

PANCREATITA ACUTĂ – FORMA SEVERĂ

Ioana Grigoraș

Clinica A.T.I. Spitalul “Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

ACUTE PANCREATITIS - THE SEVERE FORM (Abstract): Acute pancreatitis is an acute inflammatory disease. Frequently it is a challenging condition for the surgeon and for the intensive care physician, taking into account that etiology is sometimes obscure, the pathophysiology is complex and incompletely understood, the timing of surgical treatment is still under debate and the general treatment is mostly supportive. The incidence is about 30 – 50 / 100.000 / year. In 80% of cases the disease is associated with interstitial edema, mild infiltration with inflammatory cells and intra- or peripancreatic fat necrosis. Evolution is benign and self-limited with proper treatment. The severe form occurs less frequent (15 - 20%), results in long lasting hospitalization and is associated with high mortality (30 - 40%), due to infected necrosis and multiple organ failure. Alcoholism and biliary disease account for 80% of cases. Rare etiologies of disease include metabolic factors (hypercalcemia, hyperlipoproteinemia, drug ingestion), obstructive factors (abdominal tumors, trauma, endoscopic retrograde cholecistopancreatography, and s.o.), infections (viral, parasitic) and hemodynamic factors. Postoperative pancreatitis is a complication after major abdominal surgery (abdominal aorta aneurism repair, extensive upper abdominal surgery, hepatic or cardiac transplant, so.). The common pathophysiological mechanism is pancreatic hypoperfusion. Acute pancreatitis is not a stable disease, being characterized by time-dependent stages with specific morphologic and clinical patterns. The terminology used to designate these stages is stated in the Ulm classification. Since the consensus Conference in Atlanta (1992) the severe form of acute pancreatitis is defined by the presence of organ dysfunction/failure or by the presence of local complications. The initiating event is the premature zymogene activation and the impairment of the exocytosis process with local consequences (ongoing tissue necrosis) and general consequences (systemic inflammatory response). The inflammatory response is locally perpetuated by hypovolemia and pancreatic and intestinal hypoperfusion. The systemic inflammatory response is present in severe acute pancreatitis and along with tissue hypoperfusion promotes the development of multiple organ dysfunction/failure syndrome. The infection of the necrotic tissue occurs usually in the third week of evolution and is caused by enteric bacteria. The intestine plays a major role in the pathophysiology of acute pancreatitis. Diagnosis includes positive diagnosis, assessment of etiology and assessment of severity. Severity scoring systems, biological markers and imaging techniques are used to assess severity. The most used severity scoring systems are Ranson score, Imre score and Apache II score. **TREATMENT:** should be early instituted, aggressive, nonspecific, supportive and adapted to severity. Due to improvement in intensive care of severe forms, mortality decreased and the survival of fatal cases also increased (usual more than 3 weeks).

CONCLUSIONS: In 80% of cases acute pancreatitis has a benign, self-limited evolution with favorable results of medical treatment. In 20% of cases systemic and/or local complication ensue – severe pancreatitis. Early recognition of severe forms is the cornerstone of therapeutic success. The patient should be admitted to Intensive Care Unit for clinical, laboratory and imaging monitoring and treatment. Early and aggressive correction of hypovolemia and hemodynamic optimization are crucial for initial survival. Infection prevention and control are crucial for later survival. Supportive therapy is essential for prevention/treatment of multiple organ dysfunction/failure syndrome. The surgical treatment should be performed in well defined circumstances with proper timing. Despite research mortality is still high (30-40%) and increases to 80% in case of infected necrosis.

KEYWORDS: SEVERE PANCREATITIS, APACHE II SCORE, RANSON SCORE, SURGICAL TREATMENT IN PANCREATITIS

Correspondence: Ioana Grigoraș, Clinica A.T.I. Spitalul “Sf. Spiridon” Iași, B-dul Independentei, 1, Iasi 700111

INTRODUCERE

Pancreatita acută este o entitate patologică, ce pune numeroase probleme de diagnostic și tratament. În forma ei severă reprezintă o adevărată provocare pentru medicul de terapie intensivă, căci cauzele sunt multiple și uneori obscure, fiziopatologia complexă și incomplet descifrată, diagnosticul dificil, alegerea momentului optim al tratamentului chirurgical controversată, iar tratamentul este cel mai frecvent nespecific, de suport al diverselor sisteme și organe.

Pancreatita acută are o incidență de 30 - 50 cazuri/100.000 locuitori/an, incluzând toate formele [2]. 80% din cazuri au o evoluție benignă, autolimitată. Din toate cazurile 15 - 20% evoluează sever către forma necrotico-hemoragică [1-3], generând o mortalitate de 30 - 40% [3]. Pacienții cu forme severe de pancreatită acută au spitalizări îndelungate (săptămâni sau luni) în Terapie Intensivă și decesul este prin necroză pancreatică infectată și insuficiențe pluriviscerale.

ETIOLOGIE

Pancreatita acută are numeroase cauze, cele mai frecvente fiind ingestia de alcool și litiaza biliară, responsabile pentru aproximativ 80% din cazuri (tabelul I).

Tabelul I: Factori etiologici ai pancreatitei acute

factori metabolici	ingestia de alcool hipercalcemia droguri (diuretice tiazidice, furosemid, acid etacrinic, tetraciclina, azatioprina, estrogenii, acid valproic etc.); Hiperlipidemia
factori mecanici obstructivi	litiaza biliară obstrucția ansei aferente obstrucția duodenală tumori periampulare ulcer duodenal pancreas divisum traumatismul pancreatic (contuzia abdominală, plăgi abdominale penetrante, pancreatita postoperatorie, după colangiografia retrogradă endoscopică)
factori infecțioși	parotidita epidemică infecția cu virus Coxackie infecția cu Micoplasma ascaridioza și alte parazitoze
factori idiopatici	Familial
hipoperfuzia pancreatică	factori vasculari periarterita nodoasă și alte colagenoze factori embolici stări de debit cardiac scăzut

Indiferent de factorul cauzal, procesul fiziopatologic ce caracterizează pancreatita acută este comun tuturor formelor: activarea și eliberarea enzimelor pancreatice cu răsunet local (distrucție tisulară evolutivă) și răsunet general (răspuns inflamator sistemic).

O entitate patologică tot mai frecvent întâlnită în serviciile de Terapie Intensivă este pancreatita acută ce survine ca o complicație postoperatorie sau complicație a unei boli preexistente grave. Cauzele pancreatitei acute – complicație sunt: intervenții chirurgicale abdominale majore, tratamentul chirurgical al anevrismului de aortă abdominală, transplantul renal, transplantul cardiac, transplantul hepatic, diverse forme de șoc. În toate aceste situații, numitorul comun patogenetic este hipoperfuzia pancreatică.

Recunoașterea hipoperfuziei pancreatice ca mecanism patogenetic este importantă nu numai pentru pancreatita acută postoperatorie, ci în toate formele de pancreatită acută. Hipoperfuzia pancreatică joacă un rol important în conversia formelor ușoare, autolimitate de pancreatită acută către formele severe, necrotico-hemoragice. Recunoașterea acestui element patogenetic are un impact clinic major, direcționând terapia inițială către o viguroasă corecție a perfuziei tisulare.

FORME CLINICE

Evoluția naturală a pancreatitei acute include mai multe forme clinice, fiecare cu trăsături specifice (clinice, fiziopatologice, radiologice, biochimice și bacteriologice) necesitând tratament adaptat. Formele clinice de pancreatită acută și incidența lor sunt redate în tabelul II (clasificarea Ulm, 1995).

Tabelul II: Clasificarea formelor clinice de pancreatită acută (clasificarea Ulm)

pancreatita interstițială edematoasă	71%
pancreatita necrotică	21%
<i>necroză sterilă</i>	68%
<i>necroză infectată</i>	32%
abcesul pancreatic	3%
pseudochistul de pancreas	6%

Pancreatita edematoasă se caracterizează prin edem interstițial și necroză a grăsimii intra- și peripancreatice. În majoritatea cazurilor este autolimitată și are o evoluție benignă cu tratament conservator. Pancreatita necrotică se caracterizează prin zone focale sau difuze de țesut pancreatic devitalizat și necroză extensivă a țesutului gras retroperitoneal. Hemoragia este prezentă în grade variate. Infecția necrozei apare în 30 - 70% din cazurile de pancreatită necrotică. Abcesul pancreatic apare ca o colecție purulentă a lojei pancreatice, adesea cu fuzee. Elementul definitor este izolarea de germeni din lichidul abcesului. Caracteristic abcesului este prezența de puroi lichid ce poate fi drenat, spre deosebire de necroza infectată în care nu a apărut încă lichefierea țesuturilor.

Pseudochistul de pancreas, localizat în sau în jurul pancreasului are perete inflamator care îl individualizează față de țesuturile din jur. De obicei, pseudochistul este o complicație tardivă a pancreatitei necrotice cu necroză sterilă.

Din 1992 există un consens în ceea ce privește definirea formelor grave de pancreatită acută (tabelul III). Pancreatita acută severă este definită de prezența insuficienței unui/mai multor organe/sisteme și/sau de prezența complicațiilor locale: necroza sterilă, necroza infectată, abcesul pancreatic sau pseudochistul de pancreas.

Tabelul III: Pancreatita acută – forma severă (conferința de consens Atlanta 1992)

Insuficiența unui/mai multor organe și sisteme	
Complicații locale	necroza sterilă necroza infectată abcesul pancreatic pseudochistul de pancreas

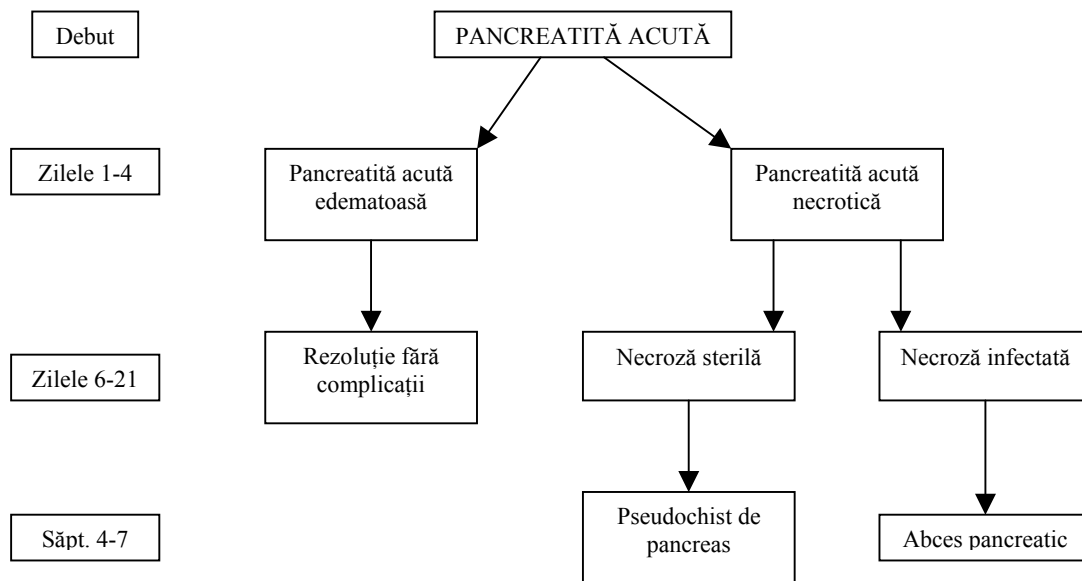


Fig. 1: Evoluția temporală a pancreatitei acute (Berger, 1997)

EVOLUȚIA TEMPORALĂ A PANCREATITEI ACUTE

Contrar opiniei clasice în care unele cazuri de pancreatită acută edematoasă evoluează ulterior spre necroză, astăzi se consideră pancreatita acută edematoasă și pancreatita necrotică ca două entități mutual exclusive. Folosirea precoce a CT a demonstrat prezența necrozei pancreatice în primele 3 zile de la debut.

În săptămâna 2 - 3, pancreatita acută edematoasă evoluează spre rezoluție, în timp ce pancreatita necrotică evoluează ca necroză sterilă sau infectată. Necroza sterilă poate evolua spre

rezoluție sau formare de pseudochist de pancreas. Necroza infectată poate evolua spre constituirea abcesului pancreatic. Infecția apare cel mai frecvent cu germeni enterali *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus sp.* și este responsabilă pentru 80% din decese (fig. 1).

FIZIOPATOLOGIE

Pancreatita acută este inițiată de activarea prematură a zimogenului în interiorul acinilor [1]. Colecistokinina, factor inițiator al pancreatitei acute produce o modificare a citoscheletului celulei pancreatice cu blocarea exocitozei. Astfel rezultă o fuziune între granulele de zimogen cu grade diferite de maturitate și/sau lizozomi [1]. Aceasta duce la activarea tripsinogenului la tripsină și la activarea altor proteaze. Proteazele activate realizează peroxidarea lipidelor membranare, creând un stress oxidativ celular propice pentru activarea citosolică a factorului nuclear kB (NF-kB). Genele, a căror expresie e promovată de NF-kB, codifică proteine implicate în fiziopatologia sindromului de răspuns inflamator sistemic: citokine (IL-1, IL-6, IL-8), molecule de adeziune (ICAM-1), sintetaza oxidului nitric ș.a. [10].

Macrofagele activate, leucocitele activate și celulele endoteliale activate participă la eliberarea mediatorilor (citokine, factor activator plachetar, leucotriene, oxid nitric, radicali liberi de oxigen etc.) cu activarea în rețea a altor sisteme (complement, coagulare, sistem kininic) și marginalizarea și migrarea intratisulară a leucocitelor. Activarea sistemică a inflamației caracterizează formele acute severe de pancreatită acută și creează premisele sindromului de disfuncție pluriviscerală. Infecția apare de obicei, după a 2-a săptămână de evoluție [2] și este guvernată de bacterii de origine enterică (tabelul IV).

În fazele precoce ale pancreatitei acute există hipovolemie generată de tulburările de permeabilitate endotelială cu pierdere de lichid transcapilar și de șuntul arterio-venos la nivel intestinal. Ischemia intestinală urmată de reperfuzie generează radicali liberi de oxigen, ce joacă un rol fiziopatologic central exacerbând leziunile tisulare și disfuncția organelor.

Funcția imună este grav alterată. În timp ce capacitatea generală de apărare este scăzută, fagocitele locale intestinale și țesutul limfoid asociat intestinului sunt hiperactivate, cu eliberare excesivă de citokine și alți mediatori, contribuind la cascada SIRS.

Tabelul IV: Evoluția pancreatitei acute severe

<i>Faza evolutivă</i>	<i>Caracteristici clinice</i>	<i>Caracteristici fiziopatologice</i>
Inițial (zilele 4 – 10)	Hipovolemie Disfuncție/insuficiență pulmonară, renală, digestivă Șoc circulator	Mediatori proinflamatori în lichidele peripancreatice și în circulația sistemică
Tardiv (peste 2 săptămâni)	Complicații septice locale și generale	Translocație bacteriană în țesut necrotic

Motilitatea intestinală este scăzută (ileusul paralic din pancreatită), permițând înmulțirea bacteriilor enterice cu perturbări ale ecosistemului intestinal. Activarea lipazelor și proteazelor bacteriene duce la modificări morfologice ale bacteriilor. Aceste modificări, în paralel cu modificări ale receptorilor de suprafață ai celulelor intestinale cresc aderența bacteriilor la mucoasă și favorizează colonizarea intestinală intensă.

Toate aceste fenomene generează disfuncția barierei intestinale, crescând permeabilitatea intestinală și permițând translocația bacteriană. Astfel bacterii enterice și alți produși bacterieni trec barierea intestinală către ganglionii limfatici mezenterici și circulația sistemică.

Disfuncția barierei intestinale coexistă cu disfuncția endotelială intestinală. Endoteliul vascular la nivel intestinal suferă tulburări de permeabilitate cu exudare plasmatică și edem tisular. Activarea celulelor endoteliale duce la sinteza și eliberarea de citokine, leucotriene și radicali liberi de oxigen. Crește expresia moleculelor de adeziune, ceea ce determină marginalizarea și aderența leucocitelor la endoteliu și apoi, migrarea lor tisulară (fig. 2).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pancreatitei acute cuprinde mai multe etape: diagnosticul pozitiv, diagnosticul etiologic și diagnosticul de severitate.

DIAGNOSTIC POZITIV

Se bazează pe elemente clinice, de laborator și radiologice. Semnele clinice cele mai constante, dar și nespecifice sunt: dureri abdominale, grețuri, vărsături, febră, tulburări ale statusului mental, distensia abdominală, sensibilitate și împăstare epigastrică, tranzit intestinal încetinit/oprit, icter, semne de hipovolemie.

Testele de laborator și investigațiile imagistice cu valoare diagnostică și de pronostic în pancreatita acută sunt:

1. *amilazemia*: introdusă de Elman în 1929, are și azi utilitate clinică. Are valoare diagnostică atunci când este crescută de 3 ori normalul. Peste această valoare, amilazemia, comparativ cu alți markeri biologici, oferă avantajul unui compromis între sensibilitate și specificitate. Limitele dozării amilazemiei ca test diagnostic de pancreatită acută sunt: nivelurile sanguine modeste în cazul pancreatitei alcoolice, concentrații ridicate doar în primele ore de la debut; la bolnavul cu internare tardivă, utilitatea testului este foarte scăzută. S-a demonstrat că 100% din pacienții cu pancreatita acută au niveluri crescute ale amilazei serice în primele 24 ore de la debut, dar doar 50% din pacienți în ziua a 3-a de evoluție și mai puțin de 10% din pacienți în ziua a 5-a de evoluție a bolii [1]. De asemenea, amilazemia poate fi crescută și în alte afecțiuni abdominale severe (ulcerul perforat, patologie biliară, ocluzia intestinală și infarctul entero-mezențeric).
2. *amilazuria* reflectă filtrarea glomerulară a amilazei serice crescute combinat cu scăderea reabsorbției tubulare în pancreatită.
3. *lipaza serică*: este crescută constant și valorile rămân crescute pentru mai multe zile; deci, este un test util în diagnosticul pancreatitei cu internare tardivă.
4. *Explorările imagistice* (radiografia abdominală pe gol, ecografia abdominală, computer tomografia) fac parte obligatoriu din algoritmul de diagnostic al pancreatitei acute.

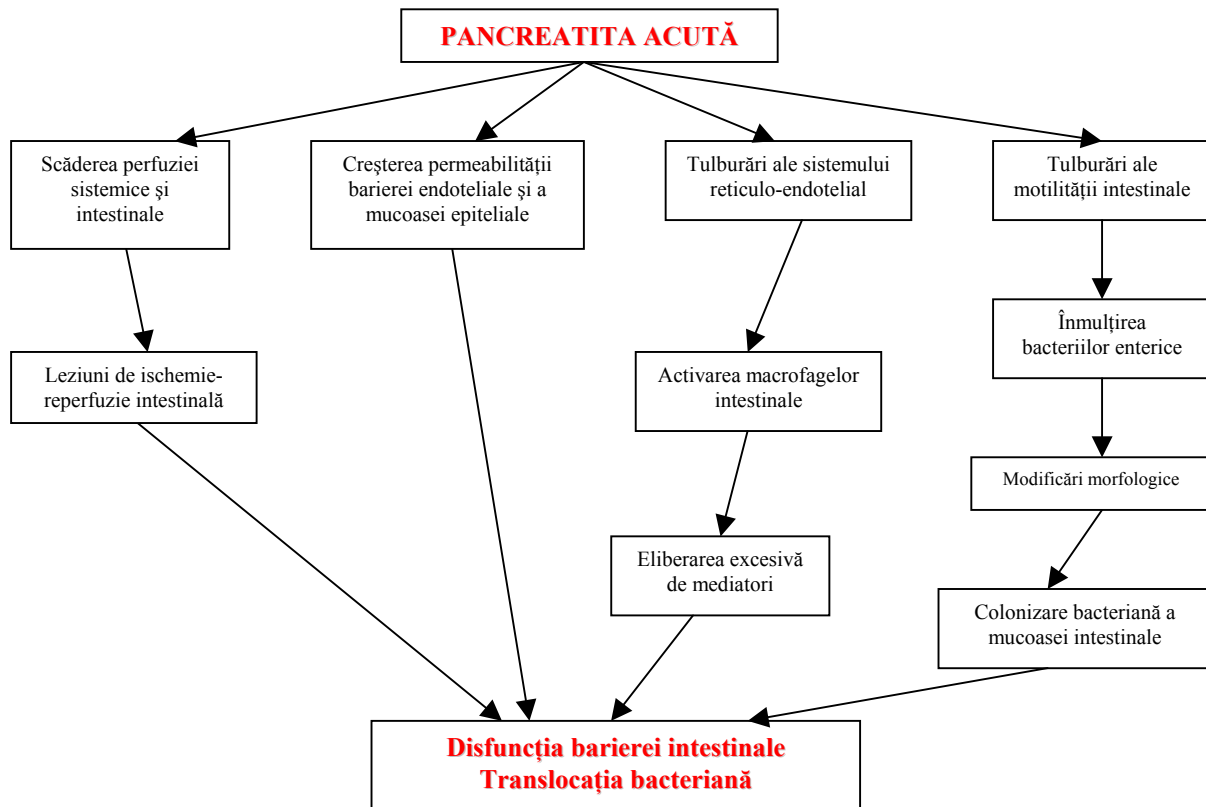


Fig. 2: Mecanisme fiziopatologice în pancreatita acută (Andersson 2000)

Uneori, tabloul clinic și paraclinic atipic, cu diagnostic incert obligă la intervenție chirurgicală precoce. În aceste cazuri operația (lavajul peritoneal, celioscopia, laparotomia) nu are intenții curative, ci diagnostice.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

80% din pancreatitele acute au etiologie biliară sau alcoolică, restul cauzelor fiind rare.

Diagnosticul etiologic al pancreatitelor de origine biliară are o importanță particulară, pentru că impune o atitudine terapeutică (tratamentul cauzei), care instituit precoce poate ameliora semnificativ evoluția ulterioară a bolii. În restul cauzelor tratamentul bolii nu diferă funcție de etiologie. Se consideră că elementul diagnostic cel mai important în pancreatita biliară este ecografia abdominală. S-a observat o acuratețe mai mică a ecografiei în detectarea originii biliare comparativ cu determinări biochimice grupate de Blamey et al. într-un scor de risc (tabel V). Cea mai bună soluție pentru diagnosticul etiologic este combinația dintre ecografie și explorări de laborator, combinație ce oferă o acuratețe de 93%.

Tabelul V: Scor de risc în pancreatita biliară (Blamey)

Vârsta peste 50 ani	
Sex feminin	
Scor biochimic	Fosfataza alcalină > 300 UI TGP > 100 UI Amilazemie > 4000 UI/L
Ecografia abdominală	

DIAGNOSTIC DE SEVERITATE:

Strategii noi de tratament în pancreatita acută formă severă dau bune rezultate cu condiția introducerii lor precoce: internarea bolnavului în Terapie Intensivă, instituirea precoce a antibioprolaxiei și a nutriției enterale, tratamentul precoce cu lexipafant (antagonist al factorului de activare plachetară). De aceea, identificarea precoce a gradului de severitate este un factor cheie în abordul pancreatitelor acute. Aprecierea severității pancreatitei se face standardizat cu ajutorul scorurilor de severitate, a markerilor biologici și a explorărilor imagistice.

Scoruri de severitate:

Scorul Ranson, introdus în 1974, este și astăzi cel mai răspândit, cu toate că prezintă dezavantajul prea multor parametri și a întârzierii cu 48 ore de la internare pentru calculare (tabelul VI). Scorul Imrie încearcă să depășească aceste inconveniente (tabelul VII).

Tabelul VI: Scorul Ranson

La internare	Vârsta > 65 ani Leucocitoză > 16.000/mm ³ TGP > 250 UI Glicemie > 10 mmoli/L
La 48 ore	Scăderea Ht peste 10% Creșterea ureei sanguine > 0,9 mmoli/L Ca seric < 2 mmoli/L PaO ₂ < 60 mmHg Deficit de baze > 4 mmoli/L Sechestrare lichidiană > 6L

Tabelul VII: Scorul Imrie

Vârsta > 55 ani Albuminemia < 32 g/L Leucocitoză > 15.000/mm ³ LDH > 600 UI Glicemie > 10 mmoli/L Ca seric < 2 mmoli/L PaO ₂ < 60 mmHg Uree sanguină > 16 mmoli/L
--

Atât scorul Ranson cât și scorul Imre au o excelentă valoare în aprecierea severității la valori extreme: sub 2 – evoluție benignă, peste 6 – evoluție severă. Între aceste valori, când aprecierea severității este dificilă valoarea predictivă a acestor scoruri este doar de 40 - 50%. S-a mai folosit în cuantificarea severității pancreatitei acute scorul APACHE II, scor de apreciere a severității bolnavilor internați în Terapie Intensivă (fig. 3). Scorul APACHE II are o mai bună sensibilitate decât scorul Ranson, dar utilizează prea multe variabile pentru a fi aplicate de rutină la toate cazurile de pancreatită acută (80% din cazuri au evoluție benignă și părăsesc spitalul în 5 - 10 zile).

APACHE II™ ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION											
Score B: Age points				Score C: Chronic health points							
Age (years)	Points			History				Points for surgery patients elective emergency/trauma			
≤44	0			Liver biopsy-proven cirrhosis and documented portal hypertension or prior episodes of hepatic failure				2 5			
45-54	2			Cardiovascular NYHA Class IV				2 5			
55-64	3			Respiratory eg severe COPD, hypercapnia, home O ₂ , pulmonary hypertension				2 5			
65-74	5			Renal chronic dialysis				2 5			
≥75	6			Immunocompromised				2 5			
SCORE B				Subtotals				SCORE C			
APS scoring system											
HIGH ABNORMAL RANGE				LOW ABNORMAL RANGE				Score A: Acute Physiology Score (APS) 12 Physiological Variables			
+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	Temperature - rectal (°C)		
≥41	39-40.9	38.5-38.9	3.6-38.4	36-39.9	32-33.9	30-31.9	<29.0	Mean arterial pressure (mmHg)			
≥160	130-159	110-129	70-109	50-69	≤49			Heart rate - ventricular response			
≥180	140-179	110-139	70-109	55-69	40-54			Respiratory rate - non-ventilated or ventilated			
≥50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9			Oxygen: A: aO ₂ or PaO ₂ (mmHg)			
[a]	≥500 350-499 200-349		<200	[b]	PO ₂ >70 PO ₂ 61-70 PO ₂ 55-60 PO ₂ >55		[a] FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂ [b] FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂				
≥7.7	7.6-7.69	7.5-7.59	7.33-7.49	7.25-7.32	7.15-7.24		≤7.15				
≥52	41-51.9	32-40.9	23-31.9	18-21.9	15-17.9			Arterial pH Serum HCO ₃ - only if no ABGs			
≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119			Serum sodium (mmol/L)		
≥7	6-6.9	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5				
≥350	200-349	150-199	60-149	<60	≤60			Serum potassium (mmol/L)			
≥60	50-59.9	45-49.9	30-45.9	20-29.9	≤20			Serum creatinine (μmol/L)			
				3-14.9				Haematocrit (%)			
								White Blood cell count (x 1000/mm ³)			
GCS scoring system						Glasgow Coma Score (GCS)					
Eye opening		Points		Best verbal response		Points		Best motor response		Points	
Spontaneous		4		Oriented		5		Obeys commands		6	
To speech		3		Confused conversation		4		Localises		5	
To pain		2		Inappropriate words		3		Withdraws		4	
None		1		Incomprehensible sounds		2		Abnormal flexion		3	
				None		1		Extends		2	
								None		1	
						15 minus GCS total score*					

Tabel VIII Scorul APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation)

Markeri biologici:

Au fost utilizați diverși markeri biologici pentru identificarea formelor severe de pancreatită acută: nivelul urinar al peptidelor de activare a tripsinogenului, dozarea în ser și urină a peptidelor de activare a carboxipeptidazei B, α1-antitripsina, diverși mediatori ca TNF α, IL-6, IL-8, elastaza leucocitară, proteina C reactivă și procalcitonina. Caracteristicile unui marker biologic ideal ar fi foarte buna sensibilitate și specificitate în detectarea formelor severe, utilizabil în fazele precoce ale bolii, simplitate în determinare și costuri acceptabile, pentru a putea fi folosit de rutină. Din păcate, majoritatea markerilor biologici amintiți mai sus nu îndeplinesc aceste caracteristici.

Din acest punct de vedere doi markeri biologici și-au demonstrat utilitatea: proteina C reactivă și procalcitonina. proteina C reactivă este sintetizată de hepatocit sub dependență strictă și exclusivă de IL-6. Deci, există un paralelism între nivelul circulant al IL-6 și al proteinei C reactive. Inconvenientul proteinei C reactive este sinteza ei tardivă, după 48 ore de evoluție a pancreatitei acute. Proteina C reactivă s-a impus în ultimii ani ca marker de severitate al pancreatitei acute datorită accesibilității dozării în practica curentă și datorită bunei corelații cu nivelul seric al IL-6 și elastazei leucocitare. La valori de peste 70mg/l este la fel de performantă ca scorul Ranson în detectarea formelor severe. Nivele de peste 100mg/l în prima săptămână de evoluție prezic prezența necrozei pancreatice la fel de bine ca și tomografometria. Procalcitonina este un aminoacid

precursor al calcitoninei. El se formează din pre-procalcitonina (141 aminoacizi) prin clivaj. Are greutatea moleculară 13kDa și conține 116 aminoacizi. Are un timp de înjumătățire de 24 - 30 ore.

În 1993 au fost raportate nivele crescute ale procalcitoninei la bolnavii cu infecție. De atunci, procalcitonina a făcut obiectul unor studii clinice extensive și s-a constatat că are niveluri crescute în foarte multe circumstanțe: traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, pancreatite, pneumonie bacteriană, meningite, sepsis, endotoxemie ș.a.

În pancreatita acută permite depistarea formelor severe cu o sensibilitate de 52% (studiul Helsinki, publicat în 2001) și diferențierea între necroza sterilă și cea infectată. Combinația cu proteina C reactivă are cea mai bună sensibilitate.

Explorările imagistice:

Fac parte integrantă din algoritmul de diagnostic și urmărire a evoluției pancreatitei acute. Radiografia abdominală pe gol, radiografia toracică, ecografia abdominală și mai ales, computertomografia cu substanță de contrast sunt indispensabile diagnosticului pozitiv, diagnosticului etiologic, diagnosticului de severitate și urmăririi evoluției procesului patologic.

TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE - FORMA SEVERĂ

Tratamentul pancreatitei acute formă severă este precoce și agresiv, ades nespecific, de suport, adaptat formei de severitate. Am văzut că pancreatita acută forma severă generează încă o mare mortalitate. Dacă în anii '80 majoritatea bolnavilor cu pancreatită acută gravă mureau în prima săptămână de evoluție a bolii, datorită progreselor tratamentului în Terapie Intensivă s-a obținut o creștere a supraviețuirii pacienților cu sfârșit fatal și o scădere totală a mortalității.

Astăzi 85% din decese sunt după săptămâna a 3-a de evoluție a bolii. De aceea, după identificarea formei severe de pancreatită acută bolnavul trebuie internat în Terapie Intensivă pentru tratament și monitorizare complexă.

Monitorizarea standard a bolnavului cu pancreatită acută cuprinde date clinice (puls, TA, ECG, diureza, PVC), date de laborator (Hb, Ht, leucocite, uree, creatinină, glicemie, ionograma sanguină și urinară, Ca, Mg, pH) și explorări imagistice (ecografia abdominală, radiografia toracică și computertomografia). Adaptat formei de severitate se pot utiliza monitorizarea presiunilor în artera pulmonară și a datelor derivate cu ajutorul sondei Swan-Ganz, monitorizarea pH-ului mucoasei gastrice prin tonometrie gastrică sau alte explorări (monitorizarea coagulării, a funcției hepatice etc.).

Obiectivele tratamentului în Terapie Intensivă sunt prevenirea sau tratarea sindromului de răspuns inflamator sistemic și a disfuncțiilor organice; abord specific pentru ameliorarea cursului evolutiv al bolii și tratamentul complicațiilor.

Tratamentul nespecific al pancreatitei acute în fazele precoce trebuie să cuprindă o latură ades neglijată: tratamentul durerii. Analgezia se poate realiza prin administrarea intravenoasă de antiinflamatorii nesteroidiene potente sau opioide sau ca analgezie peridurală, toate preferabil ca analgezie controlată de pacient.

Tratamentul pancreatitei acute formă severă cuprinde: tratamentul etiologic, unde este posibil, tratament de suport al funcțiilor și echilibrelor homeostatice ale organismului, suport nutrițional, controlul secreției enzimelor pancreatice, tratament patogenic (antiproteaze, antimediatori), antibioprolaxia precoce pentru prevenirea infectării necrozei și mai târziu antibioterapia curativă și tratamentul complicațiilor locale ale bolii- tratament chirurgical.

Tratamentul etiologic:

Este posibil și indispensabil în pancreatita de origine biliară. El trebuie practicat cât mai precoce, în primele 72 de ore de evoluție. Tratamentul etiologic al pancreatitei biliare practicat în primele 24 ore de la internare a scăzut mortalitatea la ¼ comparativ cu cazurile neoperate. Mijloacele de tratament sunt sfincterotomia endoscopică efectuată în pancreatita biliară cu obstrucție a căii biliare principale și colecistectomia cu drenaj al căii biliare principale.

Tratamentul de suport:

Suportul hemodinamic – repleția volemică energetică și masivă este cea care a schimbat radical evoluția bolii în fazele precoce și a permis creșterea supraviețuirii. Hipovolemia este o

trăsătură constantă a pancreatitei acute datorită sechestrării de lichide în spațiul III (în loja pancreatică și în spațiile retroperitoneale, în cavitatea peritoneală și în tubul digestiv). Necesarul de lichide este între 3 - 10 litri în primele 24 ore de preferat, o combinație între soluții izotone și coloide. Scăderea hematocritului datorită repleției volemică este de așteptat, dar o scădere masivă sugerează hemoragie retroperitoneală și indică transfuzia de sânge și produși de sânge. Combinat cu repleția volemică, dar neprecedând acesteia, se face tratamentul inotrop și vasoactiv pentru menținerea unei perfuzii tisulare eficiente și pentru prevenirea sau corectarea disfuncțiilor pluriviscerale.

Corecția metabolică – corectarea acidozei metabolice prin corectarea perfuziei tisulare și menținerea echilibrului glicemic.

Supportul ventilator: bolnavul cu pancreatită acută are numeroase cauze de disfuncție sau insuficiență respiratorie; distensia abdominală și poziția înaltă a diafragmelor, atelectaziile bazale, pleurezia, terapia volemică agresivă care crește apa pulmonară și tulburările de permeabilitate a membranei alveolo-capilare datorate sindromului de răspuns inflamator sistemic cu sindrom de detresă respiratorie acută. De aceea, bolnavul cu pancreatită acută este întotdeauna candidat la oxigenoterapie și atunci când este necesar, la suport ventilator instituit precoce. Se preferă modalitățile de asistare ventilatorie, dar suportul ventilator care poate fi de lungă durată (săptămâni și chiar luni) trebuie adaptat dinamic evoluției pulmonare și generale a cazului.

Supportul renal: bolnavul cu pancreatită acută face frecvent insuficiență renală funcțională, datorită hipoperfuziei renale, dar și necroză tubulară acută, componentă renală a sindromului insuficiențelor pluriviscerale. Prevenirea și tratamentul acestora se realizează prin corectare volemică și hemodinamică și prin folosirea judicioasă a diureticelor (am observat printre factorii etiologici ai pancreatitei acute diureticele). Când este necesar se vor folosi mijloace de epurare extrarenală (hemofiltrarea, hemodializa).

Supportul nutrițional – face parte din terapia generală de suport a bolnavului critic. În cazul pancreatitei acute formă severă are o importanță aparte. Strategia terapeutică de introducere precoce a alimentației enterale (din ziua a 3 – 7-a de evoluție), în discordanță cu recomandarea clasică de punere în repaus a tubului digestiv pentru a evita stimularea secrețiilor pancreatice, și-a dovedit deja utilitatea. Avantajele nutriției enterale sunt în relație directă cu mecanismele fiziopatologie discutate anterior (disfuncția barierei intestinale, tulburările de perfuzie intestinală și translocația bacteriană). Nutriția enterală păstrează troficitatea mucoasei intestinale (enterocitul se hrănește predominant din lumen și mai puțin prin aport sanguin), crește perfuzia intestinală, previne translocația bacteriană, previne și atenuază răspunsul inflamator sistemic, este cea mai bună profilaxie a ulcerărilor de stress și prin administrarea unor nutrienți (arginina, glutamina, acizi grași 3omega ș.a.) realizează o modulare a funcției imunitare (așa numita imunonutriție).

Alimentația enterală se administrează precoce prin sonda nazo-jejunală introdusă obișnuit sau sub control endoscopic, de preferință cu dublu lumen (unul pentru golirea gastrică și altul pentru alimentație enterală) sau se administrează prin jejunostomie, realizată percutan sau chirurgical. Supportul nutrițional enteral se introduce progresiv, începând cu 10 – 20 ml/h cu testarea toleranței până la asigurarea integrală a aportului caloric și nutrițional. Nutriția parenterală își păstrează locul în suportul nutritional al pancreatitei acute, mai ales în fazele precoce când ileusul paralic și disfuncția digestivă fac imposibilă alimentația enterală. Datorită riscurilor și dezavantajelor pe care le presupune, mai ales a riscurilor septice, ea trebuie întreruptă cât mai precoce, imediat ce calea enterală este abordabilă.

Aportul nutrițional optim la bolnavul cu pancreatită acută înseamnă 25 – 35 kcal/kg/zi, aminoacizi 1,2 - 1,5 g/kg/zi, glucide în medie 4 – 6 g/kg/zi funcție de toleranță și lipide până la 2 g/kg/zi sub monitorizarea trigliceridemieii.

Soluțiile nutritive recomandate în alimentația enterală sunt diete elementare sau semielementare, bogate în trigliceride cu catenă medie.

Controlul secreției enzimelor pancreatice:

În încercarea de a scădea secreția pancreatică exogenă au fost folosite în tratamentul pancreatitei acute mai multe strategii sau droguri: aspirația nazo-gastrică și postul, medicația

anticolinergică, blocanții receptorilor H₂, somatostatinul, calcitonina, glucagonul. Aspirația nazo-gastrică este singura care și-a dovedit utilitatea, doar în primele zile de evoluție când pareza digestivă promovează o stază gastrică importantă. Sonda nazo-gastrică trebuie scoasă precoce odată cu reluarea tranzitului și începerea nutriției enterale și, atunci când este cazul, trebuie înlocuită cu sonda nazo-jejunală de alimentație.

Antiproteazele și tratamentul antimediatori:

Aprotinina a fost folosită mult timp de rutină în tratamentul pancreatitei acute formă severă, pentru efectul antiproteazic. Un studiu extensiv, multicentric din 1995 demonstrează că nu duce la scăderea mortalității.

O strategie terapeutică promițătoare, aflată în faza a doua de cercetare clinică este utilizarea lexipafantului. Acesta este un antagonist al factorului de activare plachetară. S-a demonstrat că, aplicat precoce, în tratamentul formelor severe (în primele 3 zile de la debut) scade răspunsul inflamator sistemic (scad nivelele sanguine ale markerilor inflamatori) și scade incidența insuficienței pluriviscerale precoce. Efectele asupra complicațiilor locale și asupra mortalității sunt în curs de evaluare.

Antibioprofilaxia și antibioterapia:

80% din decesele prin pancreatita acută se datorează complicațiilor septică. Tratamentul cu antibiotice în pancreatita acută a fost subiect de dezbatere, oscilând de-a lungul timpului între prevenția infecției necrozei pancreatice și a infecțiilor nosocomiale la bolnavul critic și teama de selectare a rezistenței bacteriene și de promovarea candidozelor sistemice. Astăzi locul antibioticelor în tratamentul pancreatitei acute este clar. Administrate profilactic, de la început în tratamentul complex al pancreatitei acute formă severă realizează o eficiență prevenție a infecției necrozei pancreatice, ameliorează cursul evolutiv al bolii și scade numărul de cazuri în care este necesară intervenția chirurgicală tardivă pentru necroza infectată.

În alegerea antibioticului trebuie ținut cont de mai mulți factori: difuzibilitatea în țesutul pancreatic (difuzibilitate variabilă în funcție de faza evolutivă), spectrul florei bacteriene posibil implicate, raport cost/eficiență favorabil și cât mai puține efecte secundare. Răspunzând optim la aceste deziderate, pe locul întâi al opțiunilor în antibioprofilaxie se situează imipenemul, cu o foarte bună difuzibilitate în țesutul pancreatic, spectru larg de acțiune antibacteriană, puține efecte secundare și raport cost/eficiență favorabil. În ciuda costului ridicat, profilaxia cu imipenem realizează o scădere a costurilor totale ale tratamentului scurtând și ameliorând net evoluția pacienților. Pe locul doi ca opțiune se găsesc chinolonele de generație nouă (ciprofloxacina și pefloxacina) și cefalosporinele.

Decontaminarea selectivă a tubului digestiv, metodă de profilaxie a translocăției bacteriene introdusă de mult timp în practică și-a dovedit utilitatea la bolnavii cu pancreatită acută.

Tratamentul complicațiilor locale:

Intervenția chirurgicală de urgență în pancreatita acută are doar două justificări: imediat după internare la cazurile atipice, pentru a exclude o afecțiune în care intervenția chirurgicală este salvatoare sau în cazul hemoragiei retroperitoneale amenințătoare a vieții, pentru hemostază și meșaj. În rest, se evită intervenția chirurgicală atât timp cât necroza este sterilă, pentru că infecția postoperatorie apare la 25% din cazuri, iar mortalitatea crește la 80%.

De aceea, indicațiile tratamentului chirurgical în pancreatita acută formă severă sunt: pancreatita biliară (când nu este indicată sau nu se poate face sfincterotomia retrogradă endoscopică, care e de preferat), pancreatita cu necroză sterilă și insuficiențe pluriviscerale ce nu răspund la tratamentul instituit precoce și agresiv și infecția pancreatică cu sepsis.

Alegerea momentului operator este, iarăși, subiect de dezbatere. Intervenția chirurgicală precoce (în primele 3 săptămâni de evoluție) trebuie evitată cu excepțiile specificate mai înainte. Datorită lipsei de demarcație a țesutului necrotic, intervenția în faza de flegmon al lojei pancreatice riscă să aibă o eficiență redusă, se însoțește de pierderi volumice mari și hemoragii greu de stăpânit și presupune riscul infecției postoperatorii. Practicată tardiv (după săptămâna a 3 - 6 a de evoluție) intervenția chirurgicală este eficientă datorită bunei demarcări a țesutului necrotic, ceea ce permite o eficiență necrectomie și drenajul abceselor. Uneori tratamentul chirurgical al pancreatitei acute

înseamnă intervenții chirurgicale multiple, abdomen deschis, lavaj peritoneal continuu sau alte opțiuni operatorii.

Semnalul pentru intervenția chirurgicală (infecția necrozei pancreatice) este dat de deteriorarea clinică a bolnavului, reapariția febrei și a leucocitozei, imagini sugestive computertomografic și pozitivarea culturilor din aspiratul percutan ghidat imagistic (ecografic sau computertomografic).

CONCLUZII

1. În 80% din cazuri pancreatita acută are o evoluție benignă, autolimitată, cu răspuns favorabil la tratament conservator.
2. În 20% din cazuri are o evoluție severă – pancreatita necrotico-hemoragică.
3. Recunoașterea precoce a formelor severe este crucială pentru succesul terapeutic.
4. Bolnavul trebuie internat de la început în Terapie Intensivă și monitorizat clinic, paraclinic și radiologic.
5. Corectarea viguroasă a hipovolemiei și optimizarea hemodinamică sunt cruciale pentru supraviețuirea inițială.
6. Prevenirea și controlul infecției sunt esențiale pentru supraviețuirea ulterioară.
7. Terapia de suport a sistemelor și organelor este cheia în prevenirea și tratamentul sindromului disfuncțiilor/insuficiențelor pluriviscerale.
8. Tratamentul chirurgical are astăzi indicații precise; este importantă alegerea corectă a momentului operator.
9. În ciuda progreselor, mortalitatea în pancreatita necrotică rămâne ridicată (30 - 40%) și crește la 80% în cazul infecției.

BIBLIOGRAFIE:

1. Malledant Y., Tanguy M., Seguin P. Pancréatites aiguës graves, Actualités en réanimation et urgences 2000, 155-168.
2. Anderson R., Eckerwall G., Haraldsen P. Novel Strategies for the Management of Severe Acute Pancreatitis, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000, edited by J.L. Vincent, Springer Verlag, 379-389.
3. Bryce Taylor Acute pancreatitis in the critically ill, Principles of Critical Care, edited by J. Hall, G. Schmidt, L. Wood 1998, 1269-1277.
4. Steer M.L. Acute Pancreatitis, in Textbook of Critical Care, edited by Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook, W.B. Saunders Comp., 1995, 984-990.
5. Meier R., Sobotka L. Nutritional support in acute and chronic pancreatitis, in Basics in Clinical Nutrition, edited for ESPEN Courses, 2000, 189-197.
6. Atkinson S., Seiffert E., Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill, Crit. Care Med. 1998, vol.26, no.7, 1164-1171.
7. Venneman I., Deby-Dupont G., Lamy M. Pancreatic Cellular Injury after Cardiopulmonary Bypass, in Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1993, edited by J.L. Vincent, Springer Verlag, 297-309.
8. Boucher B.A. Procalcitonin: clinical tool or laboratory curiosity?, Crit. Care Med., 2000, vol.28, no.4, 1224-1225.
9. Vincent J.L. Procalcitonin: THE marker of sepsis?, Crit. Care Med., 2000, vol.28, no.4, 1226-1227.
10. Paterson R., Galley Hellen, Dhillon J., Webster N. Increased nuclear factor kB activation in critically ill patients who die, Crit. Care Med., 2000, vol.28, no.4, 1047-1051.
11. Appelros S., Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden, Br. J. Surg., 1999, 8, 465-470.
12. Widdison A.L., Karanja N.D. Pancreatic infection complicated acute pancreatitis, Br.J.Surg., 1993, 148-154.
13. Wang X.D., Wang Q., Andersson R., Ihse I. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in the rat, Br.J.Surg., 1996, 83, 1537-1542.
14. Rattner D.W., Warshaw A.L. Acute Pancreatitis, in Care of the Critically Ill Patient, edited by J. Tinker, M. Zapol, Springer Verlag, 1992, 633-648.
15. Acalovschi I. Terenul cu afectare pancreatică, în Tratat de patologie chirurgicală, vol. II, coord. G. Litarczek, 1998, Ed. Med. Bucuresti, 234-246.
16. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural Course of Acute Pancreatitis, World J. Surg., 1997, vol.21, nr.2, 130-135.
17. Ranson J. Diagnostic Standards for Acute Pancreatitis, World J. Surg., 1997, vol.21, nr.2, 136-142.
18. Tenner S., Banks P. Acute Pancreatitis: Nonsurgical Management, World J. Surg., 1997, vol.21, nr.2, 143-148.

19. Chi-Leung Liu, Chung-Mao Lo, Sheung-Tat Fan Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Management, *World J. Surg.*, 1997, vol.21, nr.2, 149-154.
20. Rau B., Uhl W., Buchler M.W., Beger H.G. Surgical Treatment of Infected Necrosis, *World J. Surg.*, 1997, vol.21, nr.2, 155-161.
21. Mithofer K., Mueller P., Warshaw A. Interventional and Surgical Treatment of Pancreatic Abscess, *World J. Surg.*, 1997, vol.21, nr.2, 162-168.
22. Fernandez-Cruz L., Navarro S., Castells A., Saenz A. Late Outcome After Acute Pancreatitis: Functional Impairment and Gastrointestinal Tract Complications, *World J. Surg.*, 1997, vol.21, nr.2, 169-172.
23. Li-Ling J., Irving M. Somatostatin and octreotid in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous fistulas: a systematic review of randomized controlled trials, *Brit.J.Surg.*, 2001, vol.88, Is. 2, Febr. 190-199
24. Kylänpää-Bäck M.L., Takala A., Kempainen E., Poulakkainen P., Haapiainen R., Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis, *Brit.J.Surg.*, 2001, vol.88, Is. 2, Febr. 222-227
25. Appelros S., Petersson U., Toh S., Johnson C., Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis, *Brit.J.Surg.*, 2001, vol.88, Is. 2, Febr. 216-221.