

Aggiornamento delle linee guida della pancreatite acuta

■ La pancreatite acuta è patologia frequente e negli Stati Uniti la prima diagnosi di dimissione ospedaliera. Nel 2013 sono stati pubblicati tre articoli dei quali due linee guida (*American College of Gastroenterology e IAE - APA*) ed una revisione della classificazione di Atlanta su questo argomento. Scopo di questo aggiornamento è riportare brevemente i punti salienti dei 3 articoli. Quello della revisione della classificazione di Atlanta chiarisce con precisione le definizioni della diagnosi, gravità, complicanze pancreatiche e peripancreatiche per poter stratificare con precisione i pazienti, utilizzando questa stratificazione per fini assistenziali (pazienti più severi indirizzati a terapia intensiva o strutture di terzo livello) e di ricerca. A completamento la parte pratica di diagnosi eziologica, imaging radiologico, trattamento medico e interventistico viene riportata alla luce delle più recente evidence based medicine nelle linee guida pubblicate dalle 3 prestigiose società scientifiche.

Laura Bernardoni
Luca Frulloni
Luigi Benini
Armando Gabbrielli

U.O.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Istituto del Pancreas
Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona

Introduzione

La pancreatite acuta (PA) è una frequente causa di ospedalizzazione con una incidenza variabile di 4.9-73.4 casi per 100.000. Negli Stati Uniti, nel 2009, la pancreatite acuta è stata la più frequente diagnosi di dimissione ospedaliera con un costo complessivo di 2.6 bilioni di dollari.

La classificazione di Atlanta del 1992, universalmente riconosciuta ed utilizzata dal momento della sua stesura, ha presentato nel tempo numerosi limiti; è emersa quindi la necessità di un aggiornamento della classificazione della pancreatite acuta in forma di consensus web-based recentemente pubblicata.

La finalità di questa revisione è quella da un lato di fornire delle precise definizioni della diagnosi e della severità

della patologia e dall'altro di consentire la standardizzazione della presentazione dei dati al fine di una corretta stratificazione dei pazienti, una valutazione obiettiva dei nuovi trattamenti e di facilitare la comunicazione fra medici e istituzioni impegnate nel trattamento di questo tipo di patologia. Dalla consensus emerge la precisa definizione della diagnosi di PA, la sottoclassificazione di due tipi di PA (edematosa interstiziale e necrotizzante), la classificazione della severità della malattia in 3 categorie (lieve, moderatamente severa e severa) e la definizione corretta, in base alla morfologia con imaging, delle complicanze pancreatiche e peripancreatiche, che spesso complicano il decorso delle forme severe. Caratteristica fondamentale di questa revisione è la sua non utilizzazione per fini terapeutici. A questo riguardo, in questa revisione delle linee guida della PA, due linee guida pubblicate nel 2013, quelle dell'American College

of Gastroenterology e della IAP (International Association of Pancreatology) /APA (American pancreatic Association) verranno presentate per la loro utilità nell'aspetto anche terapeutico.

Dando per scontato che per una attenta analisi delle linee guida si rimanda alla lettura degli articoli originali (comprese quelle di Atlanta), verranno riportati solo i concetti fondamentali ed in parte innovativi che caratterizzano questi tre articoli recentemente pubblicati.

Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International consensus. Gut 2013. 62:102-111.

Riguardo la **definizione di diagnosi** di pancreatite acuta mette l'accento sull'importanza di utilizzare le metodiche di immagine solo in caso di dubbio legato ad una clinica positiva con laboratorio negativo (amilasi e/o lipasi elevate ma < 3 volte la norma).

Sulla definizione di **inizio della sintomatologia**, un concetto molto importante che viene sottolineato è l'importanza di stabilire con esattezza l'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi ed il ricovero (che non deve essere più considerato come l'inizio della sintomatologia) ed in caso di trasferimento in centro specializzato l'intervallo tra il primo ricovero ed il trasferimento stesso.

La PA viene suddivisa come in precedenza in **interstiziale edematosa e necrotica**. Per una corretta diagnosi di necrotica (5-10%) **la TC** deve essere eseguita (a meno di indicazioni precise quali sospetto di perforazione intestinale o infarto intestinale) **non prima di 72 ore e meglio dopo 5-7 giorni**.

Il termine ascesso pancreatico viene abolito dalla nuova classificazione.

Complicanze della PA

Per **insufficienza d'organo** vengono considerati 3 apparati: respiratorio, cardiovascolare e renale. Per insufficienza d'organo è sufficiente uno score di 2 o più di uno dei 3 sistemi utilizzando lo score modificato di *Marshall* (tabella 1). Questo score ha il vantaggio di essere semplice, universalmente applicabile e permette una stratificazione dei pazienti agevole ed obiettiva.

Le **complicanze locali** sono costituite dalle raccolte peripancreatiche fluide, le pseudo cisti, le raccolte acute necrotiche e le necrosi *walled-off* (per le definizioni vedi paragrafo specifico). A queste si aggiungono la trombosi splenica e portale, la necrosi colica e la sindrome da gastric outlet dysfunction. Le **complicanze sistemiche** sono date dalla esacerbazione di patologie preesistenti alla PA come la BPCO o la malattia coronarica.

tabella 1: score di Marshall modificato

Apparati interessati	Score				
	0	1	2	3	4
Polmonare (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renale*					
Creatinina sierica (μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Creatinina sierica (mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascolare (pressione sistolica, mm Hg)**	>90	<90, responsiva a terapia idratante	<90, non responsiva a terapia idratante	< 90, pH<7.3	<90, pH<7.2

Per i pazienti che non ventilano la FiO₂ può essere così stimata

Polmonare (PaO ₂ /FiO ₂)	FiO ₂ (%)			
Aria ambiente	21			
2	25			
4	30			
6-8	40			
9-10	50			

Uno score ≥ 2 in tutti gli apparati definisce la presenza di danno d'organo.

* nei pazienti con insufficienza renale cronica lo score viene calcolato sul peggioramento dei valori di base

** in assenza di terapia inotropica

Fasi della PA

La PA viene divisa in 2 fasi che si sovrappongono fra di loro.

- **Una fase precoce** della durata di una settimana, massimo 2. Se presente la SIRS (systemic inflammatory response syndrome) (tabella 2) aumenta il rischio di comparsa di insufficienza d'organo. La presenza e la durata dell'insufficienza d'organo sono determinanti per la severità della PA nella prima fase. L'insufficienza d'organo viene definita transitoria se la durata è < 48 ore e persistente se durata > 48 ore. Per MOF (multiple organ failure) si intende l'insufficienza d'organo che colpisce più apparati
- **Una fase tardiva** caratterizzata dalla persistenza di segni sistemici di infiammazione o dalla presenza di complicanze locali. La presenza di insufficienza d'organo rimane comunque la caratteristica determinante nella severità della PA.

- La **forma lieve** è caratterizzata da assenza di insufficienza d'organo e di complicanze locali o sistemiche. Non è richiesta l'esecuzione di metodiche di immagine e la mortalità è pressochè assente. Dimissione entro la prima settimana.
- La **forma moderatamente severa** è caratterizzata da presenza di insufficienza d'organo transitoria o complicanze sistemiche o locali in assenza di insufficienza di organo persistente. Può risolversi senza interventi o può richiedere cure specialistiche prolungate. La sua mortalità è di gran lunga più bassa di quella della forma severa.
- La **forma severa** è caratterizzata da insufficienza d'organo persistente (>48 ore?). Quando è presente la SIRS vi è un aumentato rischio di pancreatite severa e in caso di presenza di insufficienza d'organo persistente sin dai primi giorni la mortalità può essere molto elevata ed è riportata fino a 36-50%. Lo sviluppo di necrosi infetta in pazienti con insufficienza d'organo prolungata è associato ad elevatissima mortalità.

tabella 2: definizione di SIRS (Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica)

Frequenza cardiaca > 90 battiti/minuto
Temperatura corporea < 36°C o > 38°C
Leucopenia (< 4000/mm ³) o leucocitosi (> 12000/mm ³)
Tachipnea (> 20 atti respiratori/minuto) o ipocapnia (PCO ₂ < 32 mm Hg)

Definizione di severità della PA

L'importanza di questa definizione è evidente: è fondamentale per stratificare i pazienti all'ammissione in ospedale, per selezionare i pazienti con PA potenzialmente severa sui quali mettere in atto una terapia aggressiva, per identificare precocemente pazienti da inviare ad un centro di riferimento ed in questo ultimo caso per facilitare la stratificazione dei pazienti sulla base della presenza di insufficienza d'organo e complicanze locali e sistemiche. La nuova classificazione divide la PA in 3 gradi di severità: lieve, moderatamente severa e severa (tabella 3).

tabella 3: grado di severità della pancreatite acuta

Lieve
<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di danno d'organo • Assenza di complicanze locali o sistemiche
Moderatamente severa
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di danno d'organo transitorio (<48 ore) e/o • Presenza di complicanze locali o sistemiche senza danno d'organo persistente
Severa
<ul style="list-style-type: none"> • Danno d'organo persistente (> 48 ore) singolo o multiplo

Evoluzione della severità della PA

In caso di assenza nel decorso di insufficienza d'organo diagnosi di pancreatite lieve.

In caso di sviluppo di insufficienza d'organo nelle prime 24 ore il paziente deve essere trattato come se affetto da pancreatite severa. In caso di risoluzione dell'insufficienza in 48 ore diagnosi di moderatamente severa. In caso di persistenza diagnosi di pancreatite severa. L'esecuzione di tecniche di immagine per la visualizzazione di complicanze locali (TC) non è necessaria prima di 5-7 giorni per 3 ragioni: all'inizio la presenza e l'estensione della necrosi non è ben valutabile, l'estensione della necrosi e delle alterazioni morfologiche non è direttamente correlata alla severità della insufficienza d'organo e per ultima la presenza ad una TC, nella prima settimana, di raccolte fluide peripancreatiche o necrosi pancreatiche non richiedono in generale trattamenti specifici. La corretta definizione delle complicanze locali nella fase tardiva è molto importante perché a seconda della loro natura possono andare incontro a trattamenti differenziati.

Definizione delle complicanze pancreatiche e peripancreatiche

Rimandando al testo e alle immagini del lavoro per una precisa caratterizzazione delle alterazioni verranno riportate qui solo in maniera molto succinta le definizioni. Innanzitutto la prima differenziazione deve essere fatta tra

raccolte formate da solo liquido e quelle invece contenente materiale necrotico al suo interno. Quattro sono le forme descritte: senza e con materiale necrotico al loro interno, precoci e tardive.

Concetto fondamentale è quello che la presenza di materiale necrotico all'interno della raccolta è meglio dimostrato dalla RMN se paragonato ad un TC.

Le **raccolte acute fluide peripancreatiche** (Acute Peripancreatic Fluid Collection) che si sviluppano in una fase precoce di malattia, non hanno una parete propria, possono essere multiple, non hanno materiale necrotico al loro interno e si risolvono spontaneamente.

Le **pseudo cisti pancreatiche** che si sviluppano tardivamente (dopo 4 settimane), hanno una parete ben rappresentata, non contengono materiale solido e sono a localizzazione peripancreatica e raramente intra-pancreatica.

Le **raccolte acute necrotiche** (Acute Necrotic Collection) si sviluppano nelle prime 4 settimane e sono simili alle APFC ma contengono al loro interno materiale necrotico. Immagini sequenziali nel tempo permettono di evidenziare in maniera più corretta la possibile presenza di materiale necrotico all'interno delle raccolte.

Le **raccolte capsulate** (Walled-off necrosis) sono caratterizzate da una raccolta matura, con capsula ben visibile. Normalmente si sviluppano dopo 4 settimane.

Passiamo ora ai 2 articoli recentemente usciti e che sicuramente possono integrare quello precedente forse più legato alla definizione e alla classificazione della malattia pancreatite acuta con suggerimenti legati questa volta alla diagnosi ma anche all'approccio terapeutico.

- **American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology 2013;108:1400-1415**
- **IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013;13:e1-e15.**

I due lavori vengono commentati insieme per la presenza di parti assolutamente comuni. Maggior risalto verrà dato in caso di differenze tra le due linee guida sullo stesso argomento. Una lettura attenta degli articoli originali è comunque sempre consigliabile specialmente in caso di interesse specifico.

Sulla **diagnosi** nessuna novità: amilasi e lipasi (3 volte la norma) con dolore caratteristico pancreatico. Lipasi più specifiche. Possibile modificazione del limite da elevare in pazienti diabetici che mediamente hanno un valore di lipasi più alto dei non diabetici. Esecuzione di TC solo in caso di pazienti soporosi, sospetto di perforazione duodenale o lungo intervallo tra comparsa sintomi e ricovero se enzimi nella norma.

Eziologia - Essendo la causa più frequente la litiasi biliare e l'alcol un esame ecografico deve essere sempre eseguito nel paziente che entra in ospedale per PA associato all'esecuzione di esami ematici sulla colestasi; di questi il più specifico con un valore predittivo positivo > 85% si è dimostrata l'alanina aminotransferasi con valori > 150 U/L nelle prime 48 ore. In caso di mancanza di storia clinica di alcol o litiasi altri parametri devono essere considerati come la storia clinica in caso di pregressi episodi di PA, il dosaggio dei TG (trigliceridi), calcio, somministrazione di farmaci, traumi addominali, agenti infettivi. Con la diminuzione dell'età media di insorgenza dell'adenocarcinoma pancreatico o di altri tumori sia maligni che benigni, la possibile eziologia tumorale deve sempre tenuta a mente come possibile causa di PA. Nel caso di diagnosi di pancreatite idiopatica non c'è grande accordo se inviare direttamente i pazienti ad un centro di eccellenza o attendere la comparsa di un secondo episodio di PA. Le linee guida IAP/APA consigliano in caso di diagnosi di PA idiopatica (a maggior misura dopo un secondo attacco) l'esecuzione di una ecoendoscopia (diagnosi di micro litiasi < 3mm, neoplasia non riconosciuta o pancreatite cronica) seguita in caso di negatività da una RMN con stimolo secretinico per diagnosi di eventuali di alterazioni morfologiche (pancreas divisum, Santorinicele, disfunzione funzione Oddi). In caso di ulteriore negatività suggeriscono un approfondimento genetico.

Trattamento iniziale - Terapia idratante con Ringer lattato con idratazione aggressiva sino a 250-500 ml ora in assenza di complicanze cardiovascolari, renali per le prime 12-24 ore al massimo, sembra esser di fondamentale importanza per diminuire l'evoluzione verso le forme severe anche se non tutti gli studi sono d'accordo. Controlli clinici e laboratoristici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, diuresi, creatinina, ematocrito) devono esser eseguiti ad intervalli frequenti nelle prime ore dopo il ricovero per 24-48 ore.

Ruolo della ERCP - La ERCP deve essere eseguita in urgenza (entro le 24 ore) in pazienti con PA e colangite acuta o in presenza di ostruzione biliare (24-48 ore). Le evidenze attualmente disponibili non ritengono l'esecuzione della ERCP utile nei pazienti con PA severa in assenza di ostruzione biliare. Non è necessaria nella maggioranza dei pazienti con PA biliare lieve in assenza di segni di ostruzione biliare. In caso di sospetto di litiasi della via biliare principale esami non invasivi come la MRCP o l'ecoendoscopia devono essere preferiti alla ERCP che deve essere considerata prevalentemente un esame di tipo terapeutico.

Terapia antibiotica profilattica - Non è raccomandata per la prevenzione di complicanze infettive nei pazienti con PA severa. Allo stato attuale non esistono dati definitivi sulla utilità della decontaminazione intestinale per

la prevenzione delle complicanze infettive. Sconsigliata l'utilizzazione dei probiotici che in un trial randomizzato controllato hanno mostrato aumentare la mortalità. Non è indicato il trattamento antibiotico preventivo in pazienti con necrosi non infetta.

Terapia antibiotica - Deve essere somministrata in caso di infezioni extrapancreatiche quali la colangite, infezioni correlate a cateteri, infezioni urinarie o polmonari.

Da un punto di vista **nutrizionale**, in pazienti con PA lieve, la nutrizione orale può essere iniziata dopo la risoluzione del dolore addominale in assenza di nausea e vomito e con gli indici infiammatori in via di miglioramento. Sul tipo di dieta una dieta a basso contenuto lipidico si è dimostrata sicura come una dieta liquida. In pazienti con pancreatite acuta severa la nutrizione enterale deve essere preferita a quella parenterale (possibile prevenzione sulle complicanze infettive). La via di somministrazione (naso-gastrica o naso-enterale) non ha mostrato differenze nei lavori pubblicati anche se quella naso-enterale deve essere preferita in pazienti che non tollerano quella naso-gastrica. La nutrizione parenterale deve essere somministrata in seconda istanza solo nei pazienti che non tollerano la nutrizione enterale o in quelli che non raggiungono un supporto calorico adeguato.

La **colecistectomia** in pazienti con PA lieve deve essere seguita nello stesso ricovero. In caso di PA severa deve essere posticipata fino alla risoluzione o stabilizzazione delle raccolte addominali (almeno dopo 6 settimane) e alla normalizzazione dei parametri infiammatori. In caso di pazienti ad alto rischio chirurgico l'esecuzione della sfinterotomia biliare (senza colecistectomia) è in grado di diminuire drasticamente le recidive pancreatiche pur rimanendo un certo rischio di complicanze biliari quali la colecistite o la colangite.

Le indicazioni al **trattamento nei pazienti con pancreatite necrotizzante** (radiologiche, chirurgiche o endoscopiche) sono date dal sospetto clinico di necrosi infetta con deterioramento clinico (meglio se walled-off / dopo almeno 4 settimane) e dal peggioramento dell'insufficienza d'organo anche in assenza di sospetto di infezione della necrosi. Indicazioni più rare sono date dalla sindrome compartimentale, dal sanguinamento, dall'ischemia intestinale e dalla ostruzione intestinale o biliare da formazione di raccolte. Per la diagnosi di infezione delle raccolte l'utilizzazione delle fine needle aspiration non è più indicata per la possibilità di falsi negativi e per l'alta specificità dei segni clinici e radiologici nella diagnosi di sovra infezione.

Le **strategie di intervento** (percutaneo radiologico, endoscopico o chirurgico) favoriscono allo stato attuale un iniziale trattamento mini invasivo radiologico o endoscopico in caso seguito da necrosectomia endoscopica o radiologica.

Concludendo, la revisione della classificazione di Atlanta riconosce che la pancreatite acuta è una condizione dinamica la cui severità può variare durante il decorso. La SIRS e l'insufficienza d'organo precoci caratterizzano una possibile evoluzione severa. L'assenza di complicanze locali o sistemiche e una evoluzione positiva rapida caratterizza la pancreatite lieve. La presenza di complicanze in assenza di insufficienza d'organo persistente caratterizza la moderata severa (una nuova entità clinica) e la presenza di ambedue fa scivolare il paziente nella severa associata a morbilità e mortalità importanti. La descrizione accurata delle complicanze locali associata al decorso clinico permette una stratificazione corretta dei pazienti utilizzabile a fini sia clinici che di ricerca.

Le due linee guida dell'American College of Gastroenterology e della IAP/APA permettono di adeguare alle più recenti evidenze cliniche il comportamento sia nell'ambito della diagnosi, della eziologia e dell'approccio terapeutico in questa malattia ancora così difficile da trattare anche per gli specialisti della materia.

Corrispondenza

Armando Gabbrielli
 USO Endoscopia Digestiva
 AOUI Verona
 Piazzale L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona
 Tel. + 39 045 8124501
 Fax + 39 045 8124898
 e-mail: armando.gabbrielli@univr.it

Bibliografia

1. Bradley EL. A clinically based classification system of acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-590.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of Atlanta classification and definition by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
3. Tenner S, Baille J, De Witt J, Swaroop Vege S. American college of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
4. Working group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;e1-e15.
5. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A step up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (Panter trial) *N Eng J Med* 2010;362:1491-502.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
7. Wall I, Badalov N, Baradaran R et al. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. *Pancreas* 2011;40:547-50.
8. Steinberg WM, De Vries JH, Wadden T et al. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: evidence from two phase 3 randomized clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide. *Gastroenterology* 2012;121:A246.

9. Zaher A, Singh VK, Quereshi RO et al. The revisited Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines *Abdom Imaging* 2013;38:126-36.
10. Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done? *World Journal Gastroenterol* 2008;14:1007-10.
11. Modifi R, Duff MD, Wigmore SJ et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-44.
12. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:249-54.
13. TsenF, YuanY. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD009779.
14. Ye F, Ge I, Zhao J et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;51:523-30.
15. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis *Br J Surg* 2011;98:18-27.
16. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen T et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing improves the outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-63.