

Ιωάννης Σ. Παπανικολάου
Επίκουρος Καθηγητής
Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας,
Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

(I) Παθογένεια-Αιτιολογία

**(II) Κλινική Εικόνα – Διαγνωστική
Προσπέλαση
Επιπλοκές**

(III) Αντιμετώπιση

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ (ΟΠ)

- Μια φλεγμονώδης πάθηση του παγκρέατος (συνήθως μη βακτηριακή)
- Πολυάριθμα αίτια
- Σκοτεινή παθογένεση
- Λίγα θεραπευτικά μέσα
- Συχνά απρόβλεπτη έκβαση

(I) Παθογένεια-Αιτιολογία

- **Δεν υπάρχει** μέχρι σήμερα ολοκληρωμένη θεωρία για τους ακριβείς μηχανισμούς της *(αποτέλεσμα να μην υπάρχει ειδική και αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή)*



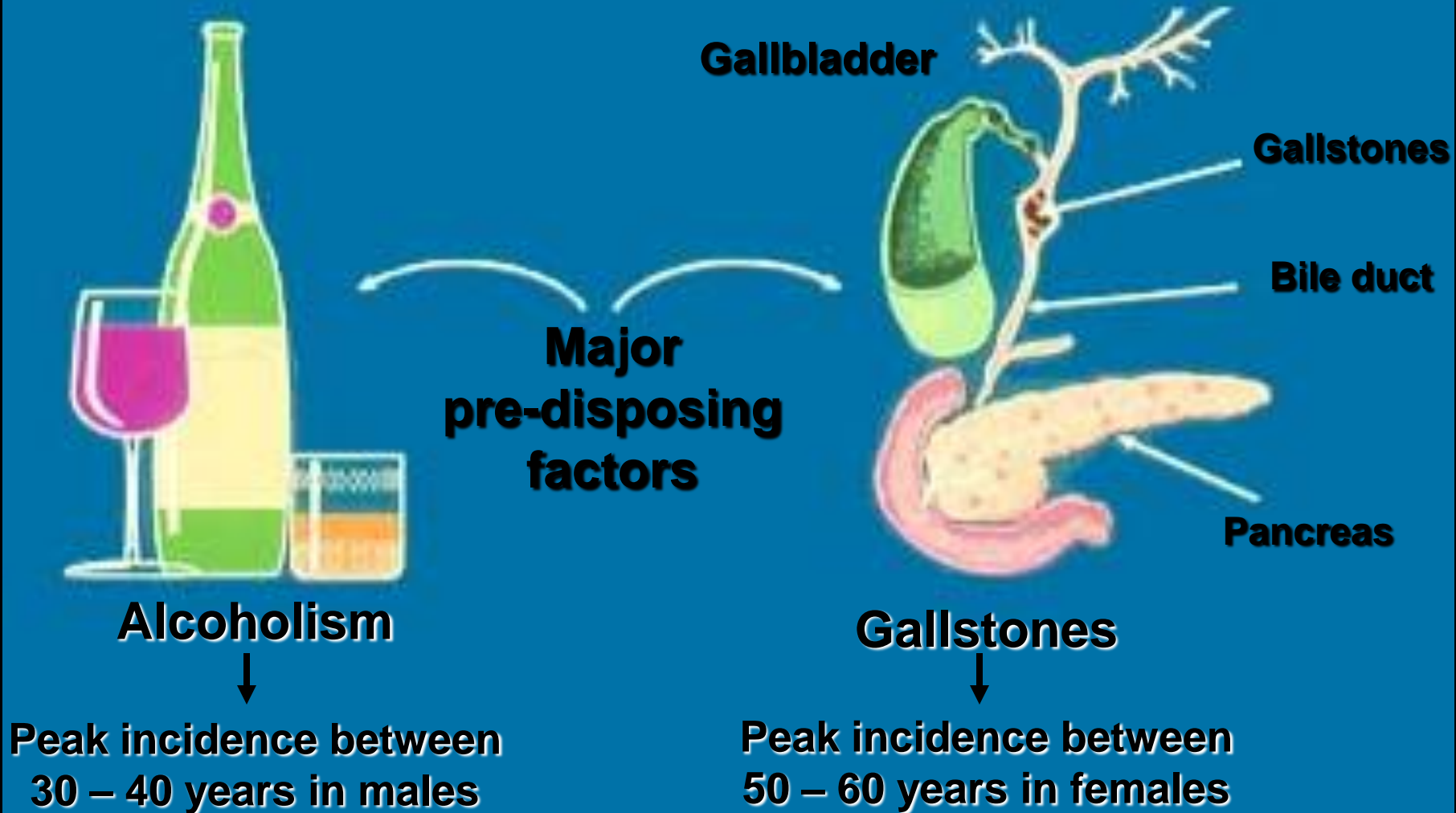
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΠ

- **Πλήρης ομοφωνία** τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μόνο στο ότι:
 - Η **έναρξη** της νόσου ταυτίζεται με την **ενεργοποίηση** των **παγκρεατικών ενζύμων** στο πάγκρεας
 - Η ανωτέρω διεργασία, χωρίς να είναι πλήρως διευκρινισμένο γιατί, **στις περισσότερες περιπτώσεις αναστέλλεται** σε πρώιμα αρχικά στάδια (οξεία **οιδηματώδης** παγκρεατίτιδα)
 - Η **πλήρης εξέλιξη** της νόσου (οξεία **νεκρωτική** παγκρεατίτιδα) οδηγεί σε **αυτοπεψία του παγκρέατος**

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΠ (πιθανότερη θεωρία)

- Ενδοπαγκρεατική $\uparrow \text{Ca}^{++}$
↓
- Ενδοπαγκρεατική ενεργοποίηση
παγκρεατικών ενζύμων
↓
- Έναρξη **φλεγμονωδών** διεργασιών

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΟΠ



ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΟΠ

Χολολιθίαση + Αλκοολισμός \cong 80%

Ποικίλα

- Υπερλιπιδαιμία
- Μεταβολικά
- Ιογενείς λοιμώξεις \cong 10%
- Ανατομικά
- Ιατρογενή

Σπάνια

(φαρμακευτική, αυτοάνοσος, κληρονομική)

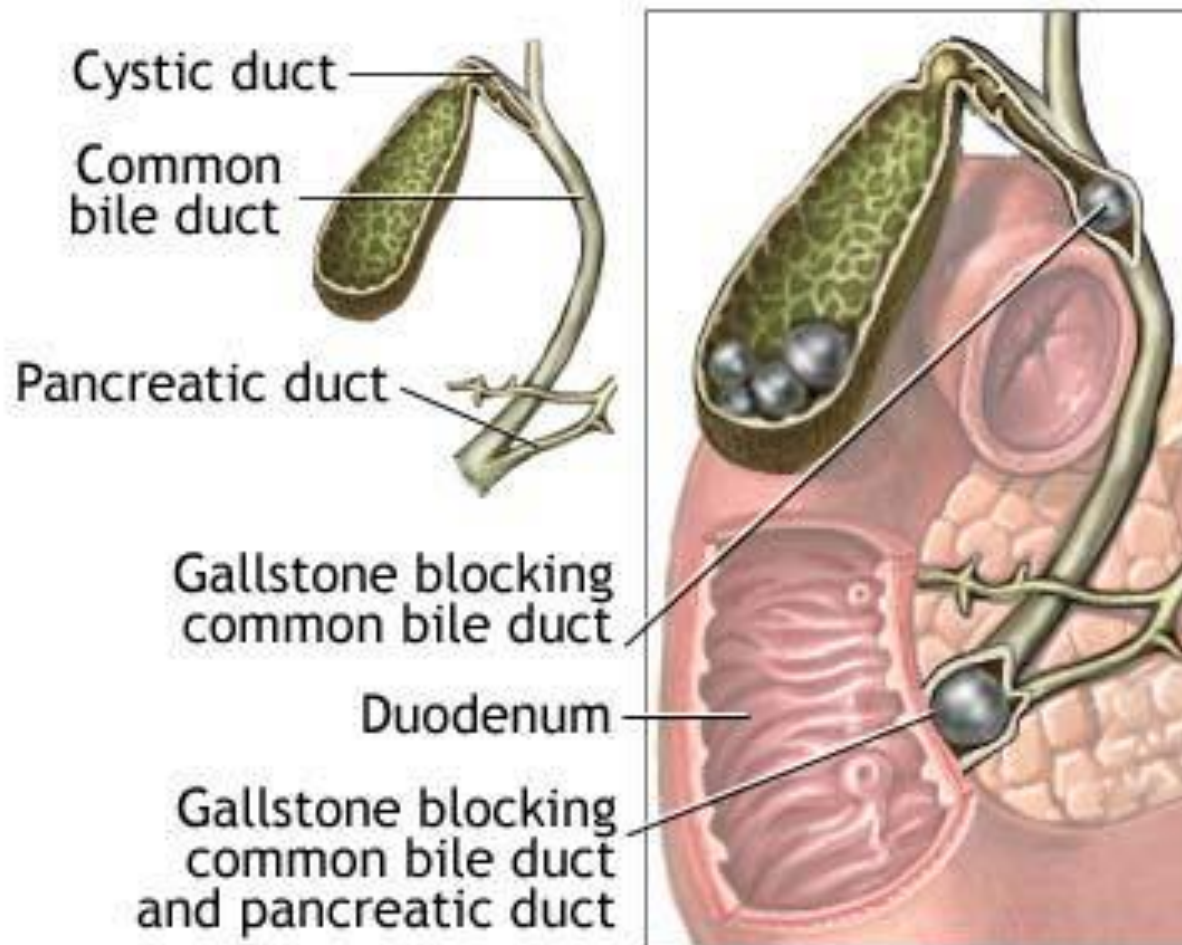
Άγνωστα

Ιδιοπαθής

\cong 10%

ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΙΘΙΑΣΙΚΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Π
- Π
- φ
- Λ
- δ
- π



πό το

ς και

ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ οξείας αλκοολικής παγκρεατίτιδας

- Το αλκοόλ αυξάνει:
 - α) την **πίεση** στο φ. Vater
 - β) τη **γλοιότητα** του παγκρεατικού υγρού



Άμεση **τοξική** δράση

- Στα **αδενοκύτταρα** του παγκρέατος
- Στο **επιθήλιο** του παγκρεατικού πόρου

(II) Κλινική Εικόνα – Διαγνωστική Προσπέλαση Επιπλοκές

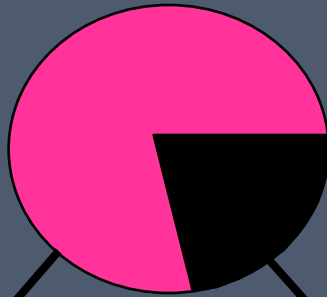
- **ΟΠ** → αρκετές φορές είναι εμφανής από την κλινική της εικόνα
- Η **διάγνωση** όμως της ΟΠ απαιτεί τον συνδυασμό **κλινικών, βιοχημικών, ακτινολογικών** και σπανίως **ιστολογικών** δεδομένων για την επιβεβαίωσή της.

Κλινική Εικόνα

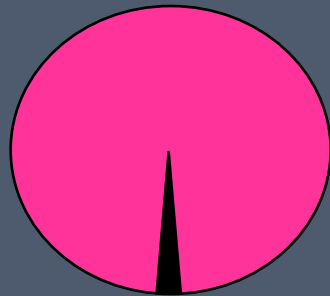
Η σοβαρότητα εκδήλωσης ενός επεισοδίου ΟΠ, ανεξάρτητα αιτιολογίας, χαρακτηρίζεται από **ευρεία διακύμανση**:

1. **Οιδηματώδης ΟΠ**
(υποχώρηση σε 5-7 ημέρες)
2. **Νεκρωτική ή Αιμορραγική ΟΠ** με τοπικές επιπλοκές και πολυσυστηματική οργανική συμμετοχή

Ήπια μορφή
85%
(οιδηματώδης
παγκρεατίτις)

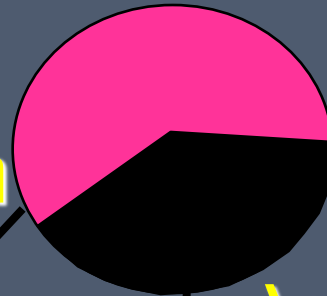


Βαρεία μορφή
15%
(νεκρωτική
παγκρεατίτις)

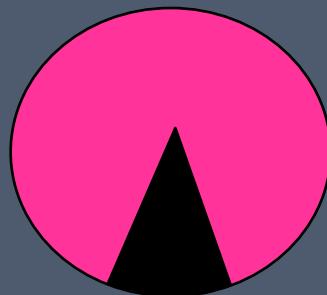


Θνητότητας
<math>< 1\%</math>

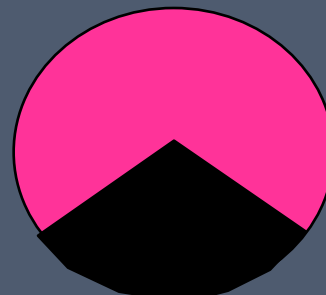
Χωρίς
λοίμωξη
60%



Με
λοίμωξη
40%



Θνητότητας 10%



Θνητότητας 30%

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΟΠ

Κοιλιακό άλγος

1. **Εντόπιση:** κυρίως **άνω κοιλία**, αντανάκλαση στη ράχη (50%)
2. **Ένταση:** αιφνίδια έναρξη και **ταχεία** αύξηση έντασης (max. 10-20 min)
3. **Διάρκεια:** σταθερή ένταση για **ώρες ή ημέρες** (διάρκεια πόνου αλκοολικής > λιθιασική ΟΠ)
4. **Απουσία άλγους:** **5-10%**, ΟΠ μετεγχειρητική ή μετα-τραυματική
5. **Συνοδά συμπτώματα:** ναυτία και έμετος
6. **Θέση σώματος:** ανακούφιση με κλίση **εμπρός**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΟΠ

- Πυρετός
- Αναπνευστική δυσχέρεια
- Υπόταση, ταχυκαρδία
- Ικτερος (< 5 mg/dL)
- Ασκίτης – ηπατομεγαλία (αλκοολική ΟΠ)
- Εκχυμώσεις δερματικές (< 3%)
- Τετανία (υπασβεσταιμία)
- Δερματικές εκδηλώσεις ↑τριγλυκεριδίων (ξάνθωμα)
- Ζωνοειδής κερατοπάθεια (υπερπαραθυρεοειδισμός)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΟΠ

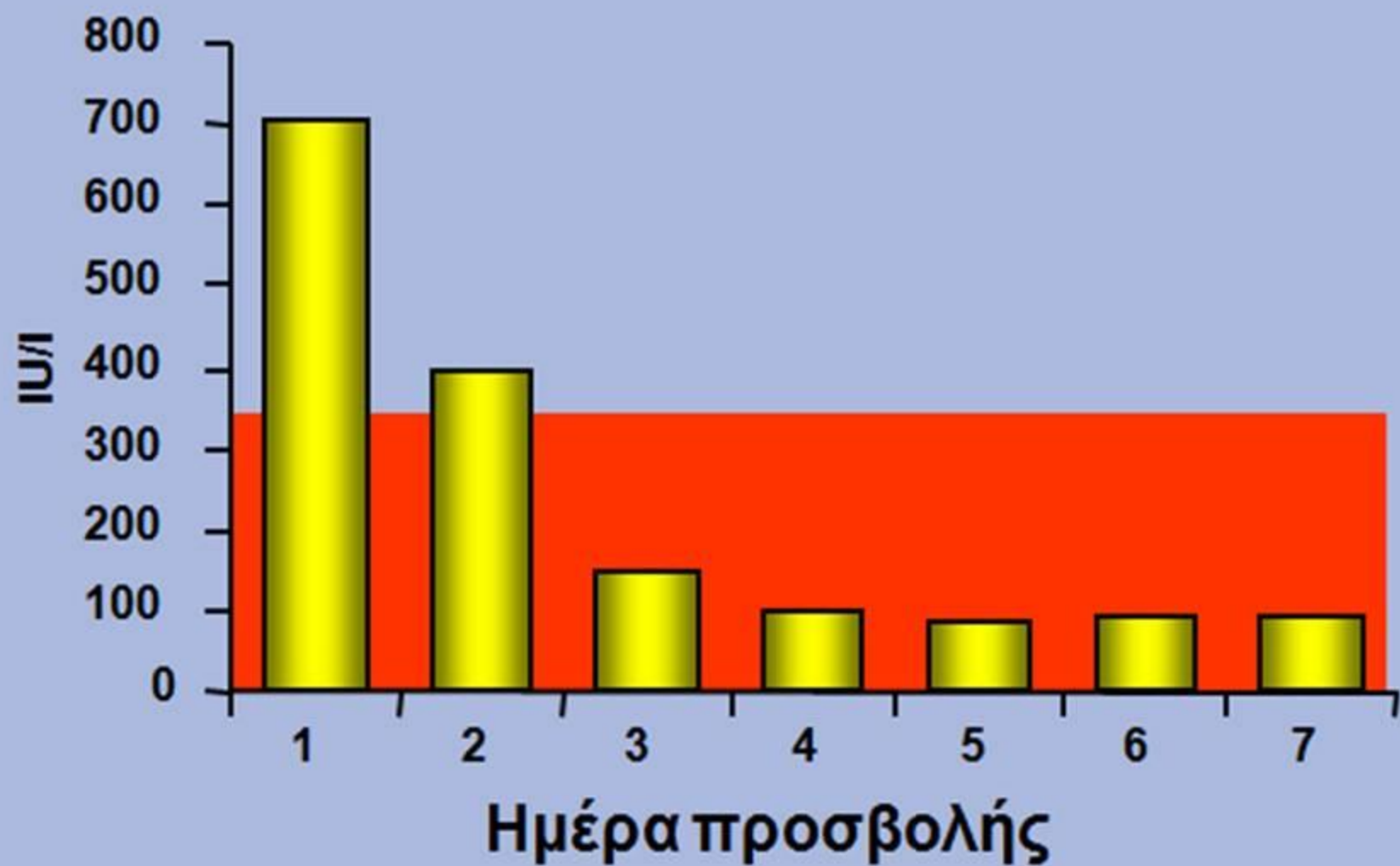
Εργαστηριακά, βιοχημικά, ευρήματα

- Γενικός εργαστηριακός έλεγχος
- Αμυλάση, λιπάση
- Λοιποί δείκτες

Απεικονιστικά ευρήματα

- Rö θώρακος, κοιλίας
- U/S κοιλίας
- CT κοιλίας
- MRI/MRCP κοιλίας
- EUS

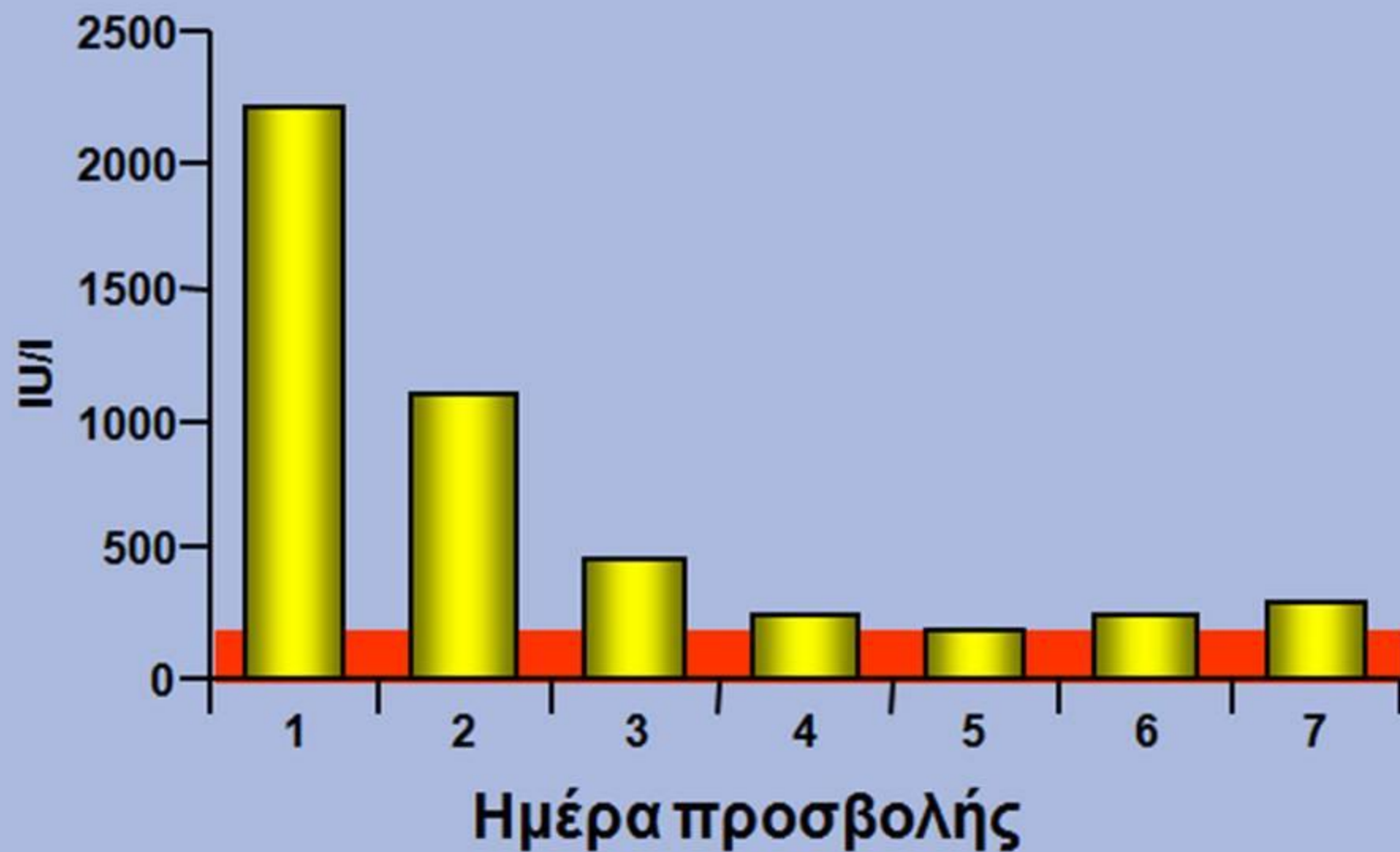
Αμυλάση



ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΜΥΛΑΣΑΙΜΙΑΣ (ΕΚΤΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΝΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ)

- **Σιελογόνοι αδένες:** Παρωτίτιδα, Τραύμα, Ακτινοβολία, Λιθίαση
- **Χοληφόρα:** Λιθίαση, Οξεία χολοκυστίτιδα
- **Γαστρεντερικό:** Διατριταίνον έλκος, Ισχαιμία μεσεντερίου, Εντερική απόφραξη, Περιτονίτιδα
- **Ουροποιο-γεννητικό:** Έκτοπη κύηση, Σαλπινγγίτιδα, Νεοπλάσματα ωοθηκών – όρχεων
- **Διάφορα:** Νεφρική ανεπάρκεια, Μακρο-αμυλασαιμία, Οξύς αλκοολισμός, Φάρμακα, Οπιοειδή, Διαβητική κετοξέωση, Εγκαύματα

Λιπάση



ΛΟΙΠΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΠ

Θρυψίνη

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

wiley publishing group

Elevated Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is an Early Predictor of Severity and Outcome in Acute Pancreatitis

Subhankar Chakraborty, MBBS¹, Sukhwinder Kaur, PhD¹, Venkata Muddana, MD¹, Nilesh Sharma, BS¹, Uwe A. Wittel, MD¹, Georgios I. Papachristou, MD², David Whitcomb, MD, PhD², Randall E. Brand, MD² and Surinder K. Batra, PhD^{2,4*}

OBJECTIVES: About 210,000 new cases of acute pancreatitis (AP) involving reversible inflammation of the pancreas are reported in the United States every year. About one-fourth of all patients with AP go on to develop severe acute pancreatitis (SAP), which, unlike uncomplicated or mild acute pancreatitis (MAP, usually a self-limiting disease), constitutes a life-threatening condition with systemic complications, chiefly multiorgan dysfunction. An early prediction of the severity and outcome of patients with acute pancreatitis (AP) can lead to better treatment regimens for patients with SAP. There is currently no established biomarker for the early diagnosis of SAP. In this study, we investigated the potential of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker to distinguish severe (SAP) from MAP and examine its ability to predict the prognosis of patients with SAP.

METHODS: To check the time kinetics of rise in NGAL during AP, we quantified NGAL levels in sera from mice with MAP or SAP at various time points (6, 12, 24 and 48 h) using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. NGAL levels were also quantified in serum from 28 MAP and 16 SAP cases and compared with 28 chronic pancreatitis and 30 healthy control samples. Samples collected within 5 days from onset of symptoms were included. The relationship of NGAL levels with survival and multiorgan failure (MOF) in SAP was also examined.

RESULTS: Although NGAL levels were significantly higher in mice with both MAP and SAP 6 h after induction (compared to control animals), only mice with SAP exhibited a significant increase in NGAL levels at 24 h ($P=0.003$). NGAL levels declined at 48 h after induction in animals with both MAP and SAP but did not reach baseline levels. Among patients, mean (±s.e.) serum NGAL level was significantly higher in SAP (634 ± 139 ng/ml) compared to MAP (84.7 ± 7 ng/ml, $P=0.0001$). On subanalysis, the difference between MAP and SAP cases was significant in the first 48 h but not at 72, 96, or 120 h. NGAL was 100%, 96%, 97%, and 84% specific and 100%, 87.5%, 92%, and 94% sensitive in distinguishing SAP from MAP at 48, 72, 96, and 120 h, respectively, after the onset of symptoms. NGAL levels were significantly higher in SAP cases complicated by MOF ($P=0.004$), and high NGAL levels in SAP appeared to correlate with a fatal outcome.

CONCLUSIONS: Our data provide the first evidence for the potential of serum NGAL as an early marker to distinguish MAP from SAP. Further, high NGAL levels predict MOF and fatal outcome in patients with SAP. This study provides sufficient evidence for multi-institutional randomized trials for estimating the potential of NGAL as early biomarker for SAP.

Am J Gastroenterol 2010; 105:2050–2059. doi:10.1038/ajg.2010.23; published online 23 February 2010

THE ROLE OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IN AN ANIMAL MODEL OF ACUTE PANCREATITIS.

A NEW PROGNOSTIC MARKER FOR SEVERE ACUTE PANCREATITIS?

Ioannis S. Papanikolaou, Iosif Beintaris, Athanasios Sioulas, Dimitrios Polymeros, Georgios Dimitriadis, Konstantinos Triantafyllou

Hepatogastroenterology Unit,
2nd Department of Internal Medicine and Research Unit,
Attikon University General Hospital, Medical School,
Athens University, Athens, Greece.

Correspondence:

I.S. Papanikolaou M.D.

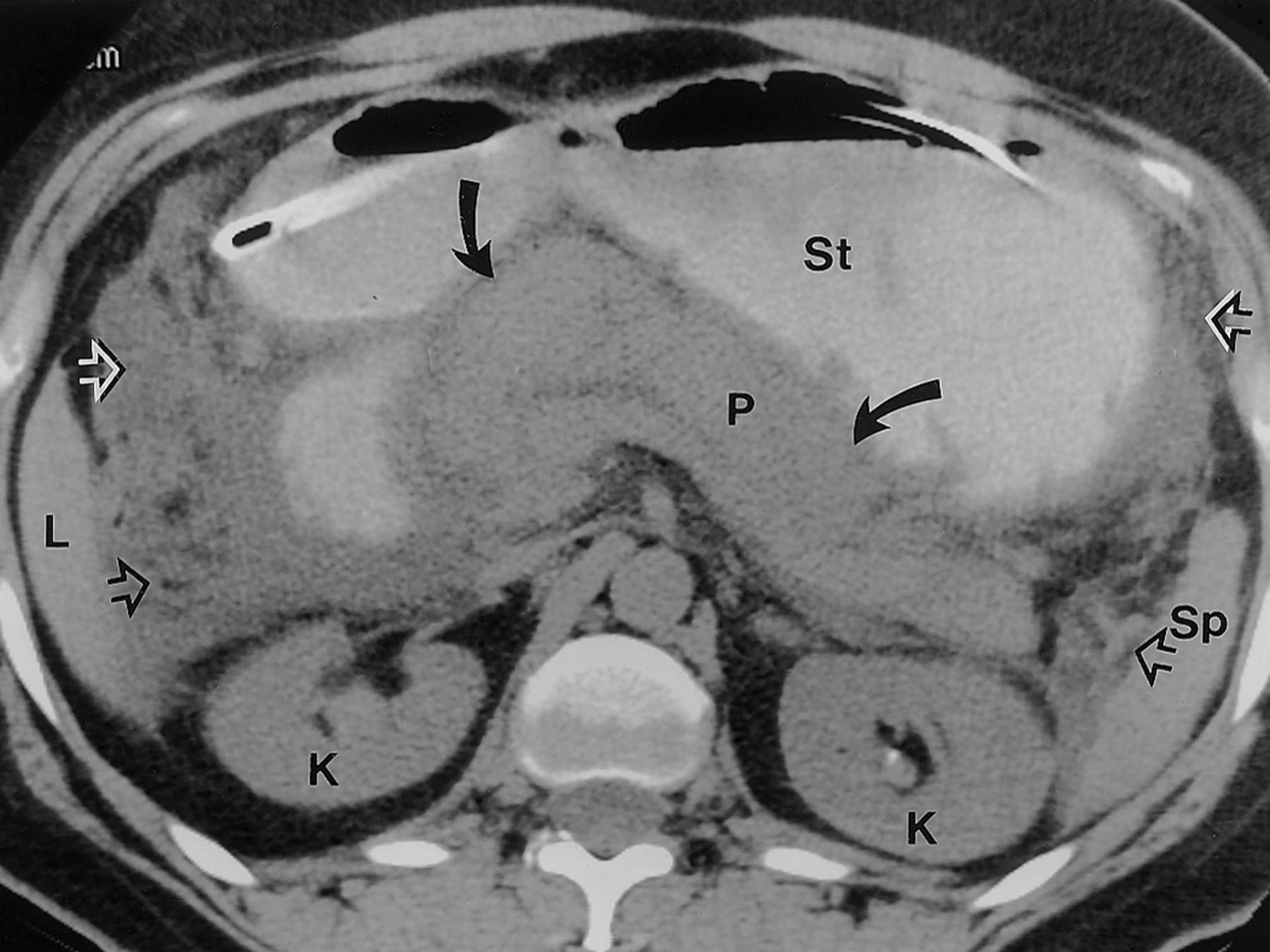
σης θρυψινογόνου (TAP)
ποίησης καρβοξυπεπτιδάσης

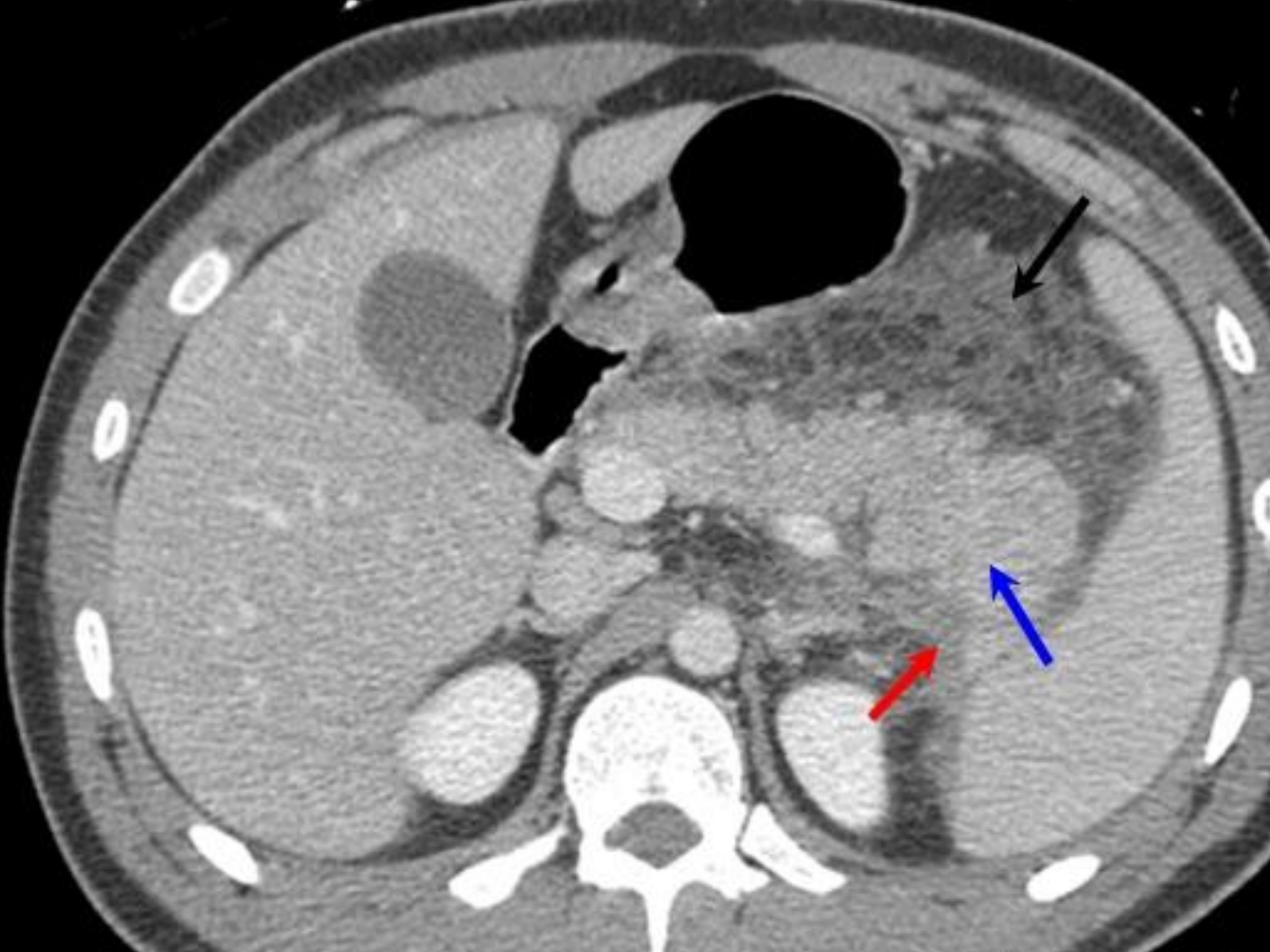
- A2 – μακροσφαιρίνη
- ALT > 150 IU/L, Λιθιασική ΟΠ (ειδ. 96% - ευαισθ. 48%)

J. Gastroenterol. Hepatol. 2002

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ – ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΠ

- Rö θώρακος:
 - 1/3 ασθενών → ανύψωση AP ημιδιαφράγματος, πλευρίτιδα AP ή/και ΔΕ, ατελεκτασία, συμφορητική ΚΑ, ARDS, περικαρδίτιδα
- Rö κοιλίας:
 - ειλεός, παγκρεατικές αποτιτανώσεις
- U/S κοιλίας:
 - διάχυτα διογκωμένο υπόηχο πάγκρεας, χολο-χοληδοχολιθίαση





Ranson and Simplified Glasgow Prognostic Scoring Criteria

Ranson

On Admission

Age > 55 y

WBC > 16,000 mm³

LDH > 350 IU/L

Glucose > 200 mg/dL

AST > 250 IU/L

Within 48 h

Hematocrit decrease by > 10%

Urea nitrogen increase by > 5 mg/dL

Serum calcium < 8 mg/dL

Arterial PO₂ < 60 mmHg

Base Deficit > 4 MEq/L

Estimated fluid sequestration > 6 L

Simplified Glasgow

Within 48 h

Age > 55 y

WBC > 15,000 mm³

LDH > 600 IU/L

Glucose > 180 mg/dL

Albumin < 3.2 g/dL

Calcium < 8 mg/dL

Urea > 45 mg/dL

Adapted from Agarwal N. Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1990;

Marshall JB. Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new developments. Arch Intern Med. 1993

Measurements Required for Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE III) Severity Assessment Prognostic Scoring Criteria*

Temperature	Serum sodium and potassium
Mean blood pressure	Serum glucose
Heart rate	Serum creatinine
Respiratory rate	Blood urea nitrogen
Oxygenation	Leukocytes
Arterial pH	Hematocrit
	Albumin
	Bilirubin

*Additional scoring factors: Age, history of severe organ system insufficiency of immunocompromise, neurologic state, and postoperative state age also scored. Each category is assigned a numerical value weighted by its deviation from the normal range. The sum of the numeric scores predicts the severity of the patient's disease.

ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΟΠ

Ιστορικό: Οικογενειακό ιστορικό, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση φαρμάκων, τροπική προέλευση

Φάση 1: Αιματολογικός έλεγχος, α/α κοιλίας και θώρακος, US, CT με σκιαγραφικό

Φάση 2: MRI-MRCP, ERCP, EUS, εξέταση χολής για κρυστάλλους, MAN Oddi

Φάση 3: Έλεγχος ιών, παρασίτων, α1 αντιθρυψίνη, αυτοάνοσοι δείκτες (ANA, AMA, SMA, IgG κλπ), κυτταρολογική ΜΠΠ ή/και ΧΠ, ερεθισμός με σεκρετίνη, γενετικοί δείκτες (CFTR, SPINK1, PRSS1)

ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΟΠ

Ιστορικό: Οικογενειακό ιστορικό, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση φαρμάκων, τροπική προέλευση

Φάση 1: Αιματολογικός έλεγχος, α/α κοιλίας και θώρακος, US, CT με σκιαγραφικό

Φάση 2: MRI-MRCP, ERCP, EUS, εξέταση χολής για κρυστάλλους, MAN Oddi

Φάση 3: Έλεγχος ιών, παρασίτων, α1 αντιθρυψίνη, αυτοάνοσοι δείκτες (ANA, AMA, SMA, IgG κλπ), κυτταρολογική ΜΠΠ ή/και ΧΠ, ερεθισμός με σεκρετίνη, γενετικοί δείκτες (CFTR, SPINK1, PRSS1)

ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΟΠ

Ιστορικό: Οικογενειακό ιστορικό, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση φαρμάκων, τροπική προέλευση

Φάση 1: Αιματολογικός έλεγχος, α/α κοιλίας και θώρακος, US, CT με σκιαγραφικό

Φάση 2: MRI-MRCP, ERCP, EUS, εξέταση χολής για κρυστάλλους, MAN Oddi

Φάση 3: Έλεγχος ιών, παρασίτων, α1 αντιθρυψίνη, αυτοάνοσοι δείκτες (ANA, AMA, SMA, IgG κλπ), κυτταρολογική ΜΠΠ ή/και ΧΠ, ερεθισμός με σεκρετίνη, γενετικοί δείκτες (CFTR, SPINK1, PRSS1)

ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΟΠ

Ιστορικό: Οικογενειακό ιστορικό, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση φαρμάκων, τροπική προέλευση

Φάση 1: Αιματολογικός έλεγχος, α/α κοιλίας και θώρακος, US, CT με σκιαγραφικό

Φάση 2: MRI-MRCP, ERCP, EUS, εξέταση χολής για κρυστάλλους, MAN Oddi

Φάση 3: Έλεγχος ιών, παρασίτων, α1 αντιθρυψίνη, αυτοάνοσοι δείκτες (ANA, AMA, SMA, IgG κλπ), κυτταρολογική ΜΠΠ ή/και ΧΠ, ερεθισμός με σεκρετίνη, γενετικοί δείκτες (CFTR, SPINK1, PRSS1)

Διαχωρισμός της οξείας οιδηματώδους από τη νεκρωτική ΟΠ

- περισσότερες και βαρύτερες επιπλοκές αφορούν στις περιπτώσεις της νεκρωτικής
- μόνο **10-20%** των ασθενών θα παρουσιάσουν την **νεκρωτική**
- αυτοί είναι υποψήφιοι για τις **επιπλοκές**
- **CRP, CT**

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- 1 ▪ Παγκρεατική νέκρωση
 - 2 ▪ Νέκρωση υποδορίου λίπους
 - 3 ▪ Αιμορραγία/Θρόμβωση
 - 4 ▪ Στένωση/απόφραξη χοληφόρων
 - 5 ▪ Επιπλοκές πεπτικού συστήματος
 - 6 ▪ Δερματικές εκδηλώσεις
 - 7 ▪ Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις
 - 8 ▪ Νεφρική ανεπάρκεια
 - 9 ▪ Επιπλοκές αναπνευστικού συστήματος
 - 10 ▪ Επιπλοκές καρδιολογικού συστήματος
- Λοιμώξεις
Συλλογές υγρού
Οστεόλυση
Εγκεφαλοπάθεια
Καταπληξία
Υπασβεστιαμία
Υπεργλυκαιμία
Υπομαγνησαιμία

Παγκρεατική νέκρωση

- **άσηπτη** και **σηπτική**
- αυξημένη θνητότητα, (**άσηπτη** → ~10%, **σηπτική** → ~30%)
- διάγνωση με δυναμική CT
- παθολογοανατομικά: περιοχές **νεκρωτικού παρεγχύματος** και περιπαγκρεατικού **λίπους**
- μπορεί να συμβεί μέσα στις πρώτες **48 ώρες**
- η **διαπύηση** έχει σχέση με την **έκταση** των νεκρωτικών βλαβών (~30% των ασθενών με νέκρωση 50% του παγκρεατικού παρεγχύματος)

Συλλογές υγρού

- **συχνές**, μπορεί να εκδηλωθούν στο 50% με ΟΠ
- **περιπαγκρεατικά** μετά από νέκρωση λίπους, **περινεφρικά**, στην **περιτοναϊκή** κοιλότητα, στον **υπεζωκότα**, στο **μεσοθωράκιο** και στο **περικάρδιο**
- οι **περισσότερες απορροφώνται αυτόματα** και είναι ασυμπτωματικές

Συλλογές υγρού πρόγνωση

- Διαπύηση
- σχηματισμός αιματώματος
- επιμονή πέραν των 4-6 εβδομάδων με σχηματισμό κάψας, εγκύστωση και την δημιουργία ψευδοκύστης
- διόγκωση, πιεστικά ή και διαβρωτικά φαινόμενα από τους γειτονικούς σχηματισμούς οπότε και μπορεί να δημιουργηθούν συρίγγια

Αιμορραγία / Θρόμβωση- αιτίες

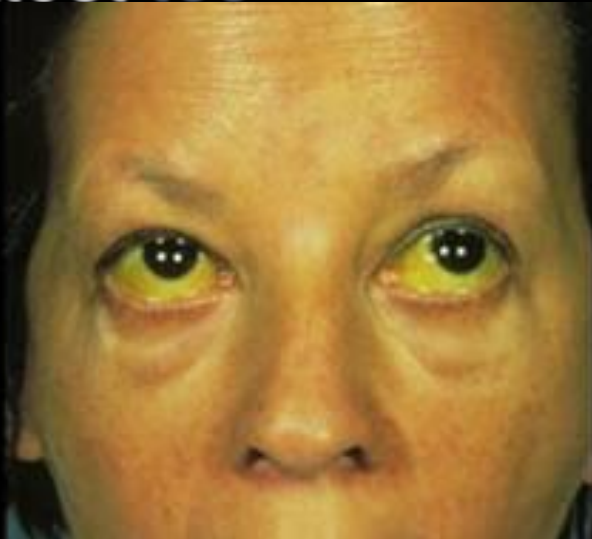
- Μικροαγγειοπάθεια
- Διαβρώσεις στα περιπαγκρεατικά αγγεία
- Διαταραχή της πηκτικότητας



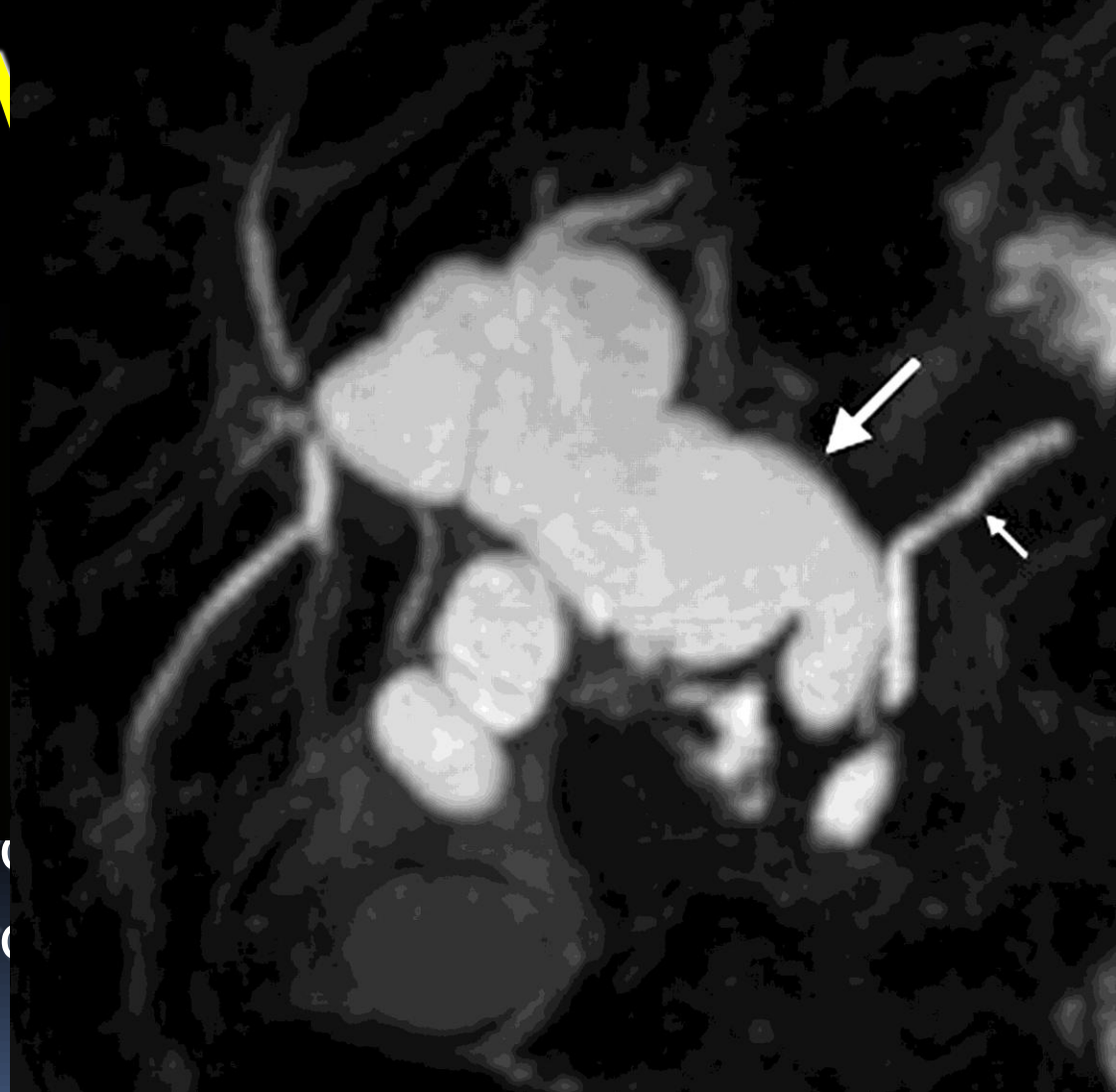
Αιμορραγίες

Στένωση / απόφραξη χολ

- **λίθοι** του



(φλεγμονή περί τ
τοιχώματος το
χοληδόχου πόρου)



Καταπληξία

Καρδιολογικές επιπλοκές

- παλαιότερα η κύρια αιτία θανάτου ασθενών με ΟΠ
- αρτηριακή πίεση $<100\text{mmHg}$
- σοβαρή **υπόταση** σχετίζεται θετικά με την **θνητότητα** της νόσου
- αιτίες της καταπληξίας θεωρούνται η **υποογκαιμία** και **καταστολή** μυοκαρδίου

Υποογκαιμία

- απώλεια υγρών (2 λίτρα υγρών μπορεί να χαθούν στις 6 πρώτες ώρες)
- από το **φλεγμαίνον** πάγκρεας
- από αυξημένη **διαπερατότητα** των τριχοειδών
- από **εμέτους**
- λόγω **παραλυτικού ειλεού**

ΟΝΑ

- λόγω **οξείας σωληναριακής νέκρωσης** και σπανιότερα **φλοιϊκής**
- αποτέλεσμα της **υποογκαιμίας** και της **καταπληξίας**
- εναποθέσεις ινικής σε τριχοειδή του σπειράματος
- ↑ θνητότητα

Επιπλοκές αναπνευστικού συστήματος

- στο **~1/3** ασθενών με ΟΠ η **ακτινογραφία** θώρακος → κάποιες ανωμαλίες

$Pao_2 < 70\text{mmHg}$ → το 70% των ασθενών,

$Pao_2 < 60\text{mmHg}$ → το 40%

- **Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των ενηλίκων (ARDS)**

ατελεκτασία-πνευμονικό οίδημα-πνευμονικές διηθήσεις

Λοιμώξεις

- **Λοιμώξεις** και συνέπειές τους → ευθύνονται για το **15-20% των θανάτων** ασθενών με ΟΠ
- **Πύλες εισόδου:** **πάγκρεας, χολαγγεία, το δέρμα** στα σημεία των φλεβοκαθετήρων, το **ουροποιητικό** ανιόντως από τους ουροκαθετήρες και οι περιοχές των διαφόρων **συλλογών** υγρού
- Διάγνωση με λήψη και κ/α υλικού (FNA?)

Τυπικό γενικό νοσοκομείο

- Περίοδος 1998-2002
- Ασθενείς: **145**
 - (**75** παρουσίασαν τουλάχιστον μία **επιπλοκή**)
 - (**22** δηλαδή **15,17%** παρουσίασαν **σοβαρές επιπλοκές**)
- νεφρική ανεπάρκεια 7 (10,1%)
- ειλεό 6 (8,7%)
- καρδιακή/αναπνευστική ανεπάρκεια 7 (10,1%)
- λοιμώξεις 11 (15,9%)
- χειρουργική θεραπεία 4 (5,8%)

(III) Αντιμετώπιση ΟΠ

- αρχή της «ηρεμίας»
 - αν δημιουργήσουμε συνθήκες ώστε η εξωκρινής ειδικά μοίρα του παγκρέατος αδρανήσει λειτουργικά θα δοθεί στο παρέγχυμα η δυνατότητα να αυτοϊαθεί
- αρχή της απομάκρυνσης του αιτιολογικού παράγοντα,
 - αλκοόλ, απόφραξη, ισχαιμία, ιώσεις, υπερασβεστιαμία φάρμακα (οιστρογόνα, ΑΜΕΑ, ΑΖΑ, ...)

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

- διακοπή **σίτισης** από το στόμα
- μέτρηση **ζωτικών** σημείων
- μέτρηση της **ΚΦΠ**
- μέτρηση **αερίων** αίματος
- **χορήγηση υγρών** iv – ουροκαθετήρας, μέτρηση υγρών
- διόρθωση **ηλεκτρολυτικών** διαταραχών
- **εντερική σίτιση** με νηστιδικό καθετήρα
- χορήγηση **αναλγητικών** (οπιούχα → ↑ τόνο του Oddi)
- τοποθέτηση **P/Γ σωλήνα** για ανακούφιση διάτασης και πιθανού ειλεού

ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

- ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ
- ΜΕΙΩΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ
- ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
- ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ
 - Ενδοσκοπική αντιμετώπιση
 - Παρακεντήσεις/εμβολισμοί
 - Χειρουργική αντιμετώπιση
 - ΜΕΘ

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ

- διακοπή της σίτισης
- αντιεκκριτικά φάρμακα

ανταγωνιστές υποδοχέων H_2 της ισταμίνης, PPI
γλουκαγόνο, καλσιτονίνη (↑ μικροκυτταρική διασπορά)

σωματοστατίνη??? (ή οκτρεοτίνη???)

ΜΕΙΩΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

- αναστολείς πρωτεϊνών και της φωσφολιπάσης A
- χορήγηση φρέσκου πλάσματος
- αντιοξειδωτικά/δέσμευση ελεύθερων ριζών O_2
- Anti-TNF- α
- παράγων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

ΣΤΟΧΟΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΧΡΟΝΟΣ
ΡΙ3Κ	WORTMANNIN	IN VIVO EXPERIMENT	ΕΡΩΤΗΜΑΤΙΚΟ	SINGH 2001
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΧΗΛΙΚΑ	>>	>>	MOOREN 2003
ΚΑΘΕΨΙΝΗ Β	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ	>>	>>	SALUJA 1997
ΕΛΑΤΤΩΣΗ pH	ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ	>>	>>	SEYAMA 2003
NF-κB	ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ	>>	>>	GULOWSKY 2003
COX-2	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	>>	>>	FOITZIK 2003
MIF	ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	>>	>>	SAKAI 2003
TNF-α	>>	>>	>>	ORUK 2004
ICAM-1	>>	>>	>>	EILB 2002
PAF	LEXIPAFANT	>>	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	JOHNSON 2001
ΠΡΩΤΕΑΣΕΣ	ΑΝΤΙΠΡΩΤΕΑΣΕΣ	ΔΙΠΛΗ ΤΥΦΛΗ	>>	BUCHLER 1993
ΕΚΚΡΙΣΗ	ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ	>>	>>	UHL 1999
ΡΙΖΕΣ O ₂	ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	>>	>>	VIRLOS 2003

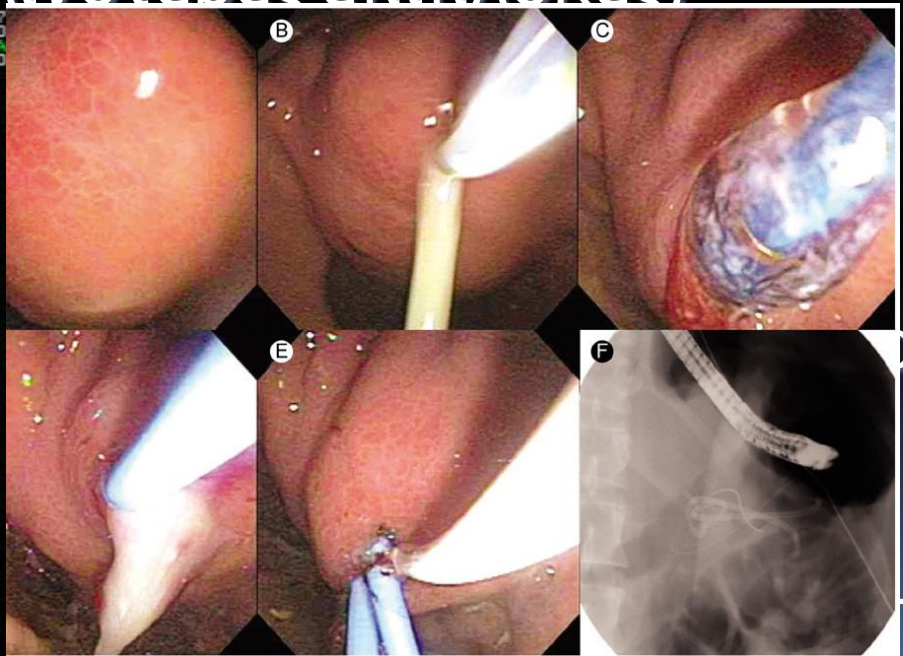
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ Ποιά; Πότε;

- **δραστικά έναντι μικροβίων που ευθύνονται για τις λοιμώξεις του παγκρέατος**
- δυνατότητα διείσδυσης σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο παρέγχυμα
- απόδειξη για κλινική τους αποτελεσματικότητα
- **ιμιπενέμη** (0,5 gr iv qid x2 εβδ) = φάρμακο εκλογής, για μονοθεραπεία (μείωση σήψης 30→12%)
- Κινολόνες (20 vs 34%)
- μύκητες και αναερόβια

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ



ΠΛΑΣΟΝΕΚΤΗΡΙΑ: ΑΛΥΟΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ,



nt,

α
ή

τα

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

- **Χειρουργική:** Ολική **παγκρεατεκτομή**, αφαίρεση **νεκρωτικού** ιστού, περιτοναϊκή ή οπισθο-περιτοναϊκή **πλύση**, **παροχετεύσεις**
- **Χρυσός κανόνας είναι η αναμονή,**
 - εντατική συντηρητική αγωγή
 - χειρουργείο για σηπτικές νεκρώσεις
(συνήθως μετά την 3^η εβδομάδα)
- **Αποστήματα, λιθιάσεις, αιμορραγίες, ψευδοκύστες ψευδοανευρύσματα,** που δεν μπορούν να ελεγχθούν συντηρητικά, θα χειρουργηθούν νωρίτερα

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας???

- σηπτική νέκρωση
- καταπληξία
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- ΝΑ
- διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- διαταραχές οξεο-βασικής ισορροπίας και ηλεκτρολυτών
- υπεργλυκαιμία
- το σύνδρομο ανεπαρκείας πολλαπλών οργάνων
- μετεγχειρητικά

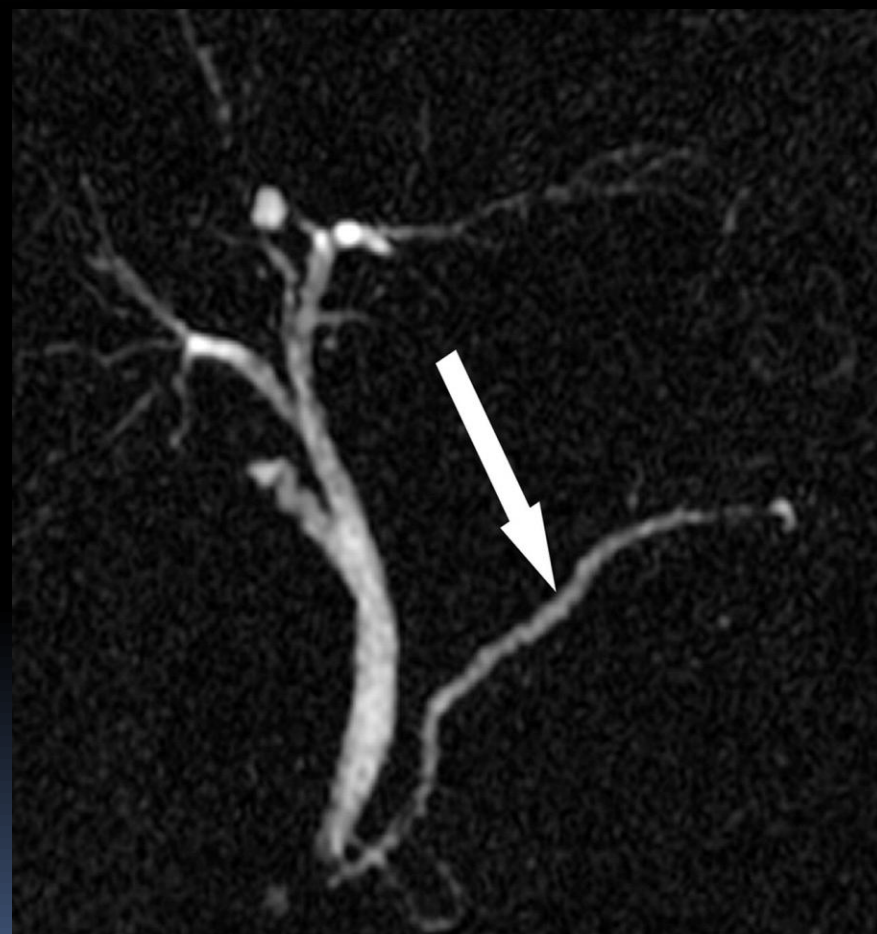
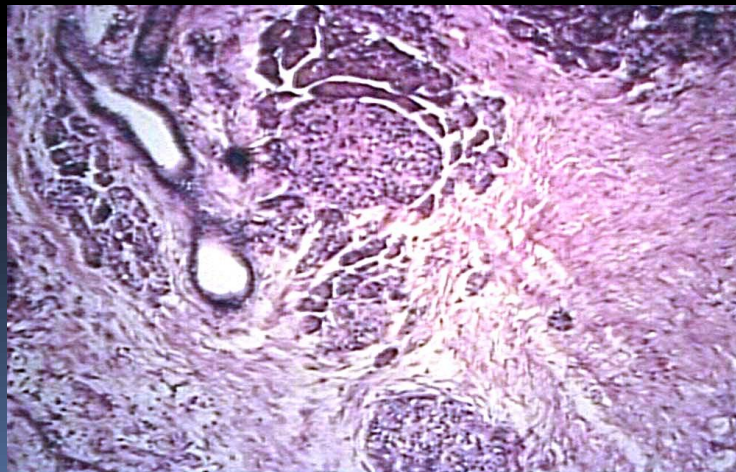
Συμπεράσματα...

- Το ~85% των ασθενών με ΟΠ → οίδηματώδη (ευτυχώς)
- **Νεκρωτική** → αυξημένη θνητότητα (10% → άσηπτη, 30% → σηπτική)
- **Διαπύηση** έχει σχέση με την **έκταση** των νεκρωτικών βλαβών
- **Σίτιση**
- **Αντιβίωση**
- **Επεμβατικά** σε επιλεγμένες περιπτώσεις
- **Χρυσός κανόνας είναι η αναμονή**, εντατική συντηρητική αγωγή και **χειρουργείο** για σηπτικές νεκρώσεις

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΩΝ



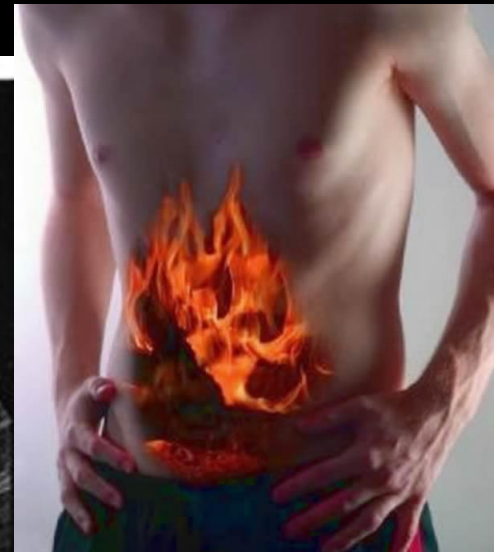
ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ



Ορτισμός

Χρόνια παγκρεατίτιδα ονομάζεται η **προοδευτική φλεγμονώδης νόσος** του παγκρέατος, η οποία χαρακτηρίζεται από **μη αναστρέψιμες** μορφολογικές αλλαγές, που προκαλούν **πόννο** και /ή μόνιμη **δυσλειτουργία**

*Sarles H. Pancreatitis Symposium Marseilles 1965,
Cotton PB Amsterdam 1984*



Επιπολασμός και Επίπτωση

- **Επίπτωση** της νόσου:
 - Σε παλαιότερες μελέτες 4 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα το χρόνο
- **Επιπολασμός**: 13 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα.
- Πιστεύεται ότι με τις νέες διαγνωστικές μεθόδους η συχνότητα θα βρεθεί αυξημένη.
- Σε μελέτη από την Ιαπωνία η συχνότητα ήταν 45.4 και 12.4 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα ανά 100000 άτομα

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

■ Αλκοόλ (ΕΤΟΗ):

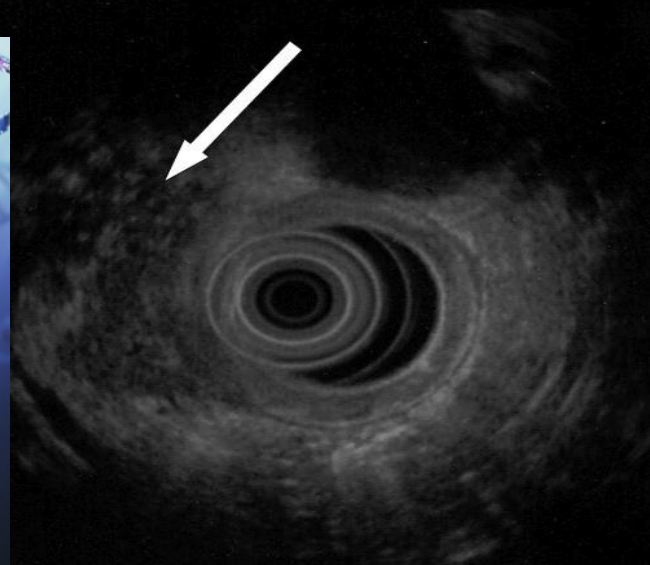
- Η κυριότερη αιτία Χ.Π. στο δυτικό κόσμο
- Δόση και διάρκεια λήψεως του ώστε να προκαλέσει βλάβη σε διάφορες μελέτες ποικίλη : π.χ. στη Γαλλία 144 g ΕΤΟΗ x 19 χρόνια ήταν αρκετά

- Όμως η σχέση Χ.Π. – ΕΤΟΗ δεν είναι τόσο ισχυρή όσο η σχέση πχ Κιρρώσεως ήπατος με ΕΤΟΗ:

- Μόνο 10% των αλκοολικών έχουν προσβολή του παγκρέατος



- **Διατροφικοί παράγοντες** δηλαδή δίαιτα πλούσια σε **λίπος και πρωτεΐνες** σε συνδυασμό με ΕΤΟΗ αυξάνουν τις πιθανότητες νόσου.
- Καθορισμός του ρόλου της γενετικής προδιάθεσης στην πρόκληση της νόσου.



Διατροφική (Τροπική) Παγκρεατίτιδα

- Σημαντικό πρόβλημα σε **Αφρικανικές** και **Ασιατικές** χώρες.

- Υποτροπιάζον άλγος στο επιγάστριο στην παιδική ηλικία, ΣΔ στην εφηβεία και θάνατο στην αρχή της ζωής.

- Ενοχοποιητική θεωρείται η λήψη **cassava** αλλά και η έλλειψη ιχνοστοιχείων.



Κληρονομική Παγκρεατίτιδα

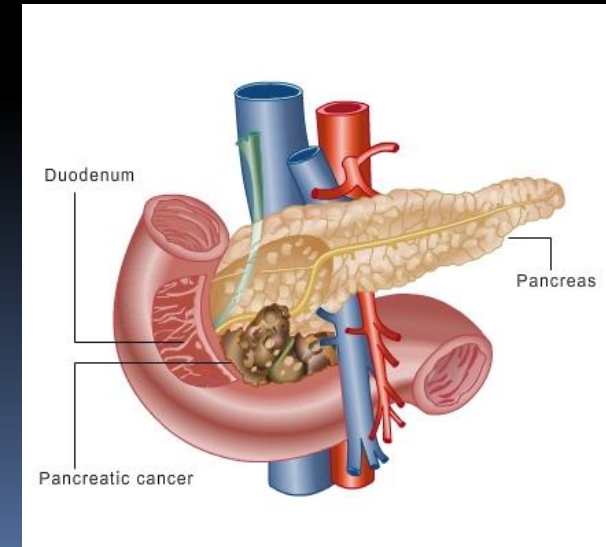
- Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα
 - (περιορισμένη διείσδυση)
- Η κλινική της εικόνα δεν διαφέρει από τους άλλους τύπους Χ.Π.

Παγκρεατίτιδα λόγω Υπερπαραθυρεοειδισμού

- Σε παραμελημένους ασθενείς
- Έχει μειωθεί η συχνότητα του
 - Οφείλεται σε:
 - υπερασβεστιαμία που προκαλεί διέγερση της παγκρεατικής έκκρισης
 - αύξηση της ποσότητας του ασβεστίου στο παγκρεατικό υγρό.

Αποφρακτική Παγκρεατίτιδα

- Απόφραξη του παγκρεατικού πόρου σε:
 - όγκους, στενώσεως του σφικτήρα του Oddi, ουλές, ψευδοκύστεις
- Χαρακτηρίζεται από:
 - εκφύλιση των αδενοκυψελών
 - ίνωση και διάταση του αποχετευτικού συστήματος
- Ιάσιμη εφόσον αρθεί το αίτιο...

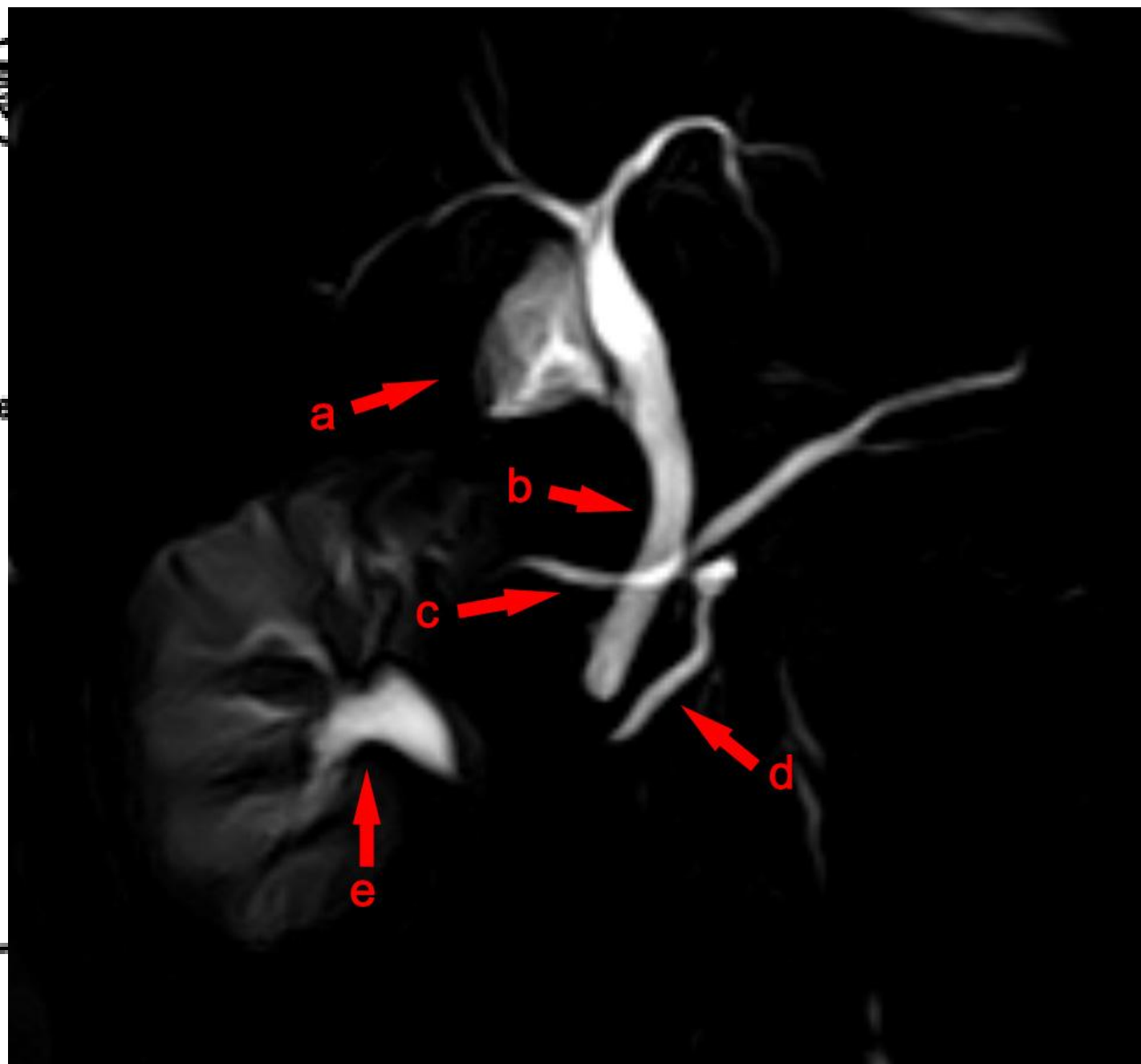


Παγκρεατίτιδα από Τραύμα

- Τραυματισμός στην κοιλια ή στη ραχη
 - μπορεί να προκαλέσει σημαντική βλάβη στο πάγκρεας ενώ κλινικά ο ασθενής να μην έχει παθολογικά στοιχεία.
- Η παθογένεια **μοιάζει με την αποφρακτικού** τύπου αλλά συχνά συνοδεύεται από **φλεγμονή και ψευδοκύστεις**
- *Σημαντική η αναγνώριση της διότι η χειρουργική αντιμετώπιση έχει πολύ καλά αποτελέσματα.*

creas

Duode



a

b

c

d

e

Ιδιοπαθής Παγκρεατίτιδα

- Είναι η **δεύτερη μεγαλύτερη κατηγορία** μετά το ΕΤΟΗ (10-40%).
- Διαιρείται σε δύο ομάδες:
 - Σε νεώτερους ασθενείς με κυρίαρχο σύμπτωμα το άλγος
 - Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας όπου το κύριο πρόβλημα είναι η παγκρεατική ανεπάρκεια.

Άλλα αίτια Χρόνιας Παγκρεατίτιδας

- **Κάπνισμα:**

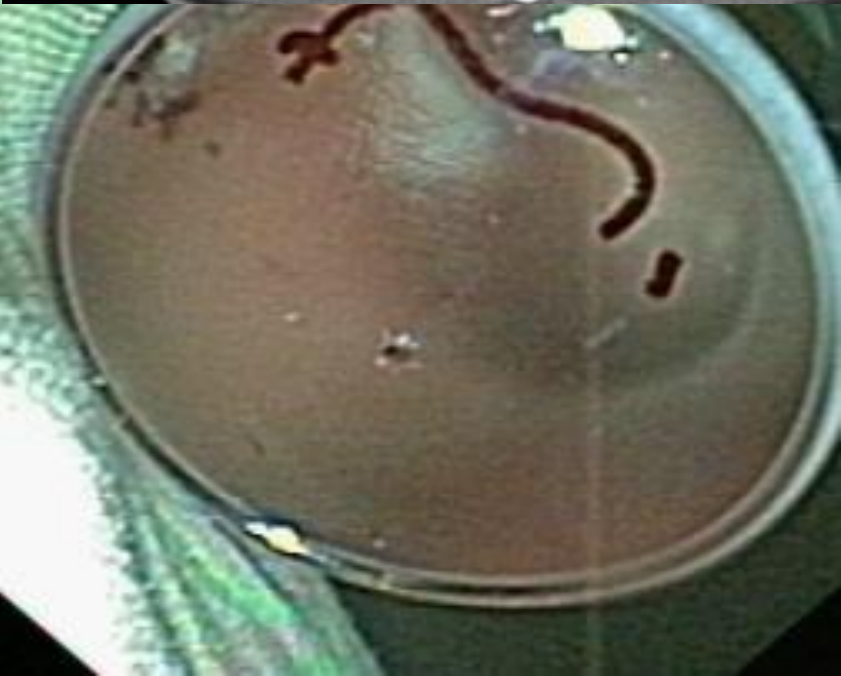
- Σε επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται μια αύξηση της πιθανότητας Χ.Π. της τάξεως του 7.8 ως 17.3

Dig Dis Sci 44:1999 και Pancreas 12:1999 , 21: 2000

- **Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια:**

- Ο Lerch MM και οι συνεργάτες του έδειξαν μορφολογικές αλλαγές σε συχνότητα 20.6% σε σχέση με 4.7% στους μάρτυρες

Gut 1994

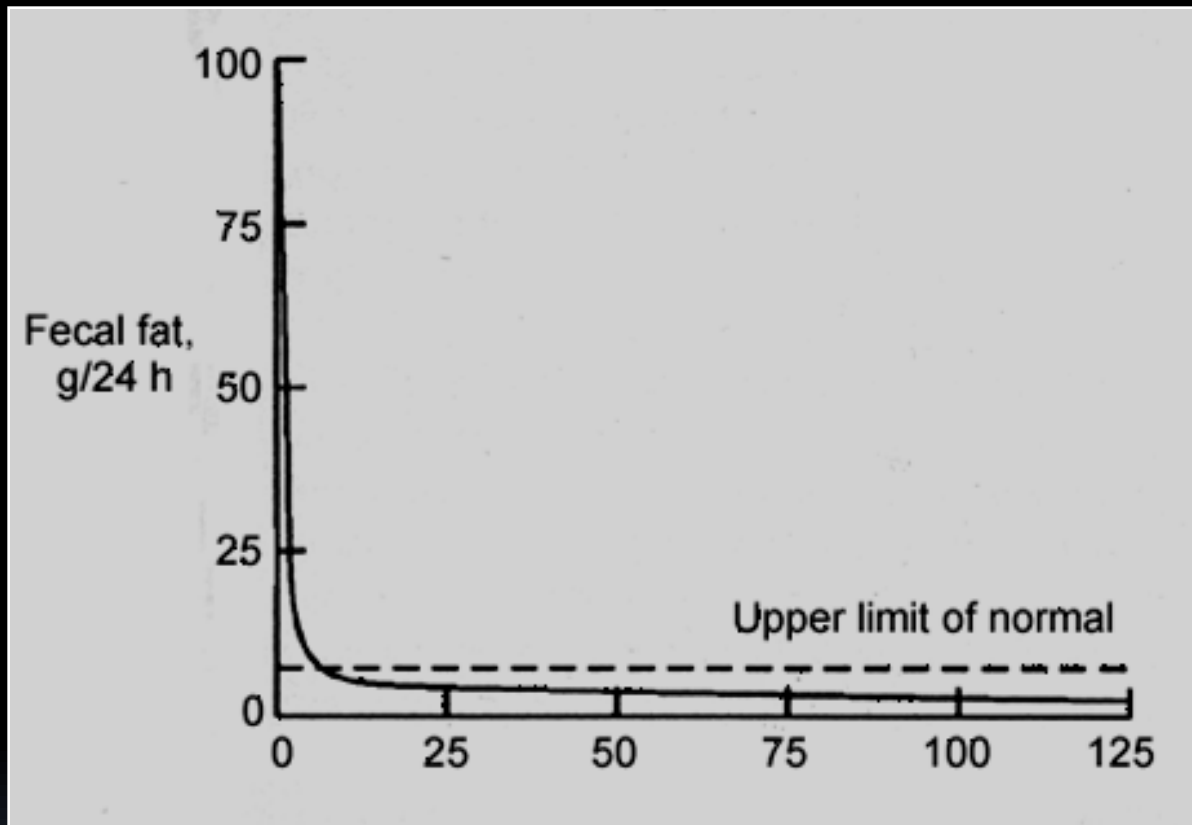


ΧΠ και Γενετική Προδιάθεση

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο του Θρυψινογόνου προκαλούν πρόωρη ενεργοποίηση και μετατροπή σε Θρυψίνη η οποία οδηγεί σε αυτοπεψία.
- Στην Κυστική Ίνωση η μετάλλαξη η οποία οδηγεί σ' αυτή μέσω αλλαγής της διαπερατότητας της μεμβράνης προκαλεί και Χ.Π.
- Μετάλλαξη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την έκκριση ενός πεπτιδίου (SPINK1) το οποίο αναστέλει τη θρυψίνη.

Κλινική Εικόνα

- Η συχνότερη κλινική εκδήλωση → **πόνος**
 - Στο επιγάστριο, είναι συνεχής αλλά όχι οξύς, ανακουφίζεται ο πόνος με τη κάμψη του κορμού και επιτείνεται με τη λήψη φαγητού ή οινοπνεύματος. Τα επεισόδια πόνου είναι συχνότερα στα αρχικά στάδια.
- **Ναυτία, έμετοι, ανορεξία και απώλεια βάρους**
 - Ο κύριος λόγος απώλειας βάρους είναι ο **φόβος επίτασης του πόνου** με τη λήψη τροφής αλλά και η **δυσασπορρόφηση** λίπους και πρωτεϊνών.
 - Απαιτείται ελάττωση της έκκρισης παγκρεατικών ενζύμων στο 10% για να έχουμε δυσασπορρόφηση.



Σχέση μεταξύ στεατόρροιας και έκκρισης της παγκρεατικής λιπάσης DiMagno E.P. N Engl J Med 1973

- Ο **ΣΔ** εμφανίζεται σχετικά αργά στη πορεία της νόσου.

Συνήθως προηγείται η διάγνωση της Χ.Π.

Τελικά εμφανίζεται ~στο 30-60%.

- Σπανιότερα εμφανίζονται:
 - **Ίκτερος** (πίεση CBD)
 - **Ασκίτης ή Πλευριτική συλλογή** (διαφυγή από τον παγκρεατικό πόρο ή από ψευδοκύστη).

Παθογένεια του πόνου στη Χρόνια Παγκρεατίτιδα

- Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται οι εξής :
 - φλεγμονή του παγκρέατος
 - αυξημένη ενδοπαγκρεατική πίεση
 - φλεγμονή των νευρικών κλάδων
 - εξωπαγκρεατικά αίτια (πχ. Στένωση CBD)

Διάγνωση Χρόνιας Παγκρεατίτιδας

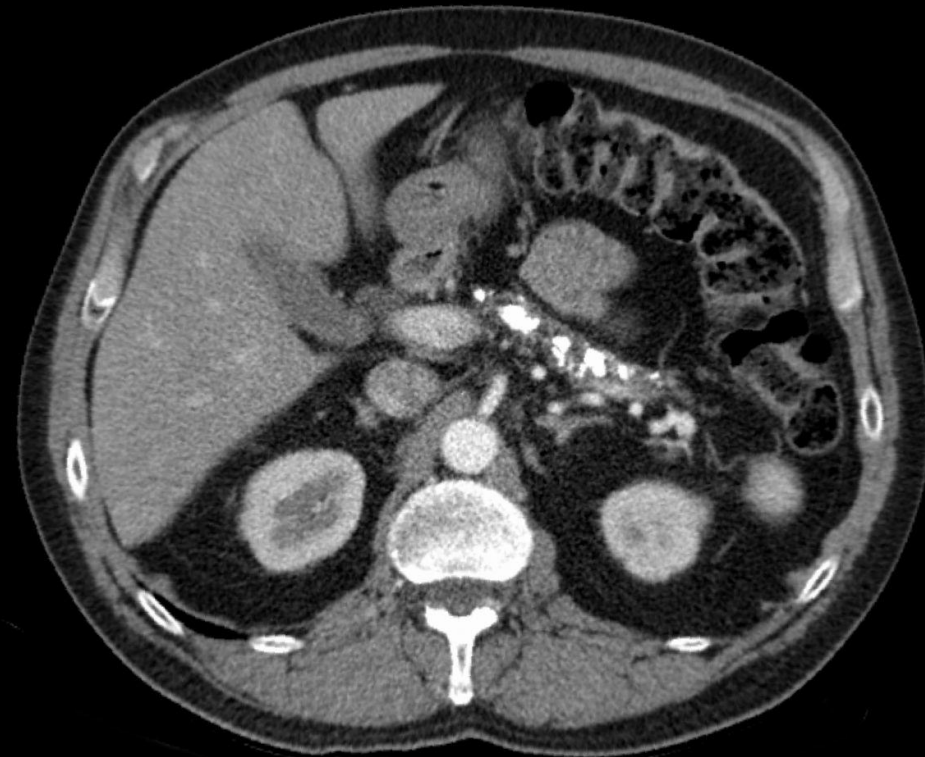
Τι απαιτείται:

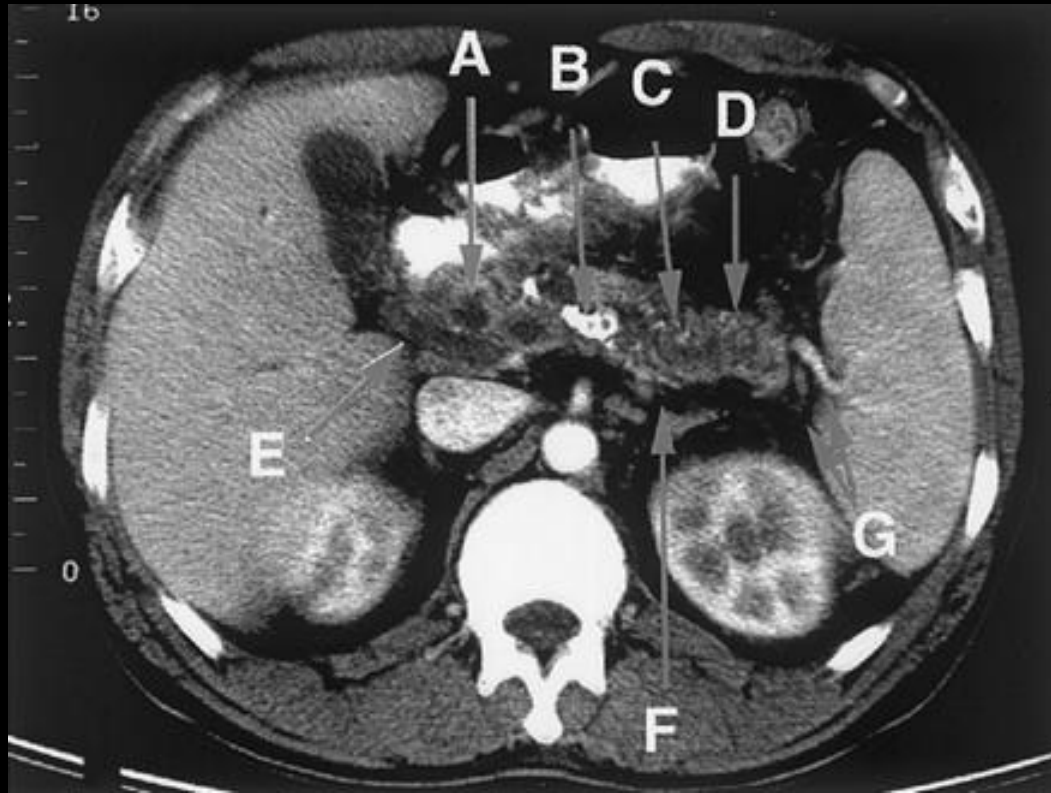
- Πόνος
- Αιτιολογικός παράγοντας: Αιθανόλη, (Κυστική Ίνωση)
- Διαγνωστικά ευρήματα
 - ~~Ιστολογικό δείγμα (gold standard)~~
 - Διαταραχή παγκρεατικής λειτουργίας
 - Secretin stimulation με συλλογή 12δακτυλικού υγρού
 - Διαταραχή παγκρεατικής δομής
 - Αλλοιώσεις παγκ. πόρου: ERP, MRP, CT, EUS
 - Αλλοιώσεις παγκ. παρεγχύματος: CT, EUS
 - Ψευδοκύστεις: CT, MRI, EUS

- **CT:**

- Η καλύτερη εξέταση

- καλή εικόνα του παγκρέατος,
- έχει ως 20% μεγαλύτερη ευαισθησία από το υπερηχογράφημα,
- εύκολα διαθέσιμη,
- βοηθά στη δ.δ. με Ca παγκρέατος.





A.Ψευδοκύστη

D.Ατρ. παγκρέατος

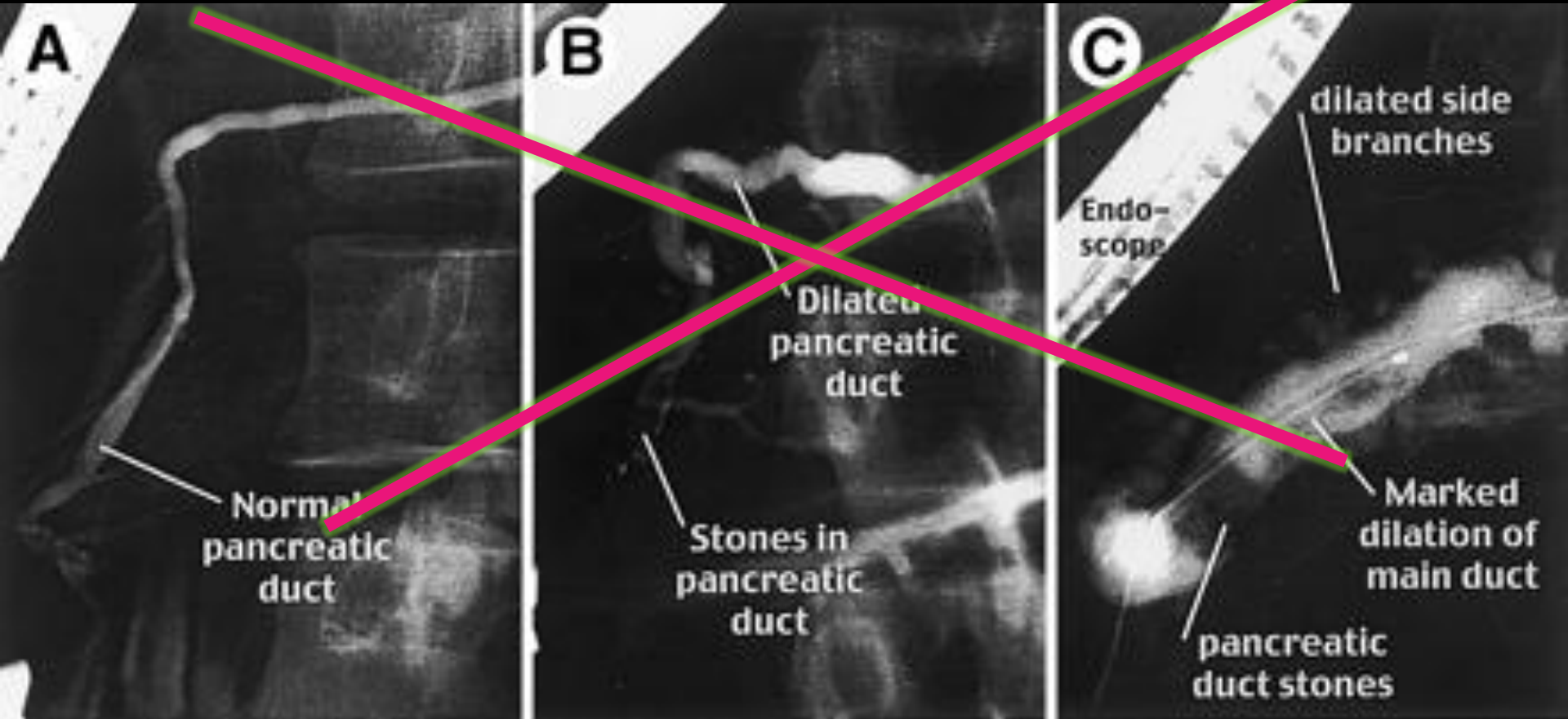
B.Επασβεστώσεις

E.Θρόμβωση σπλ.φλ.

C.Διατεταμένοι πόροι

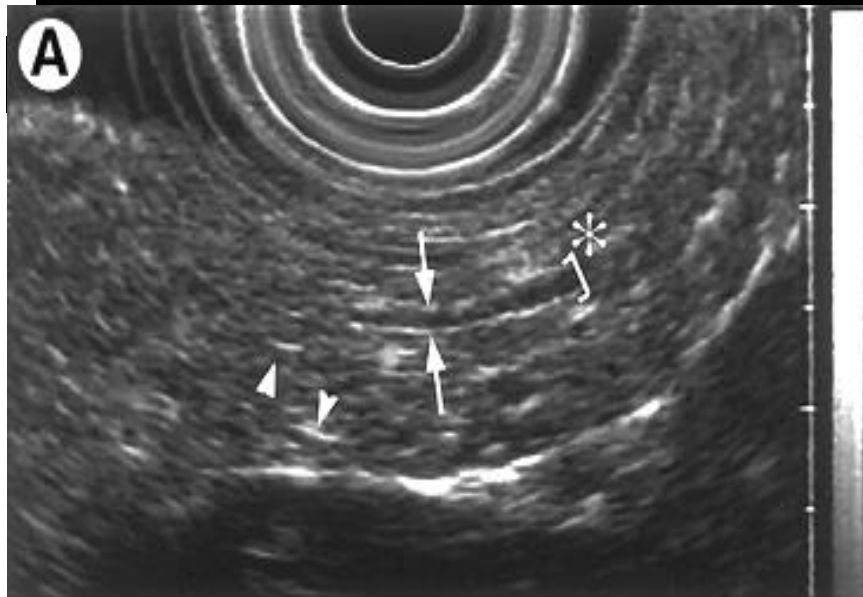
F.Κιρσοί στομάχου

ERCP

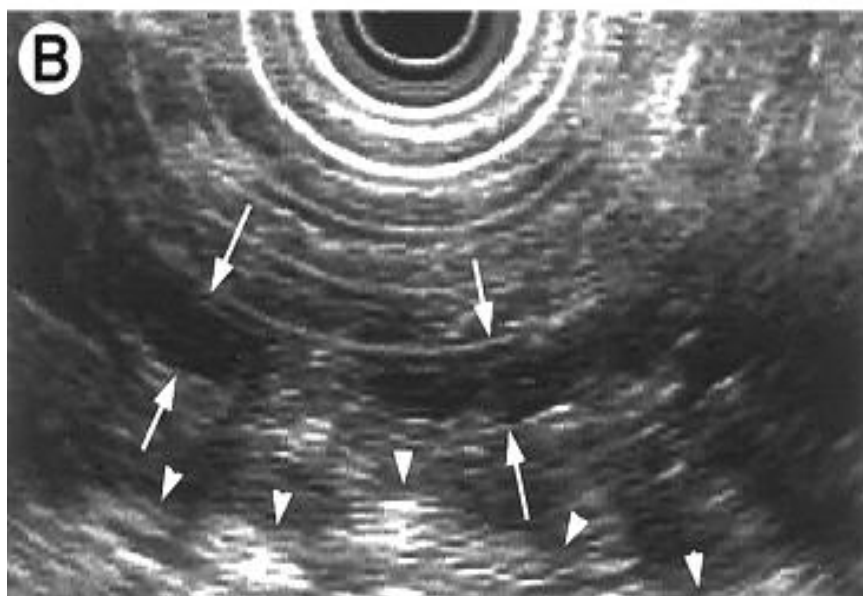


- EUS :

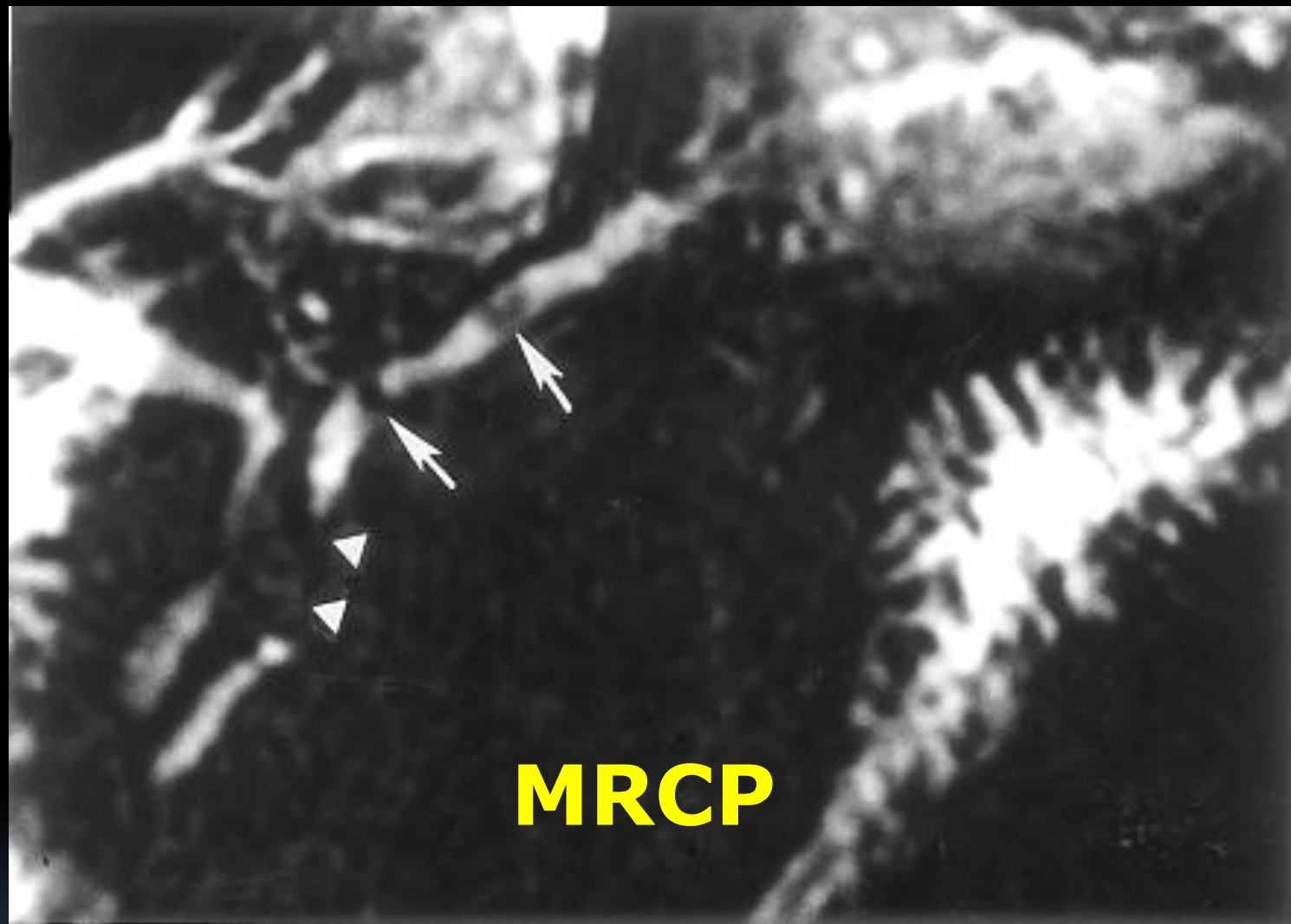
- Πλεονέκτημα της μεθόδου η καλή **απεικόνιση** του παγκρέατος, η δυνατότητα λήψης **βιοψιών** αλλά και η δυνατότητα λήψης **παγκρεατικού υγρού**
- Μειονέκτημα η μη ευρεία δυνατότητα πραγματοποίησης της μεθόδου και η έλλειψη μεγάλων σειρών για κατηγοροποίηση (€...)



- Α. Ήπια Χρόνια παγκρεατίτιδα



- Β. Σοβαρή Χρόνια Παγκρεατίτιδα



MRCP

Μέτριας βαρύτητας Χ.Π.: Διακρίνεται η διάταση του παγκρεατικού πόρου και η παρουσία ενός λίθου.

Επιπλοκές

- **Ψευδοκύστη:** (η πιο συχνή επιπλοκή ~25%)
 - Συχνότερα σε αλκοολικούς και στο σώμα του παγκρέατος.
- Παγκρεατικός **ασκίτης:**
 - Αποτέλεσμα διαφυγής παγκρεατικού υγρού ~1%
- **Παγκρεατικό συρίγγιο:**
 - Σπάνιο, συνήθως μετά από επεμβάσεις
- **Θρόμβωση σπληνικής φλέβας:**
 - Να το υποψιαζόμαστε σε ασθενή με κίρσους στομάχου και ιστορικό παγκρεατίτιδας (~4%)

Συντηρητική Θεραπεία

- Μη ειδική: Αναλγητικά, αντικαταθλιπτικά.
- Ελάττωση ενδοπαγκρεατικής πίεσης:
 - Παγκρεατικά ένζυμα σε υψηλές δόσεις χωρίς όμως να έχουν πείσει για την αποτελεσματικότητά τους στον έλεγχο του πόνου
 - μείωση της έκκρισης: PPI ή αναστολείς των H₂
 - χρησιμοποιούνται ευρέως αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητά τους

- Επέμβαση στα νευρικά πλέγματα:

- Η διοσφυϊκή διήθηση του κοιλιακού πλέγματος με οινόπνευμα (δεν δίνει μακροχρόνια αποτελέσματα - το πολύ 4 μήνες)

- Ελάττωση του οξειδωτικού stress:
αντιοξειδωτικά, αλλοπουρινόλη.

- Ενδοσκοπική θεραπεία:

- Περιλαμβάνει τη χρήση stents, την αφαίρεση λίθων, τη λιθοτριψία
- EUS-νευρόλυση του κοιλιακού πλέγματος

*AGA Technical Review: Treatment of pain in C.P.
Gastroenterology 1998*

Χειρουργική Θεραπεία

Παροχτευτικές επεμβάσεις:

- Συνήθως χρησιμοποιείται η **Partington-Rochelle**
- **διάνοιξη του παγκρεατικού πόρου** σε όλο του το μήκος και **αναστόμωση** στη συνέχεια πλαγιοπλάγια με απομονωμένη **έλικα νήστιδας** κατά Roux en Y.
- Προϋπόθεση η διάταση του πόρου (>7mm)
- Ο πόνος υποχωρεί στο 60% για περισσότερα από 2 χρόνια.

■ Εκτομή του παγκρεατικού παρεγχύματος:

- **Περιφερική** παγκρεατεκτομή του 80% του οργάνου (οι βλάβες περιορίζονται σε σώμα και ουρά)
- **Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή** (βλάβη στην κεφαλή)
 - Ο πόνος υποχωρεί στο 85% αλλά ~6%
- **Ολική** παγκρεατεκτομή (τελευταία λύση)
- **Επεμβάσεις:**
 - Warren, Beger (διαχωρισμός του παγκρέατος στον αυχένα)
 - Frey (εκπυρήνιση του συνδετικού ιστού από τη κεφαλή και διάνοιξη των μικρών πόρων μέχρι την ουρά και στη συνέχεια αναστόμωση κατά Roux en Y)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΩΝ

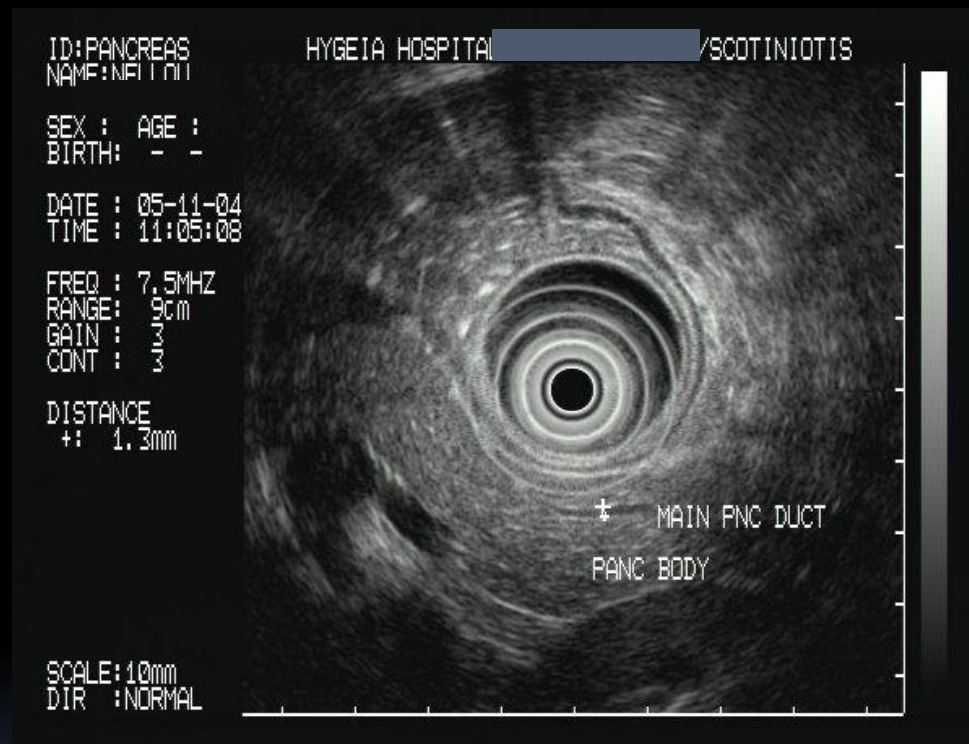




ΕΥΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΪΤΙΔΑ

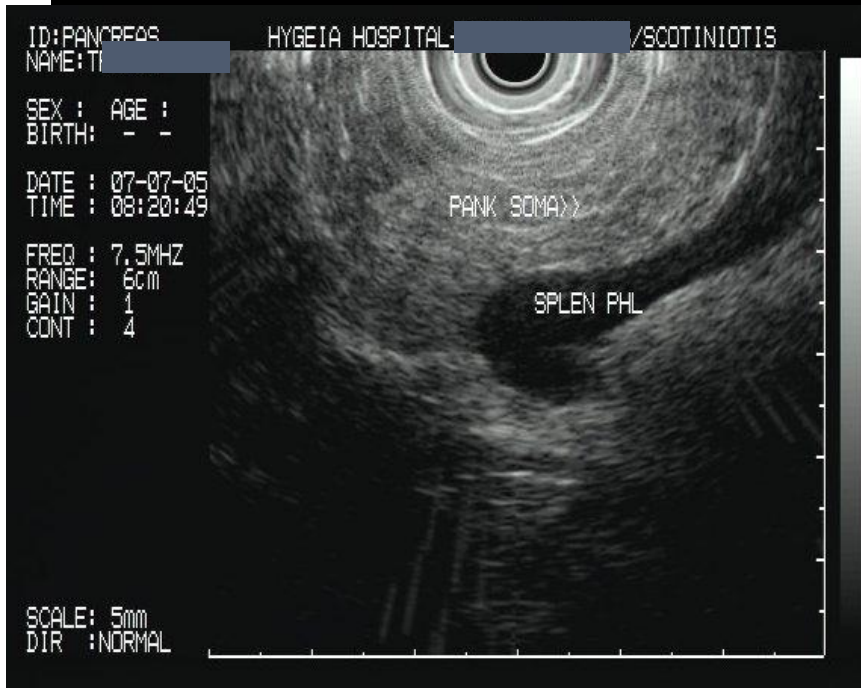


EUS: Φυσιολογικό Πάγκρεας



Παγκρεατικό παρέγχυμα: δίκην 'αλατοπίπερου'
Παγκρεατικός πόρος: ομαλός με διάμετρο 3-2-1mm

EUS: Φυσιολογικό Πάγκρεας



Αντίθεση ανάμεσα στο κοιλιακό και ραχιαίο τμήμα παγκρεατικής κεφαλής
(dorsal-ventral anlage)

EUS: Χαρακτηριστικά Χρόνιας Παγκρεατίτιδας

Αλλοιώσεις του Πόρου

1. Διάταση
2. Υπερηχογενή τοιχώματα
3. Ανώμαλη πορεία
4. Ορατοί κλάδοι
5. Ενδοπορικοί λίθοι

Αλλοιώσεις του Παρεγχύματος

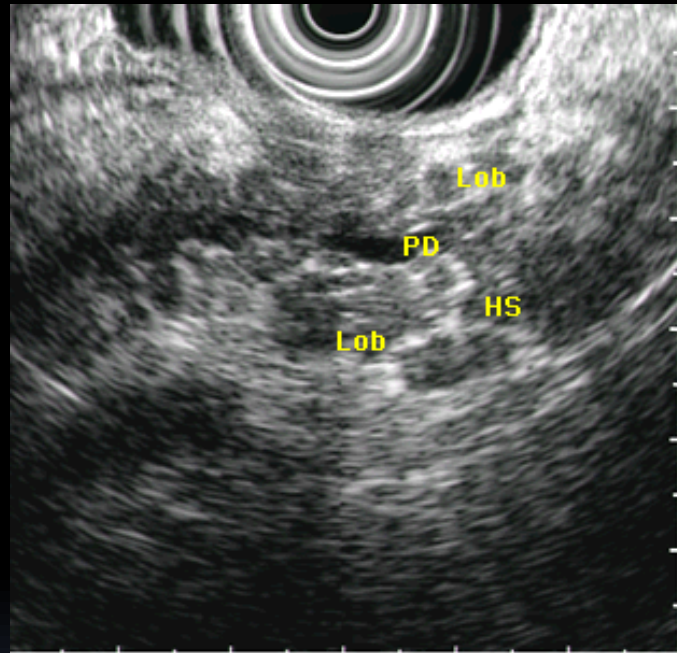
6. Λοβώδες
7. Υπερηχογενείς εστίες
8. Υπερηχογενείς γραμμώσεις
9. Κυστικά στοιχεία

Minimum Standard Terminology for EUS. Dig Endosc 1998;10:158-84

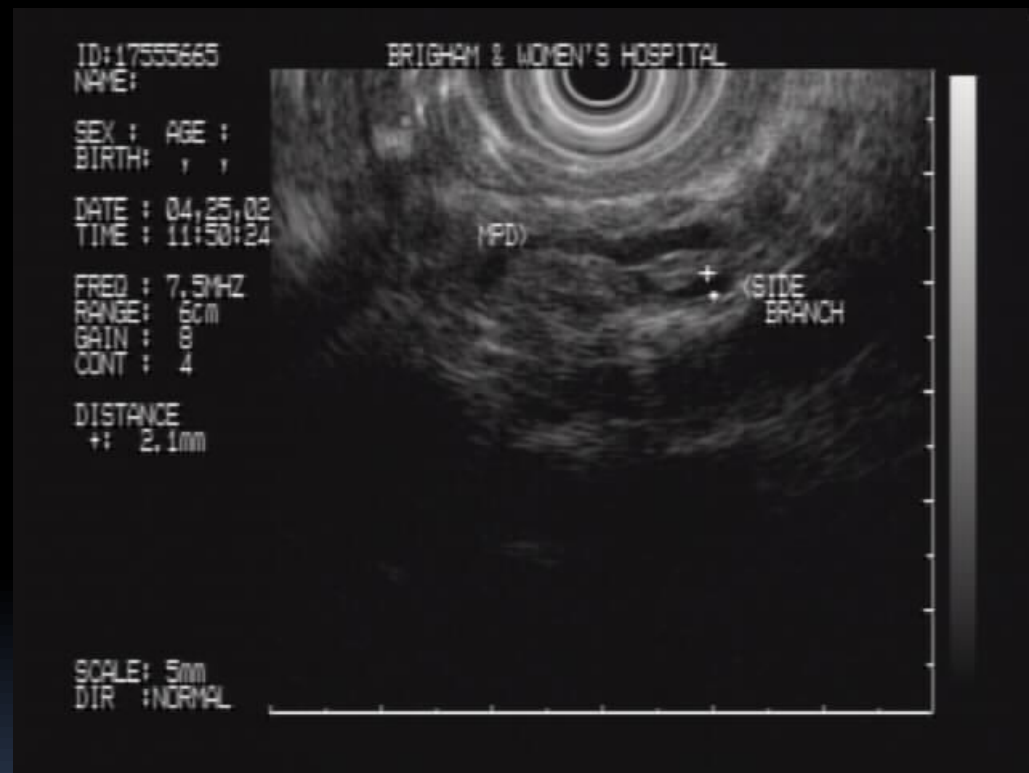
Υψηλά ποσοστά συμφωνίας ανάμεσα σε διαφορετικούς
έμπειρους χρήστες της EUS

*Wallace, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis:
interobserver agreement among experienced endosonographers.
GI Endosc 2001;53:294-9*

EUS: Χρόνια Παγκρεατίτιδα



Chronic pancreatitis EUS Chronic pancreatitis seen through endoscopic ultrasound. Note the lobulated parenchyma (Lob), hyperechoic strands (HS), and irregular main pancreatic duct (PD).
Courtesy of Michael B Wallace, MD, MPH.



EUS σύγκριση με E.R.Pancreatography και Secretin Test

Catalano et al. GI Endosc 1998;48:11-7

<u>EUS αλλοιώσεις</u>	<u>Θετικό Secretin test</u>	<u>Θετική ERP</u>
0 (n=17)	0%	0%
1-2 (n=30)	13%	17%
3-5 (n=24)	50%	92%
>5 (n=9)	100%	100%

>1-2 κριτήρια:

Υψηλή Ευαισθησία & Αρνητική Προγν. Αξία

>5-6 κριτήρια:

Υψηλή Ειδικότητα & Θετική Προγν. Αξία