Οξεία παγκρεατίτιδα μετά ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία με ή χωρίς θεραπευτική παρέμβαση

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΘΕΟΧΑΡΗΣ[1], ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΡ. ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1]Ιατρός Γαστρεντερολογικού Τμήματος, [2]Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Η οξεία παγκρεατίτιδα αποτελεί μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή μετά από ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ΕΠΧΠ) με ή χωρίς θεραπευτική παρέμβαση. Η συχνότητα εμφάνισής της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας ποικίλλει σε διάφορες μελέτες και κυμαίνεται στα διάφορα κέντρα από αμελητέα (λιγότερο από 1%) έως και 30%.

Η μεγάλη αυτή διακύμανση μπορεί να αποδοθεί στην επιλογή των περιστατικών, στο διαφορετικό ορισμό που δίνεται στη μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδα, καθώς και στη διαφορετική εμπειρία των κέντρων στα οποία διενεργείται ΕΠΧΠ.

Στα κέντρα με μεγάλο αριθμό ΕΠΧΠ, το ποσοστό αυτό μειώνεται αρκετά λόγω της εμπειρίας του ενδοσκόπου, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή την εξέταση. Ποσοστά 3-7% είναι αντιπροσωπευτικά της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας.

Ορισμός - διάγνωση - ταξινόμηση

Ως παγκρεατίτιδα μετά ΕΠΧΠ ορίζεται η εμφάνιση συμβατού κοιλιακού άλγους με συνοδό αύξηση της αμυλάσης ορού σε 24 ώρες (>3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο), η οποία χρήζει επιπλέον νοσηλεία του ασθενούς για περισσότερο από μια ημέρα[1].

Η διάγνωση επομένως της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας είναι κλινικοεργαστηριακή και αυτό γιατί αύξηση της αμυλάσης ακόμη και σε υψηλά επίπεδα, διαγνωστικά οξείας παγκρεατίτιδας, παρατηρείται περίπου στα 2/3 των ασθενών μετά ΕΠΧΠ, χωρίς αυτοί να παρουσιάζουν κλινική εικόνα οξείας παγκρεατίτιδας.

Η ταξινόμηση της βαρύτητας της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας διαφέρει από αυτή της κλασικής παγκρεατίτιδας και φαίνεται στον πίνακα 1.

Ταξινομείται ως ήπια, μέτρια και βαριά. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ήπιας μορφής παγκρεατίτιδα, ενώ βαριά παγκρεατίτιδα με βάση την ταξινόμηση παρουσιάζεται σε λιγότερο από 10% των ασθενών.

Μηχανισμός της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας

Ο μηχανισμός πρόκλησης της παγκρεατίτιδας μετά ΕΠΧΠ δεν είναι πλήρως γνωστός. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί, αλλά η κυριότερη αιτία φαίνεται να είναι η αύξηση της πίεσης μέσα στον παγκρεατικό πόρο και τους μικρότερους κλάδους του και η παρεμπόδιση της ομαλής ροής του παγκρεατικών εκκρίσεων που οδηγούν σε οξεία παγκρεατική φλεγμονή.

Αυτό μπορεί να συμβεί με επανειλημμένες συνεχείς εγχύσεις σκιαγραφικού μέσα στον παγκρεατικό πόρο ή/και από οίδημα του φύματος λόγω τραυματισμού.

Ο τραυματισμός μπορεί να οφείλεται στους χειρισμούς από καθετήρες, σφιγκτηροτόμους ή/και σύρματα στην προσπάθεια εκλεκτικού καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου ή στη θερμική βλάβη που προκαλείται από τη σφιγκτηροτομή ή σπανιότερα από ηλεκτροπηξία αιμορραγούντων περιοχών. Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί ο μικροβιακός παράγοντας μέσω ανιούσας μόλυνσης με τους διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς χειρισμούς καθώς και αλλεργική ή χημική αντίδραση στο χορηγούμενο σκιαγραφικό (πυκνότητα – ωσμωτικότητα χορηγούμενης ουσίας).

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό - αιτία πρόκλησης της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας, όταν υπάρξει, η διαδικασία - καταρράκτης της φλεγμονώδους διεργασίας με την έκλυση χυμοκινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η πρόωρη ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων και αυτοπεψία του παγκρέατος είναι ίδια όπως και στην οξεία παγκρεατίτιδα άλλης αιτιολογίας.

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας

Κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες, αλλά ορισμένοι από αυτούς έχουν επιβεβαιωθεί σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (πίνακας 2).

Η υποψία δυσκινησίας του σφιγκτήρα του Oddi και η νεαρή ηλικία του ασθενούς είναι τέτοιοι παράγοντες, καθώς και κατά τη διενέργεια της ΕΠΧΠ, ο δυσχερής καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, οι επανειλημμένες εγχύσεις στον παγκρεατικό πόρο, η precut σφιγκτηροτομή, η παγκρεατική σφιγκτηροτομή και η διαστολή του σφιγκτήρα του Oddi με μπαλόνι. Ακόμη το ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας μετά προηγηθείσα ΕΠΧΠ έχει ενοχοποιηθεί για προφανείς λόγους.

Άλλοι παράγοντες που έχουν επίσης ενοχοποιηθεί σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις, αλλά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις είναι το γυναικείο φύλο, η απουσία χοληδοχολιθίασης, η σκιαγράφιση των δευτερογενών κλάδων του παγκρεατικού πόρου (acinarization) κ.ο.κ. Φαίνεται ότι είναι δυνατή σε κάποιο βαθμό η εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας πριν τη διενέργεια της ΕΠΧΠ ή κατά τη διενέργεια των θεραπευτικών χειρισμών.

Πρόληψη της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας

Η πρόληψη της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας μπορεί να γίνει σε διάφορα επίπεδα:

1) Αποφυγή της ΕΠΧΠ όταν μπορεί να βοηθήσουν μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα.

Τα τελευταία χρόνια η ευαισθησία και ειδικότητα κυρίως της μαγνητικής απεικόνισης, η οποία έχει μηδενική νοσηρότητα και έχει διαδοθεί ευρέως, έχει αυξηθεί σημαντικά, με αποτέλεσμα η ΕΠΧΠ να χρησιμοποιείται μόνο θεραπευτικά, ενώ η διαγνωστική της χρήση περιορίζεται σε λίγες μόνο περιπτώσεις.

2) Αποφυγή της αναίτιας χρήσης ενδοσκοπικών πράξεων που συνοδεύονται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας όπως Kneedle-knife σφιγκτηροτομής, διαστολής με μπαλόνι του σφιγκτήρα του Oddi, παγκρεατικής σφιγκτηροτομής και περιορισμού τους μόνο σε απόλυτη ένδειξη και από έμπειρους ενδοσκόπους. Η μειωμένη εμπειρία φαίνεται από διάφορες μελέτες να αυξάνει τις επιπλοκές της ενδοσκόπησης. Επίσης, η χρήση ρεύματος κοπής που προκαλεί μικρότερου βαθμού οίδημα σε σχέση με το ρεύμα πήξης, έχει συσχετισθεί με μικρότερη πιθανότητα παγκρεατίτιδας.

3) Χρήση φαρμακευτικών ή μηχανικών παραγόντων προληπτικά ή κατά τη διενέργεια της ΕΠΧΠ ανάλογα με τους χειρισμούς. Ένας παράγοντας που θα μπορούσε να προλάβει την ανάπτυξη παγκρεατίτιδας ήταν ο στόχος των ερευνητών και το αντικείμενο πάρα πολλών μελετών την τελευταία εικοσαετία.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί στοχεύουν στη χάλαση του σφιγκτήρα του Oddi, με αποτέλεσμα τον ευχερή καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου και την ικανοποιητική παροχέτευση του παγκρεατικού χυμού μετά τους χειρισμούς ή/και στη μείωση της παγκρεατικής έκκρισης ή/και στη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης (πίνακας 3).

Έχουν δοκιμασθεί πολλές ουσίες μεταξύ των οποίων η σωματοστατίνη, το συνθετικό ανάλογό της, η οκτρεοτίδη, το gabexate mesylate (ένας αναστολέας των πρωτεασών), η δικλοφενάκη (μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες σε μορφή υποθέτου), η αλλοπουρινόλη κ.ά. Μερικοί παράγοντες έχουν δοκιμασθεί σε αρκετές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών και υπάρχουν επαρκή ενθαρρυντικά ή αποθαρρυντικά στοιχεία, ενώ μεγάλος αριθμός άλλων παραγόντων έχει δοκιμασθεί σε μικρό αριθμό ασθενών

Πινακας 1. Ταξινομηση βαρυτητας της μετα ΕΠΧΠ παγκρεατιτιδας

Ήπιας βαρύτητας παγκρεατίτιδα	Αμυλάση >3 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και κοιλιακό άλγος για πάνω από 24h μετά την εξέταση, που απαιτεί την παράταση νοσηλείας κατά 2-3 ημέρες.
Μέσης βαρύτητας παγκρεατίτιδα	Παγκρεατίτιδα που απαιτεί επιπλέον νοσηλεία κατά 4-10 ημέρες.
Βαριά παγκρεατίτιδα	Νοσηλεία για >10 ημέρες, νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, εμφάνιση ψευδοκύστης παγκρέατος ή ανάγκη επέμβασης (διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργείο).

Πινακας 2. Παραγοντες κινδυνου για αναπτυξη της μετα ΕΠΧΠ παγκρεατιτιδας

- Υποψία δυσκινησίας του σφιγκτήρα του Oddi
- Νεαρή ηλικία, γυναίκες
- Ιστορικό υποτροπιαζουσών παγκρεατιτίδων
- Ιστορικό προηγηθείσας μετά ΕΠΧΠ παγκρεατιτίδας
- Δυσχερής καθετηριασμός χοληδόχου πόρου
- Σκιαγράφιση παγκρεατικού πόρου - acinarization
- Παγκρεατική σφιγκτηροτομή
- Precut σφιγκτηροτομή
- Διαστολή με μπαλόνι του σφιγκτήρα του Oddi χωρίς σφιγκτηροτομή

Πινακας 3. Φαρμακευτικοι παραγοντες που χρησιμοποιηθηκαν κατα καιρους

Μείωση πίεσης σφιγκτήρα του Oddi	
Nifedipine	Μη αποτελεσματική
Lidocaine	Μη αποτελεσματική
Nitroglycerine (υπογλώσσια)	Πιθανώς αποτελεσματική
Πρόληψη ανιούσας λοίμωξης	
Αντιβιοτικά	Αποτελεσματική (μόνο 1 μελέτη)
Χημική βλάβη (τοξικότητα) σκιαγραφικού	
Μη ιονικά σκιαγραφικά	Μη αποτελεσματική
Μείωση παγκρεατικής έκκρισης	
Σωματοστατίνη (έγχυση <6 ωρών)	Μη αποτελεσματική
Σωματοστατίνη (έγχυση 12-24 ώρες πριν)	Πιθανά αποτελεσματική
Οκτρεοτίδη αμέσως πριν την ΕΠΧΠ	Μη αποτελεσματική
Οκτρεοτίδη σε υψηλές δόσεις πριν την ΕΠΧΠ	Αποτελεσματική (μόνο 1 μελέτη)
Αναστολή φλεγμονώδους αντίδρασης	
Αναστολείς πρωτεασών (Gabexate mesylate)	Αποτελεσματική σε παρατεταμένη χορήγηση
Recombinant IL-10	Αποτελεσματική (;) σε υψηλές δόσεις
Δικλοφενάκη σε υπόθετο (NSAID)	Πιθανά αποτελεσματική (μόνο 1 μελέτη)
Αναστολέας PAF	Μη αποτελεσματική
Κορτικοστεροειδή	Μη αποτελεσματική
Ηπαρίνη	Μη αποτελεσματική
Αλλοπουρινόλη	Αποτελεσματική σε υψηλές δόσεις

με αμφισβητούμενα αποτελέσματα.

Δεν υπάρχουν σαφή και επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη χρήση κάποιου παράγοντα στο σύνολο των ασθενών που υποβάλλονται σε ΕΠΧΠ, γνωρίζοντας ότι η πλειονότητα των ασθενών δεν θα παρουσιάσει κανένα πρόβλημα και δεδομένου ότι χρειάζεται προληπτική χορήγηση του φαρμακευτικού αυτού παράγοντα σε 15-35 ασθενείς, ανάλογα με τη μελέτη για την πρόληψη ενός επεισοδίου παγκρεατίτιδας.

Από τους παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί, η υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης, η IL-10 σε υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση, η δικλοφενάκη, η αλλοπουρινόλη σε υψηλές δόσεις και η σωματοστατίνη σε παρατεταμένη χορήγηση έχουν δώσει σε μελέτες ενθαρρυντικά αποτέλεσμα στην πρόληψη μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας.

Έτσι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να δοκιμασθεί κάποιος από αυτούς τους παράγοντες για τους οποίους υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα.

4) Η τοποθέτηση παγκρεατικής ενδοπρόθεσης είναι μια σχετικά νέα τεχνική που έχει στόχο τη συνεχή ομαλή παροχέτευση του παγκρεατικού χυμού ανεξάρτητα από τις βλάβες που έχουν δημιουργηθεί στο φύμα. Σε αρκετές μελέτες από κέντρα με εμπειρία έχει βρεθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας, ιδίως σε περιπτώσεις όπως η δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi, η παγκρεατική σφιγκτηροτομή, η precut σφιγκτηροτομή και η διαστολή με μπαλόνι του σφιγκτήρα του Oddi.

Για την αποφυγή βλαβών που σε μεγάλο ποσοστό παρατηρούνται στον παγκρεατικό πόρο θα πρέπει να προτιμάται εύκαμπτη και μικρής διαμέτρου παγκρεατική ενδοπρόθεση (3Fr) χωρίς πτερύγια, η οποία σε περίπτωση που δεν αποβληθεί αυτόματα (σε μικρής διαμέτρου ενδοπροθέσεις συμβαίνει σε ποσοστό 86%) πρέπει να αφαιρείται σε δύο εβδομάδες.

Το μειονέκτημα της τοποθέτησης της παγκρεατικής ενδοπρόθεσης είναι η απαραίτητη εμπειρία και είναι αμφίβολη επομένως η ευρεία χρήση της.

Συμπερασματικά, η παγκρεατίτιδα αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της ΕΠΧΠ, η οποία συνήθως ακολουθεί ήπια πορεία.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να δικαιολογούν την προληπτική χρήση φαρμακευτικών ουσιών ή/και μηχανικών μέσων για την πρόληψή της σε κάθε ασθενή, καθότι η πλειονότητα των ασθενών δεν παρουσίαζει παγκρεατίτιδα.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι είναι σημαντικό να διενεργείται ΕΠΧΠ μόνο όταν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις και η εφαρμογή δύσκολων ενδοσκοπικών τεχνικών να γίνεται μόνο σε κέντρα που διαθέτουν εμπειρία.

Η χρήση προληπτικής αγωγής (από αυτές με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προηγούμενες μελέτες) θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη παγκρεατίτιδας.

Στρατηγικές πρόληψης της μετά ΕΠΧΠ παγκρεατίτιδας

- Επιλογή ασθενών. Περιορισμός των ΕΠΧΠ στις απαραίτητες (αποφυγή διενέργειας ΕΠΧΠ ή/και θεραπευτικών παρεμβάσεων σε οριακές περιπτώσεις) με τη χρήση άλλων μη επεμβατικών μεθόδων (MRCP, EUS).
- Αποφυγή ενδοσκοπικών χειρισμών που αυξάνουν τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας εάν δεν είναι απόλυτα απαραίτητοι. Εφαρμογή τους σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία.
- Προληπτική φαρμακευτική αγωγή - τοποθέτηση παγκρεατικής ενδοπρόθεσης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37:383-93.
2. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc 2001; 54:425-34.
3. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. Endoscopy 2002; 34:286-92.
4. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. Gastrointest Endosc 2004; 59:845-64.