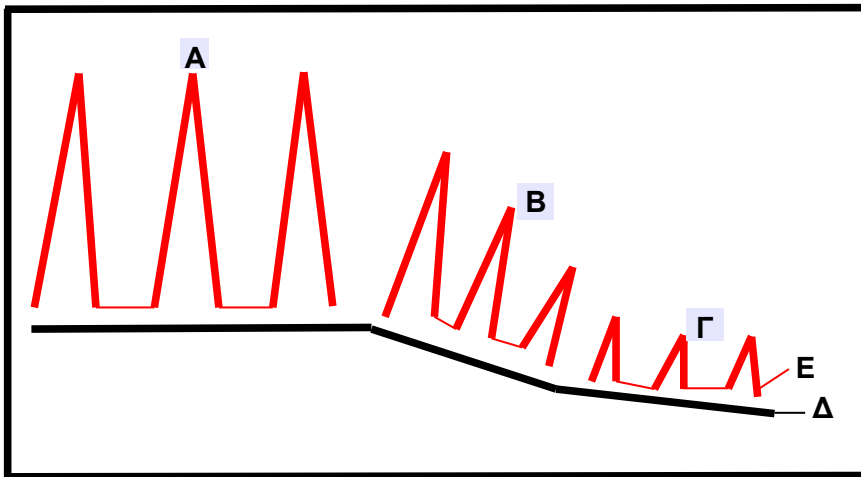


ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΕΣ

Βαγγελογιάννης Κατεργιαννάκης
Αναπληρωτή Καθηγητή

Είναι φλεγμονώδεις παθήσεις του παγκρέατος, συνήθως μη βακτηριακές, που οφείλονται σε διάφορα αίτια και έχουν την ιδιαιτερότητα, ότι προκαλούν μαζική απελευθέρωση και ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων του, που έχει σαν αποτέλεσμα την αυτοπεψία και αυτοκαταστροφή του, από τα ίδια του τα ένζυμα. Η εξέλιξη της πάθησης δυνατό να συνοδεύεται από μόνιμες μορφολογικές ή λειτουργικές διαταραχές του αδένου.

Κλινικά οι παγκρεατίτιδες χωρίζονται με βάση τη λειτουργία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε: οξεία, οξεία υποτροπιάζουσα και χρόνια παγκρεατίτιδα.^{1, 2} (σχήμα 1)



Σχήμα 1: Κλινικές μορφές παγκρεατίτιδων. **Α:** Οξεία, **Β:** οξεία υποτροπιάζουσα, **Γ:** Χρόνια παγκρεατίτιδα, **Δ:** Εξωκρινής παγκρεατική έκκριση, **Ε:** Παγκρεατικά ένζυμα στο αίμα

Η οξεία παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από ξαφνικό έντονο πόνο στην άνω κοιλία, εμετούς και αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων και ιδιαίτερα της αμιλάσης του ορού, ενώ κατά τη κρίση και ιδίως μετά από αυτή, η εξωκρινής λειτουργία του παγκρέατος είναι φυσιολογική.

Η οξεία υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας και η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος από παροξυσμό σε παροξυσμό μειώνεται και στο τέλος καταλήγει στα επίπεδα της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Παρουσιάζεται συχνότερα στη χολολιθιασική και ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα.

Η χρόνια παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας που συμβαίνουν σε αρρώστους με πολύ χαμηλή εξωκρινή έκκριση του παγκρέατος και συνοδεύεται σε μεγάλο ποσοστό (70%) από λιθίαση του παγκρέατος στην ακτινογραφία κοιλίας και έκπτωση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (στεατόρροια) ή σπανιότερα και της ενδοκρινούς (διαβήτη).

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Εισαγωγή

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι οξεία φλεγμονή του παγκρέατος, που χαρακτηρίζεται κλινικά από κοιλιακό πόνο στο επιγάστριο και αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα και στο παγκρεατικό ιστό, τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα την αυτοπεψία του οργάνου.^{1, 2}

Η απλή αύξηση των πρωτεολυτικών ενζύμων του παγκρέατος στο αίμα, χωρίς να συνοδεύεται από κοιλιακό πόνο και τα υπόλοιπα κλινικά ευρήματα της οξείας παγκρεατίτιδας ονομάζεται παγκρε-

ατική αντίδραση και δεν πρέπει να συγχέεται με την οξεία παγκρεατίτιδα.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται στις διάφορες χώρες από 17,5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στη Γερμανία έως 73,4 στη Νορβηγία. Στην Ελλάδα έχουμε 19,8 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Στην Αμερική καταγράφηκαν 215.000 το 1993 και μόνο 183.000 το 1998.⁶ Η μείωση αποδίδεται στην εισαγωγή της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής στη θεραπεία της χολολιθίασης, που μείωσε τις υποτροπές.

Εμφανίζεται τρεις φορές συχνότερα στους μαύρους απ' ότι στους λευκούς και στους άνδρες παρά στις γυναίκες, αν και ο γενικός αριθμός των γυναικών είναι περισσότερος, λόγω της χολολιθίασης, που είναι πιο συχνή στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες υπερτερεί ο αλκοολισμός. Αντίθετα στην ιδιοπαθή δεν ανευρίσκεται διαφορά στη προτίμηση στα δύο φύλα.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της εξαρτάται από την αιτιολογία: στην αλκοολική είναι τα 39 χρόνια, στη χολολιθιασική τα 69, στη τραυματική τα 66, στη φαρμακευτική τα 42, στην αγγειακής αιτιολογίας τα 36, στη μετά ERCP τα 58 και σε AIDS τα 31 χρόνια.⁷

Ανωμαλία στην εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία του παγκρέατος, μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια μιας οξείας κρίσης.³ Σε ασθενείς με ήπια ή μέσης βαρύτητας οξεία παγκρεατίτιδα, ο αδένας επιστρέφει στην ιστολογική και λειτουργική ομαλότητα μετά το επεισόδιο. Η ενδοκρινική λειτουργία επιστρέφει στο φυσιολογικό αμέσως μετά την οξεία φάση, ενώ η εξωκρινής λειτουργία μπορεί να χρειασθεί μέχρι και ένα χρόνο για τη πλήρη αποκατάσταση της.^{3,4} Στους ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα, που αναφέρεται και ως σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα, μπορεί να αναπτυχθεί μόνιμη ανεπάρκεια στην εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα, ανάλογα με την έκταση της νέκρωσης.⁵ Ουλές ή στενώσεις του παγκρεατικού πόρου μπορεί να παραμείνουν επ' αόριστον σε ορισμένους ασθενείς, μιμούμενες τη χρόνια παγκρεατίτιδα.⁴ Ωστόσο, τη χρόνια παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να την υποψιαζόμαστε, σε σημαντική παγκρεατική νέκρωση, ή σε στενώσεις του παγκρεατικού πόρου, όταν εμφανής δυσλειτουργία της εξωκρινούς ή ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος επιμένει, ή αυξάνεται μετά από μια κρίση οξείας παγκρεατίτιδας.

Αιτιολογία

Η παθογένεια της οξείας παγκρεατίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Παρ' όλα αυτά, μια σειρά αιτιών είναι γνωστά για τη πρόκληση της, όπως η χολολιθίαση και η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ που ενοχοποιούνται για το 75% των περιπτώσεων. Αρκετές περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα υπερασβαστιαιμίας, υπερλιπιδαιμίας, τραύματος, γενετικής προδιάθεσης. Στη περίπτωση όπου δεν ανευρίσκεται το αίτιο, την αποκαλούμε ιδιοπαθή. Το ποσοστό αυτών είναι βέβαιο ότι δεν θα συνεχίσει να αυξάνεται και ο αριθμός των περιπτώσεων που διαγιγνώσκεται ως «ιδιοπαθής» θα μειώνεται όσο τα διαγνωστικά μέσα θα βελτιώνονται.^{8,9,10}

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της οξείας παγκρεατίτιδας ταξινομούνται σε 7 μεγάλες ομάδες που φαίνονται στο πίνακα 1.

1.Μηχανικά αίτια

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών αφορά τη χολολιθίαση, η οποία μαζί με τον αλκοολισμό αποτελούν το 75% των αιτών της οξείας παγκρεατίτιδας.

α) Χολολιθιασική παγκρεατίτιδα

Η πιο κοινή αιτία οξείας παγκρεατίτιδας στις περισσότερες περιοχές του κόσμου είναι οι χολόλιθοι (συμπεριλαμβανομένης και της μικρολιθίασης) και αντιπροσωπεύουν το 35-40% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας.¹¹ Η χολοκυστεκτομή και η αφαίρεση των λίθων του χοληδόχου πόρου αποτρέπει την επανεμφάνισή της, επιβεβαιώνοντας τη σχέση αιτίας-αποτελέσματος.¹²

Η οξεία παγκρεατίτιδα σαν επακόλουθο της χολολιθίασης φαίνεται ότι κατά κύριο λόγο οφείλεται στη πρόσκαιρη απόφραξη ή σε οίδημα που προκαλείται στο φύμα του Vater από τη διέλευση του χολόλιθου.¹³ Συνήθως περισσότερο συχνά εμφανίζεται στη μικρολιθίαση της χοληδόχου κύστης παρά στις μεγάλες πέτρες.¹⁴ Στη περίπτωση της απόφραξης του φύματος του Vater γίνεται στάση της χολής και ανάμειξη της με το παγκρεατικό υγρό που στη συνέχεια ενεργοποιείται από τα χολικά άλατα, που ενεργοποιούν τα λιπολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού.^{8,9} Ένας άλλος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων από τα μικρόβια της χολής (χολοκυστίτιδα) δια μέσου της λεμ-

φαγγειακής οδού. Συναντάται πιο σπάνια και εξηγεί μερικές μόνο περιπτώσεις χολολιθιασικής παγκρεατίτιδας χωρίς απόφραξη του Vater ή τη παγκρεατίτιδα κατά την αλιθιασική οξεία χολοκυστίτιδα.

Πίνακας 1: Αιτιολογικοί παράγοντες οξείας παγκρεατίτιδας

1. **Μηχανικοί:** Χοληδοχολιθίαση, όγκοι χοληφόρων παγκρέατος, φύματος Vater, φλεγμονές του σφιγκτήρα του Oddi, δακτυλιοειδές πάγκρεας παράσιτα (εχινόκοκκος, ασκαρίδες).
2. **Μεταβολικοί:** Αλκοολισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, αμινοξυουρία, υπερλιπιδαιμία (ιδίως του τύπου I, IV και V κατά Fredericson).
3. **Αγγειακοί:** Αγγειακές παθήσεις που προκαλούν ελάττωση της αιμάτωσης του παγκρέατος, όπως κολλαγονώσεις, οξώδης πολυαρτηρίτιδα, εξωσωματική κυκλοφορία, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, κοιλιάγχη.
4. **Φλεγμονώδεις:** Λοιμώξεις από βακτηρίδια, ιδιαίτερα από ιούς της ομάδας της παρωτίτιδας και των εντεροϊών Coxsackie A και B.
5. **Τραύματα:** Κλειστοί ή ανοικτοί τραυματισμοί του παγκρέατος, ιατρογενείς κακώσεις αυτού κατά τις εγχειρήσεις ιδίως στην άνω κοιλία.
6. **Διάφορα:** Φάρμακα (χλωροθειαζίδες, φουρεσεμίδη, οιστρογόνα, αντισηπτικά, αζαθειοπρίμη, θειαζίδες, τετρακυκλίνες και φάρμακα που ελαττώνουν την υπερτριγλυκεριδαίμια), Κληρονομικά, Δηλητήρια, Δείγματα σκορπιών και αράχνης ταραντούλας
7. **Ιδιοπαθής**

Παρά το γεγονός ότι το 35-40% των οξείων παγκρεατιτίδων προκαλούνται από πέτρες στη χολή, μόλις το 3-7% των ασθενών με χολόλιθους αναπτύσσουν παγκρεατίτιδα.¹² Ο σχετικός κίνδυνος για οξεία παγκρεατίτιδα (πριν τη χολοκυστεκτομή) αυξάνεται σε 14-35 φορές στους άνδρες, και 12-25 φορές στις γυναίκες.¹⁵ Το φύλο και το μέγεθος της πέτρα μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με χολόλιθους είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, αν και στο συνολικό αριθμό υπερτερούν οι γυναίκες, λόγω αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της χολολιθίασης σ' αυτές.¹² Σε πολλές εργασίες μελετήθηκε ο ρόλος του μεγέθους των χολολίθων στη δημιουργία οξείας παγκρεατίτιδας και διαπιστώθηκε, ότι συνδέεται με τη μικρολιθίαση (διάμετρος πέτρας <5 mm σε ποσοστό πιθανότητας 4,51.^{15,16} Οι περισσότεροι ασθενείς με χολική λάσπη είναι ασυμπτωματικοί πριν από το επεισόδιο της οξείας παγκρεατίτιδας.¹⁷ Μια άλλη εργασία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της παροχέτευσης της χολής σε 51 ασθενείς που ανάρρωναν από οξεία "ιδιοπαθή" παγκρεατίτιδα. Συστάδες κρυστάλλων μονοϋδρικής χοληστερόλης, κόκκοι χολερυθρινικού ασβεστίου, ή και ανθρακικό ασβέστιο (μικρολιθίαση), βρέθηκε στο 67%. Συγκριτικά, η αποχέτευση των χοληφόρων δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα σε 12 ασθενείς που ανάρρωναν από ένα επεισόδιο αλκοολικής παγκρεατίτιδας. Επίσης η εξέταση της χολής της χοληδόχου κύστης σε χολοκυστεκτομή ή σε υπερηχογραφικό έλεγχο, για διάστημα έως 12 μήνες, έδειξε ότι το 73% των ασθενών με ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα, είχε χολική λάσπη ή μικρολιθίαση.^{15,16} Η διάλυση των χολολίθων με ursodeoxycholic οξύ (UDCA) ή η αφαίρεση των με χολοκυστεκτομή, εξαφανίζει τους περαιτέρω παροξυσμούς, ενώ εκείνοι με καθυστέρηση στη χειρουργική επέμβαση ή σε αποτυχία της θεραπείας με UDCA, συνέχισαν να έχουν επεισόδια παγκρεατίτιδας. Λόγω λοιπόν του υψηλού κινδύνου της επανάληψης, προτείνεται χολοκυστεκτομή σε ασθενείς που είχαν ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας και χολική λάσπη.¹⁷

Περίπου το 35-40% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας, συνοδεύονται από χολολιθίαση, η οποία αν δεν θεραπευθεί, συχνά υποτροπιάζει. Η συχνότητα της εξαρτάται από το πληθυσμό που μελετάμε. Στην Ελλάδα ενοχοποιείται στο 85% περίπου των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας. Αντίθετα στις Σκανδιναβικές χώρες όπου υπάρχει μεγάλο ποσοστό αλκοολισμού το συχνότερο αίτιο αποτελεί ο αλκοολισμός (65%). Στην Αμερική τα τελευταία χρόνια έγινε μια στατιστική μελέτη ως προς την αιτιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας στα Κρατικά και τα Ιδιωτικά Νοσοκομεία και βρέθηκε αυξημένη συχνότητα στη χοληδοχολιθίαση στα ιδιωτικά νοσοκομεία, σε αντίθεση προς τα κρατικά που υπερίσχυε η αλκοολικής αιτιολογίας οξεία παγκρεατίτιδα. Τούτο εξηγείται από το πληθυσμό που νοσηλεύουν. Στα κρατικά συνήθως νοσηλεύονται οι πιο φτωχές τάξεις όπου έχουμε και μεγαλύτερη επίπτωση αλκοολισμού, σε αντίθεση προς τα ιδιωτικά, όπου νοσηλεύονται ευπορότεροι και η συχνότητα της χολολιθίασης είναι αυξημένη.¹²

Η χοληδοχολιθίαση είναι εμφανής στο 35-40% των περιπτώσεων, αλλά σε εργασία των Agosta

και συν.¹⁸ αναφέρουν ότι το 90% των αρρώστων αποβάλλουν χολόλιθο με τα κόπρανα τις πρώτες 10 μέρες από το οξύ επεισόδιο, και αποτελεί μαρτυρία ότι η διέλευση του λίθου είναι η αιτία της οξείας παγκρεατίτιδας.

Άλλες καταστάσεις που προκαλούν απόφραξη του φύματος του Vater και έχουν συσχετισθεί με παγκρεατίτιδα είναι η χολική ασκαριδίαση, η φυλλαρίαση, τα περιλυκθικά εκκολπάματα και όγκοι του φύματος του Vater και της κεφαλής του παγκρέατος. Τα εντός των πόρων θηλώδες βλενοπαραγωγά νεοπλάσματα (IPMN) του παγκρέατος, αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο και είναι δυνατόν να παρουσιάζονται ως οξεία παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους μη αλκοολικούς άρρηνες ασθενείς.^{19,20}

Το δακτυλοειδές πάγκρεας αποτελεί ένα είδος αποφρακτικής παγκρεατίτιδας. Η διάγνωση τίθεται με τον ακτινολογικό έλεγχο και την ERCP. Η χειρουργική διατομή του παγκρεατικού δακτυλίου μαζί με την σφικτηροπλαστική του ελάσσονος φύματος του πόρου του Santorini είναι η προτεινόμενη θεραπεία, στους αρρώστους με ίνωση του παγκρέατος.²¹

2. Μεταβολικά αίτια

α) *Αλκοολισμός*: Ο αλκοολισμός εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στη κατηγορία αυτή.

Στις USA το 40% των οξείων παγκρεατιτίδων είναι αλκοολικής αιτιολογίας. Συνήθως το 9,5% των αλκοολικών εμφανίζουν επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας μετά από 6-8 χρόνια αλκοολισμού.²² Σαν μηχανισμός από πολλούς θεωρείται η φλεγμονή του σφικτήρα του Oddi με συνέπεια το σπασμό του. Κατ' άλλους ενοχοποιείται η λακτοφερίνη (παθολογική σφαιρίνη μοριακού βάρους 78.000) που παράγεται στο παγκρεατικό υγρό των αλκοολικών και η οποία καθιζάνει συνδεδεμένη με Ca^{++} και δημιουργεί λίθους μέσα στους παγκρεατικούς πόρους.²³ Άλλοι όμως πιστεύουν ότι καθοριστικό ρόλο στο κυτταρικό επίπεδο του μηχανισμού της δημιουργίας οξείας παγκρεατίτιδας, παίζει η ελάττωση που προκαλεί το αλκοόλ στο φωσφόρο των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, που έχει σαν αποτέλεσμα την εύκολη αποπόλωση του κυττάρου και τη μαζική απελευθέρωση ενζύμων.²³ Γιατί μόνο ένα μικρό ποσοστό του συνόλου των αλκοολικών αναπτύσσει παγκρεατίτιδα, ποιοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη της και ποιος είναι ο ακριβής μηχανισμός της βλάβης του παγκρέατος από το αλκοόλ παραμένει αναπάντητο, παρά τις εκτεταμένες και εν εξελίξει έρευνες.

β) *Υπερασβεστιαμία*: Η πρόκληση οξείας παγκρεατίτιδας αποτελεί σπάνια επιπλοκή οποιασδήποτε αιτίας υπερασβεστιαμίας.²⁴ Ενοχοποιείται η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου από το ασβέστιο εντός του παρεγχύματος του παγκρέατος.^{25,26} Η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με χρόνια υπερασβεστιαμία, υποδεικνύει ότι άλλοι παράγοντες (π.χ. οξεία αυξήσεις του ασβεστίου στον ορό) είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία παγκρεατίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς. Ένα πειραματικό μοντέλο διαπίστωσε ότι η οξεία έγχυση ασβεστίου σε αρουραίους, οδήγησαν σε υπεραμυλασαιμία και δοσοεξαρτώμενες μορφολογικές αλλοιώσεις, χαρακτηριστικές της οξείας παγκρεατίτιδας.²⁵ Ο υπερπαραθυρεοειδισμός και άλλες παθήσεις που προκαλούν υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσουν σπάνια οξεία παγκρεατίτιδα. Με τη πάροδο του χρόνου εμφανίζεται χρόνια παγκρεατίτιδα και λιθίαση του παγκρεατικού πόρου. Το 7-19% των πασχόντων από υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν οξεία παγκρεατίτιδα.²⁵ Τρεις υποθέσεις προσπαθούν να εξηγήσουν τη δημιουργία της. Η πρώτη παραδέχεται ότι αιτία είναι η δημιουργία λίθων στον παγκρεατικό πόρο, η δεύτερη πιστεύει ότι η ίδια η παραθορμόνη δρα τοξικά στα παγκρεατικά κύτταρα και η τρίτη ότι το ασβέστιο ευνοεί την απέκκριση και την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων.²⁶

γ) *Υπερλιπιδαιμία*: Η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό, πάνω από 1000mg/dL (11mmol/L) μπορεί να προκαλέσει οξεία παγκρεατίτιδα. Η υπερλιπιδαιμία ευθύνεται για το 1,3-3,8% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας.²⁷ Σε μερικούς αλκοολικούς αρρώστους εμφανίζεται υπερλιπιδαιμία κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου της παγκρεατίτιδας. Σε άλλους ανευρίσκεται πρωτοπαθής υπερλιπιδαιμία, που οφείλεται σε άμεση σχέση με την αιτιολογία της πάθησης. Ειδικότερα οι τύποι I, IV και V κατά Fredericson των υπερλιπιδαιμιών, ενοχοποιούνται για τη δημιουργία της οξείας παγκρεατίτιδας. Κατά τους Fortson και συν.²⁸ και Krauss και Levy²⁹ το 35% από το τύπο I, το 15% από το τύπο IV και το 30-40% των πασχόντων από το τύπο V παρουσιάζουν επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας. Ο μηχανισμός δημιουργίας της φαίνεται να σχετίζεται με τη παρουσία ελεύθερων λιπαρών οξέων που κυκλοφορούν σε αυξημένες ποσότητες στις περιπτώσεις αυτές.³⁰

δ) *Διαταραχές των πρωτεϊνών*: Έχει παρατηρηθεί ότι άρρωστοι με διαταραχές των πρωτεϊνών παθαίνουν συχνότερα χρόνια παγκρεατίτιδα. Επίσης οι αλκοολικοί παρουσιάζουν συχνότερα οξεία παγκρεατίτιδα όταν λαμβάνουν υψηλές δίαιτες σε πρωτεΐνες και λίπη.

3. Αγγειακά

Παγκρεατική ισχαιμία από αγγειακή νόσο είναι ασυνήθιστη αιτία κλινικά σημαντικής οξείας παγκρεατίτιδας. Ωστόσο, η ισχαιμία με επακόλουθο παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε αγγεΐτιδα (συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και οζώδης πολυαρτηρίτιδα),³¹ αρτηριοσκλήρυνση,^{32,33} διεγχειρητική υπόταση³⁴ και στο αιμορραγικό shock.³⁵

Σ' ένα μοντέλο καρδιογενούς shock σε χοίρους, που προκαλείται από περικαρδιακό επιπωματισμό, διαπίστωσαν ότι ο αγγειόσπασμος του παγκρέατος ήταν υπεύθυνος για σημαντική επιλεκτική παγκρεατική ισχαιμία.³⁶ Ο αγγειόσπασμος μεσολάβησε σε μεγάλο βαθμό στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η απελευθέρωση βαζοπρεσσίνης δεν φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στη παθογένεια της ισχαιμίας σε αυτό το μοντέλο.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπιο παροξυσμό οξείας παγκρεατίτιδας σε ισχαιμία, αν και θανατηφόρα νεκρωτική παγκρεατίτιδα μπορεί να συμβεί. Σε μία εργασία, το 27% των ασθενών (81 από τους 300) που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική παράκαμψη, αναπτύχθηκε υπεραμυλασαιμία. Μόνο τρεις ανέπτυξαν στη συνέχεια νεκρωτική παγκρεατίτιδα.³⁴ Προεγχειρητική νεφρική ανεπάρκεια, μετεγχειρητική υπόταση, και περιεγχειρητική χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παγκρεατίτιδας. Σε μια δεύτερη εργασία 9 από τους 21.680 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε κοιλιακή αγγειογραφία, ανέπτυξαν οξεία παγκρεατίτιδα.³³

4. Τραυματικά

Οι τραυματισμοί είναι σπάνιοι λόγω της οπισθοπεριτοναϊκής θέσης του οργάνου. Η διάγνωση της τραυματικής παγκρεατίτιδας είναι δύσκολη και απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας. Το τραύμα μπορεί να είναι απλοί μώλωπες, ή σοβαρός τραυματισμός, ή και διατομή του αδένου. Το τελευταίο συμβαίνει συνήθως στο σημείο όπου ο αδένος διασχίζει τη σπονδυλική στήλη. Αυτή η βλάβη μπορεί να προκαλέσει οξεία ρήξη του παγκρεατικού πόρου και χυλώδη ασκίτη. Οι τραυματισμοί είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ουλές και στένωση των κύριου παγκρεατικού πόρου, με αποτέλεσμα την αποφρακτική παγκρεατίτιδα.³⁷

Πολλές περιπτώσεις μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας έχουν περιγραφεί, ιδιαίτερα σε εγχειρήσεις της άνω κοιλίας και οφείλονται σε ιατρογενείς τραυματισμούς του παγκρέατος. Ιδιαίτερα παρατηρούνται σε γαστρεκτομές, ιδίως σε κατά Billroth II, σε σπληνεκτομές, σε εγχειρήσεις στα χοληφόρα και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που τοποθετείται μακρύ σκέλος σωλήνα Kehr δια του σφικτήρα του Oddi.

Ασυμπτωματική υπεραμυλασαιμία εμφανίζεται στο 35-70% των ασθενών που υποβάλλονται σε ERCP.³⁸ Η διάγνωση της μετά ERCP παγκρεατίτιδας, γίνεται εάν η υπεραμυλασαιμία συνοδεύεται από έντονο και επίμονο πόνο στην άνω κοιλία, που δεν υποχωρεί με απλά παυσίπονα και συνοδεύεται από ναυτία και εμετό. Οξεία παγκρεατίτιδα εμφανίζεται περίπου στο 3% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαγνωστική ERCP, στο 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπευτική ERCP, και στο 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε μανομετρική μελέτη του σφικτήρα του Oddi.

5. Φλεγμονώδη

Υπάρχουν πολυάριθμες εργασίες που περιγράφουν οξεία παγκρεατίτιδα, που οφείλεται σε μια ευρεία ποικιλία μολυσματικών παραγόντων. Είναι δύσκολο να ερμηνεύσουμε ορισμένες από αυτές, είτε επειδή άλλες γνωστές αιτίες της οξείας παγκρεατίτιδας δεν είχαν επαρκώς αποκλειστεί, είτε επειδή δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για παγκρεατίτιδα. Μικροβιακές και ιογενείς φλεγμονές μπορεί να προκαλέσουν οξεία παγκρεατίτιδα. Οι περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σχετίζονται με τους ακόλουθους μικροοργανισμούς:

- a) Ιούς (παρωτίτιδα, Coxsackies A, B, ηπατίτιδας B, κυτταρομεγαλοϊό, ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, απλού έρπητα),

- β) Βακτήρια (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Leptospira*, *Salmonella*),
- γ) Μύκητες (*Aspergillus*),
- δ) Παράσιτα - τοξόπλασμα (*Cryptosporidium*, *Ascaris*).

Η συχνότητα με την οποία αυτές οι λοιμώξεις οδηγούν σε παγκρεατίτιδα δεν είναι γνωστή.³⁹

6. Διάφορα

α) *Οικογενή ή Κληρονομικά*: Τα τελευταία χρόνια υπήρξαν τεράστιες πρόοδοι στη κατανόηση της γενετικής βάσης της παγκρεατίτιδας. Μερικές γενετικές διαταραχές που συνδέονται με μεταλλάξεις στα κωδικόνια 29 και 122 του γονιδίου κατιονικού θρυψινογόνου (PRSS1), ενώ άλλες έχουν χαμηλή διεισδυτικότητα και είναι πιο συχνή στο γενικό πληθυσμό (π.χ., μεταλλάξεις στη πρωτεάση αναστολέα Kazal τύπου 1 (SPINK1), το οποίο μπορεί να λειτουργήσει ως τροποποιητής της νόσου). Επιπλέον, ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο της κυστικής ίνωσης (CFTR), έχουν συσχετισθεί με παγκρεατίτιδα.^{40,41} Στις περιπτώσεις αυτές επεισόδια κοιλιακού πόνου εμφανίζονται από τη παιδική ηλικία. Μερικές φορές διαπιστώνονται οικογενείς ανωμαλίες, όπως αμινοξυουρία ή διαταραχές του εκφορητικού συστήματος του παγκρέατος. Χρόνια μερική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου μπορεί να είναι συγγενής ή μετά από βλάβη (τραυματισμό του πόρου), ή από φλεγμονή. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα το παγκρεατικό παρέγχυμα ατροφεί και αναπτύσσεται συνδετικός ιστός.

β) *Φάρμακα*: Παγκρεατίτιδα λόγω φαρμάκων είναι ασυνήθιστη, αν και η επίπτωση μπορεί να αυξάνεται.^{42,43} Σε μια ανασκόπηση των στοιχείων από 45 γερμανικά κέντρα, μόνο το 1,4% (22 από 1613) παρουσίασαν επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας και είχαν σχέση με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.⁴⁵ Περαιτέρω επιβεβαίωση της σπανιότητας αυτής, είναι ότι μόνο το 0,3% των ανεπιθύμητων ενεργειών (20 από 7338), που αναφέρθηκαν στο ελβετικό κέντρο παρακολούθησης φαρμάκων, μεταξύ του 1981 και 1993, είχαν σχέση με φαρμακευτική παγκρεατίτιδα.⁴⁴ Διάφορα φάρμακα είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία παγκρεατίτιδας. Τα πιο συχνά είναι: οιστρογόνα, αντισηπτικά, αζαθειοπρίμη, θειαζίδες, τετρακυκλίνες, φάρμακα κατά του AIDS και φάρμακα που ελαττώνουν την υπερτριγλυκεριδαίμια.

γ) *Δηλητήρια*. Διάφορα δηλητήρια φιδιών και ιδιαίτερα δείγματα της αράχνης ταραντούλα και του σκορπιού *Tityus Trinitatis* προκαλούν οξεία παγκρεατίτιδα με το μηχανισμό της μαζικής ενεργοποίησης του συμπληρώματος με την ενδιάμεση οδό.⁴⁶

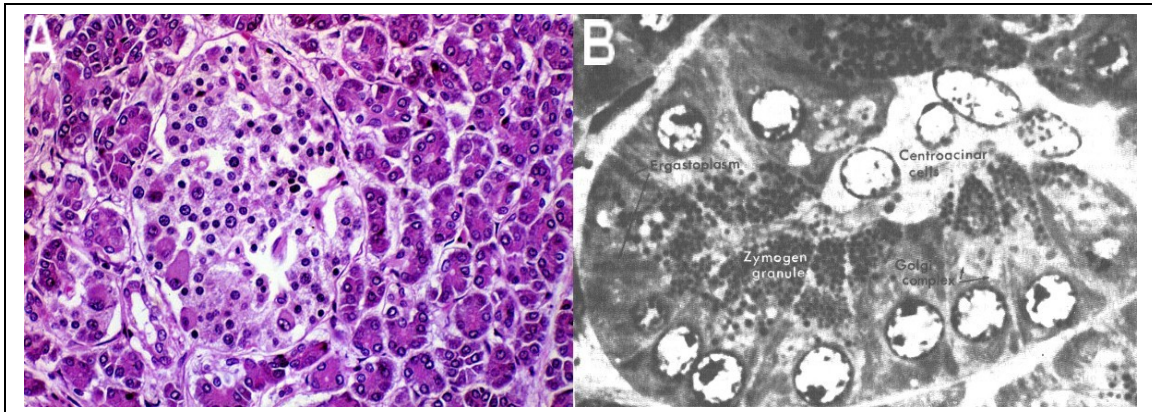
7. Ιδιοπαθή

Στην ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθούν οι ενοχοποιητικοί παράγοντες της νόσου και συναντάται περίπου στο 15-18% των αρρώστων (αποτελεί τη τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία). Στο 1/3 περίπου των αρρώστων αυτών, στη συνέχεια αποκαλύπτεται μία λιθίαση.⁴⁴

Φυσιολογία εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

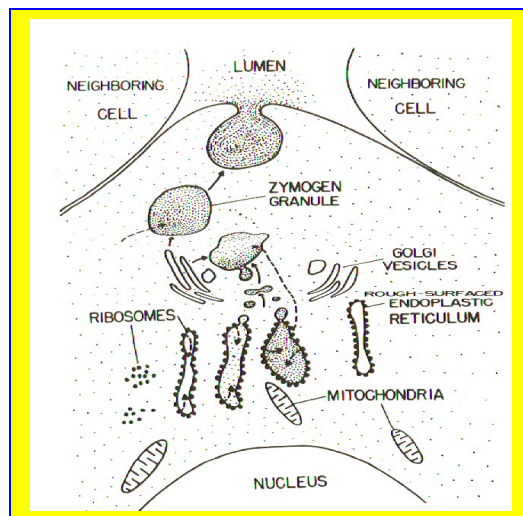
Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από αδενικά βοτρυά, που μοιάζουν με τα παρωτιδικά με μόνη διαφορά ότι στερούνται μυοεπιθηλίων, που περιβάλλουν τα βοτρυά. Κάθε βοτρυό αποτελείται από 5-8 επιθηλιακά κύτταρα που είναι κυκλικά διατεταγμένα. Έχουν σχήμα πυραμοειδές με τη βάση εστραμμένη προς τα έξω και τη κορυφή προς τον αυλό του βοτρυού. Τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν τα ένζυμα του παγκρεατικού υγρού. (Εικόνα 1) Στον αυλό των βοτρυών βρίσκονται τα κυψελόκεντρα κύτταρα που εκκρίνουν νερό και ηλεκτρολύτες. Έτσι η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος απαρτίζεται από δύο πληθυσμούς κυττάρων: τα επιθηλιακά κύτταρα που εκκρίνουν τα ένζυμα και τα οποία αποτελούν το 90% του κυτταρικού πληθυσμού και τα κύτταρα του εκφορητικού πόρου, στα οποία περιλαμβάνονται τα κυψελόκεντρα, που αποτελούν το 10% του κυτταρικού πληθυσμού και εκκρίνουν νερό και ηλεκτρολύτες. Το επιθηλιακό κύτταρο φέρει στο κέντρο ένα στρογγυλό πυρήνα που διαιρεί το κυτταρόπλασμα στο υπερπυρηνικό και υποπυρηνικό τμήμα.⁴⁷ Στο υποπυρηνικό τμήμα βρίσκεται μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και στο υπερπυρηνικό βρίσκεται η συσκευή του Golgi και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο. Σε ένα επιθηλιακό παγκρεατικό κύτταρο χοίρου, το 60% καταλαμβάνει το τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, το 21% τα μιτοχόνδρια, το 9% η συσκευή του Golgi, το 2,6% τα ζυμογόνα κοκκία, το 1,8% διάφορες μεμβράνες και το υπόλοιπο τα κενοτόπια.⁴⁷

Το παγκρεατικό επιθηλιακό κύτταρο διεγείρεται από μια σειρά πεπτιδικών ουσιών δια μέσου των υποδοχέων του, που βρίσκονται στη μεμβράνη και προκαλούν μια διαβαθμισμένη διέγερση στο επιθηλιακό κύτταρο του παγκρέατος.



Εικόνα 1: **A:** Μικροσκοπική εικόνα παγκρέατος **B:** Λόβιο εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το βασικότερο όμως ρόλο φαίνεται να παίζουν η παγκρεοζυμίνη, η σεκρετίνη και το παρασυμπαθητικό με την ακετυλχολίνη. Οι δύο πρώτες φθάνουν στο πάγκρεας αιματογενώς και η ακετυλχολίνη ελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού που περιβάλλουν τα βοτρυά.⁴⁸ Αμέσως μόλις ενωθούν οι διεγερτικές ουσίες με τους κυτταρικούς τους υποδοχείς, γίνεται αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και το δυναμικό από -40mV πέφτει στα -20mV και αρχίζει η συνένωση των κυστιδίων με τη κυτταρική μεμβράνη και η έκκριση των προενζύμων στον αυλό καθώς επίσης επιταχύνεται και η βιοσύνθεση των ενζύμων μέσα στο κύτταρο.⁴⁸ (Σχήμα 2)



Σχήμα 2: Έκκριση των προενζύμων στο παγκρεατικό αυλό (Davis Christopher. Textbook of Surgery, vol 2, Tokyo 1981)

Επίσης με την αποπόλωση της μεμβράνης αυξάνεται η ενδοκυττάρια δεξαμενή ελεύθερου ασβεστίου στο κύτταρο που παίζει καθοριστικό ρόλο στη βιοσύνθεση των ενζύμων. Τα ένζυμα παράγονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο με τη μεσολάβηση του $3,5\text{ c-AMP}$ και του $3,5\text{ GMP}$ και μεταφέρονται στη συσκευή του Golgi, όπου περιβάλλονται από μεμβράνη και δημιουργείται το κυστίδιο. Δηλαδή η συσκευή του Golgi κάνει το περιτύλιγμα των προενζύμων σε κυστίδια.

Η μεγαλύτερη βιοσυνθετική ικανότητα στον άνθρωπο, γίνεται στο πάγκρεας, διαρκεί 7-10min και αποτελεί το όργανο με τη μεγαλύτερη βιοσυνθετική ικανότητα του οργανισμού. Το πάγκρεας, αν και έχει μόνο το 0,1% του συνολικού βάρους του σώματος, έχει 13 φορές μεγαλύτερη ικανότητα παραγωγής πρωτεϊνικών παραγόντων από το ήπαρ και το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τα οποία

αντιπροσωπεύουν το 4% του βάρους σώματος.⁴⁹ Το κυστίδιο που παράγεται από τη συσκευή του Golgi μέσα σε 30min μετατρέπεται σε ζυμογόνο κοκκίο και σε 45min αποβάλλεται στον αυλό του βοτρυού. Καθοριστικός για τη τελευταία αυτή φάση είναι ο ρόλος του ελεύθερου ασβεστίου.⁴⁹

Το πάγκρεας προστατεύεται από την δράση των ενζύμων του, με την αποθήκευσή τους σε ανενεργό μορφή και με τη παρουσία αντιπρωτεολυτικών συστημάτων μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα και στο αίμα. Οι σημαντικότεροι ανασταλτικοί παράγοντες πρωτεασών στο άνθρωπο αναγράφονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Ανασταλτικοί παράγοντες πρωτεασών στον άνθρωπο

- α_2 - μακροσφαιρίνη (α_2 -μ)
- α_1 - antichymotrypsin (ACHY)
- Ανασταλτικός παράγοντας για α_1 - θρυψίνης (ITI)
- α_1 -ανασταλτικός παράγοντας πρωτεασών (α_1 -PI)
- ανασταλτικός παράγοντας της παγκρεατικής έκκρισης της θρυψίνης (PSTI)

Οι κυριότεροι απ' αυτούς είναι η α_1 -αντιθρυψίνη και α_2 -μακροσφαιρίνη που εκκρίνονται στον αυλό των πόρων του, από την αιματική κυκλοφορία και το σύστημα βλενοπολυσακχαριτών που εμποδίζουν τη διέλευση των ενζύμων μεταξύ των μεσοκυττάρων χώρων των λοβίων. Οι αναστολές των πρωτεολυτικών ενζύμων σκοπό έχουν την εξουδετέρωση μικρών ποσοτήτων ενεργοποιημένων πρωτεολυτικών ενζύμων, που θα μπορούσε να γίνει από κάποιο τυχαίο γεγονός και με το τρόπο αυτό προφυλάσσεται το πάγκρεας. Στη περίπτωση που οι παράγοντες αυτοί εξαντληθούν τότε ο καταρράκτης της ενεργοποίησης των πρωτεολυτικών ενζύμων ενεργοποιείται με αποτέλεσμα την αυτοπεψία του παγκρέατος.⁵⁰

Οι προστατευτικοί μηχανισμοί που προφυλάσσουν από την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων μέσα στο πάγκρεας είναι:

- Οι αντιπρωτεάσες που βρίσκονται μέσα στο αίμα και το παγκρεατικό κύτταρο
- Ο τρόπος που συσκευάζονται τα πρωτεολυτικά ένζυμα από τη συσκευή του Golgi σαν προένζυμα στα ζυμογόνα κοκκία, τα οποία έχουν τους παρακάτω μηχανισμούς για την αποτροπή της αυτοενεργοποίησης των (όξινο pH, χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{++} και συσκευασία με παρακρυσταλλίνη ρύθμιση με τους αναστολές των πρωτεολυτικών ενζύμων⁴³)

Θεωρίες παθολόγησης

Η θεωρία της αυτοπεψίας του παγκρέατος (Chiari 1896) είναι σήμερα διεθνώς αποδεκτή.

Η οξεία παγκρεατίτιδα οφείλεται σε ενζυματική αυτοπεψία του παγκρέατος και επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση πρωτεολυτικών ενζύμων στο ασκητικό υγρό και από την αύξηση της φωσφολιπάσης A και της λυσολεικθίνης στους παγκρεατικούς ιστούς σε αρρώστους με οξεία παγκρεατίτιδα. Πειραματικά δημιουργούμε παγκρεατίτιδα με την έγχυση στο παγκρεατικό πόρο υπό πίεση ενεργοποιημένων παγκρεατικών ενζύμων. Η θρυψίνη δεν βρίσκεται σε εξαιρετικά υψηλές ποσότητες στους παγκρεατικούς ιστούς πιθανόν λόγω της εξουδετέρωσης της από τους αναστολές των πρωτεολυτικών ενζύμων. Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται για συμμετοχή στη δημιουργία της οξείας παγκρεατίτιδας είναι: οι αγγειακές δυσπραγίες, η λεμφαγγειακή συμφόρηση και η ενεργοποίηση του συστήματος καταρακτών και ιδιαίτερα του συστήματος καλλικρεΐνης – κινίνης.⁵¹

Για πολλά χρόνια ενοχοποιούσαν τη θρυψίνη σαν υπεύθυνο των κυριότερων βλαβών. Σήμερα όμως περισσότερη έμφαση δίδεται στη φωσφολιπάση A, τη λιπάση και την ελαστάση. Η φωσφολιπάση A, ακόμη και σε μικρές ποσότητες δημιουργεί στα χολικά άλατα ελεύθερα λιπίδια (όπως λεκιθίνη) και αυτά προσβάλλουν τις κυτταρικές μεμβράνες και σε ακραίες περιπτώσεις τα λυσοσώματα τα οποία και καταστρέφουν. Η λυσολεικθίνη που παράγεται από τη δράση της φωσφολιπάσης A στη λεκιθίνη είναι ικανή να δημιουργήσει νεκρωτική παγκρεατίτιδα πειραματικά. Η θρυψίνη όμως χρειάζεται έστω και σε μικρές ποσότητες για την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A. Η ελαστάση με τη πρωτεολυτική ελαστολυτική δράση της, παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της αιμορραγικής και νεκρωτικής παγκρεατίτιδας.

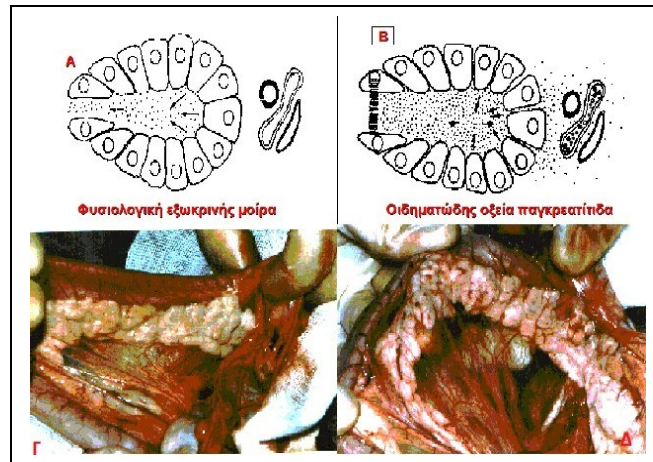
Κατά καιρούς έχουν εκφραστεί διάφορες θεωρίες για τη παθογένεση της οξείας παγκρεατίτιδας. Οι πιο επικρατέστερες περιγράφονται παρακάτω:

- A. Απόφραξη πόρου με σύγχρονη υπερέκκριση του παγκρέατος.** Στα πειραματόζωα η απλή απολίνωση του παγκρεατικού πόρου προκαλεί οίδημα που υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες και στη συνέχεια καταλήγει σε ατροφία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Φαίνεται λοιπόν ότι η απλή απολίνωση του παγκρεατικού πόρου δεν αρκεί για να δημιουργήσουμε οξεία παγκρεατίτιδα. Αντίθετα εάν συνυπάρχει και μαστίγωμα της εξωκρινούς μοίρας προς αυξημένη έκκριση, τότε δημιουργείται οξεία παγκρεατίτιδα. Γι αυτό οι παλιοί κλινική λέγανε ότι η παγκρεατίτιδα γίνεται μετά από ένα πλούσιο γεύμα ιδίως με λιπαρά και άφθονη λήψη οινοπνευματωδών ποτών. Το οινόπνευμα δημιουργεί σπασμό στο σφιγκτήρα του Oddi και η πλούσια σε λιπαρά τροφή μαστιγώνει το πάγκρεας για υπερέκκριση.
- B. Κοινή συμβολή παγκρεατικού και χοληδόχου πόρου.** Συμβαίνει να βρίσκεται στο 10% των ανθρώπων η κοινή συμβολή των δύο πόρων και ο σχηματισμός ληκύθου. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται αυξημένη συχνότητα οξείας παγκρεατίτιδας, λόγω παλινδρόμησης της χολής στο παγκρεατικό πόρο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων απ' αυτή. Από τους αρρώστους με χολολιθίαση μόνο το 30% μπορεί να παρουσιάσουν παλινδρόμηση της χολής όταν το Oddi αποφραχθεί από πέτρα.
- Γ. Δωδεκαδακτυλική παλινδρόμηση.** Η θεωρία αυτή δέχεται ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα που ενεργοποιούνται φυσιολογικά στο δωδεκαδάκτυλο από τη δράση της εντεροκινάσης, παλινδρομούν στο παγκρεατικό πόρο. Επιβεβαίωση της θεωρίας αυτής είναι η πειραματική απολίνωση σε πειραματόζωα του δωδεκαδακτύλου και η πρόκληση παγκρεατίτιδας. Με παρόμοιο μηχανισμό πιστεύεται ότι δημιουργείται η παγκρεατίτιδα στο σύνδρομο της προσιούσας σε γαστρεκτομή κατά Billroth II.
- Δ. Κυτταρική θεωρία.** Τα τελευταία χρόνια (από το 1985) συνεχώς κερδίζει έδαφος και δίδει απάντηση σε πολλά ερωτήματα που δεν μπορούν να δώσουν πειστική εξήγηση οι άλλες θεωρίες. Κατά τη θεωρία αυτή γίνεται παρατεταμένη αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης από τα διάφορα αίτια και μαζική απελευθέρωση ενζύμων από τα παγκρεατικά κύτταρα, που ενεργοποιούνται μέσα στον αυλό των παγκρεατικών πόρων και στον ενδοκυττάριο χώρο, διαχέονται στο διάμεσο κυτταρικό χώρο και προκαλούν την οξεία παγκρεατίτιδα. Με τη θεωρία αυτή εξηγούνται όλες οι μέχρι σήμερα αιτιολογικοί παράγοντες πως προκαλούν αξεία παγκρεατίτιδα.

Παθοφυσιολογία

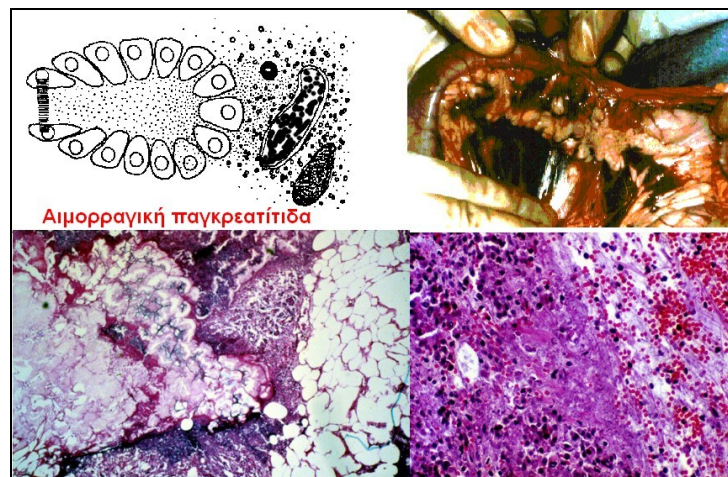
Η αυτοπεψία του παγκρεατικού ιστού είναι ο κοινός δρόμος που ακολουθείται μετά την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο παγκρεατικό παρέγχυμα και τη διασπορά των στο διάμεσο χώρο. Πιθανό στην εξέλιξη της οξείας παγκρεατίτιδας να παίζουν σημαντικό ρόλο και η λεμφαγγειακή αποχέτευση του παγκρέατος, διότι όπως υποστηρίζεται τα ενεργοποιημένα ένζυμα του παγκρέατος ως πρωτεΐνες αποχετεύονται από το διάμεσο χώρο κατ' εξοχή με τα λεμφαγγεία τα οποία πρώτα καταστρέφονται από αυτά. Για να έχουμε τη δημιουργία οξείας παγκρεατίτιδας θα πρέπει να συνυπάρχει έντονο μαστίγωμα για υπερλειτουργία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων του μέσα στα κύτταρα του παγκρέατος. Η έντονος υπερλειτουργία προκαλεί διαταραχές στη κυτταρική μεμβράνη και στις μεμβράνες των κυστιδίων και των λυσοσωμάτων, που έχουν σαν αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Στην αρχή αυτά εξουδετερώνονται από τις αντιπρωτεάσες του αίματος και του παγκρεατικού ιστού. Όταν όμως η ενεργοποίηση είναι μεγάλη και δεν επαρκούν, προκαλείται ο καταρράκτης της ενεργοποίησης των πρωτεολυτικών ενζύμων μέσα και έξω από τα παγκρεατικά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα ως πρωτεϊνικά μόρια παροχετεύονται δια μέσου των τριχοειδών λεμφαγγείων και καταστρέφουν τα ενδοθήλια τους, με αποτέλεσμα συσσώρευση πρωτεϊνών στο μεσοκυττάριο χώρο και δημιουργία οιδήματος (οιδηματώδης παγκρεατίτιδα). (Εικόνα 2). Στη συνέχεια μετά τη καταστροφή των λεμφαγγείων, τα ενεργοποιημένα ένζυμα περνούν προς τα τριχοειδή φλεβίδια που έχουν λεπτότερα τοιχώματα και τα καταστρέφουν, οπότε δεν απάγονται τα εξαγγειοθέντα στοιχεία αίματος και έχουμε την αιμορραγική παγκρεατίτιδα. (Εικόνα 3). Με την ενεργοποίηση και της

ελαστώσης καταστρέφονται και τα τριχοειδή αρτηρίδια, οπότε και προκαλείται η νεκρωτική παγκρεατίτιδα. (Εικόνα 4) Με τον προαναφερθέντα μηχανισμό, εξηγούνται οι παθολογοανατομικές μορφές της οξείας παγκρεατίτιδας.



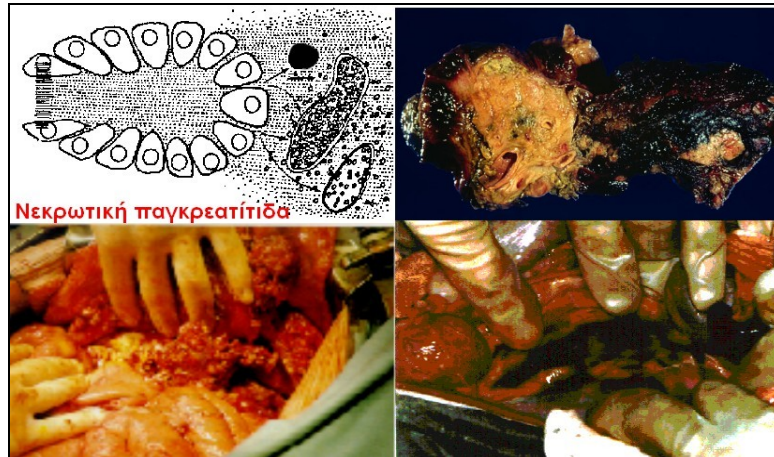
Εικόνα 2: Α, Γ: Φυσιολογικό πάγκρεας σκύλου (σχήμα: Α, φωτογραφία: Γ) Β, Δ: Οίδηματώδης παγκρεατίτιδα σε σκύλο (σχήμα: Β, φωτογραφία Δ)

Μια σειρά από ζωικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για να κατανοήσουμε τη παθογένεια της οξείας παγκρεατίτιδας.⁵² Κανένα δεν είναι απολύτως συγκρίσιμο με την ανθρώπινη κατάσταση. Χολόλιθοι και κατάχρησης αλκοόλ, για παράδειγμα, ευθύνονται για το 75% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας σε ανθρώπους, αλλά κανένα από τα ζωικά μοντέλα δεν αναπαράγει αυτές τις καταστάσεις. Επιπλέον, οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη πρόκληση παγκρεατίτιδας σε ζωικά μοντέλα, όπως cerulein και δίαιτα με έλλειψη ethionine, δεν αναγνωρίζονται ως αίτια της ανθρώπινης οξείας παγκρεατίτιδας.



Εικόνα 3: Αιμορραγική παγκρεατίτιδα σε σκύλο (σχηματικά, μακροσκοπικά και μικροσκοπικά ευρήματα)

Παρ' όλα αυτά, οι διαθρωπτικές και βιοχημικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα πρώιμα στάδια της οξείας παγκρεατίτιδας, είναι εξαιρετικά σταθερές σε διάφορα μοντέλα ζώων και παρόμοιες αλλαγές έχουν αποδειχθεί και στην οξεία παγκρεατίτιδα στον άνθρωπο. Επιπλέον, τα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης οξείας παγκρεατίτιδας, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, είναι παρόμοια. Έτσι, παρά τους περιορισμούς των ζωικών μοντέλων, τα στοιχεία δείχνουν, ότι μια παρόμοια σειρά συμβαμάτων εμφανίζονται όταν αρχίζει η παγκρεατίτιδα, ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα που τη προκάλεσε.



Εικόνα 4: Νεκρωτική παγκρεατίτιδα σε άνθρωπο (σχηματικά και φωτογραφίες)

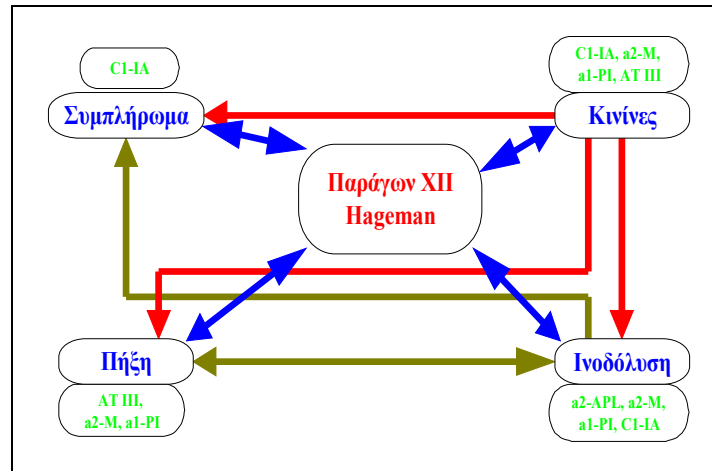
Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι αυτή η κλιμάκωση δεν μπορεί να σταματήσει με επιτυχία, εάν η θεραπεία δεν αρχίσει προφυλακτικά ή μέσα σε λίγες ώρες από την υποκίνηση της εκδήλωσης. Δεν είναι σαφές από τις μελέτες αυτές, γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μόνο διάμεση ή οιδηματώδη παγκρεατίτιδα, ενώ άλλα αναπτύσσουν νεκρωτική μορφή.⁵³ Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν μετά από πειραματικά ευρήματα, ότι στη βαριά παγκρεατίτιδα συμμετέχει και η ενεργοποίηση του συστήματος καταρρακτών, όπως κινινών, πήξης του αίματος και ενεργοποίηση του συμπληρώματος.^{66,67,69,70}

Παρότι μια σειρά από καταστάσεις μπορούν να δημιουργήσουν οξεία παγκρεατίτιδα σε ανθρώπους, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με αυτούς τους προδιαθεσικούς παράγοντες αναπτύσσουν την ασθένεια, όπως π.χ. μόνο το 3-7% των ασθενών με χολόλιθους⁵¹ και το 10% των αλκοολικών και λίγοι ασθενείς με υπερασβεστιαμία.⁵⁴

Ο ακριβής μηχανισμός διασύνδεσης της παγκρεατίτιδας με τους παράγοντες αυτούς δεν είναι απόλυτα γνωστός. Όταν όμως αρχίσει η οξεία παγκρεατίτιδα, μια σειρά μεταβολών παρουσιάζονται στο παγκρεατικό αδέν. Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος συνθέτει και εκκρίνει μια ποικιλία από πεπτικά ένζυμα που συνήθως ενεργοποιούνται φυσιολογικά στο δωδεκαδάκτυλο. Μικρές ποσότητες θρυψινογόνου μπορεί αυθόρμητα να ενεργοποιηθούν, αλλά το πάγκρεας έχει μηχανισμούς για να αδρανοποιήσει γρήγορα την ενεργοποιημένη θρυψίνη, κατ' αρχή με τον παγκρεατικό αναστολέα της θρυψίνης (PSTI ή SPINK1), ο οποίος μπορεί να δεσμεύσει και να αδρανοποιήσει περίπου το 20% της δραστηριότητας της. Η δεύτερη γραμμή άμυνας είναι η αυτόλυση της πρόωρα ενεργοποιημένης θρυψίνης. Λόγω έλλειψης αυτού του μηχανισμού προκαλείται η κληρονομική παγκρεατίτιδα. Ένας άλλος μηχανισμός άμυνας είναι ο σχηματισμός mesotrypsin με το ένζυμο Υ , το οποίο λύει και αδρανοποιεί τη θρυψίνη. Τέλος στα παγκρεατικά υγρά και στο αίμα υπάρχουν μη ειδικές αντιπροτεάσες, όπως η α_1 -αντιθρυψίνη και η α_2 -μακροσφαιρίνη, για την περαιτέρω εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων ενζύμων.

Ένα από τα πρώτα γεγονότα σε διαφορετικά μοντέλα οξείας παγκρεατίτιδας, είναι η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων για τη πρόκληση της οξείας παγκρεατίτιδας, η οποία τελικά οδηγεί σε αυτοπεπία του αδέν. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο εμφανίζεται ενδοκυττάρια ενεργοποίηση σε ζωικά μοντέλα παγκρεατίτιδας, είναι ο αποκλεισμός της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, ενώ συνεχίζει η σύνθεση των.⁵⁵ Η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ενεργού θρυψίνης στο πάγκρεας, και η συνεύρεση λυσοσωμικών ενζύμων, όπως η B cathepsin και πεπτικών ενζύμων συμπεριλαμβανομένου και θρυψινογόνου, εμφανίζεται σε ασταθή κενοτόπια μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα.⁵⁶ Υπό κανονικές συνθήκες, σε αυτές τις δύο ομάδες των ενζύμων γίνεται προσεγμένη διαλογή από το δίκτυο του Golgi. Στις αρχές της παγκρεατίτιδας, η cathepsin B διασπά το πεπτιδίο θρυψινογόνου μέσα στο κύτταρο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της ενδοπαγκρεατικής θρυψίνης. Τα χυμοτόπια τότε σπάνε και απελευθερώνεται η δραστική θρυψίνη. Οι συνθήκες μηχανισμοί άμυνας του παγκρέατος δεν επαρκούν για τα μεγάλα ποσά θρυψίνης που αποδεσμεύονται. Επιπλέον, η ενδοπαγκρεατική απελευθέρωση της θρυψίνης οδηγεί στην ενεργοποίηση και των άλλων

παγκρεατικών ενζύμων, όπως της φωσφολιπάσης, της χυμοθρυψίνης, και της ελαστάσης. Η θρυψίνη ενεργοποιεί επίσης και άλλα συστήματα καταρρακτών, συμπεριλαμβανομένων του συμπληρώματος, της καλλικρεΐνης-κινίνης, της πήξης και της ινωδόλυσης. (σχήμα 3)



Σχήμα 3: Αλληλοενεργοποίηση των πρωτεολυτικών συστημάτων του αίματος. Με τα πράσινα γράμματα αναγράφονται οι αναστολείς των όταν ενεργοποιηθούν. (Lasson A. and Ohlsson K.: Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. Scand J Gastroent 19, 000-005, 1984)

Η ενδοπαγκρεατική απελευθέρωση των ενεργών παγκρεατικών ενζύμων, οδηγεί σε αυτοπεπνία του παγκρέατος και τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου. Η καταστροφή απλώνεται κατά μήκος του αδένου και στο περιπαγκρεατικό ιστό. Η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου εντός του παγκρέατος πραγματοποιείται εντός 10min από την έγχυση σε αρουραίους cerulein, για τη πρόκληση παγκρεατίτιδας.⁵⁷ Η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου συμβαίνει πριν οι βιοχημικές ή μορφολογικές βλάβες στα κύτταρα είναι εμφανείς. Σε in vitro μοντέλο διαπιστώθηκε ότι η πλήρης αναστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής cathepsin B, με την E-64d (ισχυρός ειδικός αναστολέας της cathepsin B) εμπόδισαν την cerulein να ενεργοποιήσει το θρυψινογόνο.⁵⁸ Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει τη σημασία της ενεργοποίησης του θρυψινογόνου από τη cathepsin B, καθώς και τη σημασία της συνεύρεσης των πεπτικών ενζύμων του παγκρέατος και των λυσοσωμικών υδρολασών. Επιπλέον, προτείνει ότι η πλήρης αναστολή της cathepsin B, μπορεί να είναι επωφελής, για τη πρόληψη ή τη θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας.

Πρόσφατα επιβεβαιώθηκαν και άλλοι μηχανισμοί εκτός της cathepsin B, ότι έχουν ρόλο στην ενεργοποίηση του θρυψινογόνου, από άλλες λυσοσωμικές πρωτεϊνάσες. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου αυξάνεται επίσης από νωρίς, μαζί με τη μείωση του ενδοκυττάριας pH. Αυτό μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ενεργοποίηση του θρυψινογόνου και στη συνέχεια απορύθμιση του πυρηνικού παράγοντα kB και ενεργοποίηση της πρωτεΐνης-1. Η απελευθέρωση ενεργών παγκρεατικών ενζύμων στα κύτταρα και το διάμεσο χώρο, προκαλεί διαταραχές στη μικροκυκλοφορία και στα αγγειακά ενδοθήλια, όπως αγγειοσύσπαση, τριχοειδική στάση, μειωμένο κορεσμό οξυγόνου, και προοδευτική ισχαιμία. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και τη διόγκωση του αδένου (οιδηματώδης ή διάμεση παγκρεατίτιδα).⁵⁹

Υπάρχει επίσης υποψία για το ρόλο των βλαβών από την ισχαιμία και την επαναιμάτωση του παγκρέατος.⁶⁰ Αυτός ο μηχανισμός είναι καλά γνωστός σε άλλα όργανα, όπως τη καρδιά, τα έντερα, και τους σκελετικούς μύες. Επαναιμάτωση των κατεστραμμένων ιστών, οδηγεί στην απελευθέρωση ελεύθερων ριζών και φλεγμονωδών κυτοκινών στη κυκλοφορία, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει περαιτέρω βλάβες. Οι βλάβες στη μικροκυκλοφορία μπορεί να εκτιμηθούν από τη ποσότητα των υγρών που χορηγούμε για την αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας, και η σωστή και έγκαιρη αντικατάσταση των ελαχιστοποιεί τη ζημία αυτή.

Μεγάλη συγκέντρωση μακροφάγων και πολυμορφοκυττάρων παρατηρείται από τα αρχικά στάδια και είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση κυτοκινών που προκαλούν το οξειδωτικό στρες.^{61,62,63} Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η επακόλουθη απελευθέρωση C_{5a} έχουν σημαντικό ρόλο στη

συγκέντρωση των φλεγμονωδών αυτών κυττάρων. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία ότι C_{5a} , ασκεί επίσης αντιφλεγμονώδη δράση σε οξεία παγκρεατίτιδα και στη συναφή βλάβη στο πνεύμονα.^{64,65,66} Η ενεργοποίηση των μακροφάγων προκαλεί την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (παράγοντας νέκρωσης όγκων, οι ιντερλευκίνες 1, 6, και 8), μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνες, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, και λευκοτριένες), πρωτεολυτικών και λιπολυτικών ενζύμων και ελευθέρων ριζών οξυγόνου που ξεπερνούν την ικανότητα των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων. Αυτές οι ουσίες αλληλεπιδρούν με τη παγκρεατική μικροκυκλοφορία και προκαλούν αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, θρόμβωση και αιμορραγία, με αποτέλεσμα την παγκρεατική νέκρωση.^{67,68,69}

Τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα, η ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας και η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, οδηγεί σε ταχεία επιδείνωση της παγκρεατικής βλάβης και νέκρωσης. Αυτή η αλληλεπίδραση καθιστά δύσκολο να εκτιμηθούν οι επιμέρους ρόλοι των παραγόντων αυτών, στη δημιουργία της παγκρεατικής βλάβης. Το 80% περίπου των ασθενών με παγκρεατίτιδα αναπτύσσουν μόνο οιδηματώδη παγκρεατίτιδα. Τους παράγοντες που εμπλέκονται στο περιορισμό ή όχι των παγκρεατικών βλαβών πιστεύετε ότι ρόλο σημαντικό παίζει η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των άλλων πρωτεϊνικών συστημάτων.^{69,70}

Μερικοί ασθενείς με σοβαρή βλάβη του παγκρέατος αναπτύσσει συστηματικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων πυρετού, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), πλευριτική συλλογή, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καταπληξία, έμφραγμα και κατάθλιψη. Η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων (φωσφολιπάση, ελαστάση, θρυψίνη, κλπ) και των κυτοκινών (παράγοντας νέκρωσης όγκων, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) που απελευθερώνονται στη κυκλοφορία από τη φλεγμονή του παγκρέατος, ενοχοποιούνται για τη δημιουργία των συστηματικών επιπλοκών.^{71,72} Στη δημιουργία ARDS, εκτός της θρόμβωσης των τριχοειδών, μπορεί να προκληθεί και από την ενεργό φωσφολιπάσης A (λεκιθινάση), που καταστρέφει τη λεκιθίνη, μία σημαντική συστασά της επιφανειοδραστικής ουσίας surfactance.

Το έμφραγμα, η κατάθλιψη και το σοκ πιστεύεται ότι δημιουργούνται από τη δράση των αγγειοδραστικών πεπτιδίων που παράγονται κατά τη διάρκεια της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει εξηγηθεί με βάση την υποογκαιμία και την υπόταση.

Οι μεταβολικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την υπασβεστιαμία, την υπερλιπιδαιμία, την υπεργλυκαιμία, την υπογλυκαιμία, και τη διαβητική κετοξέωση. Η παθογένεια της υπασβεστιαμίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τη δέσμευση του ασβεστίου στις στεατονεκρώσεις, σε ορμονικές ανισορροπίες (π.χ., παραθορμόνης, καλσιτονίνης, γλυκαγόνης), τη δέσμευση του ασβεστίου από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και με συμπλέγματα-λευκωματίνης, και σε ενδοκυτταρική μετατόπισή του.

Οι συστηματικές επιπλοκές είναι πολύ λιγότερο συχνές σε ασθενείς με οιδηματώδη από ότι σε νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Ωστόσο, μόνο το 50% των ασθενών με νεκρωτική παγκρεατίτιδα αναπτύσσουν βλάβη πολλαπλών οργάνων, και αυτή η επιπλοκή δεν μπορεί να προβλεφθεί από το βαθμό παγκρεατικής νέκρωσης, ή τη παρουσία ή απουσία μόλυνσης των νεκρωμάτων.⁷² Μια μελέτη αναφέρει ότι η αυξημένη συγκέντρωση στο παγκρεατικό ιστό μακροφάγων και ανασταλτικών παραγόντων, ήταν καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεση της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας.⁷³ Η παραπάνω παρατήρηση ενισχύει την άποψη ότι στη βρεία παγκρεατίτιδα σπουδαίο ρόλο παίζει η ενεργοποίηση του συμπληρώματος που προκαλεί τη συγκέντρωση μακροφάγων.^{66,67,70}

Το ανθρώπινο έντερο, φυσιολογικά αποτρέπει τη μετακίνηση βακτηριδίων στη συστηματική κυκλοφορία μέσω ενός πολύπλοκου φραγμού. Κατά τη διάρκεια της οξείας παγκρεατίτιδας, ο εντερικός φραγμός εξασθενεί, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση βακτηριδίων στη κυκλοφορία, που μπορεί να οδηγήσει σε τοπική ή σε συστηματική λοίμωξη.⁷⁴ Η κατάρρευση του φραγμού του εντέρου θεωρείται ότι είναι συνέπεια της ισχαιμίας, που προκαλείται λόγω υποογκαιμίας κατά τη παγκρεατίτιδα και από τη διάνοιξη των εντερικών αρτηριοφλεβικών αναστομάσεων.⁷⁵ Οι περισσότερες μολύνσεις σε οξεία παγκρεατίτιδα προκαλούνται από κοινούς οργανισμούς της εντερικής χλωρίδας, υποδηλώνοντας τη προέλευσή τους από το γαστρεντερικό σωλήνα.⁷⁶ Οι συνέπειες της βακτηριακής μετατόπιση από το έντερο σε οξεία παγκρεατίτιδα, μπορεί να είναι θανατηφόρα. Τοπική βακτηριακή λοίμωξη του παγκρέατος και των περιπαγκρεατικών ιστών συμβαίνει στο 30% περίπου των ασθενών με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα, με αποτέλεσμα τη πολυοργανική βλάβη με τις επιπτώσεις της. Η εντερική σίτιση, σχετίζεται με μειωμένη βακτηριακή μετακίνηση σε ζωικά μοντέλα οξείας παγκρεατίτιδας και ενδέχεται να είναι επωφελής σε ανθρώπους με οξεία παγκρεατίτιδα. (Βλ. «θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας»).

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα μεταβάλλεται πολύ γρήγορα τα δύο πρώτα 24ωρα από την έναρξη της οξείας παγκρεατίτιδας. Έτσι τις πρώτες οκτώ ώρες από την έναρξη του επεισοδίου ο πόνος εντοπίζεται συνήθως στο δεξιό υποχόνδριο και χρειάζεται διαφορική διάγνωση από τον κωλικό των χοληφόρων που πολλές φορές συγγέεται. Τις επόμενες 8-12 ώρες ο πόνος μοιάζει με τον πόνο τη διάτρησης έλκους του στομάχου και είναι έντονος και εντοπίζεται στο επιγάστριο, αλλά λείπει η σανιδώδης σύσπαση των κοιλιακών τοιχωμάτων. Μετά τις 18 ώρες ο πόνος συνήθως μοιάζει με τον πόνο του αποφρακτικού ειλεού.

Το κύριο χαρακτηριστικό του πόνου της οξείας παγκρεατίτιδας είναι ότι είναι συνεχής έντονος και δεν υποχωρεί με τα συνήθη παυσίπονα. Εντοπίζεται στο επιγάστριο και επεκτείνεται ζωστηροειδώς προς την αριστερά οσφυϊκή χώρα. Την αυτή περίπτωση ευαισθησία και πόνο βρίσκομε κατά τη ψηλάφηση της κοιλιάς του αρρώστου, αλλά δεν έχουμε σανιδώδη σύσπαση των κοιλιακών τοιχωμάτων.

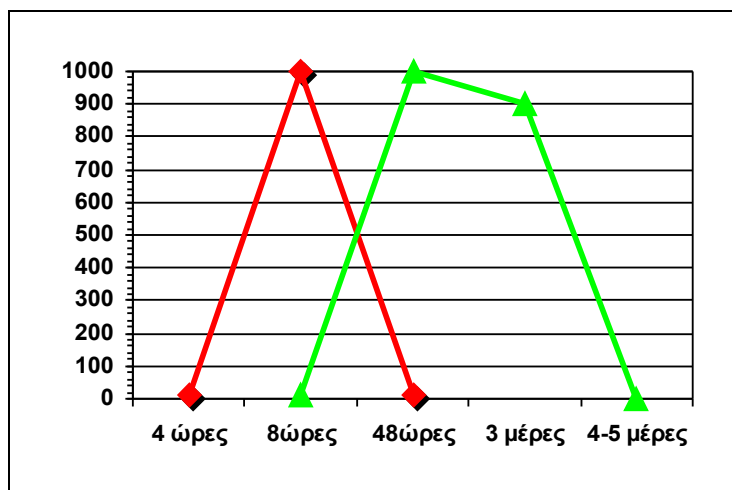
Ο πόνος συνοδεύεται από τάση για εμετό και εμετό, από ταχυσφυγμία, ταχυκαρδία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ανησυχία και ενίοτε από συγχυτικά φαινόμενα. Εντύπωση μας προκαλεί η διάσταση των υποκειμενικών ευρημάτων με τα αντικειμενικά ευρήματα από τη κλινική εξέταση. Δηλαδή ενώ η όλη κατάσταση του αρρώστου δείχνει εικόνα βαρέως πάσχοντος κατά την αντικειμενική εξέταση, δεν βρίσκομε αντίστοιχα κλινικά ευρήματα. Πάντως πρέπει να υποπτευόμαστε την παγκρεατίτιδα όταν ο άρρωστος έρχεται με έντονο επιγαστρικό πόνο που δεν υποχωρεί στα συνήθη παυσίπονα και όταν υπάρχει η διάσταση μεταξύ των υποκειμενικών και αντικειμενικών ευρημάτων. Τα σημεία Cullen's (αιμορραγική περιομφαλική διήθηση) και το σημείο Gray-Turner (αιμορραγική διήθηση στην οσφυϊκή χώρα) παρουσιάζονται πολύ αργότερα και δεν αποτελούν πρώιμα σημεία που θα βοηθούσαν στην έγκαιρη διάγνωση. Σε αρκετούς ασθενείς ανευρίσκεται υπίκτηρος ή ίκτηρος καθώς και πυρέτιο ή μετεωρισμός.

Η διάγνωση συνήθως επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της *αμυλάσης αίματος και των ούρων* οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται πάντα σε ένα επιγαστρικό οξύ πόνο. Η διαστάση αίματος αυξάνεται 2-8 (μέσος όρος 4h) ώρες από την αρχή του πόνου και διατηρείται αυξημένη για 2-3 (2d) μέρες. Στα ούρα συνήθως εμφανίζεται μετά από 6-12 (8h) ώρες από την αρχή του επεισοδίου και διατηρείται αυξημένη μέχρι 4-5 μέρες. (Σχήμα 4)

Παραμονή αυξημένων τιμών αμυλάσης πέρα της εβδομάδας στο αίμα και τα ούρα υποδηλώνει επιπλοκή της παγκρεατίτιδας (ψευδοκύστη, απόστημα). Τιμές αμυλάσης πάνω από τις 1000 UI κατά Somogyi είναι ενδεικτικές για οξεία παγκρεατίτιδα. Εάν οι τιμές κυμαίνονται μεταξύ 500 και 1000 UI τότε πιθανόν να είναι οξεία παγκρεατίτιδα αλλά πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από τη διάτρηση του στομάχου, την εμβολή ή θρόμβωση των άνω μεσεντέριων αγγείων, τον ειλέο με στραγγαλισμό τμήματος εντέρου και νέκρωση εντέρου και τη ρήξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής. Οι τέσσερις προαναφερθείσες παθήσεις είναι μερικές φορές δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση από την οξεία παγκρεατίτιδα και γίνονται αιτία να τεθεί η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας με την ερευνητική λαπαροτομία. Ακόμη και σήμερα στα καλύτερα κέντρα, η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας μπαίνει με την ερευνητική λαπαροτομία σε ποσοστό 5%. Τιμές αμυλάσης κάτω των 500 μονάδων μπορούν να δώσουν όλες οι ενδοκοιλιακές παθήσεις και κυρίως παθήσεις χοληφόρων στομάχου, παχέος εντέρου και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.

Η *κάθαρση αμυλάσης/κρεατινίνης* πρέπει υποχρεωτικά να γίνεται για τη σωστή διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας, όταν ο άρρωστος παρουσιάζει oligουρία ή ανουρία. Στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν και παθήσεις των σιελογόνων αδένων είναι αναγκαία η μέτρηση των *ισοενζύμων της αμυλάσης* (του κλάσματος S ή σιαλικού και του P ή παγκρεατικού). Στις περιπτώσεις αυτές βοηθά και η μέτρηση της λιπάσης για τη διαφορική διάγνωση. Η μέτρηση των άλλων πρωτεολυτικών ενζύμων (θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, κτλ.) γίνεται ερευνητικά και φαίνεται ότι είναι πιο αξιόπιστες, αλλά είναι δύσκολο να μετρηθούν ως εξετάσεις ρουτίνας προς το παρόν.

Επίσης από τη γενική αίματος έχουμε λόγο αιμοσυμπύκνωσης την αρχή αύξηση του αιματοκρίτη και των λευκών αιμοσφαιρίων, πτώση του ασβεστίου, αύξηση της γλυκόζης και πτώση των λευκοματινών.



Σχήμα 4: Μεταβολές αμυλάσης αίματος και ούρων σε παροξυσμό οξείας παγκρεατίτιδας

Η αιτιολογία της υπασβεστιαμίας στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι αμφισβητούμενη. Πιστεύεται ότι προκαλείται λόγω της δέσμευσης του ασβεστίου από τις στεατονεκρώσεις, στους γύρο του παγκρέατος ιστούς, στην αδυναμία δράσης της παραθορμόνης στα οστά λόγω καταστροφής της από τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα που κυκλοφορούν στο αίμα και τέλος από την υπερίσχυση της καλσιτονίνης από την υπάρχουσα υπεργλυκαγοναιμία. Για τις παραπάνω υποθέσεις υπάρχουν λίγα στοιχεία, αλλά είναι γνωστό ότι η υπασβεστιαμία αποκαθίσταται λίγες μέρες μετά την αποκατάσταση της αμυλάσης αίματος στο φυσιολογικό.

Στην περίπτωση της αιμορραγικής παγκρεατίτιδας ανευρίσκεται αυξημένη η μεθαλβουμίνη και στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα η 5-νουκλεοτιδάση.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές οφείλονται στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές της οξείας παγκρεατίτιδας και παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία (επιμήκυνση του Q-T, πτώση του S-T, και ελάττωση μέχρι επιπέδωση του επάρματος T). Ανευρίσκεται υπολευκωματιναιμία αλλά σπάνια παρουσιάζεται στον άρρωστο βαριά υπολευκωματιναιμία και θα χρειασθεί να γίνει αποκατάσταση των λευκωμάτων με εξωγενή χορήγηση.

Επίσης διαγνωστικά μπορεί να γίνει παρακέντηση κοιλίας και περιτοναϊκή πλύση της κοιλίας και το υγρό στέλλεται για μέτρηση του αιματοκρίτου και της τιμής της αμυλάσης του. Πολλοί προτείνουν τη πλύση της κοιλίας και μέτρηση της αμυλάσης του υγρού της πλύσης σα μέθοδο ρουτίνας, όταν υποψιαζόμαστε οξεία παγκρεατίτιδα. Η γενίκευση αυτή σήμερα θεωρείται ακραία θέση. Επίσης η παρακέντηση θώρακα και εξέταση του πλευριτικού υγρού για αμυλάση γίνεται εφ' όσον διαπιστωθεί υγρό στον υπεζωκότα.

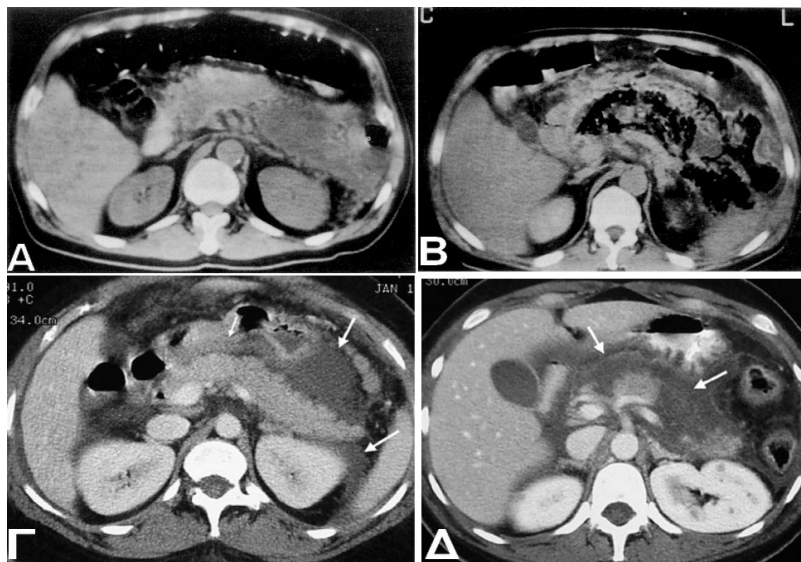
Από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο στον άρρωστο με υποψία οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να γίνονται και οι παρακάτω εξετάσεις:

- α) Ακτινογραφία θώρακα για πιθανή συλλογή υγρού ιδίως στο αριστερό ημιθώρακιο
- β) Ακτινογραφία απλή κοιλίας σε όρθια θέση για τη πιθανή ανεύρεση της συνοδού έλικας (διάταση με αέρα της πρώτης έλικας της νήσιδας λόγω γειτονίας της με την φλεγμονή του παγκρέατος), ή της φρουρού έλικας (διάταση με αέρα μόνο του εγκαρσίου κόλου με τον ίδιο μηχανισμό)
- γ) Ακτινογραφία νεφρών ουρητήρων κύστεως (NOK), όπου μπορεί να βρούμε ασάφεια στο περίγραμμα των λαγονοψοϊτών λόγω της συλλογής υγρού στον οπισθοπεριτοναϊκό και περιπαγκρεατικό χώρο
- δ) Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας κυρίως για την ανεύρεση χολόλιθων ως αιτιολογικού παράγοντα της παγκρεατίτιδας. Σπάνια το υπερηχογράφημα μπορεί να διαγνώσει το οίδημα του παγκρέατος στην οξεία φάση, λόγω του μετεωρισμού που κυρίως υπάρχει τις πρώτες μέρες (Εικόνα 5). Είναι επίσης πολύ χρήσιμο για την παρακολούθηση των επιπλοκών (ψευδοκύστεις, αποστήματα)



Εικόνα 5: Υπέρηχο παγκρέατος. Περιπαγκρεατική συλλογή υγρού

ε) Αξονική τομογραφία Βοηθά σε μεγάλο ποσοστό τη διάγνωση της νόσου. Συνήθως φαίνεται παγκρεατικό και περιπαγκρεατικό οίδημα υγρό στο ημιθωράκιο και στη περιτοναϊκή κοιλότητα. (Εικόνα 6) Πρέπει να τονιστεί, ότι η ευρεία εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας στη σταδιοποίηση της οξείας παγκρεατίτιδας έχει βελτιώσει πολύ τη πρόγνωση του αποστήματος και των άλλων επιπλοκών. Σήμερα ο χειρουργός είναι σε θέση, με την αξονική τομογραφία, να εντοπίσει έγκαιρα την ανάπτυξη ενδοκοιλιακών συλλογών και να προβεί στην έγκαιρη αντιμετώπιση τους.



Εικόνα 6: Οξεία παγκρεατίτιδα CT. **A:** νεκρώματα παγκρέατος, **B, Γ, Δ:** Μορφές περιπαγκρεατικών συλλογών

στ) Η μαγνητική τομογραφία βοηθά στη διαφορική διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου από την οξεία παγκρεατίτιδα. Το Pet scan αντίθετα δίδει πολλά ψευδή αποτελέσματα και μέχρι σήμερα δεν θεωρείται αξιόπιστη εξέταση για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος.⁵¹

Επιπλοκές

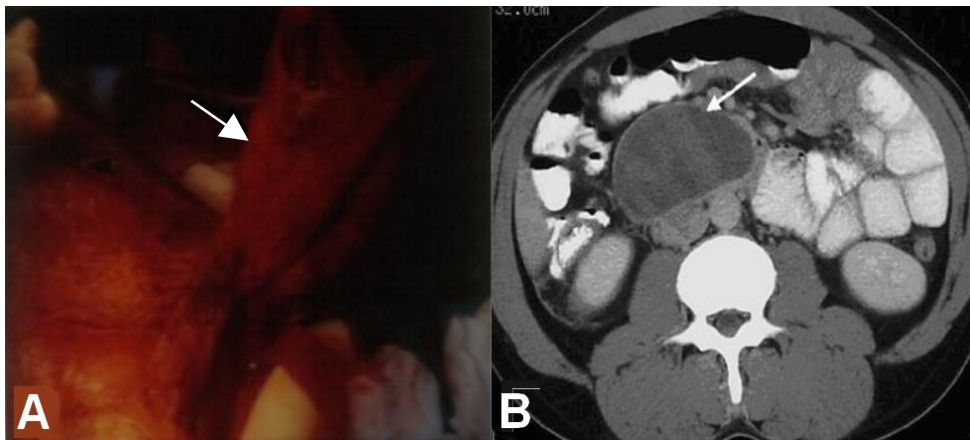
Οι επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας διακρίνονται σε γενικές, που απειλούν άμεσα τη ζωή του αρρώστου και είναι η αιτία της μεγάλης θνησιμότητας της και στις τοπικές, που κύρια ευθύνονται για τη παράταση της νοσηλεία των αρρώστων και συνήθως αντιμετωπίζονται χειρουργικά.

Οι σπουδαιότερες γενικές επιπλοκές είναι: το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το shock και το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλών οργάνων.

Οι τοπικές επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας κυρίως είναι: οι ψευδοκύστες, τα παγκρεατικά αποστήματα, τα παγκρεατικά συρίγγια, η θρόμβωση αγγείων (σπληνικής, πυλαίας) ή η διάβρωση παρακειμένων προς τη φλεγμονή του παγκρέατος αγγείων και η εμφάνιση μεγάλης αιμορραγίας και ο παγκρεατικός ασκίτης.

Το παγκρεατικό απόστημα παρουσιάζεται στο 4-10% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα, έχει θνητότητα 30-50% μετά από παροχέτευση και 100% σε περίπτωση μη παροχέτευσης. Πρέπει να το υποψιαζόμαστε στους αρρώστους με οξεία παγκρεατίτιδα που επιμένει ένας υψηλός πυρετός διαλείπων και στην ακτινογραφία φαίνονται αέρια πίσω από το στομάχι. Στις άλλες περιπτώσεις η διάγνωση είναι δύσκολη αν και σήμερα με το υπέρηχο και την αξονική τομογραφία η διάγνωση τίθεται με αρκετή σιγουριά. Συνήθως το απόστημα σχηματίζεται μετά τη πάροδο μιας εβδομάδας από την αρχή της νόσου. Η θεραπεία όπως προαναφέραμε είναι η παροχέτευση του αποστήματος είτε χειρουργικά προς το δέρμα ή με τη βοήθεια των υπερήχων και της αξονικής προβαίνομε σε τοποθέτηση διαδερμικής παροχέτευσης. Και στις δύο περιπτώσεις, εάν παραμένει συρίγγιο τότε αντιμετωπίζεται σε άλλο χρόνο χειρουργικά με την εμφύτευση του σε μια έλικα εντέρου.

Οι ψευδοκύστες του παγκρέατος (εικόνα 7) παρουσιάζουν συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση τους και συνήθως παρουσιάζονται μετά την αποδρομή της παγκρεατίτιδας, σαν μάζες ελαστικές ομαλές στην άνω κοιλία και στη περιοχή του παγκρέατος. Συνήθως παρατηρείται και παράταση της υπεραμυλασαιμίας. Οι περισσότερες υποστρέφουν με τη συντηρητική αγωγή και εξαφανίζονται. Ψευδοκύστες αναπτύσσονται σε ποσοστό 10%. Το τοίχωμα τους αποτελείται από ινώδη ιστό και δεν καλύπτεται από επιθήλιο, όπως οι αληθείς κύστες του παγκρέατος. Σχηματίζονται μέσα στον αδένα ή περιπαγκρεατικά. Η διάμετρος τους κυμαίνεται από 1-20cm. Σε σπάνιες περιπτώσεις καταλαμβάνουν ολόκληρη τη περιτοναϊκή κοιλότητα, δίνοντας την εντύπωση ασκίτη. Ορισμένες από αυτές σχηματίζονται μετά από έξαρση της φλεγμονής στο έδαφος χρόνιας παγκρεατίτιδας και άλλες από ρήξη του παγκρεατικού πόρου προς τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων αποτελούν συνέπεια της άθροισης των εκκρίσεων του μερικώς αποφραγμένου παγκρεατικού πόρου και των νεκρωμάτων του παγκρέατος.



Εικόνα 7: Ψευδοκύστη παγκρέατος: **A:** Κυστεκτομή, **B:** αξονική τομογραφία

Κλινικά χαρακτηρίζονται από επιγαστρικό πόνο ή κοιλιακή διόγκωση. Άλλοτε πάλι εκδηλώνονται με μια από τις επιπλοκές τους (ρήξη στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή σε κοίλο σπλάγχο, ραγδαία αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα, επιμόλυνση και σχηματισμό αποστήματος, αποφρακτικό ίκτερο λόγω πίεσης του χοληδόχου πόρου, διάβρωση μεγάλων αγγείων, πυλωρική στένωση). Λόγω της πληθώρας των επικίνδυνων επιπλοκών, προτείνεται η παροχέτευση τους, όταν έχουν διάμετρο μεγαλύτερη των 5cm. Στη περίπτωση που αυτές κατά τη παρακολούθηση αυξάνονται χρειάζεται να χειρουργηθούν. Η παρακολούθηση τους πρέπει να γίνεται με υπέρηχο κάθε έξι μήνες και όχι με αξονική τομογραφία λόγω της ακτινοβολίας που παίρνει ο άρρωστος. Η χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να γίνει γρηγορότερα από τις τρεις εβδομάδες (21 μέρες), διότι μέχρι τότε δεν έχει ισχυροποιηθεί το τοίχωμα της ψευδοκύστης και είναι αρκετά επικίνδυνη η εσωτερική παροχέτευση της.

Η χειρουργική μέθοδος που εφαρμόζεται είναι η εσωτερική παροχέτευση της κύστης προς τον

γαστρεντερικό σωλήνα. Το σημείο αναστόμωσης και το όργανο που θα αναστομώσουμε εξαρτάται από την θέση της κύστης και από τη φιλοσοφία του κάθε χειρουργού. Συνήθως κύστεις της κεφαλής γίνεται εσωτερική παροχέτευση με το δωδεκαδάκτυλο, του σώματος και της ουράς με το στομάχι ή με ελεύθερη έλικα λεπτού εντέρου (roux en Y, ή ωμέγα Ω). Σήμερα με την αξονική και τους υπερήχους μπορούμε να τις παροχετεύσουμε διαδερμικά με καλά αποτελέσματα.

Ο παγκρεατικός ασκίτης αποδίδεται συνήθως σε ρήξη ψευδοκύστης στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ άλλοι πιστεύουν, ότι οφείλεται σε απόφραξη της χυλοφόρου δεξαμενής και του μείζονα θωρακικού πόρου από την παγκρεατική φλεγμονή. Ανευρίσκεται συνήθως τυχαία (60% των περιπτώσεων). Άλλοτε πάλι προκαλεί κοιλιακό πόνο, προοδευτική αύξηση της περιμέτρου της κοιλίας, δύσπνοια ή καρδιακό επιπωματισμό. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη παρακέντηση της κοιλίας και τον έλεγχο του ασκίτικου υγρού το οποίο είναι πλούσιο σε αμυλάση και λευκοματίνη (>0,3%). Ο αριθμός των λευκοκυττάρων του ασκίτη είναι μεγαλύτερος των 1000/mm³. Η ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία βοηθά στο καθαρισμό της θέσης της διαφυγής.

Όταν οι εκκρίσεις της διαφυγής του παγκρεατικού πόρου ή της ραγείσης ψευδοκύστης φέρονται δια του οισοφαγικού τρήματος στο θώρακα (συνήθως αριστερά), σχηματίζονται τα χρόνια παγκρεατικά πλευριτικά εξιδρώματα. Κλινικά εκδηλώνονται με βήχα και δύσπνοια. Δεν υποχωρούν αυτόματα και μετά τη παρακέντηση τους υποτροπιάζουν ταχύτατα. Η διάγνωση γίνεται με την ανάλυση του πλευριτικού υγρού.

Ο περικαρδιακός επιπωματισμός έρχεται σαν επακόλουθο της ρήξης της παγκρεατικής ψευδοκύστης προς τη περικαρδιακή κοιλότητα.

Η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας οφείλεται στη πίεση της από ψευδοκύστη ή από την ανάπτυξη του ουλώδους ιστού. Προκαλεί συνήθως ασυμπτωματική μεγαλοσπληνία, λόγω πίεσης των γαστρικών και των σπληνικών φλεβών. Μερικές φορές παρατηρείται υπερσπληνισμός, αυτόματη ρήξη του σπλήνα ή πυλαία υπέρταση, με ανάπτυξη κίρσων στον θόλο του στομάχου.

Ο παγκρεατικός ασκίτης είναι ανθεκτικός σε κάθε θεραπεία. Οι διάφορες επεμβάσεις που προτείνονται στο παγκρεατικό ασκίτη, είναι δυστυχώς μέχρι σήμερα αμφίβολης αποτελεσματικότητας.

Θεραπεία

Η θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας είναι κατ' αρχάς συντηρητική. Η οξεία παγκρεατίτιδα χειρουργείται:

- α) Εάν υπάρχει αδυναμία να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις, όπως εμβολή ή θρόμβωση μεσεντερίων αγγείων, διάτρηση του στομάχου, ειλός με νέκρωση τμήματος του εντέρου, ή ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής. Στις περιπτώσεις αυτές είναι επιβεβλημένη η άμεση χειρουργική επέμβαση και είναι προτιμότερο να γίνει ερευνητική λαπαροτομία παρά να μας ξεφύγει μια τέτοια κατάσταση.
- β) Στη χολολιθιασική παγκρεατίτιδα, όταν διαγνωσθεί τις πρώτες 48 ώρες, από την αρχή της νόσου. Μετά τη παρέλευση των πρώτων 48 ωρών, είναι προτιμότερο να περιμένουμε να υποχωρήσει η οξεία παγκρεατίτιδα συντηρητικά και να επέμβουμε στη συνέχεια μετά από παρέλευση τουλάχιστο ενός μηνός.
- γ) Για την αντιμετώπιση των τοπικών επιπλοκών της οξείας παγκρεατίτιδας (ψευδοκύστη, απόστημα παγκρέατος, αιμορραγίες από διάβρωση παρακειμένων αγγείων από τη παγκρεατική φλεγμονή) και
- δ) Στις περιπτώσεις όπου παρά τη συντηρητική αγωγή, η κατάσταση του αρρώστου επιδεινώνεται. Στις περιπτώσεις αυτές κυρίως γίνεται χολοκυστοστομία, αφαίρεση των απολυμάτων του παγκρέατος, πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας, και τοποθέτηση παροχέτευσεων περιπαγκρεατικά προς παροχέτευση των συλλογών. Παλαιότερα ο Lawson και οι συν. (1970), έκαναν τη «τριπλή στομία» όπως την ονόμασαν και συνίστατο σε χολοκυστοστομία για την αποσυμφόρηση του χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου, γαστροστομία για την παροχέτευση του στομάχου προς αποφυγή εμετών και των αναπνευστικών επιπλοκών από την εφαρμογή του Levin, και τροφική νησιδοστομία για τη γρήγορη σίτιση του αρρώστου. Σήμερα προτιμούμε τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής από τη γαστροστομία ή τη νησιδοστομία, αν και πολλοί υποστηρίζουν ότι η εντερική θρέψη στην οξεία παγκρεατίτιδα ελαττώνει τις λοιμώξεις του

παγκρέατος.

Γενικά ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας στην οξεία παγκρεατίτιδα δεν έχει αποσαφηνισθεί με βεβαιότητα ακόμη. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν και την επείγουσα σφιγκτηροτομή με ενδοσκοπική μέθοδο για την αποσυμφόρηση του χοληφόρου δένδρου αν και άλλοι την απορρίπτουν.

Οι εγχειρητικές μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας διακρίνονται:

- α. Σε επεμβάσεις που στοχεύουν στο περιορισμό της φλεγμονής του παγκρέατος: χολοκυστεκτομή, παροχέτευση του χοληδόχου πόρου.
- β. Σε επεμβάσεις που αποσκοπούν στη πρόληψη των επιπλοκών: παροχέτευση της περιοχής του παγκρέατος, παγκρεατεκτομή, παροχέτευση του θωρακικού πόρου, παροχέτευση του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου (κλειστή ή ανοικτή).
- γ. Σε επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των επιπλοκών: παροχέτευση του παγκρεατικού αποστήματος (διαδερμικά ή χειρουργικά), παροχέτευση της ψευδοκύστης (εσωτερική ή εξωτερική), πολλαπλές σχάσεις για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού φλέγμονα σε συνδυασμό με παροχέτευση του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου.

Δυστυχώς όμως, όλες αυτές οι εγχειρητικές μέθοδοι δεν έχουν αποδώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Η επιλογή της μιας ή της άλλης εγχειρητικής μεθόδου, εξαρτάται από τα τοπικά ευρήματα και από τη πείρα και την ικανότητα του χειρουργού.

Η συντηρητική θεραπεία έχει τους παρακάτω στόχους:

α) *Καταπολέμηση του πόνου:* Χορηγούμε ισχυρά παυσίπονα λόγω του ότι ο πόνος είναι έντονος και ανθεκτικός στα ελαφρά παυσίπονα. Πρέπει να χορηγούμε παυσίπονα που να μη προκαλούν σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi και αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης. Με το σκεπτικό αυτό δεν πρέπει να χορηγείται μορφίνη που προκαλεί σπασμό στον σφιγκτήρα του Oddi, αλλά να προτιμούμε μεπεριδίνη (Demerol) ή πεθιδίνη, που δεν επηρεάζουν πολύ το τόνο του σφιγκτήρα. Σε πολύ δυνατό πόνο για να αποφύγουμε τις μεγάλες δόσεις καταφεύγουμε σε υψηλή επισκληρίδια ή και block του σπλαχνικού νευρικού πλέγματος.

β) *Καταστολή της παγκρεατικής έκκρισης:* Αυτή επιτυγχάνεται με τη διακοπή της λήψης τροφής από το στόμα, τη τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα (Levin), τη χορήγηση αντιοξίνων, αντιχολινεργικών, αναστολέων των H₂-υποδοχέων, ή σωματοστατίνης. Η σωματοστατίνη λόγω του περιορισμού της σπλαχνικής αιμάτωσης περιορίζει όλες τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού. Οι άλλες περιγραφείσες ενέργειες καταστέλλουν την παγκρεατική έκκριση με την ελάττωση των ιόντων υδρογόνου που προκαλούν, που έχει σαν συνέπεια να μη ερεθίζεται το δωδεκαδάκτυλο για παραγωγή σεκρετίνης που είναι ορμόνη που διεγείρει την εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία.

γ) *Αναπλήρωση των απολεσθέντων υγρών, ηλεκτρολυτών και αίματος:* Οι απώλειες σε υγρά είναι ανάλογες προς τη βαρύτητα της νόσου. Η αντικατάσταση των πρέπει να γίνεται με γνώμονα τη ΚΦΠ ή τη μέτρηση της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών και την ωριαία διούρηση του αρρώστου. Πολλοί συγγραφείς προτείνουν τις πρώτες ημέρες χορήγηση δύο μονάδων πρόσφατου κατεψυγμένου πλάσματος ημερησίως αφ' ενός για την αποκατάσταση των λευκωμάτων και της κολοειδοσμητική πίεσης του αρρώστου και αφ' ετέρου για την ενίσχυση των αντιπρωτεολυτικών ενζύμων (α₂-μακροσφαιρίνης και της α₁-χυμοθρυψίνης). Η αναλογία μεταξύ των κρυσταλοειδών και των κολλοειδών διαλυμάτων πρέπει να είναι περίπου 2:1 υπέρ των κρυσταλοειδών. Μαζί με τη ρύθμιση των υγρών γίνεται παράλληλα και η ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και του ασβεστίου, που διαταραχές των μπορεί να προκαλέσουν καρδιακά προβλήματα. Η χορήγηση ασβεστίου πρέπει να γίνεται όταν αυτό είναι κάτω από τα 8mg%, ή υπάρχουν κλινικά σημεία Chvostek ή Trousseau.

δ) *Άλλες θεραπευτικές ενέργειες:*

- Αντιβίωση πρέπει να χορηγούμε προληπτικά στις σοβαρές μορφές της οξείας παγκρεατίτιδας. Η χρησιμότητα της έχει αποδειχθεί και από πειραματικά δεδομένα. Συνήθως αρκεί η χορήγηση μόνο αμπικιλίνης όπως αναφέρουν οι περισσότεροι συγγραφείς. Μερικοί συγγραφείς συνιστούν τη ταχεία επανασίτιση του ασθενούς υποστηρίζοντας ότι περιορίζονται οι επιμολύνσεις.
- Το 38% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα κατά τον Ranson και συν. (1975) παρουσιάζει αναπνευστικές διαταραχές, που εργαστηριακά επιβεβαιώνεται με τη πτώση του pO₂ γύρω στο 65-75mmHg. Η αντιμετώπιση των γίνεται με χορήγηση διουρητικών,

λευκωματίνης, και οξυγόνου με ρινικό καθετήρα, ή με μάσκα. Στις περιπτώσεις ARDS τότε χορηγούμε και κορτιζόνη σε δόση 35-50mg/Kgr*/ημέρα σε 4 διαιρεμένες δόσεις. Για το παραπάνω λόγο πολλοί συγγραφείς προτείνουν τη λήψη αρτηριακού αίματος κατά την εισαγωγή του αρρώστου και μέτρηση των αερίων του αίματος και του pH.

- Από αρκετούς συγγραφείς σε βαριές παγκρεατίτιδες προτείνεται για θεραπευτικούς λόγους η *περιτοναϊκή πλύση*, αν και πολλοί άλλοι υποστηρίζουν ότι έχει μεγάλο ποσοστό σηπτικών επιπλοκών και δεν τη συνιστούν. Η λογική που την εφαρμόζουν είναι ότι με τη πλύση της κοιλιάς απομακρύνονται από το περιτόναιο ενεργοποιημένα πρωτεολυτικά ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την έκλυση καλικρεϊνών και βραδυκινινών από τα επιθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου.
- Η καταστολή της πρωτεολυτικής δραστηριότητας του παγκρέατος θεωρητικά έχει θέση παρ'όλο που από πολλούς σήμερα αμφισβητείται. Η εξουδετέρωση της θρυψίνης για να μη συνεχιστεί η ενεργοποίηση του καταρράκτη των πρωτεολυτικών ενζύμων του παγκρέατος, έχει θέσει τα δύο πρώτα 24ωρα. Συνήθως αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση πρόσφατου κατεψηγμένου πλάσματος σε δόση δύο μονάδων για 48 ώρες, ή με τη χορήγηση αντικαλικρεϊνικών πεπτιδίων που λαμβάνονται από την επεξεργασία παρωτίδας βοδιού και φέρονται σε αμπούλες των 100.000UI η κάθε μία με το εμπορικό όνομα TrazyloI. Συνήθης δόσης είναι 3-4 αμπούλες σε κάθε ορό σε στάγδην έγχυση και η ανώτερη ημερήσια δόση του να μην υπερβαίνει το 1.200.000UI, διότι προκαλεί διέγερση στον άρρωστο. Πολλοί όμως είναι και οι πολέμιοι του τελευταίου, που υποστηρίζουν ότι δεν έχει καμία δράση. Πάντως εάν χορηγηθεί πρέπει να χορηγείται τα δύο πρώτα μόνο 24ωρα.

Πρόγνωση

Η σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας μπορεί να προβλεφθεί με βάση κλινικούς, εργαστηριακούς, ακτινολογικούς παράγοντες κινδύνου, διάφορα συστήματα κατάταξης της σοβαρότητας, και των δεικτών στον ορό. Μερικές από αυτές μπορούν να πραγματοποιηθούν με την εισαγωγή και βοηθούν στη διαλογή των ασθενών, ενώ άλλοι χρειάζεται για να αξιολογηθούν σωστά τις πρώτες 48 έως 72 ώρες. Η ιδανική πρόβλεψη θα πρέπει να είναι ταχεία, φθηνή, ελάχιστα επεμβατική και πολύ ακριβής, ειδικά για τη πρόβλεψη των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών.⁷⁸ Δυστυχώς, κανένας προγνωστικός παράγων δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι είναι ένας συνεχώς ακριβής προγνωστικός δείκτης της κλινικής πορείας της νόσου.⁷⁹

Η θνησιμότητα από οξεία παγκρεατίτιδα έχει μειωθεί από το 12 στο 2% περίπου, σύμφωνα με μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη της οξείας παγκρεατίτιδας από τις Ηνωμένες Πολιτείες.⁸⁰ Ωστόσο, το ποσοστό θνησιμότητας παραμένει κατά πολύ υψηλότερο σε υποομάδες ασθενών με σοβαρή νόσο (περίπου στο 30%).

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης (η ταξινόμηση Ατλάντα) διαιρεί την οξεία παγκρεατίτιδα σε δύο μεγάλες κατηγορίες:⁸¹ την ήπια ή οιδηματώδη και τη σοβαρή (συνήθως συνώνυμη με νεκρωτική) οξεία παγκρεατίτιδα. Τα κριτήρια για την ανάπτυξη σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας, περιλαμβάνονται οποιοδήποτε από τα εξής: 3 ή περισσότερα θετικά σημεία Ranson, ή 8 ή περισσότερα σημεία τις πρώτες 48 ώρες στο σύστημα APACHE II, ή ανεπάρκεια οργάνου (αναπνευστικό, κυκλοφορικό, νεφρών, ή γαστρεντερική αιμορραγία), ή τοπικές επιπλοκές (παγκρεατική νέκρωση, απόστημα, ψευδοκύστη).

Οι περισσότεροι παροξυσμοί οξείας παγκρεατίτιδας είναι ήπιοι και ο άρρωστος θεραπεύεται μέσα σε πέντε έως επτά ημέρες και η θνησιμότητα είναι < 3% σε αυτούς τους ασθενείς.⁸²

Περίπου το 15-20% όλων των περιπτώσεων παρουσιάζουν σοβαρή νεκρωτική παγκρεατίτιδα που σχετίζεται με υψηλό ποσοστό επιπλοκών (τοπικών και συστηματικών) και η θνησιμότητα ανεβαίνει περίπου στο 17%.⁸² Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), που είναι αποτέλεσμα σοβαρής ενδο και εξωπαγκρεατικής φλεγμονής και συμμετέχουν και οι κυτοκίνες, ευθύνεται για το 50% της θνησιμότητας από σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα. Τοπικές επιπλοκές από τη παγκρεατική νέκρωση, όπως ψευδοκύστες και αποστήματα, μπορεί να προκληθούν μετά από 24 ώρες έως και έξι εβδομάδες από την έναρξη της οξείας παγκρεατίτιδας και ενοχοποιούνται για πολλούς από τους θανάτους που συμβαίνουν δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η κλινική εκτίμηση με τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα κατά την εισαγωγή, υποτιμά τη σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που περιγράφουν την ακρίβεια της κλινικής αξιολόγησης για τη διάγνωση σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας, αναφέρει ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία της κλινικής απόφασης από έμπειρους ιατρούς ότι ήταν 39, 93, 66 και 82%, αντίστοιχα.⁸³

Αρκετές μελέτες αναφέρουν, ότι η μεγάλη ηλικία ήταν προάγγελος χειρότερης πρόγνωσης, παρόλο που η οριακή ηλικία κυμάνθηκε μεταξύ 55 έως 75 σε διάφορες εργασίες.^{82,84} Σε ενδεικτική μελέτη, οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 είχαν περισσότερες από 15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν μέσα σε δύο εβδομάδες και περισσότερο από 22 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν εντός 91 ημερών.⁸⁴

Το φύλο του ασθενούς, δεν υπήρξε προάγγελος της έκβαση στις περισσότερες εργασίες.⁸²

Το αλκοόλ ως αιτία παγκρεατίτιδας έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατικής νέκρωσης.^{84,85,86}

Σε πολλές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία (που ορίζεται ως Δείκτης Μάζας Σώματος >30) είναι παράγοντας κινδύνου στην οξεία παγκρεατίτιδα.

Η πρώιμη εμφάνιση ανεπάρκειας οργάνων αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της παρατεταμένης νοσηλείας και της αυξημένης θνησιμότητας. Σε μια εργασία, η ανεπάρκεια οργάνων εντός 72 ωρών από την εισαγωγή, συνδέθηκε με τη παρουσία εκτεταμένης παγκρεατικής νέκρωσης και ένα ποσοστό θνησιμότητας > 42%.⁸⁷ Αρκετές μελέτες που ακολούθησαν διαπίστωσαν, ότι η εξέλιξη και η κλινική πορεία της οργανικής ανεπάρκειας, ήταν πιο ακριβής προγνωστικός παράγοντας.^{88,89} Επιμονή ή επιδείνωση ≥ 48 ώρες της οργανικής ανεπάρκειας συσχετίστηκε με θνησιμότητα 21-35%, ενώ οργανική ανεπάρκεια που διαρκεί <48 ώρες συσχετίστηκε με θνησιμότητα μόνο 0-15%.^{88,89} Μελέτες αξιολόγησης του αιματοκρίτη, για τη πρόβλεψη της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας έχουν δώσει ποικίλα αποτελέσματα.^{90,91,92,93} Παρά τις διαφορές αυτές, φαίνεται ότι για ένα κανονικό ή χαμηλό αιματοκρίτη κατά την εισαγωγή όσο και κατά τις πρώτες 24 ώρες γενικά συνδέεται με μια πιο ήπια κλινική πορεία.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) παράγεται κατά την οξεία φάση από το ήπαρ σε απάντηση στην απελευθέρωση της ιντερλευκίνης 1 και 6. Η χρησιμότητά της για τη πρόβλεψη της σοβαρότητας της παγκρεατίτιδας έχει μελετηθεί κατά την είσοδο, στις 24, 48, και 72 ώρες μετά. Υπολογίζεται ότι σε 48 ώρες (χρησιμοποιώντας ως οριακή τιμή >150mg/L) είχε μια ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία του 80, 76, 67 και 86%, αντίστοιχα.⁸³ Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αυξάνεται σταθερά σε σχέση με τη βαρύτητα της παγκρεατίτιδας, είναι χαμηλού κόστους εξέταση και είναι άμεσα διαθέσιμη.^{94,95,96} Ως αποτέλεσμα, προτείνεται να χρησιμοποιείται στη πρόβλεψη της σοβαρότητας της παγκρεατίτιδας, ιδιαίτερα στις πρώτες 48 ώρες.

Πολλοί άλλοι δείκτες έχουν μελετηθεί για τη πρόβλεψη της σοβαρότητας της παγκρεατίτιδας, όπως: αδυναμία του πεπτιδίου ενεργοποίησης του θρυψινογόνου (TAP), προκαλσιτονίνης, πολυμορφοκυτταρική ελασάση του παγκρέατος, αμυλάση και λιπάση, γλυκόζη ορού, κρεατινίνη, το ασβέστιο, procarboxypeptidase-B, πεπτιδίο ενεργοποίησης carboxypeptidase B (CAPAP), θρυψινογόνο-2, φωσφολιπάσης A₂, η ουσία P, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, οι ιντερλευκίνες 1, 6, και 8, παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα ή διαλυτό όγκων υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης, και διάφορα γενετικών πολυμορφισμών.^{97,98,99} Οι περισσότερες από τις δοκιμές δεν είναι ευρέως διαθέσιμες και τα χαρακτηριστικά δοκιμασία τους είναι ελλιπή. Εξάιρεση αποτελούν η δοκιμασία στάθμης της προκαλσιτονίνης, η δοκιμασία ELISA στα ούρα της TAP και η εξέταση του ανιονικού θρυψινογόνου στα ούρα, οι οποίες είναι πιθανό να γίνουν εμπορικά διαθέσιμες.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις έχουν συμπληρωματικό ρόλο στη πρόβλεψη της βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας. Μόνο η αύξηση της C-αντιδρώσα πρωτεΐνη >150mg/L τις πρώτες 48 ώρες μετά την έναρξη της νόσου είναι προτιμότερη για τη διάκριση των ασθενών με σοβαρή νόσο.

Η προκαλσιτονίνη είναι το πιο γρήγορα εμφανιζόμενο συστατικό οξείας φάσης. Σε μια μελέτη η δοκιμή προκαλσιτονίνης είχε ακρίβεια 86% για τη πρόβλεψη της σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας.¹⁰⁰

Η παρουσία πλευριτική συλλογή κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μπορεί να σχετίζεται με νέκρωση και ανεπάρκεια οργάνων.¹⁰¹

Πολλά συστήματα βαθμολόγησης έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των ετών, αλλά κανένα δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι τέλειο. Ενώ μπορεί να είναι χρήσιμες, κανένα δεν έχει υψηλή ακρίβεια στη

πρόγνωση της σοβαρότητας σε ένα συγκεκριμένο ασθενή. Από την άλλη πλευρά μπορούν να βοηθήσουν στη διαλογή των ασθενών που χρειάζονται πιο εντατική φροντίδα και καλύτερη επιθετική θεραπεία από την απλή κλινική εκτίμηση.

Τα κριτήρια Ranson είναι από τα πρώτα συστήματα βαθμολόγησης για τη σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας.¹⁰² (πίνακας 3). Στον ίδιο πίνακα παρουσιάζονται και τα κριτήρια του Imrie που δεν διαφέρουν από του Ranson και συν. παρά μόνο ότι μετρώνται κατά την εισαγωγή του αρρώστου και μετά από 48 ώρες από την εισαγωγή του.

Πίνακας 3: Προγνωστικοί παράγοντες στην οξεία παγκρεατίτιδα	
A) Κατά την εισαγωγή	
•	Ηλικία μεγαλύτερη των 55 χρόνων
•	Γλυκόζη αίματος πάνω από 200 mg %
•	Λευκά αιμοσφαίρια πάνω από 16.000 /mm ³
•	Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) πάνω από 700 UI
•	Τρανσαμινάσες πάνω από 200 UI
•	Αέρια αρτηριακού αίματος
B) Μετά από 48 ώρες νοσηλείας	
•	Πτώση Ht πάνω από το 10%, από τον Ht της εισόδου
•	Πτώση ασβεστίου ορού κάτω των 8 mg %
•	Έλλειμμα βάσης μεγαλύτερο από 4 mEq/L
•	Αύξηση της ουρίας πάνω από 5mg % από την τιμή εισόδου
•	Ποσότητα χορηγηθέντων υγρών πάνω από 6L το 24ωρο
•	Πτώση αρτηριακού pO ₂ κάτω των 60 mm Hg

Η θνησιμότητα ήταν 0-3%, όταν το σκορ είναι <3 κριτηρίων, 11-15%, όταν τα θετικά κριτήρια ήταν 3-5, και 40%, όταν ήταν ≥ 6 θετικά κριτήρια. Παρά το γεγονός ότι το σύστημα εξακολουθεί να χρησιμοποιείται, σε μια μετανάλυση 110 εργασιών, βρέθηκε ότι τα κριτήρια Ranson αποτελούν φτωχό μέσο πρόβλεψης της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας.¹⁰³

Το APACHE II αναπτύχθηκε αρχικά για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Μετρά 12 φυσιολογικές παραμέτρους και προσθέτει επιπλέον μονάδες με βάση την ηλικία και τη παρουσία χρόνιας ασθένειας. Είναι ίσως το πιο ευρέως μελετημένο σύστημα βαθμολόγησης σοβαρότητα σε οξεία παγκρεατίτιδα. Έχει καλή αρνητική προγνωστική αξία και μικρή θετική προγνωστική αξία για τη πρόβλεψη της σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας και μπορεί να πραγματοποιείται καθημερινά. Σε υπέρβαρους ασθενείς προστίθεται 1 βαθμός για το υπερβολικό βάρος και 2 βαθμοί για τη παχυσαρκία, σε σύγκριση με το συμβατικό APACHE II για τη βελτίωση της πρόγνωσης της σοβαρής παγκρεατίτιδας.¹⁰⁴ Μείωση των τιμών κατά τις πρώτες 48 ώρες υποδηλώνουν μία ήπια επίθεση, ενώ όταν αυξάνονται οι τιμές δείχνουν μια σοβαρή επίθεση. Η θνησιμότητα ήταν <4% με σκορ <8 και 11-18% με σκορ>8.^{82,83} Ορισμένοι περιορισμοί είναι η ανικανότητα σαφή διαχωρισμού μεταξύ διάμεσης και νεκρωτική παγκρεατίτιδα, η αδυναμία να γίνει διάκριση μεταξύ στείρας και μολυσμένης νέκρωσης και η κακή προγνωστική αξία στις πρώτες 24 ώρες.⁸² Επίσης, είναι πολύπλοκο και δυσκίνητο στη χρήση.

Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Μια βαθμολογία με βάση το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης έχει αναπτυχθεί.¹⁰⁷ Αρχικές μελέτες προτείνουν ότι μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα τη βαρύτητα της παγκρεατίτιδας και έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα στο κρεβάτι κάθε μέρα.⁸⁸ Το SIRS score είναι φθηνή, άμεσα διαθέσιμη, και χρειάζεται την επικύρωση σε περαιτέρω μεγάλες μελέτες.¹⁰⁸

Η ανάπτυξη του συστήματος BISAP βασίστηκε σε 17.922 περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδας, το 2000-2001 και επικυρώθηκε σε 18.256 περιπτώσεις, κατά τη διάρκεια του 2004-2005.¹⁰⁹ Προσμετράτε κατά τις πρώτες 24 ώρες 1 βαθμός για καθεμία από τις ακόλουθες καταστάσεις: ουρία >25mg/dL, διαταραγμένη ψυχική κατάσταση, SIRS, ηλικίας >60 ετών, η παρουσία πλευριτικής συλλογής.¹⁰⁹ Στην ομάδα επικύρωσης, το σκορ BISAP είχε παρόμοια απόδοση της δοκιμής για τη πρόβλεψη της

θνησιμότητας, όπως η βαθμολογία APACHE II.

Όπως προαναφέρθηκε, η ανεπάρκεια οργάνων αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της παγκρεατίτιδας. Ενώ υπάρχουν πολλά συστήματα βαθμολόγησης για την ανεπάρκεια οργάνων, αυτά δεν μετρούν απευθείας τη σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας, αλλά μάλλον μετρά η ίδια η σοβαρότητα της ανεπάρκειας του οργάνου. Η ανεπάρκεια του οργάνου που διαρκεί για περισσότερο από 48 ώρες φαίνεται να είναι κακό προγνωστικό στοιχείο.¹¹⁰

Η αξονική τομογραφία είναι ίσως η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση για την ανάδειξη της παγκρεατικής νέκρωσης και της εξωπαγκρεατικής φλεγμονής. Αντίθετα με την ενισχυμένη CT διακρίνουμε την οιδηματώδη από τη νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Το CT είναι πιο ακριβές από το υπερηχογράφημα για τη διάγνωση της σοβαρής παγκρεατικής νέκρωσης (90% έναντι 73%).¹¹¹ Η διαπίστωση της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας (ή ακόμα και μολυσμένη νέκρωση) δεν προβλέπουν αναγκαστικά την εμφάνιση της ανεπάρκειας οργάνου, αλλά μπορεί να τροποποιήσει τη θεραπευτική προσέγγιση.¹¹²

Η μαγνητική τομογραφία (MRCP-MRI) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας και για την εκτιμήσει τη σοβαρότητα της.¹¹³ Η μαγνητική τομογραφία είναι εξίσου αποτελεσματική με αξονική τομογραφία για τον έλεγχο της παγκρεατικής νέκρωσης και για συλλογές υγρού.^{114,115} Η MRI υπερέχει της αξονικής στη διαφορική διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας από το καρκίνο του παγκρέατος και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα στη διάκριση και απεικόνιση του περιεχομένου των συλλογών. Ωστόσο, η εμπειρία παραμένει ανεπαρκής στο καθορισμό της οξείας παγκρεατίτιδας, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους της και για το παρατεταμένο χρονικό διάστημα της εξέτασης.

Η θνησιμότητα κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες, συνήθως οφείλεται σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και στη βλάβη διαφόρων οργάνων, ενώ μετά τις δύο πρώτες εβδομάδες, συνήθως οφείλεται σε σήψη και στις επιπλοκές της. Η συχνότητα θανάτου τις δύο πρώτες εβδομάδες μετά την εκδήλωση της νόσου ποικίλλει από 0-50% όλων των θανάτων που οφείλονται σε οξεία παγκρεατίτιδα.^{116,117}

ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Είναι η χρόνια φλεγμονή του παγκρέατος, που συχνά υποτροπιάζει και εμφανίζεται συνήθως με ανθεκτικό στα απλά παυσίπονα πόνο στο επιγάστριο και καταλήγει σε ίνωση του παγκρέατος και σε ελάττωση κατ' αρχή της εξωκρινούς έκκρισης του και στη συνέχεια και της ενδοκρινούς, με συνέπεια τις διαταραχές της απορρόφησης, τη στεατόρροια και το διαβήτη.

Εμφανίζεται σε συχνότητα 0,3-0,4% των νεκροτομών. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται προοδευτική αύξηση της συχνότητας σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική (από 8,2 σε 27,4 περιπτώσεις / 100.000 κατοίκους). Χρόνια παγκρεατίτιδα παρουσιάζουν το 10% των αλκοολικών. Επίσης το 5-10% των ασθενών με υπερασβεστιαμία χωρίς θεραπεία, ενώ μετά από έγκαιρη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας το ποσοστό κατέρχεται στο 1-2%.

Οι πιο συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι ο αλκοολισμός, η οξεία υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα και η ιδιοπαθής.

Η χρόνια παγκρεατίτιδα παθολογοανατομικά διακρίνεται σε δύο μορφές (Β' Διεθνές Συμπόσιο για την Ταξινόμηση των Παγκρεατιτίδων - Μασσαλία, 1984):

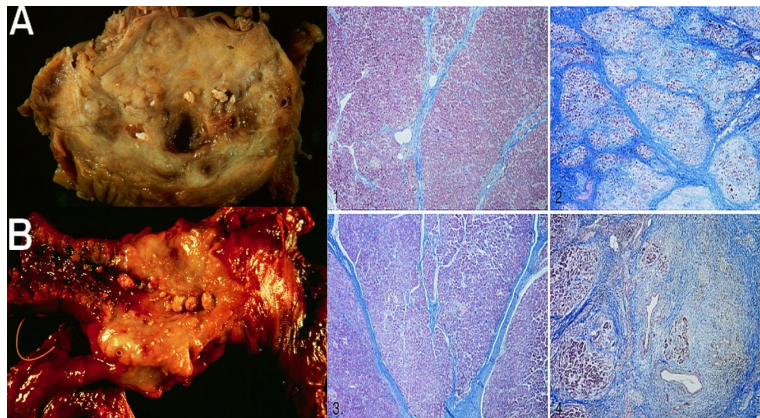
1. *Στη λιθιασική χρόνια παγκρεατίτιδα.* Αποτελεί το 70% των χρονίων παγκρεατιτίδων και χαρακτηρίζονται από εστιακές νεκρώσεις του αδένου και διάχυτη ή κατά τόπους ουλοποίησή του, με παρουσία παγκρεατικής λιθίασης ή και χωρίς αυτή και με καταστροφή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, τη διάταση και σε άλλα σημεία στένωση του εκφορητικού του συστήματος, τη διήθηση του αδένου από φλεγμονώδη κύτταρα και το σχηματισμό κύστεων, αλλά με διαφύλαξη των νησιδίων τουλάχιστο στα αρχικά στάδια. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας της εξωκρινούς και της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ακόμη και μετά την άρση του αιτίου που προκάλεσε την πάθηση.
2. *Στη χρόνια αποφρακτική παγκρεατίτιδα,* η οποία χαρακτηρίζεται από διάταση των εκφορητικών πόρων του παγκρέατος και από ατροφία και διάχυτη ίνωση του οργάνου περιφερικά της απόφραξης. Η απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε νεόπλασμα, ουλή, λίθο, φλεγμονή του σφιγ-

κτήρα του Oddi, κλπ.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της χρόνιας παγκρεατίτιδας παραμένει άγνωστος. Υποστηρίζεται, ότι οφείλεται στη κατακρήμνιση και ασβεστοποίηση των πρωτεϊνών του παγκρεατικού υγρού στον παγκρεατικό πόρο, με αποτέλεσμα την απόφραξη του.

Τα αίτια που σχετίζονται με τη χρόνια παγκρεατίτιδα είναι: το οινόπνευμα, η ιδιοπαθής, η υπερτριγλυκεριδαίμια, η υπερασβεστιαίμια, η αιμοχρωμάτωση, η πορφυρία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το δακτυλιοειδές πάγκρεας (pancreas divisum), η κυστική ίνωση του παγκρέατος, η κληρονομική χρόνια παγκρεατίτιδα, το σύνδρομο Schwachman, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, η μη αλκοολική τροπική παγκρεατίτιδα, τα νοσήματα του κολλαγόνου, η χολική κίρρωση, η σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η ανεπαρκής σίτιση και η χρόνια αποφρακτική παγκρεατίτιδα. Η τελευταία προκαλεί ίνωση και ουλοποίηση του οργάνου λόγω χρόνιας απόφραξης του παγκρεατικού πόρου. Η ίνωση προκαλεί κατ' αρχή καταστροφή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και στη συνέχεια και της ενδοκρινούς μοίρας του. Τα αίτια που προκαλούν χρόνια αποφρακτική παγκρεατίτιδα είναι: η χολολιθίαση, τα καρκινώματα του παγκρέατος, τα κυσταδενώματα του παγκρέατος, η στένωση του φύματος του Vater, η σύφιλη, η φυματίωση, η βιλχαρζίαση, η αμυλοείδωση, τα λεμφώματα, η νόσος του Crohn, τα εκκολπώματα του δωδεκαδάκτυλου.

Το κυριώτερο αίτιο όμως της χρόνιας παγκρεατίτιδας, είναι ο αλκοολισμός, ο οποίος ευθύνεται για το 70-80% των περιπτώσεων. Η λήψη 50mg οινόπνευματος την ημέρα, ανεξάρτητα από το είδος του οινόπνευματώδους ποτού, για χρονικό διάστημα τουλάχιστο 10 χρόνων, προκαλεί την ανάπτυξη χρόνιας παγκρεατίτιδας. Η συνέχιση της λήψης οινόπνευματος, μετά τη διάγνωση, επιδεινώνει τη πάθηση. Η ολοσχερής αποχή, μετά το πρώτο οξύ επεισόδιο, επιβραδύνει την εξέλιξη της, χωρίς όμως και να την αναστέλλει. Δεν αναπτύσσονται όλοι οι χρήστες οινόπνευματος χρόνια παγκρεατίτιδα. Φαίνεται ότι η καλή διατροφή προστατεύει το πάγκρεας. Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση, ότι μικρός μόνο αριθμός αρρώστων με αλκοολική παγκρεατίτιδα αναπτύσσονται ταυτόχρονα και αλκοολική κίρρωση. Το οινόπνευμα προκαλεί αύξηση της πυκνότητας των πρωτεϊνών και των διττανθρακικών του παγκρεατικού υγρού, λόγω άμεσης τοξικής επίδρασης στο παρέγχυμα του αδένου. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες (λακτοφερίνη), έχουν μεγάλη χημική συγγένεια προς το Ca^{++} με το οποίο ενώνονται και σχηματίζουν πρωτεϊνικά συγκρίματα που καθιζάνουν, αποφράσσοντας τους μικρούς εκφορητικούς πόρους του παγκρέατος. (Εικόνα 8)



Εικόνα 8: A,B: Μακροσκοπική εικόνα λιθιασικής χρόνιας παγκρεατίτιδας. **1,2,3,4:** Παθολογοανατομικά παρασκευάσματα

Το επιθήλιο των πόρων, κεντρικά της απόφραξης, ατροφεί. Ακολουθεί η φλεγμονή και ουλοποίηση του παγκρεατικού παρεγχύματος. (Εικόνα 8) Στο 30-50% των χρόνιων παγκρεατίτιδων, σε χώρες στις οποίες δεν υπάρχει το πρόβλημα του αλκοολισμού και στο 20-25%, σε χώρες στις οποίες γίνεται κατάχρηση οινόπνευματος, δεν ανευρίσκεται σαφές αίτιο που να σχετίζεται με την ανάπτυξη της πάθησης (ιδιοπαθής χρόνια παγκρεατίτιδα). Οποιοδήποτε κώλυμα της παροχέτευσης του παγκρεατικού πόρου στο δωδεκαδάκτυλο (καρκίνος παγκρέατος, όγκοι του φύματος του Vater, μονήρης παγκρεατικός λίθος κλπ.) μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη χρόνιας παγκρεατίτιδας (χρόνια αποφρακτική παγκρεατίτιδα). Τα μεταβολικά αίτια και ο τραυματισμός του οργάνου θα πρέπει να θε-

ωρούνται ότι προκαλούν οξεία φλεγμονή του οργάνου και όχι χρόνια (1%).

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η χρόνια παγκρεατίτιδα σπάνια αποτελεί συνέπεια επανειλημμένων επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας χολολιθιασικής αιτιολογίας. Ορισμένοι όμως υποστηρίζουν, ότι η διαρκής δίοδος χολόλιθων προς το δωδεκαδάκτυλο προκαλεί τραυματισμό και ουλοποίηση του σφιγκτήρα του Oddi και, λόγω της ίνωσης, χρόνια παγκρεατίτιδα. Η υπόθεση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές της χρόνιας παγκρεατίτιδας προκαλούνται από την ανεπάρκεια της εξωκρινούς και τελικά και της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Όταν η καταστροφή του παγκρέατος, λόγω της ίνωσης, προχωρήσει αρκετά, ώστε να μειωθεί η παραγωγή και η έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων και των διττανθρακικών κατά 90-95%, αναπτύσσεται έντονο σύνδρομο δυσασπορρόφησης λιπών, πρωτεϊνών και λιποδιαλυτών βιταμινών (ιδίως της D). Λόγω της στεατόρροιας ο άρρωστος αποβάλλει άφθονα, ογκώδη, δύσοσμα και λιπαρά κόπρανα, ενίοτε με ίνες άπεπτου κρέατος, που επιπλέουν στη λεκάνη του αποχωρητηρίου. Αποβάλλει επίσης μεγάλες ποσότητες αερίων.

Λόγω της δυσασπορρόφησης των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών αναπτύσσεται απίσχναση και υπολευκωματιναιμία. Αρχικά, η διαταραχή αυτή αντιμετωπίζεται με υπερφαγία, χωρίς όμως επιτυχία. Με την εξέλιξη της νόσου, ο άρρωστος αδυνατίζει και για το πρόσθετο λόγο της αποχής από τη λήψη τροφής, για την αποφυγή του πόνου που αυτή προκαλεί. Τέλος, υποστηρίζεται τελευταία ότι η παρουσία άπεπτων τροφών στον τελικό ειλεό κινητοποιεί ανταντακλαστικά την αποκαλούμενη «ειλεϊκή τροχοπέδη», που προκαλεί αίσθημα κορεσμού και έχει σαν συνέπεια την «ενίσχυση» της άρνησης λήψης τροφής από τον ασθενή, με αποτέλεσμα την παραπέρα απίσχναση του.

Σε ορισμένους αρρώστους αναπτύσσεται συμπτωματολογία έλλειψης λιποδιαλυτών βιταμινών, που εκδηλώνεται με δυσχέρεια στη νυκτερινή όραση, υπασβεστιαϊμία, υπεροξαλουρία ή οστεομαλακία. Η τελευταία είναι μάλλον ασυνήθιστη, γι' αυτό η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό των πασχόντων από χρόνια παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να αποδίδεται σε υποκλινική απόφραξη του χοληδόχου πόρου.

Παρατηρούνται επίσης συμπτώματα από την έλλειψη υδατοδιαλυτών βιταμινών (ιδίως της B₁₂). Η δυσασπορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ αποδίδεται στην αδυναμία αποχωρισμού της από την πρωτεΐνη R (κοβαλαφιλίνη), με την οποία βρίσκεται συνδεδεμένη, λόγω της έλλειψης των παγκρεατικών ενζύμων. Θα πρέπει να τονισθεί, ότι η δυσασπορρόφηση της B₁₂, σπάνια προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία σε αυτούς τους αρρώστους. Η εμφάνιση της συνήθως οφείλεται σε άλλα αίτια (υπερανάπτυξη μικροβίων στον εντερικό σωλήνα, κακή διατροφή, γαστρική ατροφία κλπ.). Τα συμπτώματα από την έλλειψη υδατοδιαλυτών βιταμινών εξαφανίζονται με τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων. Λόγω της μειωμένης έκκρισης των διττανθρακικών στο παγκρεατικό υγρό, μειώνεται το pH του δωδεκαδάκτυλου, με συνέπεια την ανάπτυξη πεπτικών ελκών. Όταν προσβληθεί η ενδοκρινής μοίρα του αδένου από τη φλεγμονή και τη χρόνια ίνωση, αναπτύσσεται σακχαρώδης διαβήτης (κλινικός στα 30-35% και λανθάνων στα 30-33% των περιπτώσεων). Η πρώτη ένδειξη της προσβολής της ενδοκρινούς μοίρας συνήθως είναι η παροδική υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια επώδυνου επεισοδίου, λόγω έξαρσης της νόσου. Κλινικός διαβήτης συνήθως αναπτύσσεται στη δεύτερη 10ετία από την έναρξη της νόσου, γιατί τα νησίδια του Langerhans είναι πιο ανθεκτικά στη φλεγμονή και την ίνωση.

Ο σακχαρώδης διαβήτης της χρόνιας παγκρεατίτιδας έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες, όπως:

- 1) Η ταχύτητα μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος κατά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη είναι φυσιολογική. Το γεγονός αυτό φανερώνει, ότι η λειτουργική μάζα των νησιδίων είναι φυσιολογική. Δεν υπάρχει δηλαδή απόλυτη ινσουλινοπενία αλλά σχετική, λόγω της δυσχερούς εισόδου της εκκρινόμενης ινσουλίνης προς την πυλαία που προκαλείται από τη κακή κυκλοφορία του αίματος στη περιοχή των νησιδίων συνεπεία της ίνωσης. Η ινσουλίνη που τελικά εισέρχεται στη πυλαία δεν επαρκεί για την ομοίωση του οργανισμού.
- 2) Είναι η μόνη μορφή σακχαρώδη διαβήτη στην οποία κυκλοφορούν μειωμένα ποσά γλυκαγόνης, λόγω ανεπαρκούς έκκρισης. Η έλλειψη αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία. Σε περιπτώσεις υπογλυκαιμίας (εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης, ανεπαρκής διαίτα, λήψη οινόπνευματος, ηπατοπάθεια) αυτή παρατείνεται ή είναι μη αναστρέψιμη.
- 3) Ο διαβήτης της χρόνιας παγκρεατίτιδας σπάνια προκαλεί διαβητική κέτωση και αγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, αρτηριοσκλήρυνση). Φαίνεται ότι τα σχετικά χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, λιπιδίων (λόγω της στεατόρροιας) και της γλυκαγόνης ενεργούν προστατευτικά, ενώ το διαβητικό κόμμα είναι σχεδόν πάντοτε υπερωσμωτικού μη κετο-

νικού τύπου.

Κατά την εξέλιξη της χρόνιας παγκρεατίτιδας παρατηρούνται οι εξής μεταβολές στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών:

- a) Μειώνεται η έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου, ενώ αυξάνεται η έκκριση της μοτιλίνης (συμβάλλει στην εμφάνιση διαρροιών), της εκκριματίνης και της χολοκυστοκινίνης.
- b) Η αυξημένη έκκριση της εκκριματίνης και ίσως και του VIP αναστέλλει την έκκριση της γαστρίνης, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της έκκρισης του HCl του στομάχου.
- c) Τέλος, η χολοκυστοκινίνη, τροφική ορμόνη του παγκρέατος, προκαλεί υπερτροφία του οργάνου, ενοχοποιείται δε και για την αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου στο πάγκρεας των πασχόντων από χρόνια παγκρεατίτιδα.

Κλινικά η χρόνια παγκρεατίτιδα εκδηλώνεται με πόνο στο επιγαστριο που επεκτείνεται στην αριστερή οσφυϊκή χώρα (95%) και είναι ανθεκτικός στα απλά παυσίπονα. Επίσης παρουσιάζεται διάρροια, διαταραχές της θρέψης, απώλεια βάρους, ναυτία, εμετοί. Ο ασθενής βρίσκεται συνήθως καθιστός κατά το παροξυσμό με κάμψη του σώματος προς τα εμπρός (ανταλγική θέση). Η διάταση του παγκρεατικού πόρου δεν έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη γένεση του πόνου στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Τελευταία θεωρείται ότι ο πόνος σχετίζεται με τη διαταραχή στη παραγωγή των ενδορφινών του παγκρέατος. Τα μεσοδιαστήματα των επώδυνων επεισοδίων, στα αρχικά στάδια της νόσου, είναι αραιά. Με τη προοδευτική όμως καταστροφή του οργάνου, μικραίνουν συνεχώς και λίγο πριν από το τελικό στάδιο ο πόνος γίνεται συνεχής. Όταν όμως η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος καταστραφεί ολοκληρωτικά, ο πόνος τείνει να εξαφανισθεί, προφανώς λόγω της δραστηκής μείωσης της παραγωγής και της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή του οργάνου. Στα τελικά δηλαδή στάδια η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι σχετικά ανώδυνη.

Στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα εμφανίζονται επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, στεατόρροια, παγκρεατικός ασκίτης, διαβήτης, αιμορραγίες, θρομβώσεις σπληνικής ή πυλαίας φλέβας.

Η διάγνωση τίθεται από:

- το ιστορικό και την κλινική εικόνα του αρρώστου
- το test σεκρετίνης-χολοκυστοκινίνης. Καθετηριάζουμε με γαστροσκόπηση το φύμα του Vater και μετρούμε τα ένζυμα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Στη συνέχεια χορηγούμε σεκρετίνη-χολοκυστοκινίνη και επαναλαμβάνεται η μέτρηση των ενζύμων μετά μια ώρα από την χορήγηση με τον ίδιο τρόπο. Η ευαισθησία της εξέτασης ανέρχεται στο 75-90% και η εξειδίκευση στο 80-90%.
- τη χορήγηση προκαθορισμένου γεύματος και μέτρηση άπεπτων υπολειμμάτων στα κόπρανα
- τη μέτρηση λακτοφερίνης, παγκρεατικής λιπάσης και θρυψίνης στο πλάσμα (σε πειραματικό στάδιο ακόμη)
- το έλεγχο του παγκρέατος με υπέρηχο, CT scan, MRI, ενδοσκοπικό υπέρηχο και α/α κοιλίας όπου μπορεί να φανούν λίθοι κατά μήκος του παγκρέατος (Εικόνα 9)
- τη παλίνδρομο παγκρεατοχολοκυστογραφία (ERCP) και
- την αγγειογραφία της άνω μεσεντερίου και της κοιλιακής αρτηρίας

Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι δεν μείωσαν την αξία της απλής ακτινογραφίας της κοιλίας στη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Στα 30-60% των περιπτώσεων παρατηρείται λιθίαση εντός του παγκρεατικού πόρου.(Εικόνα 9A)

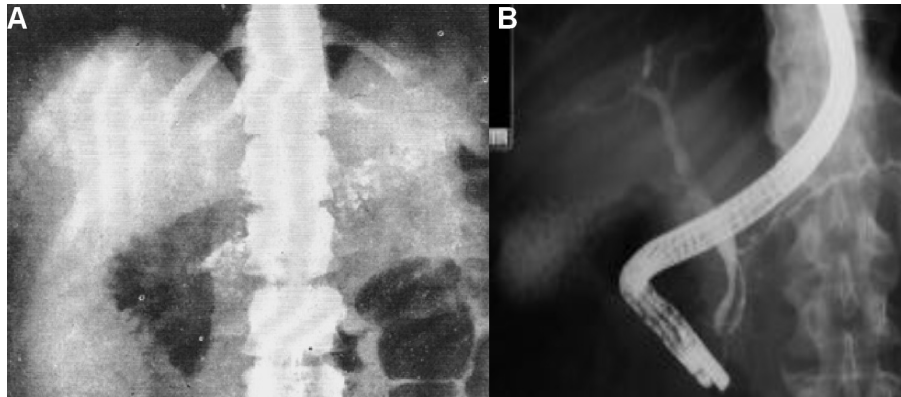
Η υποτονική δωδεκαδακτυλογραφία, αν και έχει παραμερισθεί σαν διαγνωστική μέθοδος, μπορεί να δείξει διεύρυνση της αγκύλης του δωδεκαδάκτυλου ή πίεση του αυλού του εκ των έξω, παραμόρφωση του βολβού ή απώθηση του μείζονος τόξου του στομάχου.

Η ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), στα αρχικά στάδια της χρόνιας παγκρεατίτιδας, είναι φυσιολογική. Αργότερα όμως, με την ανάπτυξη ουλώδους ιστού, αποκαλύπτει ανώμαλη διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου, που διακόπτεται από περιοχές κυστικής διαμόρφωσης και ουλοποίησης του αυλού και την δίκην «κλαδεμένου δένδρου» διαμόρφωση του υπόλοιπου αποχετευτικού τμήματος, καθώς και την παρουσία λίθων. (Εικόνα 9B)

Η διάταση και η κυστική διαμόρφωση του παγκρεατικού πόρου, σε συνδυασμό με την κατά τόπους ουλοποίησή του, δίνουν την ακτινογραφική εικόνα στενώσεων και διευρύνσεων. Άλλοτε πάλι, ο κύριος παγκρεατικός πόρος παρουσιάζεται στενεμένος σε όλο το μήκος του. (Εικόνα 9B)

Η συμβολή της υπερηχοτομογραφίας του παγκρέατος στη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας

είναι σχετική. Μπορεί να δείξει τη διάταση του παγκρεατικού πόρου, την ύπαρξη λίθων ή την παρουσία ψευδοκύστεων.



Εικόνα 9: Α: Α/α απλή κοιλιάς. Φαίνονται οι λίθοι κατά μήκος του παγκρέατος **Β:** ERCP παγκρεατικός πόρος με πολλαπλές στενώσεις και διευρύνσεις

Οι ίδιες πληροφορίες αντλούνται και από την αξονική τομογραφία. Οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι δεν μπορούν να αποκλείσουν τη παρουσία νεοπλασματος, η διάκριση του οποίου γίνεται με την κυτταρολογική ανάλυση του δείγματος που λαμβάνεται με διαδερμική παρακέντηση του παγκρέατος (ακρίβεια της μεθόδου 90%) και με την MRI.

Η εκλεκτική αρτηριογραφία της κοιλιακής αρτηρίας εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που σχεδιάζεται μεγάλη χειρουργική επέμβαση στο όργανο, για το καθορισμό της πορείας των αγγείων και τη βατότητα της σπληνικής φλέβας ή της πυλαίας.

Οι επιπλοκές της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι: οι ψευδοκύστες, τα αποστήματα του παγκρέατος, η θρόμβωση της σπληνικής, ή της πυλαίας φλέβας, η πλευριτική συλλογή, ο ασκίτης, η απόφραξη του 12/δακτύλου (1-2%) και εξωπαγκρεατικές επιπλοκές (νέκρωση του λίπους, αρθραλγία, πεπτικό έλκος, περιφερική νευροπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια).

Η θεραπεία είναι συντηρητική και αποσκοπεί κύρια στην αντιμετώπιση του πόνου και της δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Σε περίπτωση αποτυχίας προχωρούμε σε χειρουργική θεραπεία που σκοπό έχει την αντιμετώπιση συνήθως του πόνου και όχι τη θεραπεία της πάθησης.

Η συντηρητική θεραπεία αποτελείται:

1. *Αντιμετώπιση του πόνου.* Χορηγούμε ισχυρά παυσίπονα όπως στην οξεία παγκρεατίτιδα. Συνιστούμε στον άρρωστο να τρώει πολλά και μικρά γεύματα χωρίς πολλά λίπη. Διακοπή του αλκοόλ.
2. *Αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.* Δίαιτα με πολλά μικρά και συχνά γεύματα, χωρίς λίπος. Χορηγούμε σε κάθε γεύμα καθορισμένη ποσότητα πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων, και χορηγείται συγχρόνως μία κάψουλα Creon (περιέχει 8000 UI λιπάσης, 9000 UI αμυλάσης και 2100 UI πρωτεολυτικών ενζύμων), που βοηθά στην υποκατάσταση των ελλειπόντων παγκρεατικών ενζύμων.
3. *Αντιμετώπιση επιπλοκών,* όπως παραπάνω αναφέραμε.

Η χειρουργική θεραπεία γίνεται σε αποτυχία της συντηρητικής και σκοπό έχει την ανακούφιση του ασθενούς από το πόνο στο 90% των επεμβάσεων στη χρόνια παγκρεατίτιδα.

Η διακοπή της λήψης οινοπνεύματος και η διόρθωση των χειρουργικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την πάθηση αποτελούν απαραίτητους χειρισμούς για την επιβράδυνση της εξέλιξης της. Ο έλεγχος του πόνου επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αναλγητικών (μεπεριδίνη ή πεθιδίνης). Επίσης χορηγούμε αντιόξινα, αναστολείς των H₂ ισταμινικών υποδοχέων (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), σε συνδυασμό με παγκρεατικά ένζυμα. Τα τελευταία αναπληρώνουν την ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του αδένου. Εάν ο πόνος επιμένει, προτείνονται οι εξής λύσεις:

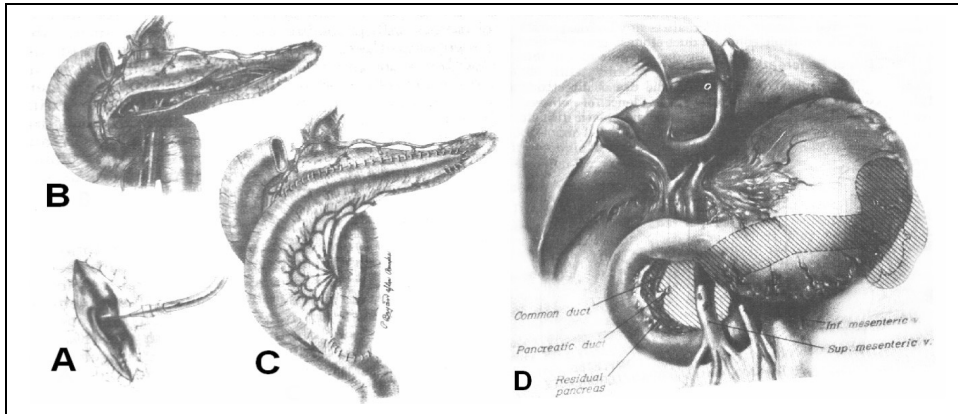
- a) Αποκλεισμός του κοιλιακού νευρικού πλέγματος (διήθηση της περιοχής με αλκοόλη). Είναι αποτελεσματικός στο 15-20% των περιπτώσεων και διαρκεί μερικούς μήνες.
- b) Η έγχυση με τη βοήθεια του ενδοσκοπίου, σκληρυντικών ουσιών στον παγκρεατικό πόρο (προλαμίνης, latex, κυανοακρυλικών), ή σφιγκτηροτομή, ή η τοποθέτηση ειδικών καθε-

τήρων στον παγκρεατικό πόρο. Τα αποτελέσματα των μεθόδων είναι πενιχρά.

- c) Η χειρουργική επέμβαση στη χρόνια παγκρεατίτιδα κυρίως γίνεται για την ανακούφιση των αρρώστων από τον πόνο.

Οι προτεινόμενες εγχειρήσεις χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- 1) Σ' αυτές που σκοπεύουν στη παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου. Είναι τεχνικά πιο εύκολες, συνοδεύονται από μικρή θνητότητα (<5%) και εξασφαλίζουν την ενδοκρινική και εξωκρινή λειτουργία του παγκρέατος αν και σε ποσοστό 35% αναπτύσσεται τελικά παγκρεατική ανεπάρκεια. Ελέγχουν τον πόνο στο 70-80%. Αυτές είναι η πλάγια παγκρεατονησιδική αναστόμωση (εγχείρηση Puestow) και η ουραία παγκρεατονησιδική αναστόμωση. (εικόνα 10) Για να εφαρμοστούν θα πρέπει το εύρος του παγκρεατικού πόρου να είναι τουλάχιστο 7mm και
- 2) Σε εκείνες που μειώνουν τη μάζα του αδένα. Είναι τεχνικά πιο δύσκολες και συνοδεύονται από μεγαλύτερη θνητότητα. Μειώνουν σημαντικά την έξω και ενδοκρινική λειτουργία του αδένα και ελέγχουν το πόνο σε ποσοστό 70-95%. Εφαρμόζονται σε περιπτώσεις στις οποίες το εύρος του παγκρεατικού πόρου είναι μικρό ή υπάρχει έντονη ίνωση του παγκρέατος, καθώς και επί αποτυχίας των προηγούμενων επεμβάσεων. Σ' αυτές περιλαμβάνονται: η περιφερική υφολική παγκρεατεκτομή (παγκρεατεκτομή 95% κατά Child), η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή κατά Whipple και η ολική παγκρεατεκτομή. (εικόνα 10)



Εικόνα 10: A, B, Γ: Εγχείρηση κατά Puestow και Δ: υφολική παγκρεατεκτομή κατά Child

Η πρόγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι αβέβαιη. Εξαρτάται από την ανάπτυξη επιπλοκών, την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και τη διακοπή της χρήσης οινοπνευματωδών. Το 50% των αρρώστων με χρόνια παγκρεατίτιδα αλκοολικής αιτιολογίας επιζούν 20-24 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου, ενώ όταν η παγκρεατίτιδα οφείλεται σε άλλα αίτια το χρονικό αυτό διάστημα αυξάνεται στα 25-30 χρόνια.

Βιβλιογραφία

1. Sarles, H. Pancreatitis symposium. Basel, SK, Marseille 1963.
2. Sarles, H. Revised classification of pancreatitis-Marseilles. *Dig Dis Sci* 1985; 30:573.
3. Buechler, M, Hauke, A, Malfertheiner, P. Follow-up after acute pancreatitis- Morphology and function. In: *Acute Pancreatitis- research and clinical management*, Beger, HG, Buechler, M (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1987. p.367.
4. Scuro, AL, Angelini, G, Cavallini, G. Late out come of acute pancreatitis. In: *Pancreatitis: Concepts and classifications. Proceedings of the Second International Symposium on Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984*, Gyr, K, Singer, MV, Sarles, H, (Eds), Excerpta Medica 1984. p.403.
5. Tsiotos, GG, Luque-de Leon, E, Sarr, MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998; 85:1650.
6. Connor, S, Alexakis, N, Raraty, MGT, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 2005; 137:499.
7. Hochman, D, Louie, B, Bailey, R. Determination of patient quality of life following severe acute pancreatitis. *Can J Surg* 2006; 49:101.
8. [Santhi Swaroop Vege, MD and Suresh T Chari, MD: Etiology of acute pancreatitis. http://www.utoday.com/online/UpToDay/October2008](http://www.utoday.com/online/UpToDay/October2008)
9. [Forsmark, CE, Baillie, J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132:2022.](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5052(07)02222-2)
10. Riela, A, Zinsmeister, AR, Melton, LJ, DiMagno, EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1991; 100:A296.
11. Moreau, JA, Zinsmeister, AR, Melton, LJ, DiMagno, EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466.
12. [Forsmark, CE, Baillie, J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology2007; 132:2022.](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5052(07)02222-2)
13. Riela, A, Zinsmeister, AR, Melton, LJ, DiMagno, EP. Etiology, incidence, and survival of acute p ancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1991; 100:A296.
14. Opie, EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:182.
15. Lerch, MM, Saluja, A, Runzi, M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853.
16. Diehl, AK, Holleman Jr, DR, Chapman, JB, et al. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1674.
17. Venneman, NG, Renooij, W, Rehfeld, JF, Vanberge-Henegouwen, GP. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005; 41:738.
18. Ros, E, Navarro, S, Bru, C, et al. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101:1701.
19. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 88, 118-125, 1980
20. Khuroo, MS, Zargar, SA, Mahajan, R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet* 1990; 335:1503.
21. Uomo, G, Manes, G, Ragozzino, A, et al. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: An underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1186.
22. Kohler, H, Lankisch, PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987; 2:117.
23. Yang, AL, Vadhavkar, S, Singh, G, Omary, MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168:649.

24. Hanck, C, Singer, MV. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:625.
25. Brandwein, SL, Sigman, KM. Milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci* 1994; 308:173.
26. Mithofer, K, Fernandez-del Castillo, C, Frick, TW. Acute hypocalcaemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109:23.
27. Ward, JB, Petersen, OH, Jenkins, SA, Sutton, R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:1016.
28. Toskes, PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:783.
29. Fortson, MR, Freedman, SN, Webster, PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134.
30. Krauss, RM, Levy, AG. Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1977; 62:144.
31. Salen, S, Kessler, JI, Janowitz, HD. The development of pancreatic secretory insufficiency in a patient with recurrent pancreatitis and type V hyperlipoproteinemia. *Mt Sinai J Med* 1970; 37:103.
32. Watts, RA, Isenberg, DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19:158.
33. Moolenaar, W, Lamers, CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1819.
34. Orvar, K, Johlin, FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Arch Intern Med* 1994; 154:1755.
35. Fernandez-del Castillo, C, Harringer, W, Warshaw, AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325:382.
36. Warshaw, AL, O Hara, PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197.
37. Reilly, PM, Toung, TJ, Miyachi, M, et al. Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 1997; 113:938.
38. Wilson, RH, Moorehead, RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg* 1991; 78:1196.
39. Aliperti, G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6:379.
40. Parenti, DM, Steinberg, W, King, P. Infectious causes of pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:356.
41. Ellis, I, Lerch, MM, Whitcomb, DC, Consensus Committees. Genetic Testing for Hereditary Pancreatitis: Guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1:405.
42. Fink, EN, Kant, JA, Whitcomb, DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36:325.
43. Runzi, M, Layer, P. Drug-associated pancreatitis: Facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13:100.
44. Wilmink, T, Frick, TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14:406.
45. McArthur, KE. Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:23.
46. Lankisch, PG, Droege, M, Gottesleben, F. Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 1995; 37:565.
47. Werth, B, Kuhn, M, Hartmann, K, Reinhart, WH. [Drug-induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center (SANZ) 1981-1993]. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:731.
48. Trapnell JE. Pathophysiology of acute pancreatitis. *World J Surg* 5, 319-327, 1981
49. [Granger J](#), [Remick D](#).: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*. 24 Suppl 1:45-51, Dec; 2005.
50. [Sugiyama M](#), [Hatano N](#), [Watanabe T](#), [Atomi Y](#).: Acute necrotizing pancreatitis reduces op-

- sonin receptor expression on peritoneal exudative neutrophils in mice. *Hepatology*. 52(65):1591-5, Sep-Oct; 2005.
51. [Santhi Swaroop Vege, MD and Suresh T Chari, MD](http://www.utoday.com/online): Pathogenesis of acute pancreatitis. <http://www.utoday.com/online> UpToDay October 2008
 52. Starkey PM, Barrett AJ. a2-Macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In: *Proteinases in Mammalian Cells and Tissues*. Barrett (ed) pp 663-693, Elsevier/North Holland Biomedical Press 1977.
 53. Rattner, DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl) 219:6.
 54. Moreau, JA, Zinsmeister, AR, Melton, LJ, DiMugno, EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466.
 55. Bess, MA, Edis, AJ, van Heerden, JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or causal association? *JAMA* 1980; 243:246.
 56. Steer, ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58 Suppl 1:46.
 57. Halangk, W, Lerch, MM, Brandt-Nedelev, B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000; 106:773.
 58. Grady, T, Saluja, A, Kaiser, A, Steer, M. Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis precedes glutathione depletion. *Am J Physiol* 1996; 271:G20.
 59. Saluja, AK, Donovan, EA, Yamanaka, K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113:304.
 60. Markogiannakis H., Manouras A., Lagoudianakis E., Giannopoulos P., Papadima A., Katergiannakis V.: Arterial blood-gas changes and complement activation in acute pancreatitis. 6th Congress of the European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA). Heidelberg, Germany, 25-28 May 2005, (POSTER).
 61. Toyama, MT, Lewis, MP, Kusske, AM, et al. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219:20.
 62. Rinderknecht, H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3:105.
 63. Kingsnorth, A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1.
 64. Sweiry, JH, Mann, GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl 219):10.
 65. Bhatia, M, Saluja, AK, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol. Gastroenterol and liver physiol.* 2001; 280:974.
 66. Katergiannakis V.: Acute pancreatitis and complement activation. 31e Congress de la Societe Internationale de Chirurgie. Paris, 5-8 September 1985.
 67. Filippakis M., Pierrakakis S., Karkanas G., Xepapadakis G., Koutsikou A., Katergiannakis V.: Complement activation as a prognostic indicator in acute pancreatitis. World Congress of Surgery, Toronto Sept. 10-16, 1989.
 68. Π Γιαννόπουλος, Χ Μαρκογιαννάκης, Ε Λαγουδιανάκης, Π Αντωνάκης, Α Παπαδήμα, Α Μανουράς, Β.Κατεργιαννάκης.: Μεταβολές των αερίων αίματος στην οξεία παγκρεατίτιδα.. 4ο Πανελλήνιο συνέδριο Παγκρεατολογίας, Αθήνα Δεκέμβριος 2004.
 69. Markogiannakis H., Lagoudianakis E., Papadima A., Pararas N., Manouras A., Katergiannakis V. : Early administration of fresh frozen plasma in acute pancreatitis. 6th Congress of the European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA). Heidelberg, Germany, 25-28 May 2005, (POSTER).
 70. Β. Κατεργιαννάκης: Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην οξεία παγκρεατίτιδα. Τιμητικός τόμος του ομότιμου Καθηγητού της Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Γεωργίου Ανδρουλάκη. ΑΘΗΝΑ 2009.
 71. Chan, YC, Leung, PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic

- research. *Pancreas* 2007; 34:1.
72. Agarwal, N, Pitchumoni, CS. Acute pancreatitis: A multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993; 1:115.
 73. Tenner, S, Sica, G, Hughes, M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.
 74. Sakai, Y, Masamune, A, Satoh, A, et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124:725.
 75. Schmid, SW, Uhl, W, Friess, H, et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:311.
 76. Andersson, R, Wang, XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28:141.
 77. Kazantsev, GB, Hecht, DW, Rao, R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167:201.
 78. Windsor, JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000; 355:1924.
 79. Robert, JH, Frossard, JL, Mermillod, B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002; 26:612.
 80. Fagenholz, PJ, Castillo, CF, Harris, NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17:491.
 81. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586.
 82. Banks, PA, Freeman, ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
 83. Larvin, M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger, HG, Warshaw, AL, Buchler, MW, et al (Eds), Blackwell Science, Oxford 1998. p. 489.
 84. Frey, CF, Zhou, H, Harvey, DJ, White, RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006; 33:336.
 85. Papachristou, GI, Papachristou, DJ, Morinville, VD, et al. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2605.
 86. Lankisch, PG, Assmus, C, Pflichthofer, D, et al. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis?. *Int J Pancreatol* 1999; 26:55.
 87. Isenmann, R, Rau, B, Beger, HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22:274.
 88. Buter, A, Imrie, CW, Carter, CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:298.
 89. Johnson, CD, Abu-Hilal, M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1340.
 90. Brown, A, Orav, J, Banks, PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:367.
 91. Lankisch, PG, Mahlke, R, Blum, T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2081.
 92. Baillargeon, JD, Orav, J, Ramagopal, V, et al. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2130.
 93. Remes-Troche, JM, Duarte-Rojo, A, Morales, G, Robles-Diaz, G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7018.
 94. Buchler, M, Malfertheiner, P, Schoetensack, C, et al. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986; 1:227.

95. Wilson, C, Heads, A, Shenkin, A, et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:177.
96. Leese, T, Shaw, D, Holliday, M. Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227.
97. Forsmark, CE, Baillie, J. AGA institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022.
98. Papachristou, GI, Whitcomb, DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33:871.
99. Blum, T, Maisonneuve, P, Lowenfels, AB, Lankisch, PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 2001; 1:237.
100. Kylanpaa-Back, ML, Takala, A, Kempainen, E, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:222.
101. Talamini, G, Uomo, G, Pezzilli, R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177:7.
102. Ranson, JH, Rifkind, KM, Roses, DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69.
103. de Bernardinis, M, Violi, V, Rancoroni, L, et al. Discriminant power and information content of ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272.
104. Johnson, CD, Toh, SK, Campbell, MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4:1.
105. Dominguez-Munoz, JE, Carballo, F, Garcia, MJ, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993; 8:682.
106. Williams, M, Simms, HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27:901.
107. Bone, RC, Balk, RA, Cerra, FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644.
108. Santhi Swaroop Vege, MD and Suresh T Chari, MD: Predicting the severity of acute pancreatitis. *UpToDate* October 2008. <http://www.utoday.com/online>
109. Wu, BU, Johannes, RS, Sun, X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut* 2008; [Epub ahead of print].
110. Johnson, CD, Abu-Hilal, M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1340.
111. Tenner, S, Sica, G, Hughes, M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.
112. Simchuk, EJ, Traverso, LW, Nukui, Y, Kozarek, RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179:352.
113. Merkle, EM, Gorich, J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur. Radiol.* 2002; 12:1979.
114. Lecesne, R, Taourel, P, Bout, M, et al. Acute pancreatitis: inter observer agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology* 1999; 211:727.
115. Hirota, M, Kimura, Y, Ishiko, T, et al. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25:63.
116. Gloor, B, Muller, CA, Worni, M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:975.
117. Mutinga, M, Rosenbluth, A, Tenner, SM, et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis?. *Int J Pancreatol* 2000; 28:91.