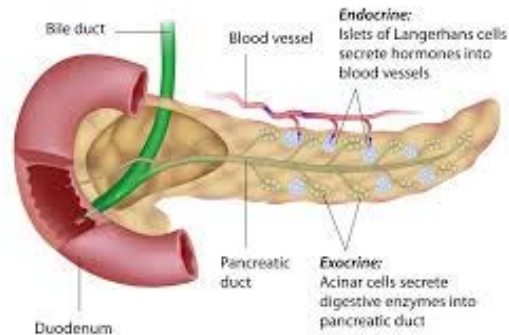


CURS 25

Fiziopatologia disfuncțiilor pancreatice; Fiziopatologia afecțiunilor vezicii biliare

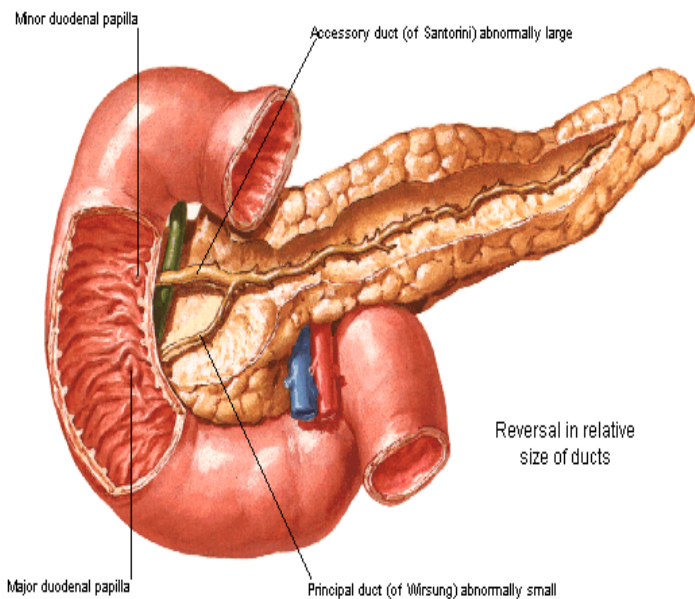
Fiziopatologia disfuncțiilor pancreatice

Pancreasul - Pancreatite



Pancreasul (exocrin și endocrin) - organ prin care se secreta:

- Bicarbonat ce neutralizează acidul gastric
- Enzime (pancreas exocrin) ce digeră conținutul alimentar
- Insulina (pancreas endocrin) pentru a semnaliza organismului să utilizeze/depoziteze substanțele nutritive ingerate.



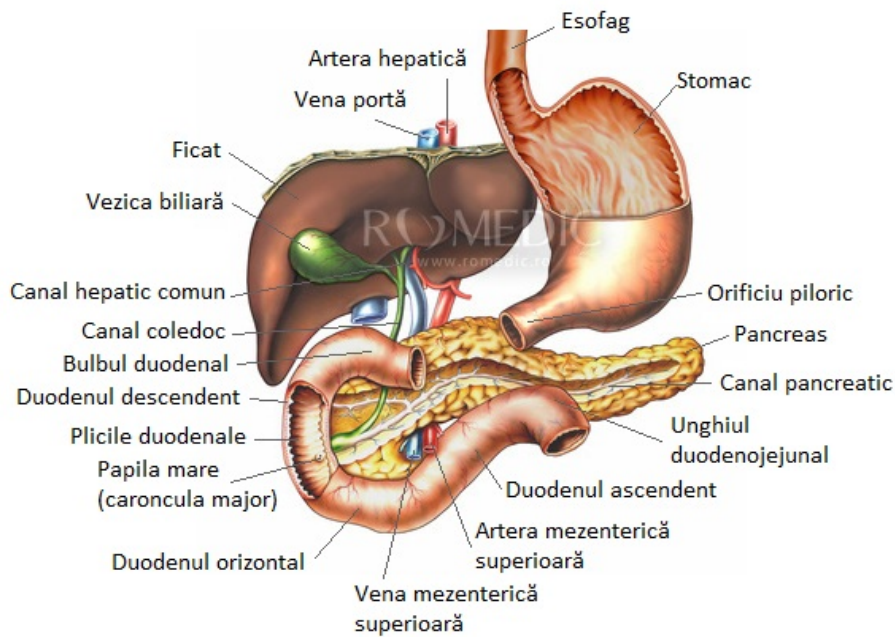
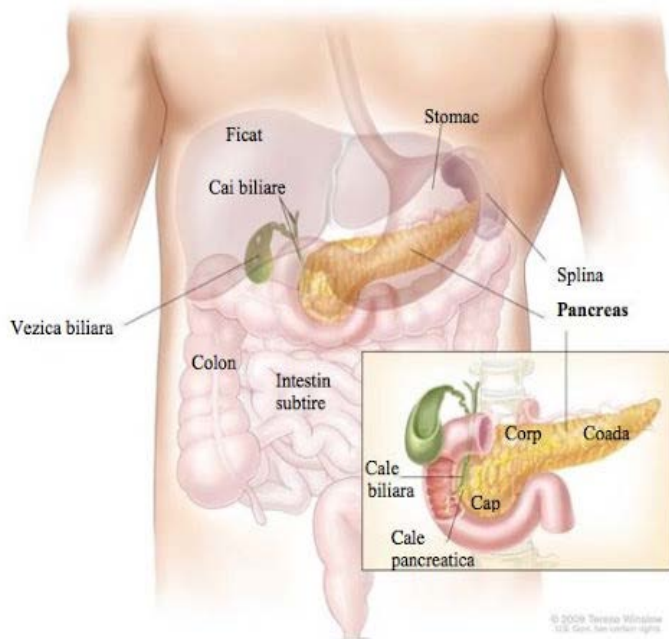
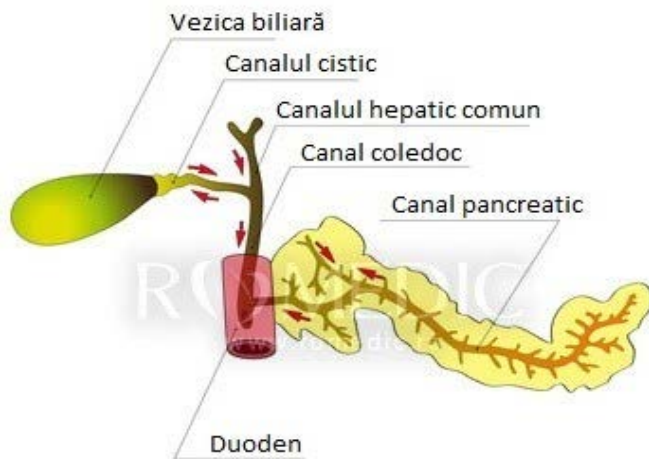
■ **Pancreatita acută** – reprezintă o afecțiune acută, care poate pune viața în pericol; prezintă dureri abdominale severe; pancreasul pare să se digere. De obicei este cauzată de calculi biliari, alcool sau este idiopatică.

■ **Pancreatita cronică** – boala inflamatorie cronică a pancreasului cu alterări morfologice ireversibile, exprimată clinic de regulă prin durere și cu afectarea permanentă a funcției pancreatice.

■ **Pancreatita ereditară** - o formă neobișnuită de pancreatită acută și cronică

cu predispoziție familială. Riscul de cancer pancreatic este > 50 de ori mai normal.

Pancreas – localizare si raporturi (cu colecistul – important in pancreatite)



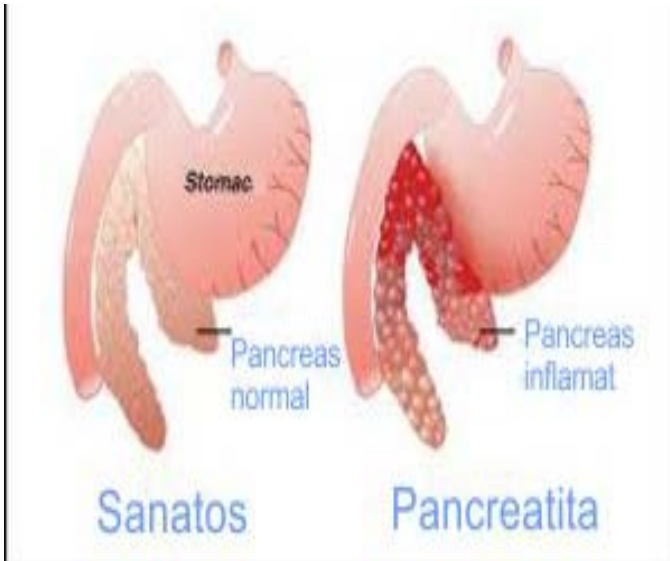
Common Areas of Pancreatic Pain



Arii de proiectie a durerii pancreatice

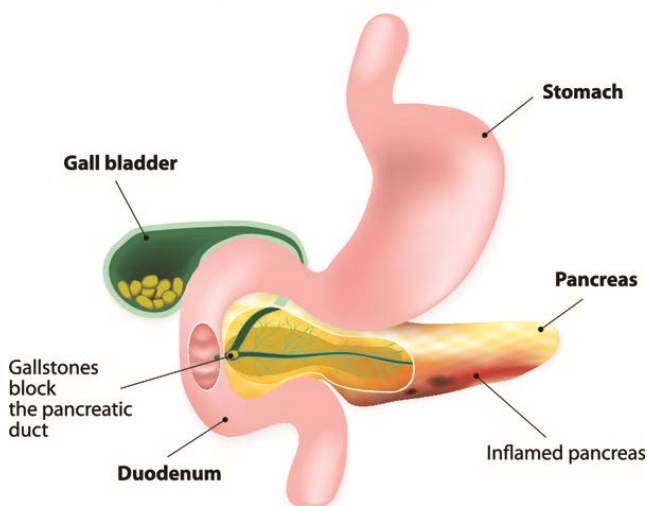
PANCREATITA ACUTĂ (PA)

- **Definiție:** inflamația acută necrotico-hemoragică și/sau edematoasă a pancreasului și țesuturilor peripancreatice caracterizată prin autodigestia pancreasului datorită activării locale și difuziunii interstițiale a propriilor enzime proteolitice și lipolitice, urmată de autodigestia parenchimului pancreatic.



- **Datele epidemiologice generale:**
- frecvența de 0,5-1% în populația generală;
- Vârsta de maximă frecvență este în jur de 50 ani, dar limitele de vârstă sunt foarte largi
- Sexul este aproximativ egal reprezentat, cu o ușoară preponderență pentru femei.

ACUTE PANCREATITIS



ETIOLOGIE:

- **Afectiuni pancreatice preexistente:** stricturi ductale, calculi pancreatici sau calcinoza, pancreatita cronică recidivantă, neoplazii;
- **Afectiuni biliare:** litiaza biliară, colecistitele cronice, diskinezii biliare, oddite;
- **Anomalii duodenale:** stenoze, diverticuli juxtavaterieni, duplicație duodenală, pancreas anular, pensa aorto-mezenterică;
- **Afectiuni inflamatorii și parazitare:** infecții bacteriene, virale (parotidită, coxackie, echo), ascarizi, leptospiroza, mycoplasma;
- **Factori metabolici:** dislipidemie, diabetul zaharat;

- Factori endocrini: hiperparatiroidismul;
- Factori alergici: fenomenul Schwartzman- Arthus;
- Factori medicamentoși: diuretice și hipotensoare (tiazide, furosemid, acid etacrinic, clonidina), antiinflamatoare și imunosupresoare (corticosteroizi, azotioprina, 6-mercaptopurina, sulfasalazina), antibiotice (izoniazida, rifampicina, tetraciclina), estrogeni, anticonceptionale
- Factori vasculari: modificări la nivelul vaselor mici (ateromatoză, tromboză, embolie, vasculitele din lupusul eritematos sistemic, angita sistemică, boli de colagen, purpură trombocitopenică);
- Alcool (ingestie acută sau cronică) asociat eventual cu stimulare alimentară excesivă;
- Denuțritia.
- Traumatisme externe (plagi abdominale penetrante, contuzii abdominale) și intervențiile chirurgicale pe pancreas, pe duoden, pe stomac și cai biliare;
- Explorări pre, intra și postoperatorii: canalare (colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică) și vasculare (angiografie).

Mecanisme

- Modalitățile prin care factorii cauzali enumerați acționează izolat sau sinergic pentru a declanșa avalanșa de fenomene fiziopatologice din PA nu sunt nici astăzi pe deplin elucidate.
- Există 5 teorii explicative ale PA reprezentând mecanisme patogenice care au putut fi verificate experimental.

1. Mecanism canalar

- Refluxul canalar de bilă sau de suc duodenal poate determina creșterea presiunii intracanalare, rupturi canaliculare sau acinoase.
- În mod normal, presiunea din canalul pancreatic este mai mare decât cea din coledoc și deci, refluxul bilio-pancreatic este practic imposibil. Acest mecanism are totuși loc în anumite condiții.

2. Mecanism vascular

- Declanșarea PA s-ar datora unei ischemii pancreatice de diverse cauze, dar mai ales prin obstrucția vaselor mici
- Mecanismul este adesea intricat cu cel canalar, având în vedere că orice agresiune canaliculă determină vasoconstricție reflexă, care prin ischemie realizează soluții

de continuitate a structurilor acinocanulare, raspunzatoare de patrunderea in interstitiu a enzimelor

- Prin transportul enzimelor activate, factorul vascular este de fapt, trigger-ul multiplelor coafectiuni viscerale
- Totodata, pe cale hematica, la pancreas ajung diferite substante medicamentoase si toxice, precum si flora microbiana, „vinovata” de suprainfectia focarelor de necroza.

3. Mecanism infectios

- PA este determinata de infectiile de vecinatate (extindere limfatica) sau in cadrul unei septicemii, asociate in general cu reflux bilio- sau duodeno-pancreatic
- De asemenea, sunt incriminate si infectiile virale (parotidita epidemica, rujeola, scarlatina), care ar activa intracanicular proenzimele.

4. Mecanism nervos

- Pancreatita acuta poate fi produsa prin stimulare excesiva:
 - simpatica (efect vasoconstrictor – spasm oddian si efect ischemic pe vasele mici);
 - parasimpatica (hipersecretie cu cresterea activitatii enzimaticice)
 - iar mai adesea, prin ambele.

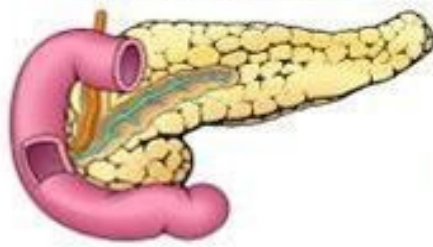
5. Mecanism alergic

- Fenomenul Schwartzman-Arthus patent, cu sensibilizare, interval liber si declansare ar putea fi raspunzator de aparitia unei PA, care debuteaza la nivel microvascular sau neurovascular, in prezenta unui exces de histamina in tesuturi
- In practica clinica, PA se intalneste exceptional insotita de fenomene alergice vizibile, dar literatura de specialitate citeaza cazuri aparute dupa ingestia de alimente alergice.

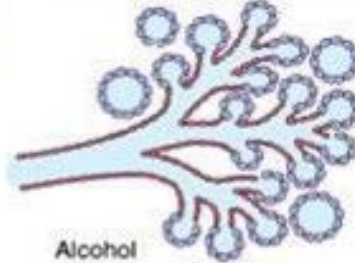
Fiziopatologie

- Pancreasul se afla intr-o legatura stransa organo-functionala cu duodenul, caile biliare, stomacul si intestinul.
- Secretia sucului pancreatic se gaseste sub influenta stimulilor alimentari, hormonal si nervosi.
- Transportul sucului pancreatic prin ductele Wirsung si Santorini, se face in corelatie cu cel al bilei prin caile biliare, supunandu-se unor gradienti de presiune, care se modifica sincronizat in diferite situatii (de repaus sau de digestie) si in functie de necesitate.
- Deversarea secretiilor bilio-pancreatice este controlata de papila si se gaseste sub influenta unor stimuli comuni care comanda relaxarea sau contractia sfincterului oddian

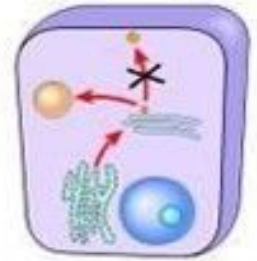
- In interiorul acinilor glandulari si pe traseul ductelor de transport , enzimele pancreatice se gasesc sub forma de precursori inactivi
- In eventualitatea activarii pe neasteptate a enzimelor, inainte ca acestea sa intalneasca substratul nutritiv caruia le sunt adresate, organismul s-a dotat cu factori de aparare.
- Astfel enzimele proteolitice, inainte de a parasi celula in care s-au format, sunt impachetate, in niste “saci enzimatici” reprezentati de granulele de zimogen
- Acesti “saci” se deschid pentru a elibera enzimele numai in lumenul acinului glandular
- In continuare pe toata perioada transportului lor prin ductele pancreatice, enzimele se gasesc sub supravegherea stricta a unor antienzime, care sunt gata sa inhibe efectul litic al enzimelor proteolitice in cazul activarii lor accidentale.
- Pe de alta parte enzimele si antienzimele sunt produse concomitent de catre pancreas in cantitati care sa permita mentinerea unui echilibru stabil.
- In anumite situatii patologice echilibrul se poate deregla, fie prin producerea exagerata de enzime (aport alimentar excesiv), fie prin scaderea productiei de antienzime (postpartum, stari de denutritie, soc alergic).
- Enzimele pancreatice activate anormal au o actiune triptica foarte scazuta asupra unui tesut bine vascularizat si nealterat morfologic.
- Pentru a putea actiona trebuie sa gaseasca un substrat hipoxic si distructii celulare preexistente
-
- Aceasta situatie favorabila poate fi pregatita de kininele plasmatiche, care prin efectul lor vasoconstrictor provoaca hipoxia celuara si distructia celulara secundara, in primul rand a celulelor acinului pancreatic
- Hipoxia celulara si schimbarea consecutiva a pH-ului citoplasmatic vor distruge progresiv membranele ”sacilor“, in care sunt sechestrate enzimele, acestea revarsandu-se in interiorul celulelor proprii.
- Astfel apare posibila declansarea autodigestiei celulare chiar la nivelul acinului glandular, care se va derula in continuare haotic in glanda, in jurul glandei si uneori la mare distanta de loja pancreatica.
- Leziunile celulare initiale, urmate progresiv de dislocari tisulare intraglandulare creeaza baraje mecanice in drenajul normal al sucului pancreatic spre duoden (incepand cu acinul glandular si pana la nivelul canalului excretor principal).
- Odata cu inmultirea barajelor intraductale, presiunea interna din acinii glandulari creste progresiv si o cantitate tot mai mare de suc pancreatic bogat in enzime ajunge in interstitiul glandular, iar de aici pe cai limfatice si venoase in circulatia generala.
- Enzimele active digera membranele celulare si cauzeaza proteoliza, edem, hemoragie interstitiala, necroza de coagulare, necroza grasa si necroza parenchimului
- Afectarea si moartea celulara rezulta din eliberarea peptidelor de tip bradikinina, kalikreina si substante vasoactive (histamina) – care produc vasodilatatie, permeabilitate vasculara crscuta si edem
- Astfel aceste evenimente desfasurate in serie culmineaza cu aparitia PA necrotice

CAUSES:**DUCT OBSTRUCTION**

Cholelithiasis
Ampullary obstruction
Chronic alcoholism
Ductal concretions

ACINAR CELL INJURY

Alcohol
Drugs
Trauma
Ischemia
Viruses

DEFECTIVE INTRACELLULAR TRANSPORT

Metabolic injury (experimental)
Alcohol
Duct obstruction

MECHANISMS:

Interstitial edema

Impaired blood flow

Ischemia

Release of intracellular
proenzymes and lysosomal
hydrolases

Activation of enzymes
(intra- or extracellular)

Delivery of proenzymes to
lysosomal compartment

Intracellular activation
of enzymes

Acinar cell injury

ACTIVATED ENZYMES

Interstitial
inflammation
and edema

+

Proteolysis
(proteases)

+

Fat necrosis
(lipase, phospholipase)

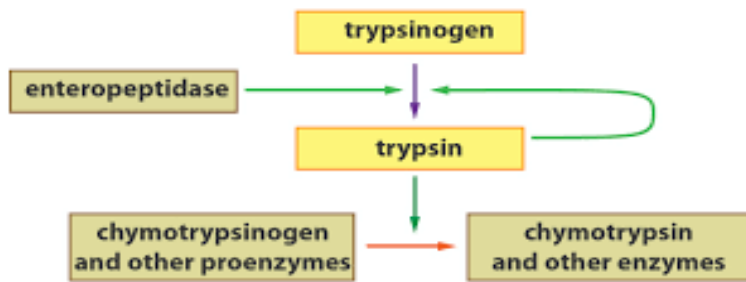
+

Hemorrhage
(elastase)

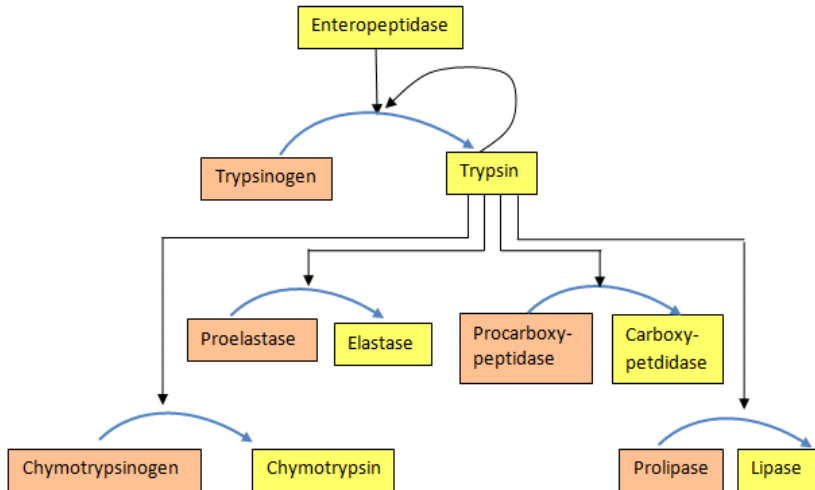
ACUTE PANCREATITIS

Patogeneza

- activarea intra-acinară sau intracelulară a proenzimelor pancreatice;
- în activarea intracelulară a tripsinogenului un rol important îl au:
 - - hidrolazele lizozomale (catepsina B)
 - - alcoolul
 - - creșterea concentrației Ca intracelular
 - - leziunile de ischemie/reperfuzie
- Alcoolul, acidul acetic salicilic (aspirina), histaminele, cresc permeabilitatea epiteliului ductului pancreatic, astfel încât molecule mai mari pot pătrunde prin el.
- Enzimele secretate de celulele acinare difuzează în țesutul periductal intestinal, distrugându-l.
- Alcoolul, în interiorul sistemului ductal, precipită proteinele, cauzând o creștere a presiunii în amonte (vezi mecanism canalar).



■ Majoritatea enzimelor pancreatice sunt activate de enteropeptidaze numai atunci cand ajung in lumenul intestinal

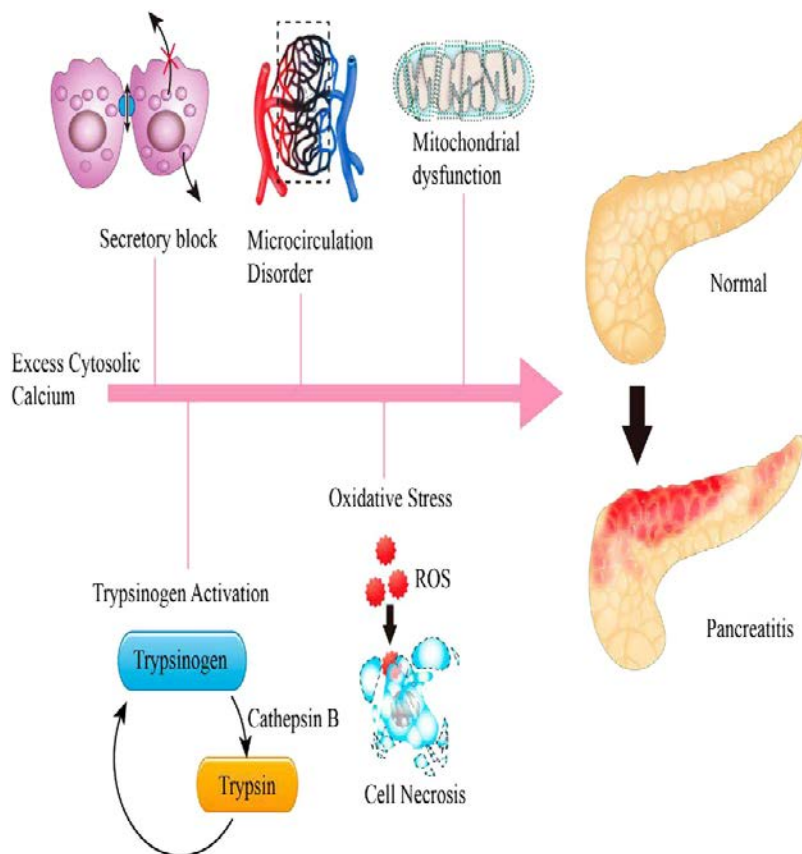


■ Activarea tripsinogenului in tripsina este esentiala, intrucat tripsina activeaza si alte enzime

■ Daca este activata in celulele acinare, inhibitorul pancreatic al tripsinei nu permite aparitia sa;

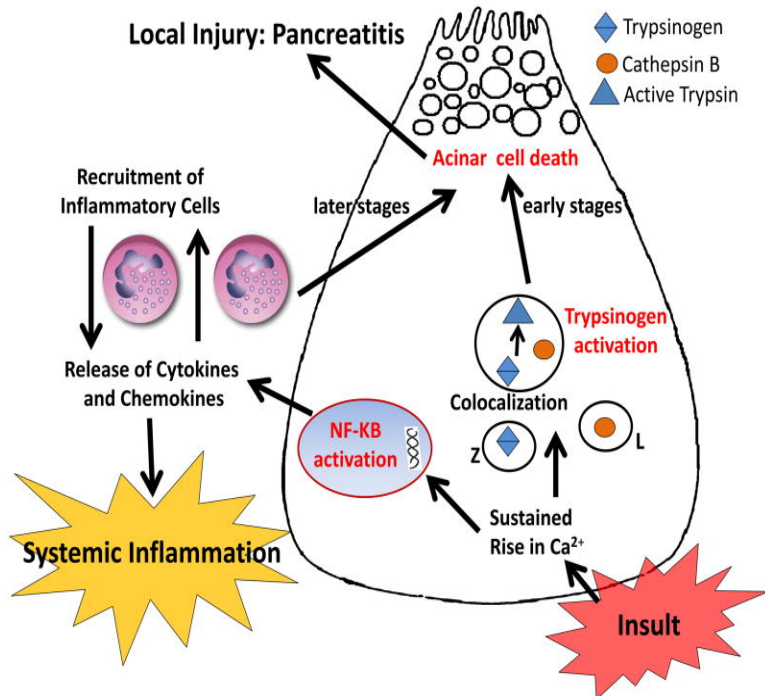
■ Daca insa acest mecanism protectiv este depasit de mecanismul de activare al tripsinei, sau tripsina devine activa in lumenul pancreatic, autodigestia pancreasului progreseaza (pancreatita acuta).

■ Cauzele cele mai frecvente: litiaza biliara, consumul de alcool, presiunea crescuta in ductul pancreatic



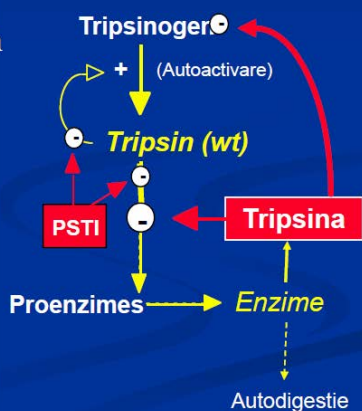
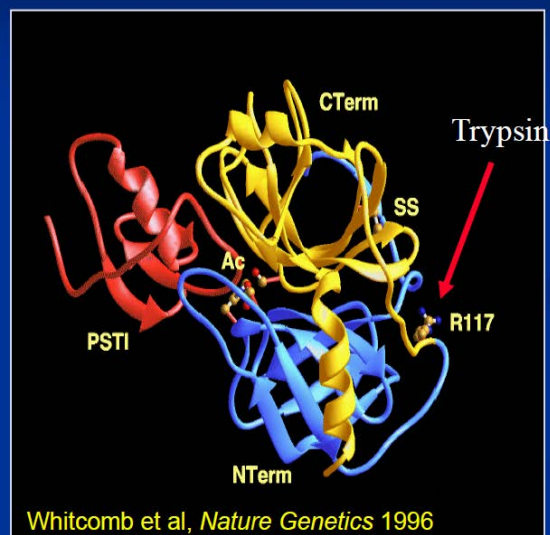
Efecte LOCALE

- **Tripsina activata (din tripsinogen) - activarea proenzimelor chimotripsinei, elastazei, fosfolipazei**



- **Chimotripsina - edem + leziuni vasculare**
- **Elastaza - digestia elastinei din pereții vasculari cu hemoragii: pancreatită acută hemoragică**
- **Tripsina + chimotripsina: activarea sistemelor:**
 - kininelor / sistemului complementului: vasodilatație, hiperpermeabilizare, edem, inflamație
 - coagularea/fibrinoliza: tromboze și hemoragii

Activarea tripsinei



- **Tripsina activeaza:**
 - alte enzime (fosfataza A, elastaza)
 - factori de coagulare (protrombina in trombina)
 - hormoni tisulari (bradikina si kalidina activate de kallikreina)
 - proteine citotoxice (ale sistemului complementului).
- **In pancreas, se produce edematierea celulelor.**
- **Elastaza activata produce eroziunea vaselor, cu sangerare (pancreatita hemoragica) si zone de**

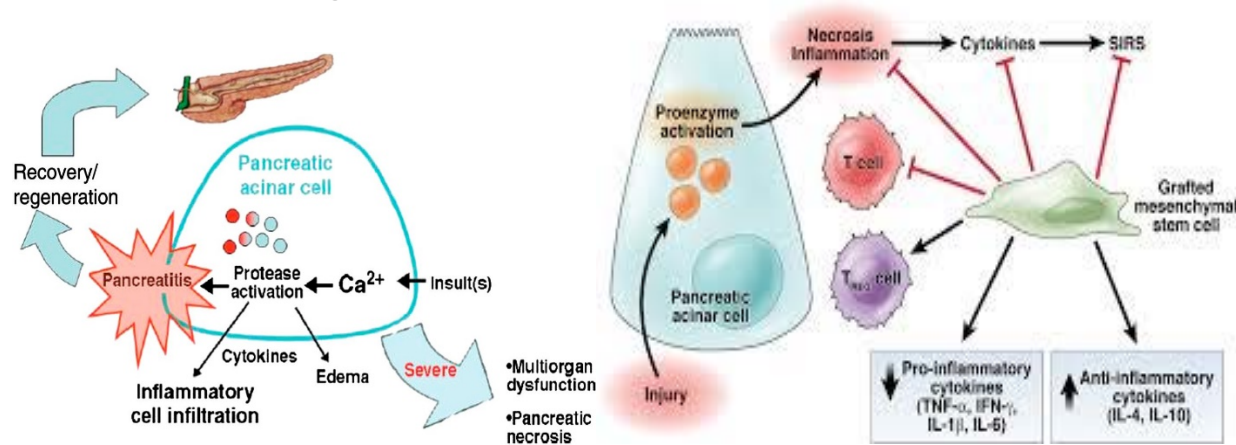
ischemie la nivelul lui.

- **Aceste zone de ischemie sunt mai departe accentuate de trombii produsi prin activarea trombinei, ducand la necroza.**
- **Insulele pancreasului endocrin sunt si ele distruse, ducand la deficit de insulina si hiperglicemie.**
- **Steatonecroza pancreasului se dezvolta, folosind calciu (Ca²⁺), cauzand hipocalcemie.**

- Ioni de Mg din plasma se leaga de acizii grasi liberi, cauzand hipomagnezie.
- Aceste tulburari au consecinte si asupra organelor retroperitoneale din vecinatatea pancreasului (splina, mezenter, omentul mare, duoden)
- Fosfolipaza A2 - transformarea lecitinei in lizolecitină citotoxică - necroza celulelor acinare și a țesutului adipos invecinat (steatonecroza) cu eliberarea de noi enzime:
Local: lipaza pancreatică: amplificarea procesului de autodigestie pancreatică
/peripancreatică: hemoragie și edem regional
În circulația sistemică:
 - distrug surfactantul epiteliului alveolar cauzand hipoxie arteriala
 - vasodilatatie cu hTA și șoc hipovolemic

Efecte SISTEMICE

- trecerea în circulație a fosfolipazelor: alterarea surfactantului cu hipoxie alveolara: sindromul de detresă respiratorie
- eliberarea citokinelor din celulele inflamatorii: $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8 : insuficiență respiratorie, insuficiența renală (anurie), șoc cardio-circulator, insuficiență multiorgan



- Amilazele sunt un grup de hidrolaze ce degradeaza complex carbohidratii;
- Amilaza este o enzima produsa in pancreas si glandele salivare care hidrolizeaza amidonul, glicogenul si polizaharide inrudite pana la nivelul zaharurilor simple
- Amilaza pancreatica este secretata de celulele acinare
- Structural, amilazele sunt de doua feluri:
 - alfa – amilaze
 - beta-amilaze
- cele doua isoforme diferind de locul clivarii lantului polizaharidic.
- Amilaza serica este de tip alfa – amilaza.
- Alfa-amilaza este de origine pancreatica si salivara.
- Deoarece utilitatea clinica a activitatii amilazei este aceea de a detecta o pancreatita, amilaza pancreatica este testul de detectie pentru diagnosticul unei pancreatite acute;
- Amilaza serica totala continua sa fie cel mai larg utilizat test in diagnosticul pancreatitei acute

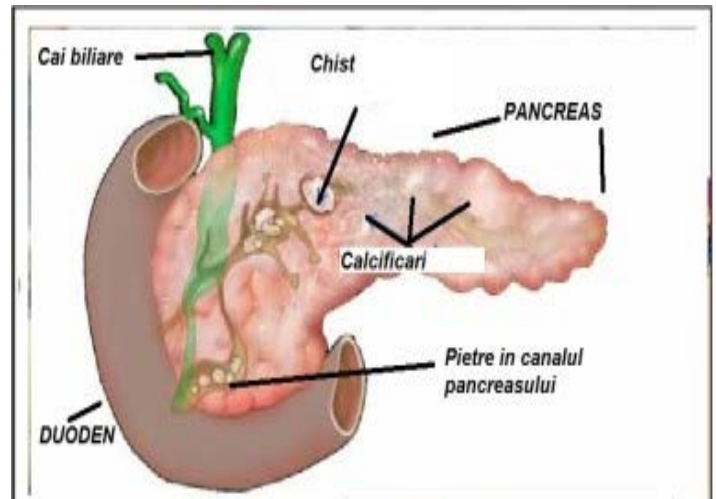
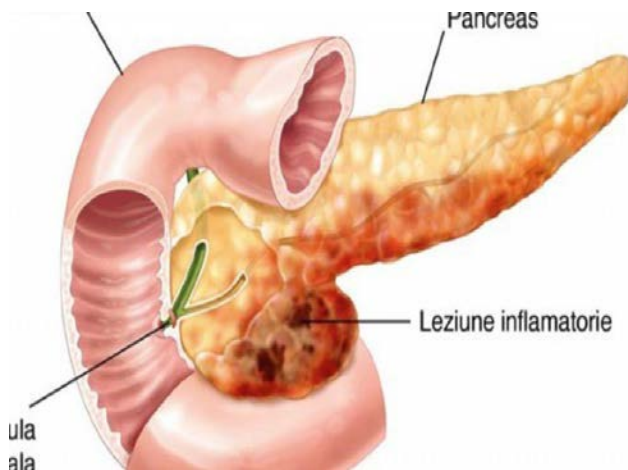
- Amilaza pancreatică este crescută în pancreatitele acute în primele 6-12 ore de la instalare și persistă 3 – 4 zile
- Creșterea în aceste situații este de 4 - 6 ori limita de referință.

■ PANCREATITA CRONICĂ (PC)

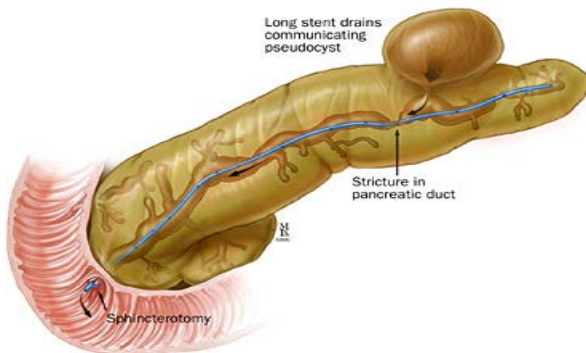
- Definiție: fibroscleroza parenchimului pancreatic care conduce la insuficiența pancreasului exocrin (scăderea secreției de enzime, bicarbonat) tardiv, doar când masa funcțională pancreatică scade sub 10%.

Cauze

- !!! Alcoolismul cronic (80%)
- Mecanisme imunologice (Anticorpi antipancreatici)
- Boli metabolice, endocrine
- Hipercalcemia (depozite de Ca)
- Obstrucții cronice a ductelor excretoare
- Fibroza chistică



- Calcificari, fibroza, scleroza
- Obstrucții cronice a ductelor excretoare
- Fibroza chistică
- Chiste, pseudochiste pancreatice
- Stricturi



Patogeneza

1. Teoria litogenică

- Hipersecreția de proteine acinare (tripsinogen)
- Creșterea lactoferinei și a proteinei GP2:

agregarea proteinelor în dopuri proteice (! pH < 7)

- Scăderea litostatinelor (care împiedică în mod normal formarea depozitelor proteice și precipitarea calciului)

Alcoolul la etilici determină:

- Creșterea concentrației în proteine a sucului pancreatic: proteinele în exces precipită cu Ca^{++} cu formarea de calculi care blochează ductele pancreatice
- Acumularea sucului pancreatic la nivelul acinilor determină:
- Dilatarea unor acini: chiste
- Distrugerea altora: înlocuirea cu țesut fibros: degenerescență fibro-chistică

2. Teoria secvenței necroza-fibroza

- Stricturi fibrotice ductale postnecrotice: staza cu formarea de depozite proteice

3. Teoria stresului oxidativ

- Alcoolul determină activarea excesivă a enzimelor citocromului P450 la nivel pancreatic: peroxidarea lipidelor și depozitarea lor în citoplasma celulelor acinare: inflamtație și fibroza

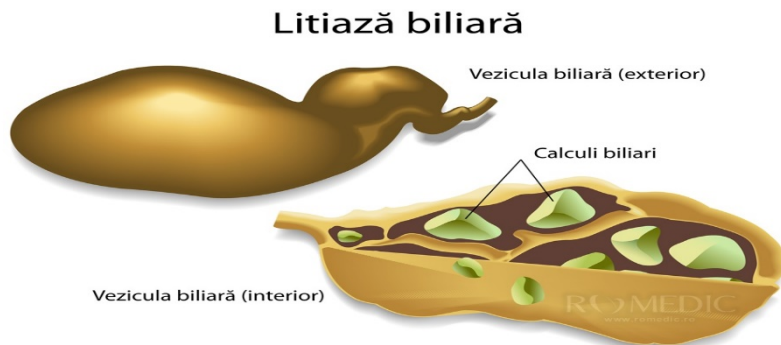
4. Mecanisme autoimune (anticorpi anti-celule pancreatice)

Efecte locale și sistemice

- Insuficiența pancreasului exocrin (survine când scade masa parenchimului funcțional la circa 10% din normal)
- Deficitul de lipază: maldigestie și malabsorbție de lipide: steatoree
- Deficitul enzimelor proteolitice: maldigestie și malabsorbție de proteine:
- azotoree (creșterea azotului fecal) + creatoree (creșterea excreției de fibre musculare nedigerate) : scăderea sintezei proteice în organism
- scăderea maselor musculare cu emacierea organismului
- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie: edem
- dispepsie de putrefacție: proteinele sunt supuse unui proces de putrefacție sub acțiunea florei intestinale: pH fecal alcalin, balonări, flatulență
- Scăderea conținutului de HCO_3^- - în suc intestinal: scăderea activității enzimelor intestinale și pancreatice (al căror pH optim de acțiune este cel alcalin)
- Scăderea absorbției vitaminei B12 (datorită alterării degradării proteolitice a factorului R din complexul vit. B12-factor R, cu împiedicarea formării complexului vit.B12-factor intrinsec): anemie megaloblastică
- Uneori datorită distrugerii și celulelor insulare apare insuficiența pancreasului endocrin: scăderea eliberării de insulină: scăderea toleranței la glucide/diabet zaharat

Fiziopatologia afecțiunilor veziculei biliare

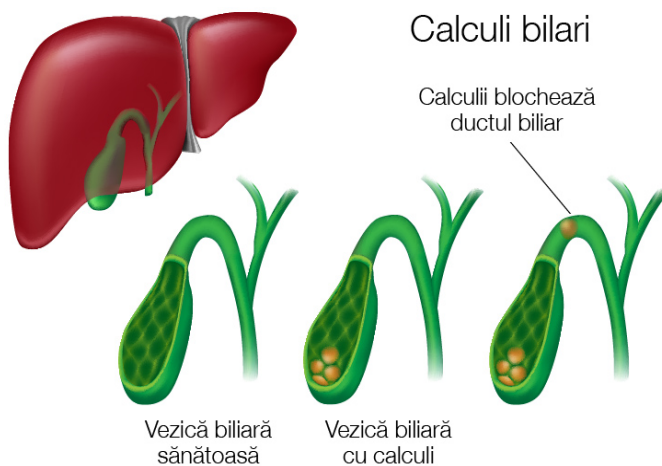
LITIAZA BILIARĂ

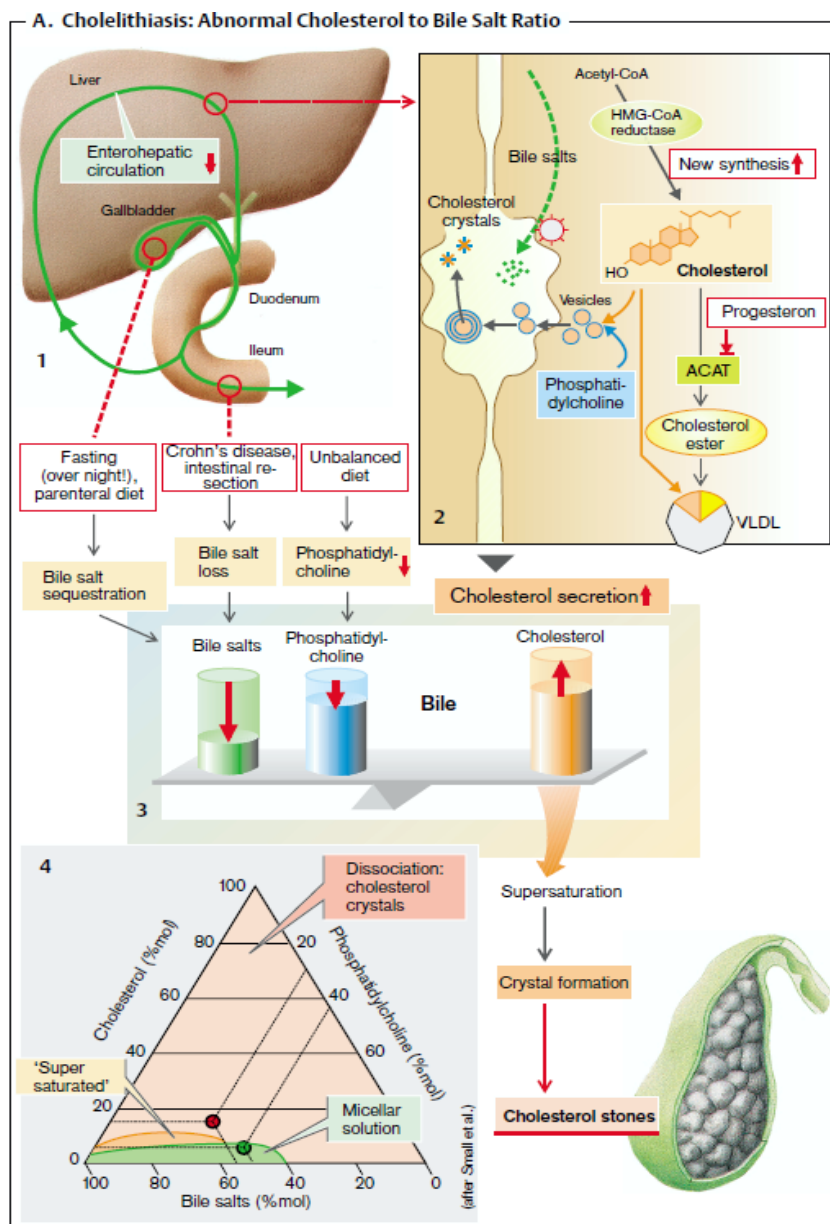


- **Definiție:** reprezintă precipitarea constituenților biliari la nivelul colecistului cu formarea calculilor de:
 - colesterol (75%)
 - bilirubină (calculi pigmentari, 25%)

Patogeneză:

- Anomalii în compoziția bilei → insolubilitatea ei
- Staza biliară (hipomotilitatea) → concentrarea bilei + cristalizarea componentelor
- Inflamația: creșterea absorbției de apă și săruri biliare cu reducerea solubilității colesterolului + stimularea secreției de mucus cu creșterea nucleilor de cristalizare
-





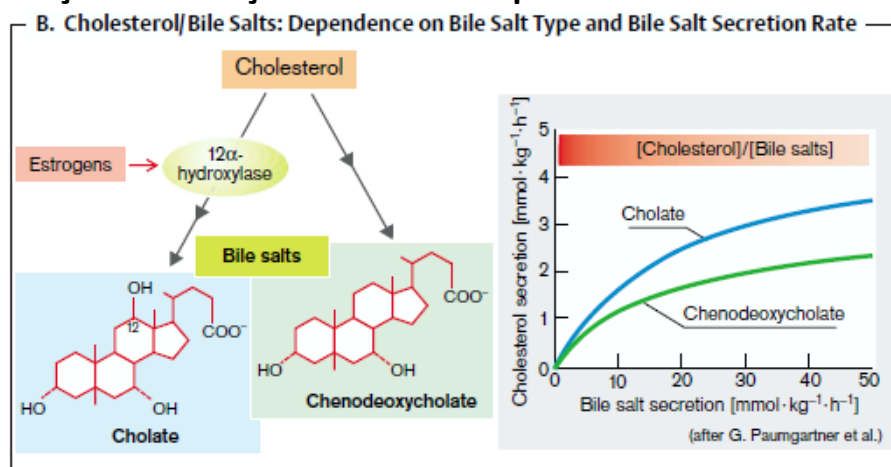
■ Calculii de colesterol:

creșterea concentrației biliare de colesterol (C) determină:

- creșterea raportului Colesterol/săruri biliare + lecitină
- eliberarea colesterolului în mediul apos al bilei
- precipitarea sub formă de cristale de colesterol
-

Cauzele precipitării colesterolului:

■ Creșterea secreției de colesterol prin:



- creșterea sintezei prin activarea HMG-CoA reductazei (estrogeni)
- Scăderea esterificării colesterolului prin inhibiția ACAT (progesteron)
- Scăderea secreției hepatice de săruri biliare prin: scăderea

reabsorbției sărurilor biliare la nivelul ileonului terminal (boala Crohn)

Calculii pigmentari

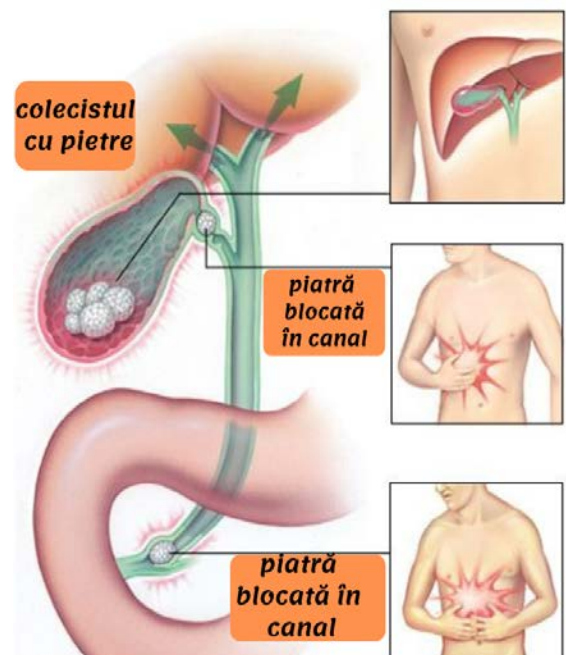
- Creșterea bilirubinei neconjugate și precipitarea cu ioni de calciu determină apariția calculilor de bilirubinat de calciu:
 - negri (+ carbonat și fosfat de calciu)
 - bruni (+ stearat, palmitat și colesterol)

Cauzele creșterii bilirubinei neconjugate în secreția biliară:

- Creșterea hemolizei (în anemiile hemolitice, sinteza de BI depășește capacitatea de conjugare a ficatului)
- Scaderea capacității de conjugare (ciroza hepatică)
- Deconjugarea bilirubinei conjugate:
- Neenzimatică (pe fond de stază biliară prelungită)
- Enzimatică (sub acțiunea glucuronidazei bacteriene): este singurul mecanism de formare a calculilor bruni (fosfolipazele bacteriene descompun și lecitina din secreția biliară, eliberând acidul palmitic și stearic).

Complicații:

- Metaplazia mucoasei cu risc de carcinom;
- Colangită bacteriană;
- - Icter obstructiv;
- - Pancreatită acută.
- **Colică biliară:** blocarea ductelor biliare de către calculii migrați determină contracții peristaltice puternice ce produc durere în hipocondrul drept cu iradiere în regiunea epigastrică și toracică posterioară însoțită de vărsături
- **Colecistita acută** cu risc de perforație; la simptomele mai sus enumerate se adaugă și febra cu leucocitoză;



PANCREATITA sau CANCERUL VEZICII BILIARE sunt două consecințe grave ale litiazei biliare netratate

COLECISTITA ACUTĂ - FIZIOPATOLOGIE

- Obstrucție a ductului cistic
- ⇒ inflamatie acuta a peretilor vezicii biliare
- ⇒ durere
- Raspuns inflamator → 3 mecanisme:
- - inflamatie mecanica (presiunea intraluminala crescuta)
- ⇒ distensie + ischemia peretilor vezicii biliare);
- - inflamatie biochimica (lisolecitine eliberate prin fosforilarea lecitinei biliare);
- - inflamatie bacteriana (50 – 85%) - Escherichia coli
- - Klebsiella
- - Streptococ grup D
- - Stafilococ
- - Clostridium

