

Pancreatite cronica: dalla diagnosi alla terapia

Spesso misconosciuta soprattutto nei suoi quadri più precoci, la pancreatite cronica, oltre a fattori causali coinvolti contemporaneamente, vede nell'abuso cronico di alcol la causa principale. Il trattamento, che si avvale di opzioni mediche, interventistiche e chirurgiche, è volto alla terapia delle manifestazioni principali, del dolore, dell'insufficienza pancreatica e delle possibili complicanze

La pancreatite cronica consiste in un continuo e progressivo processo infiammatorio a carico del pancreas, responsabile di alterazioni morfologiche irreversibili che comportano, oltre alla comparsa di un dolore addominale cronico disabilitante, una progressiva compromissione funzionale della ghiandola, che può evolvere - in fase avanzata di malattia - in una franca insufficienza sia della componente esocrina sia di quella endocrina^{1,2}. Ritenuta sino a 50 anni fa una patologia rara, la pancreatite cronica ha visto moltiplicare la propria prevalenza soprattutto grazie all'aumentata sensibilità delle tecniche diagnostiche per immagini. Un recente studio³, che ha utilizzato per la diagnosi TAC ed ERCP (colangio-pancreatografia retrograda perendoscopica), ha stimato una prevalenza di 12 casi/100.000 nelle donne e 45 casi/100.000 negli uomini. La reale frequenza della patologia è però ancora da definire in quanto, a causa della variabilità nella presentazione clinica, la pancreatite cronica è spesso confusa con la forma acuta. Nella maggior parte dei casi l'esatta eziologia può essere solo parzialmente individuata perché probabilmente più fattori causali sono contemporaneamente coinvolti. Oltre all'abuso alcolico, presente nella storia del 70% degli adulti con pancreatite cronica, altri classici fattori di rischio "tossici" sono il fumo di tabacco, alcuni farmaci, l'ipercalcemia, l'iperlipemia e l'insufficienza renale cronica. Anche un ostacolo al normale flusso

delle secrezioni all'interno dei dotti pancreatici, rilevabile in condizioni quali il pancreas divisum o i disordini dello sfintere dell'Oddi, parrebbe costituire un agente scatenante la pancreatite.

Il coinvolgimento di fenomeni di autoimmunità nell'eziopatogenesi di alcune forme della patologia sarebbe dimostrato dalla frequente associazione con altre condizioni autoimmuni, quali la sindrome di Sjögren o la cirrosi biliare primitiva.

Inoltre studi recenti hanno documentato come una parte di pazienti affetti da forme di pancreatite cronica ritenute idiopatiche presentassero in realtà una predisposizione genetica alla malattia. Tra le mutazioni individuate, quella a carico del gene che codifica uno degli isoenzimi del chimo-tripsinogeno - *serine protease 1* (PRSS1) - ne promuoverebbe l'autoattivazione in tripsinogeno e ne inibirebbe l'autolisi una volta attivato, mentre il difetto a carico del gene codificante il "*serine protease inhibitor, Kazal type 1*" (SPINK1), potente inibitore dell'attività intrapancreatica della tripsina, ne condizionerebbe la perdita di funzione. Entrambe le mutazioni agirebbero quindi favorendo i processi autodigestivi intrapancreatici.

■ Classificazione e sintomatologia

Nonostante le numerosi classificazioni della pancreatite cronica elaborate negli anni, il sistema classificativo concepito espressamente per un uso clinico è quello di Manchester.⁴ Condensando in un unico schema

aspetti funzionali e clinici, la classificazione individua, in base a una serie limitata di criteri clinici, peraltro facilmente valutabili, tre stadi evolutivi della malattia ben definiti (*tabella 1*), prestandosi quindi a essere applicata in un setting clinico pratico, quale quello della medicina di famiglia.

Il dolore addominale, oltre che sintomo cardine, costituisce il più serio problema clinico in corso di pancreatite.

La sintomatologia dolorosa piuttosto intensa, a carattere ricorrente o continuo, è prevalentemente localizzata in sede epigastrica con un'irradiazione posteriore al dorso; è generalmente post-prandiale, spesso accompagnata da nausea e vomito e talvolta attenuata dalla flessione in avanti del busto.

La sua remissione spontanea coinciderebbe con l'esaurimento funzionale della ghiandola esocrina (teoria del "*pancreatic burn-out*").⁵ È importante sottolineare come in una percentuale di pazienti che oscilla tra il 10% e il 20% il dolore, per quanto manifestazione cardine della patologia, possa essere assente addirittura dall'esordio, cosicché le uniche manifestazioni della pancreatite sono in questo caso quelle legate al deficit funzionale del pancreas esocrino ed endocrino. Steatorrea e calo ponderale sono manifestazioni importanti ma tardive di malattia, in quanto la steatorrea compare in fase avanzata, non prima che la secrezione di lipasi sia ridotta a meno del 10% del normale. La maldigestione lipidica precede sempre quella degli altri nutrienti (proteine e

carboidrati) a causa del più rapido esaurirsi dei relativi enzimi litici.

La comparsa di diabete mellito è espressione dell'insufficienza funzionale della componente pancreatica endocrina danneggiata dai fenomeni regressivi.

Le pseudocisti pancreatiche rappresentano un'importante complicanza della pancreatite cronica e conducono alla dilatazione di dotti e spazi acinari che, con l'atrofia delle cellule epiteliali, danno luogo a cisti da ritenzione di liquido con alte concentrazioni di enzimi pancreatici. Le pseudocisti che non regrediscono spontaneamente entro le sei settimane dall'esordio, difficilmente lo faranno successivamente, esponendo così il paziente alle loro temibili complicanze (infezioni, rotture ed emorragie).

L'estensione del processo cronico infiammatorio e fibrotico agli organi adiacenti rende infine conto delle complicanze extrapancreatiche della malattia. La stenosi della porzione terminale del coledoco si manifesta con un quadro di colestasi e può provocare, se non adeguatamente trattata, una sofferenza epatica secondaria.

Il restringimento del lume duodenale comporta un'alterazione del transito intestinale. La trombosi della vena splenica è responsabile di un quadro d'ipertensione venosa splenica con splenomegalia, ipersplenismo e varici dei circoli collaterali, suscettibili di rottura e sanguinamento.

La pancreatite cronica dovrebbe sempre essere sospettata in presenza di dolore addominale, acuto o cronico, di natura non definita. Il sospetto clinico dovrà poi essere confermato soprattutto dalla diagnostica per immagini, visto il ruolo piuttosto marginale del laboratorio.

I valori degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi), che in corso di pancreatite acuta sono triplicati rispetto ai massimi valori normali, risultano nella maggior parte delle forme croniche normali o solo modestamente aumentati, probabilmente a causa dell'esaurimento funzionale dell'organo. Per quanto riguarda i test di funzionalità, disponendo il pancreas di una notevole riserva, è necessario che il danno strutturale sia piuttosto esteso perché la compromissione funzionale diventi evidente.

D'altra parte i risultati di tali esami sono difficilmente standardizzabili e comparabili, per cui il loro utilizzo dovrebbe essere limitato ai casi in cui un forte sospetto clinico di malattia si accompagni alla negatività dello studio di imaging.

■ Studi di imaging

■ **La colangio-pancreatografia retrograda perendoscopica (ERCP)** era indicata, sino a qualche anno fa, come gold standard diagnostico. Attualmente, a causa dell'elevato rischio di complicanze (sanguinamento, infezioni, pancreatiti acute), la metodica è raramente raccomandata a scopo diagnostico, mentre la sua indicazione principe resta il trattamento - in fase operativa - di alterazioni morfologico-strutturali quali calcoli e stenosi dei dotti pancreatici e della via biliare.

■ **Tomografia assiale computerizzata (TAC) addominale:** nel sospetto clinico di pancreatite cronica, l'indagine di prima scelta è tuttora rappresentata dalla TAC addominale, in quanto metodica non invasiva, largamente disponibile e accurata nel riconoscere dilatazioni e calcificazioni dei dotti, pseudocisti, trombosi, necrosi e atrofia parenchimale, ossia quelle alterazioni morfologiche espressioni di malattia in fase da moderata a severa⁶. La scarsa capacità di rilevare le più fini e precoci modificazioni del parenchima, proprie delle forme iniziali di malattia, giustifica, in caso di negatività dell'esame, il ricorso ad indagini più sensibili. La TAC è inoltre preziosa nell'individuare molte delle patologie che possono simulare la pancreatite, nonché la maggior parte delle sue complicanze.

■ **Colangiopancreatografia in risonanza magnetica (MRCP) e ultrasonografia perendoscopica (EUS).** Forniscono nello studio del parenchima pancreatico e del sistema duttale risultati simili a quelli dell'ERCP, con una minore incidenza di effetti avversi. In particolare l'eco-endoscopia, con una sensibilità del 90%, è la metodica di scelta per la diagnosi di malattia in fase inizia-

Tabella 1

Classificazione di Manchester della pancreatite cronica

Lieve (devono essere soddisfatti i cinque criteri)

1. Evidenza strumentale di pancreatite cronica
2. Dolore addominale
3. Assenza di terapia analgesica regolare
4. Funzionalità endocrina ed esocrina conservata
5. Assenza di complicanze peripancreatiche

Moderata (devono essere soddisfatti i cinque criteri)

1. Evidenza strumentale di pancreatite cronica
2. Dolore addominale
3. Assunzione regolare di analgesici oppiacei
4. Manifestazioni di compromissione della funzionalità endocrina ed esocrina
5. Assenza di complicanze peripancreatiche

Stadio terminale

1. Evidenza strumentale di pancreatite cronica
2. Una o più delle seguenti complicanze extra-pancreatiche:
 - Stenosi della via biliare
 - Ipertensione portale segmentaria
 - Ostruzione duodenale
3. Una o più delle seguenti manifestazioni:
 - Diabete
 - Steatorrea

le e per lo studio di cisti e processi espansivi, grazie anche alla bassa incidenza di complicanze legate alla procedura.

La relativamente bassa specificità (60%) della EUS⁷ è notevolmente accresciuta dalla biopsia per aspirazione con ago sottile condotta in corso di esame eco-endoscopico, che è oggi ritenuta la metodica diagnostica di riferimento, indicata soprattutto nello studio dei casi risultati normali alla TAC (forme in fase iniziale) e nella valutazione della natura di cisti e masse.^{8,9}

La MRCP è da riservare ai pazienti ad alto rischio di pancreatiti post-ERCP o ai casi d'inaccessibilità del dotto pancreatico a seguito d'interventi chirurgici sul pancreas e/o sullo stomaco.¹⁰

Alla luce di tali elementi su potenzialità e limiti delle varie procedure diagnostiche, un percorso diagnostico corretto e appropriato nel sospetto di pancreatite cronica potrebbe essere quello illustrato in figura 1.

Trattamenti terapeutici

Terapia medica

Nei pazienti con forme alcoliche le misure generali prevedono la sospensione dell'assunzione di alcol, provvedimento che, sebbene difficile da porre in atto, produrrebbe se non una riduzione spontanea del dolore quantomeno una migliore risposta alla terapia analgesica e un rallentamento nel deterioramento dell'organo.¹¹ La disassuefazione dal fumo di tabacco è l'altro provvedimento fortemente raccomandato, anche se non sostenuto da prove significative.

L'efficacia di qualsiasi intervento diretto ad alleviare il dolore nel lungo termine è difficile da valutare in conseguenza delle sue frequenti remissioni spontanee, temporanee o permanenti. Il suo trattamento prevede in fase iniziale l'utilizzo di farmaci analgesici del primo gradino della scala terapeutica - paracetamolo e Fans - e solo nel caso di fallimento dovrebbe prendere

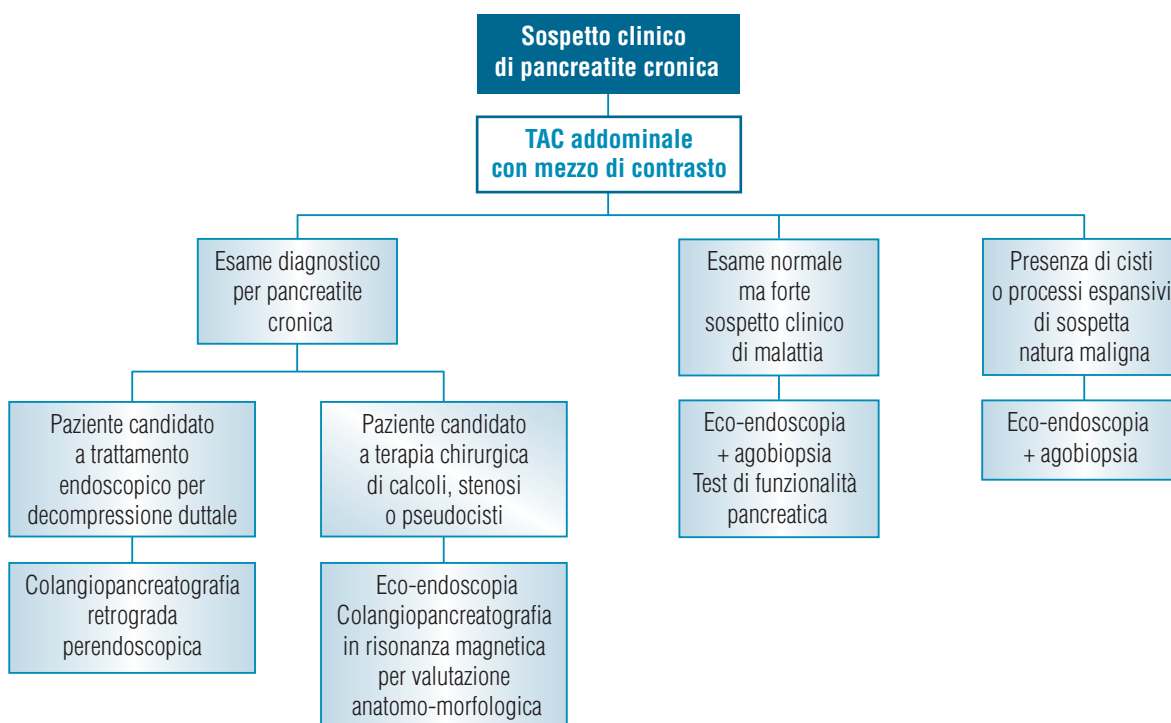
in considerazione l'impiego di oppiacei maggiori, con tutti gli inconvenienti in termini di effetti collaterali e fenomeni di "addiction" che la loro assunzione comporta.

La soppressione della secrezione pancreaticata è abitualmente riportata tra le opzioni terapeutiche per il controllo del dolore. Essa può essere ottenuta attraverso la somministrazione di PPI, modalità ampiamente diffusa perché semplice e sicura - pur se di non documentata efficacia - oppure di enzimi pancreatici, che paradossalmente sembrerebbero avere un effetto inibitore sulla secrezione pancreaticata attraverso un'azione sul *cholecystokinin (CCK) releasing peptide*; l'efficacia analgesica di questa opzione resta però non ben definita e sembrerebbe dipendere da diverse variabili.

Un'ultima opportunità per l'inibizione della secrezione enzimatica è rappresentata dall'octreotide, analogo della somatostatina, il cui impiego è raccomandato solo in casi selezionati. Gli antiossidanti, la cui

Figura 1

Algoritmo diagnostico nel sospetto di pancreatite cronica



efficacia è stata indagata con risultati contrastanti, non sono raccomandati.

Per quanto riguarda gli antidepressivi, il cui razionale d'impiego sarebbe nel controllo dei fattori psichiatrici e sociali coinvolti nella genesi del dolore, i loro benefici sono soltanto aneddotici in quanto mai sottoposti a valutazione scientifica rigorosa.¹²

Terapie interventiste e chirurgiche

Il fallimento della terapia medica o la necessità di terapie farmacologiche protratte con analgesici maggiori, specie in caso di dolore che riduca significativamente la qualità della vita, dovrebbe fare considerare l'opportunità di terapie interventiste.

Il blocco della trasmissione dell'impulso doloroso, attraverso l'iniezione transcutanea di alcol, anestetici e steroidi nel plesso celiaco, è una strategia terapeutica piuttosto diffusa.¹³

L'ablazione può essere condotta sotto guida TAC oppure endosonografica, con risultati, in quest'ultimo caso, apparentemente migliori sia in termini d'efficacia sia di sicurezza.¹⁴ A favore di questa procedura tuttavia non sono ancora disponibili solide evidenze scientifiche.

Numerose osservazioni suggeriscono che il posizionamento per via endoscopica di stent nei dotti pancreatici stenotici, attraverso una riduzione della pressione all'interno degli stessi, è in grado di attenuare il dolore.¹⁵

In realtà i dati in letteratura¹⁶ sull'efficacia di tale procedura variano anche a causa di una serie di errori metodologici nella conduzione di buona parte degli studi pubblicati.¹⁷

Anche i calcoli ostruenti i dotti sembra contribuiscano a sostenere il dolore pancreatico. L'ERCP, attraverso l'accesso diretto ai dotti pancreatici, consente il trattamento dei calcoli mediante procedure quali la litotripsia intraduttale e la sfinterotomia intrapancreatica, affiancando, qualora le dimensioni dei calcoli lo richiedano, la litotripsia extracorporea ad onde d'urto (ESWL).¹⁸

Sebbene in uno studio randomizzato di confronto tra terapia endoscopica e chirurgica¹⁹ quest'ultima ab-

bia ottenuto migliori risultati nel controllo a lungo termine del dolore in pazienti con pancreatite ostruttiva, la terapia endoscopica, a causa della sua bassa invasività, può essere preferita al trattamento chirurgico, che dovrebbe invece essere riservato ai casi di fallimento delle procedure endoscopiche.

A sostegno di una tale condotta terapeutica si citano le linee guida dell'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*²⁰, che riportano le seguenti affermazioni:

1. la terapia endoscopica dei dotti pancreatici ostruiti sarebbe in grado di produrre un'attenuazione del dolore, a breve termine nella maggior parte dei pazienti e a lungo termine solo in alcuni;

2. il posizionamento intraduttale per via endoscopica di stent rappresenterebbe una alternativa efficace al trattamento chirurgico delle alterazioni dei dotti pancreatici.

A proposito della chirurgia, anch'essa mira, in caso di dilatazione del dotto pancreatico (diametro di 7 o più mm), alla sua decompressione e drenaggio. La tecnica più frequentemente utilizzata a questo scopo è rappresentata dalla pancreatico-digiunostomia longitudinale che consiste nell'apertura longitudinale del dotto pancreatico e nella sutura, sopra di esso, di un segmento digiunale "defunzionalizzato".

Un recente studio di confronto tra questa tecnica e il trattamento endoscopico ha documentato la superiorità della chirurgia nella riduzione del dolore sia nel lungo sia nel breve termine²¹, con una percentuale sovrapponibile di complicanze nei due gruppi, ma un minore numero di procedure nei pazienti chirurgici. In assenza di dilatazione dei dotti pancreatici, la terapia chirurgica di scelta per il trattamento chirurgico del dolore è rappresentata dalla resezione pancreatica. Essa potrà essere più o meno estesa secondo il grado di coinvolgimento della ghiandola, variando dalla sola resezione della testa (pancreatico-duodenectomia secondo Whipple o con risparmio del piloro o del duodeno)²² sino alla pancreatectomia sub-

totale o addirittura totale, intervenuti questi ultimi gravati però dalla comparsa a breve termine di insufficienza ghiandolare esocrina ed endocrina e pertanto da limitare ai casi di fallimento delle resezioni meno estese.

Terapia delle complicanze

L'uso di enzimi pancreatici nel trattamento dell'insufficienza esocrina, almeno in teoria, trova indicazioni in pazienti con steatorrea documentata (grassi fecali >7 g/die) e calo ponderale. Nella pratica clinica quotidiana, per la difficoltà di accesso al relativo dato laboratoristico, la scelta di utilizzare una terapia enzimatica sostitutiva si basa sulla valutazione clinica delle condizioni del paziente. Le dosi raccomandate sono di 25.000-50.000 U di lipasi per pasto, da assumersi in formulazioni acido-protette, eventualmente in associazione a PPI.

La restrizione dei grassi alimentari, associata alla somministrazione di trigliceridi a catena media (MTC), è una strategia che, considerati i possibili effetti peggiorativi degli MTC sulla diarrea, trova indicazione nei soli casi di maldigestione severa e refrattaria al trattamento enzimatico. L'eventuale deficit di vitamine liposolubili (A, D, E, K), più frequentemente rilevato nei soggetti che insistono nell'abuso alcolico, può essere trattata con una supplementazione delle vitamine carenti.

Il trattamento del diabete mellito in corso di pancreatite cronica è di tipo insulinico, in quanto il meccanismo patogenetico alla base dell'iperglicemia è fondamentalmente lo stesso: un deficit d'insulina provocato, nel caso della pancreatite, dalla distruzione della componente endocrina del pancreas coinvolta nel processo infiammatorio cronico. La differenza è data dalla contemporanea presenza di un deficit di glucagone, provocato dalla concomitante distruzione delle cellule alfa. Il duplice deficit ormonale determina un aumento del rischio di ipoglicemia, evento temibile soprattutto nei pazienti scarsamente aderenti alla te-

rapia o che continuano nell'abuso alcolico. In questi soggetti l'obiettivo principale dovrà essere quello di evitare gli episodi ipoglicemici attraverso un trattamento insulinico non intensivo, che trova ulteriore giustificazione nella prognosi *quoad vitam* molto sfavorevole dei pazienti con pancreatite (50% di sopravvivenza media a dieci anni) i quali, presumibilmente, non avranno il tempo di sviluppare le complicanze della malattia diabetica.

Mentre il trattamento delle manifestazioni di pancreatite cronica è prevalentemente medico, quello delle sue complicanze è esclusivamente endoscopico o chirurgico.

La difficoltà nella scelta tra le due opzioni terapeutiche è provocata dalla scarsa disponibilità di studi randomizzati controllati di confronto. Tale carenza comporta che le scelte terapeutiche siano esercitate più sulla base delle capacità ed abilità tecniche disponibili che non sulla base delle evidenze scientifiche.

L'unica raccomandazione in proposito, frutto del consenso di esperti, prevede l'utilizzo della chirurgia quando possibile, riservando le procedure endoscopiche ai soggetti non idonei al trattamento chirurgico o che tale trattamento rifiutano.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 470-84.
2. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829-45.
3. Chen WX, Zhang WF, Li B et al. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis. *Pancreat Dis Int* 2006; 5: 133-7.
4. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester Classification System for chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2006; 7: 390-6.
5. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-7.
6. 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.
7. Rajan E, Clain JE, Levy MJ et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 401-6.
8. Nair RJ, Lawler L, Miller M R. Chronic Pancreatitis. *Am Fam Physicians* 2007; 11: 1679-88.
9. Elemdad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
10. Calvo MM, Bujanda L, Calderon A et al. Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 347-53.
11. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063-68.
12. AGA Technical Review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 765-76.
13. Pap A, Nauss LA, DiMugno EP. Is percutaneous celiac plexus block (PCPB) associated with pain relief in chronic pancreatitis? A comparison among analgesic, alcohol and steroid PCPB. *Pancreas* 1990; 725: 1037-43.
14. Levy MJ, Wiersma MJ. EUS-guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 923-30.
15. Huibregtse K, Smits ME. Endoscopic management of diseases of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 66-77.
16. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K et al. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 821-6.
17. Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 237-40.
18. Kozarek RA, Brandabur JJ, Ball TJ et al. Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 496-500.
19. Dite P, Ruzicka M, Zboril V et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-8.
20. ASGE Guideline. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 933-7.
21. Djuna LC, Dirk JG, Yung N et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-84.
22. Beger HG, Buchler M, Bittner RR et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results. *Ann Surg* 1989; 209: 273-8.