

Tatiana Jamer, Barbara Iwańczak

MUTACJE GENETYCZNE JAKO PODŁOŻE OSTREGO NAWRACAJĄCEGO ZAPALENIA TRZUSTKI U DZIECI – OPIS PRZYPADKU I PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

GENETIC MUTATIONS AS A CAUSE OF ACUTE RECURRENT PANCREATITIS IN CHILDREN – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Ostre nawracające zapalenie trzustki rozpoznawane jest u dzieci stosunkowo rzadko i z tego powodu trudno jest ocenić rzeczywistą częstość występowania, czynniki etiologiczne, obraz kliniczny i przebieg tego schorzenia w populacji pediatrycznej. Etiologia ostrego nawracającego zapalenia trzustki u dzieci jest różnorodna i wieloczynnikowa, w wielu przypadkach pozostaje niewyjaśniona. Przyczyną ostrego nawracającego zapalenia trzustki u dzieci najczęściej są mutacje genetyczne, choroby dróg żółciowych, wady wrodzone przewodów żółciowo-trzustkowych oraz choroby metaboliczne. Mutacje genetyczne dotyczą najczęściej genu kodującego kationowy tripsynogen (PRSS1), genu trzustkowego inhibitor wydzielania trypsyny (SPINK1) oraz genu kodującego białko tworzące kanał chlorkowy (CFTR). Wartykule przedstawiony został opis choroby 6-letniego chłopca, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób trzustki, wielokrotnie, przez 5 lat, hospitalizowanego z powodu nawracającego bólu brzucha z towarzyszącą wysoką aktywnością amylazy i lipazy w surowicy. Badanie genetyczne ujawniło heterozygotyczną mutację c.194+2T>C (IVS3+2T>C) genu SPINK1 oraz nieprawidłowy wariant c.1210-34TG(11)T(5) (IVS8-5T+(TG)11) w jednym allelu genu CFTR. Dodatkowo występowały inne czynniki etiologiczne, które nakładając się na stwierdzone mutacje genetyczne, mogły przyczynić się do wystąpienia choroby i prowokować jej kolejne nawroty.

Słowa kluczowe: ostre nawracające zapalenie trzustki, etiologia, mutacja genetyczna, dzieci

Abstract

Acute recurrent pancreatitis is not common in children. The epidemiology, etiology and clinical presentation of pediatric acute recurrent pancreatitis are not well understood. The etiology is diverse and multifactorial, with many cases being idiopathic. The most common etiology of acute recurrent pancreatitis in children are genetic factors, biliary duct disorders, anatomic anomalies of the pancreatobiliary system and metabolic diseases. Mutations are most commonly found in the cationic trypsinogen gene (PRSS1), the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR). The case described here is that of a 6-year-old boy, without a family history of pancreatitis, who was hospitalized several times over 5 years, with epigastric pain and high serum levels of amylase and lipase. Genetic testing showed

a heterozygous variation, c.194+2T>C (IVS3+2T>C) in the SPINK1 gene and variation c.1210-34TG(11)T(5) (IVS8-5T+(TG)11) in the CFTR gene. Other etiological factors also occurred leading to the initiation and relapses of the disease.

Key words: acute recurrent pancreatitis, etiology, genetic mutation, children.

DEV PERIOD MED. 2016;XX,3:228-234

WPROWADZENIE

Zapalenie trzustki można podzielić na ostre, ostre nawracające i przewlekłe. Według dostępnych danych szacuje się, że ostre zapalenie trzustki występuje w populacji dziecięcej z częstotliwością od 3,6 do 13,2 przypadków na 100 tys. dzieci. Ostre nawracające zapalenie trzustki (*acute recurrent pancreatitis*, ARP) i przewlekłe zapalenie trzustki (*chronic pancreatitis*, CP) w populacji dziecięcej występuje stosunkowo rzadko i jest schorzeniem słabo poznanym. Ze względu na ograniczoną liczbę danych trudno określić rzeczywistą częstotliwość występowania i przebieg tych schorzeń. Ostre nawracające zapalenie trzustki zostało zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej dwóch epizodów ostrego zapalenia trzustki oddzielonych co najmniej jedno-miesięcznym okresem wolnym od dolegliwości bólowych lub jako całkowita normalizacja aktywności enzymów trzustkowych w surowicy i ustąpienie objawów bólowych bez względu na czas jaki upłynął między kolejnymi epizodami. Przewlekłe zapalenie trzustki u dzieci można rozpoznać jeżeli stwierdza się charakterystyczne dla przewlekłego uszkodzenia trzustki zmiany w badaniach obrazowych i ból brzucha pochodzenia trzustkowego, lub niewydolność zewnątrztrzewniczną lub wewnątrztrzewniczną trzustki, lub stwierdzono w wykonanej biopsji trzustki zmiany histopatologiczne wskazujące na przewlekły stan zapalny [1].

U dzieci stosunkowo rzadko dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego trzustki a co za tym idzie rozwoju niewydolności zewnątrz i/lub wewnątrztrzewniczej, ale nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki traktowane mogą być jako stan przejściowy prowadzący po wielu latach trwania choroby ostatecznie do trwałego uszkodzenia narządu [2].

W populacji pediatrycznej istnieje olbrzymia różnorodność czynników etiologicznych mogących wywoływać ostry stan zapalny trzustki, z których najczęstszymi są: patologie dróg żółciowych, choroby systemowe, leki, urazy, choroby infekcyjne oraz mutacje genetyczne [3, 4]. W ostrym nawracającym i przewlekłym zapaleniu trzustki u dzieci najczęściej stwierdzane są mutacje genetyczne, choroby dróg żółciowych, wady anatomiczne przewodów żółciowo-trzustkowych, choroby metaboliczne. W znacznej części przypadków przyczyna pozostaje nierozpoznana [2, 5, 6].

W ostatnich latach scharakteryzowano wiele genetycznych czynników ryzyka rozwoju zapalenia trzustki.

Wśród nich istotną rolę odgrywają mutacje w genie kodującym kationowy tripsynogen (*cationic trypsinogen/serine protease 1 gen, PRSS1*), genie trzustkowego inhibitora wydzielania tripsyny (*serine protease inhibitor, Kazal Type 1, SPINK1*) i genie kodującym białko tworzące kanał chlorkowy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) [7]. Pełna lista mutacji genowych związanych z występowaniem zapalenia trzustki dostępna jest na stronach: <http://hgmd.org> [8] oraz <http://pancreasgenetics.org> [9].

Początkowo występowanie mutacji genetycznych wiązano z dziedzicznym zapaleniem trzustki (*hereditary pancreatitis*, HP). Jest to dziedziczone w sposób autosomalny dominujący zapalenie trzustki, które stwierdzane było również u co najmniej dwóch członków rodziny pacjenta w jednym pokoleniu lub więcej niż dwóch członków rodziny w różnych pokoleniach [7]. Przejawia się występowaniem kolejnych nawrotów ostrego zapalenia trzustki od wczesnych lat życia z progresją do stanu przewlekłego, po różnie długim okresie czasu. U większości pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki można stwierdzić mutacje w genie *PRSS1*. Mutacje genu *PRSS1* wykrywane są również u osób ze sporadycznym ostrym nawracającym lub przewlekłym zapaleniem trzustki, ale ze zdecydowanie mniejszą częstotliwością [10]. W grupie pacjentów ze sporadycznym zapaleniem trzustki najczęściej wykrywane są mutacje genów *SPINK1* oraz *CFTR* [7].

W przedstawionym poniżej przypadku, u chłopca kilkakrotnie hospitalizowanego z powodu nawracającego bólu brzucha z towarzyszącą wysoką aktywnością amylazy i lipazy w surowicy, wykryto współistnienie heterozygotycznej mutacji c.194+2T>C (IVS3+2T>C) genu *SPINK1*, zwiększającej ryzyko wystąpienia stanu zapalnego trzustki, z nieprawidłowym wariantem c.1210-34TG(11)T(5) (IVS8-5T+(TG)11) w jednej kopii genu *CFTR*. Ponadto podczas kolejnych nawrotów występowały również inne czynniki etiologiczne, które mogły przyczynić się do wywołania i nawrotów choroby.

OPIS PRZYPADKU

6-letni chłopiec, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób trzustki, został przyjęty do Kliniki z powodu nasilonych dolegliwości bólowych brzucha z towarzyszącymi wymiotami. Z wywiadu wiadomo, że od trzech tygodni stosowano ambulatoryjnie doustną antybiotykoterapię, kolejno preparat

amoksyliny z kwasem klawulanowym oraz cefuroksym, z powodu infekcji dróg oddechowych. Dwa dni przed przyjęciem chłopiec doznał również urazu brzucha, w trakcie jazdy rowerem. W przeszłości był kilkakrotnie hospitalizowany z powodu zapalenia dolnych dróg oddechowych. Od okresu niemowlęcego obserwowano również zaburzenia łaknienia i słabe przyrosty masy ciała, okresowo zgłaszał bóle brzucha o niewielkim nasileniu. W dniu przyjęcia chłopiec był w stanie średnim, cierpiący, pokaszający, wydolny oddechowo i krążeniowo. W badaniu fizykalnym stwierdzono bladeść powłok, zaczerwienione gardło, podsychnięte śluzówki, pojedyncze fucznięcia nad płucami oraz brzuch nieco wzdęty i tkliwy podczas palpacji. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB, CPR, prokalcytoniny), leukocytozę, niedokrwistość, podwyższony poziom D-dimerów oraz znacznie podwyższoną aktywność amylazy w surowicy i w moczu oraz lipazy w surowicy. Wyniki badań laboratoryjnych przemawiających za stanem zapalnym trzustki przedstawiono na rycinie 1.

W wykonanym RTG klatki piersiowej opisano w obu polach płucnych zmiany zapalne typu śródmiąższowego. W USG jamy brzusznej uwidoczniło się nieco powiększoną trzustkę o jednorodnej echosstrukturze, bez zmian ogniskowych, przewód trzustkowy był nieposzerzony, pozostałe narządy wewnętrzne bez patologii. W kolejnych dniach otrzymano dodatni wynik wymazu z gardła w kierunku *Chlamydia pneumoniae*. Po zastosowanym leczeniu, w dziewiątej dobie, chłopiec w stanie dobrym, bez dolegliwości

bólowych, z ujemnymi wykładnikami stanu zapalnego i obniżającą się aktywnością amylazy i lipazy w surowicy został wypisany do domu.

Po miesiącu, w trakcie kontrolnej hospitalizacji, chłopiec czuł się dobrze, nie zgłaszał bólów brzucha, nie wymiotował, stolce oddawał prawidłowe. Wykonane w Klinice badania potwierdziły normalizację aktywności enzymów trzustkowych (amylaza w surowicy 69 IU/l, w moczu 140 IU/l, lipaza w surowicy 228 IU/l), otrzymano również prawidłowy wynik jontoforezy pilokarpinowej (stężenie chlorków w pocie 9,4 mEq/l). Celem wykluczenia nieprawidłowości anatomicznych zakwalifikowano chłopca do badania TK jamy brzusznej, które wykazało prawidłowy obraz narządów miękkich.

Przez kolejne ponad 2 lata chłopiec czuł się dobrze, nie zgłaszał dolegliwości bólowych brzucha, stolce oddawał prawidłowo uformowane bez patologicznych domieszek. Kilkakrotnie przebył infekcje górnych dróg oddechowych, poza tym poważnie nie chorował. Kolejny raz został skierowany do Kliniki w 8 roku życia z powodu nasilonych wymiotów i bólów brzucha, które wystąpiły w drugiej dobie ambulatoryjnego leczenia infekcji górnych dróg oddechowych spiramycyną. Siedem dni wcześniej w trakcie upadku z huśtawki doznał urazu brzucha, po którym nie zgłaszał dolegliwości bólowych. Chłopiec był w stanie ogólnym dość dobrym, w badaniu fizykalnym zwracała uwagę tkliwość w lewym podżebrzu i w okolicy pępka, na skórze obserwowano drobnogrudkową wysypkę. Wykonane badania laboratoryjne potwierdziły ostry stan zapalny trzustki (amylaza w surowicy 2731 U/l,

CRP (Białko C-reaktywne)	40,5	mg/l	poniżej 7,0	↑
ASPAT/GOT	23	U/l	0-45	
ALAT/GPT	9	U/l	0-40	
GGTP	11	U/l	11-43	
ALP (Fosfataza alkaliczna)	202	U/L	108-360	
Bilirubina całkowita	0,38	mg/dl	0,20-1,20	
Bilirubina bezpośrednia	0,13	mg/dl	poniżej 0,30	
Bilirubina pośrednia	0.25	mg/dl	0.20-0.80	
Amylaza	1187	IU/l	0-82	↑
Lipaza	2236	U/l	114-286	↑

Ryc. 1. Wyniki badań laboratoryjnych u pacjenta z ostrym zapaleniem trzustki.

Fig. 1. The results of laboratory tests for patient with acute pancreatitis.

w moczu 39226 IU/l, lipaza w surowicy 8487 IU/l, CRP 14,5 mg/l), w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej opisano trzustkę o nieco nierównych obrysach zewnętrznych i jednorodnej echostrukturze. Biorąc pod uwagę różnorodną etiologię ostrego nawracającego zapalenia trzustki poszerzono diagnostykę o badanie molekularne genów *PRSS1* oraz genu *SPINK1*. Nie ujawniono mutacji w genie *PRSS1*, natomiast stwierdzono nosicielstwo heterozygotycznej mutacji c.194+2T>C (IVS3+2T>C) w jednej kopii genu *SPINK1*, o potwierdzonym związku z występowaniem zapalenia trzustki. W wyniku zastosowanego leczenia stan chłopca uległ poprawie, uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych oraz powrót aktywności enzymów trzustkowych do wartości prawidłowych.

W 11 roku życia chłopiec ponownie był 3 razy hospitalizowany w Klinice z powodu nawrotu ostrego stanu zapalnego trzustki, dwukrotnie poprzedzonego objawami infekcji górnych dróg oddechowych, jednorazowo bezpośrednio po urazie brzucha (silne uderzenie piłką). W wykonanym wówczas badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniło się przestrzenie płynowe w okolicy wątroby, śledziony i pęcherza moczowego oraz trzustkę niepowiększoną, o niejednorodnej echostrukturze, bez zmian ogniskowych, przewód Wirsunga był poszerzony do szerokości 0,3 cm (obraz USG przedstawiono na rycinie 2).

Każdorazowo zastosowane leczenie przyniosło szybkie ustępowanie dolegliwości bólowych i normalizację parametrów zapalnych i trzustkowych.

Celem wykluczenia zmian anatomicznych jako przyczyny nawracającego stanu zapalnego trzustki oraz oceny ewentualnych zmian pozapalnych w obrębie narządu ustalono wskazania do wykonania badania cholangiopancreatografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP), w którym obraz trzustki i pozostałych narządów jamy brzusznej przedstawiał się prawidłowo. Ze względu na powtarzające się urazy brzucha, które pozostawały w związku czasowym z nawrotami choroby wystąpiono z wnioskiem o nauczanie indywidualne w domu.

W związku z nawracającymi epizodami OZT, poszukując potwierdzenia genetycznego podłoża choroby, poszerzono diagnostykę o badanie molekularne genów *CTRC* i *CFTR*. W genie *CTRC* nie wykryto żadnej patogennej mutacji. Natomiast w jednym allelu genu *CFTR* wykryto nieprawidłowy wariant IVS8-5T w układzie cis z wariantem (TG)11, układ c.1210-34TG(11)T(5) (IVS8-5T+(TG)11). Biorąc pod uwagę, że do chorób *CFTR*-zależnych zaliczane jest również nawracające zapalenie trzustki, poszerzono diagnostykę molekularną o sekwencjonowanie całego genu *CFTR*, nie znajdując innych patogennej mutacji.

DYSKUSJA

W trakcie 5-letniej obserwacji w Klinice chłopiec przeżył pięć epizodów ostrego zapalenia trzustki. Każdorazowo spełnione były warunki rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, czyli wystąpiły co najmniej dwa spośród trzech koniecznych kryteriów: objawy kliniczne związane z ostrym



Ryc. 2. Wynik badania USG jamy brzusznej pacjenta.

Fig. 2. Ultrasound of the patient's abdomen.

zapaleniem trzustki (ból brzucha o typowej lokalizacji, nudności, wymioty), wzrost aktywności enzymów trzustkowych: amylazy i/lub lipazy w osoczu 3-krotnie powyżej górnej granicy normy oraz charakterystyczne dla ostrego zapalenia trzustki zmiany w badaniach obrazowych (USG) [2].

Najczęściej obserwowanymi objawami u dzieci z ostrym nawracającym zapaleniem trzustki są bóle brzucha z towarzyszącymi wymiotami i objawy niedrożności przewodu pokarmowego [3]. Za rozpoznaniem ostrego nawracającego zapalenia trzustki, zgodnie z przyjętymi kryteriami [1], przemawia całkowite ustępowanie u chłopca objawów klinicznych na dłużej niż miesiąc oraz normalizacja aktywności enzymów trzustkowych między kolejnymi epizodami. Przebieg kliniczny, brak cech niewydolności zewnątrz lub wewnątrzwydzielniczej trzustki oraz brak zmian typowych dla przewlekłego stanu zapalnego w badaniach obrazowych, obecnie nie uzasadnia rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki [1]. Niemniej nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki mogą stanowić stan przejściowy prowadzący ostatecznie do trwałego uszkodzenia narządu.

Pierwszy epizod ostrego zapalenia trzustki u przedstawianego pacjenta wystąpił w skojarzeniu z zapaleniem płuc o etiologii chlamydiowej, podażą antybiotyków oraz poprzedzony był urazem brzucha typu rowerowego. U dzieci etiologia ostrego zapalenia trzustki jest bardzo zróżnicowana i w wielu przypadkach niejasna, może wiązać się z występowaniem równocześnie więcej niż jednego czynnika [11]). Infekcje o różnej etiologii opisywano jako możliwe przyczyny ostrego zapalenia trzustki. Największe znaczenie przypisywane jest infekcjom wirusowym, szczególnie wywoływanym przez wirusy *Coxsackie* typu B, jednak również zakażenia bakteryjne, np. *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *salmonella*, czy *Legionella pneumoniae*, były łączone z wystąpieniem objawów ostrego zapalenia trzustki u dzieci [4, 12-14]. W wielu przypadkach objawy zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy nieżytu żołądkowo-jelitowego opisywano jako poprzedzające wystąpienie ostrego stanu zapalnego trzustki. Trudno w takich przypadkach rozstrzygnąć czy istnieje związek przyczynowy między stwierdzoną infekcją, a zapaleniem trzustki, czy jest to tylko związek czasowy [4].

Wiele powszechnie stosowanych leków może mieć związek z indukowaniem ostrego stanu zapalnego trzustki. Najczęściej związek ten wykazywano w odniesieniu do kwasu walproinowego, L-asparaginazy, prednisonu i 6-merkaptopuryny, ale również innych grup leków, w tym antybiotyków takich jak: tetracykliny, makrolidy, trimetoprym/sulfametaksazol [15, 16].

Dość dużą grupę pacjentów stanowią dzieci, u których wystąpienie objawów ostrego zapalenia trzustki związane jest z poprzedzającym urazem brzucha. Najczęściej w wywiadzie można stwierdzić urazy brzucha kierowcą motocykla bądź rowerem, tępe urazy brzucha, kontuzje sportowe, upadki z wysokości oraz obrażenia powstałe w wyniku stosowania przemocy wobec dzieci [4, 12].

W przypadku nawrotów ostrego zapalenia trzustki jako podłoże tego stanu należy zawsze rozważyć mutacje genetyczne. Pacjenci z wykrytą mutacją genetyczną częściej rozwijają nawrotowe i przewlekłe zapalenie trzustki [13, 17]. Najczęściej stwierdzane są mutacje w genie kodującym trypsynogen (*cationic trypsyno-*

gen/serine protease1 gen, PRSS1), genie trzustkowego inhibitora sekrecji trypsyny (*serine protease inhibitor, Kazal Type 1, SPINK1*) oraz genie odpowiedzialnym za rozwój mukowiscydozy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) [7].

Wykazano również związek mutacji w genie chymotrypsyny C (*chymotrypsin C, CTSC*) z większym ryzykiem rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki. Mutacje w tym genie występowały u 12% badanych pacjentów z zapaleniem trzustki zakwalifikowanym jako idiopatyczne i tylko u 1,1% w zdrowej grupie kontrolnej [18]. Inną mutacją o potwierdzonym związku z zapaleniem trzustki jest mutacja w genie karboksypeptydazy 1 (*carboxypeptidase A1, CPA1*) związana z wczesnym początkiem choroby, najczęściej przed 10 rokiem życia [19].

Mutacje w genie *PRSS1* są potwierdzoną przyczyną rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki. Wydaje się, że mutacje w genie *SPINK1* i *CFTR* jedynie zwiększają ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki, a do rozwinięcia choroby prawdopodobnie konieczne jest nałożenie się dodatkowego czynnika, którym może być uraz, infekcja bądź nadużywanie alkoholu [17, 20-22].

Dziedziczone w sposób autosomalny dominujący mutacje N29I i R122H genu *PRSS1* oraz mutacja N34S genu *SPINK1* są ściśle związane z zapaleniem trzustki o wczesnym początku (przed 18 rokiem życia), zazwyczaj przez długi okres przebiegają pod postacią ostrego nawrotowego zapalenia trzustki, aby po kilkunastu latach przejść w przewlekły stan zapalny. Mutacje i zmienność liczby kopii (*copy number variation, CNV*) w genie *PRSS1* powodują ułatwienie konwersji trypsynogenu do postaci aktywnej trypsyny co zapoczątkowuje proces samostrawienia trzustki. Punktowa mutacja w genie kodującym inhibitora proteazy trypsynogenu Kazal typu 1 (*SPINK1*) powoduje utratę funkcji hamowania aktywacji trypsynogenu w mięszu trzustki i przedwczesną konwersję do trypsyny [7, 23, 24].

W większości badań przeprowadzonych u dzieci z ostrym nawracającym i przewlekłym zapaleniem trzustki mutacje genetyczne stwierdzane są u ponad 1/3 pacjentów, częściej u chorych z przewlekłym stanem zapalnym trzustki [5, 21]. W niektórych badaniach odsetek ten jest jeszcze wyższy, np. Poddar i wsp. [25] w grupie dzieci z ostrym zapaleniem trzustki mutacje genetyczne stwierdzili u około 33% przypadków, a u dzieci z ostrym nawracającym lub przewlekłym zapaleniem trzustki aż u prawie 50%. W przeważającej części przypadków mutacje dotyczyły genu *SPINK1*. Stwierdzenie mutacji genetycznej u pacjentów z ostrym i ostrym nawracającym zapaleniem trzustki znacząco zwiększa ryzyko przejścia w stan przewlekły w porównaniu do przypadków o innej etiologii [25]. W amerykańskim badaniu, którym objęto grupę 29 dzieci z ostrym nawracającym i przewlekłym zapaleniem trzustki stwierdzono mutację, w co najmniej jednym z analizowanych genów, w 79% przypadkach (w 48% mutacja dotyczyła genu *CFTR*, w 27% genu *SPINK1* i 24% genu *PRSS1*). 17,2% z badanych pacjentów miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku

występowania zapaleń trzustki. U około 20% badanych stwierdzono podwójną mutację (*CFTR*+*SPINK1* lub *PRSS1*) i wszyscy ci pacjenci rozwinęli przewlekłe zapalenie trzustki. W literaturze brak jednak danych o wpływie skojarzonych mutacji na przebieg choroby, zwraca jedynie uwagę wcześniejszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia trzustki [6, 23].

W omawianym przypadku liczne nawroty stanu zapalnego trzustki oraz wczesny wiek wystąpienia pierwszego epizodu sugerują związek choroby z podłożem genetycznym, a współwystępowanie u chłopca heterozygotycznej mutacji w genie *SPINK1* wraz z nieprawidłowym wariantem w jednej kopii genu *CFTR* może być brane pod uwagę jako jedna z przyczyn choroby.

W wywiadzie rodzinnym omawianego pacjenta nie stwierdzono przypadków występowania zapalenia trzustki. Zatem omawiany przypadek ma charakter sporadycznego ostrego nawracającego zapalenia trzustki. W grupie pacjentów ze sporadycznym zapaleniem trzustki wykrywane są mutacje wszystkich trzech genów, jednak w większości dotyczą genów *SPINK1* oraz *CFTR*. Mutacje autosomalnie dominujące N29I I R122H genu *PRSS1* są w tej grupie bardzo rzadkie. Dominują one u pacjentów z dziedzicznym autosomalnie dominującym zapaleniem trzustki. Rodzinne zapalenie trzustki nie dziedziczone w sposób autosomalny dominujący częściej związane jest z mutacją N34S w genie *SPINK1*, a mutacje A16V, N29I oraz R122H genu *PRSS1* są w tych przypadkach rzadziej obserwowane [7].

W przedstawionym powyżej przypadku, u chłopca z nawrotowym ostrym zapaleniem trzustki, wykryto mutację w genie *SPINK1*, związaną ze zwiększonym ryzykiem rozwoju stanu zapalnego trzustki oraz wariant w genie *CFTR* o niejednoznacznym statusie patogenności. Być może występowanie u chłopca innych znanych czynników etiologicznych, jak uraz brzucha, choroba infekcyjna czy stosowanie leków, w skojarzeniu ze stwierdzonym genotypem, jest przyczyną wystąpienia i kolejnych nawrotów choroby.

PIŚMIENNICTWO

- Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261-265.
- Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:499-509.
- Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, Sanchez-Corona J, Villa-Gomez A, Macias-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr.* 2007;96:534-537.
- Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):262-270.
- Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):591-595.
- Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):645-650.
- Keim V. Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(7):1011-1015.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014;133(1):1-9.
- Genetic Risk Factors in Chronic Pancreatitis. [online] Dostępny w World Wide Web: http://www.pancreasgenetics.org/e107_plugins/aacgc_itemlist/Item_Categories.php [dostęp: 27.06.2016]
- Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(1):1-4.
- Jamer T. Etiology of acute pancreatitis-underestimated problem in pediatrics. *Dev Period Med.* 2015;19(3):341-346.
- Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, Lai MW, Yan DC. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):740-744.
- Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):416-426.
- Franchini S, Marinosci A, Ferrante L, Sabbadini MG, Tresoldi M, Dagna L. Pancreatic involvement in Legionella pneumonia. *Infection.* 2015;43(3):367-370.
- Wasilewska A, Cieszkowska M, Kowalska-Duplaga K, Wedrychowicz A, Fyderek K. Retrospective analysis of epidemiological and clinical aspects of acute pancreatitis in children. *Pol Merkur Lekarski.* 2014;36(216):382-385.
- Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709-716.
- Rygiel AM, Wojnicka-Stolarz M, Niepokoj K, Oracz G, Bal J, Wertheim-Tysarowska K. Chronic pancreatitis in a patient with the p.Asn34Ser homozygous SPINK1 mutation-own experience. *Dev Period Med.* 2015;19(3):347-350.
- Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Marechal C, Ferec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet.* 2008;123(1):83-91.
- Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2013;45(10):1216-1220.
- Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1557-1573.
- Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Oralska B, Oracz G, Norek A, Czerska K, et al. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(3):299-306.
- Teich N, Rosendahl J, Toth M, Mossner J, Sahin-Toth M. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat.* 2006;27(8):721-730.
- Corleto VD, Gambardella S, Gullotta F, D'Apice MR, Piciocchi M, Galli E, et al. New PRSS1 and common CFTR mutations in a child with acute recurrent pancreatitis,

- could be considered an „Hereditary” form of pancreatitis? BMC Gastroenterol. 2010;10:119.
24. Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2002;97(5):1133-1137.
25. Poddar U, Yachha SK, Mathias A, Choudhuri G. Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. Dig Liver Dis. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.012>

Wkład Autorów/Author's contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 27.04.2016 r.

Zaakceptowano/Accepted: 17.07.2016 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:

Tatiana Jamer

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. M. Curie-Skłodowskiej 50/52, 50-369 Wrocław

tel.: (71) 770-30-45, (71) 770-30-51, (71) 770-30-54

faks: (71) 770-30-46

e-mail: tatiana.jamer@gmail.com