

## Těžká akutní pankreatitida – laboratorní monitorování zaměřené na rozlišení sterilní a infikované nekrózy

Malina P.<sup>1</sup>, Cejp V.<sup>2</sup>, Jabor A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Písek, a.s.

<sup>2</sup>Chirurgické oddělení, Nemocnice Písek, a.s.

<sup>3</sup>Pracoviště laboratorních metod, IKEM, Praha

### SOUHRN

*Cíl studie:* Vyhodnotit přínos interleukinu-6 u těžké akutní pankreatitidy pro odlišení sterilní nekrózy (SN) a nekrózy infikované (IN).

*Typ studie:* Retrospektivní deskriptivní observační studie série případů.

*Metody:* Ve vlastní práci bylo zahrnuto 59 pacientů hospitalizovaných s těžkou akutní pankreatitidou (Atlantská klasifikace 1992) na chirurgickém oddělení Nemocnice Písek v průběhu sedmi let. Pravidelně byly vyšetřovány C-reaktivní protein (CRP) a interleukin-6 (IL-6), přičemž dostatečná data byla u 42 pacientů: 14 s IN (průkaz mikrobiologicky či dle CT), 28 se SN. Statistické vyhodnocení pomocí Fisherova testu a chí-kvadrát testu.

*Výsledky:* Byla nalezena statisticky významná diskriminační schopnost denních průměrů IL-6 5. a 6., resp. 7. a 8. den hospitalizace mezi IN a SN ( $p=0,0014$  pro den 5 a 6, resp.  $p=0,0009$  pro den 7 a 8). Rozvoj IN reálně nastával nejčastěji mezi 5. a 9. dnem (mikrobiologický průkaz agens či nepochybné CT známky infekce). CRP tuto schopnost diskriminace neprokázalo, jeho hladiny byly od 2. do 8. dne setrvale výrazně zvýšeny. Charakteristický byl průběh koncentrací IL-6, kdy vstupně byla přítomna výrazná elevace nezávislá na pozdějším rozvoji IN a již od druhého dne hospitalizace došlo k výraznému poklesu. K dalšímu vzestupu IL-6 došlo pouze u pacientů s rozvojem IN. Pro cut-off (diskriminace IN a SN) IL-6 (platný od 5. dne hospitalizace) 100 ng/l bylo  $p<0,005$ , pro 150 ng/l  $p<0,01$ .

*Závěr:* Interleukin-6 v naší retrospektivní studii prokázal statisticky významnou schopnost diskriminovat infikovanou a sterilní nekrózu u těžké akutní pankreatitidy. Překročení cut-off IL-6 od 5. dne hospitalizace svědčilo pro přítomnost infikované nekrózy. Cut-off 100 ng/l diskriminoval obdobně ( $p<0,005$ , senzitivita 100 %, specificita 92 %) jako cut-off 150 ng/l ( $p<0,01$ , senzitivita 87 %, specificita 100 %).

*Klíčová slova:* akutní pankreatitida, infikovaná nekróza, interleukin-6.

### SUMMARY

**Malina P., Cejp V., Jabor A.: Severe acute pancreatitis – laboratory monitoring aimed to discriminate sterile and infected necrosis**

*Objective:* Our retrospective study aimed to evaluate the contribution of interleukin-6 in severe acute pancreatitis. Mortality of severe acute pancreatitis ranges from 10–20% (for sterile necrosis, SN) to 20–85% (infected necrosis, IN). Resolution of SN and IN is clinically very important, but often difficult and therefore they are still searching for new laboratory markers for their differentiation.

*Design:* Retrospective descriptive observational study of cases series.

*Methods:* 59 patients hospitalized with severe acute pancreatitis (Atlanta classification 1992) in the surgery department of Hospital Písek in the 2000–2006 were included. Regularly they were investigated by C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6), sufficient data was in 42 patients: 14 with IN (identified microbiologically or according to computed tomography, CT), 28 with SN. Statistical analysis was performed using Fisher's test and chi-square test.

*Results:* There was found statistically significant discriminatory ability of daily averages of IL-6 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> + 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> day of hospitalization between the IN and SN ( $p = 0.0014$  for day 5 and 6, respectively.  $p = 0.0009$  for day 7 and 8). Developing IN realistically set in the most between 5<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> day (needle biopsy with identification of microbiological agents or CT signs of infection). The ability of CRP to discriminate SN and IN was not found, the levels were between 2<sup>nd</sup> to 8<sup>th</sup> days increased steadily. The run of the concentrations of IL-6 was characteristic, where at the admission there was present significant elevation irrespective of subsequent development of IN and from the second day of hospitalization it decreased significantly. Further increase in IL-6 was present only in patients with the development of IN. For the cut-off (discrimination of SN and IN) for IL-6 (valid from 5<sup>th</sup> of hospitalization) 100 ng/L was  $P<0.005$ , for 150 ng/L  $P<0.01$ .

*Conclusion:* Interleukin-6 in our retrospective study showed a statistically significant ability to discriminate between infected and sterile necrosis in severe acute pancreatitis. For the cut-off of IL-6 effective from 5<sup>th</sup> day of hospitalization 100 ng/L was  $P<0.005$ , for 150 ng/L was  $P<0.01$ .

*Keywords:* Acute pancreatitis, pancreatic necrosis, interleukin-6.

## Úvod

Akutní pankreatitida (AP) je akutním zánětem exokrinního pankreatu. Etiopatogeneticky jde o zánět pankreatu a dalších retroperitoneálních tkání. Ve střevě, peritoneální dutině a retroperitoneu jsou zadrženy

mnohdy litry extracelulární tekutiny. Nejzávažnějším faktem je, že progresse ze stadia lehkého edému k hemoragické nekrotizující pankreatidě je často blesková. Co je úkolem biochemické diagnostiky u AP? Přispět ke stanovení diagnózy, rozlišit lehkou a těžkou pankreatitidu (pokud možno, co nejdříve) (Tabulka 1), stratifi-

kovat nemocné do skupin s rozdílným terapeutickým přístupem a následně rozlišit sterilní a infikovanou nekrózu.

**Table 1.** Atlanta classification (1992):

Mild acute pancreatitis (MAP)
Severe acute pancreatitis (SAP)
Acute fluid collections
Pancreatic necrosis
Acute pseudocyst
Pancreatic abscess

Těžká akutní pankreatitida je definována přítomností zánětu pankreatu s alespoň jednou z následujících charakteristik: lokální komplikace zánětu žlázy-nekróza, pseudocysta, absces, orgánové selhání (nejčastěji plíce, oběh, ledviny, játra). Pro predikci tíže AP se používají modifikovaná Ransonova kritéria, APACHE II skóre a další (Tabulka 2). Mortalita těžké akutní pankreatitidy se pohybuje od 10-20% (u sterilní nekrózy, SN) po 20-85% (u nekrózy infikované, IN) (Tabulka 3).

**Table 2.** Useful criteria for prediction of acute pancreatitis severity:

Modified Ranson's/Glasgow criteria
APACHE II
Procalcitonin
Interleukin-6
TAP (trypsinogen activating peptide)
CTSI (CT Severity Index)
It is impossible to predict AP severity from amylase/lipase values
Mild AP:
Ranson's score < 3
APACHE II < 8
CTSI < 7
Severe AP:
Ranson's score ≥ 3
APACHE II ≥ 8
CTSI ≥ 7

**Table 3.** Severe acute pancreatitis

Organ failure
Necrosis
Sterile necrosis (mortality 5-10 %)
<i>Conservative therapy</i>
Infected necrosis (mortality 20-85 %)
<i>Surgical necrectomy/transperietal drainage</i>

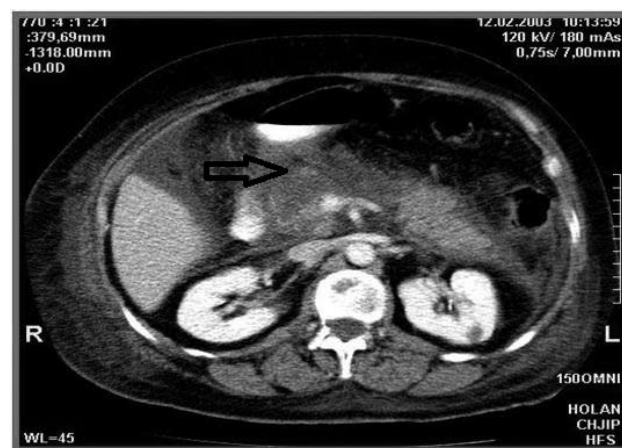
K úmrtí dochází v časně šokové fázi nebo na komplikace infikované nekrózy (sepsi). Strategie léčby je u SN a IN výrazně odlišná, a proto je žádoucí tyto dvě formy rozlišit co nejdříve. Definitivním potvrzením infikované nekrózy je pozitivita kulturačního nálezu odebraného tenkojehlovou biopsií či peroperačně nebo nepochybné známky infekce při zobrazovacím vyšetření (bublanky plynu). Nicméně tyto nálezy nejsou ihned k dispozici, často se s provedením

biopsie váhá (i oprávněně), a proto jsou stále hledány laboratorní markery infekce pankreatické nekrózy, které by umožnily běžným biochemickým vyšetřením sterilní a infikovanou nekrózu diskriminovat [1]. Interleukin-6 je cytokinem nazývaným hepatocyty stimulující faktor 1. Je hlavním stimulatorem syntézy proteinů akutní fáze. Reguluje všechny hlavní pozitivní a negativní proteiny akutní fáze. Zdrojem jsou: makrofágy, polymorfonukleáry, T-lymfocyty. Interleukin-6 (dále IL-6) poskytuje časnější informaci o nástupu systémové zánětlivé reakce (6-12 hod před vzestupem CRP) a má kratší poločas, tudíž dříve zachytí reakci na terapii [2]. Jeho nevýhodou je nesporně vyšší cena. Uvedený marker jsme porovnávali s "klasickým" zánětlivým markerem - C-reaktivním proteinem.

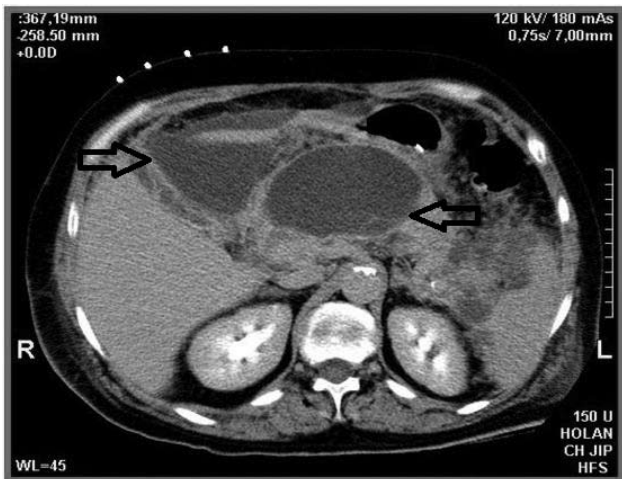
## Metodika

V naší vlastní práci bylo zahrnuto 59 pacientů hospitalizovaných s těžkou akutní pankreatitidou (Atlantská klasifikace 1992) na chirurgickém oddělení Nemocnice Písek v letech 2000-2006. Pravidelně (prakticky denně) byly vyšetřovány C-reaktivní protein (CRP) a interleukin-6 (IL-6). Jako odběrový systém byly použity zkumavky Vacuette firmy Greiner, konkrétně zkumavky pro srážlivou krev s akcelerátorem srážení bez separačního gelu. Stanovení markerů byla prováděna chemiluminiscencí (IL-6) na analyzátoru Immulite 1000/2500 firmy DPC a metodou suché chemie (CRP) na analyzátoch VITROS 950/Fusion 5,1 FS firmy Ortho Clinical Diagnostics. Turn-around-time uvedených vyšetření činil maximálně 120 min pro IL-6, 60 min pro CRP. Ti pacienti, kde nebyla stanovení provedena alespoň obden, byli ze studie vyřazeni. Dostatečná data byla u 42 pacientů: 14 s IN (průkaz mikrobiologicky či dle CT (obr. 1a-1c)), 28 se SN.

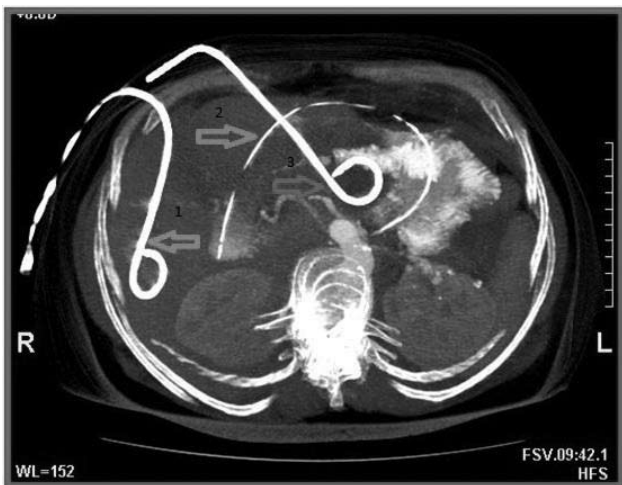
Hodnocení bylo prováděno pro prvních 14 dnů hospitalizace, signifikantní změny byly nalezeny ve vztahu k rozvoji infikované nekrózy mezi 5. a 8. dnem hospitalizace. Při statistickém zpracování byla spojena data ze dnů 5 a 6 a dále 7 a 8. Ze 14 pacientů s IN bylo 6 mužů a 8 žen. Věk těchto pacientů se pohyboval od 32 do 90 let, zatímco v souboru SN bylo 14 mužů i žen ve věku



**Fig. 1a.** Severe acute pancreatitis: Marker shows necrotic head of pancreas with oedema. (Provided with courtesy of Jiří Holan, MD, MBA - Radiology Department of Hospital Písek)

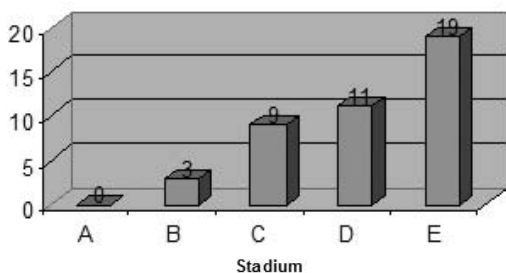


**Fig. 1b.** Fluid collections: Left marker shows collection in subhepatic space, right marker shows collection in the area of necrotic head of pancreas (Provided with courtesy of Jiří Holan, MD, MBA - Radiology Department of Hospital Písek).



**Fig. 1c.** Tansparietal drainage of infected necrosis of pancreas made under CT. Marker „1“ shows the drain in pararenal space. Marker „2“ shows the nasojejunal tube. Marker „3“ shows the drain in the space of necrotic head of pancreas (Provided with courtesy of Jiří Holan, MD, MBA - Radiology Department of Hospital Písek).

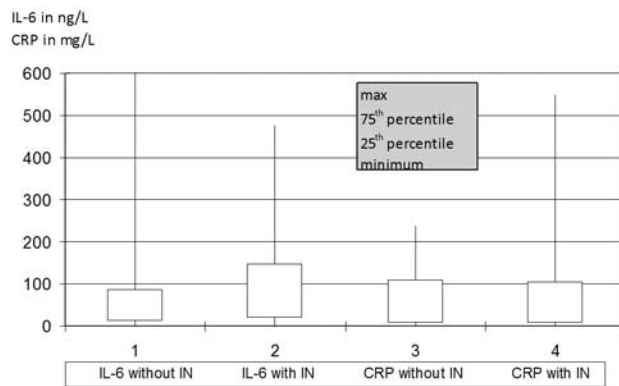
22-83 let. Veškerá data byla získána retrospektivním studiem chorobopisů a laboratorního informačního systému. Statistické vyhodnocení a porovnání obou souborů bylo provedeno pomocí Fisherova testu a chí-kvadrát testu, dále byly propočteny biochemické charakteristiky obou testů ve vztahu k uvedené diagnóze. Použit byl statistický software Medcalc. Charakteristiku souboru dle tíže pankreatitidy uvádí obr. 2.



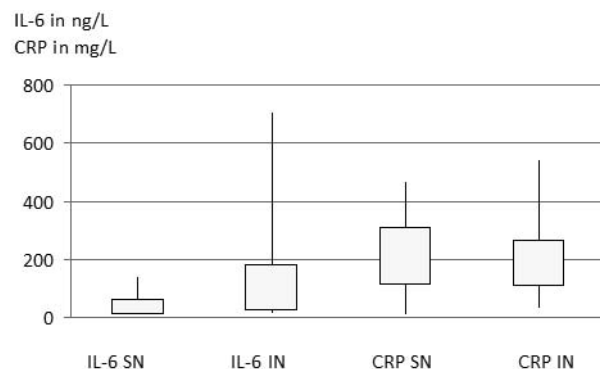
**Fig. 2.** Balthazar's classification

## Výsledky

Byla nalezena statisticky významná diskriminační schopnost denních průměrů IL-6 5. a 6. + 7. a 8. den hospitalizace mezi IN a SN ( $p=0,0014$  pro den 5 a 6, resp.  $p=0,0009$  pro den 7 a 8). Rozvoj IN reálně nastával nejčastěji mezi 5. a 9. dnem (definitivním průkazem IN byl mikrobiologický průkaz agens či nepochybné CT známky infekce). CRP tuto schopnost diskriminace neprokázalo, jeho hladiny byly od 2. do 8. dne setrvale výrazně zvýšeny. Průběh koncentrací IL-6 byl následující - při přijetí výrazná elevace nezávislá na pozdějším rozvoji IN a již od druhého dne hospitalizace došlo k výraznému poklesu. Další vzestup IL-6 byl přítomen pouze u pacientů s rozvojem IN, docházelo k němu nejčastěji 5. den hospitalizace. (obr. 3, 4, 5, 6) Pro cut-off IL-6 vzhledem k diskriminaci sterilní a infikované nekrózy (platný od 5. dne hospitalizace) 100 ng/l bylo  $p<0,005$ , pro 150 ng/l  $p<0,01$ . Senzitivita cut-off 150 ng/l (vztahená k aktuálně ne/přítomné IN) činila 87 % při specificitě 100 %, pro cut-off 100 ng/l činila senzitivita 100 % při specificitě 92 %.



**Fig. 3.** IL-6 and CRP values at admission



**Fig. 4.** IL-6 and CRP - 7<sup>th</sup> day of hospitalization. IN: n = 14, SN: n = 25

## Diskuse

Uvedené výsledky svědčí pro dobrou diagnostickou efektivitu IL-6 jako markeru diskriminace infikované a sterilní nekrózy při akutní pankreatitidě. Obdobné výsledky byly publikovány pro kombinaci procalcitoninu (PCT) a IL-6 (kombinace  $PCT<2 \mu\text{g/l}$  a  $IL-6<400 \text{ ng/l}$  v prvních 3 dnech hospitalizace identifikovaly pacienty bez rizika infikované nekrózy s negativní prediktivní

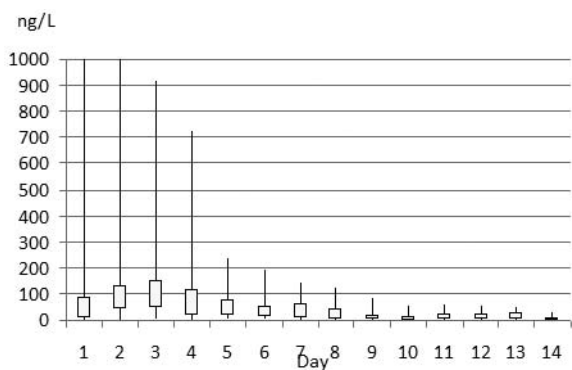


Fig. 5. Interleukin-6 without infected necrosis

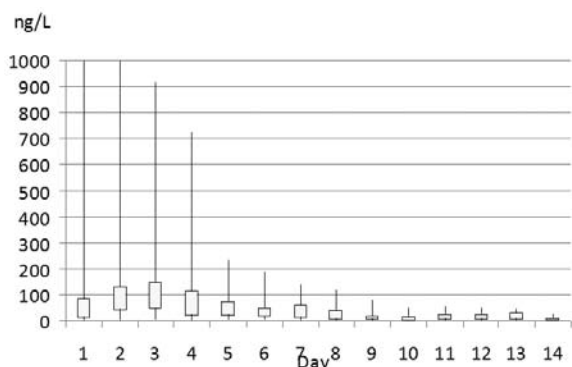


Fig. 6. Interleukin-6 with infected necrosis

hodnotou 91 %, senzitivitou 75 % a specifivitou 84 %) [3]. Existuje řada publikací, které zkoumají diagnostickou efektivitu IL-6 jako prognostického faktoru u akutní pankreatitidy [4, 6]. Pro interleukin-6 literatura uvádí hodnotu cut-off 400 ng/l platnou pro první 3 dny hospitalizace [4]. Z grafu průběhu maximálních hodnot je patrný trend výrazného vzestupu první dny po přijetí s následujícím poklesem u pacientů bez IN a naopak mírnějšího vzestupu při přijetí následovaný výraznějším vzestupem po 5. dni hospitalizace u pacientů s infikovanou nekrózou.

Rozlišení sterilní a infikované nekrózy je nesmírně důležité, neboť infekce pankreatické nekrózy zhoršuje prognózu pacientů s těžkou akutní pankreatitidou a ztrojnásobuje mortalitu z 0-10 % na > 30 %). Navíc profylaktické použití antibiotik pro prevenci infekce pankreatické nekrózy zůstává kontroverzní pro závažné nežádoucí účinky širokospektrých antibiotik, jako jsou mykotické infekce, pseudomembranózní kolitida a selekce multirezistentních bakterií.

PCT je vhodným prediktorem (cut-off 1,8 µg/l) infikované nekrózy a perzistujících septických komplikací po chirurgickém debridementu [5]. PCT je také dle literárních údajů vhodný parametr (cut-off 1,2 µg/l) pro

diskriminaci sterilní a infikované pankreatické nekrózy [6, 8]. Z porovnání našich a literárních údajů plyne, že úloha IL-6 a PCT v diskriminaci IN a SN je podobná a markery jsou v podstatě zastupitelné.

## Závěr

Interleukin-6 v naší retrospektivní studii prokázal statisticky významnou schopnost diskriminovat infikovanou a sterilní nekrózu u těžké akutní pankreatitidy. Pro cut-off IL-6 platný od 5. dne hospitalizace 100 ng/l bylo  $p < 0,005$ , pro 150 ng/l  $p < 0,01$ . IL-6 umožňuje diagnostikovat infikovanou nekrózu s vysokou specifivitou, senzitivitou a pozitivní prediktivní hodnotou 2 až 5 dní před potvrzením kulturačním mikrobiologickým vyšetřením. Uvedené poznatky jsou chirurgy a intenzivisty v Nemocnici Písek, a.s. s úspěchem aplikovány v klinické praxi.

## Literatura

1. **Bassi, C.** Infected pancreatic necrosis. *Int. J. Pancreatol.*, 1994,16(1), p.1-10.
2. **Powell, J.J., Campbell, E., Johnson, C. D., Siriwardena, A. K.** Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland. *Br. J. Surg.*, 1999, 86(3), p. 320-2.
3. **Gloor, B., Muller, C. A., Worni, M., Stahel, P. F., Redaelli, C., Uhl, W., Buchler, M. W.** Pancreatic infection in severe pancreatitis the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch. Surg.*, 2001, 136(5), p. 592-6.
4. **Riché et al.**, *Surgery*, 2003, 133, p. 257-62
5. **Rau et al.**, The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*, 1997, 41(6), p. 832-40.
6. **Mandi, Y., Farkas, G., Takacs, T., Boda, K., Lonovics, J.** Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.*, 2000, 28(1), p. 41-9.
7. **Malina, P., Cejp, V., Jabor, A.** Interleukin-6 as a necrosis infection marker in severe acute pancreatitis, Sjezd ČSKB 2009.
8. **Kazda, A.** Procalcitonin u akutních pankreatitid a v septických stavech. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002,10(31), No. 1, p. 32-37.

Do redakce došlo 30. 1. 2012

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Pavel Malina  
Nemocnice Písek, a.s.  
K. Čapka 589  
397 23 Písek  
e-mail: malina@nemopisek.cz