

Epidemiologia, clinica e terapia medica della pancreatite cronica: evidenze attuali e sviluppi per il futuro

GABRIELE CAPURSO¹, LIVIA ARCHIBUGI¹, SERENA STIGLIANO¹, GIANFRANCO DELLE FAVE¹

¹Unità Operativa Complessa di Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma.

Pervenuto su invito il 13 marzo 2016.

Riassunto. La pancreatite cronica è una patologia dal complesso inquadramento sia dal punto di vista epidemiologico, con dati incerti sull'esatta prevalenza, sia dell'eziologia, a volte non individuabile e per la quale si sta delineando sempre più la rilevanza delle forme post-pancreatite acuta, con il fumo come fattore di rischio spesso sottovalutato rispetto all'alcol. La pancreatite cronica si associa ad aumento della mortalità e morbilità, legate soprattutto a patologie extrapancreatiche. L'eventuale presenza di insufficienza esocrina o endocrina pancreaticca può essere, inoltre, alla base di complicanze anche gravi e spesso non prevenute per tempo. I deficit vitaminici e di micro- e macronutrienti vanno attentamente ricercati e corretti; questo sarà inoltre fondamentale per evitare complicanze quali l'osteoporosi. Il dolore è il sintomo più rilevante, ha una patogenesi complessa, legata non solo a fattori ostruttivi e meccanici o alla flogosi, ma anche un'alterazione cronica del processo di adattamento al dolore a livello del sistema nervoso centrale. Anche per questo la terapia del dolore è spesso inefficace. La chirurgia derivativa è indicata nelle forme con ostruzione duttale con risultati che sembrano superiori a quelli dell'endoscopia, e quella resettiva in quelle associate a massa infiammatoria. Una nuova frontiera è rappresentata poi dalla pancreasectomia totale con trapianto di insule, che offre ottimi risultati in termini di controllo del dolore con possibilità di evitare il diabete in una buona percentuale di pazienti. Questa rassegna discute tali "hot topics" racchiudendo sia le evidenze più recenti sull'argomento sia una riflessione su come evolveranno le nostre conoscenze su tale patologia.

Parole chiave. Insufficienza esocrina pancreaticca, pancreatite cronica.

Introduzione

La pancreatite cronica (PC) è una patologia irreversibile del pancreas caratterizzata da un processo progressivo di alterazioni morfostrutturali del parenchima e dei dotti pancreatici, con alterazioni infiammatorie e fibrosi. La malattia è caratterizzata nelle forme conclamate dalla presenza di dolore addominale e dalla perdita delle normali funzioni esocrine ed endocrine dell'organo. Questa rassegna discute le aree di maggiore criticità e in cui le conoscenze sono in via di evoluzione nel campo della pancreatite cronica, soffermandosi sulla sua epidemiologia, sulle conseguenze nutrizionali, sulla patogenesi e la terapia me-

Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives.

Summary. Chronic pancreatitis is a complex disease both for the epidemiology, with uncertain data on the exact prevalence, but also for the etiology, often not identified and for whom, compared to the past, post acute pancreatitis forms are showing a high impact; also smoking is an etiological factor often underestimated compared to alcohol. Chronic pancreatitis is associated with high mortality and morbidity, mostly due to extrapancreatic diseases. The eventual occurrence of exocrine or endocrine pancreatic insufficiency can lead to complications, often serious and not prevented in time. It is, in fact, well known how this can cause micro or macronutrient and vitamin deficit which, if not screened and corrected, can cause complications such as osteoporosis. Abdominal pain is the most relevant symptom, with a complex pathogenesis, due not only to obstructive or mechanical factors or inflammation, but also to a chronic alteration of the adaptation process of pain in the central nervous system. Also for this reason, therapies are often not effective. Derivative surgery is indicated in obstructive forms, with results superior to those of endoscopy, while resective surgery is indicated when an inflammatory mass is present. A new opportunity is total pancreatectomy with islet autotransplantation, which offers excellent results in terms of pain relief and possibility to avoid diabetes in a high percentage of patients. This review will discuss these hot topics comprehending both most recent evidence and a view on how our knowledge on this disease will change in the upcoming years.

Key words. Chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency.

dica del dolore e su nuove prospettive della terapia chirurgica, in particolare sulla pancreasectomia totale con trapianto di insule. Il trattamento endoscopico non verrà qui discusso. Dove questo è possibile, verranno presentati dati derivanti da studi con elevati livelli di evidenza come trial randomizzati controllati e meta-analisi.

Epidemiologia

INCIDENZA E PREVALENZA

I principali dati epidemiologici inerenti la pancreatite cronica derivano da ampi case-series e studi cross-

sectional, mentre gli studi di coorte sono limitati a causa della bassa incidenza e prevalenza della malattia, della difficoltà a stabilire una diagnosi precoce e del variabile tempo necessario per la progressione da pancreatite acuta a cronica. L'incidenza della pancreatite cronica varia tra il 4-13,4/100.000 per anno¹, con evidenza di maggiore incidenza in studi più recenti, verosimilmente dovuto alla presenza di migliori metodiche di diagnostica. C'è però da sottolineare come possa avere anche un ruolo l'aumento di incidenza della pancreatite acuta, dovuto al maggiore abuso di alcolici², all'incremento di obesità e chirurgie bariatriche e al ritardo nell'esecuzione di colecistectomia post-pancreatite acuta biliare³ che, predisponendo all'insorgenza di nuovi episodi di pancreatiti acute biliari, incrementa il successivo rischio di pancreatite cronica. Finora l'incidenza sembra essere maggiore negli uomini rispetto alle donne, con livelli fino a 4,6 volte maggiori nel sesso maschile, ed età media dei pazienti di 62 anni, con prevalenza che aumenta all'aumentare dell'età⁴.

La prevalenza di tale patologia non è però ben definibile; varia tra 3-41/100.000¹, ma la maggior parte di queste stime deriva da studi eseguiti in centri specialistici e non sul territorio, il che porta a considerare solamente la quota di pazienti con sintomatologia rilevante, e pertanto solo una porzione dei pazienti realmente affetti. Uno studio del 2011 di Yadav et al.² ha valutato la prevalenza di tale patologia sulla popolazione di una contea, non basandosi pertanto su accessi in strutture ospedaliere; la prevalenza da loro stimata, corretta per sesso ed età, risultava infatti di 41,76/100.000, tra le più alte mai evidenziate. Tale prevalenza aumenta ancora di più se vengono prese in considerazione serie autoptiche (5-10% e sino al 18% in pazienti cirrotici)⁵.

L'ampio range di prevalenza citato dai vari studi e, pertanto, la difficoltà nell'ottenere dati precisi, è verosimilmente dovuto a una perdita di pazienti nel follow-up, che dopo diagnosi vengono seguiti sul territorio principalmente per patologie connesse alla pancreatite cronica, quale il diabete, o comorbilità con le quali la pancreatite cronica condivide l'eziologia, quali patologie polmonari tipo BPCO, malattie cardiovascolari, patologie neoplastiche, ecc⁶.

I centri terziari, inoltre, sono soggetti a "spectrum bias" e spesso non valutano casi lievi che sono anche complessi da diagnosticare. Per tale motivo, l'incidenza è più facilmente stimabile della prevalenza.

Gli sforzi futuri inerenti l'epidemiologia di tale malattia riguardano quindi l'esecuzione di studi di popolazione che permetteranno una valutazione ben più accurata della prevalenza che verosimilmente sul territorio è più elevata, con presentazione clinica distinta e meno severa.

EZIOPATOGENESI

L'eziologia della pancreatite cronica può essere riassunta dalle due classificazioni dei fattori di rischio TIGAR-O⁷ e M-ANNHEIM⁸.

Il fattore eziologico finora considerato più rilevante è l'uso di alcol, che è causa del 44-65% dei casi di pancreatite cronica e che sembra avere una soglia di incremento netto del rischio a 4-5 unità alcoliche/die⁹. Altro fattore di rischio rilevante, ma meno spesso considerato nella pratica clinica, è il fumo, che mostra avere associazione dose-dipendente più lineare rispetto all'alcol, con rischio di insorgenza di pancreatite cronica incrementato di 3 volte rispetto ai non fumatori¹⁰.

L'uso continuo di alcol e fumo, soprattutto se in associazione, sono inoltre fattore di rischio per progressione di malattia. Quanto il fumo impatti sull'insorgenza e progressione della patologia è, talvolta, mal valutabile in quanto l'abitudine tabagistica si può associare comunemente all'uso alcolico. Uno studio del 2010 di Law et al.¹⁰ ha valutato come l'uso di fumo sia indipendentemente associato all'insorgenza di pancreatite cronica con OR 1,99, correggendo tale analisi per uso di alcolici, mentre un altro lavoro più recente¹¹ ha dimostrato come l'abitudine tabagistica sia associata alla progressione di pancreatite cronica con insorgenza di calcificazioni pancreatiche.

La pancreatite acuta rappresenta una causa sempre più importante di pancreatite cronica, che insorge come sequela del danno acuto. Soprattutto in passato, risultava difficile discernere una pancreatite acuta ricorrente da un'esacerbazione di malattia cronica; inoltre, si riteneva alquanto rara la transizione della pancreatite acuta alla malattia cronica. Negli anni a seguire, si è invece evidenziato come la progressione da acuta a cronica sia ben più frequente di quanto non si ritenesse in passato. Una recente meta-analisi¹² ha messo in risalto una progressione da pancreatite acuta a pancreatite acuta ricorrente del 22%, mentre la prevalenza di pancreatite cronica dopo un iniziale episodio di pancreatite acuta era del 10%, che aumentava sino al 36% nei pazienti con pancreatite acuta ricorrente. Tale rischio incrementava ancora più nei pazienti fumatori e che assumevano alcol. Contrariamente a quanto si possa pensare, l'età e la severità della pancreatite acuta non sembravano incidere sul rischio di transizione a pancreatite cronica, anche se per la severità, gli studi in questione consideravano criteri di severità quali il Ranson, APACHE II, core notoriamente inaccurati¹³. Il sesso maschile sembra, invece, contribuire significativamente come fattori di rischio^{12,14}. Una teoria più recente ritiene il primo evento di pancreatite acuta come un evento sentinella che risulta, poi, in infiammazione del pancreas che, se ricorrente, porta all'insorgenza di patologia cronica; tale teoria supporterebbe il *continuum* della pancreatite acuta-cronica¹².

Un recente studio di coorte¹⁵ ha evidenziato un'incidenza di pancreatite ricorrente tra i pazienti con pancreatite acuta del 17% e di pancreatite cronica dell'8%, con mediana di 5 anni dal primo episodio. Inoltre, è stato evidenziato come il fumo sia il più importante fattore per la pancreatite ricorrente, nonostante la combinazione di fumo e alcol sia la più dele-

teria in termini di progressione a pancreatite cronica. Inoltre, lo sviluppo di necrosi pancreatica risulta essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo sia di pancreatite ricorrente sia pancreatite cronica. L'evoluzione in pancreatite cronica si è mostrata essere variabile in base all'eziologia del primo evento, con tassi di evoluzione precedentemente descritti dell'11-32% per le pancreatiti alcoliche, lo 0-2% per le biliari e lo 0-13% per le idiopatiche. In quest'ultimo studio tali tassi risultavano rispettivamente del 16%, del 3% e del 10%. Nei soggetti fumatori con episodio di pancreatite a eziologia alcolica, tale tasso saliva sino al 30%.

Più di recente, alcune mutazioni genetiche sono state descritte essere associate a rischio di pancreatite cronica, quali mutazioni del gene PRSS1, PRSS2, SPINK1, CTSC, CASR e CFTR; la maggior parte di tali mutazioni sono implicate nel pathway della tripsina, e sono inoltre causa di solo una piccola parte delle pancreatiti croniche¹⁶. Una pancreatite cronica su base genetica va sospettata in pazienti giovani, con storia di pancreatiti acute ricorrenti di lieve entità, senza fattori di rischio ambientali, sulla base anche di un'anamnesi familiare accurata.

Due forme di pancreatiti croniche, meno conosciute, ma descritte in maggior dettaglio negli ultimi anni sono la groove pancreatitis e la pancreatite autoimmune. Entrambe, peraltro, possono porre diagnosi differenziale con neoplasia e andare incontro a intervento chirurgico. La groove pancreatitis è stata descritta da Becker nel 1973¹⁷ come pancreatite segmentaria, in quanto caratterizzata da presenza di cicatrice fibrotica nella regione anatomica tra la testa del pancreas a livello dorsocraniale, il duodeno e la via biliare principale. È questa la regione affetta, con una malattia che si presenta quindi, diversamente dalla classica pancreatite cronica, come una degenerazione cistica della parete duodenale a questo livello. La patogenesi di tale pancreatite è ancora incerta e si presenta comunque quasi esclusivamente in uomini tra i 40 e i 50 anni, alcolisti con sintomatologia caratterizzata da dolore addominale, nausea, vomito e calo ponderale¹⁷, associata a incremento degli enzimi pancreatici sierici e più raramente degli indici di stasi e citolisi epatica o, ancora più raramente, del CEA e CA19-9¹⁸. Può essere scambiata per una patologia neoplastica della testa pancreatico e la diagnosi differenziale si basa su anamnesi e aspetti caratteristici di imaging. Il trattamento della groove pancreatitis si basa sulla sospensione dell'abuso alcolico. Tuttavia, è spesso necessario ricorrere a intervento chirurgico per i sintomi compressivi a carico del duodeno e della via biliare.

La pancreatite autoimmune è una patologia immuno-mediata che rappresenta circa il 2% delle pancreatiti croniche¹⁹; risulta essere, inoltre, causa del 2,5% di duodenocefalopancreasectomie nel Nord America per l'errata diagnosi di tumore al pancreas²⁰. Nel 2011 l'International Association of Pancreatology ha classificato tale patologia in tipo 1 e tipo 2, la prima caratterizzata da elevati livelli di IgG4 e facente par-

te di una patologia sistemica IgG4-relata, la seconda caratterizzata da normali livelli di IgG4 e saltuariamente associata a patologie infiammatorie croniche dell'intestino, maggiormente la rettocolite ulcerosa²¹. La pancreatite autoimmune può presentarsi in forma diffusa, con aspetto flogosato di tutta la ghiandola, o focale, con presenza di una massa infiammatoria che mima una neoplasia. La clinica, l'imaging, l'esame istologico e la risposta agli steroidi permettono un corretto inquadramento diagnostico. La malattia, specie il tipo 1, è caratterizzata da episodi di riacutizzazione dopo la remissione che si ottiene nella maggior parte dei casi con terapia steroidea (prednisone 0,6 mg/kg/die per 3-4 settimane, con decalaggio di 5 mg ogni due settimane, e mantenimento di 5 mg/die per due-tre mesi). Circa un terzo dei casi del tipo 1, e un 5-10% dei casi di tipo 2 recidiva. In questi casi si utilizzano altri immunosoppressori come azatioprina o rituximab, sebbene non ci siano trial randomizzati con nessuno dei farmaci sopra descritti. Nel lungo termine una buona quota di questi pazienti sviluppa comunque fibrosi e danno cronico con insufficienza d'organo.

In conclusione, per quello che riguarda l'eziopatogenesi e l'epidemiologia della pancreatite cronica, è fondamentale mantenere in follow-up i pazienti dopo primo episodio di pancreatite acuta, specie se non biliare e se fumatori o bevitori, al fine di diagnosticare precocemente un'eventuale evoluzione in cronica. In futuro, queste forme "post-acute" andranno a costituire una larga fetta delle pancreatiti croniche, verosimilmente superiore rispetto a quelle a eziologia alcolica. Tale attenzione ai pazienti con episodio di pancreatite acuta sarà fondamentale soprattutto per quanto riguarda la prevenzione di evoluzione della patologia in stati più avanzati o complicazione con patologie associate (vedi paragrafo "Rischio e cause di mortalità"). La continua evoluzione delle tecniche, soprattutto di imaging, e una maggiore conoscenza del problema e presa di coscienza di quanto impatteranno le forme post-acute porterà a una più precoce diagnosi di tale patologia, e pertanto a un incremento di incidenza della stessa, in particolare per quanto riguarda le forme lievi, sinora più difficilmente riconoscibili e sottovalutate.

Sono necessari ulteriori studi che possano valutare se il grado di severità della pancreatite acuta sia correlato con il rischio di progressione in pancreatite cronica. Andrebbe, inoltre, valutato se il background genetico o altri fattori possano contribuire allo sviluppo di patologia cronica dopo un primo episodio di pancreatite acuta.

Nella tabella 1 sono riassunti i fattori di rischio per pancreatite cronica in relazione al loro possibile ruolo nel futuro.

RISCHIO E CAUSE DI MORTALITÀ

Oltre alle note cause di morte relate alla riacutizzazione di pancreatite cronica (pseudocisti pan-

Tabella 1. Principali fattori di rischio per la pancreatite cronica in relazione al loro ruolo e a come questo cambierà nel futuro.

Fattori eziologici che pesavano di più in passato	Cosa peserà di più in futuro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Alcol ■ Fumo ■ ipercalcemia, iperlipidemia, insufficienza renale cronica, farmaci, tossine ■ Idiopatica ■ Mutazioni genetiche ■ Autoimmune ■ Post-pancreatite acuta ■ Ostruttiva 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alcol ■ Fumo ■ ipercalcemia, iperlipidemia, insufficienza renale cronica, farmaci, tossine ■ Idiopatica ■ Mutazioni genetiche ■ Autoimmune ■ Post-pancreatite acuta ■ Ostruttiva

creatiche e loro complicanze, formazione di pseudoaneurismi con emorragie gastrointestinali acute, trombosi della vena splenica, ecc.) vi è uno spettro di cause di morte meno evidente e più subdolo, al quale talvolta non si pensa, ma che incide decisamente sulla prognosi *quod vitam* dei pazienti affetti da pancreatite cronica.

Gli studi pubblicati sinora hanno mostrato un eterogeneo tasso di mortalità tra le popolazioni analizzate di pazienti affetti da pancreatite cronica, che varia dal 25 all'82^{22,23} per 1000 person-years, con, in alcuni studi, mortalità più elevata nei pazienti a eziologia alcolica.

Un recente studio di coorte²² ha anch'esso dimostrato un rate di mortalità incrementato tra i pazienti affetti da pancreatite cronica, rispetto a una popolazione di controllo, con aspettativa di vita di circa 8 anni inferiore. Le principali cause di mortalità riportate nei pazienti con pancreatite cronica risultavano essere patologie del tratto gastrointestinale nel 10,6% dei casi, principalmente legate a complicanze della pancreatite cronica e a cirrosi alcolica. Non meno importante è risultata essere, come ben noto, l'insorgenza di neoplasie (10,2%), in particolar modo il tumore al pancreas (37%), già evidenziatosi, in un più vecchio studio di coorte, avere percentuale standardizzata di incidenza del 14,4 a 5 anni²³; al terzo posto tra le cause di morte compaiono patologie del sistema cardiovascolare (5,5%). Se si andavano però a paragonare i casi di pancreatite cronica a una popolazione di controlli, si evidenziava come al primo posto rimanevano comunque le patologie del tratto gastrointestinale (HR 26,1), al secondo posto passavano però le patologie psichiatriche (HR 6,3), seguite poi da patologie infettive (HR 4,4), disordini endocrini (HR 4,2), incidenti (HR 4,1), suicidio (HR 3,5)²².

Ben nota comorbidità che insorge in pazienti con pancreatite cronica soprattutto di lunga durata è il diabete (HR 5,2)²², importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari e che può pertanto avere un peso rilevante nel rischio di mortalità dei pazienti affetti da pancreatite cronica. Altre comorbidità segnalate e rilevanti sono risultate essere il rischio di ulcera peptica (HR 3,6), l'insufficienza renale cronica (HR 1,7), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (HR 1,9) e la malattia cerebrovascolare (HR 1,3). Nessun rischio incrementato è stato evidenziato, invece,

in tale studio per quanto concerne l'infarto del miocardio²².

Riassumendo, pertanto, le cause di morte in paziente con pancreatite cronica possono essere legate a:

- complicanze di riacutizzazione di malattia;
- esposizione ai fattori di rischio;
- conseguenze della patologia (per es., deficit nutrizionali).

Mentre per le prime due cause siamo in possesso di dati, per quello che riguarda la pancreatite cronica esistono pochi dati sull'associazione tra prognosi e stato nutrizionale, sebbene sia noto come i deficit nutrizionali, soprattutto di micronutrienti, possano avere un impatto sulla morbilità e mortalità per altre patologie. In futuro gli studi dovrebbero approfondire tale aspetto proprio perché più subdolo, ma non meno rilevante.

I deficit nutrizionali e il loro trattamento

L'insufficienza esocrina pancreatica (EPI) si sviluppa, secondo vecchi studi²⁴, quando circa il 90% del parenchima pancreatico è danneggiato e pertanto si osserva prevalentemente in pazienti con pancreatite cronica in fase più avanzata. L'EPI è quindi presente nel 35-50% dei pazienti con pancreatite cronica dopo 10-15 anni dalla diagnosi. Questa concezione tradizionale soffre però della mancanza di studi successivi che l'abbiano validata con tecniche più moderne e con un campione di pazienti più numeroso e con maggiore variabilità nella severità del danno pancreatico²⁵.

In ogni caso, nel tempo la progressiva perdita delle cellule acinari esocrine si traduce in una ridotta sintesi e secrezione degli enzimi pancreatici con conseguente alterata digestione e quindi ridotto assorbimento di nutrienti, in particolare grassi, micronutrienti e proteine.

È generalmente accettato che il livello di malnutrizione dovuta all'insufficienza esocrina pancreatica è correlato con il rischio di complicanze e di mortalità in pazienti con pancreatite cronica. Infatti, è stato dimostrato che un indice di massa corporea (BMI) inferiore a quello ideale è associato a una peggiore prognosi²⁶.

La diagnosi precoce di EPI ha pertanto un ruolo fondamentale nel management del paziente con PC e, a oggi, il gold standard per diagnosticarla è considerato il dosaggio dell'elastasi fecale. L'elastasi pancreatica è un enzima che si mantiene stabile durante il passaggio nel tratto intestinale e la sua concentrazione può essere misurata nelle feci usando un test immunoenzimatico²⁷. Il dosaggio dell'elastasi fecale su singolo campione di feci è un metodo semplice, non invasivo e non è influenzato dalla concomitante assunzione di enzimi pancreatici. Sono definiti normali valori di elastasi fecale quelli >200 mcg/g, insufficienti se <200 mcg/g e gravemente insufficienti se <100 mcg/g. In sostanza, questo test ha sostituito il vecchio uso del dosaggio dei grassi fecali su feci delle 72 ore, poco pratico e disponibile.

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche del malassorbimento di micro- e macronutrienti, esse sono rappresentate da diarrea con caratteristiche tipiche di steatorrea, meteorismo, aerofagia, calo ponderale o difficoltà a prendere peso.

Poiché la steatorrea franca si presenta quando la secrezione enzimatica pancreatica è inferiore al 10%, a oggi è più raro osservare questi segni in quanto la diagnosi di pancreatite cronica è generalmente più precoce.

Segni di malassorbimento subclinico sono invece rappresentati dal deficit di vitamine liposolubili (A,D,E,K), colesterolo, trigliceridi, vitamina B12, albumina e altri micronutrienti quali zinco, magnesio, calcio, acido folico e tiamina²⁸⁻³⁰.

Il deficit di queste vitamine può determinare diverse condizioni patologiche. Per esempio il deficit di vitamina A può causare alterazione della visione notturna, xerofthalmia e immunodepressione; la vitamina E è un importante fattore antiossidante e bassi livelli possono portare a problemi neurologici. Per quanto riguarda la vitamina K essa ha un ruolo cardine nella coagulazione, ma è inoltre coinvolta nel metabolismo osseo mediando la carbosilazione dell'osteocalcina.

Pazienti affetti da PC sono a maggior rischio di sviluppare altri quadri patologici correlati alla malnutrizione, tra cui stanchezza muscolare e osteoporosi, che hanno un importante impatto negativo sulla qualità di vita. Una recente meta-analisi³¹ dimostra come la prevalenza di osteopatia nei pazienti con PC sia molto frequente, con prevalenza rispettivamente del 25% (osteoporosi) e del 40% (osteopenia).

I bassi livelli di vitamina D possono, infatti, determinare un ridotto assorbimento di calcio con la dieta e quindi un'alterata densità minerale ossea. Questo è solo uno dei fattori che determina l'aumentato rischio di sviluppare osteoporosi nei pazienti con PC. L'introito alcolico, il fumo, la scarsa attività fisica e la ridotta alimentazione sono condizioni che contribuiscono all'alterata mineralizzazione ossea²⁹.

Infine, poiché, come ricordato nel paragrafo precedente, il rischio di mortalità in pazienti con PC è anche correlato a cause extra-pancreatiche quali infezioni, problemi cardiovascolari o respiratori e che

questi possono essere peggiorati dal deficit di micronutrienti, la malnutrizione e il deficit vitaminico sono fattori che devono essere attentamente ricercati.

Data, inoltre, l'elevata prevalenza di osteopatia nei pazienti con PC, è raccomandato, come già indicato per altre patologie che causano malassorbimento, sottoporre i pazienti a densitometria ossea per escludere la presenza di alterazioni del metabolismo osseo.

TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA

Il trattamento dell'EPI, in accordo con le attuali linee-guida internazionali, è rappresentato dalla supplementazione con enzimi pancreatici (PERT). La terapia medica, in particolare, si basa sulla somministrazione di lipasi porcina in microgranuli con un rilascio pH-dipendente. L'efficacia delle preparazioni con enzimi dipende infatti dall'attività enzimatica rilasciata nel duodeno. Grazie ai microgranuli gastroresistenti pH-sensibili che proteggono il loro contenuto dall'acidità gastrica, gli enzimi possono agire direttamente nel duodeno. Sebbene non ci sia un metodo oggettivo e facilmente applicabile per valutare l'adeguato dosaggio degli enzimi pancreatici, in accordo con le linee-guida attuali esso si basa sul quantitativo di grassi contenuti nel pasto e sulla severità dell'EPI. In generale, il dosaggio standard di enzimi pancreatici da assumere varia tra i 25.000 e 75.000 ai pasti principali e 10.000-25.000 agli snack, a seconda del contenuto di grassi. L'efficacia della terapia con supplementazione enzimatica sembra essere maggiore quando gli enzimi sono somministrati durante i pasti.

Diversi trial randomizzati verso placebo hanno confermato l'efficacia della PERT nel miglioramento della maldigestione e del malassorbimento nei pazienti con pancreatite cronica, e quindi il miglioramento dei sintomi a esso correlati quali diarrea e meteorismo, calo ponderale, dispepsia³².

Altri studi hanno mostrato, inoltre, che la supplementazione con enzimi pancreatici migliora la qualità di vita del paziente a 6 mesi e a 1 anno^{26;32}.

Il miglioramento clinico dei parametri nutrizionali e la normalizzazione dei sintomi gastrointestinali sono criteri sufficienti per determinare l'efficacia degli enzimi.

In un 40% dei casi però la terapia dell'EPI fallisce o per un dosaggio troppo basso di enzimi pancreatici, o per un'adeguata compliance del paziente (dose inadeguata assunta o mancata associazione con il pasto) o per un'eccessivo pH acido intestinale. In questi casi è raccomandato incrementare il dosaggio, o aggiungere in terapia inibitori di pompa protonica che migliorano l'efficacia degli enzimi²⁶.

In alternativa, qualora i sintomi non migliorino, è indicato escludere altre cause come per esempio l'overgrowth batterico nel piccolo intestino (SIBO) mediante breath test al glucosio (figura 1). La SIBO è una condizione in cui la sovracrescita batterica

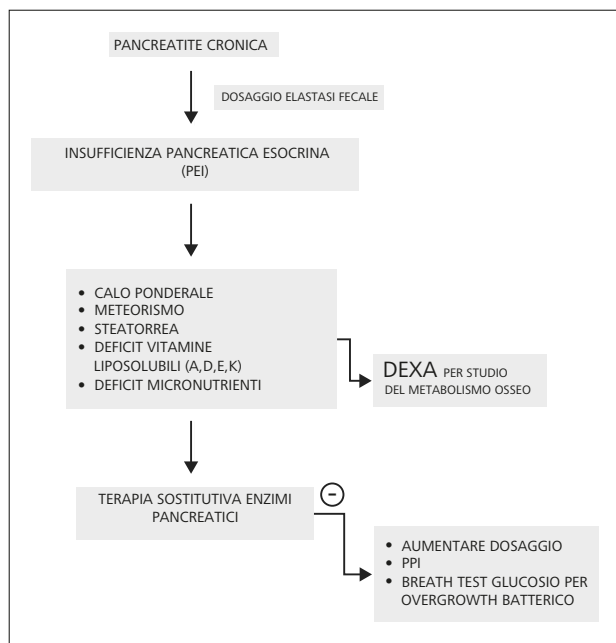


Figura 1. Flow-chart diagnosi e management dell'insufficienza esocrina pancreatica nei pazienti con pancreatite cronica.

nel piccolo intestino causa sintomi aspecifici quali dolore addominale, gonfiore, fino al malassorbimento e al calo ponderale. Una recente meta-analisi³³ ha evidenziato come la prevalenza della SIBO in pazienti con PC sia del 36% e pertanto è importante ricercarla, non solo nei pazienti non responsivi alla terapia, ma in tutti i soggetti con PC. Il test non invasivo più accurato per la diagnosi della SIBO è il breath test al glucosio, che si basa sulla misurazione dell'idrogeno (H_2) nell'aria espirata dopo l'assunzione di 50 mg di glucosio ogni 20 minuti per 120 minuti³⁴. La terapia della SIBO con antibiotici come la rifaximina è efficace nei pazienti con PC come in altre patologie.

Il dolore e la sua terapia medica

Le cause e le caratteristiche del dolore nella PC sono molteplici, ma, nelle fasi iniziali della malattia, il dolore ricorrente è il suo sintomo cardinale. Tradizionalmente si classificava il sintomo come "persistente e severo" con periodi sintomatici di 1-2 mesi separati da periodi simili di relativo benessere (tipo II, più comune nella pancreatite cronica alcolica), o più "lieve e con episodi brevi" di pochi giorni (tipo I). In molti casi la sintomatologia dolorosa si attenua con il passare degli anni³⁵.

Le diverse cause del dolore, che non sono peraltro completamente note, rendono la gestione dello stesso complicata e variabile di caso in caso. Esistono infatti almeno 3 componenti che causano il dolore nella PC. Un primo fattore è l'infiammazione, presente nelle fasi di riacutizzazione con un

processo simile a quello della pancreatite acuta. Il secondo fattore, che tradizionalmente è stato considerato la causa principale del dolore, è l'ostruzione del sistema duttale pancreatico, con conseguente alterato deflusso della secrezione pancreatica e incremento pressorio intraduttale³⁶. Tuttavia, sebbene nella pancreatite cronica con dilatazione del dotto pancreatico principale sia il trattamento endoscopico sia quello chirurgico derivativo risolvano i sintomi in una discreta proporzione di pazienti, non ci sono dati che dimostrano una relazione tra la pressione del sistema duttale e i sintomi o la loro risoluzione.

Infine, la reazione infiammatoria causa a sua volta un danno della componente nervosa, che è probabilmente la più importante nell'evocare e nel mantenere la sintomatologia algica. La flogosi infatti si estende a livello perineurale dove si forma un infiltrato infiammatorio capace di rilasciare mediatori dell'infiammazione come istamina, serotonina, diverse interleuchine, bradichinina, sostanza P e sostanze "neurotrofiche" come il nerve growth factor (NGF), che hanno un'azione nocicettiva³⁷.

Il dolore della PC ha infatti tutte le caratteristiche del dolore neuropatico, ovvero non è sempre correlabile alle alterazioni anatomiche dell'organo, è diffuso e poco localizzato con irradiazioni variabili ed è spesso associato a reazioni motorie o riflessi autonomici.

Questa tipologia di dolore viene poi mantenuta attraverso un processo di anomalo processing del dolore a livello centrale. Quello che accade è che il sistema nervoso diviene sensitivizzato al dolore e sviluppa un'esagerata reazione agli stimoli dolorosi (iperalgisia) o addirittura si evoca la percezione del dolore in assenza dello stesso (allodinia)³⁸. In linea con questa teoria ci sono dati che dimostrano che pazienti sottoposti a chirurgia per dolore pancreatico che non rispondono alla stessa hanno una maggiore sensibilizzazione centrale e una modulazione pronocicettiva del dolore rispetto a quelli che hanno una buona risposta alla chirurgia³⁹.

Diversi studi⁴⁰ hanno dimostrato che i pazienti con dolore da PC sviluppano un'iperalgisia in vari dermatomeri e aree con test specifici. Inoltre, studi di risonanza magnetica funzionale hanno dimostrato che diverse aree del sistema nervoso centrale coinvolte nel processing del dolore hanno un ridotto spessore corticale nei pazienti con PC.

Interessante anche il fatto che, come per altri dolori cronici con componente centrale, nella PC la risposta al placebo è elevata in termini di riduzione del dolore⁴¹.

Nell'insieme, questi dati suggeriscono la possibilità di utilizzare per la terapia medica del dolore pancreatico⁴² non solo antidolorifici come paracetamolo e FANS (che sono in genere la prima scelta), prima di passare gradualmente a narcotici minori (tramadolo) e poi maggiori, ma anche agenti "neuromodulanti", come pregabalin e farmaci antidepressivi o la ketamina.

La terapia con enzimi pancreatici non ha invece un effetto significativo sul dolore⁴³, mentre la supplementazione con antiossidanti potrebbe essere efficace, anche se la maggior parte degli studi che l'hanno valutata riguarda pazienti con pancreatite non alcolica. Una recente meta-analisi⁴⁴ ha identificato 4 studi che hanno utilizzato mix di antiossidanti contenenti metionina, selenio, vitamina C, vitamina E e vitamina A e che analizzavano l'outcome dolore. I dati "poolati" suggeriscono efficacia della terapia ma studi più omogenei sono necessari.

La pancreasectomia totale con trapianto di insule: la nuova frontiera per il trattamento della pancreatite cronica?

La terapia chirurgica riveste un ruolo di primo piano nel trattamento della pancreatite cronica. Tradizionalmente, la chirurgia derivativa ha la sua indicazione principale nelle forme di PC con dolore non responsivo al trattamento medico, in condizioni di ostruzione del dotto pancreatico principale che quindi risulti dilatato. In questo scenario, la chirurgia derivativa è superiore al trattamento endoscopico con stenting del dotto di Wirsung, con 2 trial randomizzati controllati e una successiva rassegna della Cochrane che dimostrano migliori risultati in termini di risoluzione del dolore, qualità della vita e preservazione della funzione pancreatica esocrina anche nel follow-up a lungo termine⁴⁵. I limiti di questi studi sono la loro piccola numerosità campionaria, specie considerando il disegno multicentrico, e la centralizzazione del trattamento chirurgico, con risultati che potrebbero non essere ripetibili in altri setting. Il trattamento endoscopico con litotrissia extracorporea ed estrazione dei calcoli è comunque una valida strategia, quando il Wirsung è sopra i 5 mm di diametro, per il trattamento della litiasi del Wirsung con assenza di dolore in oltre il 50% dei pazienti nel follow-up e miglioramento della qualità di vita nell'80% circa⁴⁶.

Inoltre, l'endoscopia ha un ruolo di prima scelta nelle stenosi biliari, specie grazie all'utilizzo di nuovi stent metallici, anche ricoperti⁴⁷. Altra indicazione endoscopica rilevante è quella al drenaggio ecoendoscopico di pseudocisti voluminose che causano sintomi o compressione vascolare.

La chirurgia demolitiva è invece indicata quando vi sia una pancreatite cronica senza dilatazione dei dotti, "mass forming" o sussista il dubbio di adenocarcinoma pancreatico su PC. In queste situazioni, nel caso di aumento volumetrico della testa del pancreas, è stato dimostrato come resezioni che preservano il duodeno (Beger o Frey) siano da preferirsi alla pancreaticoduodenectomia classica secondo Whipple o a quella che preserva il piloro⁴⁸.

In ogni caso, se è vero che la chirurgia è con buona evidenza il trattamento di scelta per la PC con dolore resistente e dotto dilatato, questa è una tecnica comunque invasiva e che non risolve i sintomi in una quota di pazienti che arriva al 30%. Negli ultimi anni

si è sviluppata l'indicazione, per i casi di PC severa con sintomi e insufficienza di organo, alla pancreasectomia totale con autotrapianto di insule pancreatiche (TP-IAT). Questo approccio è praticato con frequenza crescente negli Stati Uniti⁴⁹.

Le indicazioni alla TP-IAT e le modalità di gestione di questi pazienti sono state oggetto di una recente consensus⁵⁰. È stato concluso come l'indicazione alla TP-IAT è la presenza di dolore intrattabile con significativa riduzione della qualità di vita o episodi di riacutizzazione per i quali il trattamento medico, endoscopico o chirurgico siano risultati inefficaci. L'alcolismo attivo è una controindicazione, così come la scarsa compliance, un diabete tipo 1, trombosi portale, ipertensione portale, comorbilità importanti.

L'obiettivo della TP-IAT è il controllo della sintomatologia dolorosa e dei nuovi episodi di acuzie, e in questo senso i risultati sono buoni rispetto alle altre tecniche chirurgiche, anche se in queste serie circa il 10-20% dei pazienti non raggiunge controllo del dolore, e il 5% circa ha addirittura un peggioramento. Questi risultati sottolineano ulteriormente l'importanza del "pain processing" a livello del sistema nervoso centrale nei pazienti con PC. Infine, per quello che riguarda la funzione pancreatica endocrina, dopo TP-IAT, circa il 30% dei pazienti non necessita di insulina, un altro 30% solo in dosi minime, mentre il resto avrà un diabete insulino-dipendente. Tuttavia, nel tempo una quota dei pazienti che inizialmente non aveva necessità di insulina la sviluppa.

Take home messages

- La prevalenza e l'incidenza di PC attualmente note sono probabilmente sottostimate. Tra le cause di PC, la quota di forme post-acute e il ruolo del fumo sono ormai considerati fattori eziologici rilevanti.
- Forme meno comuni, come la groove pancreatitis e la pancreatite autoimmune, sono più spesso diagnosticate.
- Lo stato nutrizionale dei pazienti con PC va attentamente controllato perché gioca un ruolo per quello che riguarda la loro prognosi in termini di rischio di morte e complicanze. I pazienti che presentano insufficienza esocrina vanno trattati con dosi adeguate di enzimi pancreatici. Qualora non si osservi risposta vanno considerate altre cause come la SIBO.
- La patogenesi del dolore nella PC è multifattoriale, ma le alterazioni del sistema nervoso giocano un ruolo chiave, e in tal senso vanno considerate terapie mediche specifiche.
- Nell'ambito della terapia non medica, la più importante novità sembra rappresentata dalla pancreasectomia totale con autotrapianto di insule pancreatiche che in futuro potrebbe diventare un approccio comune nei pazienti con sintomi non responsivi alla terapia medica, endoscopica e alla chirurgia tradizionale.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- Lévy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *UEGJ* 2014; 2: 345-54.
- Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2192-9.
- Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, Oertli D, Kettelhack C. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. *Surgery* 2009; 145: 260-4.
- Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology* 2012; 12: 79-84.
- Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1978; 86A: 361-5.
- De-Las-Heras-Castano G. The study of chronic pancreatitis epidemiology. The big challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 237-8.
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
- Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 101-19.
- Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035-45.
- Law R, Parsi M, Lopez R, Zuccaro G, Stevens T. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 54-9.
- Lee JW, Kim HG, Lee DW, et al. Association between smoking and the progression of computed tomography findings in chronic pancreatitis. *Gut Liver* 2015; 10.5009/gnl14289.
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149: 1490-500.
- Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 446-51.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-61.
- Ahmed Ali U, Issa Y, Hagensars JC. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; pii: S1542-3565(16)00004-5.
- Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 317-22.
- Stolte M, Weiss W, Volkholz H, Rösch W. A special form of segmental pancreatitis: groove pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 1982; 29: 198-208.
- Oza VM, Skeans JM, Muscarella P, et al. Groove pancreatitis, a masquerading yet distinct clinicopathological entity: analysis of risk factors and differentiation. *Pancreas* 2015; 44: 901-8.
- Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-9.
- Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853-8. discussion 858-859.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-8.
- Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: 989-94.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *NEJM* 1993; 328: 1433-7.
- Di Magno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813-5.
- Duggan S, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: a diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2304-13.
- Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini M, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 381-406.
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7258-66.
- Duggan S, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 348-54.
- Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 305-10.
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 238-42.
- Duggan S, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 219-28.
- D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas* 2014; 43: 834-41.
- Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *Ueg Journal* in press. Doi:10.1177/2050640616630117.
- Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciucchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: S52-5.
- Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011; 60: 77-84.
- Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1986; 1: 556-8.
- Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain: a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology* 2009; 136: 177-86.
- Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7282-91.

39. Bouwense SA, Ahmed Ali U, ten Broek RP, et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2013; 100: 1797-804.
40. Olesen SS, Brock C, Krarup AL, et al. Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 724-30.
41. Capurso G, Cocomello L, Benedetto U, Cammà C, Delle Fave G. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 1125-31.
42. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology* 2016; 16: 83-94.
43. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2032-5.
44. Talukdar R, Murthy HV, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2015; 15: 136-44.
45. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD007884.
46. Moole H, Jaeger A, Bechtold ML, Forcione D, Taneja D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: success of extracorporeal shock wave lithotripsy in chronic calcific pancreatitis management. *Pancreas* 2015 Nov 17. [Epub ahead of print].
47. Devière J, Nageshwar Reddy D, Püspök A, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology* 2014; 147: 385-95.
48. Shrikhande SV, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Management of pain in small duct chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2015; 10: 227-33.
49. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatology* 2014; 14: 27-35.
50. Kesseli SJ, Smith KA, Gardner TB. Total pancreatectomy with islet autologous transplantation: the cure for chronic pancreatitis? *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e73.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Gabriele Capurso
Unità Operativa Complessa
di Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato
Ospedale Sant'Andrea
Via di Grottarossa 1035
00189 Roma
E-mail: gabriele.capurso@gmail.com