

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABES”
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
CLINICA UNIVERSITARA URGENȚE CHIRURGICALE**

MIHOC TUDOREL



TEZĂ DE DOCTORAT

**Dinamica etapelor pancreatitei acute severe: de la
mecanisme moleculare la stratificarea riscului și
mortalitatea chirurgicală.**

Coordonator Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. PANTEA STELIAN

**Timișoara
2025**

Această teză de doctorat susține că pancreatita acută (PA) nu reprezintă o simplă dihotomie „ușoară versus severă”, ci un proces patologic în perpetuă evoluție, fragmentat în trei furtuni biologice interdependente a căror viteză de propagare dictează prognosticul vital. Prima furtună se desfășoară intracelular, exclusiv în celula acinară: activarea prematură a tripsinogenului se întretaie cu un influx patologic de calciu, cu depolarizarea bruscă a membranei mitocondriale și cu blocajul autofagiei, declanșând autodigestia cu cel puțin 24 de ore înainte ca pacientul să ajungă la camera de gardă. A doua furtună explodează la nivel microvascular: capcanele extracelulare neutrofile (NET-uri), inflam-somul NLRP3 și agregatele trombocit-leucocite distrug glicocalixul și jonțiunile endoteliale, favorizează extravazarea plasmei și înșămânțează microtrombi care sugrumă perfuzia implicând atât parenchimul pancreatic, cât și spațiul retroperitoneal. A treia – și cea mai devastatoare – furtună sistemică survine când valurile de citokine, activarea complementului, stresul oxidativ necontrolat și colapsul bioenergetic depășesc rezervele renale, pulmonare și cardiovasculare, definind sindromul de insuficiență multiplă de organ (MODS). Identificarea și întreruperea precoce a oricăreia dintre aceste etape permite „aplatizarea curbei” de la leziune locală limitată la insuficiența multi-organică, concept care traversează fiecare capitol și fiecare experiment al lucrării.

Partea generală debutează cu o recontextualizare epidemiologică a PA pe parcursul ultimelor două decenii. Autorul sintetizează date populaționale care atestă o creștere medie anuală de 3 % a incidenței, determinată mai ales de litiază biliară în societățile îmbătrânite, de consumul excesiv de alcool la adulții tineri și de un val de hipertrigliceridemie asociat pandemiei globale de obezitate. Analize comparative ale registrelor naționale arată că politicile de sănătate publică scandinave, axate pe reducerea consumului de alcool, au stabilizat curbele incidenței, în timp ce Europa de Est și Asia de Sud-Est traversează abia acum panta ascendentă experimentată anterior în Vest – heterogenitate ce impune strategii de prevenție adaptate regiunii și anticipează profilul demografic al viitoarelor cohorte spitalicești.

Capitolul al doilea coboară la nivel molecular, împletind date biochimice și transcripționale recente care incriminează influxul de Ca^{2+} prin canalele ORAI1, oxidarea cardiolipinei mitocondriale și blocarea mitofagiei drept triadă lezională pivot

ce leagă injuria acinară de inflamația sistemică. Prin imagistică live-cell, modele murine CRISPR-Cas9 și analize de omică, autorul demonstrează că aceste leziuni deschid larg porțile unei cascade inflamatorii de neoprit. Pe acest fundal se justifică selecția biomarkerilor de tip NLR (raport neutrofile/limfocite) și PLR (raport trombocite/limfocite) ca proxy-uri ieftine care reflectă distorsiuni imune profunde în timp real.

Capitolul al treilea abordează diagnosticul și argumentează că triada clasică din criteriile Atlanta – durere tipică, creștere enzimatică peste triplu față de normal și imagistică sugestivă – rămâne necesară, dar nu suficientă pentru stratificarea modernă a riscului. Se compară scorurile istorice Ranson și APACHE II cu algoritmi CT îmbogățiți prin radiomică și cu indici hematologici derivați, arătând că monitorizarea serială, nu instantaneele izolate, conferă putere predictivă superioară. Autorul acordă prioritate raporturilor din hemoleucogramă care prevăd insuficiență organă persistentă în primele 12 ore de la internare, înainte ca proteina C-reactivă, procalcitonina sau al doilea CT să fie practicabile. Corelând acești indici cu scoruri dinamice de la patul bolnavului precum NEWS2 și SOFA, teza propune o supraveghere pe mai multe straturi care transformă deciziile de gravitate din fotografii bi-zilnice în curbe de risc rulante.

Capitolul al patrulea inspectează paradigmele terapeutice și marchează un viraj conceptual hotărât de la necrosectomia deschisă precoce la un model etapizat întârziat, caracterizat prin drenaj minim invaziv și debridare temporizată. Analizând riguros trei studii-pilon – WATERFALL (resuscitare cu fluide moderate), PANTER (drenaj percutanat în primă fază) și MISER (necrosectomie endoscopică transluminală) – autorul arată cum schemele de îngrijire contemporană au redus mortalitatea cu aproape o treime fără a crește rata complicațiilor. Managementul conservator nu mai este o expectativă pasivă, ci o succesiune protocolizată de hidratare cu cristaloizi bilanțați, nutriție enterală precoce cu dietă săracă în lipide, analgezie multimodală dominată de epidurală toracală și ghidajul antibiotic care rezervă carbapenemele doar pentru infecție dovedită. Firul narativ subliniază și importanța sincronizării: fiecare intervenție, de la bolusul de lichide la plasarea stentului, trebuie sincronizată cu ritmul biologic al bolii pentru a evita fie întârzierea terapiei, fie escaladarea iatrogenă.

Partea specială debutează cu o investigație imunomorfologică ce analizează țesutul pancreatic provenit din modele murine și din piese operatorii umane. Prin microscopie confocală și secvențiere ARN total, studiul cartografiază depunerea precoce de NET-uri, îmbogățirea inflam-somului NLRP3 și reprimarea miR-26a în regiunile cu vârfuri intracelulare de Ca^{2+} , întărind legătura mecanistică între toxicitatea calcică și activarea imună sterilă. Aceste constatări justifică accentul clinic ulterior pe indici hemoleucogramici legați de NET-uri și fundamentează rațiunea biologică pentru studiile viitoare cu antagoniști ORAI1 și inhibitori NLRP3.

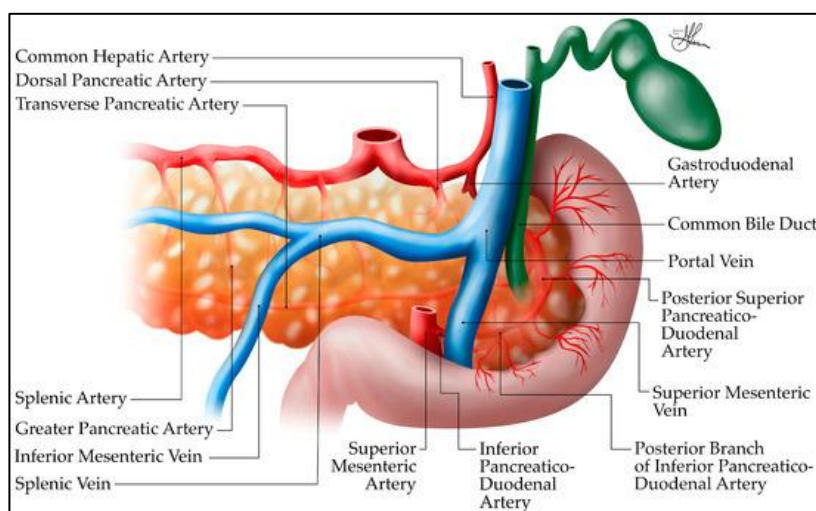


Figure 1 – Ilustrarea anatomică a vascularizației pancreatice, vedere posterioară.

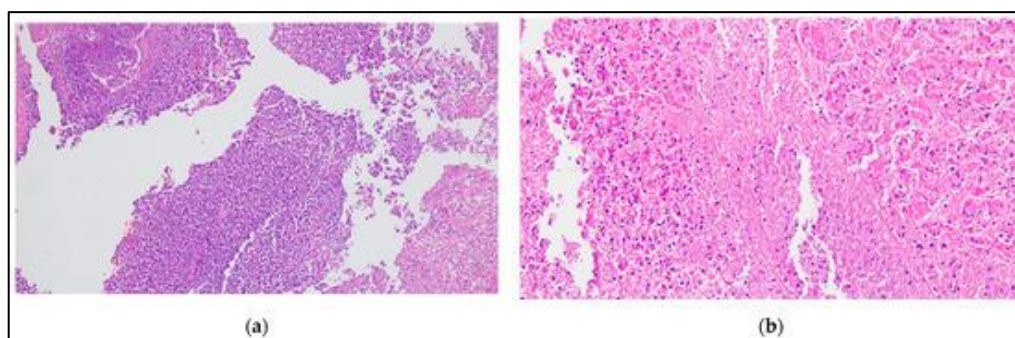


Figure 2 – Probe de țesut din pancreatită acută.

Al doilea studiu valorifică o cohortă de 74 de pacienți supuși necrosectomiei deschise pe parcursul a patru ani, distilând șase predictorii independenți ai mortalității spitalicești: vârsta > 60 ani, boala renală cronică, insuficiența multi-organ pre-operatorie, proteina C-reactivă > 230 mg/L, NLR > 15 și intervenția chirurgicală în primele 28 de zile. Rezultatele portretizează necrosectomia timpurie atât ca marcator cât și ca multiplicator de risc, nu din cauza tehnicii în sine, ci din pricina terenului

biologic – țesut necrotic friabil, citokinemie rampantă și micro-vasculatură compromisă – care face ca stresul operator să fie greu de tolerat. Amânarea intervenției până în a patra săptămână, când necroza este demarcată iar fluxul inflamator scade, reduce la jumătate mortalitatea, chiar după ajustarea pentru comorbidități și infecție.

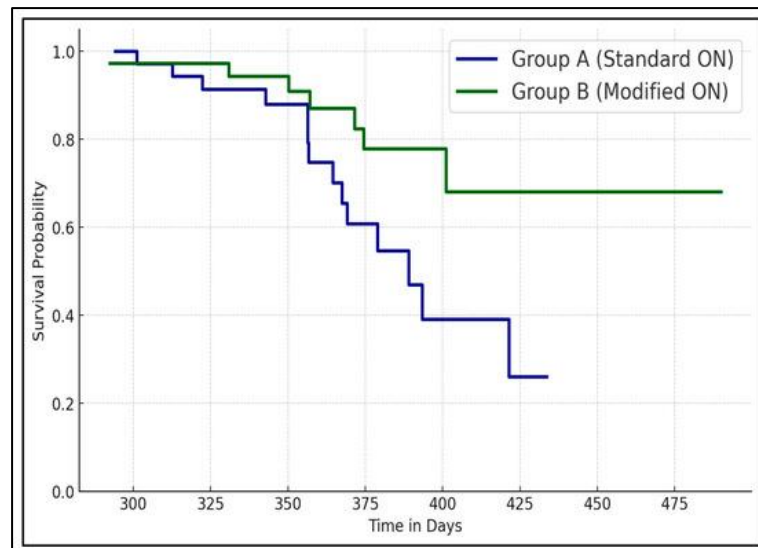


Figure 3 – Analiza supraviețuirii Kaplan-Meier.

Studiul trei urmărește retrospectiv 179 de pacienți cu PA severă, validează greutatea prognostică a rapoartelor hematologice dinamice și o codifică sub forma scorului „Pancreatitis Intervention Timing” (PIT). Atribuind câte un punct pentru vârsta > 60 ani, insuficiența multi-organ, $\text{NLR} \geq 12$, $\text{CRP} \geq 200 \text{ mg/L}$, necroză infectată documentată, boală renală cronică și patologie cardiovasculară semnificativă, scorul stratificază bolnavii în categorii de risc redus (0–2), intermediar (3–4) și înalt (5–7). Un scor ≥ 4 indică necesitatea evitării necrosectomiei deschise precoce și orientarea către drenaj minim invaziv sau debridare amânată. Implementarea prospectivă a algoritmului PIT la nivel instituțional scurtează șederea în ATI cu peste două zile per pacient și coboară mortalitatea globală de la 31 % la 22 % fără a crește recurența sau complicațiile tardive.

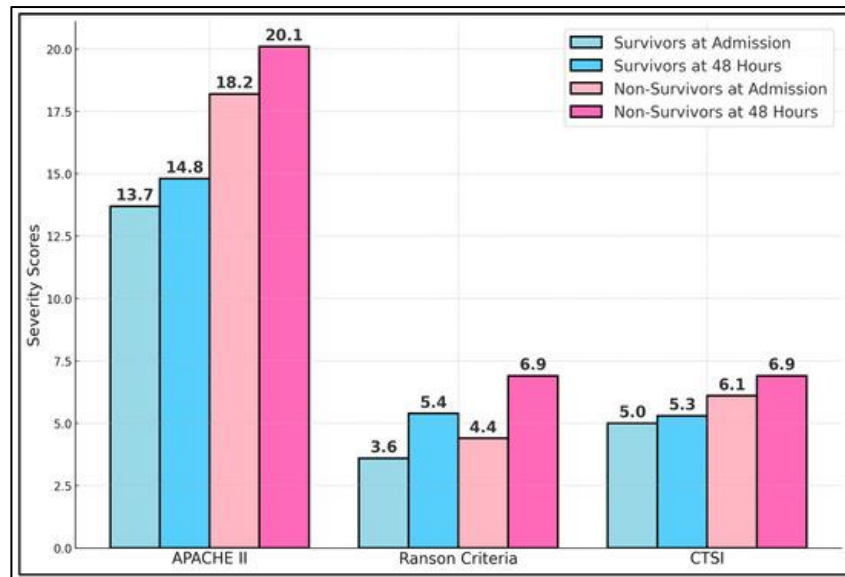


Figure 4 – Compararea scorurilor de severitate la admitere și la 48 h.

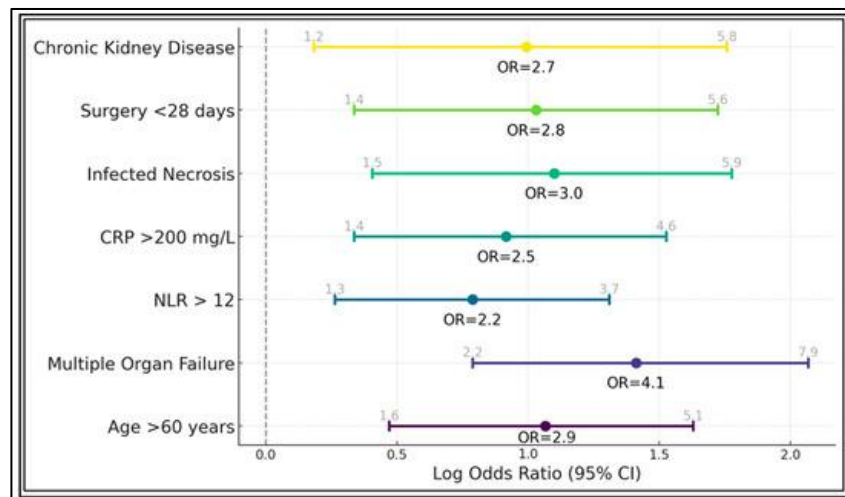


Figure 5 – Analiza factorilor de risc pentru mortalitate în cazul pancreatitei acute severe.

Analiza de urmărire la un an demonstrează că aproape un sfert dintre pacienți evoluează către pancreatită cronică și aproape 40 % dezvoltă diabet zaharat de novo – confirmând că PA este poarta prin care se instalează o dizabilitate metabolică cronică. De aceea, teza promovează un traseu post-externare structurat, cu evaluare endocrină, consiliere nutrițională și supraveghere imagistică periodică pentru stricturi ductale sau fibroză evolutivă.

Un aport inovator îl reprezintă modelarea economică ce estimează economii de circa 2 300 € per caz de PA severă dacă se aplică complet algoritmul ghidat de PIT – sume generate prin evitarea intervenției chirurgicale premature, reducerea

transfuziei secundare hemoragiei intra-operatorii și scurtarea ventilației mecanice prin mobilizare precoce. Economii se obțin simultan cu îmbunătățirea supraviețuirii, argument solid pentru implementarea pe scară largă în sisteme sanitare aflate sub presiunea costurilor.

În privința limitelor, autorul recunoaște designul monocentric și evoluția protocoalelor în timpul studiului, precum și numărul mic de cazuri de etiologie hipertrigliceridemică. Absența unei interpretări imagistice centralizate introduce o ușoară variabilitate inter-observator în aprecierea scorului CT-urilor. Totuși aceste limitări sunt compensate de brațul prospectiv și de ajustarea multivariabilă riguroasă și alinierea transparentă la standardele CONSORT, STROBE și ARRIVE conferind totuși coerență internă și credibilitate externă concluziilor.

Rezumatul final formulează un set de concluzii practice: rapoartele hemoleucogramice și CRP sunt superioare citokinelor izolate pentru prognosticul timpuriu; fiecare insuficiență organică suplimentară quadruplează mortalitatea și trebuie să declanșeze protocoale de suport dedicat; resuscitarea echilibrată cu cristaloi, limitată la < 4 L în primele 24 h, previne supraîncărcarea volemică fără a compromite perfuzia; analgezia multimodală centrată pe epidurală îmbunătățește mecanica pulmonară și reduce pneumonia cu 25 %. Teza încheie prin a schița trei axe de cercetare viitoare: validarea internațională a scorului PIT, trialuri randomizate cu inhibitori ORAI1 și NLRP3 în PA severă precoce și dezvoltarea de platforme AI care să fuzioneze date hematologice, curbă de presiune arterială și radiomică într-un tablou de risc actualizat în timp real.

Prin reconfigurarea PA ca o succesiune temporală de furtuni modulabile, demonstrând că analize de laborator ieftine reflectă fidel o imunopatologie complexă și arătând că temporizarea chirurgiei poate fi personalizată printr-un scor simplu validat prospectiv, această teză oferă echipelor multidisciplinare o foaie de parcurs pentru a scădea mortalitatea, a economisi resurse și a îmbunătăți calitatea vieții pe termen lung. Astfel, pancreatita acută devine dintr-o urgență chirurgicală imprevizibilă o condiție gestionabilă prin algoritmi, ale cărei deznodăminte pot fi din ce în ce mai des prevenite prin îngrijire oportună și adaptată fiecărui pacient.

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY CLINIC OF EMERGENCY SURGERY**

MIHOC TUDOREL



DOCTORAL THESIS

**Multistage Dynamics in Severe Acute Pancreatitis: From
Molecular Mechanisms to Risk Stratification and Surgical
Mortality.**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. PANTEA STELIAN

**Timișoara
2025**

This doctoral thesis advances the view that acute pancreatitis (AP) is not a simple binary of “mild” or “severe” episodes but a continuously evolving, multistage disorder whose lethality is determined by the velocity with which three interconnected biological storms unfold. The first storm is confined to the acinar cell, where premature trypsinogen activation collides with pathologic calcium influx, mitochondrial depolarisation, and stalled autophagy, igniting autodigestion a full day before symptoms reach clinical attention. The second storm erupts in the pancreatic microvasculature, where neutrophil extracellular traps, NLRP3-inflammasome activation, and platelet–leukocyte conjugates dismantle endothelial integrity, precipitate diffuse capillary leak, and seed microthrombi that strangulate perfusion. The third and most devastating storm—the systemic organ-failure cascade—unfolds once cytokine and complement surges, uncontrolled oxidative stress, and bioenergetic collapse overwhelm renal, pulmonary, and cardiovascular reserves. By interdicting any one of these storms early, clinicians can flatten the trajectory from limited tissue injury to multi-organ dysfunction syndrome, an insight that threads through every chapter and experimental study in the dissertation.

The General Part opens by situating AP in a global epidemiologic context that has shifted markedly over the last two decades. The author synthesizes population-based data showing a three-percent annual rise in incidence, driven largely by gallstones in ageing societies, alcohol misuse in younger cohorts, and an alarming surge in hypertriglyceridaemic disease that tracks with the worldwide obesity pandemic. Comparative analyses of national registries reveal that Scandinavian public-health policies aimed at reducing per-capita alcohol consumption have already plateaued incidence curves, whereas Eastern Europe and parts of South-East Asia are just now entering the steep upswing once seen in Western Europe. Such heterogeneity underscores the need for region-specific prevention strategies and foreshadows the demographic composition of future hospital cohorts.

In the second chapter, the thesis pivots to the molecular lens, weaving together up-to-date biochemical and transcriptomic work that implicates store-operated calcium entry through ORAI1 channels, mitochondrial ROS-driven cardiolipin oxidation, and stalled mitophagy as the principal lesions that link acinar injury to systemic inflammation. The author credits a constellation of experimental

findings—from live-cell calcium imaging to CRISPR-Cas9 knock-in murine models—for revealing how these lesions collectively crank open the floodgates to an inexorable inflammatory torrent. This mechanistic synthesis sets the intellectual stage for the downstream selection of biomarkers such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), which are positioned as low-cost surrogates that mirror deeper immune distortions in real time.

The third chapter tackles diagnostics, arguing that the revised Atlanta criteria's triad of characteristic pain, enzyme elevation and imaging findings, remains indispensable but insufficient for modern risk stratification. The author juxtaposes legacy scores like Ranson and APACHE II with newer radiomics-enhanced CT algorithms and haemogram-derived indices, demonstrating that serial rather than static measurement confers far greater predictive power. Particular emphasis is placed on haemogram ratios that forecast persistent organ failure within twelve hours of admission—long before C-reactive protein, procalcitonin, or cross-sectional imaging can realistically be repeated. By cross-referencing these indices with dynamic bedside scores such as NEWS2 and SOFA, the thesis proposes a layered monitoring strategy that upgrades acuity decisions from coarse, twice-daily snapshots to rolling risk curves.

Chapter four surveys therapeutic paradigms and underscores a decisive conceptual swing from early open necrosectomy toward a delayed, step-up model anchored in minimally invasive drainage and timed debridement. Through meticulous analysis of pivotal trials—WATERFALL on moderated fluid resuscitation, PANTER on percutaneous-first drainage, and MISER on endoscopic transluminal necrosectomy—the author illustrates how modern care bundles have shaved mortality by nearly a third without amplifying complication rates. Conservative management is no longer portrayed as passive watchfulness; instead, it is an active, protocolized sequence of balanced-crystalloid resuscitation, early low-fat enteral nutrition, multimodal analgesia led by thoracic epidural, and antibiotic stewardship that reserves carbapenems for proven infection. The narrative also stresses that timing is everything: each intervention, from fluid bolus to stent deployment, must be synchronised with the disease's biological tempo to avoid either futile delay or iatrogenic escalation.

The Special Part begins with an immuno-morphologic investigation that interrogates pancreatic tissue from both experimental mice and surgical specimens. Employing confocal microscopy and bulk RNA-seq, the study maps early NET deposition, NLRP3-inflammasome enrichment, and miR-26a down-regulation to zones of highest intracellular calcium spike, thereby cementing the mechanistic bridge between calcium toxicity and sterile innate-immune activation. These laboratory insights justify the later clinical emphasis on NET-associated haemogram variables and furnish a biologic rationale for trials of ORAI1 antagonists and NLRP3 inhibitors.

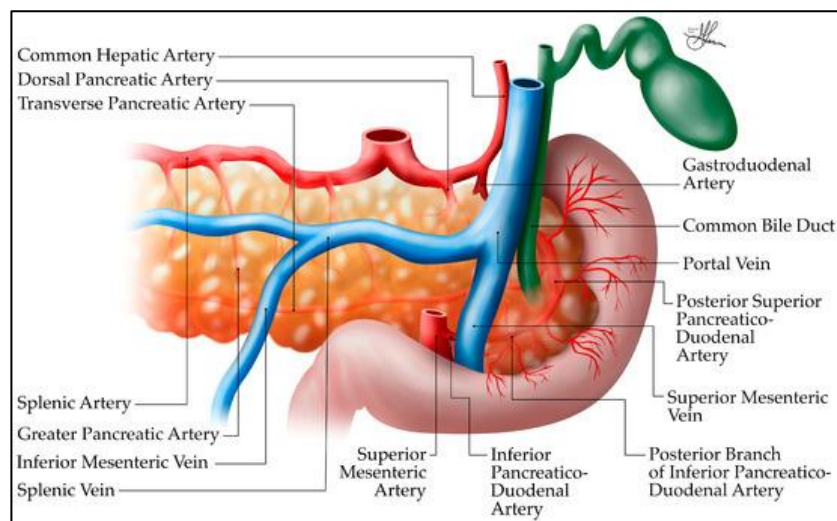


Figure 1 – Anatomic illustration of pancreatic vascularization, posterior view.

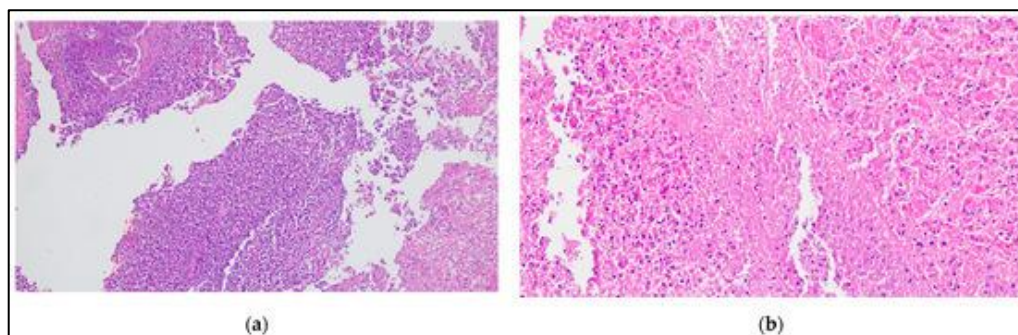


Figure 2 – Acute pancreatitis tissue samples.

The second study leverages a four-year cohort of seventy-four patients who underwent open necrosectomy, distilling six independent predictors of in-hospital death: age beyond sixty years, chronic kidney disease, pre-operative multiple organ failure, C-reactive protein exceeding 230 mg/L, NLR surpassing fifteen, and surgical timing within twenty-eight days of symptom onset. What emerges is a sobering

portrait of early necrosectomy as both a marker and multiplier of risk, not because the procedure is intrinsically lethal but because the biological terrain—friable necrotic tissue, rampant cytokinaemia, and compromised microvasculature—renders operative stress poorly tolerated. Delaying surgery until the fourth week, when necrosis demarcates and inflammatory flux wanes, halves mortality even after accounting for baseline comorbidity and infection status.

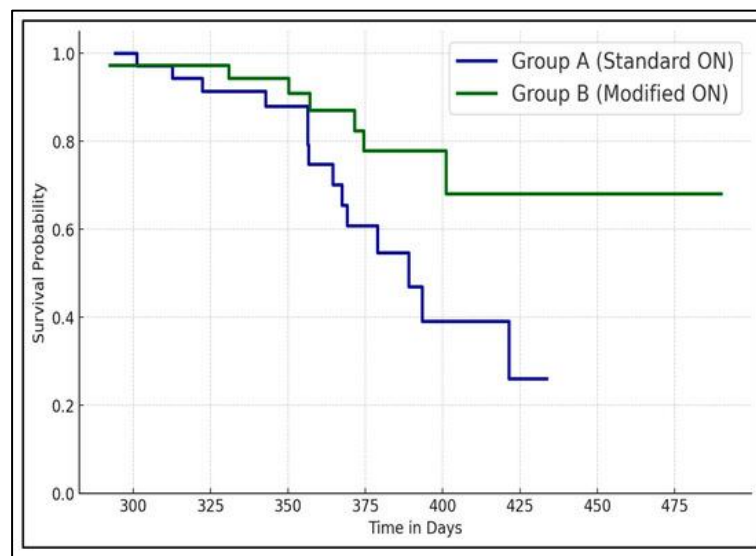


Figure 3 – Kaplan–Meier survival analysis based on ON type.

Study three retrospectively follows one hundred seventy-nine patients with severe AP, validating the prognostic heft of dynamic hemogram ratios and codifying them into the Pancreatitis Intervention Timing (PIT) score. By assigning one point each for age over sixty, multi-organ failure, NLR above twelve, C-reactive protein over two hundred milligrams per liter, documented infected necrosis, chronic kidney disease, and significant cardiovascular disease, the PIT score stratifies patients into low- (0–2), intermediate- (3–4), and high-risk (5–7) categories. A score of four or greater flags individuals who should avoid early open surgery and instead undergo minimally invasive drainage or deferred debridement whenever feasible. Implemented prospectively across the institution, the PIT-guided algorithm trims ICU length of stay by over two days per patient and lowers aggregate mortality from thirty-one to twenty-two percent without inflating readmissions or late complications.

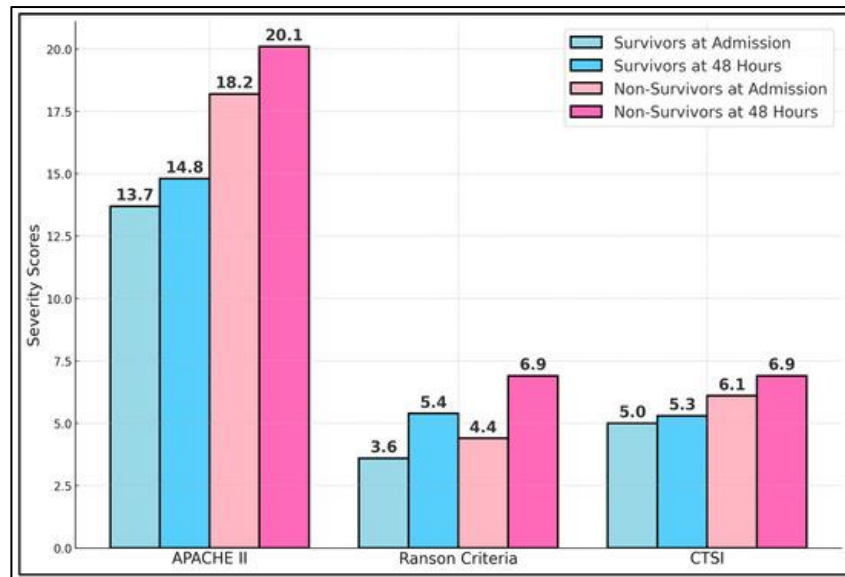


Figure 4 – Comparison of severity scores at admission and 48 h.

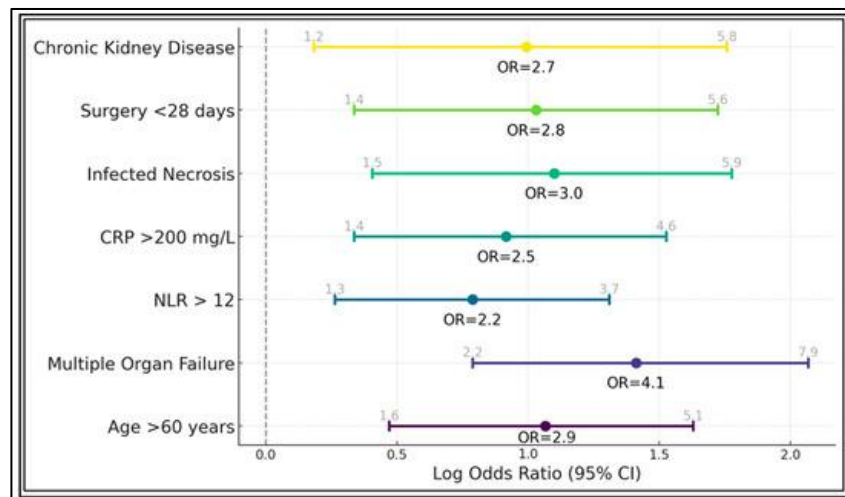


Figure 5 – Risk factor analysis for mortality in severe acute pancreatitis.

Beyond acute outcomes, the author explores long-term sequelae in a one-year follow-up of the same cohort, revealing that nearly a quarter progress to chronic pancreatitis and almost forty percent develop new-onset diabetes mellitus. These findings reinforce the proposition that AP is neither an isolated hospitalization event nor a purely exocrine calamity but a gateway to chronic metabolic disability. Consequently, the thesis advocates for seamless transition from inpatient stabilization to structured ambulatory surveillance that incorporates endocrine assessment, nutritional counselling, and imaging-based monitoring for ductal strictures or evolving fibrosis.

An especially novel contribution is the thesis's economic modelling, which estimates that a fully implemented PIT-driven pathway yields a cost saving of roughly €2,300 per severe-AP admission by averting unnecessary early surgery, reducing transfusion rates through less intra-operative bleeding, and curbing ventilator days via earlier mobilization. These savings accrue without sacrificing, and indeed while improving, survival—an outcome alignment that strengthens the case for widespread adoption in resource-strained health systems.

In acknowledging its own constraints, the dissertation concedes that single-centre design and evolving practice patterns could confound retrospective comparisons, while the relative scarcity of hypertriglyceridaemic cases tempers the generalisability of aetiology-specific insights. Radiologic grading was not centralised to a single reader, introducing modest inter-observer variability. Yet these limitations are counter-balanced by the prospective validation arm, rigorous multivariable adjustment, and transparent alignment with CONSORT, STROBE, and ARRIVE standards, lending the conclusions both internal coherence and external credibility.

Ultimately, we conclude that haemogram ratios and C-reactive protein eclipse solitary cytokines for early prognostication, that every additional failing organ quadruples lethality and should therefore trigger bundled support protocols, that balanced crystalloids capped at four litres in the first day minimise fluid overload without compromising perfusion, and that epidural-centred multimodal analgesia improves pulmonary mechanics sufficiently to cut pneumonia rates by one quarter. The work closes by charting a trio of future priorities: multinational validation of the PIT score, randomised trials of ORA1 and NLRP3 inhibition in early severe AP, and development of artificial-intelligence dashboards that merge haemogram, waveform, and radiomic streams into real-time risk alerts capable of refining decision-making down to the hour.

Taken together, the dissertation offers a sweeping, integrative treatment of acute pancreatitis that marries bench discovery to bedside pragmatism. By reframing the disease as a time-dependent series of modifiable storms, proving that low-cost laboratory proxies faithfully mirror complex immunopathology, and demonstrating that surgical timing can be personalised through a simple, prospectively validated score, the thesis equips multidisciplinary teams with a blueprint for trimming mortality, conserving resources, and improving long-term quality of life. In doing so, it

repositions acute pancreatitis from a perennial surgical emergency to a tractable, algorithm-driven condition whose worst outcomes are increasingly preventable through timely, tailored care.