

## Pancreatite acuta grave: indirizzi clinico-terapeutici nella pratica internistica

### *Severe acute pancreatitis: clinical findings and therapeutic tools in Internal Medicine practice*

Generoso Uomo \*, Pier Giorgio Rabitti

Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera di Rilevo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli

#### KEY WORDS

Acute pancreatitis  
Necrotizing pancreatitis  
Aetiology  
Diagnosis  
Multi-organ failure  
Therapy

**Summary** **BACKGROUND** Recent advances in pathophysiology and therapeutic measures suggest that patients suffering from acute pancreatitis (AP) should undergo an early evaluation and treatment in Internal Medicine wards. Severe AP, usually associated with pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections, may be frequently complicated by distant organ(s) involvement. **RESULTS** The dreadful multi-organ failure may occur as an early event (during the first week of the disease) or in association with the infection of pancreatic necrosis in a later stage. So, during the clinical outcome, physicians may be compelled to counteract cardio-circulatory, pulmonary, renal, hepatic, haematological and hydro-electrolytic complex derangements. Arterial hypotension and shock may be consequence of hypovolemia and/or heart failure or septic shock syndrome. Pleural effusions are frequent in the early phase of the disease as well as pulmonary densifications and renal insufficiency. Urinary, pulmonary, and biliary infections may intervene during all phases of the disease whereas pancreatic necrosis and fluid collections infections are more frequent after the second week of hospitalization. Prognostic evaluation should be obtained by simple and precise scoring system such as the modified Marshall score and CT-scan severity index. **CONCLUSIONS** Treatment must be initiated as soon as possible with special focusing on fluid and nutritional supplementation, pain control, cardio-respiratory support, antiproteases and antibiotics. Invasive procedures such as endoscopic sphincterotomy in biliary AP with cholangitis and/or obstruction and percutaneous drainage should be utilized in specific cases. Surgical necrosectomy is mandatory in patients with documented infection of pancreatic necrosis.

#### Introduzione

Nel corso degli ultimi due decenni i notevoli progressi nelle conoscenze della fisiopatologia e del trattamento della pancreatite acuta (PA) hanno sostanziato l'assoluta razionalità dell'iniziale valutazione e trattamento in ambiente internistico della malattia [1,2]. Questo dato ha di fatto rivoluzionato l'approccio alla PA, che fino a qualche anno fa, come noto, era in primis affrontata in reparti chirurgici. La PA, caratterizzata da un'espressività clinica assai eterogenea, si può in buona sostanza estrarre in *forme lievi*, a prognosi assolutamente favorevole, e *forme gravi*, associate tuttora a un'elevata morbilità e mortalità.

- Le forme lievi costituiscono il 70-80% circa di tutti i casi di PA osservati (85,8% in una recente casistica nazionale di 1.173 pazienti [3]), sono caratterizzate sul piano patologico da edema interstiziale più o meno associato a steatonecrosi peripancreatica e si risolvono di regola in pochi giorni; per queste forme il problema clinico più importante è stabilirne l'eziologia, per poter emendare la causa e azzerare, quindi, il rischio di recidiva [4].
- Le forme gravi sono associate nella quasi totalità dei casi a necrosi pancreatica più o meno estesa, con possibilità di diffusione di raccolte necrotiche in aree peripancreatiche, coinvolgimento di strutture anatomiche vicine e comparsa di complicanze locali. Di concerto, in relazione ai meccanismi patogenetici propri delle forme più impegnative di malattia, possono comparire precocemente complicanze sistemiche con insufficienza di uno o più organi a distanza e sostanziale aggravamento della prognosi. Sono proprio queste temibili complicanze che vedono impegnato l'internista in prima battuta o quale

\* Corrispondenza:

Generoso Uomo, Medicina Interna III, Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera di Rilevo Nazionale "Antonio Cardarelli", via Cardarelli 9, 80131 Napoli, e-mail: generoso.uomo@ospedalecardarelli.it

**Tabella 1** Fattori eziologici della pancreatite acuta

Cause principali
Colelitiasi, incluse microlitiasi e sludge biliare (60-80%) Forme idiopatiche (15-20%)
Cause meno comuni (< 10%)
Alcol Iperdislipidemia Post-CPRE Postchirurgia
Cause poco comuni (< 3-5%)
Pancreas divisum Secondarie a traumi Farmaci e tossine Disfunzione dello sfintere di Oddi Neoplasie periampollari Diverticoli paravateriani Neoplasie pancreatiche Vasculiti Difetti genetici
Cause rare (< 1%)
Infettive: <i>Coxsackievirus</i> , varicella, Human Immunodeficiency Virus, parassitarie
Autoimmuni: LES, sindrome di Sjögren
Legenda: CPRE = colangio-pancreatografia retrograda endoscopica; LES = lupus eritematoso sistemico.

coordinatore di un team pluridisciplinare coinvolgente chirurghi, endoscopisti, radiologi, intensivisti nel tentativo di arginare la compromissione multiorganica, stabilizzare il quadro clinico e prevenire ulteriori complicanze. Scopo della presente rassegna è fare il punto sulle più recenti acquisizioni nelle strategie di management dei pazienti con PA grave, nel tentativo di fornire indirizzi di ordine clinico-terapeutico utili nella pratica assistenziale quotidiana.

## Caratteristiche cliniche della pancreatite acuta grave

Dati epidemiologici internazionali indicano che i fattori eziologici delle forme gravi di PA non si discostano in percentuale da quelli che sono i fattori causali in generale della PA (**Tab. 1**); in Italia è stato segnalato, invece, come l'eziologia biliare sia significativamente più frequente nelle forme gravi rispetto alle forme lievi di PA [**3**]. La ricerca delle cause di malattia è molto importante sul piano pratico, non solo per le eventuali diversificazioni nelle misure terapeutiche da approntare, ma anche per annullare, quando possibile, il fattore causale ed evitare pericolose recidive. È opportuno, quindi, mettere in atto una serie di indagini utili a definire l'eziologia dell'episodio acuto (**Tab. 2**).

All'esordio la malattia si manifesta con il classico corteo sintomatologico caratterizzato da dolore addominale (prevalentemente a sbarra e a irradiazione posteriore, intenso,

resistente agli antispastici, della durata di ore o giorni), discanalizzazione fino all'ileo paralitico, meteorismo; meno frequentemente sono presenti vomito (che di regola non attenua la sintomatologia dolorosa), peritonismo e grave senso di prostrazione. Il paziente si presenta spesso febbricitante: la temperatura corporea in genere non supera i 38 °C e non è di regola espressione di eventi infettivi, ma è in relazione con la liberazione di varie citochine in circolo. La contemporanea presenza di febbre, leucocitosi, dolore addominale con segni più o meno sfumati di peritonismo può condurre del tutto impropriamente a un intervento chirurgico esplorativo; a tutt'oggi tale evenienza non costituisce un evento eccezionale nella pratica clinica italiana [**5**].

Già nelle prime ore o giorni si possono evidenziare segni e sintomi di compromissione di vari organi e apparati a distanza. Dal punto di vista cardiocircolatorio possono manifestarsi tachicardia, ipotensione arteriosa persistente fino allo shock (da ipovolemia per sequestro di fluidi nel "terzo spazio" e da liberazione di sostanze vasoattive), tachiaritmie da diselettrolitemia, scompenso di pompa (in genere solo in presenza di concomitante versamento pericardico). Di frequente si riscontrano versamento pleurico (in genere bilaterale) con dispnea a riposo, tachipnea e alterazioni emogasanalitiche secondarie; più raramente si osservano addensamenti polmonari precoci. L'abnorme distensione

**Tabella 2** Indagini utili nella ricerca dei fattori eziologici della pancreatite acuta

Primo livello
Anamnesi dettagliata personale, familiare e farmacologica; abitudini voluttuarie Indagini biochimiche: amilasi, lipasi, test epatici, lipidemia, calcemia Ecografia addominale Tomografia computerizzata addominale
Secondo livello
Colangio-pancreatografia in risonanza magnetica Ecoendoscopia Colangio-pancreatografia in risonanza magnetica con stimolo secretinico* Colangio-pancreatografia retrograda endoscopica* Test secretina/ultrasuoni/ecoendoscopia* Manometria dello sfintere di Oddi*
Terzo livello
Titolazioni degli anticorpi virali Marker di autoimmunità Anticorpi antitransglutaminasi Dosaggio dell'alfa-1-antitripsina Test tubeless per pancreatite cronica (elastasi fecale)* Studi genetici (ricerca mutazioni di CFTR, cationic trypsinogen gene e SPINK-1)*,**
Note: * Indagini da approntare a distanza dall'episodio acuto. ** I test genetici trovano attualmente indicazione solo per scopi di ricerca scientifica.
Legenda: CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulatory gene; SPINK-1 = Secretory Pancreatic Inhibitory Kajal gene.



**Figura 1** Chiazze ecchimotiche ai fianchi (segno di Grey-Turner) in un caso di pancreatite acuta grave biliare con estesi fenomeni di necrosi pancreatica

addominale contribuisce notevolmente alla genesi e al mantenimento della dispnea. A livello renale vi può essere oligoanuria a genesi multifattoriale (ipovolemia efficace, liberazione di sostanze vasoattive, scompenso cardiaco, insufficiente terapia infusione correttiva) con secondaria insufficienza renale. Possono comparire anche turbe coagulative con manifestazioni cutanee (**Fig. 1**) e sistemiche per innesco di una sindrome da coagulazione intravascolare disseminata. Piuttosto rare sono invece le alterazioni a carico di fegato, occhio e sistema nervoso centrale.

La temibile Multi-Organ Failure (MOF) si sostanzia nella contemporanea presenza di due o più insufficienze d'organo nell'ambito di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica persistente e la sua comparsa correla significativamente con la mortalità [6].

Dopo i primi giorni di malattia possono comparire altre complicanze, fra le quali infezioni sistemiche (essenzialmente urinarie e polmonari, meno frequentemente biliari), infezioni locoregionali (in primis infezione delle necrosi pancreatiche e delle raccolte fluide peripancreatiche), complicanze vascolari (trombosi dei vasi peripancreatici). L'infezione delle necrosi pancreatiche, se non adeguatamente trattata, può dare esito a shock settico e a septic-like shock-sindrome con prevalente compromissione renale e respiratoria [2].

## Valutazione di gravità

Una corretta valutazione della gravità di un episodio di PA costituisce un punto cruciale nel management complessivo di ogni singolo evento morboso [1,6,7]. L'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare un attacco grave dovrebbe essere quanto più precoce possibile, in linea teorica al momento stesso in cui viene posta la diagnosi di PA.

Durante la prima settimana, la distinzione tra forme gravi e non gravi si basa essenzialmente sulla possibile insorgenza di insufficienza d'organo. In base a questi presupposti, le forme lievi vengono definite dall'assenza di insufficienza d'organo, o dalla presenza di insufficienza d'organo la cui durata non superi le 48 ore. Negli ultimi anni, difatti, si sono resi disponibili sostanziali contributi clinici che hanno messo in evidenza come il ruolo prognostico più sfavorevole sia rivestito non tanto dalla comparsa di una o più insufficienze d'organo, ma dalla loro persistenza oltre 48 ore [8,9]. Ne deriva l'importanza, in primis, di un'attenta e ripetuta valutazione clinica supportata da sistemi prognostici che includano fattori multipli.

In base ai dati della letteratura, il sistema Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) [10] sarebbe da preferire, ma di fatto è poco utilizzato nella pratica clinica in quanto è complesso nell'elaborazione e risulta valido solo agli estremi della sua scala di scoring. È possibile ottenere il punteggio immettendo direttamente i dati sensibili presso il sito <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html#calcul>, ma anche in questo caso è richiesto un discreto impegno temporale, dato che tale valutazione va effettuata tutti i giorni.

Per questo motivo sono stati ricercati sistemi meno sofisticati, facilmente ripetibili, ancorché capaci di individuare con sufficiente attendibilità la compromissione pluriorgano e fornire un giudizio di gravità e una previsione prognostica attendibili. Lo score di Marshall modificato [11] (**Tab. 3**) risponde a tali requisiti e risulta vantaggioso nella pratica quotidiana.

Un metodo ancora più semplice, utile all'ingresso del paziente in ospedale, consiste nel valutare la contemporanea presenza di impegno respiratorio (in termini di versamento pleurico e/o addensamenti polmonari) e di un valore di creatinina sierica > 2 mg/dL [12]. Questo indice ha dimostrato la sua efficacia prognostica (corretta previsione non

**Tabella 3** Sistema di valutazione di gravità secondo lo score di Marshall modificato nella pancreatite acuta

Punteggio	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Creatinina (mg/dL)	< 1,1	1,1-1,7	1,7-2,9	3,3-4,4	> 4,4
Piastrine (× 10 <sup>3</sup> /μL)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	> 90	< 90*	< 90**	< 90 + pH < 7,3	< 90 + pH < 7,2
Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	< 6

Note: \* Fluidoresponsiva. \*\* Non fluidoresponsiva.

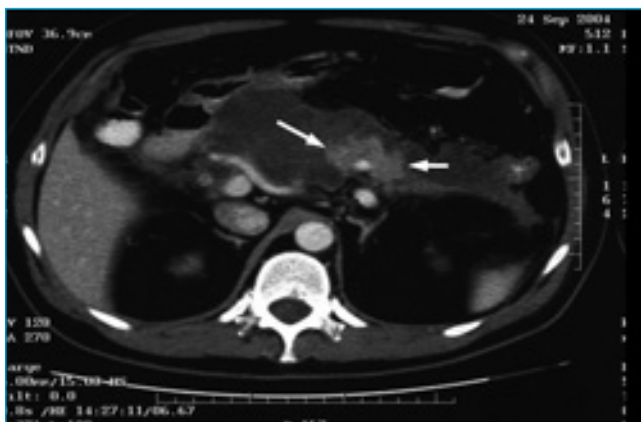
Fonte: Johnson CD, et al. Gut 2004;53(9):1340-4.

solo di forme gravi sul piano morfologico, ma anche di mortalità) in un recente studio multicentrico italiano su ampia casistica [3]. Un altro semplice dato clinico da valutare è l'obesità, la cui presenza costituisce un fattore accertato di rischio per sviluppo di PA grave [13,14].

La presenza di necrosi pancreatica/peripancreatica e la sua estensione sono da tempo state individuate fra i maggiori fattori prognostici negativi nella PA (di certo il maggiore a partire dalla seconda settimana di malattia) [15]. La tomografia assiale computerizzata con bolo di contrasto ev (TC-mdc) costituisce il gold standard per l'identificazione e la quantificazione dei processi necrotici ghiandolari e perighiandolari (Figg. 2 e 3). Tale indagine va senz'altro effettuata preferibilmente in terza-quarta giornata di malattia, poiché per esami più precoci è alta la probabilità di una sottostima dell'entità della necrosi [16]. La TC-mdc può essere poi ripetuta nel tempo sulla scorta dei dati cli-



**Figura 2** TC-mdc: necrosi della testa-corpo del pancreas valutabile tra il 30 e il 50% del parenchima ghiandolare in un caso di pancreatite acuta dislipidemica



**Figura 3** TC-mdc: necrosi diffusa del pancreas valutabile come superiore al 50% del parenchima ghiandolare in un caso di pancreatite acuta biliare; le frecce indicano il residuo parenchima vitale del pancreas, perfuso dal mezzo di contrasto

nici per monitorare il processo necrotico e identificare eventuali complicanze locoregionali. Questa metodica permette di calcolare, in base alle caratteristiche della necrosi pancreatica e delle raccolte fluide peripancreatiche, uno score prognostico assai valido e semplice nella sua formulazione (CT-severity index, Tab. 4).

Nella Tab. 5 sono riassunti i metodi (con relativa tempistica) con i quali è possibile ottenere nella pratica clinica un giudizio prognostico attendibile di gravità nella PA.

## Trattamento intensivo-conservativo

La terapia medica intensivo-conservativa costituisce il trattamento di base della PA grave, sia al momento della presentazione sia durante tutto il decorso clinico. Procedure invasive percutanee, perendoscopiche, laparotomiche trovano indicazioni precise, che verranno discusse nel paragrafo successivo. In premessa occorre sottolineare che un fattore che condiziona notevolmente l'efficacia delle misure terapeutiche conservative è il ritardo di ospedalizzazione dopo la comparsa dei primi sintomi o il ritardo nel porre una diagnosi corretta. Il lasso di tempo in cui razionalmente vi è la possibilità di contrastare i mediatori dell'infiammazione e gli enzimi pancreatici attivati, allo scopo di attenuare o bloccare lo sviluppo di una compromissione parziale o totale di organi a distanza, è di circa 2-3 giorni dalla comparsa della sintomatologia dolorosa ("finestra di intervento") [17]. Ciò deve indurre ad attuare un trattamento "specifico" quanto più precoce possibile e nel contempo conferma quanto sia inutile e dispendioso utilizzare questi stessi farmaci in pazienti che giungano tardivamente all'osservazione, spesso in seconda settimana di malattia, in una fase in cui il danno d'organo a distanza è già ben evidente e stabilizzato. In quest'ultimo scenario clini-

**Tabella 4** Valutazione di gravità della pancreatite acuta mediante tomografia computerizzata (CT-severity index)

	Punti
<b>Unenhanced CT-scan</b>	
• Pancreas normale	0
• Ingrandimento ghiandolare	1
• Alterazioni pancreatiche ed extrapancreatiche	2
• Singola raccolta fluida	3
• 2 o più raccolte fluide	4
<b>Contrast-enhanced CT-scan</b>	
• Assenza di necrosi	0
• Necrosi pancreas < 30%	2
• Necrosi pancreas 30-50%	4
• Necrosi pancreas > 50%	6

Legenda: Unenhanced CT-scan = tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto ev; Contrast-enhanced CT-scan = tomografia computerizzata con iniezione ev in bolo di mezzo di contrasto. Il punteggio risultante può variare 0 a 10; valori  $\geq 7$  si associano a elevate morbilità e mortalità.

Fonte: Wilson C, et al. Br J Surg 1990;77(11):1260-4.

**Tabella 5** Previsione di gravità di un episodio di pancreatite acuta nella pratica clinica; ogni singolo criterio indicato si associa a una prognosi peggiore

	Valutazione all'ingresso	Valutazione a 48-72 ore	Valutazioni successive
BMI > 30	Sì	–	–
Creatinina > 2,0 mg/dL + pneumopatia*	Sì	–	–
Score di Marshall $\geq$ 2	Sì	Sì	Sì
CT-severity index $\geq$ 7	–	Sì	Sì

Nota: \* Versamento pleurico e/o addensamenti polmonari.

Legenda: BMI = indice di massa corporea.

Fonte: Marshall JC, et al. Crit Care Med 1995;23(10):1638-52.

co il trattamento dovrà essere più razionalmente rivolto a misure di supporto cardiocircolatorio, respiratorio e renale e alla prevenzione delle complicanze settiche.

Gli obiettivi primari da realizzare nel trattamento della PA grave sono vari (**Tab. 6**). La gestione del complesso di queste misure terapeutiche può essere effettuata in reparti di Medicina d'Urgenza o di Medicina Interna adeguatamente attrezzati, anche se una certa percentuale di pazienti (non superiore al 25-30%) può richiedere periodi temporanei di ricovero in Unità di Rianimazione o Terapia Intensiva. Le indicazioni per il trasferimento in area rianimatoria sono essenzialmente costituite da ipossiemia progressiva, ipotensione arteriosa refrattaria ai fluidi ev, insufficienza renale progressiva, comorbilità multipla in pazienti anziani, encefalopatia, obesità grave [2,18]. Nella pratica quotidiana assumono grande rilievo una frequente rivalutazione della quota di fluidi da infondere, una somministrazione generosa di O<sub>2</sub> (particolarmente nelle prime 24-48 ore), una precisa correzione delle alterazioni elettrolitiche e metaboliche e un attento monitoraggio dei parametri vitali [19].

Nella PA lieve, il problema nutrizionale e di supplementazione idroelettrolitica è assolutamente marginale, in quanto di regola la ripresa dell'alimentazione per os avviene in pochi giorni, non appena si hanno scomparsa della nausea e del vomito, attenuazione del dolore addominale e regolari movimenti peristaltici. Nella PA grave, invece, anche in caso di un decorso senza complicanze di rilievo, la sospensione dell'alimentazione per os dura in media 1-2 settimane; di conseguenza, è opportuno provvedere all'uopo mediante nutrizione parenterale totale (NPT) o nutrizione enterale. Negli ultimi anni diversi studi hanno comparato la

NPT alla nutrizione enterale nella PA; una loro valutazione metanalitica [20] mostra come nei pazienti nutriti con sondino enterale si osservi una riduzione del tasso di infezioni e della necessità di intervento chirurgico (ma non di altre complicanze o della mortalità) rispetto a quelli in NPT. Valutazioni di fisiopatologia e farmacoeconomia, in uno con i risultati di questi studi, indurrebbero a propendere verso l'uso preferenziale della nutrizione enterale, ma di fatto persistono ancora molti dubbi. In primis, questi trial clinici sono sottodimensionati dal punto di vista casistico; inoltre, nella pratica quotidiana è frequente osservare:

- intolleranza all'alimentazione enterale (ileo severo);
- difficoltà al posizionamento del sondino digiunale e sua frequente dislocazione (conati di vomito);
- impossibilità a mantenere un'adeguata supplementazione fluida solo con la nutrizione enterale;
- contemporanea necessità di mantenere ugualmente un accesso venoso centrale per supplementazioni elettrolitiche e somministrazione di vari farmaci.

Per questi motivi la NPT resta a tutt'oggi la procedura di alimentazione più utilizzata nella pratica clinica, almeno in Italia [5]. Nella **Tab. 7** sono indicate le formule nutrizionali consigliate in questi pazienti [21,22].

La supplementazione di fluidi è cruciale soprattutto nei primi giorni di malattia, allorché si può avere necessità di infondere 5 L/die o più. L'ipovolemia, se non adeguatamente corretta, compromette il microcircolo pancreatico e può innescare/incrementare i fenomeni di necrosi. Oltre alla valutazione clinico-laboratoristica (ipotensione arteriosa, tachicardia, oliguria, incremento dei parametri renali), è assai utile nel monitoraggio della terapia la semplice determinazione seriatà dell'ematocrito. Nei casi più resistenti al trattamento è naturalmente necessario essere guidati dalla misurazione della pressione venosa centrale. Oltre ai fluidi, si utilizzano cristalloidi plasmatici associati ad albumina (in caso di livelli sierici < 2g/dL) o emazie concentrate (in caso di ematocrito < 25%), con l'obiettivo di arrivare a una diuresi di almeno 0,5 mL/kg di peso corporeo/ora (in pratica 800-1.000 mL/die in un individuo del peso di 70 kg).

La supplementazione di O<sub>2</sub> si rende necessaria in molti pazienti nelle prime 24-48 ore e può essere guidata da misurazioni ripetute mediante pulso-ossimetro digitale. Una ipossia progressiva, come già accennato, richiede il trasferimento in area di rianimazione per una possibile ventila-

**Tabella 6** Obiettivi primari nel trattamento intensivo-conservativo della pancreatite acuta grave

Supplementazione idroelettrolitica e calorica
Mantenimento dei parametri cardiocircolatori, renali e respiratori
Controllo della sintomatologia dolorosa
Attenuazione dei processi infiammatori e autolitici a livello ghiandolare
Profilassi dell'infezione delle necrosi pancreatiche
Rimozione dell'agente causale, quando possibile

**Tabella 7** Formulazioni per nutrizione parenterale o enterale nella pancreatite acuta grave

Formula parenterale standard	
Reintegrazione idrica	35-40 mL/kg/die (non meno di 2.000-2.500 mL) + integrazione delle perdite
Valore energetico	35-40 kcal/kg/die (glicidi 50%, lipidi 30-35%, proteine 15-20%)*
Insulina pronta	1 UI ogni 8-10 g di glucosio
Azoto proteico	1 g ogni 150 kcal (con valori normali di creatinina)
Calcio	10-15 mEq/die
Potassio	60-100 mEq/die
Fosforo	4 mEq ogni grammo di azoto proteico
Magnesio	10-20 mEq/die
Oligoelementi	2 cc/die
Formula enterale standard	
Velocità di infusione	Iniziare a 30 mL/ora e poi incrementare in base alla tolleranza fino a 100 mL/ora
Componenti	Iniziare con 12 g di azoto proteico, 10 g di glicidi, 4-54 g di lipidi disciolti in 2.000 mL

Nota: \* La quota lipidica non va somministrata nei pazienti con trigliceridi sierici > 500 mg/dL.

zione meccanica. I versamenti pleurici non vanno sottoposti a toracentesi, tranne in casi selezionati che presentino grosse quantità di liquidi capaci di compromettere in modo sostanziale la ventilazione. All'ingresso, periodicamente nelle prime 48 ore e successivamente se necessario, devono essere effettuate valutazioni emogasanalitiche in uno con lo stretto monitoraggio degli elettroliti sierici. Le alterazioni di più frequente riscontro sono alcalosi metabolica, acidosi respiratoria, ipocalcemia (da valutare in rapporto all'ipoalbuminemia), ipopotassiemia, ipomagnesiemia, iperglicemia. Vi può essere ipertrigliceridemia sia come fattore eziologico nel contesto di iperlipoproteinemia di tipo IV o V, sia come conseguenza della PA. Nel primo caso è necessario modificare il regime di NPT (**Tab. 7**), nel secondo caso i livelli di trigliceridi scendono rapidamente a valori normali in 3-4 giorni di digiuno per os.

Per il mantenimento dei parametri cardiocircolatori e renali trovano impiego presidi terapeutici non sostanzialmente differenti da quelli impiegati in altre patologie internistiche critiche (in primis ammine simpaticomimetiche, inotropi positivi, diuretici).

Il controllo della sintomatologia dolorosa è un punto cardine nella terapia conservativa della PA grave. Possono essere impiegati vari farmaci: antinfiammatori non steroidei, tramadolo, oppioidi o loro combinazioni. Nella nostra esperienza personale abbiamo utilizzato, nella maggioranza dei casi e con ottimi risultati, la meperidina per via intramuscolare (100 mg, eventualmente ripetuti fino a 300 mg/die), che ha una durata d'azione breve rispetto agli altri op-

pioidi; ciò rappresenta un vantaggio soprattutto in pazienti con compromissione respiratoria.

Il presupposto secondo cui ridurre la stimolazione della secrezione pancreatica migliora il decorso della PA appare logico e razionale, pertanto esso costituisce parte del trattamento medico da molti anni a questa parte. Il presidio più semplice consiste nel mettere a digiuno il paziente; di fatto ciò avviene in tutti i casi, non fosse altro che per la presenza di nausea e dolore addominale. Insieme al digiuno vengono indicati altri provvedimenti, quali l'aspirazione nasogastrica e la somministrazione di antagonisti  $H_2$ -recettoriali o inibitori di pompa protonica. Non vi sono dati di evidence-based medicine che sostanzino la validità di queste due procedure, però la pratica clinica suggerisce largamente il loro impiego. L'aspirazione nasogastrica attraverso sondino, infatti, contribuisce notevolmente ad alleviare sintomi quali nausea, vomito, distensione addominale e, in parte, anche il dolore; il consiglio è però quello di rimuovere il sondino non appena diminuisce la distensione e i movimenti peristaltici si regolarizzano.

Anche gli inibitori della secrezione gastrica hanno un loro razionale d'uso, legato all'effetto di contrasto dell'alcalosi ipocloremica, che l'aspirazione nasogastrica continua può indurre, e a un effetto generico di protezione gastrica in pazienti ad alto rischio. È da preferire l'uso della ranitidina (100 mg  $\times$  2 ev/die) rispetto agli inibitori di pompa, poiché presenta un miglior profilo di compatibilità farmacologica in caso di somministrazione contemporanea con miscele nutrizionali precostituite, tipo all-in-one, o preparate al momento.

L'atropina non ha nessuna indicazione terapeutica ed è anzi potenzialmente dannosa, perché può prolungare la condizione di ileo; altri farmaci capaci di ridurre la secrezione pancreatica, quali somatostatina e octreotide, non hanno mostrato alcun risultato positivo in numerosi trial controllati, ma hanno determinato, fra l'altro, un effetto di contrazione sullo sfintere di Oddi potenzialmente deleterio nelle forme di PA a genesi biliare [2,6,23].

Un altro punto "caldo" nel trattamento della PA grave concerne i farmaci antiproteasici. Fra le varie linee guida internazionali pubblicate, solo quelle italiane [21,22] e giapponesi [24] raccomandano l'uso del gabesato mesilato (unico antiproteasico al momento disponibile). La sua attività farmacologica si basa non solo sull'ampio spettro di inibizione degli enzimi pancreatici sierici (inclusa la fosfolipasi libera e legata), ma anche sull'effetto miorilassante dello sfintere di Oddi, sull'effetto positivo sul microcircolo pancreatico e sull'azione proapoptotica e di riduzione delle citochine proinfiammatorie [25].

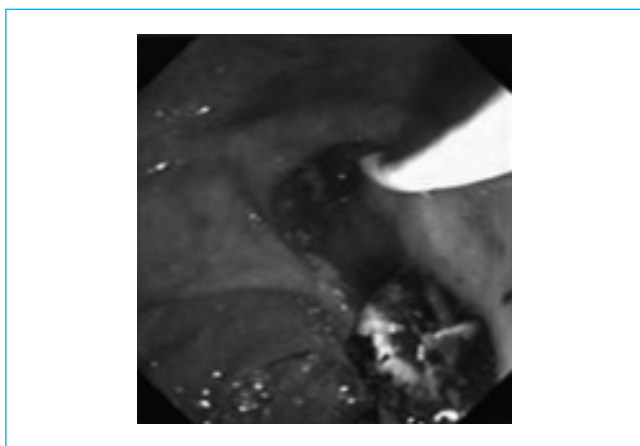
Sono stati prodotti vari studi clinici con risultati controversi, ma prevalentemente positivi, circa l'uso del gabesato nella PA; una recente metanalisi [26] includente 10 trial controllati e randomizzati sembra poterci fornire oggi uno statement solido sulla validità del gabesato, in quanto essa ha potuto dimostrare come il farmaco riduca significativamente la mortalità solo nelle forme gravi di PA e non in quelle lievi. In definitiva, si tratta di ciò che da tempo è

consigliato nell'ambito dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas: utilizzazione del gabesato solo nelle forme gravi di PA con inizio precoce del trattamento (al massimo entro 24-48 ore dalla comparsa della sintomatologia) alla dose standard di 900 mg/die (fino a 1.500 mg/die) per infusione ev continua per un periodo di almeno 7 giorni [21,22].

Anche l'uso degli antibiotici a scopo profilattico, per prevenire la temibile complicanza costituita dall'infezione delle necrosi pancreatiche, resta un punto su cui non vi è ancora un accordo completo da parte delle diverse organizzazioni internazionali che si interessano di pancreatologia [1,7,27]. Le controversie derivano dall'estrema eterogeneità degli studi clinici, dal tipo di antibiotico utilizzato, dal timing di inizio della terapia antibiotica [2]. Sono varie le opinioni, ma la maggioranza degli esperti propende per la necessità dell'antibioticoterapia a scopo profilattico in pazienti con necrosi pancreatica superiore al 30% del parenchima ghiandolare (valutata alla TC-mdc), somministrando antibiotici capaci di penetrare in concentrazioni adeguate nel tessuto necrotico [6]. La prima scelta è per i carbapenemici (imipenem-cilastatina 1,5-2 g/die, meropenem 2 g/die; entrambi per almeno 15 giorni); come seconda scelta, poco utilizzata in Italia, viene suggerita la combinazione di chinolonici e metronidazolo [28].

Quale ultimo punto (Tab. 6), fra gli obiettivi primari del trattamento intensivo-conservativo viene indicata la rimozione dell'agente causale di malattia, quando possibile. Nella pratica clinica ciò si traduce essenzialmente nella valutazione della PA biliare, caso in cui vi è una chiara indicazione alla colangiografia retrograda endoscopica con sfinterotomia in fase precoce (possibilmente entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi) in presenza di ostruzione biliare o colangite [29,30].

La rimozione precoce di eventuali calcoli nella via biliare principale (Fig. 4) comporta di regola un beneficio clinico immediato, spesso già riscontrabile entro 24 ore dalla procedura. Nei pazienti con colecisti calcolotica vi è una



**Figura 4** Colangio-pancreatografia retrograda endoscopica con sfinterotomia biliare ed estrazione di un grosso calcolo pigmentato in un caso di pancreatite acuta grave

chiara indicazione alla colecistectomia con una tempistica differente a seconda della gravità della PA. Nelle forme lievi è possibile procedere all'intervento chirurgico nella stessa ospedalizzazione (entro 1-2 settimane dall'esordio); nelle forme gravi invece è necessario che trascorra un periodo di 6-8 settimane dalla guarigione clinica. Nei pazienti con calcoli in colecisti, ma ad alto rischio chirurgico anche per una semplice colecistectomia, è opportuno procedere a sfinterotomia endoscopica biliare allo scopo di ridurre l'incidenza di recidive [31].

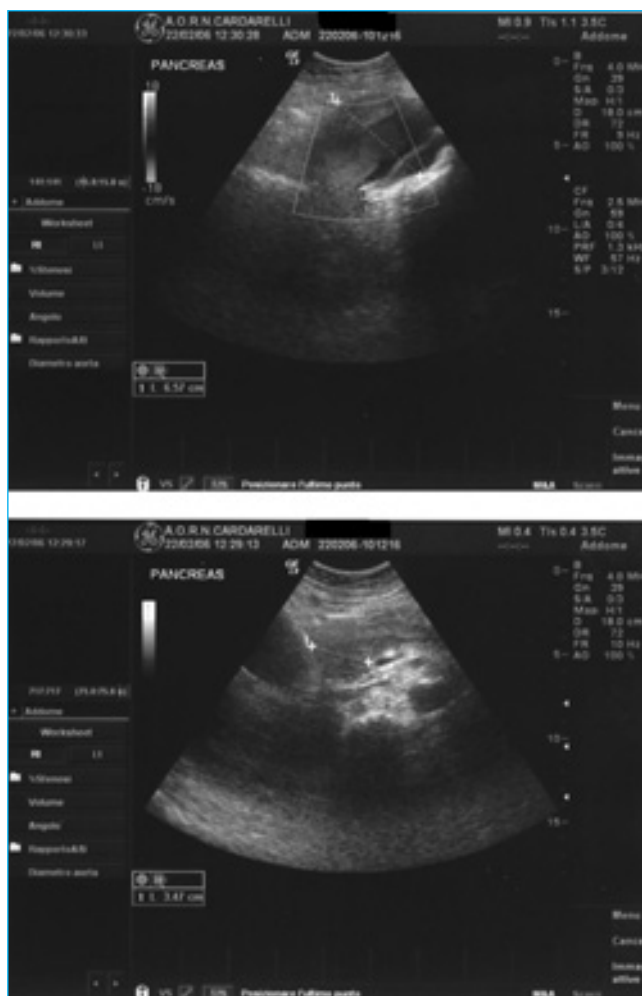
## Trattamento invasivo-interventistico

In premessa va ribadito che la presenza o lo sviluppo di necrosi in corso di PA non costituisce di per sé indicazione ad alcuna procedura invasivo-interventistica [1,6,11]. La storia naturale delle necrosi è alquanto variabile, in quanto esse possono produrre sintomi, diventare infette o rimanere asintomatiche. Nel tempo vi è una tendenza all'organizzazione e demarcazione del materiale necrotico, che passa da una componente prevalentemente solida a una prevalentemente liquido-viscosa con rari gettoni solidi [7].

La TC-mdc ha quindi un ruolo fondamentale nel monitorare la progressione della necrosi pancreatica; ugualmente utile nel monitoraggio è la risonanza magnetica, che meglio discrimina le componenti fluide ed è pertanto di valido aiuto nel programmare interventi invasivi di drenaggio extrachirurgici.

L'unica indicazione assoluta, chiaramente espressa in tutte le linee guida e raccomandazioni internazionali, alla terapia chirurgica nella PA grave è la comparsa di infezione delle necrosi pancreatiche ed extrapancreatiche. In presenza di tale complicanza, dimostrata da un esame colturale su materiale raccolto con agoaspirato percutaneo eco o TC-guidato, o sospettata per sepsi persistente, il trattamento standard attuale è rappresentato dall'intervento chirurgico di necrosectomia [32]. Tale intervento consiste in un'ampia laparotomia con esposizione completa della loggia pancreatica e nella rimozione del tessuto pancreatico necrotico; più questo è colliquato, più è efficace la necrosectomia, che deve rispettare il tessuto pancreatico vitale. Questo è il motivo per cui l'intervento chirurgico non va eseguito precocemente (in particolare nelle prime 2 settimane dall'esordio della PA), ma va differito il più possibile, compatibilmente con il quadro clinico. L'intervento va poi completato con il posizionamento di drenaggi a doppio lume attraverso cui eseguire un lavaggio continuo postoperatorio.

Di recente si è sviluppata la tendenza a utilizzare metodiche operatorie cosiddette "mininvasive"; in particolare, negli ultimi anni, è stata proposta l'esecuzione di una necrosectomia videoassistita con approccio retroperitoneale [33]. Tale tecnica consiste nell'accedere allo spazio retroperitoneale attraverso piccole incisioni posteriori sottocostali; in una di esse si introduce un laparoscopio, mediante il quale si attuano la necrosectomia e il posizionamento di cateteri di drenaggio/lavaggio.



**Figura 5** Ecografia addominale con posizionamento di agocanula all'interno di una grossolana raccolta fluida davanti al corpo del pancreas e successiva aspirazione del materiale fluido; paziente affetto da pancreatite acuta biliare in seconda settimana di malattia

Ulteriori tecniche interventistiche meno invasive comprendono il trattamento percutaneo e quello endoscopico transmurale [34]. Il trattamento percutaneo, inteso come drenaggio con uso di larghi cateteri posizionati sotto guida radiologica guidato dall'ecografia (Fig. 5) o dalla TC, può essere efficace in tutti i tipi di raccolte fluide pancreatiche, incluse le pseudocisti (Fig. 6), con minori percentuali di successo in caso di presenza di materiale purulento denso o materiale necrotico semisolido [35]. Il trattamento endoscopico è relativamente meno invasivo rispetto al trattamento chirurgico e, rispetto al trattamento percutaneo, evita il potenziale problema della formazione di fistole esterne [36]. L'utilizzo dell'ecoendoscopia per delineare il tragitto dell'ago esploratore ha reso ancora più sicuro questo tipo di trattamento, che resta comunque attuabile solo in gruppi selezionati di pazienti.

Altre indicazioni a procedure invasivo-interventistiche nella PA grave non riscuotono un altrettanto unanime consenso. I rari accidenti emorragici da rottura di aneurismi



**Figura 6** Catetere di drenaggio percutaneo (10 Fr a doppia via) di formazione pseudocistica della testa del pancreas posizionato sotto guida tomografica; paziente affetto da pancreatite acuta idiopatica in quarta settimana di malattia

dei vasi addominali indotti dalla PA devono essere aggrediti chirurgicamente se le tecniche di radiologia interventistica non riescono a bloccarli. È anche probabile che importanti raccolte necrotiche in stretta vicinanza di grossi vasi addominali (ilo splenico, *porta hepatis*), soprattutto in soggetti giovani, debbano preferenzialmente trovare una soluzione chirurgica.

Tuttavia è altrettanto vero che raccolte necrotiche che rimangono sterili rispondono bene alla terapia conservativa [37], che pseudocisti post-PA possono riassorbirsi nel tempo se di piccole dimensioni (< 5 cm) [38] e che condizioni di insufficienza multiorgano già in atto vengono solo aggravate da un intervento chirurgico, spesso indicato in queste fasi solo da motivazioni medico-legali.

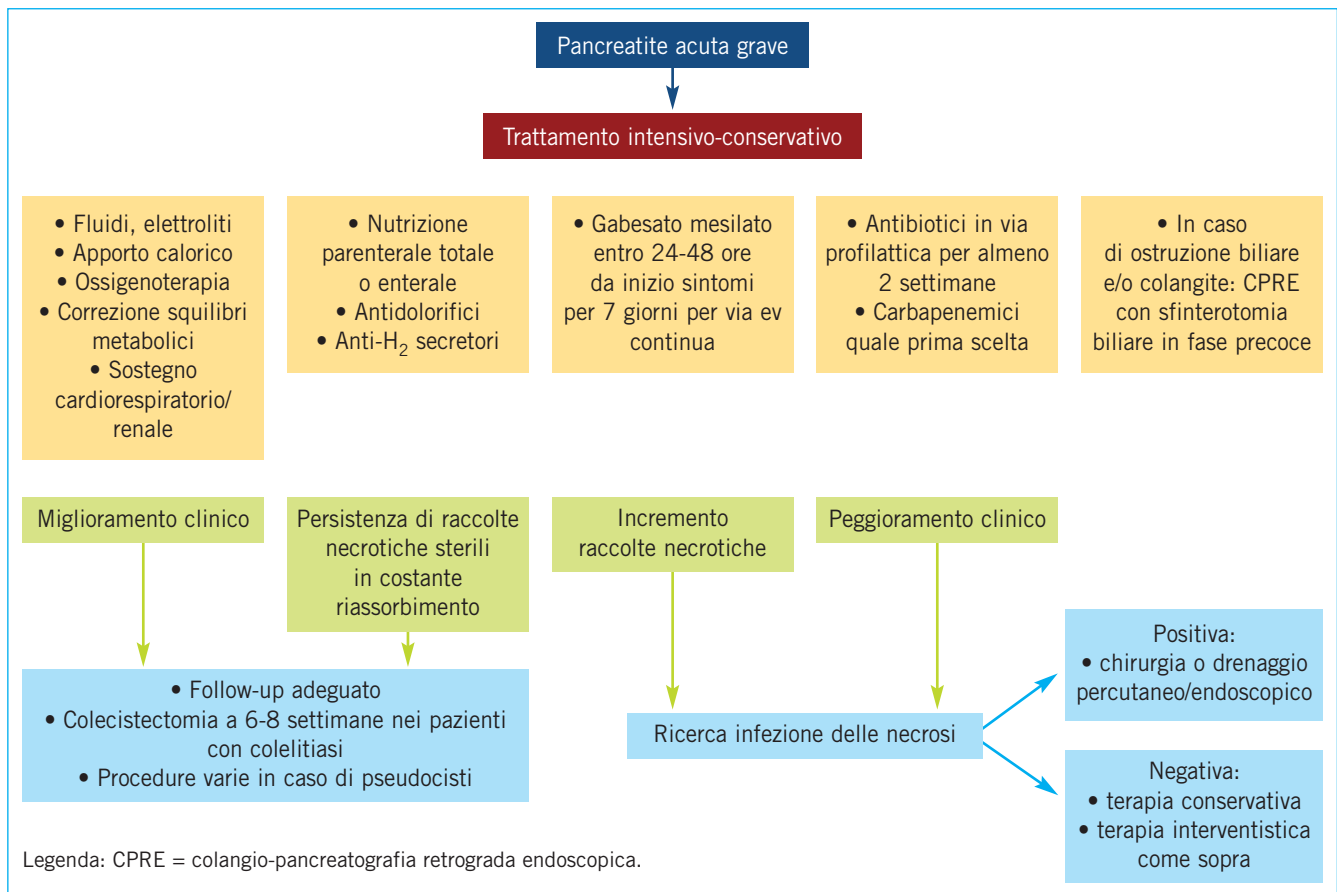
La Fig. 7 riporta una flow-chart di indirizzo terapeutico nella PA grave.

## Conclusioni

In conclusione, quanto fin qui discusso vale a sottolineare, in estrema sintesi, i seguenti punti:

- la PA grave resta fondamentalmente una problematica di prevalente interesse internistico;
- il trattamento intensivo-conservativo è complesso e richiede conoscenze multiple e un'esperienza clinica specifica;
- le procedure invasive chirurgiche e interventistiche non laparotomiche sono da riservare solo a una piccola parte dei pazienti. Data la complessità assistenziale, diagnostica e terapeutica, il paziente con PA grave deve essere ricoverato solo in ospedali adeguatamente attrezzati ove siano attuabili procedure sofisticate 24 ore su 24 e dove un team multidisciplinare affiatato e aduso a pazienti potenzialmente critici possa affrontare le varie complicanze della malattia.





**Figura 7** Algoritmo terapeutico nella pancreatite acuta grave

## Bibliografia

- [1] Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007;132(3):1127-51.
- [2] Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371(9607):143-52.
- [3] Uomo G, Pezzilli R, Gabbrielli A, et al. ProInf-AISP Study Group. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Dig Liver Dis* 2007;39(9):829-37.
- [4] Uomo G, Manes G, Rabitti PG. Pancreatite acuta idiopatica: dall'indagine eziologica alla prevenzione delle recidive. *Osp Ital Chir* 2004;10:55-60.
- [5] Pezzilli R, Uomo G, Gabbrielli A, et al. ProInf-AISP Study Group. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. *Dig Liver Dis* 2007;39(9):838-46.
- [6] National Pancreas Foundation. Pancreatic disorders: state of the science and future directions. *Pancreas* 2007;35(3):276-80.
- [7] Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee. AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132(5):2022-44.
- [8] Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89(3):298-302.
- [9] Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53(9):1340-4.
- [10] Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77(11):1260-4.
- [11] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-52.
- [12] Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999;177(1):7-14.
- [13] Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6(3):206-9.
- [14] Windsor JA. Assessment of the severity of acute pancreatitis: no room for complacency. *Pancreatology* 2008;8(2):105-9.
- [15] Bradley EL 3<sup>rd</sup>. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128(5):586-90.

- [16] Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-13.
- [17] American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132(5):2019-21.
- [18] Uomo G. Inflammatory pancreatic diseases in older patients: recognition and management. *Drugs Aging* 2003;20(1):59-70.
- [19] Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2000;24(6):664-72.
- [20] Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328(7453):1407.
- [21] Uomo G, Pezzilli R, Cavallini G. Management of acute pancreatitis in clinical practice. ProInf-AISP Study Group. Progetto Informatizzato Pancreatite Acuta-Associazione Italiana Studio Pancreas. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(7):635-42.
- [22] Pezzilli R, Uomo G, Zerbi A, et al. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *Dig Liver Dis* 2008;40(10):803-8.
- [23] Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(3):237-45.
- [24] Takeda K, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13(1):42-7.
- [25] Chen CC, Wang SS, Tsay SH, et al. Effects of gabexate mesilate on serum inflammatory cytokines in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Cytokine* 2006;33(2):95-9.
- [26] Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(12):1287-93.
- [27] Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002941.
- [28] Uomo G. Antibiotic treatment in acute pancreatitis. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50:116-21.
- [29] Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al; International Association of Pancreatology. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2(6):565-73.
- [30] Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003630.
- [31] Uomo G, Manes G, Laccetti M, Cavallera A, Rabitti PG. Endoscopic sphincterotomy and recurrence of acute pancreatitis in gallstone patients considered unfit for surgery. *Pancreas* 1997;14(1):28-31.
- [32] Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006;243(2):154-68.
- [33] Besselink MG, de Buijn MT, Rutten JP, Boermeester MA, Hofker HS, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93(5):593-9.
- [34] Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, Sarr MG, Baron TH. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2007;245(6):943-51.
- [35] Baron TH, Morgan DE. Organized pancreatic necrosis: definition, diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1997;10:167-78.
- [36] Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Opong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006;38(9):925-8.
- [37] Uomo G, Visconti M, Manes G, Calise F, Laccetti M, Rabitti PG. Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1996;12(2):142-8.
- [38] Maringhini A, Uomo G, Patti R, et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999;44(8):1669-73.