

BÁO CÁO CA BỆNH NHI VIÊM TỤY CẤP TÁI DIỄN CÓ ĐỘT BIẾN GEN *SPINK1*

Nguyễn Thị Việt Hà^{1,2,✉} Nguyễn Thị Ngọc Hồng¹
Chu Thị Phương Mai¹, Đặng Thúy Hà², Phạm Thị Thanh Nga²

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Nhi Trung ương

Viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn là vấn đề còn chưa được hiểu biết nhiều ở trẻ em. Yếu tố nguy cơ chính gây viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn ở người lớn là rượu và thuốc lá trong khi ở trẻ em các đột biến di truyền và các bất thường về giải phẫu của các ống tụy đóng một vai trò quan trọng. Gen Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1 (*SPINK1*) đã được biết là có liên quan chặt chẽ với viêm tụy mạn ở trẻ em. Khi gen này bị đột biến có thể làm giảm hoặc mất hoạt tính của chất ức chế serine protease Kazal typ 1, kích hoạt trypsinogen dẫn đến tự động tiêu hóa mô tụy dẫn đến viêm tụy. Một số đa hình di truyền của gen này biểu hiện nhiều đợt viêm tụy cấp tái diễn hoặc viêm tụy mạn. Chúng tôi trình bày một ca bệnh nhi 7 tuổi vào viện vì đau bụng, tiền sử có 9 đợt viêm tụy cấp từ năm 4 tuổi, được chẩn đoán viêm tụy cấp tái diễn lần 10. Giải trình tự gen phát hiện đột biến gen *SPINK1*, cho thấy vai trò của gen trong sinh bệnh học viêm tụy cấp tái diễn. Đây là hướng đi mới trong tiếp cận chẩn đoán các nguyên nhân viêm tụy ở trẻ em.

Từ khóa: trẻ em, viêm tụy cấp tái diễn, viêm tụy mạn, đột biến, *SPINK1*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn đã được chẩn đoán ở trẻ em ngày càng nhiều, tuy nhiên tỷ lệ mắc còn thấp, nguyên nhân và sinh bệnh học của bệnh còn chưa được hiểu rõ.¹ Các nghiên cứu đơn trung tâm ước tính rằng 15,3 - 34,5% trẻ em viêm tụy cấp bị các đợt tái phát.^{2,3} Các yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp tiến triển thành viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn được chia thành 4 nhóm gồm: gen (*CFTR*, *SPINK1*, *PRSS1*, *CTRC*), tắc nghẽn, ngộ độc hoặc rối loạn chuyển hóa và bệnh tự miễn. Rượu và thuốc lá là các yếu tố nguy cơ chính trong sinh bệnh học của viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn ở người lớn nhưng không phải là nguy cơ phổ biến ở trẻ em.⁴ Theo nghiên cứu

đa trung tâm của nhóm nghiên cứu về bệnh tụy quốc tế ở trẻ em INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis) 72% bệnh nhân viêm tụy cấp tái diễn và 86% bệnh nhân viêm tụy mạn có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ.⁵ Các yếu tố nguy cơ cao nhất gây viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn là bất thường gen và tắc nghẽn. 48% bệnh nhân viêm tụy cấp tái diễn và 73% bệnh nhân viêm tụy mạn có ít nhất 1 gen đột biến trong đó đột biến gen phổ biến nhất được xác định trong viêm tụy cấp tái diễn là *CFTR* (34%) và viêm tụy mạn là *PRSS1* (46%).⁵

Viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn ở trẻ em vẫn là một thách thức đối với các bác sĩ nhi khoa trong chẩn đoán nguyên nhân và điều trị. Trước đây, các bệnh nhi mắc viêm tụy cấp tái diễn, viêm tụy mạn tại Bệnh viện Nhi Trung Ương được làm các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân bất thường cấu trúc, xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa, xét nghiệm tìm

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Việt Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vietha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 09/08/2021

Ngày được chấp nhận: 26/08/2021

các dấu ấn của viêm tụy tự miễn. Các xét nghiệm tìm gen đột biến chưa được tiến hành nên nhiều bệnh nhân viêm tụy cấp tái diễn chưa xác định được nguyên nhân. Hiện nay, các xét nghiệm về gen được triển khai đã mở ra hướng đi mới trong chẩn đoán nguyên nhân viêm tụy ở trẻ em. Chúng tôi trình bày ca bệnh đầu tiên được phát hiện đột biến gen *SPINK1* tại Bệnh viện Nhi Trung Ương với mục đích tiếp cận chẩn đoán nguyên nhân viêm tụy cấp tái diễn ở trẻ em cũng như điều trị ngoại trú phòng tái phát các đợt viêm tụy, theo dõi ở bệnh nhân có bất thường gen *SPINK1*.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhi nam 7 tuổi. Tiền sử sản khoa: con lần 2, PARA 1001, đẻ thường 37 tuần, cân nặng khi sinh 3,2kg. Tiền sử bệnh tật: có 9 đợt viêm tụy cấp phải nhập viện điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung Ương (năm 4 tuổi có 2 đợt viêm tụy cấp cách nhau 2 tháng, năm 5 tuổi có 4 đợt viêm tụy cấp cách nhau 2 - 6 tháng, năm 6 tuổi có 2 đợt viêm tụy cấp cách nhau 4 tháng, năm 7 tuổi có 1 đợt viêm tụy cấp), giữa các đợt viêm tụy, trẻ không đau bụng, ăn uống và sinh hoạt bình thường. Gia đình chưa phát hiện viêm tụy hoặc các bệnh lý chuyển hóa khác. Bố không hút thuốc lá, thuốc lào.

Đợt này, bệnh diễn biến 6 ngày, với triệu chứng khởi phát là đau bụng thượng vị, dữ dội, thành cơn, lan ra sau lưng, không có tư thế giảm đau, đau tăng sau ăn. Trẻ không sốt, không nôn, không buồn nôn, tiểu bình thường. Trẻ nhập viện điều trị tại Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi Trung Ương. Khám thấy trẻ tình Glasgow 15 điểm, thể trạng bình thường (cân nặng 20,5kg; chiều cao 1,15m; BMI 15,5), bụng chướng nhẹ, ấn đau thượng vị, không có bầm tím trên da vùng bụng, thắt lưng. Xét nghiệm

máu: số lượng bạch cầu 11,86 G/L; bạch cầu trung tính 70,5%; hemoglobin 145g/L; số lượng tiểu cầu 313 G/L; CRP 0,01 mg/dL; pancreatic amylase 1968 IU/L; lipase 6523 IU/L. Bệnh nhi được làm xét nghiệm đánh giá chức năng tụy nội và ngoại tiết: chymotrypsine phân 114 µg/mL (giá trị bình thường $\geq 6,4$ µg/mL); pancreatic - elastase phân 956,3 µg/mL (giá trị bình thường >200 µg/mL); glucose máu 4,56 mmol/L. Trẻ tiếp tục được làm các xét nghiệm tìm nguyên nhân gây viêm tụy cấp tái diễn. Kết quả chụp cộng hưởng từ mật tụy 3.0 Tesla nghi ngờ hình ảnh tụy đôi (Pancreatic divisum) với kích thước tụy bình thường, bờ đều, quanh tụy không thấy tín hiệu dịch. Ống tụy không giãn, quan sát thấy ống tụy đổ thẳng vào ống tụy lưng (Santorini), chạy bắt chéo so với ống mật chủ, không có dấu hiệu giãn ở vị trí đổ vào của ống tụy. Không quan sát thấy ống tụy bụng. Kết quả xét nghiệm đánh giá tình trạng nhiễm ký sinh trùng như định lượng kháng thể giun đũa, giun lợn, sán lá gan lớn, sán lá gan nhỏ và giun đũa chó mèo đều âm tính. Xét nghiệm thăm dò rối loạn chuyển hóa đều bình thường: triglyceride 0,64 mmol/L (giá trị bình thường 0,51 - 2,38 mmol/L); cholesterol 3,61 mmol/L (giá trị bình thường 2,88 - 5,23 mmol/L); LDL - C 2,6 mmol/L; HDL - C 1,05 mmol/L. Trẻ được làm các xét nghiệm tìm nguyên nhân viêm tụy tự miễn. Định lượng kháng thể tự miễn anti - dsDNA, anti - ANA, anti - phospholipid, anti AMA M2 - 3, anti SM, anti SSA - SSB, yếu tố dạng thấp âm tính. Định lượng IgG4 bình thường. Kết quả xét nghiệm giải trình tự gen bằng phương pháp WES được diễn giải như bảng dưới đây. Trên kết quả này phát hiện thấy đột biến điểm tại nucleotid thứ hai đầu 5' của intron 4 bị đột biến điểm thay thế nucleotid (c.194+2T>C) của gen *SPINK1*

Bảng 1. Kết quả phân tích gen của bệnh nhân

Bệnh liên quan	Gen	Kiểu di truyền	Đánh giá biến thể
Viêm tụy cấp, viêm tụy di truyền, viêm tụy calci hóa dạng hạt, đái tháo đường tụy xơ sỏi	SPINK1 NM_003122: c.194+2T > C Dị hợp tử	Di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường (5q32)	ClinVar: gây bệnh ACMG: gây bệnh

Trẻ được chẩn đoán viêm tụy cấp tái diễn lần thứ 10 do đột biến gen *SPINK1*, tụy đôi. Trẻ được điều trị bằng nhịn ăn, nuôi dưỡng tĩnh mạch trong một ngày sau chuyển sang nuôi ăn đường miệng bằng sữa peptamen và cháo, tiêmesomeprazol trong 3 ngày. Trẻ hết đau bụng, kết quả xét nghiệm men tụy trở về bình thường (pancreatic amylase 87,6 IU/L; lipase 37 IU/L) và được ra viện tư vấn chế độ ăn và theo dõi ngoại trú. Trong 18 tháng theo dõi trẻ có 5 đợt đau bụng, gia đình điều chỉnh chế độ ăn thì hết, không phải nhập viện.

III. BÀN LUẬN

Theo đồng thuận của nhóm nghiên cứu về bệnh tụy Quốc tế ở trẻ em năm 2017 (The International Study Group of Pediatric Pancreatitis: nsearch for a cuRE - INSPPIRE), đã đưa ra định nghĩa, tiêu chẩn chẩn đoán, các xét nghiệm hỗ trợ cũng như theo dõi các bệnh viêm tụy. Viêm tụy cấp được chẩn đoán khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- (1) Đau bụng tính chất phù hợp viêm tụy cấp,
- (2) Enzym amylase huyết thanh và hoặc lipase tăng ≥ 3 lần ngưỡng giới hạn trên bình thường,
- (3) Có các đặc điểm của viêm tụy trên chẩn đoán hình ảnh.

Viêm tụy cấp tái diễn được định nghĩa là khi có ít nhất 2 đợt viêm tụy cấp và thỏa mãn ít nhất 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- (1) Hết hoàn toàn triệu chứng đau bụng trong khoảng thời gian ít nhất 1 tháng giữa 2 đợt viêm tụy cấp.

(2) Enzym tụy (lipase và amylase) về bình thường trước đợt viêm tụy cấp tiếp theo, hết triệu chứng đau bụng (bất kể khoảng thời gian nào).⁶ Không có bằng chứng về sự biến đổi cấu trúc không thể đảo ngược của tụy. Các bệnh nhi bị viêm tụy cấp tái diễn có nguy cơ cao tiến triển thành viêm tụy mạn theo thời gian.

Viêm tụy mạn được chẩn đoán khi có ít nhất 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

(1) Thay đổi cấu trúc tụy không thể đảo ngược và có một số đợt đau bụng hoặc lipase hoặc amylase ≥ 3 lần giới hạn trên của bình thường.

(2) Thay đổi cấu trúc tụy không thể đảo ngược và suy tụy ngoại tiết.

(3) Thay đổi cấu trúc tụy không thể đảo ngược và suy tụy nội tiết. Thay đổi cấu trúc tụy không thể đảo ngược là phá hủy tụy lan tỏa hoặc khu trú, xơ cứng, bất thường hoặc tắc nghẽn ống tụy.¹ Viêm tụy mạn là giai đoạn cuối của một quá trình bệnh lý thường bao gồm viêm tụy cấp hoặc viêm tụy cấp tái diễn. Do tuyến tụy có khả năng dự trữ lớn, các triệu chứng của suy tụy không biểu hiện cho đến khi mất hơn 90% chức năng ngoại tiết. Viêm tụy mạn ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống, gia tăng tỷ lệ tử vong.

Các nguyên nhân của viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu là bất thường gen, tắc nghẽn, tự miễn, ngộ độc hoặc rối loạn chuyển hóa.⁵ Các bất thường gen được xem là nguyên nhân hàng đầu gây viêm tụy cấp tái

điển và viêm tụy mạn như đột biến gen *CFTR* (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), *PRSS1* (*cationic trypsinogen gen*), *SPINK1* (*serine protease inhibitor Kazal type 1*) và *CTRC* (*chymotrypsin C*). Nhóm nguyên nhân tắc nghẽn (tụy đôi, sỏi, nổi ống mật tụy bất thường, nang ống mật chủ, bất thường chức năng cơ Oddi, tụy nhẵn) đứng thứ hai, chiếm tỷ lệ 33% trong đó tụy đôi là một yếu tố nguy cơ cao nhất, tuy nhiên vẫn cần đánh giá các nguyên nhân khác.¹ Nguyên nhân ngộ độc và rối loạn chuyển hóa (thuốc, hút thuốc lá thụ động, tăng triglyceride máu, bệnh thận mạn, rượu, hút thuốc lá chủ động) đứng thứ ba, chiếm tỷ lệ ở nhóm viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn lần lượt là 26%, 16% (OR =0,55; 95%CI: 0,31 - 0,99). Bệnh tự miễn đứng hàng thứ tư, chiếm tỷ lệ lần lượt ở nhóm viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn lần lượt là 14% và 13% (OR=0,89; 95%CI: 0,41 - 1,93).⁵ Tỷ lệ bất thường gen ở nhóm viêm tụy mạn và viêm tụy cấp tái diễn lần lượt là 73% và 48% (OR=2,91; 95%CI: 1,66 - 5,1). Đột biến gen *CFTR* mã hóa kênh clo là bất thường gen hay gặp nhất ở nhóm viêm tụy cấp tái diễn trong khi đột biến gen *PRSS1* hay gặp nhất ở nhóm viêm tụy mạn. Đột biến gen *PRSS1* hoặc *SPINK1* gặp nhiều hơn ở nhóm trẻ em mắc viêm tụy mạn hơn nhóm viêm tụy cấp tái diễn ($p < 0,05$). Protein *SPINK1* là một chất ức chế protease mạnh khu trú ở tế bào chất của tế bào acinar. Trong quá trình viêm, gen *SPINK1* được biểu hiện trong các tế bào acinar tụy và dẫn đến ức chế bài tiết trypsin. Đột biến gen *SPINK1* tác động vào cơ chế bảo vệ này và dẫn đến viêm tụy. Do đó, các kiểu hình do đột biến gen *SPINK1* chỉ gây viêm tụy tối thiểu, trừ khi có sự kích hoạt sớm và quá mức của trypsin. Đột biến gen *SPINK1* khá phổ biến trong dân số (2 phần trăm người khỏe mạnh mang đột biến “nguy cơ cao”),⁷ nhưng ít hơn 1% biểu hiện viêm tụy.⁸ Đột biến c.101A> G (p.N34S) là đột biến phổ

biến nhất, xuất hiện ngay cả ở 1 - 2% số người khỏe mạnh. Mặc dù cơ chế phân tử cơ bản vẫn chưa được xác định, biến thể này được cho là một yếu tố điều chỉnh làm giảm ngưỡng kích hoạt của trypsin. Đột biến tiếp theo thường gặp nhất là đột biến c.194 + 2T> C, thường được báo cáo ở các quần thể người ở vùng Đông Á. Trong biến thể c.194+2T>C ở exon 3 mã hóa vị trí liên kết trypsin bị bỏ qua nên không thể ức chế sự hoạt hóa trypsin và quá trình hoạt hóa trypsin liên tục dẫn đến viêm tụy mạn.⁹ Trong một phân tích gộp của Xin - Ying Tang và cộng sự trên 2097 bệnh nhân viêm tụy mạn và 4019 đối chứng, 126 bệnh nhân (10,01%) mang biến thể *SPINK1* c.194+2T>C, trong khi chỉ có hai chứng là người mang bệnh (0,05%). Nhìn chung, biến thể này có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ viêm tụy mạn (OR = 25,73). Biến thể này có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ viêm tụy mạn ở người Đông Á (OR = 73,16) và ở người không thuộc Đông Á (OR = 10,21).¹⁰ Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi mang đột biến vị trí c.194+2C>T và có bất thường phẫu tụy trên MRI nghi ngờ tụy đôi kèm đột biến gen *SPINK1*. Sự phối hợp hai yếu tố nguy cơ trên có thể là nguyên nhân viêm tụy cấp tái diễn ở bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị viêm tụy di truyền do đột biến gen *SPINK1* có thể phát triển bệnh suy tụy ngoại tiết và đái tháo trong tương lai vì vậy nhóm nghiên cứu về bệnh tụy Quốc tế ở trẻ em (INSPPIRE) đưa ra khuyến cáo cần đánh giá chức năng tụy ngoại tiết (elastase phân, chymotrypsine phân, hệ số hấp thu chất béo sau 72 giờ, thiếu hụt vitamin tan trong dầu), tụy nội tiết (đường máu, HbA1C) hàng năm.¹ Bệnh nhân của chúng tôi cũng được làm các xét nghiệm thăm dò này cho kết quả bình thường, chưa có viêm tụy mạn. Phân tích gộp của Catacu và cộng sự, không thấy có mối liên quan giữa các biến thể *SPINK1* và sự phát triển của ung thư tụy (OR 1,52, 95% CI 0,67 - 3,45).¹¹ Tuy nhiên, trong một nghiên

cứu bệnh chứng của Muller và cộng sự, nguy cơ ung thư ở những bệnh nhân có đột biến gen *SPINK1* cao hơn 12 lần so với nhóm chứng, bất thường ống dẫn và vôi hóa tuyến tụy gặp ở hơn 70% bệnh nhân. Những kết quả này ủng hộ quan điểm cho rằng tình trạng viêm nhiễm kéo dài liên quan đến quá sản và biến đổi của biểu mô ống tụy, nhưng không phải do đột biến, làm tăng nguy cơ mắc ung thư tụy ở bệnh nhân mang đột biến gen *SPINK1*.¹² Vì vậy, nên tầm soát ung thư tụy ở tất cả bệnh nhân mang đột biến gen.

Viêm tụy cấp và viêm tụy cấp tái diễn có nguy cơ tiến triển thành viêm tụy mạn theo thời gian dưới tác động của các yếu tố nguy cơ. Dựa trên các khuyến cáo của các nhóm nghiên cứu về bệnh tụy Quốc tế ở trẻ em 2017, Hội gan mật - Tiêu hóa - Dinh dưỡng nhi khoa Bắc Mỹ 2011 (NASPGHAN) nguyên tắc điều trị gồm kiểm soát đau, dinh dưỡng hợp lý để duy trì chức năng các cơ quan và tăng trưởng, tránh các yếu tố nguy cơ (thuốc lá, ngộ độc, rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng, tắc nghẽn...), theo dõi định kỳ phát hiện các biến chứng của bệnh cũng như biến chứng tâm lý xã hội.^{1,13} Theo dõi định kỳ hàng năm về tình trạng dinh dưỡng (cân nặng, chiều cao, BMI, dậy thì...), đánh giá các vấn đề tâm thần, khó khăn trong học tập, xét nghiệm các vitamin tan trong dầu (định lượng vitamin A, E, 25OHD, PT, APTT), sàng lọc suy tụy ngoại tiết (elastase phân), thăm dò chức năng tụy nội tiết (đường máu, HbA1C).^{1,13} Tụy đôi là yếu tố nguy cơ độc lập với đột biến gen, cần xét nghiệm định kỳ GGT để đánh giá tắc nghẽn đường mật, cân nhắc điều trị nội soi mật tụy ngược dòng khi có bằng chứng tắc nghẽn.¹⁴

IV. KẾT LUẬN

Xét nghiệm phân tích gen đóng một vai trò quan trọng trong tiếp cận chẩn đoán và điều trị viêm tụy cấp tái diễn, viêm tụy mạn. Xác định được nguyên nhân gây viêm tụy cấp tái diễn ở

bệnh nhân này mở ra một đường hướng mới giúp các nhà lâm sàng xây dựng quy trình chẩn đoán và điều trị viêm tụy cấp tái diễn và viêm tụy mạn hiệu quả hơn trong tương lai.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến bệnh nhân và cha mẹ trẻ, khoa Tiêu hóa - Bệnh viện Nhi Trung Ương đã hợp tác, giúp đỡ, tạo điều kiện để chúng tôi thực hiện báo cáo ca bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 95 - 103. doi:10.1097/MPG.0000000000001446.
2. Alexander Park, Sahibzada Usman Latif Ahsan U. Shah et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12 - year single - center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Sep; 49(3): 316–322
3. Sánchez - Ramírez CA, Larrosa - Haro A, Flores - Martínez S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):534 - 537. doi:10.1111/j.1651 - 2227.2007.00225.x.
4. Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. North American Pancreatitis Study Group. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):266 - 273; quiz e27. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.015.
5. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. PEDIATRIC ACUTE RECURRENT AND CHRONIC PANCREATITIS: LESSONS FROM INSPPIRE. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):562 - 569. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4955
6. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Group on B of the I. Definitions of Pediatric Pancreatitis

and Survey of Present Clinical Practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261 - 265. doi:10.1097/MPG.0b013e31824f1516.

7. Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(2):325 - 333, ix. doi:10.1016/j.gtc.2007.03.007.

8. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(3):615 - 623. doi:10.1053/gast.2000.18017.

9. Zou W - B, Boulling A, Masson E, et al. Clarifying the clinical relevance of SPINK1 intronic variants in chronic pancreatitis. *Gut.* 2016;65(5):884 - 886. doi:10.1136/gutjnl - 2015 - 311168.

10. Tang X - Y, Zou W - B, Yu F - F, et al. Meta - analysis of the impact of the SPINK1 c.194 + 2T > C variant in chronic pancreatitis. *Digestive and Liver Disease.* 2020;52(2):143 - 148. doi:10.1016/j.dld.2019.07.004.

11. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al. Pancreatitis - Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta - analysis. *Pancreas.* 2018;47(9):1078 - 1086. doi:10.1097/MPA.0000000000001145.

12. Muller N, Sarantitis I, Rouanet M, et al. Natural history of SPINK1 germline mutation related - pancreatitis. *EBioMedicine.* 2019;48:581 - 591. doi:10.1016/j.ebiom.2019.09.032.

13. Clinical manifestations and diagnosis of chronic and acute recurrent pancreatitis in children - UpToDate. Accessed August 6, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-and-acute-recurrent-pancreatitis-in-children>.

14. Lin TK, Abu - El - Haija M, Nathan JD, et al. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):e232 - e238. doi:10.1097/MCG.0000000000001063.

Summary

A CASE REPORT OF CHILDHOOD ACUTE RECURRENT PANCREATITIS ASSOCIATED WITH *SPINK1* GENE MUTATION

Acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis in children are poorly understood. Alcohol and smoking have long been recognized as major risk factors for acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis in adults, while in children genetic mutations and anatomical abnormalities of the pancreatic ducts play an important role. The Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1 (*SPINK1*) gene has been known to be strongly associated with chronic pancreatitis in children. This gene can be mutated, resulting in decreased or inactivated serine protease inhibitor Kazal type 1, which activates trypsinogen leading to autodigestion of pancreatic tissue and pancreatitis. Several genetic polymorphisms of this gene expressed multiple episodes of recurrent acute pancreatitis or chronic pancreatitis. We presented a 7-year-old patient admitted to the hospital with abdominal pain, a history of 9 episodes of acute pancreatitis since 4 years old, and diagnosed with 10th episode of acute recurrent pancreatitis. *SPINK1* mutation was detected by gene sequencing, which demonstrated the role of genes in the pathogenesis of acute recurrent pancreatitis. This is a new direction in the diagnostic approach to the causes of pancreatitis in children.

Keywords: children, acute recurrent pancreatitis, chronic pancreatitis, mutation, *SPINK1*.