

ASPECTE DE ETIOPATOGENIE ÎN PANCREATITA ACUTĂ

D. CREȚU¹, R. HULPUȘ², D. SABĂU³^{1,2,3}Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: pancreatita acută, etiologie, patogenie

Rezumat: Pancreatita acută este caracterizată prin apariția modificărilor necroinflamatorii în pancreas. Trei tipuri de necroză pot fi diferențiate: (1) necroză de țesut interstițial, care ulterior afectează celulele acinare și ductale, (2) necroză ductală și necroză acinară. Primul tip este autodigestia și este tipică pentru majoritatea pancreatitelor, care sunt asociate cu alcool, afecțiuni ale căilor biliare, afecțiuni metabolice și alți factori mai rari. Clinic, aceste tipuri de pancreatită pot fi ușoare sau severe (clasificarea Atlanta). Forma ușoară este cunoscută ca pancreatită edematoasă, deoarece este o creștere în volum edematoasă a pancreasului însoțită de pete de citosteatonecroză. Pancreatita severă sau necrozantă prezintă zone de necroză pancreatică și peripancreatică. Complicațiile pancreatitei acute ca pseudocistul, hemoragia, infecția, determină evoluția bolii.

Keywords: acute pancreatitis; etiology; pathogenesis

Abstract: Acute pancreatitis is characterized by the occurrence of necroinflammatory changes in the pancreas. Three types of necrosis may be distinguished: (1) interstitial tissue necrosis, which subsequently may also involve acinar and ductal cells, (2) ductal necrosis, and (3) acinar necrosis. The first type of necrosis is autodigestive in nature and is typical of the most common forms of acute pancreatitis, which are associated with alcohol, bile duct disease, metabolic conditions, and other rare factors. Clinically, these types of pancreatitis may be either mild or severe (Atlanta classification). The mild form is also known as edematous pancreatitis, because there is edematous swelling of the pancreas combined with tiny foci of interstitial (fat) necrosis. Severe or necrotizing pancreatitis shows large areas of often hemorrhagic necrosis of the pancreatic and particularly the peripancreatic tissue. Complications of acute pancreatitis, such as pseudocyst, bleeding, and infection, determine the course of the disease.

INTRODUCERE

Pancreatita acută este procesul inflamator acut al pancreasului, care poate rămâne localizat la nivelul glandei sau se extinde variabil la țesuturile peripancreatice și retroperitoneale și la organe situate la distanță de loja pancreatică.[1]

Asemenea definiție a fost adoptată la Conferința de Consens de la Atlanta 1992 care a propus o sistematizare morfoclinică mai clară a pancreatitei acute și a uniformizat terminologia utilizată în clinică și în cercetare, pentru a reda mai clar progresele în diagnosticul și tratamentul acestei patologii.

În concepție clasică pancreatita acută este o consecință morfofuncțională a autodigestiei pancreatice și peripancreatice prin activarea intraglandulară a enzimelor proprii, declanșată

prin diverse mecanisme și sub acțiunea unor factori etiologici multipli.

De la formă ușoară la disfuncție multiplă de organe și sepsis, pancreatita acută este o patologie care are numeroase cauze, o patogenie obscură, remedii terapeutice efective puține și frecvent o evoluție imprezvizibilă.

Epidemiologia pancreatitei acute

Studiile privind epidemiologia pancreatitei acute diferă considerabil cu privire la etiologia pancreatitei acute, fie datorită unei raportări inadecvate, dificultății de diagnostic, diferențelor în populația bolnavă și prevalența consumului de alcool. Câteva studii au observat o creștere a incidenței pancreatitei acute în America de Nord și Europa. [7]

Tabloul nr. 1. Studii publicate cu privire la incidența și mortalitatea în pancreatita acută după anul 2000*

Primul autor, anul publicării	Perioada studiului	Țara	Incidența/100000/an	Etiologie(%) B:A:I **	Mortalitate%
Eland (2000)	1985-1995	Olanda	12.4 (1985) 15.9 (1995)	----	14.3(1985)
Birgisson(2002)	1998-1999	Islanda	32.3	42:32:2	10,7(1995)
Floyd (2002)	1981-2000	Danemarca	18 (1981) 27,1 (2000)	----	6,7(2000)
Lankish (2002)	1988-1995	Germania	19,7	40:32:20	7
Gislason (2004)	1986-1995	Norvegia	20	49:19:12	3
Goldacre (2004)	1963-1998	Marea Britanie	4,9 (1963-74) 7,7 (1975-86), 9,8 (1987-98)	----	14,2; 7,6; 6,7
Linkvist (2004)	1985-1999	Suedia	22(1985) 37(1999)	42:25:33	5,7
Frey (2006)	1994-2001	SUA	33.2 (1994) 43.8(2001)	33:20:37	4,2

*adaptat după Spanier-Best Practice clinical Gastroenterology-vol.22 No1, pp 45-63,2008 **procent de cazuri (biliar,alcool, idiopatic)

¹Autor Corespondent: Dan Crețu, str Tilișca nr 48, Sibiu, România; e-mail: dancretzu76@yahoo.com; tel +40-0721588755
 Articol intrat în redacție în 28.12.2010 și acceptat spre publicare în 21.04.2011
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2011; 2(2)91-94

ASPECTE CLINICE

Câteva din aceste creșteri pot fi explicate prin îmbunătățirea metodelor de diagnostic, dar studiile de după 1985 au confirmat o creștere a incidenței, ceea ce indică că nu doar un diagnostic îmbunătățit este singura explicație. Incidența pancreatitei acute variază între 10 și 50 de cazuri la 100000 pe an. Într-o analiză recentă din 1999, numărul de cazuri de pancreatită acută care necesită internare în SUA a fost între 166.000 și 252.000. Rata incidenței în Statele Unite este raportată la 50 cazuri per an per 100000. Litiiza biliară a fost identificată ca cea mai frecventă etiologie la primul atac, reprezentând 30%-50%. Asocierea alcoolului este între 20%-40% la pacienții cu pancreatită. Pe plan mondial principalele etiologii sunt litiiza biliară (41%) și abuzul de alcool (31,7%). Există o asociere puternică între sex și vârstă și incidența PA, fiind mai crescută la bărbați decât la femeile crescând cu vârsta. Vârful incidenței pentru pancreatita alcoolică este în decada a treia și a patra, pentru pancreatita biliară, este în decada a șaptea.[7]

Cauze de pancreatită acută:

- Alcool
- Litiiza biliară, Coledocolitiiza, Microlitiiza
- Post ERCP
- Hipertrigliceridemie, Hipercalcemie
- Pancreatită autoimună
- Obstrucție pancreatică ductală, cancer pancreatic, disfuncție a sfincterului Oddi, pancreas divisum, tumori periampulare
- Genetic: pancreatită ereditară, fibroză chistică
- Infecție virală: Coxsackie, oreion, HIV, Adenovirus
- Ischemie: chirurgie abdominală, chirurgie cardiacă, vasculită, embolie
- Venin: scorpion, păianjen
- Idiopatic (10%)
- Medicamente
 - Frecvente: Azatioprina, estrogeni, Pentamidina, sulfonamide, Tetraciclina, Tamoxifen;
 - Rare: corticoizi, aminosalicilați, Metronidazol, L-asparaginaza, inhibitori ECA

Elemente noi de patologie în pancreatita acută

Declanșată de atât de diverși agenți patogeni, pancreatita acută rezultă în final din activarea enzimatică intraparenchimatoasă cu distrucție tisulară și necroză ischemică.

Pancreatita indusă de litiiza biliară se datorește mai ales pasajului calculilor prin tractul biliar, iar în formele etichetate idiopatice depistarea noroiului biliar și a microcalculilor este mult mai frecventă decât se credea. Micșorarea ratei recidivelor pancreatitei acute după înlăturarea microcalculilor prin extirparea vezicii biliare, sprijină părerea că microcalculii sunt de fapt cauza pancreatitei acute la acești bolnavi. În timp ce pasajul calculilor biliari este astăzi acceptat drept eveniment critic în debutul pancreatitei acute, mecanismul fiziopatologic nu este bine înțeles încă și nici universal acceptat.[2]

Pancreatita acută la alcoolici este explicată prin gastroduodenită cronică, diskineziile duodenale și spasmul oddian, cu eliberare de secretină și stimulare secretorie pancreatică în duct închis. Hipervăscozitatea secreției pancreatice prin precipitate proteice face posibilă o obstrucție canalară. La aceasta se adaugă efectul toxic direct asupra parenchimului pancreatic, hipertrigliceridemie și hipercalcemie, insuficiență oddiană tardivă cu reflux duodenopancreatic accentuat.[2] Prin urmare, în final și în aceste forme de pancreatită este incriminat refluxul duodeno-pancreatic.

În pancreatitele acute postoperatorii și posttraumatice, în cele instalate după transplantate de organe și circulație

extracorporală, intervine factorul vascular. Acesta este răspunzător de declanșarea și evoluția pancreatitelor acute severe, de extinderea necrozei prin microtromboze și eliberarea masivă de amine puternic vasoactive.[2]

Din punct de vedere fiziopatologic, această afecțiune a fost comparată de Lucien Leger cu o explozie într-o uzină de armament, dorind să sublinieze că fiecare moment al desfășurării acesteia determină și agravează momentele următoare. Cascada evenimentelor începe prin activarea intraglandulară a enzimelor proteolice și lipolitice. Eliberarea acestora are ca efect edem, hemoragii și necroză la nivelul glandei și țesuturilor adiacente ei. Deci, pe lângă autodigestie, responsabilă de apariția petelor de citosteanecroză, mai apare și intervenția factorilor vasculari, circulatori care duc la agravarea fenomenelor inițiale.[5]

Soluțiile de continuitate create prin instalarea necrozei și eliminarea ei la nivelul acinilor glandulari și ductelor excretoare determină o inundație locală, periglandulară. Acest lichid bogat în enzime poate difuza în spațiul retroperitoneal, de obicei la rădăcina mezourilor unde ajunge să irige plexul celiac, ducând la apariția hidrocelului, acesta având semnificația instalării unor forme severe. Alteori, lichidul pancreatic rămâne cantonat în jurul glandei sau în interiorul ei, realizând pseudochisturile pancreatice acute, secundare necrozei pancreatice. Dacă se realizează discontinuitatea peritoneului parietal, lichidul pancreatic inundă cavitatea peritoneală, fenomen descris sub termenul de ascită pancreatică.[4]

În afara acestor modificări asistăm la pătrunderea în circulația sistemică pe cale portală și limfatică și a enzimelor pancreatice activate. Este momentul instalării așa-numitei septicemii enzimatico-toxice cu tot cortegiul de fenomene nefavorabile care duce la instalarea insuficienței de organe multiple. Pierderile masive de lichide din această fază a pancreatitei prin sechestrare în sectorul al III-lea Randall și eliberarea de substanțe hipotensoare duc la instalarea hipovolemiei, factor agravant al insuficiențelor organice, a encefalopatiei pancreatice și a CID.[4]

În continuare voi descrie pe scurt câteva dintre elementele care duc la instalarea insuficiențelor. Insuficiența cardiacă apare ca urmare a eliberării în circulație a factorului depresor cardiac pancreatic cu apariția hipotensiunii arteriale, hipovolemiei, vasoconstricției periferice.

La un procent mare dintre pacienții cu pancreatită acută formă severă, apare insuficiența hepatică, cu scăderea marcată a ratelor de fosforilare și reducerea cu 40% a sintezei mitocondriale de ATP.[3]

Hipoxia este prezentă de asemenea frecvent la acești pacienți. Apariția ei este precoce, pe când radiografia toracică și frecvența respiratorie sunt încă normale. Modificările saturației în O₂ sunt însă decelabile prin pulsoximetrie.[3] De aceea este recomandată evaluarea zilnică a gazelor sanguine, pentru depistarea pacienților hipoxici și în consecință tratarea acestora coresponszător.

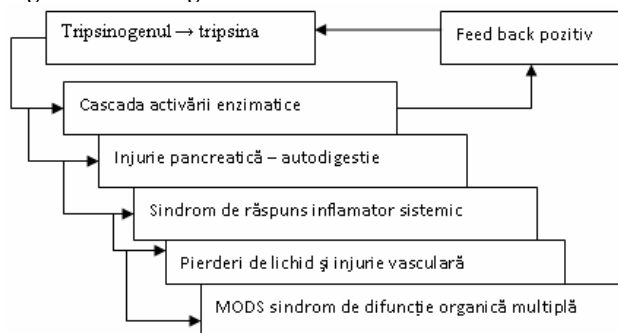
O altă complicație în evoluția pancreatitei acute este insuficiența renală acută. Inițial se credea că ar fi datorată hipovolemiei. Werner și colegii săi au demonstrat însă existența unui factor care produce alterarea debitului sanguin la nivelul corticalei având ca și consecință scăderea ratei de filtrare glomerulară.[4] Așadar corecția hipovolemiei nu e suficientă, fiind nevoie și de administrarea de diuretice.

Un procent mic din numărul total al pacienților cu pancreatită acută pot dezvolta psihoza toxică cu apariția confuziei (nefiind datorată consumului excesiv de alcool), cu reversibilitate completă în cazul ameliorării patologiei.

Mult mai rar se întâlnește encefalopatia pancreatică. Cel mai frecvent diagnosticul este confirmat prin necropsie la

pacienții comatoși înainte de deces, unde se constată o demielinizare la nivelul sistemului nervos central. E posibil ca aceste modificări să apară datorită nivelului crescut al lipazelor și proteazelor.

Figura nr. 1. Patogenia Pancreatitei Acute



Evenimentele intracelulare incipiente în pancreatita acută

În cadrul secvenței de evenimente care conduc la necroza pancreatică, mecanismul declanșator inițial este controversat și dezbătut. Este acceptat de toată lumea că fenomenul esențial este autodigestia glandei de către propriile sale enzime. Unele studii realizate post mortem sugerează că sediul primar ar fi reprezentat de inflamația periductală sau de necroză adipoasă perilobulară. Numeroase studii experimentale contrazic însă aceste afirmații, demonstrând că primare sunt leziunile celulelor acinare[9]. Modificările țesutului acinar nu numai că le preced pe cele ce afectează ductele pancreatice și țesutul adipos, dar progresează continuu spre ceea ce descriem drept o varietate hemoragică și necrozantă de pancreatită. Mai mult decât atât, o dezobliterare precoce a ductului obliterat permite regresia necrozei tisulare. Astfel, s-a concluzionat că evenimentele intracelulare critice care preced toate modificările din pancreatită implică celulele acinare. Celulele acinare posedă o varietate remarcabilă de mecanisme de apărare care le protejează de acțiunea proteolitică și lipolitică, a propriilor lor produse digestive.

- În primul rând, din momentul sintezei enzimelor digestive, aceste proteine rămân stocate în vezicule secretorii delimitate de membrane, ceea ce împiedică contactul lor cu structurile vitale ale citosolului. [9]
- În al doilea rând, proteazele sunt sintetizate cu un peptid de activare la capătul lor C-terminal, care împiedică activitatea enzimatică până în momentul clivării lor de către enterokinaza marginii în perie la nivelul intestinului. [9]
- În al treilea rând, enzimele digestive sunt împachetate și transportate împreună cu cantități mari de inhibitori de proteaze, care vor împiedica activarea proteazelor în compartimentul lor, împiedicând astfel necroza celulară. Apoi, chiar dacă enzimele digestive ar putea scăpa din fragilele vezicule de transport intracelular, tamponarea puternică a citosolului realizată de proteinele sale va proteja celulele de acțiunea proteazelor potențial activate. [9]

În ciuda acestor elaborate mecanisme protectoare, s-a făcut dovada directă că activarea intraglandulară a proteazelor apare într-adevăr pe parcursul fazei inițiale a patologiei experimentale. Prin blocarea secreției enzimelor pancreatice, celulele acinare nu mai reușesc să descarce zimogenele lor enzimatic digestive.

Două componente intracelulare ale citoscheletului par a avea o importanță deosebită pentru exocitoza regulată a zimogenelor enzimatic digestive și de aceea implicate în blocarea secreției lor: rețeaua terminală de microfilamente, care

este în principal compusă de actină și microtubuli. În timpul fazei inițiale a pancreatitei experimentale s-a demonstrat că atât microtubulii cât și microfilamentele suferă o desasamblare rapidă[2]. În afară de această dezintegrare progresivă a citoscheletului s-a observat o degradare rapidă a proteinelor sale structurale, acina și betabulina. Profilaxia exocitozei s-ar putea să nu fie suficientă pentru a explica activarea intracelulară prematură a zimogenelor enzimatic digestive.

S-au propus două ipoteze pentru interpretarea proteolizei intracelulare premature. Unii autori consideră ca mecanism răspunzător autoactivarea tripsinogenului. Odată ce există o cantitate mică de protează activă, ea catalizează transformarea tripsinogenului rămas și în cascadă activarea altor proenzime cum ar fi chimotripsinogenul, procarboxipeptidaza și proelastaza[2].

A doua ipoteză care încearcă să explice autodigestia consideră că tripsinogenul este transformat în tripsină activă prin acțiunea enzimelor lizozomale. În condiții fiziologice aceste două clase de hidrolaze pancreatice (digestive și lizozomale) sunt separate una de alta printr-un complex mecanism de sortare din aparatul Golgi.

Inhibitorii puternici ai enzimelor lizozomale nu împiedică apariția pancreatitei și nici activarea intracelulară a proteazelor, în timp ce orice inhibitor de proteaze serice realizează acest lucru. Concluzia este că redistribuția subcelulară sau colocalizarea hidrolazelor lizozomale și digestive, ca procese luate separat, nu sunt suficiente pentru a induce activarea intracelulară a proteazelor și deci autodigestia pancreasului în pancreatita acută[9].

Tripsina este enzima pancreatică pivotantă, deoarece se activează pe ea și alte proenzime. Trigerul specific de activare a tripsinogenului, rezultând în final în autodigestie și pancreatită este necunoscut, dar mai multe mecanisme au fost propuse:

- Ruptura citoscheletului
- Reducerea pH-ului
- Activarea hidrolazelor și a enzimelor apicale.

Pașii inițiali moleculari, de inducere a pancreatitei biliare și alcoolice sunt probabili diferiți. În mod caracteristic, leziunea celulei acinare este urmată de sechestrarea de celule inflamatorii de fază acută în interiorul glandei. Această fază a doua este un echilibru între citokinele pro și antiinflamatorii. Oxidul nitric și alți mediatori sunt produși și eliberați în circulație, provocând Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS).[9] Difuncția organică începe probabil în câteva ore de la debutul pancreatitei acute. Ulterior stimularea sistemică poate rezulta din activarea celulelor inflamatorii prin componentele matricei extracelulare eliberate din țesutul necrotic. Acestea stimulează monocitele să secrete factorul TNF-alfa, din care rezultă cascada de citokine proinflamatorii. Extensia necrozei pancreatice se corelează cu apariția insuficienței de organe și ulterior cu apariția infecției, dar SIRS-ul poate apare fără semne de infecție și necroză. [8]

Progresia pancreatitei acute

La nivel tisular, modificările biochimice rezultate din activarea prematură a enzimelor digestive, distrug celulele acinare, interstițiul pancreatic și endoteliul vascular. În modelele experimentale de pancreatită acută, modificările microcirculației includ vasoconstricție, stază capilară, scăderea saturației în oxigen și ischemie progresivă. Aceste modificări în microcirculație duc la creșterea permeabilității vasculare și edem al glandei (pancreatită edematoasă). Leziunea vasculară o amplifică pe cea pancreatică prin insuficiență microcirculatorie, ischemie pancreatică selectivă sau leziune de tip ischemie-reperfuție[2].

Activarea granulocitelor și a macrofagelor conduc la o eliberare de enzime lipolitice și proteolitice, metaboliți reactivi

ASPECTE CLINICE

ai oxigenului, citokine proinflamatorii ca interleukine (IL) 1, 6, 8 factorul de necroză tumorală (TNF) și metaboliți ai acidului arahidonic ca prostaglandine, factorul activator trombocitar, și leucotriene. Activarea citokinelor nu este limitată doar la tesuturile intra și peripancreatice ci și la nivel sistemic.[9]

CONCLUZII

Pancreatita acută este o afecțiune care are cauze multiple. Fiecare cauză pare să afecteze celula acinară rezultând activarea și retenția de enzime proteolitice. Aceste enzime activate lezează apoi celula acinară și determină eliberarea imediată de citokine și activarea sistemului complement. Aceste molecule împreună atrag și sechestrează celule inflamatorii, în special neutrofile, care cauzează mai departe secreția de citokine, radicali liberi, și alte molecule vasoactive ca oxidul nitric. Celulele inflamatorii eliberate produc efecte locale, ca edem pancreatic și necroză, efecte sistemice ca hipotensiune, tahicardie, febră, pierdere de lichid în spațiul III și hipoxie. Aceste citokine eliberate în pancreas stimulează deasemenea și apoptoza, care crește mai departe răspunsul de moarte celulară în pancreatită. Cercetările actuale se concentrează pe înțelegerea legăturilor dintre aceste serii de evenimente și găsirea de medicamente care pot modula cascada de evenimente din pancreatita acută. Ceea ce este promițător în acest efort este faptul că răspunsul produs în pancreatită este aproape identic în toate formele etiologice, sugerând că terapia nu trebuie individualizată la o etiologie anume.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J HepatobiliaryPancreat Surg* 2006; 13: 10–24.
2. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 298–302.
3. A Peter Wysocki, C Ross Carter, Acute Pancreatitis, *SURGERY* 2007, 25:2.
4. Beger HG, Mayer J, Natural course of acute pancreatitis, *World J. Surg.* 21, 130-135, 1997.
5. Grintescu Ioana, Grecu Alina, Ologoiu Alina, Actualități în patologia pancreatică: Ghid de terapie intensivă în pancreatita acută, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2005, pag 91-103.
6. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371: 143e52.
7. B.W.M. Spanier, M.G.W. Dijkgraaf, Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 22, No. 1, pp. 45–63, 2008
8. Sakorafas GH & Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J ClinGastroenterol* 2000; 30: 343–356.
9. James Norman, The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis, *Am journal Surgery*, 1998, 175, pp 76-83.