

# Akutni pankreatitis in hepatitis ob okužbi z virusom influence B: predstavitev primera

## Acute Pancreatitis and Hepatitis Caused by Influenza B Virus Infection: Case Report

Tjaša Žagar, Liza Lea Lah,  
Tina Kamhi Trop

### Izvleček

V prispevku prikazujemo primer akutnega pankreatitisa in hepatitisa ob okužbi z virusom influence B pri otroku. Ob iskanju etiološkega vzroka prizadetosti obeh organov smo z veliko verjetnostjo izključili najpogostejše vzroke, kot so žolčni kamni, zdravila, hepatotropni virusi in nekatere avtoimunske bolezni, ter zaključili, da gre za vnetje trebušne slinavke in jeter, povzročeno z virusom influence B. S predstavljenim primerom želimo opozoriti na možnost pojava hepatitisa in pankreatitisa pri okužbi z virusom influence.

Ključne besede: akutni pankreatitis, hepatitis, okužba, virus influence B, metamizol, žolčni kamen.

### Abstract

We present a case of acute pancreatitis and hepatitis caused by influenza B virus infection in a child. In the search for the aetiology of the impairment of the two organs, we ruled out the most common causes of acute pancreatitis and hepatitis such as gallstones, drugs, hepatotropic viruses, and some autoimmune diseases. We concluded that in this case, inflammation of the pancreas and liver was caused by the influenza B virus. With the presentation of this case, we want to draw attention to the possibility of hepatitis and pancreatitis being caused by the influenza virus.

Key words: acute pancreatitis, hepatitis, infection, influenza B virus, metamizole, gallstone.

## Uvod

Akutni pankreatitis je vnetna bolezen trebušne slinavke. Za potrditev diagnoze mora bolnik imeti vsaj dve od treh kliničnih značilnosti: bolečino v trebuhu, značilno za pankreatitis (močna bolečina v zgornjem delu trebuha, ki se lahko pasasto širi v hrbet in jo lahko spremljata slabost in bruhanje ter se ob hranjenju poslabša), vsaj za trikrat zvišane vrednosti amilaze in/ali lipaze ter značilne najdbe slikovnega diagnosticiranja (1). Vzroki akutnega pankreatitisa pri otrocih so žolčni kamni, zdravila, sistemske bolezni (cistična fibroza), travma, anatomske anomalije trebušne slinavke ali žolčevodov, okužbe, presnovne bolezni in drugi (2). Pri otrocih so pogosti povzročitelji akutnega pankreatitisa virusi, med njimi so najpogostejši virus mumpsa, virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), coxsackie virusi, virus hepatitisa B, virus citomegalije (CMV), virus herpes simpleks (HSV) in drugi. V literaturi lahko najdemo tudi opise primerov akutnega pankreatitisa ob okužbi z virusom influence A, natančneje podtipom H1N1. (3) V raziskavah in vitro na živalskih modelih so pokazali, da se virus influence A, tipa H1N1, lahko razmnožuje in s tem povzroča okvaro celic Langerhansovih otočkov in drugih celic trebušne slinavke. (4) Ob okužbi se sproži tudi proces apoptoze, okužene celice pa začnejo izločati vnetne citokine in kemokine. (5) To dogajanje privede do akutnega vnetja trebušne slinavke ter v hujših primerih do odpovedi endokrine funkcije trebušne slinavke in posledično sladkorne bolezni (4). Primerov akutnega pankreatitisa ob okužbi z virusom influence B še niso opisali.

Okvara jeter je najpogostejša pri okužbah s hepatotropnimi virusi, ki se razmnožujejo v jetrih in za katere so jetra glavna tarča. To so virusi hepatitisa A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV). V teh primerih pride do okvare jeter zaradi imunskega odziva na virus v jetrnih celicah. V drugih primerih so lahko jetra prizadeta v sklopu gene-

ralizirane okužbe z virusi, ki primarno okužijo druga tkiva. Takšni primeri so okužba z virusom Epstein Barr (EBV), CMV, HSV, parvovirusi, adenovirusi in koronavirusi (virus SARS). Opisujejo tudi primere, ko hepatitis povzroči virusno specifične CD8 + celice T, ki nastanejo kot odziv na virus zunaj jeter in povzročijo hepatitis kljub odsotnosti virusnega antigena v jetrih (6). Tak mehanizem okvare jeter naj bi bil vzrok hepatitisa pri nekaterih okužbah dihal, vključno pri okužbi z virusom influence. Hepatitis, ki spremlja te okužbe, je navadno blag in samoomejujoč (7).

## Predstavitev primera

11-letno dekle smo pregledali v Sprejemno-urgentni ambulanti Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani zaradi bolečin v zgornjem delu trebuha.

Dekle so endokrinologi že obravnavali zaradi prekomerne telesne teže, v otroštvu pa so ji odstranili žrelnico in nebnici. Kot dojenček je imela atopijski dermatitis. Drugih večjih zdravstvenih težav ni imela.

V ambulanti je navajala tri dni trajajočo bolečino, umeščeno v zgornjem delu trebuha, predvsem v predelu žličke. Bolečina je bila stalna, neodvisna od hrane, in jo je po vizualnoanalogni (VAS) lestvici ocenila kot 8/10. Zbujala jo je tudi ponoči. Bruhala ni. Blato je odvajala redno, bilo je normalne konsistence in brez primesi krvi ali sluzi. Aholično blato je zanikala. Povedala je, da si je dan pred prihodom v urgentno ambulanto izmerila zvišano telesno temperaturo (38 °C), imela je tudi glavobol. Prehladne znake je zanikala. Povedala je, da je že imela bolečine v zgornjem delu trebuha, a še nikoli niso bile tako močne. Pred nekaj meseci ji je osebna pediatrinja predpisala kapljice natrijevega metamizolata po potrebi ob bolečini v odmerku 500 mg dvakrat na dan. Ob tokratnih bolečinah ji je pediatrinja predpisala še pantoprazol 40 mg dvakrat dnevno.

V kliničnem statusu smo ugotovili prekomerno prehranjenost (telesna teža 99. percentil, telesna višina 97. percentil, ITM: 26,17 kg/m<sup>2</sup> oziroma 99. percentil za starost) ter občutljivost v predelu žličke in pod obema rebrnima lokoma. Odvzeli smo kri za laboratorijske preiskave, pri katerih so izstopali zvišani jetrni encimi (AST = 4,17  $\mu$ kat/l; ALT = 11,22  $\mu$ kat/l; gama-GT = 2,28  $\mu$ kat/l), zvišani amilaza (7,2  $\mu$ kat/l) in lipaza (10,46  $\mu$ kat/l) ter nekoliko znižani levkociti (L = 3,7 x 10<sup>9</sup>/l).

Zaradi zvišanih jetrnih encimov in encimov trebušne slinavke smo opravili še UZ trebuha, ki je prikazal povečana jetra z difuzno parenhimsko okvaro in brez znakov steatoze jeter. V svetlini žolčnika je bilo vidnih več koncrementov velikosti do 7 mm, brez znakov vnetja stene ali obstrukcije žolčevoda. Pregledni del trebušne slinavke je bil homogene strukture, vodi niso bili razširjeni.

Zaradi omenjenih najdb smo jo sprejeli na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Pediatrične klinike. Na oddelku smo ji odredili karenci in jo parenteralno hidrirali, redno je prejela pantoprazol 40 mg na 12 ur ter po potrebi natrijev metamizolat v odmerku 1000 mg. V naslednjih dneh smo spremljali laboratorijske izvide in opažali zmanjševanje tako jetrnih encimov kot encimov trebušne slinavke.

Tudi med hospitalizacijo smo ji večkrat izmerili zvišano temperaturo do 38,7 °C. Ob zvišani temperaturi je prejela natrijev metamizolat intravensko ali paracetamol peroralno. Glavobol je imela le še prvi dan hospitalizacije, nato pa ga ni več navajala.

Ker vzroka hepatitisa in pankreatitisa z opravljenimi preiskavami nismo mogli pojasniti, smo opravili tudi preiskave za določitev avtoprotiteles, ki jih povezujemo z avtoimunskim hepatitisom (AMA M2, Sp- 100, LKM1, gp210, LC1, SLA). Zaradi zvišane telesne temperature ter sezone virusnih okužb smo odvzeli še bris nazofarinksa ter oddali

	13. 2. 2020	28. 2. 2020
Nevtr. nesegmentirani granulociti	0,2 x 10 <sup>9</sup> /l 6 %	
Nevtr. segmentirani granulociti	1,7 x 10 <sup>9</sup> /l 44 %	3,3 x 10 <sup>9</sup> /l 39 %
Limfociti	1,2 x 10 <sup>9</sup> /l 32 %	4,8 x 10 <sup>9</sup> /l 56 %
Reaktivni limfociti	0,0 x 10 <sup>9</sup> /l 0 %	
Monociti	0,7 x 10 <sup>9</sup> /l 18 %	0,3 x 10 <sup>9</sup> /l 4 %
Eozinofilci	0,0 x 10 <sup>9</sup> /l 0 %	
Bazofilci	0,0 x 10 <sup>9</sup> /l 0 %	0,1 x 10 <sup>9</sup> /l 1 %

TABELA 1. DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA.

TABLE 1. BLOOD DIFFERENTIAL.

Opombe. Referenčne vrednosti: nevtrofilci segmentirani (30–71 %); eozinofilci (0–4 %); bazofilci (0–1 %); limfociti (17–58 %); monociti (4–11 %); nevtrofilci segmentirani (1,6–7,9 x 10<sup>9</sup>/l); eozinofilci (0,0–0,5 x 10<sup>9</sup>/l); bazofilci (0,0–0,1 10<sup>9</sup>/l); limfociti (1,2–4,3 x 10<sup>9</sup>/l); monociti (0,2–0,8 x 10<sup>9</sup>/l).

Datum	Levkociti (10 <sup>9</sup> /l)	CRP (mg/l)	AST (μkat/l)	ALT (μkat/l)	GGT (μkat/l)	Amilaza (μkat/l)	Lipaza (μkat/l)
12. 2. 2020	3,7	< 5	4,17	11,22	2,82	7,20	10,46
13. 2. 2020	3,8	< 8	2,04	6,98	2,26	2,93	2,15
14. 2. 2020			1,44	5,07	2,53	1,41	0,58
28. 2. 2020	8,5	< 5	0,33	0,79	0,80	1,37	0,44

TABELA 2. LABORATORIJSKI IZVIDI.

TABLE 2. LABORATORY RESULTS.

Opombe. Referenčne vrednosti: levkociti (4,3–11,4 x 10<sup>9</sup>/l); CRP (do 8 mg/l); AST (do 0,52 μkat/l); ALT (do 0,57 μkat/l); GGT (do 0,63 μkat/l); amilaza (0,52–1,78 μkat/l); lipaza (do 1,07 μkat/l).

kri za serološke preiskave na nekatere viruse. Do odpusta rezultatov mikrobioloških preiskav nismo prejeli. Na dan odpusta so bile vrednosti jetrnih encimov in encimov trebušne slinavke že nižje (AST 1,44 μkat/l, ALT 5,05 μkat/l, gama-GT 2,53 μkat/l, amilaza 1,41 μkat/l, lipaza 0,58 μkat/l). Začeli smo s peroralno hidracijo in hipolipemično dieto, ki jo je dobro prenašala. Bolečine ali slabosti ni navajala. Naročili smo jo na kontrolni pregled v gastroenterološko ambulanto čez teden dni.

Nekaj dni po odpustu smo prejeli rezultate mikrobioloških preiskav:

- bris nazofarinksa na respiratorne viruse;
- virus influence A: RNK kvalitativno – negativno;
- virus influence B: RNK kvalitativno – pozitivno;

- respiratorni sincicijski virus: RNK kvalitativno – negativno;
- serološke preiskave za okužbo s HAV, HBV, HCV – negativno;
- testiranje na okužbo z EBV: protitelesa IgM anti – VCA negativna, IgG anti – VCA in IgG anti – EBNA pozitivna, Ig G anti-EA negativna (preiskavo smo ponovili dvakrat v razmiku nekaj tednov – rezultati so bili identični; okužba v preteklosti);
- testiranje na okužbo s CMV: protitelesa IgG – pozitivna, protitelesa IgM – negativna (okužba v preteklosti);
- protitelesa IgM za enterovirus, coxsackievirus in echovirus – mejno pozitivna.

Prejeli smo tudi rezultate avtoprotiteles, ki so bila negativna.

O rezultatih mikrobioloških preiskav smo se posvetovali z infektologi, ki

so menili, da deklica glede na klinične znake in mikrobiološki izvid preboleva akutno okužbo z virusom influence B ter da je ob tem prišlo do sekundarnega nespecifičnega poliklonalnega imunskega odziva ob okužbi in s tem do zvišanja protiteles za več virusov.

Ob kontrolnem pregledu v ambulanti deklica ni imelo več bolečin v trebuhu, prav tako je zanikalo slabost, bruhanje, zlatenico, aholično blato in temen urin. V kliničnem statusu ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti. Kontrolirali smo laboratorijske rezultate, ki so pokazali normalne vrednosti encimov trebušne slinavke in le blago zvišani vrednosti ALT 0,79 μkat/l in gama-GT 0,80 μkat/l. Vrednost AST je bila v mejah normale, prav tako levkociti. Odvzeli smo tudi kri za ponovno serologijo na okužbo z EBV, rezultati pa so bili enaki predhodnim.

## Razpravljanje

Obravnavali smo 11-letno bolnico z bolečinami v zgornjem delu trebuha in zvišano telesno temperaturo. Ugotovili smo, da je prebolevala akutno okužbo z virusom influence B, v laboratorijskih izvidih pa so izstopali zvišani jetrni encimi in encimi trebušne slinavke ter znižano število levkocitov.

Na UZ preiskavi trebuha smo poleg difuzne parenhimske okvar jeter videli konkrementa v žolčniku, zato smo razmišljali, da gre morda za hepatitis, povzroččen z žolčnimi kamni. Če bi bili vzrok žolčni kamni, bi v laboratorijskih izvidih pričakovali tudi zvišane vrednosti bilirubina, a so bile njegove vrednosti pri naši bolnici v mejah normale. Ker tudi UZ preiskava ni prikazala znakov zapore žolčevoda ali ukleščena žolčnega kamna, so bili žolčni kamni kot vzrok vnetja jeter in trebušne slinavke v tem primeru manj verjetni.

Glede na anamnezo jemanja kapljic natrijevega metamizolata smo tudi pomislili, da gre morda za zdravilo

povzročeno okvaro trebušne slinavke in jeter. V literaturi hepatotoksičnost opisujejo kot zelo redek zaplet zdravljenja z natrijevim metamizolatom, vpliv zdravila na trebušno slinavko pa ni opisan (8). Pomemben je tudi podatek, da je deklica natrijev metamizolat prejela tudi v bolnišnici, ko so se vrednosti jetrnih encimov že začele zmanjševati. Tako smo izključili tudi to možnost.

Pri naši deklici je do akutnega pankreatitisa in hepatitisa verjetno prišlo ob okužbi z virusom influence B. Ker v literaturi še ni opisanega podobnega primera, težko govorimo o mehanizmu nastanka okvare teh dveh organov ob okužbi z virusom influence B. Pri okužbi z virusom influence A (H1N1, H7N2, H5N1) lahko pride do akutnega pankreatitisa zaradi neposredne okužbe pankreatičnih celic s tem virusom (5). Morda gre pri virusu influence B za enak mehanizem, raziskav, ki bi to potrdile ali ovrgele, pa za zdaj še nimamo.

Porast vrednosti jetrnih encimov si verjetno lahko razlagamo z mehanizmom, ki so ga opisali Polakos KN et al. Gre za okvaro jeter, ki jo povzročijo virusno specifične CD8+ celice T kljub odsotnosti virusa v jetrnih celicah. Poskus so sicer naredili z virusom influence A, a so zaključili, da gre verjetno za enak mehanizem poškodbe jeter tudi pri drugih okužbah dihal (7).

## Zaključek

Pri naši bolnici je šlo za relativno blago potekajoča akutni pankreatitis in hepatitis, ki sta bila najverjetneje posledica okužbe z virusom influence B. Tako hepatitis kot pankreatitis sta izzvenela po izvajanju konzervativnih ukrepov.

Primer smo predstavili predvsem zato, da opozorimo na možnost pojava hepatitisa in pankreatitisa pri okužbi z virusom influence B.

## Literatura

1. Schluz Rodríguez D, Martínezb A, Belén Guzmána M, Robledob H, Capocasaa P, Martínezc L et al. Severe acute pancreatitis and infection by influenza A (H1N1) virus in a child: case report. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(4): e215–9.
2. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 416–26.
3. Habib A, Jain A, Singh B, Jamshed N. H1N1 influenza presenting as severe acute pancreatitis and multiorgan dysfunction. *Am J Emerg Med* 2016; 34(9): 1911.e1–2.
4. Capua I, Mercalli A, Pizzuto MS, Romero-Tejeda A, Kasloff S, De Battisti C et al. Influenza A viruses grow in human pancreatic cells and cause pancreatitis and diabetes in an animal model. *J Virol* 2013; 87(1): 597–610.
5. Huo C, Xiao K, Zhang S, Tang Y, Wang M, Qi P et al. H5N1 influenza A virus replicates productively in pancreatic cells and induces apoptosis and pro-inflammatory cytokine responses. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 386.
6. Adams HD, Hubscher SG. Systemic viral infection and collateral damage in liver. *Am J Pathol* 2006; 168(4): 1057–9.
7. Polakos KN, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol* 2006; 168(4): 1169–78.
8. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(11): 1433–42.

### Tjaša Žagar, dr. med. (kontaktna oseba/contact person)

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenija  
e-naslov: tjasa.zagar0@gmail.com

### Liza Lea Lah, dr. med.

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

### Tina Kamhi Trop, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 20. 7. 2020

sprejeto / accepted: 20. 8. 2020

Žagar T, Lah L L, Kamhi Trop T. Akutni pankreatitis in hepatitis ob okužbi z virusom influence B: predstavitev primera. *Slov Pediatr* 2020; 27(4): 179–182. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2020-4-03>.