

# ПРЕГЛЕД САВРЕМЕНИХ МЕТОДА ДИЈАГНОСТИКОВАЊА МОРФОЛОШКИХ ПРОМЕНА КОД ХРОНИЧНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Тамара АЛЕМПИЈЕВИЋ, Миодраг КРСТИЋ, Иван ЈОВАНОВИЋ, Драган ПОПОВИЋ

Клиника за гастроентерохепатологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

Хронични панкреатитис је обољење с јасном хистопатолошком основом, али се дијагноза овог обољења не заснива на степеновању хистолошких промена, већ на променама уоченим применом метода морфолошке и функционалне дијагностике. Адекватно постављање дијагнозе хроничног панкреатитиса је лако у одмаклим стадијумима, међутим, веома отежано на почетку оболевања. У овом раду дат је преглед савремених метода који се користе у дијагностиковању хроничног панкреатитиса: трансабдоменске ултрасонографије, компјутеризоване томографије, магнетне резонанције, ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије и ендоскопске ехосонографије.

**Кључне речи:** хронични панкреатитис; дијагностика; ехосонографија; ендосонографија; *ERCP*; компјутеризована томографија; магнетна резонанција

## УВОД

Хронични панкреатитис се дефинише као скуп хроничних запаљењских лезија које у основи представљају деструкцију егзокриног панкреаса и фиброзу, а у каснијим стадијумима болести и деструкцију ендокриног панкреаса [1]. Хистолошка потврда фиброзних промена у клиничком раду није значајна. Дијагноза хроничног панкреатитиса се заснива на типичним симптомима, сугестивној анамнези и доказу морфолошких промена. Поремећаји ендокрине функције могу се открити у одређеним фазама болести, али то није неопходно. Ток хроничног панкреатитиса је, према Аману (*Attman*) [2], подељен на три стадијума. У раном стадијуму, који се одликује најчешће рецидивантним акутним „шубовима”, егзокрина панкреасна функција је само делимично смањена. У даљем току болести настају компликације (псеудоцисте, холестаза, сегментна портна хипертензија), болови постају интензивнији, а функција панкреаса је значајно смањена. У трећем, терминалном, стадијуму, који се одликује смањењем болова (тзв. *burn out* панкреаса), истовремено се испољавају симптоми тешке панкреасне инсуфицијенције с компликацијама. Клинички симптоми – бол у трбуху, губитак у телесној тежини, стеатореја, шећерна болест, локалне компликације (иктерус), цисте, ретенција садржаја у желуцу или портна хипертензија – могу појединачно или у различитим комбинацијама и изражености да се јаве [3].

Значајна корелација између морфолошких промена и смањења функције панкреаса примећује се у одмаклим стадијумима обољења, док ове корелације у раним фазама болести нема. Због тога је неопходно применити различите методе морфолошке дијагностике, укључујући и функционалне тестове, ради постављања тачне дијагнозе. Целокупна клиничка сли-

ка стадијума болести добија се тек када се сагледају сви симптоми обољења, степен морфолошких промена и смањење функционалног капацитета.

Циљ рада је био да се прикажу дијагностички методи који служе за доказивање морфолошких промена код хроничног панкреатитиса, које с различитом сензитивношћу и специфичношћу откривају промене паренхима и каналикуларног система панкреаса.

## МЕТОДИ МОРФОЛОШКЕ ДИЈАГНОСТИКЕ

Инвазивни и неинвазивни методи морфолошке дијагностике су најзначајнији у свакодневном клиничком испитивању болесника с хроничним панкреатитисом. Квалитет и тачност примене ових метода варирају у зависности од стадијума обољења и искуства испитивача. Тежина хроничног панкреатитиса се може класификовати на основу клиничких симптома, обично бола, смањене егзокрине, односно ендокрине функције и морфолошких промена жлезде, који се утврђују применом неких од расположивих визуелних метода [4].

На скупу одржаном 1983. године у Кембриџу представљен је систем за класификацију хроничних панкреатитиса заснован на ехосонографији, компјутеризованој томографији (*CT*) и ендоскопској ретроградној холангиопанкреатографији (*ERCP*) [5]. На основу резултата досадашњих истраживања, утврђено је да је *ERCP* тзв. златни стандард у морфолошкој дијагностици хроничног панкреатитиса [6].

## ТРАНСАБДОМЕНСКА ЕХОСОНОГРАФИЈА

Ултразвучна слика панкреаса први пут је приказана 1969. године. У последњих 30 година знатно су

напредовале техничке могућности, што је створило основе за много боље приказивање овог тешко приступачног органа. Ехосонаграфија се сматра економичним и репродуктивним визуелним методом. Предност овог метода је у томе што нема зрачења, постоји могућност извођења прегледа у стварном времену, док је болесник у кревету и извођења сонографских интервенција. Недостаци су потреба за високообученим и искусним особама које изводе испитивање и различит квалитет слике [7].

Промене које се на самом почетку примене ехосонаграфије могу открити су дифузно повећање ехогености, дискретна дилатација главног канала панкреаса (већи од 3 *mm*) или формирање цисти (мањих од 10 *mm* у пречнику). Ове промене могу бити фокалне или дифузне. Величина и контура панкреаса обично су измењене у раној фази болести. Главни дијагностички проблем у раним фазама хроничног панкреатитиса јесте чињеница да постоји значајна разлика између морфолошких и функционалних промена. У почетном стадијуму болести морфолошке промене се тешко препознају или уопште не препознају, док се у одмаклом стадијуму оне лакше уочавају и идентификују. У одмаклом стадијуму хроничног панкреатитиса ехосонаграфском сликом доминирају увећање или атрофија органа с неправилном контуром, која се тешко одваја од суседних структура, као и фиброза паренхима, која панкреас чини мање флексибилним и покретним током прегледа. Нехомогени паренхим често садржи велике цисте (веће од 10 *mm* у пречнику). Таложење калцијума у каналима или паренхиму панкреаса је патогномичан знак за хронични панкреатитис без обзира на етиологију болести. Калцификације у каналикуларном систему панкреаса често ометају дренажу панкреасног сока, што води дилатацији канала. Фокалне стриктуре канала су честе, а њихова потпуна опструкција увек треба да побуди сумњу на неоплазму панкреаса. У табели 1 су приказане промене које се уочавају ехосонаграфским прегледом у зависности од стадијума обољења [1].

Ехосонаграфским прегледом болесника с хроничним панкреатитисом могуће је добити закључне податке о морфологији каналикуларног система и стању паренхима панкреаса [8-10]. Међутим, дијагностичка вредност ехосонаграфског прегледа веома зависи од искуства ехосонаграфичара. Осетљивост ехосонаграфије у дијагностиковању хроничног панкреатитиса је 48-96% (у просеку 60-70%) [11]. Ови нумерички подаци одражавају морфолошки спектар хроничног панкреатитиса, почев од нормалног, у раној или благој фази болести, до изражених, у средње тешкој или тешкој болести [12]. Ове промене су вероватно резултат различито дизајнираних истраживања и критеријума за укључивање испитаника у студију. Хронични панкреатитис праћен веома малим променама и рани хронични панкреатитис и даље остају контроверзне теме, с обзиром на то да је тешко поставити тачну дијагнозу. Насупрот томе, када се типичне

**ТАБЕЛА 1.** Ехосонаграфске одлике хроничног панкреатитиса.  
**TABLE 1.** Echosonographic features of chronic pancreatitis.

<b>Ране промене</b> <b>Early changes</b>	Ехогени фокуси у паренхиму панкреаса Echogenic areas in pancreatic parenchyma Цисте мање од 10 <i>mm</i> у пречнику Cysts smaller than 10 <i>mm</i> in diameter Дискретне неправилности или проширење главног панкреасног канала Discrete irregularity or dilatation of main pancreatic duct
<b>Касне промене</b> <b>Late changes</b>	Калкулуси у каналу Calculi in the duct Велике цисте (>10 <i>mm</i> ) Large cysts (>10 <i>mm</i> ) Неправилна контура Irregular contour Опструкција или дилатација канала, велике неправилности зида канала Ductal obstruction or dilatation, major irregularity of ductal wall
<b>Компликације</b> <b>Complications</b>	Дилатација холедохуса Choledochal dilatation Панкреасне псеудоцисте (опструкција, крварење, инфекција) Pancreatic pseudocysts (obstruction, haemorrhage, infection) Тромбоза портне вене Portal vein thrombosis Неоплазма Neoplasm Запаљењски псеудотумор Inflammatory pseudotumour

промене уоче, ехосонаграфија је значајан и добар дијагностички алат, а тада специфичност метода достиже и 100% [13, 14].

Уколико панкреас није у целини визуелизован или је изгледао нормално, а испољавају се клинички симптоми, неопходно је извести даља испитивања узимајући у обзир ограничену сензитивност овог метода.

## КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА

Предност компјутеризоване томографије (СТ) потиче од тога да постоји могућност стандардизације и извођења метода независно од искуства испитивача. Код потпуно технички исправно обављеног прегледа (раслојавање, контраст, спирална СТ техника) видљив је цео панкреас. СТ омогућава егзактну процену калцификата и проширења главног панкреасног канала, док се бочне гране приказују само у одмаклим фазама обољења. То чини СТ одличним методом за препознавање одмаклих стадијума обољења. Дискретне промене у раним фазама болести се не могу приказати. Осетљивост СТ је 56-95%, а специфичност 85-100% [15, 16].

## ERCP

Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ERCP) је најосетљивији и најспецифичнији метод (преко 90%) у дијагностиковању хроничних панкреатитиса, те представља златни стандард у дијагностици овог обољења [4].

ТАБЕЛА 2. Кембричка класификација хроничног панкреатитиса.  
TABLE 2. Cambridge classification of chronic pancreatitis.

Промене Changes	ERCP	Ехосонографија или СТ Echasonography or CT
Нема None	Нормалан ГПК Normal MPD Без промене БГ Without abnormalities of SB	ГПК $\leq 2$ mm MPD $\leq 2$ mm Нормалан облик и величина жлезде Normal shape and size of the gland
Несигурне Equivocal	Нормалан ГПК Normal MPD Мање од три поремећене БГ Less than 3 abnormal SB	Хомоген паренхим Homogenous parenchyma Само један од наведених знакова: ГПК 2-4 mm, повећање жлезде (мање од два пута од нормалне величине), хетероген паренхим Only one out of this signs: MPD 2-4 mm, glandular enlargement (less than two times then normal size), heterogenous parenchyma
Благе Mild	Нормалан ГПК Normal MPD Више од три поремећене БГ More than 3 abnormal SB	Два или више знакова: ГПК 2-4 mm, благо увећање жлезде, хетероген паренхим Two or more signs: MPD 2-4 mm, mild glandular enlargement, heterogenous parenchyma
Умерене Moderate	Промене ГПК Changes of MPD Промене БГ Changes of SB	Мале цисте (<10 mm) Small cysts (<10 mm) Неправилан ГПК Irregular MPD Фокални акутни панкреатитис Focal acute pancreatitis Повећана ехогеност зида ГПК Increased echogenicity of MPD wall Неправилна контура жлезде Irregularity of glandular contour
Изразите Severe	Било који од горенаведених промена уз један или више од следећих: циста већа од 10 mm у пречнику, интрадуктални дефекти у пуњењу, калкулуси, опструкција и стриктуре ГПК, изражене неправилности ГПК, захватање суседних органа Any of the above changes plus one or more of the following: cyst larger than 10 mm in diameter, intraductal filling defect, calculi, MPD obstruction and stricture, severe MPD irregularity, contiguous organ invasion	

ГПК – главни панкреасни канал; БГ – бочне гране; фокалне промене – мање од једне трећине жлезде захваћено  
MPD – main pancreatic duct; SB – side branches; focal lesions – less than 1/3 of the gland

Кембричким класификационим системом извршене је подела хроничних панкреатитиса (Табела 2) [5, 11]. Код благог облика болести главни панкреасни канал је нормалан, а промене се уочавају само у бочним гранама. Код умереног облика уочавају се дискретна дилатација, блага стриктура или неправилност у изгледу зида главног канала панкреаса. Изражен облик болести одликује се значајном дилатацијом главног канала, с израженим стриктурама или сликом „ланаца језера”. Промене у свим стадијумима болести могу бити дифузне или фокалне.

Значај ERCP се огледа и у припреми болесника за хируршко лечење. Наиме, тзв. мапа путева (енгл. *road map*) у панкреасном каналу је корисна у одабиру одговарајуће хируршке технике, као што су латерална панкреатикојејунална анастомоза са дренажом псеудоцисте, билијарно-ентерична анастомоза (уколико постоји билијарна стриктура) или ресективна хирургија (уколико је на то указао панкреатограм) [2, 17]. С обзиром на прецизно приказивање каналикуларног апарата, ERCP може указати на аномалије (нпр. *pancreas divisum*, аномални билиопанкреасни спој) и узрок развоја хроничног панкреатитиса [18, 19].

Поред високе осетљивости и специфичности, предност ERCP у односу на ехосонографију је и у адекватном документовању. Снимке начињене током прегледа већина гастроентеролога и радиолога читава с лакоћом. Иако се и ехосонографски снимци могу бележити као фотографије, сматра се да динамско снима-

ње дозвољава адекватније дијагностиковање. Главна мана ERCP је ризик од компликација. У дијагностичком ERCP (без папилотомије) ризик од компликација је око 1,5%, а смртност болесника 0,2%. Ако се изводи папилотомија, учесталост компликација се повећава на 5-10%, а смртност болесника на 0,5% [20]. Ризик од компликација веома зависи и од искуства особе која изводи преглед. Најчешћа компликација приликом извођења ERCP је акутни панкреатитис. Сматра се да је осетљивост ERCP мања код благог облика хроничног панкреатитиса него код израженог облика обољења. ERCP налаз може бити лажно негативан код највише 14% болесника са благим до умереним оштећењем функције панкреаса [21]. ERCP такође омогућава добру стандардизацију и процену стања и након његове примене могуће је извођење интервентних процедура. Мане су компликације, висока цена и инвазивност метода.

## МАГНЕТНОРЕЗОНАНТНА ПАНКРЕАТОГРАФИЈА

Комбинацијом томографије нуклеарном магнетном резонанцијом (NMR) и панкреатографије (MRP) може се добити приказ паренхима и каналикуларних структура. NMR се веома брзо развија, што доприноси да се свакодневно примењују нове могућности у дијагностици. Главни недостатак MRP, у поређењу с

ERCP, јесте лоше приказивање бочних грана и тиме ограничена могућност дијагностиковања раних стадијума хроничног панкреатитиса [22].

## ЕНДОСКОПСКА ЕХОСОНОГРАФИЈА

Ендоскопска ехосонаграфија омогућава адекватно испитивање паренхима и каналикуларног система панкреаса. У табели 3 приказани су задати дијагностички критеријуми за дијагностиковање хроничног панкреатитиса [4]. У поређењу са другим дијагностичким методама, овим методом се откривају промене и у одмаклим и у раним стадијумима обољења. Нарочито код раних стадијума обољења ендоскопска ехосонаграфија има предност у односу на друге методе [23]. У истраживању које је обухватило испитанике с типичним симптомима и „позитивном” анамнезом за злоупотребу алкохола, налаз ERCP је био нормалан, док су на ендоскопском ехосонаграму уочене промене типичне за хронични панкреатитис. Током 18 месеци надгледања код 68,8% болесника су на контролном ERCP такође уочене промене. Резултати овог истраживања су показали да ендоскопска ехосонаграфија, у поређењу с ERCP, има већу осетљивост код болесника с клиничким и анамнестичким склопом [24].

Примена ендоскопске ехосонаграфије ради потврђивања или искључивања хроничног панкреатитиса захтева велико искуство испитивача, што заједно с великим трошковима представља ману. Предности су добро приказивање паренхима и каналикуларног система, без ризика од развоја панкреатитиса и код раних облика овог обољења [25].

У поређењу са другим визуелним методама, ехосонаграфија, ендосонаграфија и СТ имају предност утолико што омогућавају испитивање каналикулар-

ног система и паренхима панкреаса. У новије време је развијенија ендосонаграфија као нов метод у дијагностиковању обољења панкреаса. Иако је ендоскопија и у овом начину прегледа неопходна, ризик од компликација је значајно мањи него код ERCP. Међутим, тумачење ендосонаграма је субјективно и значајно зависи од особе која изводи преглед, што представља лошу страну ове технике у односу на ERCP. Такође, документовање налаза у ендосонаграфији је сложеније него код ERCP. На основу резултата различитих истраживања, осетљивост метода је 85-100%, а специфичност 85-100% [26, 27].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Samer M. Pancreatitis: definition and classification. In: Beger HG, Warsaw AL, Buchler MW, et al, editors. The Pancreas. Blackwell Science Ltd; 1998.
2. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14:215-21.
3. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician* 2007; 76(11):1679-88.
4. Glasbrenner B, Kahl S, Malferteiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:935-41.
5. Simon C, Hoffmann V, Richter GM, et al. Hydrosonography of the pancreas: initial result of a pilot study. *Radiologie* 1996; 36:389-96.
6. Ammann RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, Heitz PU. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976-1992). *Pancreas* 1994; 9:365-73.
7. Bolan PJ, Fink AS. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27(11):1183-91.
8. Alempijević T. Korelacija nalaza ehosonografije abdomena i endoskopske retrogradne holangipankreatografije u bolesnika sa hroničnim pankreatitisom [rad uže specijalizacije]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
9. Alempijević T, Kovačević N, Đuranović S, Krstić M, Uglješić M. Korelacija nalaza ehosonografije abdomena i endoskopske retrogradne holangipankreatografije kod bolesnika sa hroničnim pankreatitisom. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(11):821-5.
10. Kovačević N, Petronijević Lj, Alempijević T. Hronični pankreatitis, hronična insuficijencija egzokrinog pankreasa i osnovne terapijske smernice. *Arhiv za farmaciju* 2004; 54:245-56.
11. Freeny P. Classification of pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:1-3.
12. Freeny P, Lawson T. *Radiology of the Pancreas*. New York: Springer Verlag; 1982.
13. Bolondi L. Sonography of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:815-33.
14. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, et al. Sonography of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:815-33.
15. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35(3):131-4.
16. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(6):1229-42.
17. Štimec B, Bulajić M, Uglješić M, Alempijević T. Anatomical considerations of initial (equivocal) chronic pancreatitis based on minimal ductal lesions with intact surrounding. *Arch Gastroenterohepatol* 1998; 17:57-61.
18. Gleeson FC, Topazian M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound for diagnosis of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(2):123-9.
19. Štimec B, Alempijević T, Micev M, et al. Relationship between papillary fibrosis and patency of the accessory pancreatic duct. *Ann Anat* 2005; 187:93-103.
20. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(1):1-10.
21. Lankisch P, Seidensticker F, Otto J, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography

**ТАБЕЛА 3.** Ендоехосонаграфски критеријуми за дијагностиковање хроничног панкреатитиса.

**TABLE 3.** Criteria for diagnosis of chronic pancreatitis by endoechsonography.

Промене Changes	Одлике Features
Паренхимске Parenchymal	Фокално смањена ехогеност Focal areas of reduced echogenicity
	Хиперехогени фокуси Hyperechogenic foci
	Величина жлезде, цисте Gland size, cysts
Дукталне Ductal	Наглашена лобуларна грађа (хипоехогени фокуси окружени хиперехогеним септама) Accentuation of lobular patterns (hypoechogenic foci with hyperechogenic septa)
	Повећана ехогеност зидова канала Increased echogenicity of duct walls
	Неправилни калибар главног панкреасног канала Irregular caliber of main pancreatic duct
Дукталне Ductal	Дилатација главног панкреасног канала Dilatation of main pancreatic duct
	Дилатација бочних грана Dilatation of side branches
	Калкулуси Calculi



- (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12(2):149-52.
22. Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13(2):313-30.
  23. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:18-25.
  24. Kloppel G, Maillet B. The morphological basis for the evaluation of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 420:1-4.
  25. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 1995; 10:251-7.
  26. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:507-11.
  27. Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2001; 33:824-31.

## A REVIEW OF CURRENT METHODS IN THE DIAGNOSTICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN CHRONIC PANCREATITIS

Tamara ALEMPIJEVIĆ, Miodrag KRSTIĆ, Ivan JOVANOVIĆ, Dragan POPOVIĆ

Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Institute for Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a disease with well-defined histopathology, however, the diagnosis is not based on the grading of histological changes, but on the features registered by the methods of morphological and functional diagnostic procedures. The correct diagnosis of chronic pancreatitis is easy in advanced stages, but difficult in early stages of the disease. In this review, we present the current methods used (echosonography, computer tomography, magnetic resonance, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic echosonography) in the diagnostics of chronic pancreatitis.

**Key words:** chronic pancreatitis; diagnostics; echosonography; endoechosonography; ERCP; computer tomography; magnetic resonance

Tamara ALEMPIJEVIĆ  
 Klinika za gastroenterohepatologiju  
 Institut za bolesti digestivnog sistema  
 Klinički centar Srbije  
 Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
 Tel.: 011 363 5417  
 Faks: 011 361 5432  
 E-mail: altam@eunet.rs