

Hereditární pankreatitida

Hereditary Pancreatitis

Koudová M.¹, Kotalová R.¹, Špičák J.², Macek M. Jr.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol a 2. LF UK, Praha

² Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlagler T., Foretová L., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petraková K., Plevová P., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *PRSS1* – chromozom 7q35, *SPINK1* – chromozom 5q32

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik nebo klinický lékař (gastroenterolog, onkolog, chirurg).

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Motol, Praha (MUDr. Monika Koudová, monika.koudova@fn-motol.cz) – mutační analýza genů *PRSS1* a *SPINK1*
2. Oddělení lékařské genetiky FN Brno (RNDr. I. Valášková, ivalaskova@fn-brno.cz, RNDr. I. Bartejsová) – mutační analýza genů *PRSS1* a *SPINK1*
3. Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava (RNDr. Sylwia Walczysková, sylwia.walczyskova@fnspo.cz) – mutační analýza genů *PRSS1* a *SPINK1*

Charakteristika syndromu

Hereditární pankreatitida (HP) je v dětském věku společně s cystickou fibrózou nejčastější příčinou chronické pankreatitidy. V dospělosti představuje relativně vzácnou formu chronické pankreatitidy (1–25%). Klinická manifestace je možná kdykoli od kojeneckého věku až po šestou dekádu života, téměř u poloviny pacientů jsou první příznaky již v dětském věku. Nejčastěji probíhá v podobě

rekurentních atak akutní pankreatitidy s postupně se zkracujícím „klidovým“ intervalem a závažnějším průběhem (od nechutenství a mírných bolestí břicha až po život ohrožující nekrózu pankreatu, trombózu žil sleziny a někdy i úmrtí pacienta). Rekurentní forma přechází do chronického stadia se všemi příznaky chronické pankreatitidy – bolest epigastria, obstrukce pankreatických vývodů, fibróza pankreatu s kalcifikacemi a pseudocystami a maldigesce v důsledku pankreatické exokrinní dysfunkce. Později může dojít k rozvoji diabetes mellitus následkem pankreatické endokrinní insuficience a/nebo vzniku karcinomu pankreatu (histologicky jde v 95% o ductální adenokarcinom pankreatu).

Riziko vzniku karcinomu pankreatu je u pacientů s hereditární pankreatitidou a mutacemi v genu *PRSS1* signifikantně zvýšené, a to nejen ve srovnání s obecnou populací (až 50–60krát!), ale také ve srovnání s pacienty s jinou formou chronické pankreatitidy. Celkové kumulativní riziko vzniku adenokarcinomu pankreatu u HP je odhadováno na 40%. Interval vzniku od prvních příznaků HP je odhadován na $39,6 \pm 9,7$ let. Kouření cigaret riziko vzniku karcinomu pankreatu u pacientů s HP ještě více zvyšuje a současně výrazně zkracuje (téměř o 20 let) interval rozvoje karcinomu od prvních příznaků HP. Z tohoto důvodu je nezbytná přesná diferenciální diagnos-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



MUDr. Monika Koudová

Ústav biologie a lékařské genetiky

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: monika.koudova@lfmotol.cuni.cz

tika HP od ostatních forem chronické pankreatitidy molekulárně genetickým vyšetřením mutací v kauzálním genu *PRSS1* k zajištění vhodné celoživotní dispenzarizace nemocných.

Gen *PRSS1*

(PRoteaSe, Serine, 1) – testovány dvě nejčastější mutace *R122H* a *N29I*

Gen *SPINK1*

(Serine Protease INhibitor, Kazal type 1) – testována nejčastější mutace *N34S*, mutace v tomto genu nezvyšují signifikantně riziko rozvoje karcinomu pankreatu.

Indikace k vyšetření *PRSS1*, *SPINK1* genů

Familiární formy

- alespoň 2 příímí příbuzní s akutní rekurentní/chronickou pankreatitidou bez zjevné vyvolávající příčiny („*diagnosis per exclusionem*“)
- alespoň 2 příímí příbuzní s akutní rekurentní/chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu pod 60 let věku

Sporadické formy

- akutní rekurentní/chronická pankreatitida v dětském věku po vyloučení cystické fibrózy
- akutní rekurentní/chronická pankreatitida bez zjevné vyvolávající příčiny s těžkým klinickým průběhem a nálezem kalcifikací/pseudocyst pankreatu ve věku pod 50 let
- karcinom pankreatu na podkladě chronické pankreatitidy ve věku pod 50 let

Testování je indikováno klinikem nebo genetikem po podepsání informovaného souhlasu. Pacientům potvrzeným molekulárně genetickým vyšetřením je zajištěno genetické poradenství a molekulárně genetické vyšetření dalších pokrevních příbuzných v riziku.

Prediktivní vyšetření je indikováno v jakémkoli věku (včetně dětského).

Prenatální diagnostika není indikována.

Preimplantační diagnostika prozatím není rutinně prováděna.

Doporučení ke sledování a další možná profylaktická opatření

Studiem molekulárně genetických mechanismů a doporučením vhodné dispenzarizace pacientů s hereditární pankreatitidou a karcinomem pankreatu se v rámci Evropské unie zabývá konzorcium EUROPAC (*The European Registry of Hereditary Pancreatic diseases* – <http://www.liv.ac.uk/europac/index.htm>). Ve spolupráci s tímto sdružením české pacienty koordinuje ČESPAC (Český registr vrozených onemocnění slinivky břišní, Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha).

Dětský pacient

Dispenzarizace doporučena na pediatrických klinikách.

2krát ročně

- fyzikální vyšetření gastroenterologem
- laboratorní vyšetření – KO + dif., CRP, FW, běžný panel biochemie (bilirubin + konj. bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT, cholesterol, triglyceridy, amyláza, lipáza, albumin, elastáza 1 ve stolicích) + marker CA 19–9
- SONO břicha se zaměřením na pankreas

1krát ročně

- antropologické vyšetření
- konzultace nutriční terapeutky

Poučení pacienta o nutnosti hospitalizace na Pediatrické klinice FNM v pří-

padě akutní ataky pankreatitidy nebo jiného onemocnění s potřebou hospitalizace. Registrace v konzorciu ČESPAC a EUROPAC.

Dospělý pacient

Dispenzarizace doporučena v konzorciu ČESPAC (Český registr vrozených onemocnění slinivky břišní – Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha, prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.).

1krát ročně

- fyzikální vyšetření gastroenterologem
- laboratorní vyšetření – běžný panel biochemie + marker CA 19–9
- ultrazvuk, endoskopická ultrasonografie pankreatu, magnetická rezonance, event. PET (další jako CT nebo PET/CT v případě suspektní diagnózy nádoru)

Poučení pacienta o příznacích vyskytující se malignity a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě potíží (především po 40. roce věku)!

Registrace pacienta v konzorciu ČESPAC a EUROPAC.

Literatura

1. Koudová M, Macek M Jr. Hereditární pankreatitida a karcinom pankreatu. In: Zavoral M et al. Karcinom pankreatu. Praha: Galén 2005: 53–64.
2. Macek M Jr. Molekulární genetika. In: Dítě P et al. Chronická pankreatitida. 1. vyd. Praha: Galén 2002: 72–111.
3. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84(3): 531–547.