

Exokrinní pankreatická insuficience jako první příznak cystické fibrózy u batolete s negativním novorozeneckým screeningem – kazuistika

MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA^{1,3}, doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.^{1,2}, MUDr. Marek Pršo, PhD.¹, MUDr. Michaela Matiščáková³, MUDr. Jaroslav Fábry, PhD.³, prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.^{1,2}

¹Klinika dětí a dorastu, Univerzitní nemocnica Martin

²Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

³Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, Dolný Smokovec

Exokrinní pankreatická insuficience je podmíněna nedostatečnou sekrecí pankreatických enzymů ev. jejich předčasnou inaktivací anebo jejich inadékvátní aktivací ve střevě. Hlavní příčinou u dětí je chronická pankreatitida a cystická fibróza. Klinicky se pankreatická malabsorpce projeví neprosíváním, steatoreou s průjmem, azotoreou s poklesem sérového albuminu a proteinů. Cystická fibróza je nejčastějším autozomálně recesivně dědičným onemocněním kavkazské rasy. Onemocnění má charakter multiorgánového postižení. Prognóza velmi závisí na včasné diagnostice a multioborovém léčebném přístupu. Autoři poukazují na stále platný význam potního testu v diagnostice cystické fibrózy prezentací kazuistiky batolete s cystickou fibrózou s negativním novorozeneckým screeningem.

Klíčová slova: exokrinní insuficience pankreatu, děti, cystická fibróza, potní test.

Exocrine pancreatic insufficiency as a first sign in toddler with cystic fibrosis with negative newborn screening – a case study

The cause of exocrine pancreatic insufficiency is inadequate secretion of pancreatic enzymes or premature inactivation or inadequate activation in the bowel. The main cause is chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Clinical manifestations of pancreatic malabsorption are weight loss, steatorrhea with diarrhea, azotorrhea, loss of serum albumin and proteins. Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease of the Caucasian population characterised by chronic multi-organ impairment. Early diagnosis and multi-professional centre care is necessary for optimal management and improved quality of life and survival of patients. The authors point out the importance of the sweat test in diagnosis of cystic fibrosis presentation of a case study of toddler with cystic fibrosis who had a negative newborn screening.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, cystic fibrosis, children, sweat test.

Úvod

Exokrinní pankreatická insuficience je podmíněna nedostatečnou sekrecí pankreatických enzymů anebo jejich nedostatečnou intraluminální aktivací (vrozený defekt enterokinázy) anebo jejich zvýšenou inaktivací (relativní pankreatická

insuficience). Pankreatická maldigesce je obvykle projevem pokročilého stadia onemocnění, protože funkční rezerva pankreatu je velká (1). Hlavní příčinou u dětí je chronická pankreatitida a cystická fibróza (CF). Nejčastější příčinou chronické pankreatitidy a akutní rekurentní pankreatitidy u dětí je CF

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):105-108

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.022>

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 3. 2024

MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA
zuzana.michnova@post.cz

a hereditární pankreatitida s autozomálně dominantní dědičností. Další příčiny chronické pankreatitidy jsou vrozené anomálie pankreatických a žlučových vývodů včetně pankreas divisium (většina žlázy je drenována do akcesorního ductus Santorini), po-traumatické léze, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperparatyreoz, deficit alfa-1-antitrypsinu, diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní pankreatitida (2). Relativní exokrinní insuficience pankreasu se vyskytuje u pacientů s výraznou žaludeční hyperaciditou (Zollinger-Ellisonův syndrom), po resekcích žaludku, tenkého střeva a u celiakie (3).

Redukce pankreatických enzymů vede k pankreatické maldigesci všech základních živin (tuků, cukrů, bílkovin), liposolubilních vitaminů (A, D, E, K), vápníku a vitamínu B₁₂ (nedostatek proteáz). Klinicky se pankreatická malabsorpce projevuje poklesem hmotnosti, steatoreou (objemné mastovité stolice s nestrávenými zbytky), azotoreou (malabsorpce proteinů), která se může manifestovat poklesem sérového albuminu a proteinů, periferními edémy (4). U dětských pacientů se můžeme setkat i se zácpou. Ostatní projevy malabsorpčního syndromu jako hypokalcemická tetanie, stomatitida, makrocytární anémie, hemoragické projevy a metabolická osteopenie jsou méně časté (3).

Kazuistika

17měsíční dítě bylo odesláno na vyšetření do gastroenterologické ambulance Kliniky dětí a dorostu (GEA KDaD) v Univerzitní nemocnici v Martině pro suspektní alergii na bílkovinu kravského mléka (ABKM). Anamnesticky šlo o dítě z II. fyziologické gravidity, porod spontánní záhlavím, v ukončeném 39. gestačním týdnu, porodní hmotnost/

délka: 3 400 gramů/52 centimetrů, přiměřená poporodní adaptace, bez ikteru. Výsledky screeningových vyšetření, včetně screeningu na CF byly negativní. Očkování proběhlo dle platného očkovacího kalendáře bez komplikací. V rodinné anamnéze – otec zdravý, matka – polinóza, 5letý bratr sledovaný dermatologem pro atopickou dermatitidu. V osobní anamnéze bylo dítě doposud dvakrát hospitalizováno, a to ve věku 3 měsíců pro akutní bronchitidu a ve věku 7 měsíců pro bakteriemi (Escherichia coli) bez jednoznačného origa.

Z hlediska výživy bylo dítě kojeno do 4. měsíce věku, dokrmováno hypoalergenní umělou mléčnou formulí, komplementární strava byla zaváděna od ukončeného 4. měsíce věku s dobrou tolerancí. Dítě prospívalo (váha v pásmu 50. percentilu), bylo bez gastrointestinální symptomatologie. Projevy atopické dermatitidy manifestní od 5. měsíce. Od 6. měsíce věku stolice frekventnější 6x denně, kašovité, bez příměsí. Mléčné produkty byly zavedeny do stravy v 11. měsíci věku. Postupně s navyšujícím množstvím mléčných produktů od 12. měsíce věku matka pozorovala změněný charakter stolice, které byly objemné s přítomností nestrávených zbytků, apetit u dítěte byl ale dobrý, dítě bylo bez bolestí břicha, nauzey, zvracení, hmotnostní křivka progresivní, kožní nález stacionární, respirační symptomatologie nepřítomná, psychomotorický vývoj byl v normě.

Při prvovýšetření v GEA KDaD, věk 17 měsíců, hmotnost 11 900 gramů (50.–75. percentil), atopický kolorit kůže s ložisky atopické dermatitidy na trupu, nález na srdci, plicích a abdomenu fyziologický, perianální oblast v normě. Stav hodnocený jako suspektní vývoj ABKM, atopická dermatitida, zahájen byl eliminační test – bezmléčná dieta u dítěte, které bylo převedeno

na výživu aminokyselinovým preparátem. V průběhu následujících 2 týdnů bylo dítě léčeno cefalosporinem II. generace pro 1 ataku akutní pyelonefritidy (etiologicky Escherichia coli). První kontrola v GEA KDaD následovala po 4 týdnech, věk 18 měsíců. Tolerance bezmléčné diety a aminokyselinové formule dobrá, frekvence stolice snížena na 3–4x denně, stolice méně objemné, přetrvávala ale přítomnost nestrávených zbytků stravy, stagnace hmotnosti, kožní nález stacionární. Ultrasonografické vyšetření parenchymatózních orgánů dutiny břišní bylo s fyziologickým nálezem. V laboratorních vyšetřeních v krevním obraze reaktivní trombocytóza, hemoglobin při dolní hranici normy, nespecifická zánětlivá aktivita nízká, hypogamaglobulinemie IgA, vs. transientní, mírná hyperglykemie a izolovaná elevace AST, hypovitaminóza D. Mineralogram, hladiny sérových proteinů, albuminu, kreatinkinázy, hladina vitamínu B₁₂, funkce štítné žlázy byly ve fyziologických rozmezích (Tabulka 1). Sérologický skrínig na celiakii (protilátky proti tkáňové transglutamináze v třídě IgA, IgG, endomysální protilátky) byli negativní, známky senzibilizace na bílkovinu kravského mléka (alfa laktalbumin), vaječný bílek a lepek (hladiny specifických IgE v pásmu 1.–2. třídy). Mikrobiologické a parazitologické vyšetření stolice s negativním výsledkem. Zjištěna byla nízká hladina elastázy-1 ve stolici: méně než 15,0 µg/gr. Dítě bylo ponecháno na eliminační bezmléčné dietě, výživa aminokyselinovou formulí (AKF), suplementace vitamínu D. Druhá kontrola v GEA KDaD proběhla s odtupem 3 týdnů, bylo zrealizováno kontrolní vyšetření elastázy-1 ve stolici, které prokázalo opakovaně nízkou hladinu, méně než 15,0 µg/gr stolice. V klinickém obraze hmotnost 12 900 g (+800 g/3 týdny),

Tab. 1. Výsledky laboratorních vyšetření u batolete s CF

Hemoglobin	113 g/l	Glykemie	5,7 mmol/l	Cholesterol	3,99 mmol/l	Natrium	138 mmol/l	CRP	2,5 mg/l
Leukocyty	10,7 tis.	Kreatinin	22 µmol/l	AST	0,78 µkat/l	Kalium	5,0 mmol/l	IgA	0,180 g/l
Trombocyty	960 tis.	Celk. bílkovina	64,7 g/l	ALT	0,58 µkat/l	Chloridy	105 mmol/l	IgG	5,97 g/l
Neutrofily	36 %	Albumin	32 g/l	ALP	5,25 µkat/l	Vápník	2,58 mmol/l	IgM	0,63 g/l
Lymfocyty	62 %	Celk. bilirubin	4,4 µmol/l	GMT	0,25 µkat/l	Fosfor	1,92 mmol/l	IgE	10,0 g/l
Eozinofily	1 %	Konjugovaný bilirubin	0,7 µmol/l	CK	1,23 µkat/l	Železo	11,4 mmol/l	VitD	21,6 g/l

celk. bílkovina – celková bílkovina, celk. bilirubin – celkový bilirubin, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GMT – gamma-glutamyltransferáza, CK – kreatininkináza, CRP – C-reaktivní protein, IgA – imunoglobulin třídy A, IgG – imunoglobulin třídy G, IgM – imunoglobulin třídy M, IgE – imunoglobulin třídy E, vitD – vitamin D

charakter stolice beze změny s přítomností nestrávených zbytků. V mikrobiologickém vyšetření z nosu pozitivní záchyt methylin rezistentního *Staphylococcus aureus*, bez klinického korelátu. Vzhledem k signifikantně nízké hodnotě elastázy-1 a klinické symptomatologii pankreatické maldigesce byla zahájena substituční léčba pankreatickými enzymy v dávce $5 \times 5\,000$ j, výživa aminokyselinovou formulí. Dítě bylo objednáno na vyšetření potního testu, který se opakovaně vzhledem k manifestaci respirační symptomatologie nepodařilo ambulantně zrealizovat. V průběhu měsíce dítě dvakrát překonalo akutní bronchitidu (antibiotická léčba Biseptol, Suprax), následně bylo hospitalizováno na dětském oddělení spádové nemocnice pro pravostrannou bronchopneumonii s bronchoobstrukční složkou, v léčbě cefalosporinové antibiotikum třetí generace, inhalační kortikosteroidy + betamimetika. Etiologicky pozitivní záchyt *Klebsiella pneumoniae* a *Streptococcus pneumoniae* z dýchacích cest. Vzhledem k vývoji klinického stavu a suspekci na CF bylo dítě přeloženo do Národního ústavu dětské tuberkulózy a respiračních chorob v Dolním Smokovci. Zde po odléčení akutního stavu byl zrealizován potní test, a to dvakrát s pozitivním výsledkem: 85 a 123 mmol/l. Následně molekulárně genetickým vyšetřením (11/2021) byla u dítěte potvrzená diagnóza cystické fibrózy na podkladě složeného heterozygotního stavu variant deltaF508 a CFTRdele2,3.

Diskuze

Cystická fibróza je nejčastější autosomálně recesivně dědičné onemocnění kavkazské rasy s přibližným výskytem 1 na 3 000 novorozenců. Onemocnění je způsobeno mutací v genu označovaném jako CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který kóduje CFTR protein, jež funguje jako chloridový kanál na apikální membráně buněk (5). Porucha tohoto kanálu způsobí, že chloridy jsou nedostatečně secernovány a pro zachování elektroneutality je nadměrně absorbován sodík a s ním i voda. Tak se mění složení a vlastnosti sekretů, především jejich viskozita, což je příčinou většiny klinických pří-

znaků (6). S výjimkou centrálního nervového systému onemocnění postihuje všechny orgánové systémy, dominantně dýchací a trávicí ústrojí. Cca 10–15 % novorozenců s CF se rodí s mekóniovým ileem, některé děti trpí recidivujícími prolapsy rekta. U 85 % nemocných se v průběhu onemocnění rozvine insuficience zevně sekretorické činnosti pankreatu. Recidivující pankreatitidy jsou časté u nemocných s částečně zachovalou zevně sekretorickou funkcí pankreasu (7).

Od roku 2009 se novorozenecký screening CF (NSCF) stal součástí celoplošného screeningu vybraných vrozených onemocnění. V suché kapce krve se stanovuje imunoreaktivní trypsin (IRT), což je produkt buněk acinů pankreatu, jehož zvýšená hladina je způsobena jeho únikem do cirkulace při bloádě ductů v pankreatu. NSCF odhalí časně a spolehlivě diagnózu CF ve 2/3 případů, 5–10 % pacientů má však screening negativní. Negativní NSCF je popisován zejména u mírných mutací spojených s pankreatickou suficiencí nebo u pozdního nástupu pankreatické insuficience (8). Je proto potřebné myslet na to, aby se v důsledku negativního screeningu diagnóza CF nezamítla.

Zlatým standardem diagnostiky CF je potní test. Ke stimulaci pocení se využívá pilokarpinová iontoforéza. Normální koncentrace chloridů v potu se pohybuje mezi 10–30 mmol/l potu, s věkem hodnota koncentrace mírně stoupá. U CF jsou hodnoty nad 60 mmol/l. Hraniční hodnoty mezi 30–60 mmol/l potu diagnózu ani jednoznačně nepotvrdí ani nevyloučí. V případě hraničních nebo vysokých hodnot je potřebné potní test zopakovat, stejně tak u negativního výsledku, přetrvává-li klinické podezření na CF (9). Diagnózu pak upřesní, resp. potvrdí molekulárně genetické vyšetření. V současné době je známo více než 1 700 mutací genu pro CFTR, nejčastější mutací je F508del. S falešně pozitivním výsledkem potního testu se můžeme setkat u pacientů s insuficiencí nadledvin, ektoodermální dysplazií, hypertyreózou a těžkou formou atopického ekzému, falešně negativní výsledek může být důsledkem periferních edémů (10).

Nejrozšířenějším, a v klinické praxi užívaným nepřímým testem k hodnocení exokrinní insuficience, je stanovení elastázy-1

ve stolici. Pankreatická elastáza na rozdíl od chymotrypsinu je během střevní pasáže jen minimálně štěpena. Normální hodnoty jsou nad 200 µg/gr stol., nižší hodnoty jsou v prvním měsíci života a u předčasně narozených dětí a v průběhu akutních průjemových onemocnění (2). Elastáza je humánního původu, proto se nemusí před vyšetřením ukončovat substituční enzymatická léčba.

Substituční léčba exokrinní pankreatické insuficience formou acidorezistentních mikropelet je indikována pokud je přítomný trvalý hmotnostní úbytek, frekventní stolice s nestrávenými zbytky, pankreatická bolest anebo dyspeptické obtíže (meteorismus, dyspepsie, průjem/zácpa) (11). Maximální dávka (lipázy) u dětí s CF by neměla přesáhnout 10 000 j/kg/den, pro zvýšené riziko vzniku fibrotizující kolonopatie. Snížený obsah bikarbonátů v pankreatické šťávě může vést ke snížené aktivaci pankreatických enzymů, přidání inhibitorů protonové pumpy (zvýšením pH v duodenu) vede k lepší využitelnosti enzymů (3).

Závěr

Prognóza pacientů s CF závisí na včasné diagnostice a multioborovém léčebném přístupu, který je zaměřený na péči o dobrou průchodnost dýchacích cest, péči o dobrý stav výživy, boji proti infekci a zánětu a soustavné vyhledávání a léčbu komplikací. Novorozenecký screening má svá úskalí a nelze se na něj stoprocentně spoléhat, proto je na CF nutno stále myslet i u těch dětí, které prošly screeningem jako negativní a v případě, že mají jakékoliv příznaky suspektní k diagnóze CF, indikovat potní test (12). Indikacemi potního testu kromě respirační symptomatologie jsou: mekóniový ileus, prolongovaná hyperbilirubinémie u novorozenců, u kojenců a batolat neprospívání, steatorea, přítomnost nestrávených zbytků/hlenu ve stolici, cholecystolitiáza, recidivující prolapsy rekta, syndrom distální střevní obstrukce, exokrinní insuficience pankreasu, opakované hyponatremické hypochloremické dehydratace s metabolickou alkalózou, u starších dětí akutní rekurtní a chronická pankreatitida, chronické cholestatické hepatopatie a fokální biliární cirhóza nejasné etiologie.

LITERATURA

1. Morinville VD, Husain SZ, Bai H. Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:261-265.
2. Kotalová R. Onemocnění pankreatu. In: Nevoral et al. *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa.* 1. vyd. Praha: Mladá fronta; 2013:286-294.
3. Dítě P. Chronická pankreatitida-diagnostika a nechirurgická terapie. *Gastroenterol.prax.* 2004;3(1):21-26.
4. Sultan M, Werlin S, Venkata Subramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:645-650.
5. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:151-161.
6. Kayserová H. Cystická fibróza. *Via pract.* 2007;4(3):128-132.
7. Haack A, Carvalho GN. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical nutrition review. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):362-371.
8. Massie RH, Wilcken B, Van Asperen P, et al. Pancreatic function and extended mutation analysis in deltaF508 heterozygous infants with an elevated immunoreactive trypsinogen but normal sweat electrolyte levels. *J Pediatr.* 2000;137:214-220.
9. Skalická V, Koloušková S. Výživa u cystické fibrózy. In: Nevoral et al. *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa.* 1. vyd. Praha: Mladá fronta. 2013:599-618.
10. Vávrová V, Zemková D. Průkaz abnormální funkce proteinu CFTR. In: Vávrová et al. *Cystická fibróza.* 1. vyd. Praha: Grada; 2006:69-82.
11. Vavrečka A. Chronická pankreatitida. In: Jurgoš L., Kužela L., Hrušovský Š. *Gastroenterológia.* Bratislava: Veda. 2006:543-555.
12. Skalická V, Fila L, Zemková D, et al. Cystická fibróza, současný pohled na diagnostiku, možnosti léčby a prognózu. *Postgraduální medicína.* 2010;12(7):817-822.