

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

***CORELAȚII ETIO-PATOGENICE SI CLINICO-IMAGISTICE ÎN APRECIEREA  
PROGNOSTICULUI ÎN PANCREATITA ACUTĂ***

**REZUMAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
Prof. univ. dr. ION ROGOVEANU**

**DOCTORAND:  
RADU MIRELA**

**CRAIOVA  
2015**

## CUPRINS

<b>Introducere.....</b>	<b>3</b>
<b>Stadiul cunoașterii.....</b>	<b>3</b>
<b>Scop si obiective.....</b>	<b>5</b>
<b>Material și metodă.....</b>	<b>5</b>
<b>Rezultate și discuții.....</b>	<b>6</b>
<b>Concluzii.....</b>	<b>11</b>
<b>Bibliografie selectivă.....</b>	<b>13</b>

## INTRODUCERE

Prin realizarea studiului prezentat, am abordat o problemă importantă de sănătate publică, pancreatita acută reprezentând o afecțiune cu evoluție imprevizibilă, severă în aproximativ 20% din cazuri, asociată cu numeroase complicații sistemice și risc crescut de mortalitate și morbiditate. Pancreatita acută este o entitate patologică, ce ridică numeroase probleme de diagnostic și tratament.

În forma ei severă reprezintă o adevărată provocare pentru medicul curant, consecutiv etiologiei multiple, variate și nu întotdeauna evidentă, fiziopatologiei complexe și incomplet descifrată, diagnosticului dificil, alegerii oportunității terapiei conservatoare sau intervenției chirurgicale. Tratamentul afecțiunii este cel mai frecvent nespecific, simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Identificarea cazurilor severe și calculul a diferiți indicatori prognostici au constituit premisele a numeroase studii derulate până în prezent, în încercarea de a discerne concret între pacienții cu forme ușoare/moderate și forme severe de boală. Au fost utilizate scorul Ranson, Imrie, APACHE II sau APACHE-O (asociat cu indicele de masă corporeala), și scorul severității bazat pe examinarea computer tomograf-Balthazar, sau diverși markeri biologici-proteina C reactivă, interleukina 6, activatorul tisular al tripsinogenului, antiproteaze, tripsinogenul urinar, procalcitonina etc, fiecare cu rezultate benefice, în procent variabil, în aprecierea gradului de severitate.

Studiul derulat a fost fundamentat de abordarea unei entități patogenice ce ridică numeroase probleme de diagnostic și tratament, ce constituie o provocare atât prin prisma etiologiei multiple, a fiziopatologiei complexe și incomplet elucidate, cât și prin alegerea măsurilor terapeutice oportune. Relevanța studiului nostru rezidă din necesitatea diagnosticului prompt și precoce al pancreatitei acute, și evaluarea rapidă a severității și indicatorilor prognostici întrucât PA este o afecțiune ce poate atinge un procent ridicat al mortalității, în cazurile severe.

Regulile unei decizii clinice adecvate în managementul pacienților cu PA, implică utilizarea scorurilor de apreciere a severității și prognosticului pacienților, în vederea alegerii oportunității terapeutice și stabilirii managementului corect al afecțiunii.

## STADIUL CUNOASTERII

Pancreatita acută (PA), afecțiune inflamatorie, caracterizată clinic prin sindrom algic abdominal și biologic prin creșterea serică a enzimelor pancreatice, are litiaza veziculară și consumul de etanol drept cele mai frecvente etiologii la primul atac, reprezentând aproximativ 75% din cazuri. Alte etiologii pot fi reprezentate de afecțiuni metabolice (dislipidemii, hipercalcemie etc), vasculare, traumatiche etc.

Aprecierea precisă a incidenței PA este dificil de realizat, având în vedere evoluția subclinică a formelor ușoare sau moderate de boală sau exitusul rapid în cazul formelor fulminante. În Statele Unite ale Americii, incidența anuală raportată este cuprinsă între 4.9-35 la 100000 de locuitori [4-10]. În plus, incidența afecțiunii în multe țări europene este în creștere consecutiv creșterii consumului de etanol și a mijloacelor diagnostice. Există o asociere puternică între sex, vârstă și incidența PA, fiind mai frecventă la bărbați și la vârste mai înaintate. Vârful incidenței în cazul pancreatitei alcoolice este în decada a treia și a patra, iar în cazul etiologiei litiazice în ce-a de-a șaptea decadă.

Mortalitatea asociată PA a cunoscut o scădere apreciabilă, datorită îmbunătățirii mijloacelor diagnostice și terapeutice, mai ales în cazul formelor severe, necrotico-hemoragice, procentul atins în aceste cazuri fiind de până la 30%. Cauza deceselor, în primele două săptămâni de evoluție este de obicei reprezentată de răspunsul inflamator sistemic (SIRS) și insuficiența multi-organică (MOFS), iar ulterior de sepsis și complicațiile acestuia. Un studiu multicentric prospectiv, care a inclus 1005 subiecți, a constatat o mortalitate de aproximativ 5%.

Evoluția naturală a pancreatitei acute include mai multe forme clinice, fiecare cu trăsături specifice (clinice, fiziopatologice, radiologice, biochimice și bacteriologice) necesitând tratament adaptat.

Diagnosticarea pancreatitei acute poate fi dificilă, deoarece semnele și simptomele prezente la pacienții cu PA sunt nespecifice și comune cu alte afecțiuni acute medicale sau chirurgicale. Diagnosticul se bazează de obicei pe coroborarea datelor anamnestice, examenul fizic complet și pe rezultatele testelor de laborator și imagistice. Diagnosticul de certitudine implică prezența a cel puțin două din următoarele: durere abdominală cu caracter specific, creșterea amilazelor sau lipazelor serice de cel puțin 3 ori limita superioară a normalului și elemente caracteristice imagistice. După stabilirea diagnosticului de certitudine, se pot aplica teste suplimentare pentru a determina cauza, a stabili prognosticul, evoluția pe termen scurt și lung, și a aplica mijloacele terapeutice adecvate.

Diagnosticul pozitiv al PA este fundamentat de elemente clinice, de laborator și imagistice. Semnele clinice frecvente, dar, în același timp, nespecifice sunt reprezentate de: dureri abdominale, grețuri, vărsături, febră, tulburări ale statusului mental, distensia abdominală, sensibilitate și împăstare epigastrică, tranzit intestinal încetinit/absent, icter, semne de hipovolemie.

Identificarea precoce a gradului de severitate este un factor cheie în abordul pancreatitelor acute. Aprecierea severității pancreatitei se face standardizat cu ajutorul scorurilor de severitate, a markerilor biologici și a explorărilor imagistice. **Scorul Ranson**, introdus în 1974, este și astăzi cel mai răspândit, cu toate că prezintă dezavantajul prea multor parametri și a întârzierii cu 48 ore de la internare pentru calculare. S-a mai folosit în cuantificarea severității pancreatitei acute scorul APACHE II, scor de apreciere a severității bolnavilor internați în Terapie Intensivă. Scorul APACHE II are o mai bună sensibilitate decât scorul Ranson, dar utilizează prea multe variabile pentru a fi aplicate de rutină la toate cazurile de pancreatită acută (80% din cazuri au evoluție benignă și părăsesc spitalul în 5 - 10 zile).

## SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRARI

*Scopul studiului* a fost definit în primă instanță de evaluare, în serviciul de urgență, a pacienților cu diagnostic de pancreatită acută, de apreciere a evoluției și prognosticului, și de apreciere a posibilelor corelații etio-patogenice și clinico-imagistice în cadrul lotului de studiu.

*Obiectivele studiului* sunt reprezentate de:

- Evaluarea anamnestică, clinică și paraclinică a pacienților cu pancreatită acută
- Cuantificarea scorului Ranson
- Aprecierea prezenței SIRS
- Aprecierea scorului de severitate APACHE II
- Aprecierea severității PA
- Analiza diferențiată a subiecților în funcție de severitate
- Analiza diferențiată a pacienților în funcție de nivelul amilazemiei
- Analiza diferențiată a pacienților în funcție de valoarea scorului Ranson
- Analiza diferențiată a pacienților în funcție de valoarea scorului APACHE II
- Analiza diferențiată a pacienților în funcție de prezența SIRS
- Stabilirea corelațiilor scorului Ranson cu variabilele demografice, clinice și paraclinice ale pacienților cu PA
- Evaluarea inter-relațiilor scorului APACHE II cu variabilele etiologice, clinice și paraclinice ale pacienților cu PA
- Evaluarea inter-relației prezenței SIRS cu variabilele demografice, clinice și paraclinice ale pacienților cu PA
- Stratificarea riscului subiecților incluși în studiu în funcție de riscul de a dezvolta o formă severă de PA în funcție de variabilele demografice, clinice, paraclinice și scorurile de activitate ale bolii

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, pe un număr de 207 pacienți, care s-au prezentat în Unitatea de primiri urgențe a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, în perioada ianuarie 2013-decembrie 2014, cu diagnostic cert de pancreatită acută, conform criteriilor Atlanta revizuite, care au fost spitalizați ulterior în clinica de Gastroenterologie sau clinicile chirurgicale ale spitalului. Studiul a fost realizat respectând principiile etice și deontologice emise prin “Declarația Drepturilor Omului” de la Helsinki, aprobat de comitetul local de etică și toți pacienții au semnat consimțământul informat.

Evaluarea pacienților a inclus variabilele demografice (vârsta, sex, mediu de proveniență, greutate, înălțime, indicele de masă corporeală, comportamentele-fumat, consum de alcool și cafea, antecedentele personale patologice), examinarea clinică, parametrii biologici (determinarea hemoleucogramei, uree, creatinină, amilazemie, lipaza serică, transaminaze, enzime de colestază, lactat dehidrogenaza-LDH, markeri inflamatori-VSH, proteina C reactivă, profil lipidic, ionogramă serică), explorarea imagistică (prin efectuarea radiografiei abdominale simple, ecografiei abdominale și examenului computer tomograf, la unele cazuri) și aprecierea scorurilor de severitate și apreciere a prognosticului-prezența răspunsului inflamator sistemic-SIRS, scorul Ranson și APACHE II.

## REZULTATE

Am inclus în studiu 207 pacienți diagnosticați cu pancreatită acută, 35.7% femei și 64.73% barbati. În ceea ce privește repartiția pacienților în funcție de mediu de rezidență, s-a constatat o predominanță a mediului urban (55.56% vs 44.44%). În ceea ce privește vârsta pacienților, am obținut o medie de 53.44± 15.42 ani, cu o minimă de 21 ani și o maximă de 88 de ani. Prin analiza repartiției procentuale a medie de vârstă observam că doua treimi din pacienti au varste sub 60 de ani. Analiza etiologiei, a relevat o predominanță a celei etanolice (141; 68.11% ) urmată de litiaza biliară (47; 22.70%) și alte cauze la 18 pacienți (9.18%).

Analiza *parametrilor biologici* la pacienții incluși în studiu a început prin determinarea hemoleucogramei complete, care a relevat următoarele date: valoarea medie a Hb de 12.34± 5.73g/dl (minimă 7.23g/dl, maxim 18.01g/dl), o valoare medie a Le de 10.292±4000.66/mmc (min 3400/mmc, max 25700/mmc). 142 de pacienți (68.59%) au prezentat valori peste limita superioară a normalului (>8000/mmc) și 25 (%) valori peste 16000/mmc, item compozit al scorului Ranson de apreciere a prognosticului pacienților cu PA la momentul inițial. Valoarea medie a trombocitelor a fost de 186434±60711.32/mmc. Evaluarea *transaminazelor serice* a indicat o valoare medie a GOT de 118.04±128 U/l, cu o min de 7.4, și o maximă de 670U/l. 80.19% (166) pacienți au prezentat valori peste limita superioară a normalului, iar 25 de pacienți o valoare peste 250U/l, item compozit al scorului Ranson. Pentru GPT, s-a obținut o medie de 117.77± 133.92 U/l, min 8U/l, maxim 749U/l. Pentru 83.57% (173) dintre pacienți s-a obținut o valoare peste limita superioară a a normalului. Analiza parametrilor biologici a pacienților incluși în studiu a continuat prin evaluarea și stratificarea nivelului seric al amilazelor, marker diagnostic și prognostic cert la pacienții cu PA. (sub 150 UI și peste 150 UI). În ceea ce privește valorile înregistrate, observăm ca aproape 20% dintre pacienți (18,84%) au un nivel seric normal, sub 150 UI.

### Evaluarea scorurilor de prognostic a PA

În vederea aprecierii prognosticului pacienților am utilizat scorul APACHE II, Ranson și am evaluat prezența SIRS. Scorul APACHE II, calculat la momentul prezentării pacientului în serviciul de urgență, a înregistrat o valoare medie de 5.831±2.133, cu un maxim de 11 și o valoare minimă de 3 (IC 95% 5.53-6.12).

În ceea ce privește distribuția valorilor APACHE II la pacienții cu PA incluși în studiu, conform cercetărilor publicate până în prezent, o valoare peste 8 este asociată cu o mortalitate crescută a pacienților, astfel ca am considerat-o valoare prag, în vederea constituirii a 2 loturi: pacienți cu scor APACHE II>8 și un al doilea lot cu o valoare a scorului APACHE II<8.

În funcție de etiologia PA am obținut valori diferite ale scorului APACHE II: la cei cu etiologie etanolică, valoarea medie înregistrată a fost de 5.342±2.0045, semnificativ statistic diferită (p<0.0001), de valoarea înregistrată în cadrul grupului cu PA de etiologie biliară

### Caracteristicile pacientilor în funcție de scorul APACHE

	APACHE>8	APACHE<8	p
Varsta (ani)	68.15±12.57	48.12±12.67	0.002
Sex	29 M 26 F	105B 37F	0.154
Severitate	23 PA severă 27 PA moderată	0 PA severă 12 PA moderată	<0.0001

	5 PA ușoară	140 PA ușoară	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.69±4.76	22.22±3.457	0.103
L(nr/mmc)	14296±4006	8843±2872	0.001
Ht			
Glicemie (mg/dl)	242.9±59.54	187.34±34.45	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.33±0.09	0.87±0.62	<0.0001
Uree (mg/dl)	54.32±4.76	45.76±36.37	0.002
Amilaze serice totale	1513±171.3	854.1±2060	<0.001
Amilaze pancreatice	1380±64.3	612.6±812.4	<0.0001
GOT (U/l)	176±157.3	91.09±110.2	<0.0001
GPT (U/L)	189±178.9	91.94±103	<0.0001
Etiologie	14 biliară 5 alte cauze 36 alcoolică	33 biliară 13 alte cauze 105 alcoolică	<0.0001

În ceea ce privește inter-relația scorului APACHE II cu variabilele ce caracterizează pacienții incluși în studiu am obținut următoarele date:

	Vârsta	BMI	Le	Uree	Cr	Glicemie	GOT	GPT	Amilaze pancreatic	Ht
r	0.368	0.140	0.597	0.516	0.368	0.141	0.176	0.211	0.3167	0.459
p	0.0057	0.305	<0.0001	<0.001	0.005	0.100	0.002	<0.0001	<0.0001	<0.0001
IC <sub>95</sub> %	0.114-0.577	-0.129-0.391	0.395-0.745	0.4053-0.612	0.114-0.577	-0.026-0.250	0.011	0.073-0.341	0.184-0.437	0.3405-0.563
R <sup>2</sup>	0.135	0.019	0.357	0.221	0.135	0.562	0.082	0.109	0.112	0.321

În ceea ce privește severitatea PA, pentru pacienții cu o formă severă, am obținut o valoare medie de 9.47±1.20 a scorului APACHE II, 7.82±1.31 la cei cu o formă moderată de boală și 4.72±1.19 la cei cu PA ușoară, diferențele dintre grupuri fiind semnificative statistic (p<0.0001). Rezultatele sunt similar celor publicate în literatura de specialitate, un raport recent, publicat în 2011, în *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, de către Suvarna et al [149], furnizând date similare, la fel ca și cele raportate de Wilson et al in *Br.J.Surg* [150]și Wahab et al in *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* [151].

În ceea ce privește distribuția valorilor APACHE II la pacienții cu PA incluși în studiu, conform cercetărilor publicate până în prezent, o valoare peste 8 este asociată cu o mortalitate crescută a pacienților, de 11-18%, astfel încât am considerat-o valoare prag, în vederea constituirii a 2 loturi: pacienți cu scor APACHE II >8 și un al doilea lot cu o valoare a scorului APACHE II <8. 55 de pacienți cu PA au prezentat un scor APACHE >8 (26.53%). Analiza caracteristicilor celor două loturi de pacienți a relevat diferențe semnificative statistice între cele două grupuri. În funcție de etiologia PA am obținut valori diferite ale scorului APACHE II: la cei cu etiologie etanolică, valoarea medie înregistrată a fost de  $5.342 \pm 2.0045$ , semnificativ statistic diferită ( $p < 0.0001$ ), de valoarea înregistrată în cadrul grupului cu PA de etiologie biliară.

Analiza corelației scorului APACHE II cu severitatea PA a identificat o corelație puternică a variabilelor, cu un coeficient de corelație Spearman de 0.807,  $p < 0.0001$ , susținut și de analiza prin regresie liniară cu un  $r$  de 0.6519,  $p < 0.0001$ , în concordanță cu datele furnizate de alte rapoarte științifice semnificative

Scorul Ranson, la momentul prezentării, a înregistrat o valoare medie de  $1.18 \pm 1.11$ . În funcție de valoarea considerată marker predictiv precoce al unei pancreatite severe (3), am împărțit subiecții incluși în două loturi: scor Ranson < 3 (29 de subiecți) și  $\geq 3$  (178 pacienți). Compararea celor două loturi a relevat diferențe semnificative statistice:

	<b>RANSON&gt;3</b>	<b>RANSON&lt;3</b>	<b>p</b>
Varsta (ani)	71.44±10.89	48.12±12.67	<0.0001
Sex	17 B 12 F	119 B 61 F	0.398
Severitate	14 grad 3 12 grad 2 2 grad 1	6 grad 3 25 grad 2 148 grad 1	0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.96 +4.43	22.38±0.297	0.039
L(nr/mmc)	13582.76±4748	9715±270.7	<0.0001
Ht (%)			
Glicemie (mg/dl)	139.9±38.32	141.3±4.616	0.013
Creatinina (mg/dl)	1.36±0.80	0.93±0.04	0.001
Uree (mg/dl)	72.28±44.10	45.73±2.40	0.0001
Amilaze serice totale	1726±1324	908.8±148.2	0.003
Amilaze pancreatice	1553±1336	687.4±65.65	<0.0001
GOT	227.7±174.2	100.6±8.36	<0.0001
GPT	208.1±188.3	103.6±8.89	<0.001
Etiologie	8 biliara 2 alte cauze 18 alcoolica	37 biliară 16 alte cauze 126 alcoolică	



Analiza corelației scorului Ranson cu variabilele pacienților a relevat următoarele date:

	Vârsta (ani)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ht (%)	Le (nr/mc)	Uree (mg/dl)	Creatin înă (mg/dl)	Glicemie (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Amilaze totale (U)	Amilaze pancreatice (U/l)	APACHE
R	0.6251	0.2305	0.5558	0.444	0.411	0.3034	0.0116	0.3142	0.3161	0.2131	0.3908	0.717
IC 95%	0.534-0.701	0.097-0.355	0.453-0.643	0.534-0.547	0.291-0.518	0.174-0.422	-0.020-0.248	0.1858-0.432	0.187-0.433	0.078-0.339	0.269-0.500	0.644-0.779
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.095	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	<0.0001
R <sup>2</sup>	0.1976	0.005	0.3089	0.197	0.169	0.092	0.013	0.098	0.099	0.045	0.152	0.013

### Apresiasi severității bolii

Apresiasi severității PA, conform criteriilor Atlanta, a relevat 23 (11.11%) pacienți cu PA severă, 39 (18.84%) cu PA moderată și 145 (70.04%) pacienți cu o formă ușoară de boală.

	Varsta	BMI	Le	Cr	Uree	Glicemie	GOT	GPT	Amilaze Totale	Amilaze pancreatice	APACHE	Ranson
r	0.704	0.1332	0.582	0.421	0.590	0.134	0.2067	0.2426	0.4417	0.4643	0.7442	0.686
IC 95%	0.625-0.768	0.007-0.268	0.481-0.668	0.299-0.530	0.490-0.674	-0.006-0.269	0.068-0.337	0.105-0.370	0.320-0.548	0.3465-0.567	0.674-0.800	0.604-0.754
p	<0.0001	0.0557	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.054	0.0028	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Vârsta pacienților a fost semnificativ diferită în cadrul celor 3 forme de boală: 75.35±7.31 ani pentru forma severă, 66.13±10.01 ani pentru cea moderată și 46.24±11.47 ani pentru cea ușoară, p<0.001. Influența vârstei și a sexului asupra prognosticului pacienților cu PA a fost apreciată și în alte studii care au relevat o corelație semnificativă a vârstei și sexului masculin cu o formă severă de boală [141, 143, 144]. Prin calculul coeficientului Spearman am obținut o valoare de 0.704, <0.0001 între vârstă și

severitate în concordanță cu rezultatele publicate de Lankisch et al în Pancreas și Bota et al în Annals of Gastroenterology [141, 144].

Numeroase studii și meta-analize au raportat un prognostic mai sever la pacienții obezi și supra-ponderali [97, 144-147]. În ceea ce privește lotul studiat, nu am obținut o corelație semnificativă a variabilelor, dar am identificat o diferență semnificativă statistic a IMC între grupul cu formă severă de boală și cel cu formă ușoară de PA ( $26.10 \pm 5.60$  kg/mp vs  $22.21 \pm 3.44$  kg/mp,  $p < 0.001$ ).

În ceea ce privește parametrii biologici, am obținut o corelație semnificativă statistic între severitate și numărul de leucocite,  $r = 0.582$  (IC 95% 0.481 -0.668,  $p < 0.001$ ), creatinină,  $r = 0.421$  (IC 95% 0.299 -0.530,  $p < 0.0001$ ), amilaze totale  $r = 0.4417$  (IC 95% 0.32-0.54,  $p < 0.0001$ ), amilaze pancreatice  $r = 0.463$  (IC95% 0.34-0.56,  $p < 0.0001$ ). Date similare au fost publicate și în 2008, în World J Gastroenterology de către Ibrahim et al [143], în Annals of Gastroenterology, 2013, de către Bota et al și 2007 [144], în Surgery de Ueda et al [148].

Stratificarea riscului subiecților incluși în studiu în funcție de riscul de a dezvolta o formă severă de PA în funcție de variabilele demografice, clinice, paraclinice și scorurile de activitate ale bolii a relevat următoarele date: un scor APACHE II de cel puțin 8 a prezis 77.69% din cazurile de PA severă, cu o specificitate de 87% și o sensibilitate de 95%; valoarea predictivă pozitivă înregistrată a fost de 51.11%, iar valoarea predictivă negativă de 99.34%.

Scorul Ranson, la momentul prezentării, a înregistrat o valoare medie de  $1.18 \pm 1.11$ . În funcție de valoarea considerată marker predictiv precoce al unei pancreatite severe (3), am împărțit subiecții incluși în două loturi: scor Ranson  $< 3$  (29 de subiecți) și  $\geq 3$  (178 pacienți). Compararea celor două loturi a relevat diferențe semnificative statistic: vârsta pacienților a fost de  $71.44 \pm 10.89$  ani în cadrul primului lot ( $> 3$ ), comparativ cu  $48.12 \pm 12.67$  ani la cei cu scor Ranson  $< 3$  ( $p < 0.0001$ ), numărul pacienților cu PA severă semnificativ statistic ( $p = 0.001$ ) mai mare în cadrul primului lot; diferențe semnificative statistic au fost constatate și pentru valoarea leucocitelor ( $13582.76 \pm 4748/\text{mmc}$  vs  $9715 \pm 270.7/\text{mmc}$ ,  $p < 0.0001$ ), creatinină ( $1.36 \pm 0.80$  mg/dl vs  $0.93 \pm 0.04$  mg/dl,  $p = 0.001$ ), uree ( $p = 0.0001$ ), amilaze totale ( $p = 0.003$ ) și pancreatice,  $p < 0.0001$ , transaminaze: GOT  $P < 0.0001$  și GPT  $p < 0.001$ .

Referitor la etiologie, din cei 29 de pacienți cu un scor Ranson de cel puțin 3, la 19 (64.28%) am identificat consumul de alcool anamnestice, la 8 (28.57%) etiologia PA a fost reprezentată de litiaza biliară, iar la 2 (7.14%) pacienți au fost identificate alte cauze declanșatoare.

Analiza corelației scorului Ranson cu severitatea PA a identificat o corelație puternică a variabilelor, cu un coeficient de corelație Spearman de 0.6867,  $p < 0.0001$ , susținut și de analiza prin regresie lineară,  $r^2 = 0.5236$   $p < 0.000$ . Scorul Ranson peste 3 a prezis 46.6% din cazurile de PA severă, cu o specificitate de 91.16% și o sensibilitate de 53.81%. Valoarea calculată prin curba ROC a fost de 0.8279, IC 95% 0.7479 -0.9078. Date similare au fost raportate și de alte studii publicate în literatura de specialitate [144, 152, 153].

Prezența SIRS a fost identificată la 58 dintre cei 207 pacienți (28.01%). Forma severă de PA s-a corelat semnificativ statistic cu prezența SIRS  $r = 0.6810$ ,  $p < 0.0001$ . Prezența răspunsului inflamator sistemic (SIRS) este asociată cu o mortalitate ridicată, astfel că a fost necesară crearea unui scor pentru aprecierea acestuia [100]. Studiile bazate pe utilizarea acestuia au raportat o fiabilitate crescută în precizarea severității PA și o fezabilitate semnificativă, putând fi efectuat zilnic sau ori de câte ori este necesar [101]. Un studiu semnificativ a raportat o rată a mortalității de 25% la cei cu SIRS persistent la momentul prezentării, 8% la cei cu SIRS prezent la momentul inițial dar care nu a persistat și 0% la cei fără prezența SIRS [102]. Un alt raport semnificativ, publicat în 2009, în Clinical Gastroenterology Hepatology, a raportat o severitate mai mare a PA în cadrul pacienților cu SIRS de la momentul inițial, în special la cei cu 3 sau 4 dintre criterii, comparativ cu cei fără prezența SIRS [103]. Astfel, aprecierea SIRS este necostisitoare, accesibilă și cu utilitate comparabilă cu a altor scoruri prognostice.

## CONCLUZII

- Studiul derulat a fost fundamentat de abordarea unei entități patologice ce ridică numeroase probleme de diagnostic și tratament, și reprezintă o provocare atât prin prisma etiologiei multiple, a fiziopatologiei complexe și incomplet elucidate, cât și prin alegerea măsurilor terapeutice oportune.
- Relevanța studiului nostru rezidă din necesitatea diagnosticului prompt și precoce al PA, și evaluarea rapidă a severității și indicatorilor prognostici întrucât PA este o afecțiune ce însoțită de o rată crescută a mortalității.
- În ceea ce privește etiologia, litiaza biliară este cea mai frecventă cauză, cu un procent cuprins între 30 și 40; rezultatele evidențiate de studiul realizat relevă un procent de 23% pentru etiologia biliară; la un procent de 68 dintre cazuri factorul etiologic incriminat a fost reprezentat de consumul de etanol
- Vârful incidenței în cazul pancreatitei alcoolice este în decada a treia și a patra de vârstă, iar în cazul etiologiei litiazice în ce-a de-a șaptea decadă; în cadrul lotului studiat, am obținut o medie de  $53.44 \pm 15.42$  ani, cu o minimă de 21 ani și o maximă de 88 de ani, iar analiza repartiției procentuale a medie de vârstă observăm că doua treimi din pacienți au vârste sub 60 de ani; la pacienții cu etiologie etanolică media a fost de  $41.04 \pm 0.34$  ani, iar pentru etiologia biliară am înregistrat o medie de  $69.18 \pm 12.21$  ani
- Aprecierea severității PA, conform criteriilor Atlanta, identifică în literatura de specialitate un procent de 15-25 de pacienți care dezvoltă o formă severă de boală; rezultatele noastre au identificat un procent similar, de 11.11% pacienți cu formă severă de PA
- Consumul de alcool, cu rol marcant în declanșarea unei forme severe de boală, a fost prezent în procent semnificativ la pacienții cu PA, 61%; litiaza biliară a fost identificată la un procent de 26 și alte cauze la 13% dintre pacienți.
- Deși s-a dovedit anterior că pacienții cu suprapondere sau obezitate se încadrează într-o grupă de risc crescut pentru o formă severă de boală, în ceea ce privește lotul studiat, prin calculul coeficientului de corelație Spearman, am obținut o valoare a r de 0.13, nesemnificativă statistic,  $p=0.055$ ; totuși, am identificat diferențe semnificative în ceea ce privește IMC-ul între grupul pacienților cu PA severă și cei cu o formă ușoară de boală.
- Vârsta pacienților, item cu amprentă semnificativă pentru severitatea PA a fost diferită în cadrul grupurilor de pacienți cu PA severă, moderată și ușoară:  $75.35 \pm 7.31$  ani,  $66.13 \pm 10.01$  ani și respectiv  $46.24 \pm 11.47$  ani,  $p < 0.001$ ; între cele două variabile am calculate un coeficient de corelație de 0.704.
- Sexul masculin a fost de asemenea incriminat a se asocia mai frecvent cu o formă severă de PA; în cadrul pacienților incluși în studiu am observat o ușoară preponderență a subiecților de sex masculin (60.86% vs 39.14%).
- Analiza inter-relației parametrilor biologici cu gradul de severitate al PA, a decelat o corelație semnificativă statistic pentru numărul de leucocite, uree și creatinină.
- Prezența SIRS s-a corelat semnificativ cu o formă severă de PA, constituind astfel o metodă necostisitoare, accesibilă și cu utilitate comparabilă cu a altor scoruri prognostice.
- Prezența SIRS a prezis 82.60%, cu o sensibilitate de 86.36%, specificitate de 79.35%, iar valoarea predictivă negativă a fost de 97.99% .
- Stratificarea riscului subiecților incluși în studiu de a dezvolta o formă severă de PA, utilizând scorul APACHE II, a relevat următoarele date: un scor APACHE II de cel puțin 8 a prezis 77.69% din cazurile de PA severă, cu o specificitate de 87% și o sensibilitate

de 95%; valoarea predictiva pozitiva inregistrata a fost de 51.11%, iar valoarea predictiva negativa de 99.34%

- Scorul Ranson peste 3 a prezis 46.6% din cazurile de PA severă, cu o specificitate de 91.16% și o sensibilitate de 53.81%.
- Regulile unei decizii clinice adecvate în managementul pacienților cu PA, implică utilizarea scorurilor de apreciere a severității și prognosticului pacienților, în vederea alegerii oportunității terapeutice și stabilirii managementului corect al afecțiunii.
- Studiul nostru concretizează între-relația directă a scorurilor Ranson și APACHE II, ca și a prezentei SIRS cu severitatea PA, fapt ce subliniază includerea acestor itemi în evaluarea standard a pacienților.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Avakimyan SV, Zhane DA, Gedzyaun RV. Changes of immune status in acute pancreatitis and its correction. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2015;174(1):16-9
2. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
- Okazaki K. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med.* 2014 Apr; 105(2):109-19.
3. Kozoriz MG, Chandler TM, Patel R, Zwirewich CV, Harris AC. [Pancreatic and Extrapancreatic Features in Autoimmune Pancreatitis](#). *Can Assoc Radiol J.* 2015 Aug;66(3):252-8
4. Pandiri AR, Schultze AE.. Overview of the pancreatic toxicity and carcinogenesis session. *Toxicol Pathol.* 2014 Jan; 42(1):204-6
5. Maraví-Poma E, Patchen Dellinger E, Forsmark CE, Lacer P, Lévy P, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA, Petrov MS; International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 Spanish edition. *Med Intensiva.* 2014 May; 38(4):211-7
- Lacer P, Dellinger EP, Forsmark CE, Lévy P, Maraví-Poma E, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA, Petrov MS. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 German edition. *Z Gastroenterol.* 2013 Jun;51(6):544-50.
6. Surco Y1, Huerta Mercado J, Pinto J, Piscoya A, De Los Ríos R, Prochazka R, Zegarra A, Cieza Zevallos J. Early prediction of severity in acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012 Jul-Sep; 32(3):241-50.
7. Yang AL, Vadavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):649.
8. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut.* 2012 Feb;61(2):262-7.
9. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar; 48(3):195-203.
10. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun; 94(6):2115-8. Epub 2009 Mar 24.
- Bertilsson S1, Kalaitzakis E. Acute Pancreatitis and Use of Pancreatitis-Associated Drugs: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *Pancreas.* 2015 Oct; 44(7):1096-104.
11. Orlichenko L, Stolz DB, Noel P, Behari J, Liu S, Singh VP. ADP-ribosylation factor 1 protein regulates trypsinogen activation via organellar trafficking of procathepsin B protein and autophagic maturation in acute pancreatitis. *J Biol Chem.* 2012 Jul 13; 287(29):24284-93
12. LaRusch J, Lozano-Leon A, Stello K, Moore A, Muddana V, O'Connell M, Diergaard B, Yadav D, Whitcomb DC. The Common Chymotrypsinogen C (CTRC) Variant G60G (C.180T) Increases Risk of Chronic Pancreatitis But Not Recurrent Acute Pancreatitis in a North American Population. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jan 8; 6:e68.
13. Hartman H, Wetterholm E, Thorlacius H, Regnér S. Histone deacetylase regulates trypsin activation, inflammation, and tissue damage in acute pancreatitis in mice.
14. Ravi Kanth V, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Nov 15;5(4):427-37.

15. Lupia E, Pigozzi L, Goffi A, Hirsch E, Montrucchio G. Role of phosphoinositide 3-kinase in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20(41):15190-9
- Lengfeld J, Kneitz H, Goebeler M, Kolb-Mäurer A. [Panniculitis due to pancreatic disease](#). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Aug;13(8):807-9
16. Haffar S, Bazerbachi F, Garg S, Lake JR, Freeman ML. [Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with acute hepatitis E: A systematic review](#). *Pancreatol*. 2015 Jul-Aug;15(4):321-6
17. British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54;1-9.
18. Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, Ngu WS, Horsfield MA, Rajesh A, Dennison AR, Garcea G. [Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis?](#) *J Gastrointest Surg*. 2015 Oct 6.
19. Bor R, Madácsy L, Fábián A, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it? *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Aug 25;7(11):1023-31.
20. Zhang C, Yin M, Liu Q. The Guidance Impact of Preoperative Magnetic Resonance Cholangiopancreatography on Laparoscopic Cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Sep;25(9):720-3
21. Vargas RD, Córdoba CP, Uriza LF, Costa Barney V, Mosquera-Klinger G, Ortega DA. [Correlation between cholangiopancreatography by magnetic resonance and the endoscopic retrograde colangio pancreatography in hospitalized by biliary lithiasis in the University Hospital San Ignacio (Bogota-Colombia) between 2005 to 2011]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015 Jul-Sep;35(3):226-230
22. Chandrasekaran P, Gupta R, Shenvi S, Kang M, Rana SS, Singh R, Bhasin DK. Prospective comparison of long term outcomes in patients with severe acute pancreatitis managed by operative and non operative measures. *Pancreatol*. 2015 Aug 29. pii: S1424-3903(15)00631-6
23. Sanchez-Lozada R, Acosta-Rosero AV, Chapa-Azuela O, Hurtado-Lopez LM. Etiology on determining the severity of acute pancreatitis. *Gac Med Mex* 2003; 139: 27-31.
143. Ibrahim A Al Mofleh. Severe acute pancreatitis: Pathogenic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterology*. 2008; 14(5): 675-684
24. Bota S et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Annals of Gastroenterology* 2013; 26; 156-162.
25. Toh SKC, Walters J, Johnson CD. Apache O a new predictor of severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996; 110:A437
26. Wang SQ, Li SJ, Feng QX, Feng XY, Xu L, Zhao QC. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 2011; 11:92-98
27. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterology Hepatology* 2011; 23: 1136-1143.
28. Bai X, Song Z, Zhou Y, Pan S, Wang F, Guo Z, Jiang M, Wang G, Kong R, Sun B. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis*. 2014 Jan;19(1):58-75.
29. Suvarna et al. The clinical Prognostic Indicators of Acute Pancreatitis by APACHE II Scoring. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011; 5 (3):459-463.
30. Huber W, Kemnitz V, Phillip V, Schmid RM, Fallthausen A. Outcome prediction, fluid resuscitation, pain management, and antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2015 Nov;41(11):2034-5.
31. Wahab Shagufta, Ahmed Khan Ibne et al. Imaging and clinical indicators of acute pancreatitis: a comparative study insight. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2010; 40 (3):238-28
32. Mayer JM, Raraty, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:163-171
33. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Aiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141: 51-58.

