

I.1 RAPEL ANATOMIC ȘI FUNCȚIONAL

Pancreasul este un organ retroperitoneal format din două unități funcționale distincte: pancreasul exocrin format din acini și canale excretore care secretă enzime pentru digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor și pancreasul endocrin format din aprox. 1 milion de insule LANGERHANS situate printre acini în întreaga glandă, care secretă insulina și glucagonul necesare glicoreglării.

Canalul excretor principal, canalul lui WIRSUNG, se varsă în porțiunea a doua a coledocului, împreună cu coledocul la nivelul ampulei lui VATER, iar canalul accesoriu sau canalul lui SANTORINI, se varsă separat deasupra papilei în 67% din cazuri sau împreună cu canalul lui WIRSUNG la nivelul ampulei în 33% din cazuri.

Insulele lui LANGERHANS sunt formate dintr-un nucleu de celule beta (80%) care secretă insulină, înconjurat de un strat de celule alfa care secretă glucagonul, printre care se găsesc și celulele delta secretoare de somatostatin (SS) și celule PP mai puține care secretă polipeptidul pancreatic.

Sângele arterial irigă nucleul de celule beta și apoi, prin venule, este transportat la periferie și irigă celulele alfa, delta și PP, printr-un sistem port insular, care permite o influență paracrină între celule, o legătură intracelulară și o reglare reciprocă între secreția exo și endocrină.

Celulele insulare sunt inervate de sistemul intrinsec, colinergic și peptidergic și extrinsec, colinergic, adrenergic și peptidergic. Inervația extrinsecă este asigurată de nervul vag și simpatic prin plexul celiac. Fibrele postganglionare atât vagale, cât și simpatice (marele și micul nerv splanchnic) se termină în ganglionul celiac.

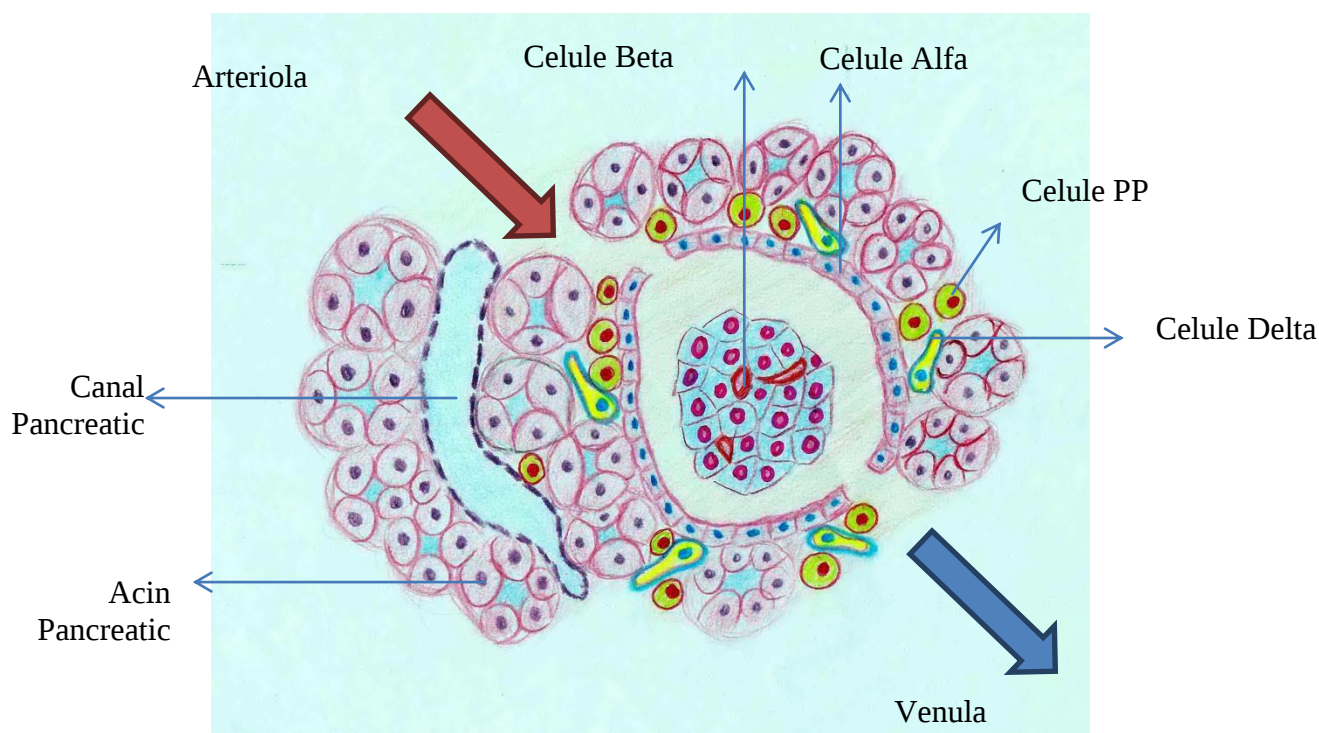


Fig. 1. Imagine structură pancreas exocrin și endocrin (insulele lui LANGERHANS) :

- Celule Alfa (Glucagon)
- Celule Beta (Insulina)
- Celule Delta (Somatostatin)
- Celule PP (Polipeptidul Pancreatic)
- Acin pancreatic
- Canal pancreatic
- Arteriola, **nenulă**

Secreția exocrină bazală este formată din apă, bicarbonat și enzime având un pH alcalin mai mare de 8. Bicarbonatul este secretat de celulele ductale și enzimele de celulele acinoase. Bicarbonatul, împreună cu bila și cu secrețiile intestinale contribuie la neutralizarea chimului gastric acid din duoden și creează mediul favorabil pentru digestia intestinală. În perioadele interdigestive secreția pancreatică este redusă cantitativ și săracă în enzime. Are însă modificări ciclice, la 1-2 ore cu o durată de 10 - 15 minute de exacerbare a secreției enzimatice și de bicarbonat asociată cu creșterea motilității gastrice și intestinale.

În perioada de activitate digestivă și postprandială, secreția este stimulată nervos și hormonal. Stimularea nervoasă a secreției enzimelor pancreatice se face prin nervul vag, care mediază faza cefalică prin reflexe vago-vagale. Reflexul gastro-pancreatic este declanșat de distensia antrală, care stimulează secreția pancreatică prin activarea reflexului antro-pancreatic, factor important în faza gastrică a secreției pancreatice. Reflexul entero-pancreatic este declanșat de chimul acid și de grăsimile din duoden.

Pe cale hormonală CCK și secretina stimulează secreția pancreatică, iar somatostatinul, PP și glucagonul o inhibă. Secretina este cel mai puternic stimulator al secreției de bicarbonat, la care se asociază cea de CCK. Eliberarea secreției de secretină și a celei de bicarbonat este direct proporțională cu cantitatea secreției acide din duoden.

Anatomic, pancreasul este divizat în capul pancreatic și segmental corporeo-caudal, format din corpul și coada pancreasului, despărțite de colul pancreatic, o zonă mai îngustă care vine în raport cu artera hepatică și artera gastroduodenală (cranial) și cu vena portă și vena cavă inferioară (posterior). Pe față posterioară a pancreasului se află fascia de coalescență a lui TREITZ.

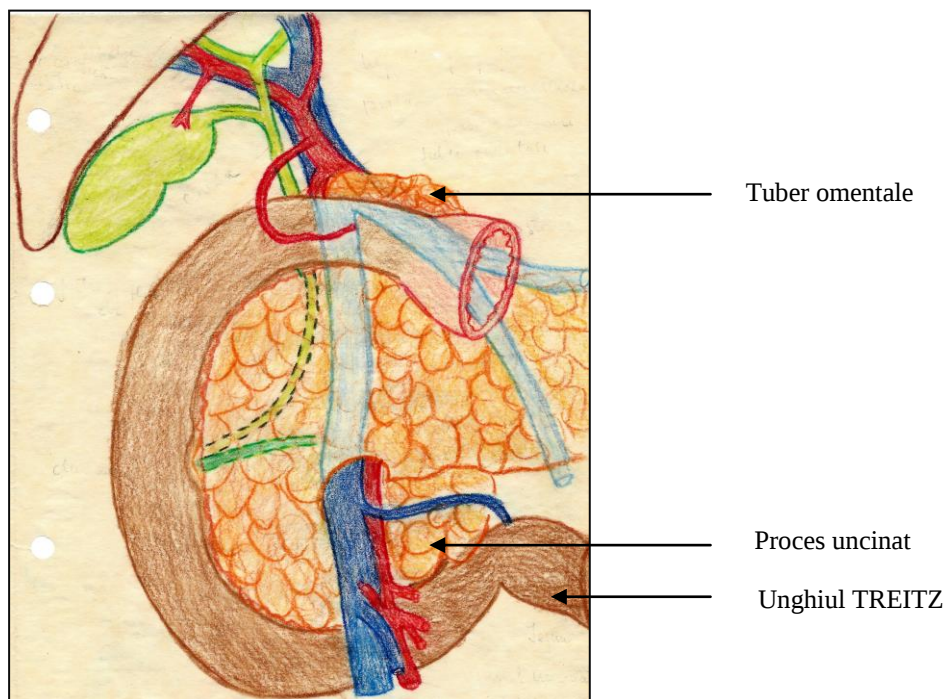


Fig. 2. Raporturile anatomice ale regiunii pancreatico-coledociene

Capul pancreasului este prins în potcoavă duodenală, având o prelungire caudală care pleacă de pe marginea inferioară, denumită procesul uncinat. Între capul pancreasului și procesul uncinat se află artera și vena mezenterică superioară. Posterior de capul pancreasului se unește vena mezenterică inferioară cu vena splenică formând trunchiul splenomezaraic care se varsă în vena portă.

Vena portă se continuă în jos cu afluentul ei, vena mezenterică superioară, și constituie împreună latura stângă a patrulaterului descris de QUENU, completat pe celelalte trei laturi

de potcoavă duodenală. În acest patruleter se află porțiunea retropancreatică a canalului coledoc.

Regiunea pancreatică - reprezintă regiunea de proiecție a întregului pancreas. Are formă patrulateră și e delimitată astfel:

- superior - orizontala ce unește extremitățile anterioare ale coastelor VIII;
- inferior - orizontala dusă la 2 cm deasupra ombilicului;
- la dreapta - verticala dusă la 2 cm la dreapta de ombilic;
- la stânga - verticala dusă la 2 cm la stânga liniei medio claviculare.

În mod specific în inflamațiile acute ale pancreasului (pancreatite acute) apare o durere în bară la nivelul mezogastrului (epigastriu și hipocondrul stâng și drept).

Regiunea pancreatico-coledociană CHAUFFARD-RIVET reprezintă regiunea de proiecție a capului pancreasului și ductului coledoc iar durerea apărută la acest nivel sugerează suferințe ale capului de pancreas sau litiază coledociană. Această regiune este reprezentată de cadranul superior drept al peretelui abdominal, delimitat între linia mediană a abdomenului și bisectoarea dintre aceasta și o linie orizontală care trece prin ombilic.

Delimitarea acestei regiuni se face ducând o linie verticală prin ombilic și apoi o linie orizontală înspre dreapta tot prin acesta, urmând ca unghiul drept astfel format să fie împărțit cu ajutorul bisectoarei, care reprezintă de fapt linia ombilico-axilară dreaptă.

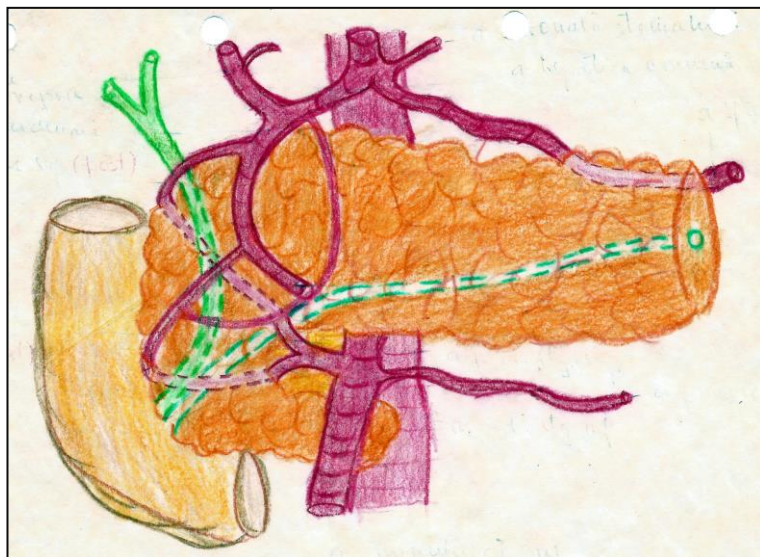


Fig. 3. Vascularizația arterială a pancreasului

Regiunea CHAUFFARD reprezintă unghiul de 45° situat superior și înspre dreapta și întinzându-se până la 5-7 cm în aria unghiului dintre verticală și bisectoare.

Punctul lui DESJARDINS este reprezentat de proiecția papilei duodenale mari la nivelul peretelui abdominal. El se găsește pe linia ombilico-axilară dreaptă la aproximativ 6 cm de ombilic. În pancreatitele cronice apăsarea acestui punct este foarte dureroasă.

Zona de hiperestezie cutanată HEAD este situată la stânga liniei mediane și se prelungește de la nivelul epigastriului până în hipocondrul stâng, iar posterior la nivelul regiunii lombare stângi până la nivelul vertebrelor T11 și T12.

I.2 NOȚIUNI DE SEMIOLOGIE PANCREATICĂ

În cadrul general al afecțiunilor digestive, bolile pancreasului par a fi mai puțin frecvente decât cele ale stomacului sau ale căilor biliare și ficatului.

Dificultățile de diagnostic se datorează:

- situației anatomice profunde a glandei placate pe peretele posterior al abdomenului, retroperitoneal, mai puțin accesibilă examenului fizic;
- raporturile cu organele vecine (digestive, hepato-biliare sau vasculare) care se fac vinovate de variabilitatea și nuanțarea simptomatologiei pancreatice.

În prezența oricărui sindrom abdominal de etiologie incertă sau greu de precizat, trebuie să te gândești și la pancreas.

Tabloul clinic

A. Semnele funcționale și generale

- **Semiologia pancreatică** este dominată de trei simptome: durerea, diareea și slăbirea în greutate. O serie de alte semne nuanțează tabloul clinic al bolilor pancreasului.

1. Durerea pancreatică este semnul major al afecțiunilor pancreasului. Mecanismul său este reprezentat de leziunile parenchimotoase, distensia canalului WIRSUNG și uneori de atingerea plexului solar.

Sediul: regiunea epigastrică profundă cu iradiere spre hipocondrul stâng.

Iradierea: iradiază dinspre abdomen spre torace, dar iradierea cea mai caracteristică este dorsală și înspre stânga, în hipocondrul stâng și regiunea costolombară stângă (zona de hiperestezie cutanată HEAD).

Intensitatea este variabilă, mergând de la o suferință ușoară și tranzitorie, exacerbate de ingestia de alimente, până la puseele algice dintre cele mai atroce, care necesită poziții antalgice.

Ritmul durerii: poate fi continuă, evoluând câteva ore, zile sau este paroxistică, evoluând prin crize prelungite.

- În pancreatita acută, durerea este violentă, atroce, continuă, evoluând fără remisiune și însoțindu-se de o stare gravă de șoc. Nu cedează la antialgice obișnuite sau chiar la morfină.

- În cancerul de corp de pancreas, crize dureroase intense se grefează pe un fond algic permanent și durabil, care se exacerbează în a doua jumătate a nopții, fiind însoțite de fenomene psihice marcate. Aceste dureri se calmează uneori în decubit ventral, după administrare de aspirină sau după efectuarea unui retroperitoneu.

- În pancreatita cronică, crizele dureroase survin uneori în timpul digestiei, la două, trei ore după masă, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor ingerate, având o durată de trei până la patru zile.

Caractere particulare:

- durerea pancreatică este exacerbată de hiperextensia tunchiului, astfel încât decubitul dorsal este greu de suportat;
- durerea se atenuează în poziții antalgice cum ar fi poziția în cocoș de pușcă, flexia toracelui pe abdomen sau poziția mahomedană;
- durerea pancreatică nu se calmează la antispastice, decât la opiacee în doze mari.

- în pancreatita cronică durerea poate să dureze și câteva zile, motiv pentru care se situează între colica veziculară care durează câteva ore și durerea ulceroasă care poate să dureze și două sau trei săptămâni, cu intermitență.

2. **Diareea** este un al doilea simptom important al afecțiunilor pancreatice.

- diareea grasoasă numită și steatoree este caracterizată astfel: scaune abundente, de culoare deschisă, gri cu nuanțe de aluminiu, care sunt considerate patognomonice.

- diareea dizenteriformă se observă în sindromul ZOLLINGER-ELLISON și în sindromul VERNER-MORRISON, putând antrena grave dezechilibre hidro-electrolitice.

- se însoțește frecvent și de alte tulburări digestive: anorexia asociată cu repulsie pentru carne sau grăsimi, balonări postprandiale, digestie lentă, greață sau vărsături, uneori declanșate de alimente grase.

3. **Slăbirea în greutate** este un semn comun în afecțiunile pancreatice chiar în afară de orice neoplazie. Slăbirea poate fi considerabilă, foarte rapidă, de câteva zeci de kilograme în câteva săptămâni, fiind însoțită de alterarea stării generale și de o astenie intensă.

- **Complicațiile bolilor pancreatice** pot atrage o serie de noi semne:

1. **Icterul** este un semn frecvent de însoțire în bolile pancreatice. Are drept cauze:

- **obstrucția coledociană** datorată unei leziuni pancreatice compresive sau invazive (cancer cefalic, pancreatită subacută sau pancreatită cronică), evoluând în următoarele variante:

- icter cu instalare insidioasă, progresivă, indolore și afebrilă, însoțit de apariția unei vezicule biliare voluminoase, mult destinsă – semnul lui COURVOISIER-TERRIER, care apare în cancerul de cap de pancreas;

- un icter pseudo-litiazic, care survine pe fondul unor crize dureroase însoțite de pusee febrile, asemănător cu o colecistopancreatită acută;

- un icter sau subicter recidivant, care poate să apară în pancreatita cronică pseudo-tumorală sau în colecistopancreatita acută și se datorează edemului de la nivelul pancreasului cefalic;

- **colecistopancreatita acută** declanșată de o litiază biliară sau o hepatită virală acută urmată de sechele pancreatice, respectiv o afecțiune hepato-biliară, complicată de o participare pancreatică simultană sau secundară.

2. **Hemoragia digestivă superioară** datorată unei compresiuni sau tromboze de venă splenică, urmată de hipertensiune portală segmentară, sau unei gastrite sau duodenite hemoragice de vecinătate. Se traduce prin hematemeze precedate sau urmate de melenă, deseori abundente, care pot pune sub semnul întrebării prognosticul vital.

3. **Trombozele venoase superficiale**, legate mai ales de prezența unui cancer de corp de pancreas, traduse prin flebite superficiale multiple sau recidivante ale unuiu sau ale mai multor membre superioare sau inferioare.

4. **Epanșamentul pleural** datorat unei leziuni pancreatice predominant plasate în jumătatea stângă a glandei, care realizează o pleurezie tipică, abundentă și mai puțin febrilă, cu lichid sero-citrin sau hemoragic, bogat în amilaze și eozinofile cu evoluție recidivantă (decelabil în zona de hiperestezie HEAD).

5. **Stenoza duodenală** de compresiune extrinsecă, frecvent însoțită de prezența icterului obstructiv prin compresiune sau invazie (pensă aorto-mezenterică).

6. Tulburări endocrine de tipul unui **diabet zaharat** moderat sau a unor crize de hipoglicemie pasageră.

7. **Ileusul dinamic** în pancreatitele acute.

B. Semnele fizice.

- Decelarea prin palpare a unei **mase tumorale** este posibilă într-un cancer evoluat de corp de pancreas sau în chistele pancreatice. Este vorba de o formațiune tumorală (orice proeminentă anormală), plasată în epigastru sau în hipocondrul stâng, mată la percuție, imobilă cu mișcările respiratorii, fixată în profunzime și nemobilizabilă prin palpare.

- **Durerea provocată** la compresiunea unghiului costovertebral stâng (semnul lui MAYO-ROBSON) sau sub-costal stâng, la vârful coastei a IX-a stângi (semnul lui MALLET-GUY), este declanșată prin palpare și reproduce o durere identică cu cea spontană.

- **Splenomegalia** se datorează compresiunii sau trombozei de venă splenică printr-o tumoră pancreatică, având aspectul unei splenomegalii congestive, de dimensiuni moderate, indolore și netedă.

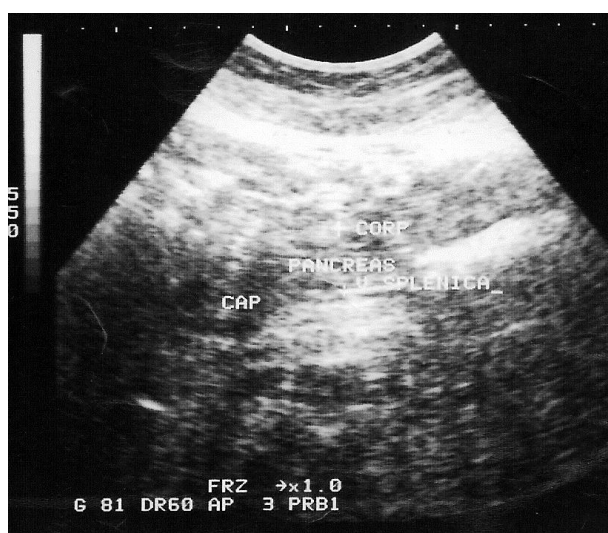


Fig. 4. Raportul intim dintre V. Splenică și pancreas, aspect echografic

- **Petesii cianotice sau echimoze**, abdominale (semnul lui CULLEN), dispuse periombilical (semnul lui HALSTEDT), în flancul și loma stângă (semnul lui GRAY TURNER), apar în cursul pancreatitelor acute necrotico-hemoragice. Echimozele situate subcostal și în regiunea lombară sunt cunoscute sub denumirea de semnul lui DAVIS.

I.3 PANCREATITA ACUTĂ

Definiție

P.A. este reprezentată de leziunile inflamatorii acute pancreatice, declanșate de mecanisme diverse, cu evoluție clinică acută extrem de dureroasă și morfologică de la edem și până la necroză, prin activarea în interiorul glandei a proenzimelor pancreatice în enzime active care vor conduce la lezarea parenchimului glandular propriu, eliberare de citokine și la un proces de autodigestie pancreatică.

Diferitele forme anatomo-patologice ale pancreatitelor acute realizează un sindrom de autodigestie și autodistrucție pancreatică enzimatică mai mult sau mai puțin extinsă, datorată activității anormale a fermentilor pancreatici și, în special, a tripsinei, chiar în interiorul glandei, care conduc la compromiterea structurilor proprii pancreatice și apariția leziunilor peripancreatice.

Peste 80% din cazuri sunt forme ușoare, edematoase-interstițiale, cu o mortalitate de până la 1% și doar 20% sunt necrotico-hemoragice cu extensie la leziuni pluriorganice și mortalitate între 10 -30%.

O cuantificare clinică, anatomo-patologică și terapeutică modernă, bazată pe cele mai noi date de patogeneză, prognostic, diagnostic și terapie, a fost adusă prin clasificarea de la Atlanta Georgia (USA), în 1993, care recunoaște două forme clinice:

- a. pancreatită acută edematoasă interstițială – formă ușoară complet reversibilă;
- b. pancreatită acută severă, cu risc vital – formă necrotico-hemoragică, cu colecții lichidiene pancreatice și peripancreatice.

Oricând, în prezența unui abdomen acut, gândirea clinică trebuie să se îndrepte și înspre pancreas, deoarece pancreatita acută îmbină atât semnele unui abdomen acut peritonitic, cât și a unui abdomen acut ocluziv sau chiar hemoragic. Diagnosticul diferențial cel mai disputat, se poartă între pancreatita acută și infarctul enteromezenteric.

Etiopatogenie

Boala este mai frecventă între 30 și 40 de ani, la bărbați, având drept factori de teren cu predilecție alcoolismul cronic, litiaza biliară, majoritatea acestor subiecți fiind obezi, alcoolici, gurmanzi și pletorici. Pentru alcoolici, obezi, gurmanzi (bărbați) riscul de pancreatită acută este mai mare sub 40 de ani pe când la femei, este mai mare la peste 50 de ani, pe fondul unei suferințe biliare vechi (colecistite, biliopatii litiazice, malformații congenitale).

Se pare că alcoolul și biliopatiile reprezintă 90% dintre factorii etiologici care pot declanșa o pancreatită acută, deși, de multe ori, în patogeneza bolii concurează mai mulți factori, boala având o origine etiopatogenică multiplă.

Afecțiunea se datorează în special unor factori multipli, asociați, care conduc la autodigestia glandulară și a organelor din jur, prin activarea intraglandulară a fermentilor proprii.

Factori etiologici favorizanți:

1. O cauză predominantă este litiaza biliară în forme variabile: calculi veziculari, calculi coledocieni, colesteroloza, calcul inclavat în papila sau în ampula lui VATER, oddita scleroasă sau hipotonie oddiană asociată. Infecțiile biliare (colecistitele acute, angicolitele acute papiloodditele stenozante) reprezintă 60% dintre cauzele apariției bolii, deși doar 5% dintre pacienții purtători ai unei litiaze biliare ajung să facă o pancreatită acută.

2. Un rol deosebit pare să aibă refluxul bilei în canalul lui WIRSUNG sau a sucului duodenal bogat în enterochinază. Refluxul simplu, remarcat în mod obișnuit la colangiografiile peroperatorii sau postoperatorii, se pare că este inofensiv și banal, dar el poate deveni

nociv atunci când refluează sub presiune o bilă de stază care conține acizi biliari liberi în cantitate mare, amestecat cu suc pancreatic bogat în enzime.

3. Alcoolul poate determina pancreatita toxică alcoolică (aprox. 1/3 din cazuri). Instilat în duoden produce spasm sfincterian cu creșterea brutală a presiunii intraductale și edem, pe lângă o stimulare secretorie puternică prin mecanism secretinic.

4. Traumatismele operatorii, cum ar fi după operații recente biliare, gastrice, pancreatice, drenaj coledocian transpapilar, ligatura sau dilacerarea canalului pancreatic principal, papilosfincterotomia oddiană, paratiroidectomia, transplant de organe, operații pe cord deschis în circulație extracorporeală, pot conduce la pancreatite acute postoperatorii, cu o evoluție extrem de gravă.

5. Alte cauze mai puțin frecvente, care însă sunt răspunzătoare de un teren reactiv modificat al răspântiei bilio-duodeno-pancreatice, dintre care amintim:

1. boala ulceroasă gastro-duodenală;
2. intervenții asupra blocului duodeno-pancreatic sau asupra papilei (PSO - papilosfincterotomie, drenaj transpapilar, ERCP);
3. parazitozele (ascarizi);
4. factori vasculari ischemici, toxici (droguri sau medicamente), mecanisme autoimune;
5. sarcina și evoluția post-partum;
6. infecții virale - oreillon (parotidita), septicemia, febră tifoidă, rujeolă, EPSTEIN-BARR, infecții cu campylobacter;
7. hiperlipemiile esențiale de tip I, IV și V (trigliceridele sunt crescute și colesterolul este normal), pot duce la forme recidivante și uneori necrotice ale pancreatitei acute.
8. hiperparatiroidismul (calciul crește conversia tripsinogenului în tripsina și stimulează secreția pancreatică favorizând eliberarea de peptide).

6. Atunci când nu poate fi decelată nici o cauză se vorbește de pancreatită acută primitivă sau idiopatică.

Cauze declanșatoare: o masă copioasă, în special grăsimi sau fructe proaspete, însoțită de un consum abundent de alcool, lichide reci, obstrucția litiazică a căii biliare principale terminale, pasajul permanent al microcalculilor proveniți dintr-un depozit de colesteroloză, colecistita acută, ERCP, traumatismele abdominale sau chirurgicale, vor produce:

- o stimulare brutală, excesivă a secreției pancreatice;
- o hipertensiune în canalul excretor prin spasm sau obstacol sfincterian;
- modificări vaso-motorii locale (vasoplegie arteriolară) și ca efect leziuni de la congestie la edem, ischemie și necroză (leziuni endoteliale). Irigația la nivelul capilarelor în faza inițială a pancreatitei acute severe este cea care determină necroza, deci factorul vascular este întotdeauna necesar pentru producerea necrozei.
- obstrucția experimentală a canalului pancreatic poate produce edem dar niciodată necroză; atunci când edemul nu a fost indus inițial, ligatura izolată a arterei pancreatice nu poate conduce la declanșarea pancreatitei; dacă, în prezența edemului, scade debitul arterei pancreatice, necroza poate să apară.

Fiziopatologie

Se consideră că trei factori intervin aproape simultan conjugându-și efectele:

- ischemia, prin plegie arteriolară;
- hipertensiunea intracanaliculară în sistemul excretor;
- stimularea accentuată a secreției pancreatice.

Consecința acestor fenomene va fi trecerea fermenților pancreatici din canalele excretorii în parenchim, fie prin filtrare, fie prin leziuni endoteliale sau rupturi ale canaliculelor în zonele atinse de necroza ischemică. Mecanismul prin care fermenții pancreatici sunt activați intraglandular și prin care sistemul de protecție antienzimatică a glandei este depășit, recunoaște următoarele teorii:

A. Teoria canaliculară presupune:

- fie un **reflux** duodenal sau biliar activant, datorat unui obstacol la nivelul papilei sau a ampulei lui VATER (calcul inclavat, oddită scleroasă sau inflamatorie) sau printr-o hipotonie oddiană satelită unei litiaze; de fapt, colangiografiile au demonstrat banalitatea refluxului bilei în canalul lui WIRSUNG și prezența tripsinei activate recoltate prin aspirație din acest canal, în absența oricăror fenomene de pancreatită acută. Refluxul bilei sau sucului duodenal care conține enterochinază în canalul pancreatic poate, însă, produce o activare a proenzimei în glandă și eliberarea de tripsină activă.

- fie o **hiperpresiune intracaniculară** brutală fără reflux, datorată **obstrucției** canalului WIRSUNG la nivelul sfincterului propriu sau de-a lungul acestuia prin stenoză sau prin calcul. Hiperpresiunea ar antrena o efracție a acinilor pancreatici sau a canalelor pancreatice, cu eliberare de enzime active și necrozante. În mod normal enzimele pancreatice sunt depozitate în formă de proenzimă inactivă, ca și granulele de zimogen, în saci enzimatici, complet separați de lizozomi. Aceste enzime sunt excretate prin exocitoză la polul apical al celulei, urmând a fi activate în duoden de către enterochinază. În pancreatita acută, se pare că se realizează o fuziune a granulelor de zimogen cu lizozomii care activează proenzima, iar prin creșterea permeabilității tisulare, cantități infime de tripsina activă sunt descărcate în mod necontrolat în interstițiu. Prezența acestor enzime activate în interstițiu permit apariția leziunilor inflamatorii, care activează în lanț citokinezele care acționează atât local, cât și la distanță.

B. Alte teorii fac din necroza celulară și din erupția sucului pancreatic în afara sistemului canicular direct în parenchimul glandular, fenomenul primar.

- Teoria vasculară interpretează pancreatita acută ca un infarct visceral prin tromboze arteriale și venoase. Ischemia datorată leziunilor capilare are un rol determinant în producerea și extinderea leziunilor de necroză, fiind amplificată de o stimulare secretorie excesivă.

- Teoria anafilactică consideră boala o manifestare locală a anafilaxiei, iar pe plan general un șoc histaminic.

- Teoria neurovegetativă consideră că o iritație a sistemului simpatic poate induce tulburări vaso-motorii, spasm vascular și o necroză anoxică a celulelor pancreatice.

- Teoria infecțioasă pretinde extinderea la nivelul pancreasului a unei infecții generalizate sau de vecinătate de la o infecție biliară sau gastrică, prin translocare bacteriană.

- Teoria toxică susține prezența leziunilor directe asupra pancreasului, toxice sau ischemice, care pot realiza activarea intraglandulară a enzimelor. Alcoolul, prin acetaldehidă sau prin eliberare de radicali liberi de oxygen, cu efecte toxice directe, mai produce și spasm sfincterian al sfincterului lui ODDI, cât și stimularea puternică a secreției pancreatice.

De fapt nici una dintre aceste teorii nu poate explica fenomenul doar prin ea singură, fiind vorba de o interacțiune a mai multor factori:

- Declanșarea dramei pancreatice necesită extravazarea sucului pancreatic din canalele pancreatice în plin parenchim glandular în contact cu celulele pancreatice, extravazare care poate avea drept cauze:

- o hiperpresiune brutală și ruptura canalelor pancreatice;
- un reflex neuro-capilar care să intereseze sistemul vascular pancreatic și să determine o furtună vasoconstrictorie care să conducă la ischemie și necroză anoxică a celulelor;
- leziuni venoase anterioare, cu rol de factori predispozanți.

Tripsina extravazată și activată de proteazele celulare duce la eliberarea:

- unor cantități masive de amilază,
- a lipazei responsabile de citosteatonecroză,
- a histaminei și a kalicreinei, care declanșează o vasodilatație peria-cinoasă, având drept consecință apariția edemului, a hemoragiei și a necrozei, acest ultim fenomen antrenând eliberarea tripsinei și perpetuarea leziunilor și a activărilor enzimatică în cerc vicios.

Cantitățile infime de tripsină activă eliberată intraglandular declanșează în lanț o serie de autoactivări a enzimelor proteolitice și lipolitice pancreatice, urmate de activarea enzimelor celulare destructive și de disfuncții mitocondriale și nucleare.

Fermenții pancreatici (tripsină, lipază, amilază) ajung astfel din canalul excretor în parenchimul glandular, unde își exercită acțiunea distructivă asupra elementelor epiteliale și conjunctive al parenchimului, producând atât leziuni locale, cât și o serie de tulburări generale datorate „septicemiei enzimatice”.

Tripsina ajunsă în parenchimul pancreatic distruge celulele pancreatice determinând eliberarea de kinaze tisulare (citokinaze) și fermenți leucocitari (leucokinaze), responsabili de reactivarea tripsinei în cerc vicios, respectiv participând la autoactivarea tripsinei, proces în urma căruia se eliberează o cantitate din ce în ce mai mare de tripsină, care va avea următoarele efecte locale:

- proteoliza glandulară extensivă este fenomenul de autodigestie a țesuturilor glandulare și peripancreatice, caracterizat prin necroză celulară și vasculară urmată de hemoragie intraparenchimatoasă, aspecte caracteristice morfopatologiei pancreatitei acute necrotico-hemoragice;

- catalizarea reacțiilor de activare a celorlalte enzime pancreatice: chimotripsină, elastază, fosfolipază, carboxipeptidază, responsabile de următoarele efecte:

- chimotripsina produce edem și alterări vasculare, favorizează eliberarea de radicali liberi de oxigen, contribuind la declanșarea șocului oxidativ;
- elastaza degradează fibrele elastice din peretele vascular, realizând necroza endarterei, fenomene urmate de tromboze vasculare și hemoragii;
- fosfolipaza A2 determină necroza grăsimilor și, prin scindarea fosfolipidelor, eliberează alți produși destructivi: lizolecitina și lizocefalina, ambele cu efecte toxice și hemolitice.

- produce iritația terminațiilor nervoase, ceea ce explică durerea intensă și persistentă din pancreatita acută;

- activează sistemul kininelor, cu eliberarea unor substanțe vasoactive hipotensoare, cum ar fi kalicreina, histamina, kalidina sau bradikina, ale căror efecte locale și sistemice vor declanșa vasodilatația, hipotensiunea și hiperpermeabilitatea capilară.

Lipaza activată în prezența sărurilor biliare acționează asupra țesutului gras din acinii glandulari, dar mai ales asupra țesuturilor din jur, reprezentate de mezouri, epiploon sau retroperitoneu, pe care îl scindează în acizi grași și glicerină. Glicerina se resoarbe, iar acizii grași sunt supuși procesului de saponificare, în prezența sărurilor de calciu, dând naștere petelor de citosteatonecroză, caracteristice pancreatitei acute. Acestea sunt pete de culoare alb-gălbuie, de aspectul picăturilor de lumânare, de mărime variabilă, între 1 și 5 mm.

Amilaza pancreatică eliberată în cantități excesive din parenchimul pancreatic supus autodigestiei, ajunsă în circulație, realizează o creștere a amilazemiei în ser, precum și a amilazuriei în urină, semn de mare valoare ca indicator biochimic al pancreatitei acute.

Poate să apară o hiperglicemie și o glicozurie tranzitorie, deși diabetul de deprivare nu poate să apară decât în leziuni de necroză extinse la peste 50% din volumul glandei (și doar la 50% dintre purtătorii unei asemenea leziuni).

Hipocalcemia se datorează fixării ionilor de calciu în zonele de citosteatonecroză, iar pe de altă parte creșterii activității calcitoninei și depunerii calciului în oase ca urmare a dereglării funcției paratiroidiene.

Pe de altă parte, reacția inflamatorie locală determină o activare a neutrofilelor și a macrofagelor, sursă importantă de citokine: TNF-alfa, interleukina 1, 6, 8 și 10, responsabile de apariția SIRS. Leziunile pancreatice permit, de asemenea, eliberarea de acizi grași liberi, cu acțiune toxică.

Leziunile pancreatice se pot suprainfecta prin **translocație bacteriană** din lumenul intestinal, fenomen de o mare importanță evolutivă, terapeutică și prognostică. În mod obișnuit, necroza pancreatică nu poate să rămână sterilă și, de regulă, se suprainfectează, necesitând în mod obligatoriu un tratament antibiotic profilactic.

Coafectarea sistemică este datorată în primul rând **translocației endotoxice**, eliberării de citokine și de radicali liberi care se manifestă prin hipovolemie plasmatică, la care participă și sechestrarea fluidelor în spațiul retroperitoneal, peritoneu și tub digestiv (30-40% din volumul sangvin); se adăugă în plus și acțiunea substanelor vasoactive.

Metastazarea enzimatică și în alte organe, va duce la leziuni multiorganice și sistemice (MSOF), iar iritația brutală a receptorilor din loja pancreatică determinată prin enzimele proteolitice și hipotensoare, va fi răspunzătoare de apariția șocului hipovolemic, insuficiență renală, hepatică și respiratorie.

Anatomia patologică

Trei tipuri de leziuni formează substratul anatomopatologic al bolii:

1. Un exudat seros sau hematic care realizează un epanșament sero-sanguinolent al lojei pancreatice deseori difuz la distanță (mezouri, peritoneu, pleură).
2. Necroza celulelor glandulare exocrine care se traduce prin insule gri-verzui de necroză.
3. Citosteatonecroza reprezentată de pete albicioase de necroza grăsimilor, izolate sau confluențe, dispuse în mod diseminat ca petele de lumânare pe glandă, mezouri, epiploon sau peritoneu.

Aceste leziuni elementare se pot asocia în proporții diverse și variabile, predominantă uneia sau a alteia permițându-ne să individualizăm cele două tipuri extreme, între care toate stadiile intermediare sunt posibile.

1. Pancreatita acută edematoasă interstițială este caracterizată printr-un edem interstițial al parenchimului și al țesuturilor peripancreatice sau chiar necroze ale țesutului gras. Este cea mai frecventă formă, 75-80% dintre pancreatitele acute, în mod obișnuit reversibilă la tratamentul conservator.