

1. Streszczenie

Wstęp

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) u dzieci jest chorobą rzadką, choć coraz częściej rozpoznawaną na całym świecie. Ze względu na znaczne obniżenie jakości życia pacjentów (przewlekły ból, częste zaostrzenia i związane z tym hospitalizacje, absencja w szkole, niedożywienie) i ich rodziców (częste zwolnienia lekarskie, stres), jak też wysokie koszty opieki medycznej dzieci z PZT, jest to choroba o dużym znaczeniu klinicznym, społecznym, jak i ekonomicznym.

Według aktualnej wiedzy, ostre nawracające zapalenie trzustki (ONZT) i PZT są traktowane jako ciągły proces prowadzący od pierwszych epizodów ostrego zapalenia trzustki (OZT), poprzez kolejne zaostrzenia, do przewlekłego zapalenia trzustki. Istotą PZT jest postępujący stan zapalny, w wyniku którego dochodzi do nieodwracalnego włóknienia mięszu trzustki u osób z genetycznymi, środowiskowymi i / lub innymi czynnikami ryzyka. Wraz z czasem trwania choroby oraz kolejnymi epizodami zaostrzeń może dojść do upośledzenia funkcji wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Przyczyny PZT u dzieci są różnorodne – do najczęstszych należą mutacje genetyczne, wady anatomiczne przewodu trzustkowego, choroby dróg żółciowych oraz zaburzenia lipidowe. Pomimo intensywnego rozwoju metod diagnostyki molekularnej odsetek idiopatycznego PZT nadal stanowi około 30% .

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi The International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure (INSPPIRE) oraz The European Pancreatic Club (EPC), cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP) jest obok ultrasonografii (USG), pierwszym zalecanym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu i diagnostyce PZT u dzieci.

Wprawdzie pozycja MRCP w diagnostyce chorób trzustki jest ugruntowana, wciąż brak jest jednak badań porównujących wartość diagnostyczną MRCP w rozpoznawaniu i diagnostyce PZT, w odniesieniu do bezpośrednich metod obrazowania na dużej grupie pacjentów pediatrycznych. W dotychczasowych publikacjach przeważają opisy dzieci z chorobami dróg żółciowych, a prace oceniające przydatność MRCP u dzieci z chorobami trzustki dotyczą małych grup pacjentów.

Grupa ponad 400 chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki, u których przeprowadzono ponad 200 badań rezonansu magnetycznego (MR)/MRCP oraz 700 zabiegów endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), pozostająca pod opieką Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik –

Centrum Zdrowia Dziecka” (IP CZD) w Warszawie jest obecnie największą jednośrodkową grupą w Europie. Stwarza to możliwość miarodajnej oceny metod obrazowania trzustki istotnej dla praktyki klinicznej.

Cel

Celem głównym badania jest:

1. Retrospektywna analiza wartości diagnostycznej MRCP w rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia trzustki w odniesieniu do ECPW jako „złotego standardu”.

Dodatkowymi punktami końcowymi badania są:

1. Analiza wartości diagnostycznej MRCP w ocenie stopnia zaawansowania PZT u dzieci.
2. Ocena skuteczności MRCP w wykrywaniu poszczególnych cech PZT u dzieci – poszerzenia przewodu trzustkowego (PT), zwężeń przewodu trzustkowego, nieregularności PT, poszerzeń drugorzędowych oraz złogów w PT.
3. Ocena skuteczności MRCP w identyfikacji *pancreas divisum* (trzustki dwudzielnej, PD) oraz innych wad anatomicznych jako potencjalnych przyczyn PZT u dzieci.

Pacjenci i metody

Do badania włączono 83 pacjentów, 36 chłopców i 47 dziewczynek z przewlekłym zapaleniem trzustki i ostrym nawracającym zapaleniem trzustki, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IP CZD w latach 2001-2019, u których wykonano po 90 badań obrazowych – zarówno MRCP, jak i ECPW w odstępie ≤ 4 miesięcy między badaniami. Wiek w momencie wykonania badania MRCP wyniósł od 3,2 do 17,6 lat (mediana wieku 11,5 lat). Wśród nich było 78 dzieci z PZT i 5 z ONZT.

Rozpoznanie PZT lub ONZT stawiano zgodnie z kryteriami Homma i wsp. do 2013 r. , w latach 2013-2019 zgodnie z kryteriami INSPPIRE.

Wskazania do wykonania badań obrazowych MRCP i ECPW obejmowały:

- charakterystyczne dla PZT objawy (ból brzucha, wymioty, utrata masy ciała),
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność amylazy i lipazy w surowicy powyżej 3-krotności górnej granicy normy (3x GGN), nieprawidłowy wynik 72-godzinnego bilansu tłuszczowego w kale)
- nieprawidłowe wyniki badania ultrasonograficznego i tomografii komputerowej brzucha (zwężenie, poszerzenie lub nieregularność przewodu trzustkowego, podejrzenie obecności złogów trzustkowych, nieprawidłowy obraz miększu trzustki lub podejrzenie torbieli trzustki).

U wszystkich chorych wykonano MRCP przy użyciu aparatu MR o natężeniu pola magnetycznego 1,5 Tesli (T), z zastosowaniem ultraszybkich sekwencji echa spinowego FSE (ang. fast spin echo), silnie T2-zależnych, ze wstrzymanym oddechem, używając cewki body, bez podawania kontrastu. Obrazy źródłowe otrzymane w płaszczyznach czołowych i skośnych poddawano rekonstrukcji 3D w algorytmie MIP (ang. maximal intensity projection). Żaden z pacjentów nie otrzymał stymulacji sekretyną podczas wykonywania MRCP (nie jest dostępna w Polsce).

Badanie MRCP uznawano za diagnostyczne w przypadku braku artefaktów uniemożliwiających ocenę dróg trzustkowych i żółciowych.

Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) wykonywana była jako procedura diagnostyczno – lecznicza u chorych:

- z uwidocznionym innymi metodami obrazowymi (USG i/lub MRCP) poszerzeniem przewodu trzustkowego z jego proksymalnym zwężeniem,
- u pacjentów z żółtaczką oraz z podejrzeniem anomalii anatomicznych wysuniętym na podstawie innych badań obrazowych (USG i/lub MRCP), również bez towarzyszącego poszerzenia dróg żółciowych
- u chorych z ONZT bez ustalonej innymi metodami diagnostycznymi innej przyczyny.

Badanie ECPW wykonywano aparatem Olympus JF-140, JF-10, JF1-T20 albo JF1-T140 lub duodenoskopem TJF-160VR, TJF100 albo TJF-10 (Olympus, Tokyo, Japonia).

Badanie ECPW uznawano za diagnostyczne w przypadku skutecznej kaniulacji przewodu trzustkowego. U większości chorych wykonywano zabiegi lecznicze podczas ECPW: sfinkterotomię brodawki większej lub mniejszej, usunięcie złożeń z PT lub przewodu żółciowego wspólnego (PŻW), protezowanie PT lub PŻW, rozszerzanie zwężeń PT, cystogastrostomię.

Wszystkie 90 badań MRCP uznano za diagnostyczne. W przypadku 19 badań ECPW nie uzyskano diagnostycznego pankreatogramu. Do dalszych analiz zakwalifikowano 71 badań z diagnostycznymi obrazami dróg trzustkowych w obu pankreatogramach – MRCP i ECPW.

Wyniki MRCP i ECPW (oryginalne opisy) retrospektywnie zostały ocenione pod kątem anatomii oraz patologii dróg trzustkowych i podzielone na następujące kategorie:

- 1) anatomia: prawidłowa, obecność PD lub innej wady anatomicznej,
- 2) patologia: brak lub obecność cech PZT.

Stopień zaawansowania PZT w badaniu MCRP (oryginalne opisy) oceniano zgodnie z kryteriami obrazowania trzustki M-ANNHEIM dla USG, tomografii komputerowej (TK), MR/MRCP w oparciu o klasyfikację Cambridge (0-4). Stopień zaawansowania PZT w ECPW (oryginalne opisy) oceniano zgodnie z klasyfikacją Cambridge (0-4).

Analizowano dane niezbędne do ustalenia czynnika etiologicznego PZT: wywiad osobniczy, wywiad rodzinny, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki badań obrazowych, wyniki badań genetycznych. Za początek choroby uznano pierwszy udokumentowany epizod zapalenia trzustki.

Poza czynnikami etiologicznymi analizowano inne dane kliniczne mogące wpływać na skuteczność MRCP w rozpoznawaniu i diagnostyce PZT: wiek w momencie wykonywania badania, masę ciała i wzrost w momencie wykonywania badania, stan odżywienia w momencie wykonywania badania, czas trwania choroby do momentu wykonania MRCP, ciężkość przebiegu choroby ocenianą pośrednio analizując liczbę zaostrzeń PZT i liczbę wykonanych ECPW do momentu wykonania MRCP. Analiza stanu odżywienia pacjentów z PZT obejmowała: wartości centylowe masy ciała i z-score w odniesieniu do płci i wieku, wartości centylowe wzrostu i z-score w odniesieniu do płci i wieku, BMI (ang. body mass index) – wartość w kg/m², wartości centylowe i z-score w odniesieniu do płci i wieku.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Do analizy zakwalifikowano 67 dzieci (37 dziewczynek oraz 30 chłopców), u których wykonano łącznie po 71 jednoczasowych badań ECPW i MRCP. Średni wiek w momencie wykonania MRCP wyniósł $11,39 \pm 3,95$ lat.

Uzyskano następujące dane dotyczące etiologii PZT w badanej grupie: u 41/67 pacjentów (61,2%) stwierdzono obecność mutacji genów predysponujących do PZT, u 22/67 (32,8%) pacjentów – wady anatomiczne, u 8/67 (11,8%) – choroby dróg żółciowych, u 18/67 (26,9%) czynniki toksyczno-metaboliczne, zaś idiopatyczne PZT rozpoznano u 9/67 dzieci (13,4%). U znacznej części pacjentów współwystępowały 2 lub więcej czynniki etiologiczne choroby.

Podczas 60/71 (84,51%) badań ECPW wykonano procedury zabiegowe. Spośród wykonanych procedur najczęstsze były: sfinkterotomia trzustkowa (42/71 badań ECPW) oraz

proteżowanie przewodu trzustkowego (33/71 badań ECPW). Do rzadziej wykonywanych procedur należały: usuwanie złożeń z PT, sfinkterotomia żółciowa, proteżowanie PŻW, poszerzanie zwężeń PT oraz cystogastrostomia. Po 16/71 (22,5%) badań ECPW zaobserwowano powikłania, wśród których najczęstsze było jatrogenne ostre zapalenie trzustki (ang. post-ERCP pancreatitis, PEP).

Retrospektywna analiza wartości diagnostycznej MRCP w rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia trzustki w odniesieniu do ECPW jako „złotego standardu”.

Czułość i wartość predykcyjna dodatnia MRCP w rozpoznawaniu PZT w odniesieniu do ECPW wyniosły odpowiednio 85,25% i 94,55%, zaś specyficzność i wartość predykcyjna ujemna – odpowiednio 70% i 43,75%. Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami dzieci, które mają zgodne wyniki badań MRCP i ECPW w rozpoznawaniu PZT oraz z niezgodnymi wynikami obu badań - pacjenci z niezgodnymi wynikami ocenianych badań obrazowych mają istotnie: mniejszą masę ciała (mediana 43 kg, rozstęp międzykwartylowy 27-55 kg vs mediana 27 kg, rozstęp międzykwartylowy 23-29,75 kg, $p < 0,05$), niższy wzrost (mediana 151,50 cm, rozstęp międzykwartylowy 135,50-168,00 cm vs mediana 133,50, rozstęp międzykwartylowy 123,50-144,00, $p < 0,05$), młodszy wiek wykonania MRCP (mediana 11,77 lat, rozstęp międzykwartylowy 9,98-15,08 lat vs. mediana 9,53 lata, rozstęp międzykwartylowy 7,06-11,60 lat, $p < 0,05$), niższy stopień zaawansowania PZT według kryteriów MAANHEIM w MRCP (mediana 3, rozstęp międzykwartylowy 2-4 vs. mediana 0, rozstęp międzykwartylowy 0-1, $p < 0,05$) oraz niższy stopień zaawansowania PZT w skali Cambridge w ECPW (mediana 3, rozstęp międzykwartylowy 1-4 vs. mediana 1, rozstęp międzykwartylowy 0,5-1,5, $p < 0,05$).

Analiza dyskryminacyjna wykazała, iż najistotniejszą zmienną dyskryminującą grupy dzieci z niezgodnymi wynikami badań MRCP i ECPW jest stopień zaawansowania PZT wg kryteriów MAANHEIM w MRCP.

Analiza krzywej ROC wykazała, iż pacjenci ze stopniem zaawansowania PZT 1-2 wg kryteriów MAANHEIM w MRCP mają wyższe ryzyko niezgodności rozpoznania PZT pomiędzy MRCP i ECPW (optymalny punkt odcięcia - 2 wg kryteriów MAANHEIM).

Analiza zgodności oceny stopnia zaawansowania PZT między MRCP (kryteria MAANHEIM 0-4 pkt) i ECPW (skala Cambridge 0-4).

Zgodność oceny stopnia zaawansowania PZT między MRCP (kryteria MAANHEIM 0-4) i ECPW (skala Cambridge 0-4) wynosi 62%.

Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami dzieci, które mają zgodne wyniki badań MRCP i ECPW w ocenie stopnia zaawansowania PZT oraz z niezgodnymi wynikami obu badań - pacjenci z niezgodnymi wynikami ocenianych badań obrazowych mają istotnie: mniejszą masę ciała (mediana 42,5 kg, rozstęp międzykwartyłowy 28,70-56,25 kg vs 29 kg, rozstęp międzykwartyłowy 23,00-46,50 kg, $p < 0,05$), niższy wzrost (mediana 150,50 cm, rozstęp międzykwartyłowy 137,50-168,50 cm vs 143,00 cm, rozstęp międzykwartyłowy 123,00-155,00 cm, $p < 0,05$) oraz niższy stopień zaawansowania PZT według kryteriów MAANHEIM w MRCP (mediana 3, rozstęp międzykwartyłowy 1-4 vs. 2, rozstęp międzykwartyłowy 0-3, $p < 0,05$).

Czułość i swoistość MRCP w wykrywaniu poszczególnych cech PZT w odniesieniu do „ECPW” jako złotego standardu.

Podczas ECPW poszczególne cechy PZT uwidoczniło w następującej liczbie badań:

- poszerzenie PT - 48/71 (67,6%) badań ECPW,
- zwężenie PT – 18/71 (25,4%) badań,
- nieregularność PT – 31/71 (43,7%) badań,
- odgałęzienia drugorzędowe – 28/71 (39,4%) badań,
- duże złogi wymagające usunięcia – 10/71 (14,1%) badań,
- drobne złogi wymagające odpłukania – 16/71 (22,5%) badań ECPW.

MRCP charakteryzuje się wysoką czułością (90%) i swoistością (90,48%) w obrazowaniu poszerzeń przewodu trzustkowego, zaś niską czułością (44,44%) i wysoką swoistością (98,11%) w wizualizacji zwężeń PT. Podobnie jest mało czuła i wysoce swoista w wykrywaniu złogów PT (duże złogi - czułość - 60%, swoistość - 100%; drobne złogi - czułość - 35,29%, swoistość - 94,44%). Odgałęzienia drugorzędowe okazały się najslabiej widoczną cechą w cholangiografii MR, w badanej grupie dzieci, ze wszystkich zmian specyficznych dla PZT (czułość 39,29%, swoistość - 79,07%).

Skuteczność MRCP w identyfikacji *pancreas divisum* (trzustki dwudzielnej) oraz innych wad anatomicznych jako potencjalnych przyczyn PZT u dzieci.

Obrazowanie wszystkich wad anatomicznych trzustki za pomocą MRCP w populacji pediatrycznej, w tym *pancreas divisum* jako najczęstszej z nich, charakteryzuje się niską czułością i wysoką swoistością (łączna czułość i swoistość - odpowiednio 45,83% i 82,98%; czułość i swoistość w rozpoznawaniu PD - odpowiednio 50% i 92,31%).

Wnioski

Na podstawie uzyskanych danych można stwierdzić, iż MRCP jest wysoce czułą i umiarkowanie swoistą metodą diagnostyki PZT u dzieci (czułość 0,85; swoistość 0,7). W związku z tym, iż ta metoda obrazowania jest nieinwazyjna, nie wymaga podaży środka kontrastowego, ani stosowania promieniowania jonizującego, można ją wykonać bez znieczulenia ogólnego u dzieci >6 r.ż. i nie niesie ze sobą ryzyka powikłań oraz ma dużą wartość diagnostyczną to powinna być zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyki PZT u dzieci badaniem pierwszego wyboru przez ECPW i EUS.

MRCP odgrywa ważną rolę u dzieci z PZT, u których zabieg ECPW był nieudany - brak możliwości kaniulacji lub niekompletny parenchymogram - pozwala wówczas podjąć dalsze decyzje diagnostyczne i lecznicze.

Kwalifikując dziecko z PZT do MRCP lub ECPW, należy brać jednak pod uwagę ograniczenia klasycznej cholangiografii MR – badanie to może nie uwidocznić cech charakterystycznych dla początkowej fazy PZT (1-2 wg kryteriów MAANHEIM w MRCP). Odgałęzienia drugorzędowe są najslabiej widoczną cechą, spośród wszystkich swoistych dla PZT, w badaniu MRCP u dzieci. Przy klinicznym podejrzeniu PZT lub obrazie ultrasonograficznym trzustki sugerującym PZT należy, pomimo prawidłowego wyniku MRCP, wykonać ECPW. MRCP jest również mało przydatnym badaniem do wykrywania wad anatomicznych trzustki u dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem PZT, w tym *pancreas divisum* jako najczęstszej z nich. Ograniczenia MRCP wynikające z analizy uzyskanych w prezentowanej pracy danych są zgodne z wynikami opisywanymi w populacji chorych dorosłych z przewlekłym zapaleniem trzustki.

W przyszłości powinny zostać przeprowadzone badania prospektywne oceniające wartość diagnostyczną MRCP u dzieci z ONZT i PZT z zastosowaniem stymulacji sekretyną.