

## PANCREATITA CRONICĂ – ÎN LUMINA GHIDURILOR ACTUALE

Ludmila Tofan-Scutaru<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Eugen Tcaciuc<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., conf. univ., Șef Disciplină de gastroenterologie

Angela Peltec<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Adela Țurcanu<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Elina Berliba<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Valentina Platon<sup>2</sup> – medic rezident, Disciplina de gastroenterologie

Antonina Osman<sup>2</sup> – medic, secția hepatologie, SCR

<sup>1</sup> Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> IMSP - Spitalul Clinic Republican, secția hepatologie

+373 68288336 [liudmila.tofan@usmf.md](mailto:liudmila.tofan@usmf.md)

### Rezumat

Pancreatita cronică prezintă o afecțiune gravă care poate avea un impact sever asupra calității vieții și poate determina sechele pe termen lung care amenință viața. Pe lângă durere, insuficiența pancreatică exocrină poate duce la malnutriție, mai ales la o populație aptă să-și neglijeze nutriția. PC determină complicații pe termen lung. Stabilirea diagnosticului formal este departe de a fi o rutină binecunoscută. Este importantă stabilirea precoce a diagnozei și managementul corect al bolii. Prognosticul pancreatitei cronice este în general rezervat, evoluția fiind grevată de numeroase complicații. Se prezintă dificultățile abordării practice a pancreatitei cronice. Cunoașterea ghidurilor clinice bazate pe dovezi în abordarea practică a cazurilor clinice de pancreatită cronică este utilă pentru a ajuta comunitatea medicală la gestionarea pacienților suferinzi. Declarațiile descrise se bazează pe recente recomandări care au fost incluse în Ghidurile Internaționale. Se analizează etapele diagnostice și de tratament în lumina recomandărilor ghidurilor actuale.

**Cuvinte-cheie:** pancreatită cronică, complicații, diagnostic, tratament

### Summary. Chronic pancreatitis – in the light of actual guidelines.

PC presents a serious condition that can have a severe impact on quality of life and can lead to long-term sequelae that threaten life. In addition to pain, exocrine pancreatic insufficiency (IPE) can lead to malnutrition, especially in a population able to neglect nutrition. C determines long-term complications. Establishing formal diagnosis is far from being a well-known routine. It is important to establish early diagnosis and correct management of the disease. The prognosis of chronic pancreatitis reserved in general, the evolution being affected with many complications. Knowing evidence-based clinical guides in the practical approach to clinical cases of chronic pancreatitis is useful to help the medical community manage the suffering patients. The statements described are based on the recent recommendations that have been included in the International Guidelines. The difficulties of the practical approach in clinical practice are presented. It is being analyzed the diagnostic and treatment steps in light of the recommendations of the current guidelines.

**Key words:** chronic pancreatitis, complications, diagnosis, treatment

### Резюме. Хронический панкреатит – в свете актуальных руководств

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой тяжелое заболевание, которое может иметь серьезное влияние на качество жизни и долгосрочные последствия, опасные для жизни. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может привести к мальабсорбции, особенно среди населения, вынужденного плохо питаться. ХП может вызывать долгосрочные осложнения. Диагностика этой болезни сложна. Важно провести раннюю диагностику и правильное лечение заболевания. Прогноз ХП, как правило, тяжёлый, с множественными осложнениями. Представлены трудности практического подхода в клинической практике. Предоставлен передовой практический подход к клиническим случаям ХП на основе фактических данных клинических руководств, чтобы помочь медицинскому сообществу в диагностике и лечении пациентов с ХП. Описанные заявления основаны на последних рекомендациях, которые были включены в международные руководства. Рассматриваются этапы диагноза и лечения в свете рекомендаций современных гидов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, осложнения, диагностика, лечение

**Actualitate.** Pancreatita cronică este o afecțiune ce înaintează probleme de diagnostic și de tratament, prin depistarea tardivă a dereglărilor funcțiilor pancreatice și prin abordarea dificilă a sindromului dolor la o anumită etapă. Prognosticul PC este în general rezervat, evoluția fiind împovărată de progresia spre insuficiență pancreatică exocrină și endocrină și numeroase complicații. Este importantă cunoașterea și aplicarea recomandărilor Ghidurilor internaționale pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul acestei boli.

#### Prezentare de caz clinic.

**Pacientul V. R.** în vârstă de 53 ani, a fost internat în IMSP-SCR din cauza durerilor abdominale superioare pronunțate, persistente, asociate cu sindrom dispeptic, astenic, dar și cu scădere ponderală alarmantă: mai mult de 20 kg în timpul ultimelor 2 luni. Durerile abdominale ultimele luni sunt permanente, se agravează după orice mâncare, mai ales – grasă, se măresc în decubit dorsal, sunt de intensitate mare și caracter apăsător, localizate în regiunea epigastrică, cu iradire în spate și periodic – în centură, fiind parțial remise în poziție șezândă, cu trunchiul aplecat înainte și la administrarea tratamentului analgezic. Sindromul dispeptic este manifestat prin disconfort abdominal, balonări și flatulență excesivă, micșorarea poftei de

mâncare, repulsie la alimente grase, sitofobie, dereglări de scaun – diaree cu emisii de materii fecale neformate, de 3-4 ori/ zi. Mai prezintă uscăciune în gură și polidipsie. Sindromul astenic este manifestat prin fatigabilitate, somnolență, apatie.

Pe parcursul ultimilor 3 ani a avut mai multe episoade de dureri epigastrice, declanșate de consumul de alcool și alimente copioase, dar, de obicei, durerea ceda sau se ameliora după tratament și doar ultimele luni a devenit continuă.

Primul acces de dureri abdominale localizate în epigastru, de intensitate mare, cu intensificare progresivă, pe parcursul a mai mult de 24 ore, declanșate de consum de alcool și alimente copioase enunță din anul 2014. Atunci s-a adresat la locul de trai și a urmat tratament conservator în secția de chirurgie, cu ameliorarea stării generale. După externare a revenit treptat la modul de viață precedent și tratamentul recomandat nu a urmat.

În luna septembrie 2015 la câteva ore după un prânz copios și consum abuziv de alcool starea generală s-a agravat brutal prin apariția durerilor epigastrice violente, care s-au răspândit timp de 24-30 ore progresiv pe tot abdomenul și a apărut mărirea abdomenului în volum. Simptomele au persistat și s-au agravat progresiv determinând bolnavul să se

adreseze și a fost spitalizat de urgență în secția Chirurgie Hepato-bilio-pancreatică a IMSP-SCR pentru diagnostic și tratament. În baza datelor clinico-paraclinice a fost constatată pancreatită acută, forma gravă. A fost efectuată laparoscopia diagnostică, a urmat tratament cu ameliorare și a fost externat cu recomandări de a continua tratamentul la locul de trai. Nu a abandonat fumatul, dar alcool consumă mai puțin, din spuse. Urma tratament simptomatic periodic, la domiciliu, dar nu cunoaște denumirea medicamentelor utilizate. La locul de trai a efectuat ecografie abdominală, cu concluzie de suspiciune a unei formațiuni de volum în ficat, pancreasul fiind neevaluat din cauza pneumatozei abdominale. A fost adresat în serviciul nostru pentru diagnostic și tratament.

**Anamneza Vieții.** Născut la termen. A crescut și s-a dezvoltat satisfăcător. Condițiile de trai sunt bune, alimentația – satisfăcătoare. Pacientul lucrează pădurar. Nu respecta regimul de muncă, odihnă și alimentație. Duce un mod de viață nesănătos: fumează de la 22 ani până în prezent câte un pachet de țigări în zi, alcool consuma câte 2-3 pahare de vin sau rachiu în zi, mâncând copios, dar după pancreatita acută suportată, din spuse, a redus consumul de alcool. Nu a fost în contact cu bolnavi de tuberculoză sau alte afecțiuni transmisibile. Alergie la medicamente, vaccinuri, seruri, produse alimentare – nu manifestă. La rudele apropiate boli analogice nu s-au manifestat.

**Examenul obiectiv** constată semene de denutriție, tegumente – fără icter, limba saburată. Prezente – stigmat de etilism cronic. Abdomenul – mărit moderat în volum din contul pneumatozei intestinale și a lichidului ascitic, prezent în flancuri. Se atesta dureri la palparea profundă în zona coledoco-pancreatică a lui *Chauffard* și în punctul *Desjardins*, hepatomegalie, fără splenomegalie.

**Impresia clinică de diagnostic prezumptiv** la internare a fost de pancreatită cronică de geneză etanolică, în faza de acutizare, cu insuficiența funcției exocrine (posibil, sindrom de malabsorbție-malnutriție) și funcției endocrine a pancreasului (posibil, diabet zaharat). Concomitent: Hepatopatie cronică de etiologie etanolică, dar nu se exclude asociere și cea virală.

Diagnosticul de pancreatită cronică s-a bazat pe manifestările clinice: prezența sindromului dolo abdominal caracteristic, sindromului dispeptic și alterării stării generale, simptomatologie instalată în episoade recurente declanșate de alimentație copioasă,

asociată cu "tărie" la un bărbat fumător, cunoscut cu consum cronic de alcool și cu antecedente de pancreatită acută. Suspiciunea de insuficiență a funcției exocrine a pancreasului cu sindrom de malabsorbție-malnutriție a fost bazată pe enunțul dereglărilor de scaun – diaree cu emisii de materii fecale neformate, de 3-4 ori/ zi, pierderea ponderală marcată și dereglări ale elasticității tegumentelor. Suspiciunea de insuficiență a funcției endocrine a pancreasului se bazează pe acuzele de uscăciune permanent în gură și polidipsie. Pierderea marcată în greutate pe fonul sindromului dolo epigastral permanent și apariția ascitei impune excluderea neoplasmului pancreatic cu canceromatoză abdominală. Prezența ascitei la un consumator cronic de alcool necesită excluderea complicațiilor vasculare cu hipertensiune portală prehepatică în cadrul pancreatitei cronice, dar și a pancreatitei acute. Este necesar de evaluat și severitatea hepatopatiei, determinate de consumul cronic de alcool, care ar putea fi în stadiul de ciroza hepatică, cu ascită.

#### **Rezultatele explorărilor paraclinice**

În hemoleucogramă se remarcă leucocitoză ( $13,3 \times 10^9/l$ ) cu deviere a formulei leucocitare la stânga (neutrofile nesegmentate - 12 %), trombocitoză ( $595 \times 10^9/l$ ), accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH - 50mm/h). Amilaza serică este în limita normalului (63,6 UI/l). În analiza biochimică a sângelui se remarcă hiperglicemie (*tab. 1*), scăderea nivelului Fe seric (7,7 mg/l), magneziului (:::), zincului și a albuminei (34 g/l). Indicatorii sindroamelor biologice hepatice de citoză și coleastăz sunt fără modificări. Examinarea sistemului de hemostază stabilește micșorarea indicelui de protrombina după Quick (65% - 122%), fibrinogenul puțin peste limita superioară a normalului (4,1 g/l) și creșterea complexelor fibrin-monomerice solubile (4,5 mg/100 ml).

Studierea markerilor serologici virali a determinat AgHBs – negativ, dar pozitivitatea anticorpilor anti-AgHBcore sumar și anti-AgHBs. Anticorpilor anti VHC – negativi.

Rezultatul studierii markerilor serici tumorali: antigenul carbohidrat 19-9, alfa-fetoproteina, carcino-embriionar antigen și PSA – în limitele normalului.

**Cercetarea glicemiei a relevant valori elevate, ceea ce susține diagnosticul de diabet zaharat, decompensat.**

S-a efectuat cercetarea elastazei – 1 pancreatice în materii fecale și rezultatul a fost: 17 μg/g fecale,

Tabelul 1

#### **Aprecierea funcției endocrine a pancreasului**

Glicemia	04.05.17 18:00	05.05.17 07:00	10.05.17 18:00	11.05.17 06:30	11.05.17 18:00	13.05.17 08:00	13.05.17 14:00	13.05.17 18:00	14.05.17 14:00	14.05.17 18:00
Mmol/l	24,2	23,5	18	10,4	10,3	19,5	21,9	25,4	12,4	16,3

ceia ce confirmă suspiciunea clinică de insuficiență pancreatică exocrină (IPE).

**Cerectarea ecografică transabdominală stabilă:** "Hepatomegalie moderată. Splina de dimensiuni normale. Pancreasul: capul – 2,48 cm, corpul – 1,94 cm, coada – 2,46 cm, conturul net, regulat, parenchimul omogen, ecogenitate difuz crescută, calcinate multiple în parenchimul pancreatic. Lichid liber în cavitatea abdominală în cantitate mică. **Examenul ecografic abdominal cu Doppler color** relevă "Tromb cu dimensiunile de 4,7 x 1,79 cm în vena mezenterică superioară (VMS), care nu obstruează complet lumenul parțial recanalizat. În proiecția trombului vena este dilatată. În proiecția pancreasului – comprimată de către țesut pancreatic cu calcinate. Semne de hipertensiune portală (HTP) prehepatică".

**Tomografia computerizată (CT) a organelor abdominale cu contrast: soluție Omnipaque 350, -50 ml determină:** "Ficatul: dimensiuni mărite (lobul drept - 17,0 cm), parenchimul cu structura relativ omogena. Formațiuni de volum – nu se determina. Colecistul: conținut omogen, pereții nu sunt îngroșați. Pancreasul: dimensiuni – cap = 4.3 cm, corp = 2.4 cm și coadă = 2.4 cm, cu multiple calcinate localizate difuz pe tot parcursul (Fig. 1). Ductul Wirsung este dilatat (0,75 cm) în regiunea cefalică (fig. 2) – sugestiv prin compresie. Sub diafragmă, pe stânga, peripancreatic și perigastral – colecții lichidiene cu pereții groși (0,4 cm), contur neregulat, cu modificări infiltrative moderate in jur, dimensiuni de la 1,4 x 1,5 cm până la 4,8 x 3,4 cm – mai sugestiv pentru pseudochisturi (fig. 3). Splina: dimensiuni obișnuite, contur net, structura omogenă. Vena porta = 1,7 cm. Dilatarea trunchiului venei mezenterice superioare până la 1,95 cm pe un segment de 5.0 cm cu structura neomogena postcontrast – suspectă pentru modificări trombotice. Ascită moderată dispusă difuz intra-abdominal. Suprarenalele: cu poziționare și dimensiuni obișnuite. În suprarenala dreapta leziune hipodensivă, dimensiuni 1.2 x 1.9 cm – sugestiv origine binignă. Rinichii: cu forma, poziționare și dimensiuni obișnuite. Fibroză moderată perirenală bilaterală. Stenoze ușoare a arterelor renale. Ganglionii limfatici: hilari hepatici – până la 1.4 cm; mezenteriali – până la 1.0 cm. Piese scheletice:

modificări degenerative moderate a regiunii lombare. Leziuni secundare cert nu se determină. Segmentele pulmonare – bazal, pe stânga (S9) – formațiune nodulară solitară, contur net, dimensiuni 1,1 x 1,3 cm, structura omogenă.

**Concluzie.** Hepatomegalie ușoară. Formațiuni de volum hepatice – nu se determină. Pancreatită cronică calculoasă cu semne de compresie a ductului Wirsung în regiunea cefalică. Pseudochisturi pancreatice dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. Ascita moderată. Hipertensiune portală. Date CT suspecte pentru tromboza trunchiului venei mezenterice superioare. Formațiuni nodulare pulmonară în S9 bazal pe stanga sugestiv originii benigne. Se recomandă CT-angiografie a organelor abdominale".

**Radioscopia cutiei toracice:** "Plămâni transparente. Sinusurile costo-diafragmale libere. Diafragm net".

### Discuții

Cazul relatat este o modalitate tipică de prezentare pentru pancreatita cronică indusă de alcool, având și semnul imagistic patognomic – pancreaticolitiaza. Durerea epigastrică pronunțată este simptomul cardinal și, în același timp, modalitatea de debut cea mai frecventă a pancreatitei cronice. În stadiile inițiale durerea se poate manifesta prin crize dureroase repetate, dar, în timp, durerile pot deveni continue. Cu toate că pacientul menționează prima adresare la medic în 2014, actualmente el acuză pierdere în greutate, diaree, probabil – cu steatoree și semne clinice pentru diabet zaharat. Deducem, că pancreatita evoluează în acest caz, de peste 10 ani și este în faza avansată. Pacientul consumă mai puțin alcool în ultimii ani, dar continuă fumatul. Pierderea importantă în pondere poate fi la această etapă determinată de complicațiile PC: malnutriție din insuficiența exocrină, dar și sitofobie pe fonul durerilor persistente, de consum deficient de nutrienți în alcoolism. Tot odată, combinația între durerea cronică în etajul abdominal superior, cu iradiere dorsala și pierderea marcată din greutate, sugerând o patologie pancreatică cronică impune întotdeauna excluderea unei afecțiuni maligne, fiind necesară excluderea unui neoplasm pancreatic. Menționăm, că la etapa prespitalicească se suspecta for-

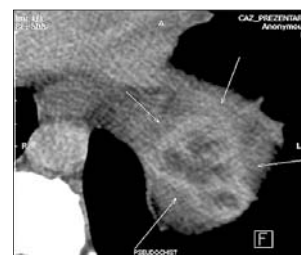
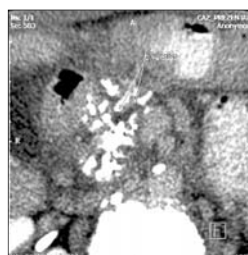
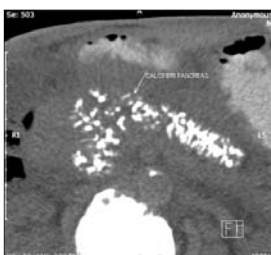


Fig. 1-3

Calcinate pancreatice multiple

Pseudochisturi pancreatice

Ductul Wirsung dilatat

mașiune de volum în ficat. Se impune excluderea unui neoplasm, mai ales în contextul observării formațiunii nodulare în S9 pulmonul stâng, care poate fi și manifestare secundară, ceea ce complică situația clinică.

Leucocitoză cu deviere a formulei leucocitare la stânga, asociată cu trombocitoză și accelerarea VSH ar putea fi în rezultatul complicațiilor PC, inclusiv – vasculare, dar în și în contextul unui puseu acut de PC.

Analizând rezultatele cercetărilor paraclinice efectuate la pacientul V. R. diagnosticul de pancreatită cronică s-a confirmat prin tehnică imagistică de primă intenție - *ecografia transabdominală*, prin determinarea calcificărilor pancreatice, care este patognomonică pentru PC. Prezența constatărilor tipice de imagistică pentru PC prin USTA este suficientă pentru diagnosticare. Cu toate acestea, folosirea USTA nu a determinat cauza ascitei. Suplimentarea ecografiei abdominale cu metoda *Doppler color* a evidențiat prezența unui tromb în vena mezenterică superioară, care nu obstruează complet lumenul parțial recanalizat. S-a observat VMS în proiecția trombului – dilatată și în proiecția pancreasului – comprimată de către țesut pancreatic cu calcinate. Astfel, s-au relevat semne de hipertensiune portală prehepatică, care explică ascita. În cazul prezentat USTA nu a evidențiat imagini transonice, sugestive pentru pseudochisturile pancreatice, care au fost descrise la următoarea etapă diagnostică (CT), prin aplicarea USTA nu s-a reușit descrierea ductului Wirsung.

S-a considerat necesară evaluarea prin alte tehnici imagistice. Ultrasonografia endoscopică nu este disponibilă în clinica noastră. La această etapă diagnostică pacientul a beneficiat de CT a organelor abdominale cu contrast. S-au reconfirmat pancreatită cronică calculoasă și ascita moderată, observate la USTA, dar suplimentar s-a stabilit capul pancreatic mărit (4,3 cm), dilatarea importantă a ductului Wirsung (0,75 cm) cu semne de compresie a ductului în regiunea cefalică și prezența de pseudochisturi pancreatice dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. S-au relevat date CT suspecte pentru tromboza trunchiului venei mezenterice superioare și s-a evidențiat o formațiune nodulară în S9 bazal al pulmonului stâng. S-a recomandat CT-angiografie a organelor abdominale.

În cazul pacientului V.R. rezultatele cercetării parametrilor de sânge pentru măsurarea malnutriției au pledat în favoarea prezenței malnutriției prin scăderea valorilor Fe seric, al magneziului și zincului seric.

#### **La pacient s-a stabilit diagnosticul clinic:**

”Pancreatită cronică, forma algică, recidivantă, cu insuficiența funcției exocrine a pancreasului: sindrom de malabsorbție-malnutriție și insuficiența

funcției endocrine a pancreasului: diabet zaharat tip II, decompensat. *Complicații:* Pseudochisturi pancreatice, dimensiuni de la 1.4 x 1.5 cm până la 4.8 x 3.4 cm, dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. Pancreaticolitiază. Tromboza venei mezenterice superioară. Hipertensiune portală prehepatică. *Concomitent: Hepatopatie etanolică – steatoză hepatică etanolică în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, (ocultă?), faza AgHBs negativ. Formațiune de volum, nodulară în S9 bazal pe stânga.”*

Pacientul continuă cercetările pentru concretizarea diagnozei. Este planificat pentru angiografie abdominală prin tomografie computerizată, RMN în regim colangiopancreatografic și tomografie pulmonară.

**Abordarea terapeutică.** Tratamentul pacientului la moment este axat pe controlul durerii și corectarea complicațiilor, inclusiv a maldigestiei-malabsorbției, diabetului zaharat și trombozei în VMS. Se va lua în considerare corecția obstrucției ductului pancreatic. Se va insista încetarea alcoolului și, eventual, fumatului, care ameliorează durerea în PC și prezintă un element important în tratamentul pancreatitei cronice alcoolice. Evoluția sindromului dolor la pacientul V.R. confirmă constatările datelor actuale ale literaturii de specialitate, că durerea la majoritatea pacienților nu se rezolvă în timp, ceea ce avem și la pacientul în cauză. Complicațiile pancreatice și extra-pancreatice pot contribui la menținerea durerii. În recomandarea terapiei analgezice medicale vom respecta principiile ”scării de ameliorare a durerii” oferită de OMS, care se bazează pe introducerea secvențială a medicamentelor cu potențial analgezic crescător, titrată până la dispariția durerii. Tramadolul este analgezic recomandat pentru domnul V.R. la moment ca și opțiune de control a durerii. Se vor lua în considerare tehnici endoscopice și chirurgicale de decomprimare ductală și decizia finală va fi dată de către colegii chirurghi.

S-a recomandat tratament de durată cu o heparină cu greutate moleculară mică, cu activitate anti-Xa/anti-IIa pentru tromboza depistată în VMS. S-a inițiat enzimoterapia cu pancreatină în formă de capsule, care conțin minimicrosfere cu  $d < 2$  mm, acoperite cu membrană enterosolubilă: 50.000 UI – la mesele principale și 25.000 – la gustări. S-a luat în considerare și inhibarea secreției de acid gastric, pentru prevenirea inactivării enzimelor pancreatice, la moment prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, apoi – administrare de blocatori ai receptorilor  $H_2$ -histaminici. Se efectuează corectarea deficitului vitaminelor liposolubile prin administrare parenterală a acestora și a deficitului de minerale / oligoelemente – *per os*.

**Recomandările Ghidului European, bazate pe dovezi, în diagnosticul și tratamentul PC [4]:**

**Care este definiția PC (indiferent de etiologie)?**

PC este o afecțiune a pancreasului în care episoadele inflamatorii recurente au ca rezultat înlocuirea parenchimului pancreatic cu țesutul conjunctiv fibros. Această reorganizare fibrotică a pancreasului duce la insuficiența pancreatică exocrină și endocrină progresivă. Diagnosticul este stabilit prin modalități de imagistică de înaltă calitate, care permit identificarea următoarelor semne: densitatea crescută a parenchimului, atrofia glandei, calcificarea, pseudochisturile și neregulile ductului pancreatic principal și ramurilor sale laterale. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe imagistica efectuată la pacienți simptomatici prezentând indicatori sugestivi pentru boala pancreatică. Complicațiile PC includ stricturi ale ductului pancreatic și/sau ale canalelor biliare, pseudochisturi, pancreatocolitiiază, stenoză duodenală, malnutriție, complicații vasculare și dureri recurente sau persistente. (*Acord puternic*).

**Semnificația studierii activității enzimelor pancreatice serice:** scăzută – metodă sensibilă (25 – 30%) și specifică pentru diagnosticul PC cu insuficiență pancreatică avansată; crescută – rezultat al dereglării evacuării secretului pancreatic, provocat de procesul inflamator, inflamarea capului pancreatic cu apăsarea ducturilor, și/sau al măririi permeabilității celulelor acinoase în puseul acut inflamator; poate indica și formarea pseudochisturilor; nivelul normal nu exclude prezența procesului inflamator în pancreas.

**Care este cea mai bună modalitate generală de imagistică pentru stabilirea unui diagnostic de PC?**

Ultrasonografia endoscopică (EUS), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia computerizată (CT) sunt cele mai bune metode imagistice pentru stabilirea unui diagnostic de PC. (*Gradul 1C, acord puternic*) [4]. EUS, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), RMN și CT – toate au o precizie de diagnosticare ridicată, comparabilă în diagnosticul *inițial* al PC [4]. EUS și ERCP depășesc celelalte tehnici imagistice, iar ecografia transabdominală este cel mai puțin exactă [3]. ERCP nu mai este considerată un test de diagnosticare pentru PC.

**Care este rolul ultrasonografiei transabdominale (USTA) în PC suspectată?**

USTA poate fi folosită doar pentru a diagnostica PC într-un stadiu avansat. (*Gradul 1A, acord puternic*). Prezența calcificărilor pancreatice și/sau intraductale este patognomonică pentru PC. Calcificările se găsesc în 40% dintre pacienți cu PC avansată. Calcificările care depășesc un diametru de 2 mm sunt vizualizate ca focare hiperechoice cu umbre posterioa-

re. Utilizarea *Doppler color* poate facilita detectarea de calcificări pancreatice mici, care pot fi identificate de prezența unor artefacte care clipească [7,2]. Alte semne sonografice tipice ale PC sunt anomalii ale ductelor pancreatice, adică un canal pancreatic dilatat și neregulat [5]. Modificările dimensiunilor pancreasului sunt nespecifice.

**Care este rolul USTA în PC recunoscută?**

USTA poate fi aplicată la pacienții cu suspiciuni de complicații ale PC (Gradul 2C, acord puternic). USTA poate fi folosită pentru a vizualiza complicațiile PC, cum ar fi chisturi, pseudochisturi, apariția puseurilor acute de PC și a pseudoanevrismelor [5]. USTA poate fi utilizată pentru intervenții diagnostice și terapeutice pancreatice ghidate ecografic [6].

**Care este rolul ultrasonografiei endoscopice (EUS) la pacienții cu PC suspectată ?**

EUS este cea mai sensibilă tehnică de diagnosticare imagistică a PC, în special în primele stadii ale bolii, iar specificitatea acesteia crește odată cu creșterea criteriilor de diagnosticare. (*Gradul 1B, acord puternic*). O problemă pentru validarea EUS a fost a fost standardul de aur: atunci când se compară EUS cu ERCP și testul secretin, acordul este de 100% pentru formele severe de PC (> 5 criterii), de 50% pentru formele moderate (3-5 criterii) și de 13% pentru formele de boala ușoară (0-2 criterii). Aproape 25% dintre pacienții cu teste normale de secretină-ceruleină prezintă anomalii ale EUS sugestive pentru PC. **În comparație cu histologia ca standard de aur, sensibilitatea EUS pentru diagnosticul PC depășește 80%, cu o specificitate de 100%. Corelație excelentă între numărul de criterii EUS prezente și severitatea histologică a PC.**

**Care este rolul EUS în urmărirea pacienților cu PC cunoscută, pentru depistarea (precoce) a malignității?**

EUS are un rol potențial în urmărirea pacienților cu PC în detectarea complicațiilor, în principal datorită capacității sale de a detecta malignitatea pancreatică. (*Gradul 2B, acord puternic*). Acuratețea EUS în evaluarea atât a parenchimului pancreatic, cât și a sistemului ductal. Utilă pentru detectarea complicațiilor legate de PC, cum ar fi cancerul pancreatic. Recomandată ca un program de screening pentru pacienții din grupul cu risc ridicat, adică cei cu PC ereditară.

**Care este rolul EUS (plus biopsie cu ac fin) în diagnosticul diferențial al masei pancreatice solide (PC cu formare de mase solide versus cancer pancreatic ?)**

EUS este un instrument esențial în diagnosticul diferențial al PC cu alte mase pancreatice sau leziuni chistice. Biopsia cu ac fin, ghidată prin EUS poate fi considerată ca cea mai fiabilă procedură pentru de-

TECTAREA malignității. Noi tehnici de imagistică EUS, cum ar fi elastografia și EUS, EUS + contrast. Elastografia ghidată de EUS a demonstrat un nivel ridicat de precizie în stabilirea malignității în leziunile pancreatice solide și a fost demonstrat ca fiind utilă în pentru a face distincția între PC care formează masă, inclusiv pancreatita autoimună și cancerul pancreatic, cu sensibilitate de 80-95% și specificitatea de 40-90%.

### **Ce metodă este cea mai potrivită pentru identificarea calcificărilor pancreatice?**

Examinarea prin CT este metoda cea mai potrivită pentru identificarea calcificărilor pancreatice, și pentru calcificări foarte mici se preferă CT fără contrast (*Gradul 2C, acord puternic*). Prezența calcificărilor ductale pancreatice este patognomonică pentru PC și CT are sensibilitate moderată și o specificitate foarte mare (aproape 100%) [1]. Calcificările foarte mici pot fi ascunse prin contrastare crescută a parenchimului pancreatic.

### **Care este definiția unui cap pancreatic mărit?**

Un cap normal al pancreasului variază considerabil în dimensiune, deși un diametru de > 4 cm pe imagistica CT sau RMN este de obicei considerat ca fiind mărit. (*Gradul 1C, acord*). Un diametru > 35 - 40 mm este adoptat pe scară largă ca mărit. Acest diametru trebuie măsurat în direcția antero-posterioară a imaginii transversale.

### **Cum vom diagnostica insuficiența pancreatică exocrină (IPE) din PC?**

IPE se referă la o secreție insuficientă a enzimelor pancreatice (funcția acinară) și / sau a bicarbonatului de sodiu (funcția ductală). (*Gradul 1A, acord puternic*).

### **Care sunt consecințele clinice ale diferitelor grade de insuficiență pancreatică ?**

Datorită capacității mari de rezervă a pancreasului, insuficiența exocrină "ușoară" până la "moderată" poate fi compensată și nu se așteaptă steatoree vizibilă decât dacă secreția de lipază pancreatică este redusă la <10% din normal. Cu toate acestea, pacienții cu IPE "compensată" au, de asemenea, un risc crescut de deficiențe nutriționale (în special, de vitamine liposolubile cu consecințe clinice respective). (*Gradul 1B, acord puternic*). IPE ușoară este definită ca secreția redusă a uneia sau mai multor enzime cu concentrație normală de bicarbonat în suc duodenal și excreție normală de materii fecale. IPE moderată este definită ca având o concentrație redusă de enzime și o concentrație redusă de bicarbonat, dar o excreție normală a materiilor fecale. PEI severă are o reducere a producerii de enzime și a concentrației de bicarbonat plus steatorea. Steatorea și azotorea apare în cazul IPE severe atunci când funcția pancreatică exocrină (în principal lipaza și tripsina) este redusă cu > 90%. Pacienții cu steatoree raportă în mod tipic scădere în

greutate și o creștere a mișcărilor intestinale, zilnic, cu scaune grase și voluminoase după mesele bogate în grăsimi. Simptomele clinice și semnele deficiențelor micronutrienților datorate absorbției insuficiente a vitaminelor liposolubile includ: deficit de vitamina K – echimoze datorate dereglări de coagulare; deficit de vitamina E – ataxie, neuropatie periferică; deficit de vitamina A – vedere de noapte afectată, xeroftalmie; deficit de vitamina D – contracție sau spasme musculare, osteomalacie și osteoporoză. Consecințele clinice ulterioare ale IPE pot include: hiperoxalurie, pietre / oxalați urinar, insuficiență renală, afectarea funcționării cognitive, capacitatea de lucru redusă, calitatea globală a vieții – redusă (QoL).

### **Care sunt principalele cauze ale PEI?**

Principalele cauze ale IPE sunt: pierderea parenchimului pancreatic, obstrucția canalului pancreatic principal, scăderea stimulării exocrine a pancreasului, inactivarea enzimelor pancreatice. (*Gradul 1B, acord puternic*).

### **Când se dezvoltă PEI în cursul PC?**

PC este o boală progresivă, iar funcția exocrină scade treptat în cursul bolii. (*Gradul 1B, acord puternic*). Depinde de cauza bolii și alți factori. În PC alcoolică, IPE severă cu steatoree apare de obicei la ~ 10-15 ani după diagnostic.

### **Ce test clinic este indicat pentru diagnosticarea insuficienței pancreatică exocrine?**

Într-un cadru clinic, trebuie efectuat un test non-invaziv al funcției pancreatice (PFT).

1. Testul de dozarea în fecale a elastazei-1 (FE-1) este fezabil și disponibil pe scară largă și este cel mai frecvent utilizat. Testul de respirație <sup>13</sup>C-M-TG-BT combinat cu <sup>13</sup>C oferă o alternativă. (*Gradul 1B, acord*). FE-1 este un test foarte simplu pentru evaluarea indirectă și neinvazivă a secreției pancreatice. A fost utilizat un prag de < 200mg / g. Cu cât concentrația FE-1 este mai mică, cu atât probabilitatea PEI este mai mare. Testul FE-1 nu este capabil să excludă PEI ușoară până la moderată. Valorile ridicate de FE-1 (> 500 mg / g) permit clinicianului să excludă PEI. Rezultatelor false pozitive datorate diluării scaunelor încaz de diaree. Testul FE-1 monoclonal este mai specific decât testul policlonal FE-1.

2. Coeficientul de absorbție a lipidelor (CAL) - standard de aur pentru diagnosticul steatoreei, care este caracteristică pentru IPE severă. CAL cere o dietă strictă care să conțină 100 g de grăsimi pe zi în decurs de 5 zile și să colecteze cantitatea totală de fecale excretate în ultimele 3 zile ale acestei perioade de cinci zile. Se face dozare a steatoreei – metoda van de Kamer. Conținutul lipidelor – în g la 100 g fecale /24 h. Valori normale: < 6 g/24 ore. Un CAL <93% este considerat patologic. CAL nu mai este folosit în

unele țări europene. Nu se utilizează nici în RM.

3. Testul s-MRCP poate fi, de asemenea, utilizat ca indicator al IPE, dar oferă doar date semi-cantitative (*Gradul 1B, acord*).

#### **Care sunt parametrii de sânge pentru măsurarea malnutriției?**

S-au stabilit parametrii din sânge pentru determinarea malnutriției (*Gradul 2C, acord puternic*): prealbumina, proteina care leagă retinolul, 25-OH colecalciferol (vitamina D), mineralele / oligoelementele (inclusiv fierul seric, zincul și magneziul).

#### **Care sunt indicațiile pentru terapia de substituție cu enzime pancreatice (TSEP) în PC?**

TSEP este indicată pentru pacienții cu PC și IPE în prezența simptomelor clinice sau a semnelor de laborator de malabsorbție. Se recomandă o evaluare nutrițională adecvată pentru a detecta semnele de malabsorbție (*Gradul 1A, acord puternic*). IPE în PC este asociată în mod constant cu semnele biochimice de malnutriție. Indicația pentru TSEP este stabilită clasic pentru steatoreea cu excreție de materii fecale de peste 15 g/zi. Deoarece măsurarea cantitativă a grăsimilor fecale este adesea omisă, TSEP se indică și la un test patologic funcțional al pancreasului în combinație cu semne clinice de malabsorbție sau semne antropometrice și/sau biochimice ale malnutriției. Simptomele malnutriției includ: scăderea în greutate, diaree, meteorism sever și flatulență, dureri abdominale cu dispepsie. Valorile nutriționale anormal de scăzute asociate cu IPE includ: vitamine solubile în grăsimi, prealbumină, proteină care leagă retinolul și magneziul. Terapia empirică cu enzime pancreatice orale timp de 4-6 săptămâni poate fi de asemenea benefică dacă simptomele sunt neclare.

#### **Care sunt preparatele enzimatice alese?**

Enzimoterapia de elecție – în formă de capsule, care conțin minimosfere cu  $d < 2$  mm, acoperite cu membrană enterosolubilă. Micro- sau minitablete de dimensiuni de 2,2-2,5 mm pot fi de asemenea eficiente, deși dovezile științifice în contextul PC sunt mai limitate. Studiile clinice comparative cu diferite preparate enzimatice lipsesc. (*Gradul 1B, acord puternic*). Microsferele acoperite enteric au eficacitate mai mare comparativ cu comprimatele cu acoperire enterică. S-a demonstrat că microsfelele cu diametru de 1,0-1,2 mm sunt golite simultan cu himusul și sunt asociate cu o eficacitate terapeutică mai mare comparativ cu microsfelele de 1.8-2.0 mm care încă funcționează satisfăcător. Enzimele pancreatice orale trebuie distribuite împreună cu mesele și gustările. (*Gradul 1A, acord puternic*).

#### **Care este doza optimă de enzime pancreatice pentru insuficiența pancreatică exocrină în PC?**

O doză minimă de lipază de 40.000-50.000 PhU

este recomandată în cazul meselor principale și jumătate din această doză cu gustări. (*Gradul 1A, acord puternic*). Deși preparatele enzimatice includ o mare varietate de enzime pancreatice pentru digestie, doza TEPS se bazează pe activitatea lipazei. Doza inițială recomandată este de aproximativ 10% din doza de lipază secretată fiziologic în duoden după o masă normală. Aceasta înseamnă că este necesară o activitate minimă de 30.000 IU de lipază pentru digestia unei mese normale. Deoarece 1UU de lipază este egal cu 3 PhU, cantitatea minimă de lipază necesară pentru digestia unei mese normale este de 90.000 PhU (secreție enzimatică endogenă și enzime administrate oral).

#### **Cum ar trebui să fie evaluată eficacitatea TSEP?**

Eficacitatea TEPS poate fi evaluată în mod adecvat prin ameliorarea simptomelor legate de maldigestie (de exemplu, steatoreea, pierderea în greutate, flatulența) și normalizarea stării nutriționale a pacienților. La pacienții care nu răspund, utilizarea testelor funcției pancreatice (CFA sau 13C-MTG-BT) cu enzime orale poate fi de ajutor. (*Gradul 1B, acord puternic*).

#### **Ce trebuie făcut în cazurile de răspuns clinic nesatisfăcător?**

Doza inițială recomandată de 10% din activitatea lipazei secretate cumulativ în duoden după o masă normală ar trebui să fie suficientă pentru a preveni malabsorbția și steatoreea la mai mult de jumătate dintre pacienții tratați. Experiența clinică arată că dublarea sau triplarea dozei de enzime este necesară și utilă la unii pacienți. Inhibarea secreției de acid gastric, fie prin IPP sau blocatori ai receptorilor  $H_2$ -histaminici, este de ajutor la pacienții cu un răspuns insuficient la doza inițială de enzime. Ambele strategii ar trebui considerate adecvate. Dacă secreția acidului gastric este suprimată, atunci poate fi utilizată pancrelipaza neacoperită în cazurile de răspuns clinic insuficient.

#### **Care este istoricul natural al durerii în PC?**

Nu există dovezi că simptomele durerii „scad” la toți pacienții cu PC în desfășurare. (*Gradul 2C, acord moderat*). Nu există dovezi convingătoare că insuficiența pancreatică endocrină și exocrină sunt asociate cu ameliorarea durerii. (*Gradul 2C, acord moderat*).

#### **Ce tipuri și cauze de durere trebuie investigate în PC?**

Complicațiile pancreatice și extra-pancreatice pot contribui la durerea la fiecare pacient și trebuie investigate temeinic la momentul diagnosticării și dacă simptomele durerii se înrăutățesc. (*Gradul 1B, acord puternic*). Durerea în PC trebuie evaluată utilizând o abordare multidimensională, incluzând evaluarea intensității durerii, a modelului durerii și a impactului asupra funcției zilnice și a calității vieții. (*Gradul 1B,*



acord puternic). Încetarea alcoolului și, eventual, fumatul, ameliorează durerea în PC. (Gradul 1B, acord moderat). Suplimentarea cu enzime pancreatice nu este recomandată pentru tratamentul durerii în PC. (Gradul 1B, acord moderat). Antioxidanții nu sunt recomandați pentru tratamentul durerii în PC. (Gradul 1B, acord moderat).

### Ce analgezice sunt recomandate pentru durerea în PC?

Orientarea standard pentru terapia analgezică medicală în PC respectă principiile ”scării de ameliorare a durerii” oferită de OMS. (Gradul 1B, acord puternic). Principiul se bazează pe introducerea secvențială a medicamentelor cu potență analgezică crescătoare, titrată până la dispariția durerii. *Paracetamolul* este analgezic preferat la nivelul I datorită efectelor secundare limitate, în timp ce medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie să fie evitate din cauza toxicității lor gastrointestinale. Dacă este necesar, IPP-urile ar trebui utilizate la pacienții cu PC care prezintă un risc crescut de apariție a ulcerului peptic. *Tramadolul* este analgezic preferat la nivelului II și s-a dovedit a fi superior morfinei la pacienții cu PC, cu mai puține efecte secundare gastrointestinale pentru același nivel de analgezie. Nivelul III analgezie cuprinde grupul de opioide puternice, cum ar fi morfina. Există diferențe majore în efectele pozitive și negative ale opiaceelor. Se sugerează că unele medicamente, cum ar fi *oxicodona*, pot fi mai eficace pentru atenuarea durerii viscerale, inclusiv a durerii în PC. S-a estimat că până la 5% dintre pacienții supuși terapiei cu opioide pot dezvolta sindromul intestinului narcotic. Analgezice adjuvante sunt un grup heterogen de droguri inițial dezvoltat pentru indicații, altele decât durerea și includ: antidepresive, anti-convulsivante (inclusiv gabapentinoide: Gabapentin, Pregabalin), anxiolitice. Deși analgezicele adjuvante au fost utilizate pe scară largă în clinică pentru a trata durerea la PC, numai gabapentoidul, pregabalinul, a fost investigat într-un studiu randomizat controlat cu placebo și s-a constatat că determină ameliorarea moderată a durerii cu efecte secundare relativ limitate. Pacienții selectați pot primi medicamente antidepresive în doze mici, ca o recomandare și, în special, pot fi preferate medicamentele cu inhibare a recaptării serotoninei-noradrenalinei datorită profilului redus al efectului advers. La pacienții cu un model de durere sever și debilitant, se recomandă o abordare mai agresivă de sus în jos, care utilizează opioide combinate cu analgezice adjuvante ca terapie de primă linie, pentru a controla durerea.

### Care este calendarul optim pentru terapia chirurgicală în PC?

Pentru a obține o ameliorare optimă a durerii pe

termen lung la pacienții care suferă de PC, intervenția chirurgicală precoce este mai favorizată decât cea într-un stadiu mai avansat al bolii (Gradul 2B, acord slab). Durata QoL pe termen lung este îmbunătățită după intervenția chirurgicală timpurie (<3 ani de la debut) comparativ cu intervenția chirurgicală la un stadiu mai avansat de boală. (Gradul 2C, acord).

### Concluzii

Pancreatita cronică afectează substanțial indicatorii de calitate a vieții și randamentul social al unui mare număr de persoane de vârsta aptă de muncă. Diagnosticul oportun cu aplicarea unor cure de tratament adecvate sunt abile să stopeze progresarea maladiei și astfel să amelioreze calitatea vieții multor pacienți ce au dezvoltat o PC. Relevarea stadiilor incipiente ale PC, când se determină doar leziuni de focar în pancreas este dificilă. Sunt situații când pacienții prezintă simptome de boală timp îndelungat până la stabilirea diagnozei. Cazul clinic prezentat reflectă dificultățile abordării practice a unui caz cu pancreatită cronică avansată. În pofida înțelegerii mecanismelor de dezvoltare a bolii, stabilirea diagnosticului rămâne de parte de a fi o rutină. Furnizarea de orientări clinice bazate pe dovezi de ultimă oră în abordarea practică a cazurilor clinice de pancreatită cronică este utilă pentru a ajuta comunitatea medicală la gestionarea pacienților suferinzi. Declarațiile descrise se bazează pe recente recomandări care au fost incluse în Ghidurile Internaționale. Colaborarea medicilor de diferite specialități poate contribui îmbunătățirii situației în diagnosticul și tratamentul pancreatitei cronice.

### Bibliografie

1. Anderson SW and Soto JA. Pancreatic duct evaluation: Accuracy of portal venous phase 64 MDCT. *Abdom Imaging* 2009; 34: 55-63.
2. Bertolotto M, D’Onofrio M, Martone E, et al. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 161–70.
3. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; in press.
4. Lo’hr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal* 2017; 47: 7–8.
5. Remer EM and Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 1229–1242.
6. Strobel D, Bernatik T, Blank W, et al. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intra-abdominal diagnostic and therapeutic interventions – results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med* 2015; 36: 122–131.
7. Tsao TF, Kang RJ, Tyan YS, et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. *Acta Radiol* 2006; 47: 547–548.