



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

*Algoritm de diagnostic și tratament în pancreatitele  
acute de etiologie biliară*

*Conducător științific*

*Prof. Dr. Ion Georgescu*

*Student doctorand*

*Dr. Busuioc Iulian*

**Craiova**

**2014**

## CUPRINS

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducere .....                                   | 3  |
| 2. Pancreatita acută .....                             | 4  |
| 2.1. Etiopatogenie .....                               | 4  |
| 2.1.1. Etiologie .....                                 | 4  |
| 2.1.2. Patogenie .....                                 | 4  |
| 2.2. Morfopatologie.....                               | 4  |
| 2.3. Diagnosticul pancreatitelor acute.....            | 4  |
| 3. Tratamentul pancreatitei acute.....                 | 5  |
| 4. Material și metodă.....                             | 5  |
| 5. Date demografice .....                              | 6  |
| 6. Diagnosticul pancreatitei acute.....                | 7  |
| 6.1. Diagnosticul pozitiv de pancreatită acută.....    | 7  |
| 6.2. Diagnosticul etiologic de pancreatită acută.....  | 7  |
| 6.3. Diagnosticul de gravitate.....                    | 7  |
| 7. Diagnosticul complicațiilor locale ale P.A.B. ....  | 8  |
| 7.1. Infecția pancreatică.....                         | 8  |
| 7.2. Pseudochistul de pancreas.....                    | 8  |
| 8. Tratamentul pancreatitelor acute biliare.....       | 9  |
| 8.1. Tratamentul medical conservator.....              | 9  |
| 8.2. Tratamentul chirurgical.....                      | 9  |
| 8.3. Tratamentul complicațiilor locale ale P.A.B. .... | 10 |
| 8.3.1. Tratamentul necrozei infectate.....             | 10 |
| 8.3.2. Tratamentul pseudochistului de pancreas.....    | 10 |
| 9. Rezultate.....                                      | 11 |
| 10. Discuții.....                                      | 12 |
| 11. Concluzii.....                                     | 17 |
| 12. Bibliografie.....                                  | 18 |

## **CUVINTE CHEIE**

**-pancreatită acută biliară, colecistectomie ,amilaze , index de severitate, necrosectomie, pseudochist.**

## **1. INTRODUCERE**

La peste 100 de ani de la prima ipoteză patogenică emisă de OPIE (1901), pancreatita acută rămâne o boală asupra căruia planează încă controverse și incertitudini generate de evoluția gravă și imprevizibilă.

Achizițiile moderne de terapie intensivă, diagnostic și tratament miniminvasiv, corelate cu experiența acumulată de-a lungul mai multor decenii de observație a bolii au stat la baza modificărilor conceptuale majore adoptate de numeroase conferințe de consens ( Marsilia 1963 și 1984, Cambridge 1983, Atlanta 1992 ). Astfel au fost elaborate ghiduri internaționale de diagnostic și tratament (UK Guidelines1998 și IAPGuidelines 2002) care au definit principalele forme anatomo-clinice ale bolii și au statuat un algoritm diagnostic și terapeutic .

Pancreatitele acute biliare, complicație evolutivă a litiazei biliare, reprezintă principala formă etiologică de pancreatită acută și singura formă de pancreatită acută ce beneficiază de tratament patogenic..

Riscul de a dezvolta o pancreatită acută biliară este mai mare la bărbații cu litiază biliară, însă datorită frecvenței mai mari a litiazei biliare la femei, per ansamblu, incidența pancreatitei acute biliare este mai mare la femei.

Principala modificare conceptuală în cadrul este de ordin terapeutic și constă în adoptarea unei terapii conservatoare agresive, în faza precoce (primele 10-12 zile de boală) și intervențiile chirurgicale parcimonioase, bine codificate, în faza secundară.

De-a lungul mai multor decenii de activitate, colectivul Clinicii I Chirurgie Craiova a avut printre preocupările prioritare studiul pancreatitelor acute, acumulând o experiență ce a permis obținerea unor rezultate notabile în tratamentul pancreatitelor acute severe, experiență valorificată într-o serie de lucrări științifice publicate în reviste de specialitate naționale și internaționale.

Acesta a fost motivul pentru care am căutat să valorific experiența Clinicii I

Chirurgie Craiova într-o cercetare științifică, care să reprezinte o evaluare cât mai obiectivă a posibilităților de ameliorare a algoritmului de diagnostic și tratament în pancreatitele acute biliare.

## **2. PANCREATITA ACUTĂ**

### **2.1. ETIOPATOGENIE**

Incidența pancreatitei acute variază în limite largi, în funcție de etiologie, vârstă, sex, obiceiuri alimentare (neexistând un determinism sezonier), fiind evaluată în medie între 5-80/100.000 locuitori. În România incidența este de 20/100.000 locuitori[1.]

#### **2.1.1. ETIOLOGIE**

Pancreatita acută este o afecțiune cu etiologie plurifactorială în care sunt incriminate o serie de circumstanțe etiopatogenice, dintre care afecțiunile biliare și alcoolul sunt cele mai frecvente. Afecțiunile biliare reprezintă principala cauză a pancreatitelor acute, litiiza biliară fiind responsabilă de 30-60 % din pancreatitele acute [2], asocierea cauză efect fiind validată de anularea riscului de recidivă a bolii după colecistectomie și eliminarea litiizei căilor biliare extrahepatice [2,3]. Acest risc scade, de asemenea după sfincterectomie endoscopică sau după tratament cu preparate pe bază de acid ursodeoxicolic [3].

#### **2.1.2. PATOGENIE**

Patogenia P.A. este incomplet cunoscută și controversată. Până în prezent au fost emise cinci teorii patogenice (canalară Opie, vasculară, infecțioasă, alergică, nervoasă) însă niciuna dintre ele luate separate, nu oferă explicații satisfăcătoare asupra tuturor mecanismelor patogenice și modificărilor fiziopatologice ale pancreatitei acute. La ora actuală s-au propus două teorii pentru interpretarea proteolizei intracelulare premature: teoria autoactivării tripsinogenului și teoria colocalizării: prin care tripsinogenul este transformat în tripsina activă de către hidrolazele lizozomale. Patogenia pancreatitei acute biliare este legată de migrarea unui calcul biliar prin papila duodenală, mecanismele prin care pasajul calculilor induce pancreatita acută fiind: fiind refluxul sucului duodenal în ductul pancreatic datorită unor disfuncții tranzitorii ale sfincterului Oddi, secundar migrării calculilor și/sau hiperpresiunii ductale secundară obstrucției bruște a ductului pancreatic, ceea ce duce la rupturi acinare și activarea enzimelor proteolitice în interstițiul pancreatic, [4] la care se adaugă infecția bilei [5]

## **2.2. MORFOPATOLOGIE**

Datele actuale sugerează că gravitatea P.A. și suportul morfopatologic al ei sunt definite din primele ore. Clasificarea morfopatologică împarte pancreatitele în 2 mari categorii:

- pancreatite acute fără necroza, substratul formelor ușoare (P.A. edematoasă);
- pancreatite acute necrotico-hemoragice, substratul formelor severe; [2, 6].

Cele două forme au același mecanism patogenetic, însă nu reprezintă stadii evolutive ale aceleiași boli, fiind complet diferite [91].

### **2.3. DIAGNOSTICUL PANCREATITELOR ACUTE**

Diagnosticul pancreatitelor acute biliare include 3 etape: diagnosticul pozitiv de pancreatită acută, diagnosticul etiologic și diagnosticul de gravitate.

### **3. TRATAMENTUL**

Atitudine terapeutică este diferită funcție de gravitatea pancreatitei și răspunsul la tratamentul medical conservator

### **4. MATERIAL SI METODĂ**

În lumina datelor din literatură și a experienței Clinicii I Chirurgie Craiova, am efectuat un studiu complex asupra pancreatitelor acute biliare, urmărind următoarele obiective:

- identificarea factorilor etiopatogenici de risc
- studiul particularităților clinice și dificultăților de diagnostic ale pancreatitelor acute biliare
- stabilirea unor criterii obiective de gravitate, care să permită încadrarea cazurilor în categoria pancreatitelor acute biliare
- evaluarea sindromului biologic ca factor de apreciere a gravității pancreatitelor acute biliare
- evaluarea contribuției principalelor investigații imagistică în stabilirea diagnosticului pozitiv, aprecierea gravității, urmărirea evoluției în dinamică în vederea diagnosticului precoce al complicațiilor evolutive, în special a celor cu risc vital
- stabilirea unor indicații terapeutice bine standardizate ca moment, tehnică, durată, etc. pentru fiecare dintre cele două mijloace terapeutice fundamentale: terapia conservatoare și chirurgia
- stabilirea unui protocol de urmărire a evoluției în dinamică în timpul spitalizării și după externarea bolnavului

□ Îmbunătățirea prognosticului și reducerea morbidității și mortalității generale și postoperatorii

Pentru realizarea obiectivelor de mai sus am efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv asupra unui număr de 123 cazuri de pancreatite acute biliare, selecționate din 400 ) pancreatite acute internate și tratate în Clinica I Chirurgie Craiova într-un interval de 10 ani (2002-2011).

Au fost apreciate ca pancreatite acute biliare și incluse în studiu cazurile care au întrunit cel puțin 3 din următoarele criterii:

- criterii clinice: sex feminin, vârstă peste 50 ani, trecut biliar cu suferință clinică tipică, confirmată sau nu imagistic
- sindrom biologic: ALAT de 3 ori mai mare decât normalul, valori crescute ale bilirubinemiei și/sau fosfatazei alcaline
- confirmare imagistică

## 5. DATE DEMOGRAFICE

În ceea ce privește pancreatitele acute biliare, **incidența** acestora variază în funcție de autor și zona geografică: 4.8-24/100000 locuitori în țările vest-europene, 17/100000 locuitori (220000 cazuri noi/an) în SUA și 5-80/10000 locuitori în Japonia. În studiul nostru, pancreatitele acute biliare au reprezentat 30.75% din totalul pancreatitelor acute, ocupând locul al doilea după pancreatitele acute etanolicе (36.75%)

**Distribuția pe ani** a cazurilor de pancreatită acută biliară Graficele Nr. 3 și 4) ne-au arătat următoarele:

- medie de 12.3 cazuri noi/an, cu tendință de creștere și un vârf al incidenței de 27 cazuri/an, înregistrat în anul 2010, pe fondul unei creșteri generale a incidenței pancreatitelor acute.
- Raportul dintre PAB și celelalte forme etiologice de pancreatită acută a variat între 18.26% în anul 2008 și 55.12% în anul 2002, cu o medie de 30.75%

**VÂRSTA.** Boala nu are limite de vârstă, dar, în conformitate cu datele din literatură, incidența maximă este întâlnită în decadele V și VI, lucru de altfel confirmat și de studiul nostru, care arată vârsta medie de debut a pancreatitei acute de 52,77 ani

Studiul distribuției pe sexe a pancreatitelor acute în funcție de etiologie confirmă pe de o parte predominanța netă a pancreatitelor acute etanolicе la sexului masculin, dar relevă în același timp un fapt interesant, consemnat de altfel și de datele din literatură și anume că, deși incidența litiazei biliare este mai mare în rândul populației feminine, frecvența pancreatitei acute de cauză biliară este mai mare la bărbați (68 bărbați vs 55 femei, sex ratio=1.23/1)

**MEDIUL DE PROVENIENȚĂ.** Dacă per ansamblu nu am remarcat diferențe notabile în ceea ce privește distribuția pancreatitelor acute în funcție de mediul de proveniență, în

cea ce privește pancreatitele acute biliare incidența bolnavilor proveniți din mediul rural a fost evidentă: 87 vs 46 în favoarea mediului rural, fără a găsi o explicație care să ne satisfacă a acestei constatări.

Nici studiul nostru, nici literatura nu au pus în evidență existența unui determinism sezonier al bolii, deși în unele regiuni geografice acesta poate fi corelată cu anumite obiceiuri alimentare tradiționale.

## **6. DIAGNOSTICUL PANCREATITEI ACUTE**

Diagnosticul a inclus 3 etape: diagnosticul pozitiv de pancreatită acută, diagnosticul etiologic de pancreatită acută biliară și diagnosticul de gravitate.

### **6.1. Diagnosticul pozitiv de pancreatita acută**

A fost stabilit pe baza elementelor clinice și biologice statuate la Conferința de consens de la Atlanta 1992, actualizate în 2011: debut brusc cu dureri abdominale iradiate dorsal sau în bară (113 = 91.86%) cazuri și creșterea amilazelor serice la peste 3 ori valoarea normală (111 cazuri=90.24%). Când aceste elemente nu au fost suficient de concludente s-a recurs la tomografia computerizată dinamică cu contrast i.v. (62 cazuri=50.01%) sau ecografie endoscopică (46 cazuri=37.39%).

### **6.2. Diagnosticul etiologic de pancreatita acută biliară**

A fost stabilit prin coroborarea criteriilor clinice (sexul feminin, vârsta peste 50 ani, suferință biliară cu sau fără confirmarea litiazei în antecedente, prezența icterului și/sau a semnelor clinice de angiocolită), de laborator (creșterea bilirubinemiei cu predominanța celei directe, creșterea fosfatazelor alcaline, valori de trei ori mai mari decât normalul a enzimelor hepatice, în special GOT), precum și identificarea imagistică (ecografie abdominală simplă, ecoendoscopie, tomografie computerizată dinamică cu contrastant) a unor elemente care să ateste etiologia biliară: litiaza veziculară, sludge biliar, litiaza coledociană, dilatația căilor biliare extrahepatice. De asemenea au fost eliminate alte cauze cunoscute de pancreatită acută, îndeosebi cea etanolică sau metabolică.

### **6.3. Diagnosticul de gravitate**

a fost evaluat luând în considerare următoarele criterii de gravitate: scorurile bio-clinice (Ranson > 3 la internare sau după 48 ore - 58 cazuri=.15% și/sau APACHE II > 8 - 61 cazuri=49.6%), criterii CT Scor Balthazar ≥ C (C – 9 cazuri=7.31%, D – 25 cazuri=20.32% și E – 28 cazuri=22.76%) și prezența insuficiențelor de organe și sisteme (28 cazuri=45.16%). Procedând astfel, 62 (50.40%) dintre pancreatitele acute de etiologie biliară luate în studiu au fost clasificate ca pancreatite acute severe.

## **7. Diagnosticul complicațiilor locale ale pancreatitelor acute biliare**

Pancreatitele acute biliare severe, pot dezvolta complicații generale și locale, dintre care infecția focarelor de necroză și pseudochistul pancreatic sunt cele mai frecvente și redutabile complicații locale, care pot influența decisiv evoluția și prognosticul bolii

### **7.1. INFECȚIA PANCREATICĂ**

Infecția pancreatică, definită ca prezența de microorganisme (bacterii sau fungi) în multiplicare la nivelul pancreasului și țesuturilor peripancreatice a fost întâlnită în 17 (27.41%) pancreatitele acute biliare severe: necroză infectată 15 cazuri, pseudochist infectat 1 caz și abces pancreatic 1 caz.

Examenul bacteriologic al puroiului recoltat prin puncție aspirativă sau intraoperator a fost efectuat la toate cazurile infectate operate și ne-a relevat faptul că în 58.62% (10) din cazuri infecția a fost monomicrobiană, în 52,28% (9) din cazuri infecția a fost dată de germeni gram-negativi. Germenii implicați în ordinea frecvenței au fost Esherichia Coli, enterococul Stafilococul aureu, Klebsiella, Pseudomonas și Proteus.

### **7.2. PSEUDOCHESTUL DE PANCREAS**

Pseudochistul de pancreas reprezintă principala complicație tardivă (3-6 săptămâni) a pancreatitelor acute severe, incidența complicației (10-15% în literatură) crescând proporțional cu gravitatea pancreatitei

Pseudochistul de pancreas a fost întâlnit în 14 cazuri de pancreatite acute biliare, reprezentând 30.43% din totalitatea pseudochisturilor de pancreas întâlnite în intervalul de studiu analizat. Comparând incidența pseudochisturilor în general față de cea a pseudochisturilor din pancreatitele acute biliare am constatat că aceasta este semnificativ mai mică atât per ansamblu (16.19% PA ansamblu vs 11.38% PAB) cât și în ceea ce privește raportul dintre pseudochisturile întâlnite în pancreatitele acute severe incluzând toate formele etiologice și pancreatitele acute severe de cauză biliară (24.21% vs 22.58%)

Complicația a fost întâlnită la toate vârstele, cu incidență maximă în grupele de vârstă 51-60 și 61-70 ani, și la sexul feminin (5 bărbați/9 femei – sex ratio=1/1.8)

Deși literatura menționează faptul că pseudochistul de pancreas poate să apară și în evoluția formelor ușoare și/sau medii de pancreatita acută, în studiul personal, toate pseudochisturile au apărut în evoluția formelor severe de pancreatită acută biliară (cu icter și angiocolită 5 cazuri și fără icter și angiocolită 9 cazuri).

## **8..TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE BILIARE**



instituit imediat după stabilirea diagnosticului a fost unul complex, medical și/sau chirurgical, după un algoritm adaptat formei clinice și răspunsului terapeutic.

### **8.1. Tratatamentul medical conservator agresiv**

A fost aplicat în toate cazurile a fost tratamentul de elecție al fazei precoce, efectuat sub monitorizare permanentă a funcțiilor vitale și reevaluări repetate și a constat din:

terapie volemică agresivă; aspirație digestivă superioară și reluarea progresivă a alimentației orale pe măsura reapariției toleranței digestive ; nutriție parenterală dacă intoleranța digestivă persistă peste 4-7 zile, oxigenoterapie funcție de saturația O<sub>2</sub>, antiacide (antagoniști de receptori H<sub>2</sub>, inhibitori pompa H<sup>+</sup>), antisecretorii pancreatice - octreotid, antialgice, antibioterapie la pacienții cu angiocolită (sepsis biliar), sau profilactic în cazul în care există necroză pancreatică sau colecții peripancreatice documentate CT

### **8.2. Tratatamentul chirurgical**

85(69.1%) cazuri au fost operate (Tabelul Nr. 3), momentul operator și tipul operațiilor practicate fiind în funcție de forma de gravitate a pancreatitei, de evoluția și răspunsul la tratamentul medical conservator:

În pancreatitele acute biliare severe cu icter și angiocolită (19 cazuri), intervenția chirurgicală, efectuată în primele 5 zile de la debut (în medie 3) a avut ca principal obiectiv decompresiunea căii biliare. realizată prin colecistectomie deschisă+coledocolitotomie+drenaj Kehr (11 cazuri) sau coledocoduodenoanastomoză (1 caz). În 4 cazuri cu coledoc nedilatată sau imposibil de abordat datorită procesului inflamator, intervenția s-a limitat la colecistectomie și drenajul lojii pancreatice. În 3 cazuri, decompresiunea CBP a fost realizată prin ERCP și sfincterotomie endoscopică cu extracția calculilor, urmată de colecistectomie laparoscopică la 14 zile și de colecistectomie deschisă + necrosectomie într-un caz.

În pancreatitele acute biliare severe fără icter și angiocolită (28 cazuri), intervenția chirurgicală a fost efectuată după 10-14 zile de la debut, interval în care bolnavii au fost monitorizați clinic, biologic și imagistic (ecografie, ecoendoscopie, CT). La 16 bolnavi cu evoluție favorabilă sub tratament medical și la care imagistica nu a evidențiat prezența calculilor în CBP sau dilatația acesteia a fost practicată colecistectomia laparoscopică, în 2 cazuri fiind necesară conversia + drenaj Kehr. În alte 12 cazuri cu lipsă de răspuns la terapia conservatoare și/sau cu apariția semnelor de necroză infectată, operația a constat în colecistectomie deschisă + necrosectomie în 8 cazuri.

În pancreatitele biliare ușoare sau medii (61 cazuri=49.6%), atitudinea terapeutică a constat în tratament medical conservator și intervenția chirurgicală în primele 5-10 zile, după remisiunea clinică și normalizarea sindromului biologic. 44 cazuri au fost operate,

colecistectomia laparoscopică fiind realizată în 42 cazuri; în 2 cazuri colecistectomia a fost efectuată pe cale deschisă, cu drenaj transcistic într-un caz.

### **8.3. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR LOCALE ALE PAB**

#### **8.3.1 TRATAMENTUL NECROZEI INFECTATE**

Intervenția chirurgicală a fost practică de principiu în toate cele 16 necroze infectate, operația urmărind următoarele obiective:

îndepărtarea tuturor țesuturilor infectate ; prevenirea complicațiilor tardive ca abcesul pancreatic, cu mortalitate foarte mare, prin îndepărtarea sfaelurilor infectate, lavajul zonelor de infecție pancreatică și peripancreatică asigurarea unui drenaj adecvat după debridare, preservarea la maximum a țesutului pancreatic viabil.

Momentul necrozectomiei a fost după minimum 12-14 zile de la debutul bolii, când zonele necrotice maturate, bine individualizate și delimitate de țesutul pancreatic sănătos, pot fi ușor îndepărtate prin digitoclație sau disecție boantă. Necrozectomia a fost efectuată;

□ ca operație primară, concomitent cu colecistectomia clasică în 8 pancreatite fără icter și angiolită, cu necroză infectată instalată în timpul tratamentului medical conservator

□ ca reintervenție la 8 bolnavi la care icterul și angiolita au impus colecistectomia și decompresiunea precoce (primele 5 zile) a căii biliare, iar infecția necrozei a survenit în cursul evoluției postoperatorii

În ceea ce privește comportamentul față de cavitatea restantă după necrozectomie, acesta a constat în drenaj extern multiplu în 8 cazuri, semilaparostomie 4 cazuri și irigație/aspirație în 4 cazuri .

Singurul **abces pancreatic** întâlnit în evoluția bolnavilor cu pancreatite acute biliare a fost rezolvat prin drenaj percutan ghidat CT.

#### **8.3.2. TRATAMENTUL PSEUDOCISTULUI DE PANCREAS**

Atitudinea terapeutică actuală în pseudochistul de pancreas a suferit modificări importante odată cu modificările conceptuale majore în strategia diagnostică și terapeutică a pancreatitelor acute, așa încât tratamentul pseudochistului de pancreas beneficiază de două opțiuni terapeutice: terapia conservatoare, dublată de monitorizarea și urmărirea în dinamică până la resorbția completă și drenajul pseudochistului (chirurgical, percutanat ghidat ecografic sau TC și endoscopic), fiecare cu indicații bine codificate în funcție de tipul pseudochistului, localizare, dimensiuni, evoluție, prezenta sau absența complicațiilor și nu în ultimul rând de starea generală a pacientului și opțiunile terapeutice disponibile. În cele 14 pseudochisturi de pancreas apărute în evoluția pancreatitelor acute biliare au fost folosite următoarele procedee terapeutice (Tabelul Nr.16):

□ **terapia conservatoare** (9 cazuri) în pseudochisturile necomplicate, cu  $D < 6$  cm, descoperite la minimum 4 săptămâni de la debutul unei PAB severe, fără expresie clinică după rezoluția pancreatitei acute, cu toleranță digestivă bună. Bolnavii au fost urmăriți în dinamică (clinic, biologic și imagistic) timp de cel puțin 6 luni, până la resorbția completă sau diminuarea diametrului pseudochistului la mai puțin de jumătate

□ **drenajul** a fost necesar în 5 pseudochisturi cu  $D > 6$  cm, apărute la 4-6 săptămâni de la debutul unei pancreatite acute biliare severe, simptomatice (durere epigastrică persistentă, intoleranță digestivă, sașietate precoce) și/sau complicate. Procedeele de drenaj folosite au fost:

o Drenajul endoscopic direct transmural (transgastric) 2 cazuri

o Chirurgia deschisă – chistogastroanastomoză 2 cazuri

o Drenaj extern ghidat CT 1 PP infectat

## 9. REZULTATE

Evoluția bolnavilor studiați a fost urmărită prin monitorizare clinică, biologică și imagistică pe timpul internării și prin controale periodice (ambulatoriu sau prin internare) la 1, 3 și 6 luni. Procedând în această manieră, la cele 156 pancreatite acute severe studiate am decelat următoarele posibilități evolutive

□ 107 (86.99%) - evoluție favorabilă cu remisiunea fenomenelor clinice, biologice și a modificărilor imagistice

□ 12 (19.35) pancreatite acute severe - lipsa de răspuns la tratamentul conservator

□ 16 (13.0%) - complicații evolutive locale 16 cazuri (13%)

□ 16 (13.0%) decese

-Rata morbidității postoperatorii (Tabelul Nr.15) a fost de 18.8% (16 cazuri), 8 complicații locale (fistulă pancreatică 1, ocluzie intestinală 1 și eviscerații/eventrații 6) și 8 complicații generale (cardio-vasculare 2, tromboembolism 1, hemoragie digestivă superioară 1, insuficiența hepato-renală 1 și MODS 3).

-Rata de conversie a fost de 9.83% (6 cazuri): 6,38% în colecistectomiile laparoscopice efectuate pentru pancreatite acute biliare ușoare, respectiv 16.6% în cele severe, conversia fiind impusă de dificultățile de identificare a elementelor anatomice sau de necesitatea efectuării unor necrosectomii concomitente.

-Am înregistrat 16 decese, cu o rată a mortalității generale de 13% și o mortalitate

postoperatorie de 9.75%, 1.6% pentru pancreatitele ușoare și 17.74% pentru cele severe. Analiza detaliată a deceselor ne-a permis următoarele constatări:

- predominanța netă a deceselor în rândul bolnavilor de sex masculin (raport B/F=11/6) și în grupele de vârstă peste 60 ani, în concordanță cu distribuția generală după vârstă și sex a pancreatitelor acute severe
- formele severe de pancreatită acută care au evoluat defavorabil și au furnizat decesele s-au grevat aproape în toate cazurile pe un teren patologic preexistent: afecțiuni cardio-vasculare 7 cazuri, obezitate gradul III 4 cazuri, diabet zaharat 2 cazuri, ciroză hepatică 2 cazuri și insuficiență respiratorie cronică 1 caz
- criteriile de încadrare în forma severă de pancreatită acută au fost îndeplinite în toate cazurile care au evoluat spre deces: scor Ranson > 3 la internare, prezența și/sau agravarea disfuncțiilor de organe și sisteme (MSOF 10, IRA 2, ARDS 3, insuficiență hepatică 1) și confirmarea TC a necrozei pancreatice cu ISTC > 6 în 8 cazuri
- 4 cazuri au aparținut formei fulminans, cu deces în primele 48 ore de la debut; toate cazurile au fost confirmate necrotic
- Chirurgia precoce (11 cazuri) a furnizat 7 din decesele înregistrate. Operația de elecție în cazurile operate precoce a fost drenajul ± decolare duodeno-pancreatică, indicația operatorie fiind lipsa de răspuns la tratamentul conservator. În 5 cazuri, chirurgia tardivă a fost impusă de evoluția defavorabilă, cu infecția focarelor de necroză (necroză infectată 4 cazuri și 1 abces pancreatic), confirmată clinic, biologic și imagistic, operația practică fiind necrozectomia cu drenaj închis (2 cazuri) sau semilaparostomie (3 cazuri)

## 10 .DISCUȚII

Pancreatita acută biliară, complicație evolutivă a litiazei biliare, s-a constituit ca o entitate distinctă în cadrul pancreatitelor acute, creditată la un moment dat cu o pondere până la 60% dintre formele etiologice de pancreatită acută; egalată sau chiar depășită în ultimele decenii de pancreatitele acute etanolice (36.75% PA etanolice vs 30.75% PAB în studiul nostru), cele două forme etiologice de pancreatita acută reprezintă aproximativ 75% din totalul pancreatitelor acute [7]. Incidența ei variază în limite largi: 4.8-24/100000 locuitori în țările vest-europene, 17/100000 locuitori (220000 cazuri noi/an) în SUA și 5-80/10000 locuitori în Japonia [8,9,10,5]. Riscul de a dezvolta o pancreatită acută biliară este mai mare la bărbații cu litiază biliară, în ciuda faptului că litiaza biliară este mai frecventă la femei, fapt menționat în literatură și confirmat și de studiul personal care găsește incidența pancreatitei acute de cauză biliară mai mare la

bărbați (68 bărbați vs 55 femei, sex ratio=1.23/1). Boala nu are limite de vârstă, dar, în conformitate cu datele din literatură, incidența maximă a pancreatitei acute este întâlnită în decadele V și VI [10]. Există însă variații în funcție de etiologia pancreatitei; astfel, comparativ cu cele din literatură, studiului personal arată o coborâre semnificativă a vârstei de debut a pancreatitelor acute, în special a celor de etiologie alcoolică, dar și a celor de etiologie biliară (55 vs 63 ani)[9,11].

Așa cum apreciază Conferința de Consens a Societății Naționale Franceze de Gastroenterologie, toate elementele legate de etiopatogenie, diagnosticul, evaluarea gravității și tratamentul pancreatitelor acute au fost și sunt încă subiect de controverse și dezbateri.

Patogenia pancreatitei acute biliare este legată de migrarea unui calcul biliar prin papila duodenală, mecanismele prin care pasajul calculilor induce pancreatita acută fiind încă neclar. Prima teorie patogenică – teoria canalului comun – emisă de Opie încă în 1901 oferă însă două dintre cele mai acceptate explicații: refluxul sucului duodenal în ductul pancreatic datorită unor disfuncții tranzitorii ale sfincterului Oddi, secundar migrării calculilor și/sau hiperpresiunii ductale secundară obstrucției bruște a ductului pancreatic, ceea ce duce la rupturi acinare și activarea enzimelor proteolitice în interstițiul pancreatic [12,13,14], la care se adaugă infecția bilei[5].

Diagnosticul pancreatitelor acute biliare include 3 etape: diagnosticul pozitiv de pancreatită acută, diagnosticul etiologic și diagnosticul de gravitate.

Diagnosticul pozitiv de pancreatita acută a fost stabilit pe baza elementelor clinice și biologice statuate la Conferința de Consens de la Atlanta 1992, reiterate în 2001 de Conferința de Consens a Societății Naționale Franceze de Gastroenterologie și actualizate în 2012: debut brusc cu dureri abdominale iradiate dorsal sau în bară (113 = 91.86%) cazuri și creșterea amilazelor serice la peste 3 ori valoarea normală (111 cazuri=90.24%). Când aceste elemente nu au fost suficiente de concludente s-a recurs la tomografia computerizată dinamică cu contrast i.v. (62 cazuri=50.01%) sau ecografie endoscopică (46 cazuri=37.39%). Momentul efectuării primei tomografii computerizate este important, având în vedere faptul că necroza pancreatică nu poate fi apreciată CT înainte de 2-3 zile de la debutul bolii, iar o tomografie efectuată în acest interval poate duce de regulă la subestimarea leziunilor pancreatice[15].

Etiologia biliară a fost sugerată de semne clinice (sexul feminin, vârsta peste 50 ani, suferință biliară în antecedente, cu sau fără documentare imagistică) și de sindromul biologic (ALAT de 3 ori mai mare decât normalul, creșterea titrului fosfatazelor alcaline și al bilirubinemiei totale, cu mențiunea că titrul crescut al bilirubinei directe este mai degrabă un indicator al obstrucției biliare decât al etiologiei litiace) și confirmată de investigațiile imagistice, a căror valoare este însă inegală. Astfel, ecografia transabdominală este creditată cu o sensibilitate de 87-98% pentru detectarea litiacei

veziculare (67% în faza inițială datorită ileusului) și de doar 30% pentru litiaza coledociană, în timp ce ecoendoscopia are o sensibilitate de 100% și sensibilitate de 91% pentru litiază[16,17], iar colangio-RM prezintă o sensibilitate de 81-100% pentru detectarea litiazei coledociene, cu o valoare predictiv negativă de 98% și predictiv pozitivă de 94%[18]. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică în schimb sunt creditate cu o sensibilitate de 78% și specificitate de 86%, respectiv 83% și 94% pentru diagnosticul pancreatitelor acute severe. În studiul nostru, ecografia abdominală simplă a confirmat litiaza veziculară în 73.36% din cazurile examinate, ecoendoscopia în 91.30%, iar CT-ul în 71.68%.

Incidența complicațiilor evolutive locale (necroza infectată, abcesul pancreatic și pseudochistul de pancreas), criteriu important în evaluarea gravității pancreatitelor acute, este diferită în pancreatitele acute biliare față de ansamblul pancreatitelor acute, incluzând toate formele etiologice; astfel, infecția focarelor de necroză a fost aproape dublă în pancreatitele acute biliare față de restul pancreatitelor (27.41% vs 12.82%), în timp ce incidența pseudochistului de pancreas este mai mică în pancreatitele acute biliare per ansamblu, cât și în cele severe, comparativ cu toate formele etiopatogenice de pancreatită acută (11.38% vs 16.19% per ansamblu, respectiv 22.58% vs 24.21% pentru formele severe)

În ceea ce privește diagnosticul de gravitate, stabilit pe baza criteriilor cunoscute (scorurile bio-clinice, tomografia computerizată, prezența insuficiențelor de organe și sisteme și a complicațiilor evolutive locale - necroza infectată, abcesul și pseudochistul), literatura admite un raport de 4/1 în favoarea pancreatitelor acute ușoare în general și o incidență a formelor severe de pancreatită biliară până la maximum 35%; noi am constatat o creștere importantă a numărului de PA severe per ansamblu (66,75%) pe fondul creșterii generale a incidenței pancreatitelor acute, fapt valabil și pentru pancreatitele acute biliare, unde raportul pancreatite ușoare vs pancreatite severe este aproape de 1/1 (61 PA ușoare vs 62 PA severe) cu o evidentă tendință de creștere a formelor severe de boală în ultima parte a intervalului studiat..

Atitudinea terapeutică în pancreatitele acute biliare, deși bine statuată în ghidurile de diagnostic și tratament (Atlanta 1992, actualizată 2012, UK Guidelines și Ghidul Conferinței de Consens a Societății Naționale Franceze de Gastroenterologie 2011), este diferențiată în funcție de gravitatea pancreatitei și de răspunsul la tratamentul medical conservator este încă subiect de discuții și controversate.

Pentru pancreatitele acute ușoare sau medii necomplicate tratamentul medical conservator duce de regulă la remisiunea clinică a pancreatitei în majoritatea cazurilor (87% în studiul personal), iar prognosticul fiind dominat de riscul recidivei, colecistectomia laparoscopică și tratarea litiazei coledociene reprezintă obiectivele

principale ale tratamentului, care asigură prevenirea recidivei, fără a avea însă indicații de urgență[2,6]. Referitor la momentul colecistectomiei, majoritatea autorilor, printre care și noi, preferă colecistectomia în cursul primei spitalizări, de regulă după remisiunea clinică și biologică a episodului acut (5-10 zile), deși există și autori care o recomandă în primele 48 ore de la debut . În ceea ce privește litiaza coledociană, aceasta poate fi rezolvată concomitent cu colecistectomia laparoscopică sau prin sfincterotomie endoscopică postoperatorie[19,20].

În pancreatitele acute severe tratamentul este diferit în funcție de prezența sau absența icterului și angiocolitei.

În pancreatitele acute biliare cu icter și angiocolită colecistectomia și decomprimarea căii biliare este tratamentul de elecție, colecistectomia deschisă cu colangiografie intraoperatorie fiind recomandarea standard înainte de anii 80. Introducerea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (ERCP) și a sfincterotomiei endoscopice ca metode de diagnostic și tratament al litiazei coledociene în pancreatitele acute biliare a dat naștere la numeroase controverse referitoare la indicațiile și momentul efectuării sale[21,22,28]. Dificultățile de decizie referitoare la indicațiile ERCP precoce în tratamentul PAB severe țin de dificultățile de diagnostic ale unei colangite concomitente, lipsa unei modalități eficiente de predicție a rezultatelor, valoarea predictivă a fiecărui sistem de evaluare nedepășind 50-60%, ceea ce duce la erori de încadrare în PAB ușoare și severe, precum și de faptul că, calculii au fost găsiți numai la 50% dintre pacienții la care a fost efectuată ERCP de urgență, expunându-i pe ceilalți la riscurile cunoscute ale ERCP (pancreatita acută post-ERCP, hemoragia, și perforația duodenului), grevate de o mortalitate de până la 13 %, fără nici un beneficiu pentru pacient. UK Guidelines recomandă ERCP terapeutică de urgență la toți pacienții cu pancreatita acută, suspecți de etiologie biliară și cu predicția de PA severă sau colangită, icter sau dilatație concomitentă a CBP, în timp ce AGA Guidelines este mai restrictiv, propunând efectuarea ERCP precoce numai la pacienții cu colangită sau suspiciunea de calculi coledocieni persistenți (CBP dilatată, calcul coledocian vizibil, icter și teste hepatice anormale). Persistenta obstrucției biliare peste 48 ore este considerată cel mai bun indicator pentru efectuarea unei ERCP de urgență.

În pancreatitele acute biliare severe fără icter și angiocolită, în conformitate cu datele din literatură [23,22], am optat pentru intervenția chirurgicală efectuată după 10-14 zile de la debut, interval în care bolnavii au fost monitorizați clinic, biologic și imagistic (ecografie, ecoendoscopie, CT). La bolnavii cu evoluție favorabilă sub tratament medical și la care imagistica nu a evidențiat prezenta calculilor în CBP sau dilatația acesteia operația de elecție a fost colecistectomia laparoscopică; în cazurile cu evoluție defavorabilă și lipsă de răspuns la terapia conservatoare, cu apariția semnelor de necroză infectată, operația a constat în colecistectomie deschisă.

În ceea ce privește tratamentul complicațiilor evolutive locale (necroza infectată, abcesul și pseudochistul de pancreas), acestea beneficiază de aceleași mijloace terapeutice ca și celelalte forme etiopatogenice de pancreatită acută, cu indicații specifice referitoare la momentul operator și alegerea procedurilor terapeutice în funcție de tipul complicației, stadiul evolutiv, vârsta, starea generală a bolnavului, dotarea serviciului și expertiza echipei chirurgicale[24,,25,26,27,28].

Rezultatele: evoluție favorabilă în 86.99% din cazuri, rata de conversie 9.83% (6,38% în colecistectomiile laparoscopice efectuate pentru pancreatite acute biliare ușoare, respectiv 16.6% în cele severe), morbiditatea postoperatorie 18.8% și rata a mortalității (mortalitatea generală 13%, mortalitatea postoperatorie 9.75%, 1.6% pentru pancreatitele ușoare și 17.74% pentru cele severe) se încadrează în limita datelor din literatură. Analiza detaliată a deceselor ne-a permis următoarele constatări:

- predominanța netă a deceselor în rândul bolnavilor de sex masculin (raport B/F=11/6) și în grupele de vârstă peste 60 ani, în concordanță cu distribuția generală după vârstă și sex a pancreatitelor acute severe
- formele severe de pancreatită acută care au evoluat defavorabil și au furnizat decesele s-au grevat aproape în toate cazurile pe un teren patologic preexistent: afecțiuni cardio-vasculare 7 cazuri, obezitate gradul III 4 cazuri, diabet zaharat 2 cazuri, ciroză hepatică 2 cazuri și insuficiență respiratorie cronică 1 caz
- criteriile de încadrare în forma severă de pancreatită acută au fost îndeplinite în toate cazurile care au evoluat spre deces: scor Ranson > 3 la internare, prezența și/sau agravarea disfuncțiilor de organe și sisteme (MSOF 10, IRA 2, ARDS 3, insuficiență hepatică 1) și confirmarea TC a necrozei pancreatice cu ISTC > 6 în 8 cazuri
- 4 cazuri au aparținut formei fulminans, cu deces în primele 48 ore de la debut; toate cazurile au fost confirmate necrotic
- Chirurgia precoce (11 cazuri) a furnizat 7 din decesele înregistrate. Operația de elecție în cazurile operate precoce a fost drenajul ± decolare duodeno-pancreatică, indicația operatorie fiind lipsa de răspuns la tratamentul conservator. În 5 cazuri, chirurgia tardivă a fost impusă de evoluția defavorabilă, cu infecția focarelor de necroză, confirmată clinic, biologic și imagistic, operația practică fiind necrosectomia cu drenaj închis (2 cazuri) sau semilaparostomie (3 cazuri).



## 11 .CONCLUZII

1. Pancreatita acută biliară reprezintă principala formă etiologică de pancreatită acută, în ciuda faptului că ea a fost devansată de pancreatita acută etanolică în studiul personal (30.75% vs. 37.75%)
2. Riscul de a dezvolta o pancreatită acută biliară este mai mare la bărbații cu litiază biliară, în ciuda faptului că litiiza biliară este mai frecventă la femei, fapt confirmat de studiul personal care găsește incidența pancreatitei acute de cauză biliară mai mare la bărbați (68 bărbați vs 55 femei, sex ratio=1.23/1).
3. Incidența maximă în grupele de vârstă peste 50 ani (51-60 ani) în studiul personal.
4. Patogenia pancreatitei acute biliare este legată de migrarea calculilor biliari prin papila duodenală, principalele mecanisme implicate fiind refluxul sucului duodenal în ductul pancreatic și/sau hiperpresiunii ductale secundară obstrucției bruște a ductului pancreatic, la care se adaugă infecția bilei.
5. Diagnosticul pancreatitelor acute biliare include 3 etape: diagnosticul pozitiv de pancreatită acută, diagnosticul etiologic și diagnosticul de gravitate.
6. Diagnosticul pozitiv de pancreatita acută a fost stabilit pe baza elementelor clinice și biologice statuate de ghidurile de diagnostic și tratament: debut brusc cu dureri abdominale iradiate dorsal sau în bară și creșterea amilazelor serice la peste 3 ori valoarea normală; când aceste elemente nu sunt concludente sunt indicate tomografia computerizată dinamică cu contrast i.v. sau ecografie endoscopică.
7. Etiologia biliară este sugerată de semne clinice (sexul feminin, vârsta peste 50 ani, suferință biliară în antecedente, cu sau fără documentare imagistică) și de sindromul biologic (ALAT de 3 ori mai mare decât normalul, creșterea titrului fosfatazelor alcaline și al bilirubinemiei totale) și confirmată de investigațiile imagistice (ecografie transabdominală, CT, colangio-RM, ecoendoscopie)
8. Incidență crescută a formelor severe de pancreatită acută biliară (51.21%), evaluate pe baza criteriilor cunoscute (scoruri bio-clinice, CT, prezența insuficiențelor de organe și sisteme), comparativ cu literatura, care admite o incidență a formelor severe de pancreatită biliară până la maximum 35%;
9. Incidență semnificativ crescută a infecției focarelor de necroză în pancreatitele acute biliare față de celelalte forme etiologice (27.4% vs 12.82%) și mai scăzută pentru pseudochistul de pancreas (11.38% vs. 16.19%)

10. Atitudine terapeutică diferențiată funcție de gravitatea pancreatitei și răspunsul la tratamentul medical conservator: colecistectomie laparoscopică după remisiunea sindromului clinic și biologic în formele ușoare (medie primele 5 zile) și chirurgie amânată (10-14 zile) pentru formele severe: colecistectomie deschisă/laparoscopică + tratamentul litiazei coledociene + intervenții glandulare în cazurile cu necroză infectată.

11. ERCP precoce poate fi metoda de elecție la pacienții cu colangită sau suspiciunea de calculi coledocieni persistenți (cale biliară dilatată, calcul coledocian vizibil, icter și teste hepatice anormale).

12. Indicație operatorie de principiu pentru necroza infectată, momentul operator optim după 12-14 zile de la debut, având ca obiective: îndepărtarea tuturor țesuturilor infectate, lavajul zonei de infecție pancreatică și peripancreatică, asigurarea unui drenaj adecvat după debridare și prezervarea la maximum a țesutului pancreatic viabil. Ca modalități de tratament a cavității restante chirurgul are de ales între drenajul extern cu abdomen închis, semmlaparostomie și drenaj extern cu irigație lavaj continuu, preferința noastră fiind pentru ultimul procedeu.

13. Pseudochistul de pancreas (14 cazuri=30.42%), principala complicație tardivă a pancreatitelor acute severe, beneficiază de două opțiuni terapeutice: terapia conservatoare pentru pseudochisturile necomplicate, și drenajul, rezervat pseudochisturilor cu D>6 cm, simptomatice și/sau complicate, care poate fi realizat endoscopic transmural sau transpapilar, chirurgical sau percutan ghidat imagistic.

14. Rezultatele: evoluție favorabilă în 86.99% din cazuri, rata de conversie 9.83% (6,38% în colecistectomiile laparoscopice efectuate pentru pancreatite acute biliare ușoare, respectiv 16.6% în cele severe), morbiditatea postoperatorie 18.8% și rata mortalității (mortalitatea generală 13%, mortalitatea postoperatorie 9.75%, 1.6% pentru pancreatitele ușoare și 17.74% pentru cele severe) se încadrează în limita datelor din literatură.

## 12. BIBLIOGRAFIE

1. Andersson R.: „*Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis*”, Scand. J Gastroenterol 2004; 39:891-894.
2. Diehl AK, Holleman Jr DR, Chapman JB, et al: „*Gallstone size and risk of pancreatitis*”. Arch Intern Med 1997; 157:1674.
3. Testoni PA. „*Effectiveness of endoscopic papillosphincterotomy in the treatment of acute relapsing pancreatitis*”. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 169.
4. David K Rosing, Cristian de Virgilio, Arezar Arezar Yoghoubian, Brant A Putman, Monica El Masry, Amy Kaji, Bruce E Stabile: „*Early cholecystectomy For Mild to Moderate Gallstone Pancreatitis Shortnes Hospital Stay*”, J. Am. Coll.Surg, 2007, 6: 762-766
5. Zacharia M. Hazem: „*Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment*”, The Saudy Journal of Gastroenterology, 2009, 15(3): 147-155

- 6 . Wilcox CM, Varadarajulu S., Eloubeidi M, *Role of Endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis - a systematic review*, *Gastrointestinal Endoscopy* 2006, 63;7:1037-1045.
- 7 . Mehmed Ilhan ,Halil Alis: *Acute Biliary Pancreatitis*,www.Intechopen.com
- 8 . Andersson R.: „*Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis*”, *Scand. J Gastroenterol* 2004; 39:891-894.
- 9 . Steinberg WM. :“*Acute Pancreatitis*” in Feldman: Slesinger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8<sup>th</sup> ed, Saunders 2006, 1241-1264
10. Banks PA. „*Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis*”, *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56:6
5. Zacharia M. Hazem: „*Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment*”, *The Saudy Journal of Gastroenterology*, 2009,15(3):147-155.
11. Steer LM. „*Exocrine Pancreas*”, in Townsend: *Sabiston Textbook of Surgery*, 17<sup>th</sup> ed., W. B. Saunders 2004.
12. Adler G. „*Fulminant pancreatitis- internal point of view*”. *Schweiz R undsch Med Prax.* 2006 Nov 29; 95 (48):1882-6. Review. German. PMID :17176928. Pub Med indexed for MEDLINE.
13. Sakorafas GH. „*Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis : current concepts*”. *J Clin Gastroenterol* 2000 ; 30 :343-56.
14. David K Rosing, Cristian de Virgilio, Arezar Arezar Yoghoubian, Brant A Putman, Monica El Masry, Amy Kaji, Bruce E Stabile: *Early cholecystectomy For Mild to Moderate Gallstone Pancreatitis Shortnes Hospital Stay*, *J. Am. Coll.Surg*, 2007,6:762-766.
15. Balthazar E J. *Imaging and intervention in acute pancreatitis*. *Radiology* 1994 ; 193:297-306.
16. Edmundowicz SA. *Preliminary experience using endoscopic ultrasonography in the diagnosis of choledocholithiasis*. *Endoscopy* 1992 ; 24:774-8. 129.
17. Liu CL *Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients* .*Gastrointest Endosc* 2001;54:325-30.
18. Morris-Stiff G *Does Endoscopic Ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis?* *JOP. J Pancreas (Online)* 2009;10(2):143-46.
19. Neoptolemos, J.P., London,N.,Carr Locke, D.L. *Endoscopic treatment versus conservative treatment in acute gallstone pancreatitis*. *Lancet* ,1988,2:979.
20. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al: *German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis*. *N Engl J Med* 1997; 336:237.
21. Grigore Botoi. *Pancreatita acută, consens și controversă*. Ed. Ceconi 2012 : pag. 103;205-213.
22. Turcu F. *Tratamentul miniinvaziv in litiaza veziculară complicată cu pancreatită acută*. *Chirurgia* , 100 (1):35-40.
23. Frei, G.J., Frei ,V.T., Thirlby, R.C.,et al. *Biliary pancreatitis clinical presentation and surgical management*. *Am j. Surg*,1986, 151:170.
24. Markus M. Lerch, Albrecht Stier, Ulrich Wahnschaffe, Julia Mayerle, *Pancreatic Pseudocysts Observation, Endoscopic Drainage, or Resection?* *DtschArztebl Int.* 2009 September; 106(38): 614–621.
25. J. Teixeira, K. E. Gibbs, S. Vaimakis, C. Rezayat. *Laparoscopic Roux-en-Y pancreatic cyst-jejunostomy An alternative in the minimally invasive management of pancreatic pseudocysts*. *Surg Endosc* (2003) 17: 1910–1913.
26. P. Hauters, J. Weerts, B. Navez, G. Champault, C. Peillon, E. Totte, R. Barthelemy, F. Siriser. *Laparoscopic treatment of pancreatic pseudocysts*. *Surg. Endosc* (2004) 18: 1645–1648.
27. S.Săndulescu, V.Șurlin, **I.Busuioac**, D.Cârțu,E.Georgescu, I.Georgescu:*Pancreatic Pseudocyst-actual therapeutic options*. *Jurnalul de Chirurgie (Iași )* 2012.Vol. 8 .Nr.4-359-364.
28. **I. Busuioac**, Luminița Chiuțu, E. Georgescu, S. Săndulescu, V. Șurlin, S. Râmboiu, E. Trașcă, I. Georgescu,R. Nemeș : *Management of acute biliary pancreatitis*. *Current health sciences journal* 2014 . Vol. Nr. 40.Supplement 11:18-23.online editionISSN :2069-4032..printed edition ISSN:2067-0656.