

Ny klassifikation af pancreatitis acuta

Benny Østerbye Hansen & Palle Nordblad Schmidt

STATUSARTIKEL

Medicinsk Sektion,
Gastroenheden,
Hvidovre Hospital

Sygdommen akut pankreatitis (AP) forløber hos ca. 85% af patienterne ukompliceret. I de resterende tilfælde udvikles varierende grader af organpåvirkning, nekrose af pankreas og ruptur af ductus pancreaticus med ledsagende intra- og peripankreatiske ansamlinger. Svær AP er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet [1, 2]. En entydig terminologi med klare definitioner er vigtig for at kunne beskrive sygdommens karakter og sværhedsgrad, så passende intervention kan iværksættes rettidigt, og resultatet heraf kan vurderes ensartet på tværs af behandlingscentre.

Med introduktion af Atlantaklassifikationen forsøgte man i 1992 at skabe en fælles referenceramme for beskrivelse af sygdommen [3]. Klassifikationen har efterfølgende vist sig uklar på flere punkter og har derfor ikke fundet udbredt anvendelse blandt pankreasinteresserede gastroenterologer, kirurger og radiologer [4-6]. Bedre forståelse af patofysiologien bag udviklingen af nekrotiserende AP, forbedret billeddiagnostik og specielt udviklingen af minimalt invasive behandlingsteknikker (laparoskopiske og specielt endoskopiske) har fået en international arbejdsgruppe til at revidere klassifikationen [7, 8].

Erfaringer på Hvidovre Hospital fra endoskopisk behandling af kompliceret AP har vist, at den nye klassifikation er et så anvendeligt redskab til at forstå og beskrive især de sene komplikationer, at vi med denne artikel ønsker at udbrede kendskabet til klassifikationen.



FAKTABOKS

Akut pankreatitis forløber let hos flertallet – såkaldt interstitiel, ødematøs pankreatitis.

Hos ca. 15% ses et svært forløb med intra- og/eller peripankreatiske nekroser, organsvigt og lokale komplikationer, bl.a. forskellige typer ansamlinger.

En ny klassifikation definerer fire typer ansamlinger:

- Akut peripankreatisk væskeansamling
- Pseudocyste
- Akut postnekrotisk ansamling
- Indkapslet nekrose

Skelen imellem disse er vigtig af hensyn til korrekt rubricering af patienten, valg af den rette behandling samt vurdering af behandlingsresultater afdelinger imellem.

PATOFYSIOLOGI OG SYGDOMSFORLØB

Akut pankreatitis er en dynamisk sygdomsproces, som kan inddeles i to faser. I første fase, der i reglen varer 1-2 uger, er sygdommens sværhedsgrad primært relateret til forekomsten af organsvigt som følge af det systemiske inflammatoriske responsyndrom. Op mod halvdelen af de patienter, der dør, gør det inden for de første to uger som følge af multior-gandysfunktion [9-11].

I sygdommens anden fase ses enten klinisk remission eller stabilisering/progression. Denne fase kan vare i uger til måneder og er ofte forbundet med udvikling af nekrose i pankreas og/eller det peripankreatiske væv. I denne fase ses ofte tillige infektiøse komplikationer, som er ansvarlige for den sene dødelighed ved sygdommen [9-11].

De to sygdomsfaser har forskellig patofysiologi. Eftersom første fase primært er karakteriseret ved tilstedeværelse eller fravær af organsvigt og i mindre grad ved morfologiske forandringer i og omkring pankreas, beskrives sygdommen i denne fase bedst ud fra *kliniske* parametre. Der er til dette formål gennem tiden udviklet forskellige scoringssystemer [12-14], men i den nylige revision af Atlantaklassifikationen defineres svær AP alene ved tilstedeværelsen af organsvigt i mere end 48 timer bedømt ved det såkaldte *Marshall Scoring System* [15]. I sygdommens anden fase er forløbet derimod i højere grad bestemt af graden af intra- og/eller peripankreatisk nekrose og evt. infektion heri, hvorfor denne fase bedst beskrives ud fra *morfologiske* kriterier baseret på billeddiagnostiske informationer.

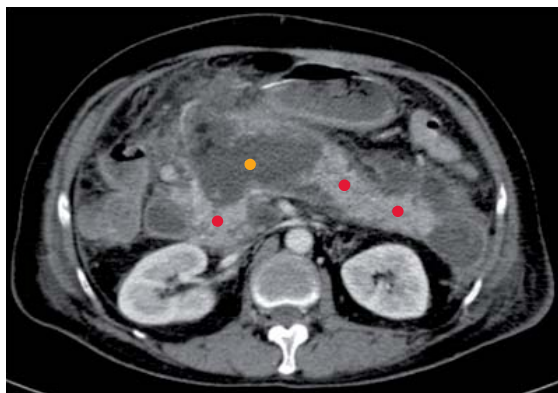
MORFOLOGISK KLASSEKATION

Den morfologiske beskrivelse af sygdommen AP base-res primært på fund gjort ved kontrastforstærket (*contrast enhanced*) computertomografi (CECT) [16] (**Figur 1**). Herved kan der defineres tre specifikke sygdomstyper: 1) interstitiel, ødematøs pankreatitis (IEP), 2) nekrotiserende pankreatitis (NP) med nekrose af pankreasparenkymet (samt ofte tillige de peripankreatiske væv) og 3) NP med nekrose af udelukkende de peripankreatiske væv. Atlantaklassifikationen beskrev kun de første to sygdomstyper, hvori-mod den isolerede peripankreatiske fedtnekrose, som ses hos op til 20% af patienter med svær AP, ikke blev omtalt som en selvstændig sygdomsenhed. Progno-



FIGUR 1

Kontrastforstærket computertomografi ved nekrotiserende pankreatitis. Nekrose i caput/corpus pancreatis (orange), normal kontrastopladdning i en del af caput og corpus/cauda pancreatis (rød).



sen for sidstnævnte er generelt bedre end for patienter med intrapancreatiske nekroser [17], men udbredte peripankreatiske nekroser kan, specielt ved komplicerende infektion, også være livstruende.

INTERSTITIEL, ØDEMATØS PANKREATITIS

Er karakteriseret ved diffus eller lokaliseret forstørrelse af pankreas med normal kontrastopladdning ved CECT og ingen eller kun lette peripankreatiske, inflammatoriske forandringer med varierende grader af væskeansamling (se nedenfor, akut peripankreatisk væskeansamling).

NEKROTISERENDE PANKREATITIS

Inddeles efter: 1) hvorvidt der er nekroser i selve pankreas eller alene de peripankreatiske væv, og 2) om nekroserne er inficerede eller ej. Diagnosen NP stilles ved manglende opladdning i pankreas ved CECT. Nekrosens omfang har traditionelt været inddelt efter, om < 30%, 30-50% eller > 50% af pankreasparenkymet er involveret [18], hvilket opretholdes i den nye klassifikation. Ved mindre end 30% involvering bliver diagnosen usikker, og en opfølgende CECT (eller magnetisk resonans (MR)-skanning) efter minimum en uge kan være nødvendig. Diagnosen peripankreatisk nekrose stilles ved påvisning af en peripankreatisk ansamling med indhold af nekrotisk debris (se nedenfor, akut postnekrotisk ansamling).

Forekomsten af infektion i en nekrose influerer på behandlingsvalget og prognosen. Ekstraluminal luft i nekrotiske områder (gasproducerende mikroorganismer) kan give mistanke om infektion, men diagnosen stilles ved ultralyd (UL)- eller CT-vejledt finålsaspiration med gramfarvning og dyrkning [19].

INTRA- OG PERIPANKREATISKE ANSAMLINGER

I Atlantaklassifikationen beskrev man fire typer ansamlinger: den akutte væskeansamling, pseudocysten, pankreasnekrosen og pankreasabscessen. En gennemgang af litteraturen efter 1992 viser, at disse begreber ikke har været dækkende for beskrivelsen af kompliceret AP [5]. Således har f.eks. begrebet pankreasabsces været anvendt til at beskrive såvel inficerede pseudocyster uden nekrotisk debris som purulente ansamlinger med nekroser. Da prognosen ved og behandlingen af disse tilstande er vidt forskellig, er en mere entydig nomenklatur påkrævet.

I den reviderede Atlantaklassifikation er der opnået enighed om følgende typer ansamlinger:

Akut peripankreatisk væskeansamling

Acute Peripancreatic Fluid Collection (APFC) defineres som en ikkeindkapslet væskeansamling uden debris. Den opstår ofte tidligt i sygdomsforløbet på grund af ruptur af gangsystemet i pankreas eller på baggrund af lokalt ødem som følge af inflammation. APFC associeres ofte med IEP, men kan optræde sideløbende med NP. APFC er oftest sterile og vil i reglen resorberes spontant i løbet af nogle uger. Det er derfor vigtigt at skelne APFC fra pseudocyster og postnekrotiske ansamlinger (Tabel 1).

Pseudocyste

Defineres som en indkapslet ansamling uden debris. Pseudocysten udvikles fra APFC og præsenterer sig ofte omkring fire uger efter sygdomsdebut. Indtil en veldefineret kapsel kan erkendes, benævnes ansamlingen APFC. Cystevæsken har ofte høj amylase- og lipasekoncentration som tegn på kommunikation med pankreasgangsystemet. Tilstedeværelse af en identificerbar kommunikation med ductus pancreaticus er af betydning for behandlingsstrategien og bestemmes bedst ved endoskopisk UL eller MR. Ved infektion er cystevæsken purulent.



TABEL 1

Oversigt over forskellige typer ansamlinger ved akut pankreatitis.

	Kapsel	Indhold
<i>Tidlige ansamlinger</i> (≤ 4 uger/± infektion):		
Akut peripankreatisk væskeansamling	–	Væske
Akut postnekrotisk ansamling	–	Væske og debris
<i>Senere ansamlinger</i> (> 4 uger/± infektion):		
Pseudocyste	+	Væske
Indkapslet nekrose	+	Væske og debris

Akut postnekrotisk ansamling

Acute Post-Necrotic Collection (APNC) defineres som en ikkeindkapslet ansamling med indhold af både væske og nekrotisk debris. Indholdets sammensætning afhænger af tiden fra sygdomsdebut. Således vil ansamlinger med nekroser tidligt i forløbet (< 1 uge) være præget af solide elementer, mens sene ansamlinger (der persisterer > 4 uger) er mere heterogene med både solidt og flydende indhold. Efter uger til måneder kan der gennem en nedbrydningsproces forekomme en komplet opløsning af nekroserne i ansamlingen.

Påvisning af nekrotisk debris i en ansamling kan være vanskelig ved CECT og gøres mere pålideligt ved UL- eller MR-skanning [20]. APNC er ofte associeret med ruptur af ductus pancreaticus og kommunikerer derfor ofte med denne.

Indkapslet nekrose

Walled-Off Necrosis (WON) defineres som en delvist til fuldt opløst postnekrotisk ansamling med veldefineret kapsel. Denne form for ansamling blev tidligere beskrevet som en organiseret nekrose eller et nekroma. WON er en videreudvikling af APNC. Både APNC og WON kan være sterile eller inficerede.

Erfaringer fra Hvidovre Hospital med endoskopisk behandling af kompliceret akut pankreatitis har vist, at den reviderede klassifikation er anvendelig i patientbehandlingen. Det har især vist sig, at skelnen imellem tidlige og sene ansamlinger samt imellem ansamlinger uden og med indhold af nekrotisk debris er vigtig. Tidlige ansamlinger har vist sig dårligt afgrænsede i forhold til det omgivende væv, og ansamlinger med debris er vanskelige at tømme, hvilket disponerer til sekundær infektion efter drænageforsøg. Flertallet af de patienter, vi igennem de seneste fire år har behandlet endoskopisk, har andetsteds været forsøgt eksternt dræneret for postnekrotiske ansamlinger, der ud fra CECT var bedømt som til at være pseudocyster, hvilket har medvirket til at komplicere og forlænge behandlingsforløbene. Vigtig finder vi også tilføjelsen af begrebet NP med nekrose af udelukkende de peripankreatiske væv. Selv om patienter med normal kontrastopladdning i pankreas i mange tilfælde initialt vil kunne opfattes, som om de har let pankreatitis, er det vor erfaring, at peripankreatiske nekroser kan være forbundet med betydelig morbiditet og kræve gentagne endoskopiske indgreb.

KONKLUSION

En bedre forståelse af sygdommen AP har nødvendiggjort en revision af Atlantaklassifikationen. Vi har med denne artikel ønsket at udbrede kendskabet til specielt nogle af de sene komplikationer ved sygdom-

men samt til, hvordan disse ved anvendelse af en mere entydig terminologi kan skelnes fra hinanden. Vi kan kun anbefale, at denne terminologi også anvendes af danske gastroenterologer, kirurger og radiologer.

KORRESPONDANCE: *Palle Nordblad Schmidt*, Endoskopifsnit 332, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: pns@dadlnet.dk

ANTAGET: 21. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 15. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:10-24.
3. Bradley EL, III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-590.
4. Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta classification: an interobserver agreement study. *Pancreas* 2006;33:331-5.
5. Bollen TL, Besselink MG, van Santvoort HC et al. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas* 2007;35:107-13.
6. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95:6-21.
7. van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: an international interobserver agreement study. *Pancreatol* 2008;8:593-9.
8. www.gastro.org/user-assets/Documents/12_eDigest/042309/Atlanta_Classification.doc (1. oktober 2009).
9. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000;28:91-5.
10. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP* 2005;6:438-44.
11. Fu CY, Yeh CN, Hsu JT et al. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:1966-9.
12. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
13. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
15. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
16. Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localising pancreatic necrosis. *BMJ* 1990;300:1425-8.
17. Madry S, Fromm D. Infected retroperitoneal fat necrosis associated with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;178:277-82.
18. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
19. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE et al. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995;18:265-70.
20. Morgan DE, Baron TH, Smith JK et al. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997;203:773-8.