12-50% din cazurile de pancreatită acută idiopatică la copil (Fig. 2). Deși relația cauză-efect dintre pancreas divisum și pancreatită este controversată, asocierea celor două entități este evidentă. Rezultă din lipsa de fuziune a ductelor pancreatice dorsal și ventral. Cea mai mare parte a glandei drenează prin ductul dorsal (ductul Santorini) în papila minor, care are dimensiuni mici. Ductul ventral (Wirsung), care se deschide în papila major, drenează numai pancreasul ventral. Simptome de pancreatită pot apărea și la pacienții cu o mică comunicare între ductele ventral și dorsal, care drenează separat în duoden reprezentând o variantă anatomică (sindromul ductului dorsal dominant). Obstrucția cronică a canalelor pancreatice duce la dilatarea acinilor, cu ruperea acestora și

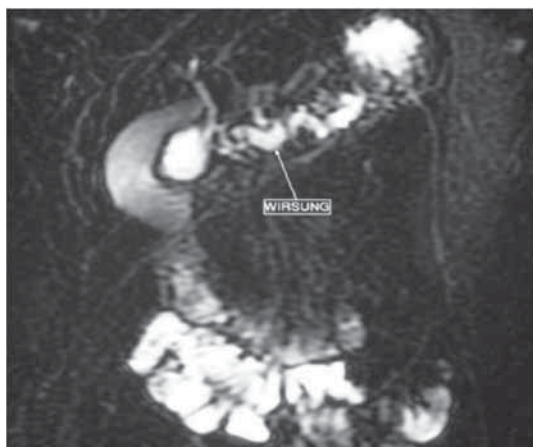


FIGURA 1. Pacientă în vârstă de 6 ani – Pancreatită cronică – malformație de ducte pancreatice și litiază pancreatică (colangiopancreatografie RM: Wirsung dilatat, decalibrare bruscă la nivelul capului pancreasului) – Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“

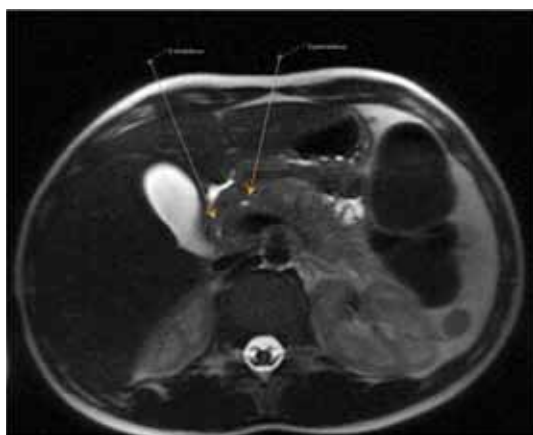


FIGURA 2. Pacientă în vârstă de 11 ani – Pancreatită cronică – mutație CFTR și pancreas divisum – (colangiopancreatografie RM: duct Wirsung cu dilatații moniliforme și duct Santorini la nivel cefalic ce nu confluează, cu deschidere la nivelul duodenului separat) – Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“

eliberarea enzimelor, având drept consecință autodigestie pancreatică cu leziuni ireversibile. Totuși, existența acestei malformații, pancreas divisum, nu pare să fie suficientă pentru a genera PC și se consideră că sunt necesari și alți factori, cum ar fi factorii genetici. În studiul efectuat, Bertin și colab. au constatat că frecvența pancreas divisum a fost mai mare la pacienții adulți cu pancreatită ce asociau mutații CFTR comparativ cu pacienții cu pancreatită alcoolică sau idiopatică, pancreatită asociată mutațiilor genelor PRSS1 sau SPINK1 (27).

Pancreasul inelar se asociază frecvent cu alte anomalii.

Chistul de coledoc este mai frecvent raportat la adult și generează mai rar complicații la copil (28).

TRATAMENT

Abordarea terapeutică include măsuri conservatoare (analgice, antiinflamatorii, substituție enzimatică), intervenții endoscopice, precum și proceduri chirurgicale. ERCP este utilizată ca procedură terapeutică pentru boala biliopancreatică ce generează pancreatită recurentă sau cronică.

Un studiu recent care a analizat eficiența ERCP comparativ cu eficiența tratamentului chirurgical în managementul PC la copil a arătat o frecvență mai scăzută a recurențelor și a spitalizărilor la pacienții la care s-a recurs la tratament chirurgical. Studiul publicat în 2001 de Weber a evaluat beneficiile tratamentului chirurgical în pancreatita cronică la copil. Au fost incluși pacienți cu PC la care terapia conservatoare s-a soldat cu eșec, necesitând tratament antialgic cronic. La aceștia tratamentul chirurgical a oferit remisiune pe termen lung. Pancreatectomia distală cu pancreatico-jejunostomie pe ansă în Y a la Roux a înregistrat rezultate mai bune decât pancreatico-jejunostomia longitudinală (29).

La cazurile de PC la care modalitățile terapeutice menționate se dovedesc ineficiente se poate recurge la pancreatectomie totală cu autotransplant portal de insule pancreatice. Se constată ameliorarea durerii și îmbunătățirea calității vieții, cu obținerea independenței față de insulină la jumătate din cazurile pediatrice (30).

CONCLUZII

Pancreatita cronică este rar întâlnită la copil, dar poate avea risc evolutiv sever. Întrucât dovezile histologice se obțin cu dificultate, diagnosticul PC la copil se bazează pe criterii clinice, funcționale și morfologice. La pacienții pediatrice, etiologia PC este diferită comparativ cu pacienții adulți; sunt

mai frecvent implicate cauze genetice și anomalii structurale biliopancreatice. Recent a fost definită pancreatita autoimună, entitate care a fost raportată și la copil.

Abordarea terapeutică este complexă (măsurile conservatoare, intervenții endoscopice, proceduri chirurgicale), dar uneori decepționantă, fiind necesară pancreatectomia totală.

Chronic pancreatitis in children

**Gabriela Lesanu¹, Daniela Pacurar¹, Cristina Becheanu¹, Raluca Vlad¹,
Mariana Coman², Dumitru Oraseanu¹**

¹“Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest

²“Marie Curie” Emergency Children’s Hospital, Bucharest

ABSTRACT

Chronic pancreatitis (CP) is characterised by chronic inflammation, progressive fibrosis, pain and loss of endocrine and exocrine functions.

In 1999 the hypothesis of sentinel acute pancreatitis event – SAPE was formulated. This suggests that the initial episode of acute pancreatitis generated by metabolic or oxidative stress is followed by recurrent or chronic inflammation which will finally lead to fibrosis. The pancreatic stellate cells have a key role in the progression of chronic pancreatitis and in the initiation of fibrinogenesis.

CP is a heterogenous disease with a clinical picture that includes pain, endocrine and exocrine pancreatic dysfunction and various complications that might implicate adjacent organs. For the diagnosis of CP in adults histological, morphological criteria or a combination of clinical, functional and morphological arguments are needed. Recently the International Study Group Of Pediatric Pancreatitis proposed a set of diagnostic criteria for CP: (a) typical abdominal pain plus characteristic imagistic findings or (b) exocrine pancreatic failure plus imagistic findings or (c) endocrine pancreatic failure plus imagistic findings.

The etiology of CP is different in children compared to adult patients. Lately remarkable progress was made in the knowledge of hereditary and autoimmune pancreatitis. Obstructive causes may be identified in CP in children. Chronic obstructive pancreatitis are determined by congenital or acquired mechanical factors.

The therapy includes: conservative measures (analgesia, antiinflammatory medication, enzyme substitution), endoscopic interventions and surgical procedures. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is used as therapeutic procedure for biliopancreatic disease with recurrent or chronic pancreatitis. In patients with no response to any of this therapeutic measures total pancreatectomy and self transplantation of pancreatic islets may be tried.

Key words: pancreatitis, pancreatic stellate cells

INTRODUCTION

Pancreatitis is the inflammation of the pancreas and may be considered an entity with a large clinical spectrum ranging from an acute isolated episode to chronic pancreatitis (CP) (1). We speak of acute pancreatitis when the episode has sudden onset and a duration shorter than 6 months; it has a specific cause, but the severity and the length of the course of disease are variable.

Acute pancreatitis is a reversible process, with no long term effects on the pancreatic tissue and function. Recurrent pancreatitis is characterised by repeated episodes of pancreatitis (≥ 2) separated by a remission period; this points to an underlying susceptibility or intrinsic cause.

CP has a disease course of more than 6 months and is characterised by chronic inflammation, progressive fibrosis, pain and loss of endocrine and exocrine functions. CP is the outcome for the situation when inflammation and tissue necrosis continue (2).

In adults the incidence of CP is 3.5-10/100.000 in USA and 7.74/100.000 in France (3). The incidence of CP in children is not known.

PATHOGENESIS

In 1999 the hypothesis of sentinel acute pancreatitis event – SAPE was formulated. This suggests that the initial episode of acute pancreatitis generated by metabolic or oxidative stress is followed by recurrent or chronic inflammation

which will finally lead to fibrosis (4). The pancreatic stellate cells have a key role in the progression of chronic pancreatitis and in the initiation of fibrinogenesis; they are activated during recurrent necro-inflammatory episodes or directly by toxic factors. Masamune (2008) demonstrated that NADPH oxidase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) generates reactive oxygen in the stellate cells, activating them (5). During pancreatitis episodes, the stellate cells, macrophages and activated lymphocytes infiltrate the parenchyma, release cytokines and deposit small quantities of collagen. In some patients the inflammatory and stellate cells remain active and eventually lead to pancreatic fibrosis. Inhibiting or remodelling these stellate cells may represent a future way of intervention for patients with CP.

Michalski and colab. (2007) studied the coculture of pancreatic stellate cells and blood mononuclear cells and demonstrated the increase in fibronectin secreted by the mononuclear cells as well as the increase in IL-6, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), TGF-beta and ECM (extracellular matrix) proteins in pancreatic stellate cells (6). So infiltration with mononuclear cells observed in CP might act as a trigger (for the pancreatic stellate cells) in the initiation of inflammation and fibrosis.

POSITIVE DIAGNOSIS

CP is a heterogenous disease with a clinical picture that includes pain, endocrine and exocrine pancreatic dysfunction and various complications that might implicate adjacent organs.

The patients may present with an isolated symptom or a complex clinical picture resulting from the pancreatic dysfunction. Most frequently the abdominal pain is the main symptom, intermittent or persistent, ranging in intensity from mild to severe.

Exocrine pancreatic insufficiency generates maldigestion with flatulence, diarrhea and steatorrhea and also nutritional deficiency with deficits of proteins and vitamins.

Endocrine pancreatic insufficiency starts with altered glucose tolerance, but 48% of adult patients with CP develop type I diabetes.

The diagnosis of chronic pancreatitis requires at least one clinical criteria (pain, episodes of acute pancreatitis, steatorrhea, diabetes) or well established complications (obstruction/stenosis of biliary ducts with jaundice, colestasis, duodenal obstruction/stenosis, pancreatic pseudocysts, ascitis, other complications involving the neighboring organs).

These clinical criteria must be corroborated with imagistic studies demonstrating the anomaly (Table 1)

TABLE 1. Imagistic criteria in CP

Anomalies of the ducts	Anomalies of the parenchyma
irregularities of the main pancreatic duct or its branches ± intraluminal filling defects	global or focal enlargement of the gland
calculi	cysts
obstruction (stenosis)	calcifications
dilatation of the pancreatic duct	

For the diagnosis of CP histological, morphological criteria or a combination of clinical, functional and morphological arguments are needed.

Imagistic studies are performed for most patients and they prove the morphological anomalies, but histological evidence is rarely obtained. The ultrasound, CT examination, MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) evaluate the pancreatic morphology. ERCP is the option of choice in evaluating pancreatic ducts. Exploring the pancreatic function may be an argument for CP when revealing pancreatic failure.

Recently the International Study Group Of Pediatric Pancreatitis proposed a set of diagnostic criteria for CP: (a) typical abdominal pain plus characteristic imagistic findings or (b) exocrine pancreatic failure plus imagistic findings or (c) endocrine pancreatic failure plus imagistic findings (7).

ETIOLOGICAL FORMS OF PANCREATITIS

The etiology of CP is different in children (Table 2) compared to adult patients.

In children the genetic causes and the biliary-pancreatic congenital anomalies are more frequently involved in the etiology of chronic pancreatitis. Recently, the autoimmune pancreatitis was described, a situation rarely discovered in children.

Hereditary pancreatitis

Comfort si Steinberg (1952) suggested for the first time a genetic cause for pancreatitis demonstrating that CP is more frequent in some families (8).

The diagnostic criteria are not unanimously accepted, but according to EUROPAC hereditary pancreatitis is defined when chronic pancreatitis with no other identifiable etiology was diagnosed in at least two first degree relatives or at least three second degree relatives, in two or more generations.

TABLE 2. Etiology of CP in children

Genetic anomalies	PRSS1 mutations SPINK1 mutations CFTR mutations
Autoimmune	Isolated autoimmune pancreatitis Autoimmune pancreatitis associated with other autoimmune disease <ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory bowel disease • Sjogren Syndrome
Obstructive causes	Pancreas divisum Anomalies of the biliary or pancreatic duct junctions Annular pancreas Choledocal cysts Obstruction of the ampula Gallstones
Toxic, metabolic causes	Drugs Hipercalcemia Hiperlipemia Graft versus host disease Toxins Organic compounds
Idiopathic	

Six risk factors for genetic susceptibility for pancreatitis were identified: cationic trypsinogen (PRSS1), anionic trypsinogen (PRSS2), serine protease inhibitor Kazal 1 (SPINK1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), chymotrypsinogen C (CTR) and calcium-sensing receptor (CASR) (9).

PRSS1 mutations

Howes and colab. observed that 81.25% of the families with hereditary pancreatitis had PRSS1 mutations (10). PRSS1 and PRSS2 genes were identified in 1996 by Whitcomb and colab. Using genomic DNA from patients with hereditary pancreatitis, they described a 5 exons sequence (11). The most frequent mutations are R122H and N291. These mutations create an imbalance between pancreatic proteases and their inhibitors resulting in self digestion of tissue (12). PRSS1 gene is located on chromosome 7q35 and to the present day 9 mutations were described. R122H mutation has as a consequence a defect in the deactivation of active trypsin (11) increasing the self activation of trypsinogen (13). It has been showed that N291 mutation has no effect on activation of trypsin, nor on trypsinogen stability, but suggestions were made that it is responsible for the changes occurring in trypsin structure; this results in a poor binding of SPINK1 and an increase in self activation. The changes in the N-terminal peptide sequence of the cationic trypsinogen are increasing its degradation rate; mutations A16V, D22G and K23R may determine self activation of trypsinogen to trypsin. Mutation 228delTCC amplifies the transcription of trypsinogen, increasing its activation.

Although initially it was also considered that PRSS2 mutations are associated to predisposition to develop pancreatitis, recently surprising data were published demonstrating that a mutation PRSS2 (G191R) reduces the activity of the pancreatic trypsin and protects from CP (14).

These is rare pathology, with autosomal dominant inheritance and 80% penetrance. The clinical symptoms develop as early as 10 years of age; the majority of CP cases are diagnosed around 20 years of age. The children complain of recurrent abdominal pain. The severe episodes of pancreatitis are rare. There is a 50 fold increase in the risk of pancreatic adenocarcinoma in these patients. Smoking augments further more the risk.

SPINK1 mutations

The gene of the cationic trypsinogen inhibitor (SPINK1) is located on the fifth chromosome (5q32); the most frequent mutation is N34S. SPINK1 molecules are synthesized in the pancreatic acinar cells and have several functions: they inhibit the trypsin activity, play a role in the regulation of self digestion and stimulate growth. A pancreatic imbalance between trypsin and SPINK1 activity may be responsible for the onset of pancreatitis. It is considered that mutations of the SPINK1 gene affects SPINK1 binding to trypsin resulting in self digestion (15).

Hereditary pancreatitis due to SPINK1 mutations is not associated with an increased risk of pancreatic cancer in adults.

Between 1995 and 2007 in Nantes Hospital 10 children diagnosed with hereditary pancreatitis were admitted; PRSS1 and SPINK1 mutations were identified in 8 and 2 patients respectively. The follow-up was conducted on a mean of 5.5 years period: none of them developed pancreatic failure (16).

CFTR mutations

In 1998 a link between the mutations of the gene responsible for cystic fibrosis - CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) and idiopathic pancreatitis was suggested.

The pancreas is known to be one of the most affected organs in CFTR dysfunction, but pancreatic exocrine insufficiency is typical, while symptomatic pancreatitis is rare. The latter is diagnosed in only 1-2% of patients with cystic fibrosis. These particular patients have a good pancreatic function at birth, but they seem to develop pancreatic failure sooner than patients with normal pancreatic function and no pancreatitis. According to a multicenter study (2005) that included 10071 patients with cystic fibrosis from 29 countries, pancreatitis in

these patients is rare (1.24%), but the prevalence varies among them according to the functional status of the pancreas, from 10.3% in patients with preserved pancreatic function to much lower (0.5%) in patients with pancreatic failure (17). Sojo Aguirre et al. (2011) reported a large number of pancreatitis cases (one or more episodes) in 520 cystic fibrosis patients (18). The patients affected are frequently heterozygotes with two minor or one major and one minor mutations. R117H mutation was more often reported in cystic fibrosis patients with pancreatitis. The genotypes associated with milder phenotypes have a greater risk of developing pancreatitis than the genotypes with moderate/severe manifestations of cystic fibrosis (19). Transheterozygotes have highly increased risk for CP (20). Subjects with CFTR mutations that do not develop cystic fibrosis have low risk for CP. CFTR mutations do not increase the risk of pancreatic cancer.

Autoimmune pancreatitis was defined in 1995 by Yoshida; he presented a case with diffuse pancreatic enlargement and irregular narrowing of the pancreatic ducts, associated with hypergammaglobulinemia, positive antinuclear antibodies, that responded well to corticotherapy (21). In fact the first report seems to be attributed to Sarles (1961) who had a case of pancreatitis and obstructive jaundice with hypergammaglobulinemia that suggested an immune mechanism (22). In 2001 Hamano and colab. observed that seric Ig G4 level is raised in autoimmune pancreatitis (23). Ig G4 is not only a serologic marker, but also the pancreas is infiltrated with Ig G4 plasmocytes. Similar histologic findings were described in other organs so the term Ig G4 related disease was proposed.

Recent articles discuss two types of autoimmune pancreatitis. The classic form is autoimmune pancreatitis type I and is characterised by increased seric Ig G4 and tissue infiltration with Ig G4 plasmocytes. Autoimmune pancreatitis type II is not associated with increased seric Ig G4; it is characterised by infiltration with neutrophils of the pancreatic duct epithelia (24). The pathogenic role of Ig G4 is not clear.

In adults autoimmune pancreatitis represents 2-4% of all chronic pancreatitis. The onset may be at any age, but is more frequent after 50 years of age. It affects twice as frequent the male gender. Most of the patients have no or minor symptoms. Recurrent abdominal pain may be present, rarely acute pancreatitis, symptoms related to associated pathology. More than half the patients develop obstructive jaundice resulting from the enlargement of the head of the pancreas or the engorgement of

the pancreatic duct wall. The pediatric cases are rare. Young patients complain often of abdominal pain initially and associate high seric amylases.

The seric Ig G4 is the most sensible and specific test for autoimmune pancreatitis type I. Nevertheless in pediatric patients seric Ig G4 is rarely raised (25). At the same time it has been observed an increased seric level of Ig G, gammaglobulines and to a lesser extent Ig E. Several autoantibodies may be positive and C3 and C4 complement is low.

Imagistic studies reveal a diffusely enlarged pancreas, diffuse and irregular narrowing of the main pancreatic duct. Sometimes the narrowing of the common bile duct is associated resulting in colestatic hepatic dysfunction; rarely pancreatic calcifications or cysts occur.

The histologic examination reveals fibrosis and diffuse lympho-plasmocytic infiltration in the pancreatic tissue. Sometimes other autoimmune disorders coexist.

The diagnostic criteria in children are not properly established yet (26).

The treatment relies on oral corticosteroids with good response in most of the cases.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PANCREATITIS

Obstructive causes may be identified in CP in children. Chronic obstructive pancreatitis are determined by congenital or acquired mechanical factors: bilio-pancreatic malformations and lithiasis (Fig.1).

Congenital anomalies include: pancreas divisum, annular pancreas, choledocal cyst.

The malformation of pancreatic ducts known as **pancreas divisum** is rather frequent in the general population (up to 10%) and was reported in 12-50% cases of acute idiopathic pancreatitis in children (fig.2). Although the causal relationship between pancreas divisum and pancreatitis is controversial, the association is obvious. The anomaly results from lack of fusion of anterior and posterior pancreatic ducts. Most of the gland drains through the posterior duct (Santorini) in papila minor. The anterior duct (Wirsung), opening in papila major, drains only the anterior pancreas. Pancreatitis symptoms may appear in patients which have a small communication between the anterior and posterior ducts, ducts that drain separately in the duodenum. This represents an anatomical variant (dominant posterior pancreatic duct syndrome). Chronic obstruction of the pancreatic ducts leads to acinar dilation with acinar destruction and enzyme release, resulting in pancreatic self digestion with

irreversible lesions. Nevertheless, the existence of this anomaly, pancreas divisum, seems to be insufficient to generate CP and other factors are considered to concur, genetic factors for instance. In their study, Bertin and colab. observed that the incidence of pancreas divisum was higher in adult

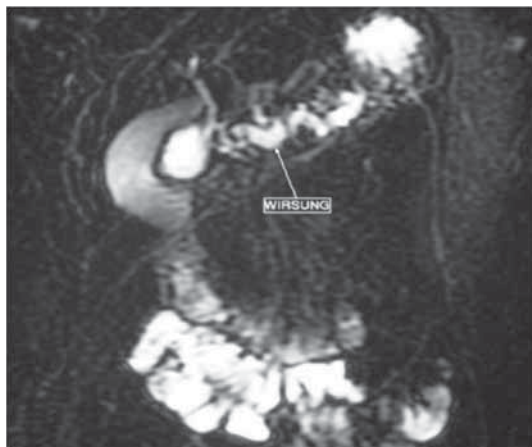


FIGURE 1. 6 years old female patient – Chronic pancreatitis – pancreatic duct malformation and lithiasis (MRCP: dilateted Wirsung, sudden narrowing at the head of the pancreas) – “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital

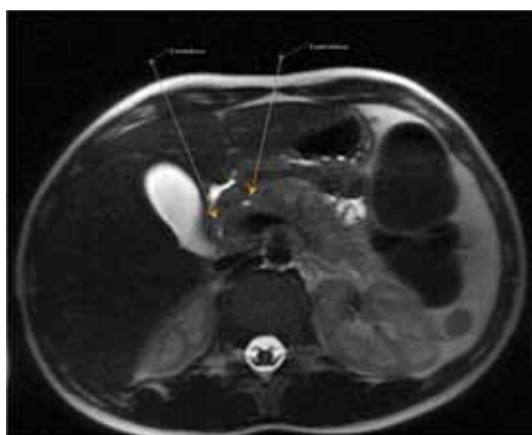


FIGURE 2. 11 years old female patient – Recurrent hereditary pancreatitis – CFTR mutation and pancreas divisum (colangio MR: Wirsung duct with moniliform dilations that does not converge together with Santorini duct into a common duct, separate opening in the duodenum) – “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital

patients with pancreatitis which associated CFTR mutations as opposed to patients with alcoholic or idiopathic pancreatitis or pancreatitis associated PRSS1 or SPINK1 mutations (27).

Annular pancreas is frequently associated with other anomalies.

Choledocal cyst is mostly an adult finding and rarely causes complications in children (28).

TREATMENT

The therapy includes: conservative measures (analgesia, antiinflammatory medication, enzyme substitution), endoscopic interventions and surgical procedures. ERCP is used as therapeutic procedure for biliopancreatic disease with recurrent or chronic pancreatitis.

A recent study analyzed the efficacy of ERCP compared to the surgical treatment in managing CP in children and showed a lower recurrence and hospitalization rate in patients that underwent surgery. The study published in 2001 in Arch Surgery by Weber evaluated the benefits of surgery in CP in children. Patients with no response to conservative treatment and which required chronic analgesia were included. For them surgical treatment offered long term remission. Distal pancreatectomy with Roux-en-Y duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy had better results than longitudinal pancreaticojejunostomy (29).

In patients with no response to any of this therapeutic measures total pancreatectomy and self transplantation of pancreatic islets may be tried. This releases the pain and improves the quality of life; half the pediatric patients become insulin independent (30).

CONCLUSIONS

Chronic pancreatitis is a rare occasion in children, but may undertake a severe course of the disease. Considering histological evidence are difficult to obtain, the diagnosis in CP in children is based on clinical, functional and morphological criteria. The etiology in pediatric patients is different from adults; genetic factors and biliopancreatic congenital anomalies are more frequently involved. Recently, the autoimmune pancreatitis was described, a situation rarely discovered in children.

The therapeutic approach is complex (conservative measures, endoscopic interventions and surgical procedures), but often dissappointing, complete pancreatectomy being required.

REFERENCES

1. **Aoun E., Slivka A., Papachristou D.J. et al.** – Rapid evolution from the first episode of acute pancreatitis to chronic pancreatitis in human subjects, *JOP*; 2007; 8(5):573-8;
2. **Lankisch P.G., Banks P.A.** – Pancreatitis, Springer, 1998;
3. **Lévy P., Barthet M., Mollard B.R. et al.** – Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications, *Gastroenterol Clin Biol.*, 2006; 30(6-7):838-44;
4. **Whitcomb D.C.** – Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis, *Gut*, 1999; 45:317-322;
5. **Masamune A., Watanabe T., Kikuta K. et al.** – NADPH oxidase plays a crucial role in the activation of pancreatic stellate cell, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2008; 294(1):G99-G108;
6. **Michalski C.W., Gorbachevski A., Erkan M., et al.** – Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells which in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis, *J Transl Med*, 2007; 5:5-63;
7. **Morinville V.D., Husain S.Y., Bai H., et al.** – Definitions of Pediatric Pancreatitis And Survey Of Current Clinical Practices: Report From Inspire (International Study Group Of Pediatric Pancreatitis: In Search For A Cure), *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 2012;8:123-34;
8. **Comfort M.W., Steinberg A.G.** – Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis; *Gastroenterology*; 1952; 21:54-63;
9. **Whitcomb D.C.** – Genetic aspects of pancreatitis; *Annu Rev Med*; 2010; 61:413-24;
10. **Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al.** – Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe; *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2004; 2:252-61;
11. **Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al.** – Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene; *Nat Genet*; 1996; 14(2):141-5;
12. **Rosendahl J., Bödeker H., Mössner J. et al.** – Hereditary chronic pancreatitis; *Orphanet J Rare Dis*; 2007; 4:2:1;
13. **Sahin-Tóth M., Tóth M.** – Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen; *Biochem Biophys Res Commun*; 2000; 19:278(2):286-9;
14. **Witt H., Sahin-Tóth M., Landt O. et al.** – A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis; *Nat Genet*; 2006; 38(6):668-73;
15. **Ohmuraya M., Sugano A., Hirota M. et al.** – Role of Intrapancreatic SPINK1/Spink3 Expression in the Development of Pancreatitis; *Front Physiol*; 2012; 3:126;
16. **Schmitt F., Le Henaff G., Piloquet H. et al.** – Hereditary pancreatitis in children: surgical implications with special regard to genetic background; *J Pediatr Surg*; 2009; 44:2078-82;
17. **De Boeck K., Weren M., Proesmans M. et al.** – Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype; *Pediatrics*; 2005; 115(4):e463-9;
18. **Sojo Aguirre A., Martínez Ezquerro N. et al.** – Pancreatitis in cystic fibrosis: association with genotype and pancreatic status; *An Pediatr*; 2011; 78:235-51;
19. **Ooi C.Y., Durie P.R.** – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis; *J Cyst Fibros*; 2012; 5:17-20;
20. **Rosendahl J., Landt O. et al.** – CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?; *Gut*; 2012; 84:39-56;
21. **Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al.** – Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis; *Dig Dis Sci*; 1995; 40:1561-1568;
22. **Sarles H., Sarles J.C., Muratore R. et al.** – Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatic disease?; *Am J Dig Dis*; 1961; 6:688-98;
23. **Hamano H., Kawa S. et al.** – High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis; *N Engl J Med*; 2001; 8:344(10):732-8;
24. **Chari S.T., Kloppel G., Zhang L.** – Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document; *Pancreatol*; 2010; 10(6):664-72;
25. **Takase M., Imai T., Nozaki F. et al.** – Relapsing autoimmune pancreatitis in a 14-year-old girl; *J Nihon Med Sch*; 2010; 77(1):29-34;
26. **Friedlander J., Quiros J.A., Morgan T. et al.** – Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis vs Neoplasms in Children with Pancreatic Mass and Biliary Obstruction; *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2012;12:126-132;
27. **Bertin C., Pelletier A.L., Vullierme M.P. et al.** – Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations; *Am J Gastroenterol*; 2011
28. **Saluja S.S., Nayeem M., Sharma B.C. et al.** – Management of choledochal cysts and their complications; *Am J Surg*; 2012; 78(3):284-90;
29. **Weber T.R., Keller M.S.** – Operative management of chronic pancreatitis in children; *Arch Surg*; 2001; 136(5):550-4;
30. **Sutherland D.E., Radosevich D.M. et al.** – Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis; *J Am Coll Surg*; 2012; 214(4):409-24.