

PANCREATITA CRONICĂ RECIDIVANTĂ CU ANAMNEZĂ FAMILIALĂ, ASPECTE CLINICO-PARACLINICE

Varvara Taraleș, Rodica Bugai, Ion Țibîrnă

Catedra Medicină Internă nr. 3 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Relapsed chronic pancreatitis with family history-clinical and paraclinical aspects

The aim of the study was to assess the clinical and laboratory features of patients with family history of chronic pancreatitis. The results demonstrated that patients with a family history of chronic pancreatitis have an onset at a young age, with the prevalence of heavy dolor syndrome with progression to exo- and endocrine insufficiency. The study of genes involved in the development of chronic pancreatitis in such patients would be required for prevention, treatment optimization and minimization of complications.

Rezumat

Studiul a avut drept obiectiv evaluarea particularităților clinico-paraclinice ale pacienților cu anamneză familială de pancreatită cronică. Rezultatele au demonstrat, că pacienții cu pancreatita cronică cu anamneză familială au un debut la o vîrstă tînră, cu predominarea sindromului dolor intens, cu progresarea spre insuficiență exo- și endocrină. Studiarea genelor implicate în dezvoltarea pancreatitei cronice la astfel de pacienți ar fi necesară în vederea profilaxiei, optimizării tratamentului și minimalizării complicațiilor.

Actualitatea

Pancreatita cronică (PC) rămîne a fi o problemă dificilă, boala fiind progresivă, ireversibilă, deseori ajungînd la o malignitate evolutivă trenantă, imprevizibilă, cu complicații severe, care poate duce la apariția insuficienței endocrine și exocrine [1]. Incidența anuală a PC a fost relatată în mai multe studii retrospective și variază de la 3,5 -la 9 cazuri/ 100 000 de populație [13]. În Republică Moldova în anul 2005 incidența PC a constituit 27,6 cazuri la 10000 de locuitori [11]. PC afectează preponderent bărbații în vîrstă de 35-45 ani, frecvența fiind de 3 ori mai mare decît la femei [12].

PC este o maladie polietiolocică. În pofida faptului, că în majoritatea țărilor dezvoltate alcoolul, în cca 70% cazuri, a fost definit ca fiind unul din factorii principali exogeni în declanșarea PC, tot mai multe dovezi științifice din ultimele decenii demonstrează că această patologie are predispoziție genetică [10].

PCE a fost descrisă pentru prima dată de Comfort și Steinberg în anul 1952, pe cînd lucra la Clinica Mayo [5]. Conform EUROPAC pancreatita ereditară se definește, cînd s-au constatat două sau mai multe rude de gradul întîi sau trei și mai multe rude de gradul doi, în două sau mai multe generații cu pancreatită acută recurentă și/sau pancreatită cronică în absența altor factori cauzali [5]. PCE este o formă a PC cu debut precoce, cu o penetranță de 80%. Mutații ale genei care codifică tripsinogenul cationic (PRSS1), inhibitorul serinic de protează, de tip Kazal 1 (SPINK1) și regulatorul transmembranar al fibrozei chistice (CFTR) au fost dovedite ca fiind asociate cu PCE [9]. Mutațiile N29I și R122H ale PRSS1 sunt autosomal-dominante.

În ultimele trei decade, datorită perfectării metodelor genetice de diagnostic, frecvența pancreatitei ereditare a crescut de patru ori și constituie aproximativ 5%. PCE se întîlnește cu aceeași frecvență la ambele sexe [4]. Manifestările clinice ale pancreatitei ereditare apar cel mai des la vîrsta de 3-10 ani, a două recidivă fiind la vîrsta de 20-25 de ani, care în majoritatea cazurilor coincide cu începutul utilizării alcoolului [2]. Manifestările clinice sînt nespecifice și nu se deosebesc de clinica pancreatitei acute. În Marea Britanie au fost consultate treisprezece familii cu PCE. Vîrsta medie de debut a simptomelor de pancreatită a fost mai mică în grupul de

mutație R122H, între 8,4 și 6,5 de ani, cei mai mulți pacienți cu aceeași mutație au dezvoltat simptome la vârsta de 20 de ani. și tendința spre insuficiența endocrină (DZ, insulinodependent) în ambele grupe a fost mai mare decât insuficiența exocrină [7].

Durerea este principalul simptom în PC și afectează grav calitatea vieții [8]. Durerile abdominale pot fi continue (în forma latentă), intermitente (în forma recidivantă) sau pot fi absente. Intensitatea este mare, dar nu drastică, ca în pancreatita acută, și se caracterizează prin absența modificărilor obiective abdominale [6]. Dacă în procesul patologic este inclus numai parenchimul pancreasului, iar ducturile și terminațiunile nervoase sînt intacte, atunci sindromul doli timp îndelungat poate fi absent [14]. La pacienții cu PC, dezvoltarea insuficienței exocrine este considerată a fi un proces ireversibil [15]. La pierderea a 90% din funcția exocrină a pancreasului apare maldigestia evidentă și malabsorbția [15]. Manifestarea clinică a malabsorbției de lipide include diareea cu steatoree și malabsorbția vitaminelor liposolubile (A,D,E,K), deși manifestările clinice ale acestor deficiențe sînt rareori prezente [15]. Semn al maldigestiei și malabsorbției de proteine este conținutul fibrelor musculare în scaune. Steatoreea este mai problematică pentru pacient decât creatoreea, deoarece se asociază cu diaree și balonare [12]. Diabetul zaharat (DZ) se dezvoltă într-o etapă ulterioară a pancreatitei ereditare – peste 8-10 ani apare la 20% din pacienți. La început e posibil dezvoltarea hiperinsulinismului, mai tîrziu apare diabetul zaharat. Pacienții cu PC calcificantă (care mai des se dezvoltă la bolnavii cu PCE) și mai ales la cei la care calcificările pancreatice apar precoce, dezvoltă DZ mai frecvent decât la cei fără calcificări pancreatice [3]. De asemenea, patologia dată apare mai frecvent la pacienții cu antecedente familiale de diabet, ceea ce sugerează o posibilă rezervă pancreatică scăzută sau presupune o alterare a răspunsului la insulină [15].

Identificarea PCE cu metode tradiționale este inutilă, pentru că markerii specifici morfologici și biochimici pentru diagnosticarea PC cu anamneză familială nu există.

Scopul

Studierea particularităților de diagnostic și clinico-paraclinice ale pacienților cu pancreatita cronică cu anamneză familială.

Materiale și metode

A fost efectuat un studiu descriptiv pe un lot de 40 de pacienți (25 femei și 15 bărbați) din Spitalul Clinic Municipal “Sf. Arhangel Mihail”, mun. Chișinău, cu vârste cuprinse între 21 și 73 de ani, vârsta medie fiind 53,1 ($\pm 2,49$ ani), cu diagnosticul de PC cu recidive în acutizare. Pacienții au fost divizați în 2 grupe, în dependență de prezența sau lipsa anamnezei de pancreatită familială. Anamneza familială (AF) a fost definită de prezența pancreatitei acute sau cronice la două rude de gradul întâi sau trei sau mai multe rude de gradul trei, în două sau mai multe generații, în absența altori factori de risc. Pentru investigarea pacienților a fost folosit un chestionar, care cuprindea următoarele aspecte : date de pașaport, diagnosticul, examinarea clinică și paraclinică, complicațiile, timpul de observație în staționar, antecedente patologice, factori de risc, regimul alimentar, IMC, vârsta la care a debutat boala, dacă s-a tratat regulat în staționar sau ambulator, anamneza familială de PC. Investigațiile paraclinice au inclus: hemoleucograma; α -amilazei urinei, analiza biochimică a sîngelui (glucoza, α -amilaza, lipaza, proteina totală, albumina, bilirubina, GGTP, FA, Ca), coprograma, elastaza-1 în materiile fecale, ecografia abdominală, CT abdominal, ERCP. Rezultatele cercetărilor au fost prelucrate, utilizînd programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultatele și discuții

Pacienții luați în studiu au fost repartizați în 2 grupe în dependență de prezența anamneșticului familial de PC: 18 (femei/bărbați-11/7) pacienți cu AF, ceea ce constituie 45%, și 22 (55%) pacienți, femei/bărbați-14/8, fără AF.

Analizând datele după vârstă, am depistat că PC la cei cu AF apare la pacienți mai precoce, vârsta medie constituie $30,9 \pm 0,08$ ani, vs pacienții cu PC fără AF - $46 \pm 0,25$ ani, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate, care au demonstrat că prima manifestare clinică a PE apare mai frecvent la vârsta de 3-10 ani, dar deoarece este asemănătoare cu clinica altor patologii gastro-intestinale este deseori diagnosticată tardiv, iar al doilea peak apare aproximativ la 25 de ani, atunci când se asociază întrebuițarea de alcool.

Studiind cei mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea PC la pacienții din lotul de studiu, am constatat precum că 7 bărbați cu AF de PC sînt fumatori (aproximativ 20 de țigări pe zi), ceea ce reprezintă 38,8%. Dintre care 6 au mărturisit că în afară de nicotină consumă și alcool, reprezentînd 33,3% din întregul lot de studiu. Din grupul femeilor cu AF de PC una a recunoscut ambele vicii. Studiile recente au dovedit, că fumatul este un factor sever de risc în dezvoltarea PC, preponderent la persoanele, care folosesc alcool.

Evaluarea incidenței maladiilor asociate PC a stabilit următoarele patologii ale sistemului digestiv, care reprezintă condiții de declanșare sau de agravare a evoluției bolii: colecistită cronică s-a depistat la 9 pacienți cu AF de PC (50%) și la 13 bolnavi fără AF de PC (59%); sindrom postcolecistectomic au avut 4 persoane cu PC cu AF (22,2%), fără AF de PC – 5 bolnavi (22,7%); gastroduodenită – 5 pacienți cu AF de PC (27,7%), 7 fără AF de PC (31,8%); DZ tip2 – 8 pacienți cu AF de PC (44,4%) și 3 fără AF de PC (13,6%); hepatita virală B – 2 pacienți cu PC cu AF (11,1%) și 6 fără AF de PC (27,2%); maladia ulceroasă în remisie- 2 cu AF (11%), 3 fără AF (13,5).

Rezultatele studiului coincid cu datele din literatură, care afirmă, că cei mai frecvenți factori declanșatori endogeni sunt: patologia biliară, colecistita cronică, sindromul postcolecistectomic, preponderent la femei.

Conform datelor unui studiu efectuat în România s-a dovedit, că nivelul de dezvoltare a insuficienței pancreatice exocrine crește proporțional cu durata de evoluție a bolii: 25% la 5 ani, 58% la 10 ani și 80% la 15 ani, din care rezultă, că cu cît mai tîrziu este diagnosticată boala, cu atît mai devreme apare insuficiența exocrină. Am studiat vechimea patologiei date, explorînd vârsta la care a debutat boala. Cunoscînd perioada de stare a maladii la acești pacienți, dispunem de posibilitatea de a aprecia rata dezvoltării insuficienței pancreatice exocrine. Astfel am obținut următoarele rezultate: PC cu AF - 5 bolnavi, durata bolii ≤ 5 ani (27,7%); 7 pacienți cu o durată a bolii de 6-10 ani (38,8%); 6 bolnavi cu o perioadă mai îndelungată 11-15 ani (33,3%). În grupul de pacienți cu PC fără AF: 2 - cu o durată a bolii ≤ 5 ani (9%); 9 durată de 6-10 ani (40,9%); și 11 pacienți cu durată 11-15 ani (50%).

Analiza manifestării sindromului doloar a demonstrat: 4 pacienții cu AF - au acuzat dureri cu caracter violent (22,2%), 7 au remarcat durere intensă (38,8%), 5 bolnavi cu simptom algic moderat (27,7%), alți 2 au exprimat durere de intensitate mică, percepută ca un disconfort epigastric (11,1%). Dintre bolnavii fără AF de PC - 3 au prezentat durerea violentă (13,6%), 5 au prezentat durerea intensă (22,7%), 7 au relatat durerea moderată (31,8%) și 7 - durere de intensitate mică (31,8%) (fig. 1).

Evaluarea manifestărilor sindromului dispeptic la pacienții din eșantionul clinic a constatat, că 5 pacienți dintre cei cu AF de PC, au prezentat greață (27,7%), 2 – vomă (11,1%), 7 – meteorism (38,8%), 2 - diaree (11,1%) și 2 - constipații (11,1%). Din rîndul bolnavilor fără AF de PC 6 au avut greață (27,2%), 2 - vomă (9%), 9 - meteorism (40,9%), 3 - diaree (13,63%) și 2 - constipații (9,09%) (fig. 2).

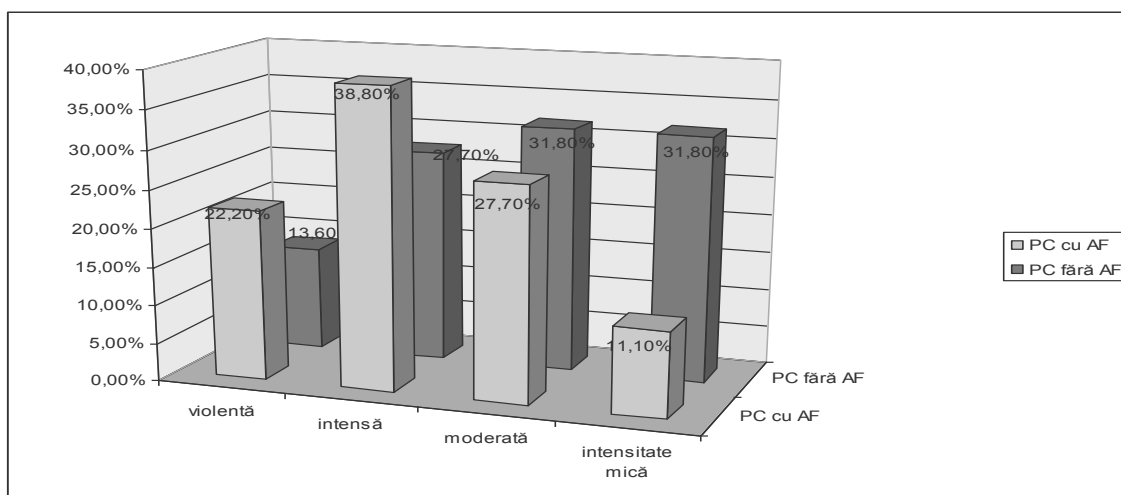


Figura 1. Caracterul durerii la pacienții cu pancreatită cronică

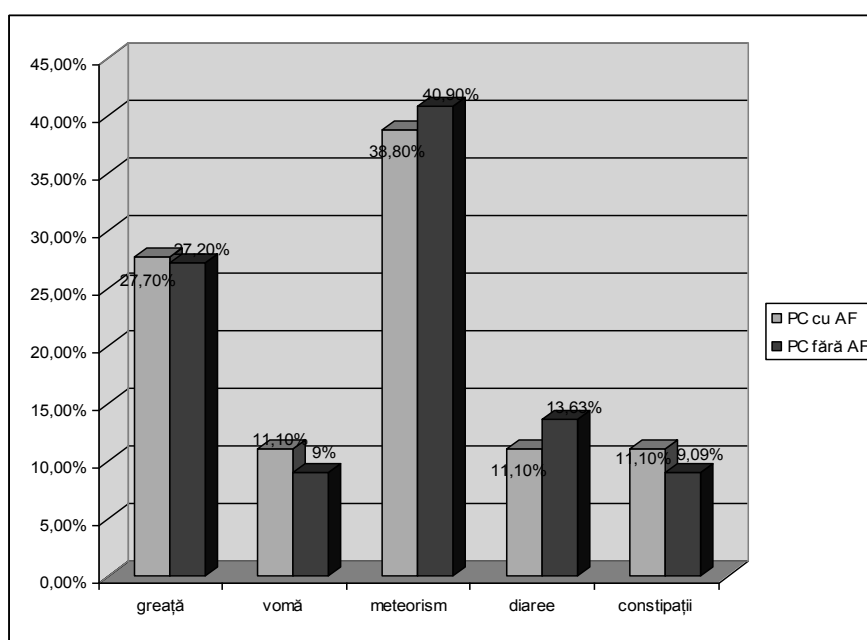


Figura 2. Manifestările sindromului dispeptic în pancreatita cronică

Sindromul endocrin a fost prezent la 8 pacienți din cei cu AF de PC, manifestat prin DZ tip 2 (44,4%), dintre ei - 5 cu DZ insulino-dependent (27,7%), 3 - cu DZ insulino-nondependent (16,6%) și 3 bolnavi fără AF de PC (13,6%) - 1 cu DZ insulino-dependent (4,5%) și 2 cu DZ insulino-nondependent (9,09%). La examenul biochimic al sîngelui am determinat modificarea următorilor parametri: proteina totală scăzută la 2 pacienți cu AF (11,1%) și 2 fără AF (9,09%), creșterea GGTP la 5 persoane cu AF de PC (27,7%) și la 7 fără AF de PC (31,8%), glicemia crescută la 6 cu AF (33,3%) și la 4 fără AF (18,1%), Ca seric elevat la 2 cu AF (11,1%) și la 5 fără AF (22,7%). Din enzimele serice s-a determinat creșterea α -amilazei la toți pacienții cu AF (100%) și la 11 fără AF (50%), lipaza crescută la 1 pacient cu AF (5,5%) și la 2 bolnavi fără AF (9,09%). Nu s-au determinat modificări ale AlAT, AsAt, FA, bilirubinei. Cercetarea Elastazei-1 fecale, specifice pancreatice, o enzimă ce nu degradează în timpul transportului său intestinal, a fost efectuată la 7 pacienți în cadrul clinicii Med Expert cu evocarea unui nivel scăzut al acesteia $173,2 \pm 4,57 \mu\text{g/g}$. Coprograma a relevat modificări ale funcției exocrine pancreatice, manifestate la toți pacienții din ambele grupe, prin prezența fibrelor musculare cu striatii (++) , fără striatii,

(++); celuloză vegetală digestibilă (++)); amidon (+); acizi grași (++)); grăsimi neutre (++)), fără diferență esențială în ambele grupe. Ecografia transabdominală la toți pacienții a determinat contur neregulat al parenchimului pancreatic; la 12 bolnavi (66,6%) cu AF și la 10 fără AF (45,4%) s-a depistat ecogenitate neomogenă; la 9 (50%) cu AF și la 6 (27,2%) fără AF s-au determinat modificări difuze ale parenchimului pancreatic. „Simptom al pragului pancreatic” (mărirea dimensiunilor pancreasului) s-a confirmat la 10 (55,5%) pacienți cu AF de PC și la 8 (36,3%) din cei fără AF de PC.

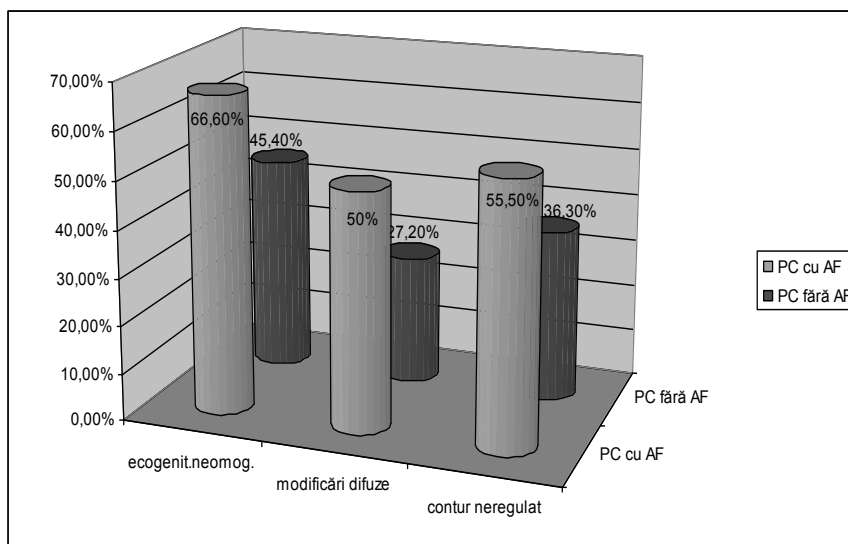


Figura 3. Modificările ecografice ale pancreasului la pacienții cu pancreatită cronică

Efectuarea FEGDS a arătat următoarele rezultate: la pacienții cu AF de PC - gastrită eritematos-exudativă la 12 (66,6%), bulbita eritematoasă - 5 (27,7%), gastrită atrofică difuză-3 (16,6%); vs pacienții fără AF de PC - gastrita la 11 (50%), bulbita eritematoasă - 7 (31,8%), gastrita atrofică difuză - 4 (18,1%).

Concluzii

1. Pacienții cu pancreatită cronică cu anamneză familială sunt dagnosticați la o vîrstă tînă, în clinică predomină sindromul dolo intens, cu progresarea spre insuficiență exo- și endocrină.
2. Factorii de risc esențiali la pacienții cu pancreatită cronică cu anamneză familială sunt alcoolul și tabagismul (la bărbați), boala colecistului și sindromul postcolecistectomic (la femei).
3. Sindromul dispeptic și dereglările funcției exocrine nu diferă la pacienții cu pancreatită cronică familială vs pacienții fără anamneză familială.
4. Pacienții cu anamneză familială de pancreatită cronică necesită studierea genelor implicate în această patologie, în vederea profilaxiei, optimizării tratamentului și minimalizării complicațiilor.

Bibliografie

1. Hotineanu V., Cazacu A., Corețcaia V., ș.a. Evaluarea stării bolnavilor cu pancreatita cronică calculoasă în perioada postoperatorie. Curierul medical, Nr.4 (286) 2005, p. 10-14.
2. Protocolul clinic național “Pancreatita cronică la adult”. Chișinău, 2009, p.23-45.
3. Țîbîrnă I., Bugai R. Pancreatita cronică. Actualitate. Etiologie și patogenie. Sisteme de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Nr.2: (16): 2008.

4. Voinea Florea Capitol V: În:Pancreatita cronică (Eugen Dumitru, Voinea Florea). Editura Ex Ponto, Constanța 2006, pag. 118-184.
5. Buchler Markus W, Martignoni Marc E, Friess Helmut, Malfertheiner Peter. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. BMC Gastroenterology, 14 December, 2009, 9:93, doi:10. 86/1471-230X-9-93, p.1-5.
6. Draganov P., Forsmark C.E. Diseases of the Pancreas : Chronic Pancreatitis. [http/www.Medifocus.Com/guide](http://www.Medifocus.Com/guide). Updated 10/08/2006.
7. Gupta V., Toskes P.P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgraduate Medical Journal,2005,81:491-497.
8. Pezzilli R. Pain in Chronic Pancreatitis: From the Bench to the Bedside. JOP.Journal of the Pancreas.2012 Mar 10; 13 (2):245-246.
9. Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. GUT An International Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, vol.62, issue 4, p. 97-103.
10. Rosendahl J., Bodeker H., Mossner J, TeichN. Hereditary chronic pancreatitis .Orphanet Journal of Rare Diseases (Bio Med Central), 2007; p.1-10.
11. Steer Michael L., Waxman M.D. Irving, Freedman S. Chronic pancreatitis. The New England Journal of Medicine, 1995, p. 1482-1490.
12. Vitone L J, Greenhalf W, Howes NR, Neoptolemos JP. Hereditary pancreatitis and secondary screening for aerly pancreatic cancer. Division of Surgery & Oncology, UK, Vol. 50, 2005, p. 74-84.
13. Гасилина Т.В, С.В. Бельмер. Панкреатиты у детей. Лечащий Врач.#01/09, стр. 15-20.
14. П.Л. Щербаков. К вопросу о панкреатите. Лечащий врач. (<http://www.Ivrach.ru/2011/07/15435229>).
15. www.sănătatepublică.md. Incidența pancreatitelor cronice în Republica Moldova

ASPECTE CLINICO–ALERGOLOGICE ALE TOXOCAROZEI

Anatolie Gribiniuc, Vera Onu, Vlada-Tatiana Dumbrava, Marina Casapciuc

Clinica medicală nr. 4, Departamentul Medicină internă, Disciplina gastroenterologie USMF
”Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican

Summary

Allergy clinical aspects of toxocariasis

Human toxocariasis is a helminthozoonosis with different clinical spectrum of the disease – from asymptomatic, especially in adults to heavy and serious health damage.

Labeling of these manifestations of separate syndromes or comorbid disease diagnoses creates major problems. Immunopathogenicity innards diversity, perpetual alert immune antigen induces an inadequate antihyparasitic immune response, chronic sufficiency and etiologic treatment inefficiency. Including in the treating formula different pathogenetic and symptomatic medications on the basis of an exact diagnoses the effectiveness of the given drugs essentially increases.

Rezumat

Toxocaroză umană este o zoohelmintoză, manifestată printr-un polimorfism clinic de la asimptomatic pînă la grav cu repercursiuni serioase asupra sănătății. Etichetarea acestor manifestări unor sindroame separate sau ca maladie comorbidă creează probleme diagnostice majore. Diversitatea mecanismelor imunopatogenetice, ”alerta imună” antigenică perpetuă