

CLINICAL STUDIES



DOI: 10.5281/zenodo.13328393

UDC: 616.37-002.4-036.8

NECROZA PANCREATICĂ ÎN BOLILE TERMINALE FĂRĂ IMPACT CHIRURGICAL

PANCREATIC NECROSIS IN TERMINAL DISEASES WITHOUT SURGICAL IMPACT

Sergiu Revencu¹, Alexandru Gaitur², Ruslan Pretula³, Ion Garștea², Sergiu Balan⁴, Dan Revencu⁴, Eugeniu Beschieru¹, Ion Crăciun¹

¹Catedra de Chirurgie Nr. 1 "Nicolae Anestiadi", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Spitalului Clinic Municipal "Sf. Arhanghel Mihail", Chișinău, Republica Moldova

³Catedra de Morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

⁴CSF "Galaxia", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Necrozele pancreatice sunt întâlnite incidental la examenul anatomopatologic în afecțiuni nechirurgicale terminale. Elucidarea frecvenței acestora, a aspectelor morfologice, a patologiilor de fondal, a constituit scopul studiului dat.

Metode. Au fost cercetate protocoalele de investigații anatomopatologică, din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhanghel Mihail", în perioada 2014 – 2020, a 550 cazuri de deces, cauzate de afecțiuni, în cazul pacienților ce nu au suportat intervenție chirurgicală, și au fost selectate 198 (36%) cazuri, care au inclus modificări la nivel pancreatic, confirmate morfologic. Ulterior s-au examinat și fișele de observație clinică a pacienților în cauză.

Rezultate. Rezultatele morfologice obținute au pus în evidență: a) necroză pancreatică extinsă; b) necroză pancreatică focală pe fundal de pancreas indemn; c) necroză pancreatică focală pe fundal de pancreatită cronică; d) autoliză pancreatică. În cazuistica bolilor terminale a predominat ciroza hepatică, urmată de afecțiuni degenerative cardio-pulmonare, boala cancerosă, afecțiuni inflamatorii preponderent pulmonare, diabet zaharat.

Concluzii. În cazurile grave, terminale, în care decesul survine după o perioadă îndelungată, se atestă necroze pancreatice atât difuze, cât și localizate, cu o simptomă obscură.

Cuvinte cheie: necroza pancreatică, boli terminale, morfopatologie

Summary

Objectives. Pancreatic necrosis are encountered incidentally during the anatomopathological examination in terminal non-surgical conditions. Elucidation of their frequency, morphological aspects, and background pathologies constituted the purpose of the given study.

Methods. From anatomopathological investigation protocols, collected from Municipal Clinical Hospital "Saint Arhanghel Mihail", during 2014 – 2020, of 550 cases of death, caused by diseases, in case of patients who did not undergo surgery, were selected 198 (36%) cases with which included changes at the pancreatic level, confirmed morphologically. Subsequently, the clinical observation sheets of these patients were also examined.

Results. The obtained morphological results highlighted: a) extensive pancreatic necrosis; b) focal pancreatic necrosis on the background of healthy pancreas; c) focal pancreatic necrosis on the background of chronic pancreatitis; d) pancreatic autolysis. In the cases of terminal diseases, liver cirrhosis predominated, followed by degenerative cardio-pulmonary diseases, cancer, inflammatory diseases mainly of the lungs, and diabetes.

Conclusions. In serious, terminal cases, in which death occurs after a long period, it is attested, both diffuse and localized pancreatic necrosis occur with obscure symptoms.

Keywords: pancreatic necrosis, terminal diseases, morphopathology

Introducere

Pancreatita acută necrotică fiind în curs de tratament intensiv, cunoaște un șir de etape bine definite morfologic, fiziopatologic, clinic și de tratament diferențiat. Procesul alterativ inițial, imediat este însoțit de inflamație aseptică, corespunzător și necroza este definită aseptică. Ulterior, se complică cu infectare sau evoluează spre lichefiere sau rezorbție. Clinico-fiziopatologic se instalează sindromul MODS/MSOF (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* / *Multiple Systems Organ Failure*) aseptice, drept urmare

a inflamației aseptice excesive, iar odată cu survenirea supurației, sindromul cunoaște o a doua curbă de manifestare, fiind numit sindromul MSOF/MODS septic, generat de inflamația septică [1]. Diagnosticul la debut trebuie să întrunească criteriile: dureri severe în abdomenul superior, amilazemie (lipazemie) cu valori de peste trei ori mai mari față de normă, tablou imagistic (Ultrasonografia Endoscopică (EUS), Tomografia Computerizată (CT) / Rezonanță Magnetică Nucleară (IRM)) sugestiv [2].

Tratamentul chirurgical este definitivativ a fi aplicat în

momentul survenirii supurațiilor pancreatice și peripancreatice, mai rar în stadiul necrozelor aseptice delimitate, însoțite de sindromul MSOF/MODS rebel la terapia intensivă. În pofida acestor cunoștințe, mortalitatea depășește cifrele de 30-40%. Încercările de a preîntâmpina survenirea infecției, de asemenea, sunt urmate de insucces într-o proporție de 30-40% [3, 4]. În același timp, persistă o mulțime de afecțiuni, care, printr-un mecanism mai mult sau puțin definit, induc pancreatită acută, denumită pancreatită acută secundară [5]. Aceasta este întâlnită și în infecții virale (virusi hepatotropi, Cocksackie, HIV, Citomegalovirus, HCV, etc.), bacterii (Mycoplasma, Legionella, Salmonella, Leptospira), fungi (Aspergillus) și paraziți (Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris) [6]. De asemenea, poate fi întâlnită în contextul unor boli autoimune (colangită sclerozantă primitivă, ciroză biliară primitivă), poate fi cauzată de veninul unui scorpion de Trinidad [7]. Însa, caracteristica generală a acestor forme

este faptul că sunt, de regulă, forme ușoare și nu ajung să fie obiectivul unui impact chirurgical.

Totodată, în secțiile de Anestezie și Terapie Intensivă (ATI), sporadic, pe fundal de operații majore, dar care nu interesează nemijlocit zona bilio-duodeno-pancreatică, se depistează veritabile atacuri de pancreatită acută, confirmate imagistic. În final, la autopsii am întâlnit frecvent modificări necrotice pancreatice, situație ce ne-a determinat să stabilim **scopul** studiului: cercetarea modificărilor necrotice pancreatice în afecțiunile terminale, fără impact chirurgical.

Material și metode

Au fost cercetate protocoalele de investigație anatomo-patologică (Formular nr.13/e aprobat de MS al RM 828 din 31.10.2011) a pacienților decedați în IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhanghel Mihail", în perioada 2014 – 2020 (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica autopsiilor pacienților decedați

Anii	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Autopsii morfopatologice	124	151	86	73	61	41	14	550
Fără necropsie	9	17	46	76	116	145	223	632
Medicina legală	5	2	2	4	5	6	2	26
Total	138	170	134	153	182	192	239	1208

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Prezența modificărilor morfopatologice ale pancreasului;
- Lipsa intervențiilor chirurgicale la momentul survenirii decesului;
- Absența tabloului clinic și paraclinic caracteristic pancreatitei acute (criteriile Atlanta 2012).

Astfel, au fost selectate 198 cazuri cu modificări morfologice pancreatice, ce constituie 36% din autopsiile efectuate. Suplimentar la aceste cazuri, au fost cercetați ceilalți parametri de includere în studiu, prelevate din fișele de observație clinică. Pancreasul și duodenul atașat au fost separate în secțiuni verticale, de 5 mm grosime, ulterior pe canalul pancreatic, longitudinal. Feliile prelevate pentru examinare au fost fixate în formol, ulterior încorporate în parafină, pregătind secțiuni de 3 microni, colorate în hematoxilină și eozină. Diagnosticul anatomopatologic a fost stabilit de doctori anatomopatologi. Au fost evaluate modificările patologice macroscopice și microscopice, în dependență de amplituda și răspândirea procesului de necroză pancreatică, gradul de fibroză pancreatică, a altor semne caracteristice pancreatitei cronice (obstrucții stenozante, cu dopuri proteice, calculi, dilatări ale canalelor pancreatice), gradul de infiltrație leucocitară.

Rezumând rezultatele obținute am evidențiat 4 grupe:

- Necroză pancreatică extinsă;
- Necroză pancreatică focală pe fundal de pancreas indemn;
- Necroză pancreatică focală pe fundal de pancreatită cronică;

- Autoliză pancreatică cu diferit grad de inflamație.

Rezultate

Pacienții au fost tratați inițial într-o secție de profil terapeutic sau au fost spitalizați direct în secția ATI. Durata aflării în clinică a variat în limite largi, de la o zi în 50 cazuri (25,3%) până la mai mult de 10 zile, în 37 cazuri (18,9%) (tabelul 2). Perioada scurtă de o zi este datorată pacienților spitalizați și decedați în aceeași zi, de regulă cu decompensarea funcției cardio-vasculare-respiratorii.

Durata aflării în secția ATI a cunoscut variații mai puțin largi (tabelul 3). În afară de cei 50 pacienți decedați în prima zi, în marea majoritate durata terapiei a fost de până la 5 zile.

În marea majoritate a cazurilor au fost persoane în vârstă, cu o ușoară prevalență a bărbaților în vârstele înaintate (tabelul 4).

Analiza bolilor cauzatoare de deces (diagnosticul definitiv) a relatat o diversitate mare, din care cauză le-am grupat după criterii morfo-fiziopatologice în următoarele grupe:

- Ciroză hepatică – 43 cazuri;
- Afecțiuni degenerative cardio-pulmonare (cardiopatie ischemică cronică, cu infarct miocardic, hipertensiune arterială esențială, bronhopatii cronice obstructive, bronșectazii) – 82 cazuri;
- Boala canceroasă (cancere hepatice, gastrice, pulmonare, de esofag, de veziculă biliară, de rect, renal, pancreatic, melanom multiplu) – 29 cazuri;
- Afecțiuni inflamatorii (pneumonii, HIV/SIDA, Gripa H1N1, tuberculoză, sepsis criptogen, meningită, gangrenă

Tabelul 2*Durata afliării pacienților în staționar*

Nr. de zile	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Total
Nr de cazuri	50	15	16	12	14	12	11	13	9	9	37	198

Tabelul 3*Durata tratamentului în secția ATI*

Nr. de zile	1	2	3	4	6	7	9	14	Total
Nr. de cazuri	50	15	47	24	52	5	3	2	198

Tabelul 4*Repartizarea după sex și vârstă*

Sexul \ Vârsta (ani)	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	Total
Bărbați	3	10	29	31	21	9	103
Femei	1	11	17	24	25	17	95
Total	4	21	46	55	46	26	198

intestinală) – 26 cazuri;

e. Diabet zaharat – 11 cazuri;

f. Altele (ulcer gastric hemogagic, flebotromboză, alcoolism, trombembolia arteriilor pulmonare, Sindromul Goodpasture) – 7 cazuri.

La fel de diverse au fost și complicațiile bolii principale, care, fiind generalizate, se includ în grupele:

- Insuficiență cardio-respiratorie – 167 cazuri;
- Insuficiență respiratorie – 44 cazuri,
- Insuficiență renală (inclusiv sindrom de hipertensiune portală-ascită, ascită, varice esofagiene, ascită-peritonită) – 45 cazuri,
- Insuficiență renală – 79 cazuri;
- Insuficiență cerebrală (disfuncție cerebrală) – 52 cazuri;
- Șoc toxico-infecțios – 21 cazuri;
- CID – 8 cazuri;
- Infarct pulmonar – 6 cazuri;
- Sindromul MODS/MSOF – 21 cazuri.

S-a constatat prezența la unul și același caz a mai multe insuficiențe sistemice de organ. Șocul toxico-infecțios a fost

complicația înregistrată în cazurile când boala ce a cauzat decesul era de natură infecțioasă/inflamatorie.

Modificările macroscopice și microscopice pancreatice au fost sistematizate în grupe după cum urmează:

A. Necroza extinsă a parenchimului pancreatic, preponderent a ducturilor, a interstițiului pancreatic, a țesutului adipos, a acinilor, necroza peretelui vascular, infiltrație preponderent leucocitară – 12 (6,1%) cazuri (figura 1).

B. Focare de necroză, preponderent în parenchimul pancreatic, însoțită de infiltrație inflamatorie, cu zone de pancreas neschimbat – 37 (18,7%) cazuri (figura 2).

C. Scleroză moderată și extinsă, peri- și intralobulară, cu zone de necroză pancreatică și adipoasă, inflamație acută și cronică în jurul lobulilor, depuneri de material amorf eozinofil, calcificate, arterioscleroză – 117 (59,1%) cazuri (figura 3).

D. Autoliză pancreatică însoțite de zone de necroză variabilă ca răspândire – 32 (16,3%) cazuri (figura 4).

Nu s-a înregistrat o asocierie între vârstă, sex și amplituda necrozei pancreatice. De asemenea, nu s-a reușit a stabili o asocierie între extinderea necrozei și afecțiunea de bază, dar, totuși, necrozele pancreatice au prevalat în ciroza hepatică,

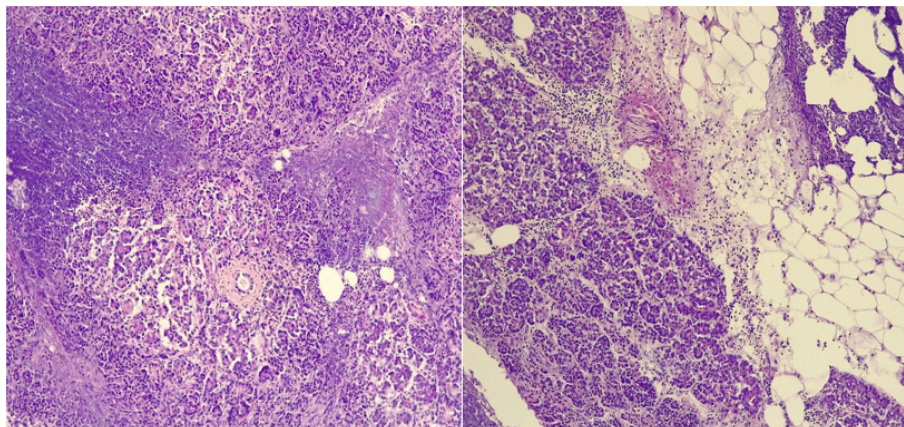


Figura 1. Necroza parenchimului pancreatic (acinilor, ducturilor, insulelor Langerhans), necroza țesutului adipos din interstițiul pancreasului, spațiul peripancreatic, hemoragii focale, necroza peretelui vascular, extinsă, cu infiltrație celulară, predominant leucocitară (H/E, X100).

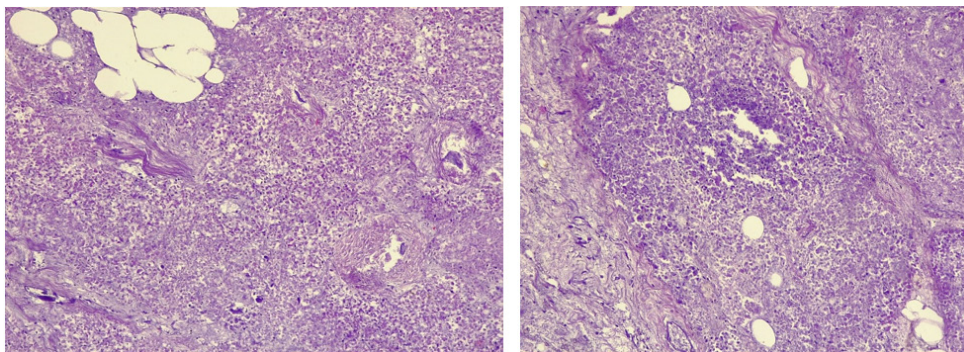


Figura 2. Focare de necroză, atât în parenchimul pancreatic, cât și în țesutul adipos pancreatic, și peripancreatic (citosteatonecroză), însoțite de infiltrate celulare inflamatorii (H/E, X100).

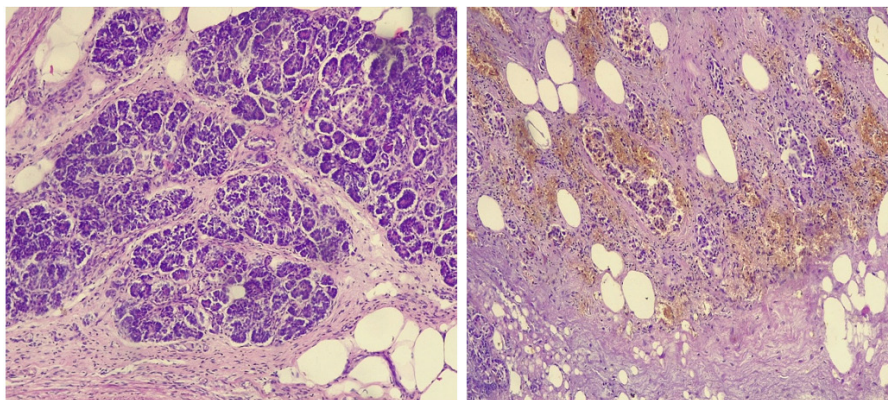


Figura 3. Scleroza moderată și extinsă, masivă, cu zone de necroză pancreatică și adiposă, ducte dilatate, inflamație cronică în jurul lobilor, depuneri de material amorf eozinofilic, cu diferit grad de arterioscleroza, calcificate (H/E, X100).

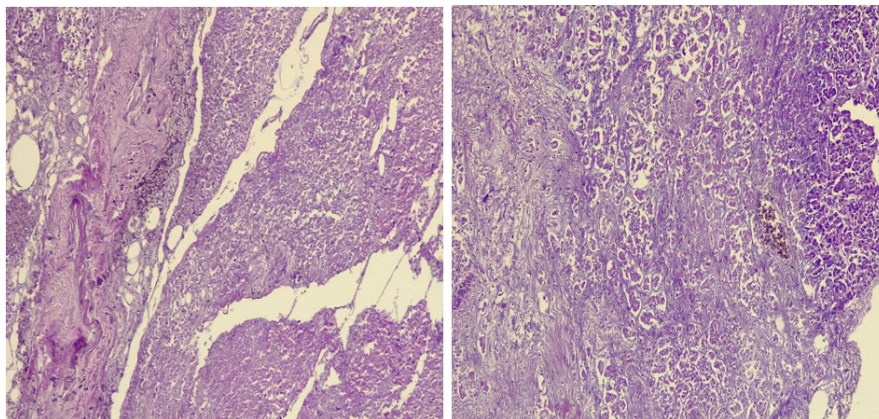


Figura 4. Autoliza pancreatică însoțită de zone de necroză (variabilă ca răspândire), fără infiltrate inflamatorii (H/E, X100).

fiind observate în aproape jumătate de cazuri (5 cazuri). În marea majoritate a cazurilor a existat o perioadă sesizată de insuficiență cardiorespiratorie, cu hipoxie sistemică. De regulă, pacienții n-au fost ventilați pulmonar mecanic. În cazul necrozelor survenite pe fundal de pancreatită cronică, acesta din urmă a fost cunoscută în anamneză și fixată drept concomitență în 89 cazuri (76%). Autoliza pancreatică în cazul unui deces care survine după o perioadă îndelungată, este prezentă. Pentru a o preîntâmpina pe cea survenită postmortem este necesar o conservare rapidă în formol. Procesul inflamator prezent indică timpul survenirii procesului de autoliză.

Discuții

Actualmente, conform criteriilor stabilite la Atlanta

(2012) diagnosticul de pancreatită trebuie să întrunească următoarele: dureri severe, amilazemie peste 3 ori față de valorile normale, tablou imagistic (EUS, CT/IRM) sugestiv patologiei date. Necroza pancreatică este argumentată prin lipsa de irigare sanguină a pancreasului detectată la un examen CT cu angiografie. Pentru formele ușoare, asociate cu dureri, amilazemie ușoară, modificări ecografice de volum ale pancreasului, în lipsa unei etiologii acceptate, pe fundalul unei afecțiuni documentate, a fost introdus termenul de pancreatită acută secundară [5]. Pentru formele de pancreatită acută necrotică, acest termen de "secundară", "satelită", în absența criteriilor Atlanta (2012), nu s-a implementat.

Studiu morfologic, însă, depistează în 24,6% (45 cazuri în 185 autopsii) modificări necrotice pancreatice în absența

unor semne clinice și paraclinice ale pancreatitei acute [8]. Detectarea morfologică a necrozelor pancreatice la autopsie a fost o surpriză și în cazuistica noastră. La bolnavii terminali, sugestivi că ar dezvolta pancreatită necrotică, CT în regim angiografic ar putea identifica necroza. Metoda însă este folosită limitat – fie că nu se pot identifica indicații, fie că persistă uremie și creatininemie.

Există totuși comunicări ce atestă dezvoltarea pancreatitei acute necrotice în contextul unor intervenții chirurgicale ce nu implică zona bilio-duodeno-pancreatică. Astfel, au fost descrise cazuri de pancreatită acută necrotică, consecutiv transplantului hepatic [9], consecutiv unui stop cardiac cu resuscitare cardiopulmonară urmate de deces [10], secundară leziunii măduvei spinării [11]. O frecvență mai mare de cazuri de pancreatită acută (5%) se atestă la copii în urma transplantului alogen de celule stem hematopoetice, cu factori de risc neclari [12] și de la 0,05% la 19% la pacienții ce au suportat operație valvulară cardiacă cu bypass cardiopulmonar [13]. În aceste cazuri, fenomenul este, de asemenea, în marea majoritate a cazurilor, asimptomatic.

Hiperamilazemie asimptomatică este observată și mai frecvent, până la 85% cazuri [8]. Factori de risc pentru pancreatită acută după operație au fost identificați ca fiind: hipertensiunea arterială, boala renală cronică, utilizarea norepinefrinei. Se insistă asupra aspectului asimptomatic al pancreatitei acute, dificultatea evidențierii, influența negativă asupra supraviețuirii, leziunile celulare pancreatice fiind atribuite ischemiei splanhnice. Cazurile date nu se includ în etiologia pancreatitei acute, relatată în clasificția Atlanta 2012, deși unele sunt atestate la categoria "diverse" [7].

Drept factor patogenetic atât în cazurile operate, cât și în cele neoperate, se incriminează o perioadă de hipotensiune. În cazuistica noastră, în ultimele 24 ore, au fost înregistrată insuficiență cardiovasculară, ce nu răspunde la terapia volemică și agenți vasotropi. De asemenea, nu s-a efectuat ventilație mecanică. Hipoxia rezultată, de rând cu acidoza metabolică instalată, poate induce pancreatita acută prin activarea fermenților intracelulari [14, 15]. Acidifierea intracelulară va rupe joncțiunile dintre celulele acinare, enzimele pancreatice activate vor pătrunde în spațiul intracelular unde activitatea lor va deveni de neoprit [16]. Analogic, în organele în care există un factor agresiv, precum stomacul cu suc gastric acid, în situații de asociere cu hipoxie în patul sanguin portal, pe fundal de afecțiune hepatică, apar ulcere/eroziuni acute hepatogene [17].

Morfologia pancreatitei acute necrotice, sub acțiunea tratamentului medical, o analogie de durată a istoriei naturale, suportă stadii distincte (Atlanta 2012). Inițial, în primele zile, se constituie un proces degenerativ-necrotic, care imagistic poate fi văzut la examenul CT în regim angiografic. Rapid se adaugă inflamația, care este aseptică, ca, ulterior, peste 10-28 zile, să se adauge componenta bacteriană. Tabloul morfologic al acestei forme este descris în majoritatea tratatelor și interesează toate componentele parenchimului pancreatic – acinii, ductele excretorii, vasele, țesutul conjunctiv, țesutul peripancreatic, denumită necroză tip I [18]. Pentru infectarea primară a pancreasului cu virusuri, bacterii se descrie necroza tip III, când în acini se

detectează de la început microorganisme [19, 20]. Necroza tip II interesează sistemul ductal intrapancreatic, epiteliul și peretele ductal, și este întâlnită în pancreatitele acute secundare insuficienței circulatorii, în cursul unor boli extrapancreatice prelungite [21-24], denumită și pancreatită ischemică (Foulis). Ar trebui de admis un criteriu de variabilitate, deoarece pancreatita acută necrotică este o afecțiune de durată, iar modificările morfologice sunt într-un proces de distrucție continuă. Cazuistica noastră se referă la acest tip de necroză pancreatică. Tabloul clinic ca atare lipsește. Amilazemie se poate observa în cazurile de insuficiență renală, dar nu depășește valoarea mai mare de 3 ori; ecografia atestă deseori sporiri de intensitate ecografică, modificări de volum ale pancreasului, dar fără colecții lichidiene. Totodată, ele sunt dificil de detectat în contextul prezenței ascitei sau a edemelor sistemice.

În discuție intră totuși două aspecte ale acestei forme de pancreatită acută:

1. În cadrul bolilor inflamatorii ce evoluează spre deces, modificările pancreatice ar putea fi interpretate ca parte componentă a sindromului MODS/MSOF, așa numita componentă pancreatică a sindromului [25].

2. Al doilea aspect al problemei clinice: în cazurile de decompensare cronică cardio-vasculară-pulmonară; hepato-renală; cerebrală, hematică, consemnate în cazuistica noastră, nu putem vorbi despre sindromul MODS/MSOF, dat fiind că nu se încadrează în agresiunea excesului de mediatori (teoria mediatorilor). În cazurile de ciroză hepatică decompensată, icter, am putea incrimina apariția unor substanțe cu efect toxic asupra parenchimului pancreasului cu rol declanșator. Am mai amintit că, de asemenea, este prezent un proces de hipoxie în patul sanguin portal. Despre absența desăvârșită a tabloului clinic menționează și autorii citați [8-13]. CT în regim angiografic ar putea ilumina situația, însă lipsesc indicațiile sau este contraindicată în insuficiența renală, sau este imposibilă de efectuat [26].

Evoluție. În cazurile prezentate, depistate la autopsie, e dificil de expus o ipoteză credibilă evolutivă. În cazurile pancreatitei acute așteptate [12, 13], evoluția a putut fi influențată, obținându-se și vindecare. În alte situații, necroza pancreatică este o cauză a decesului, de rând cu boala principală. Ipoteza precum că o pancreatită acută necrotică de genă ischemică, fără tablou clinic, ar ajunge la stadiul de supurație și, ulterior, să fie drenată chirurgical, n-am întâlnit-o în literatura cercetată. Situația pare a se întâlni în cazul focarelor de necroză pe fundal de pancreatită cronică, când sunt depistate abcese pancreatice circumscrie la nivelul glandei, fără un tablou clinic cert în anamneză [27]. În formele limitate de necroză pancreatică focală, pe fundal de pancreas indemn, poate surveni rezorbția, dacă are loc vindecarea cazului, sau evoluția spre un pseudochist, depistat ulterior ocazional, fără un anamnestic pancreatic [28]. Tratamentul specific ca atare nu s-a efectuat. Terapia sistemică, a insuficiențelor sistemice, a șocului, vizează indirect pancreatita ischemică prin terapia de susținere hemodinamică, refacerea presiunii de perfuzie și oxigenarea tisulară periferică.

Concluzii

Necroza pancreatică are substrat cauzal și aspect morfologic diferit. Atât fiziopatologic, cât și clinic, este necesar de evidențiat, în cazurile grave, de diferită geneză, însoțite de ischemie și hipoxie, posibilitatea dezvoltării necrozelor pancreatice. CT în regim angiografic cu toate riscurile și

impedimentele, trebuie efectuat la cele mai mici suspiciuni clinice. Terapia în vederea refacerii presiunii de perfuzie și oxigenarea tisulară periferică, pentru preîntâmpinarea ischemiei și hipoxiei, ar fi metoda de profilaxie a apariției necrozelor pancreatice la pacienții gravi și terminali.

Bibliografie

1. Revencu S, Beschieru E, Ghidirim Gh. Pancreatita acută. Chișinău, 2023. (Romanian)
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
3. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91(2):433-438. doi:10.1016/0016-5085(86)90579-2
4. Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):521-535. doi:10.1007/s00423-020-01944-6.
5. Кузин МИ. Хирургические болезни. Москва: Медицина, 1986. [Kuzin MI. Khirurgicheskie bolezni. Moskva: Meditsina, 1986 (In Russ)]
6. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2017;10(3):153-158. doi:10.14740/gr858w.
7. Beuran M, Seicean A, Tanțău M, Grigorescu M. Pancreatitele acute și cronice. București: Ed. Academiei Române, 2018. (Romanian)
8. Matsuda Y, Masuda Y, Shimoji K, et al. Severe Acute Pancreatitis in Autopsies Associated With Surgeries and Severe Inflammatory Diseases. *Pancreas*. 2019;48(10):1321-1328. doi:10.1097/MPA.0000000000001423
9. Yang Z, Chang KW, Liu XY, Zhuang L, Wang S, Zheng SS. Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure Associated With Acute Necrotizing Pancreatitis: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021;53(4):1303-1307. doi:10.1016/j.transproceed.2021.02.008
10. Piton G, Barbot O, Manzon C, et al. Acute ischemic pancreatitis following cardiac arrest: a case report. *JOP*. 2010;11(5):456-459. Published 2010 Sep 6.
11. Cao L, Sun Y, Lu Z, et al. A case of acute pancreatitis secondary to spinal cord injury. *Case Report. Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(5):407-409.
12. Sajiki D, Yamashita D, Maemura R, et al. Acute pancreatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Int J Hematol*. 2021;114(4):494-501. doi:10.1007/s12185-021-03195-7
13. Chung JW, Ryu SH, Jo JH, et al. Clinical implications and risk factors of acute pancreatitis after cardiac valve surgery. *Yonsei Med J*. 2013;54(1):154-159. doi:10.3349/ymj.2013.54.1.154.
14. Schmidt J, Klar E. Ätiologie und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis [Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis]. *Ther Umsch*. 1996;53(5):322-332
15. Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, et al. Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology*. 2009;137(3):1083-1092. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.041
16. Behrendorff N, Floetenmeyer M, Schwiening C, Thorn P. Protons released during pancreatic acinar cell secretion acidify the lumen and contribute to pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1711-1720.e17205. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.051
17. Revencu S. Unele aspecte în chirurgia ulcerului hepatogen și a ulcerului gastroduodenal asociat cu afecțiuni hepatice cronice. Chișinău, 1997. (Romanian)
18. Klöppel G. Histopathology of acute pancreatitis. *The Pancreas*. March 2018:193-198. doi:10.1002/9781119188421.ch19.
19. Klöppel G. Acute pancreatitis. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(4):221-226. doi:10.1053/j.semdp.2005.07.001.
20. Klöppel G. Pathomorphology of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir*. 1995;66(2):149-154.
21. Enache V, Negoii I, Beuran M. Morfopatologie. In: Beuran M, Seicean A, Tanțău M, M. G, eds. *Pancreatitele Acute Și Cronice*. București: Ed. Acad. Române; 2018:55-63. (Romanian)
22. Foulis AK. Histological evidence of initiating factors in acute necrotising pancreatitis in man. *J Clin Pathol*. 1980;33(12):1125-1131. doi:10.1136/jcp.33.12.1125
23. Kimura W, Ohtsubo K. Clinical and pathological features of acute interstitial pancreatitis in the aged. *Int J Pancreatol*. 1989;5(1):1-10. doi:10.1007/BF02925693
24. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8(6):659-670. doi:10.1097/00006676-199311000-00001
25. Popescu I, Vasilescu C. Peritonite. Editura Celsius, 1998. (Romanian)
26. Caraiani C, Petrescu B, Dong Y, Dietrich CF. Contraindications and adverse effects in abdominal imaging. *Med Ultrason*. 2019;21(4):456-463. doi:10.11152/mu-2145
27. Revencu S, Rojnovanu Gh, Grossu A, Gurghis R. Discordanțe clinico-evolutive și morfologice în complicațiile rare ale pancreatitei cronice. *Arta Medica*. 2006;16(1):13-19. (Romanian)
28. Cocota I, Badea R, Scridon T, Dumitrascu DL. Ischemic acute pancreatitis with pancreatic pseudocyst in a patient with abdominal aortic aneurysm and generalized atheromatosis - case report. *BMC Gastroenterol*. 2015 Mar 21;15:35. doi: 10.1186/s12876-015-0258-6. PMID: 25887669; PMCID: PMC4374579

Recepționat – 12.07.2024, acceptat pentru publicare – 13.08.2024

Autor corespondent: Sergiu Revencu, e-mail: sergiu.revencu@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Revencu S, Gaitur A, Pretula R, Garștea I, Balan S, Revencu D, Beschieru E, Crăciun I. Necroza pancreatică în bolile terminale fără impact chirurgical [Pancreatic necrosis in terminal diseases without surgical impact]. *Arta Medica*. 2024;91(2):32-37.