

LA PANCREATITE CRONICA: ANCORA UNA FORMA ESISTENTE? LA PANCREATITE AUTOIMMUNE

Fabio Bassi

*U.O. Medicina III^a e Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria
Nuova - Reggio Emilia*

PANCREATITE CRONICA

Definizione

È termine con il quale si descrive la distruzione progressiva e irreversibile del pancreas, con conseguente perdita della funzione endocrina ed esocrina. È in genere accompagnata da dolore cronico invalidante, dapprima intermittente, poi persistente.

Epidemiologia

La reale prevalenza della pancreatite cronica non è nota a causa di una sottostima nella diagnosi. Indicativamente è di 3-10 casi per 100 mila abitanti. È presente circa nello 0,05-5% delle autopsie. L'età media alla diagnosi è compresa tra 35 e 55 anni.

Eziologia

L'abuso cronico di alcolici ne costituisce la causa principale (circa il 70% dei casi) nell'adulto. Le malattie genetiche (mutazione di CFTR, SPINK1, PRSS1) ed i difetti anatomici sono le principali cause nel bambino.

Una delle classificazioni più utilizzate, da un punto di vista eziologico, è la TIGAR-O, basata sui fattori di rischio (tossico-metabolica, idiopatica, genetica, autoimmune, acuta severa e ricorrente, ostruttiva).

Fisiopatologia

Le caratteristiche istologiche della malattia includono la flogosi, l'atrofia ghiandolare, le modificazioni dei dotti, la fibrosi.

Pancreatite Cronica da Abuso di Alcolici. Vi è una chiara correlazione tra la durata e la quantità di alcool introdotto e lo sviluppo di pancreatite cronica; deve essere però riconosciuto che non tutti gli etilisti sviluppano una pancreatite cronica (solo il 5-10%): occorre quindi identificare i possibili cofattori di danno; l'abitudine tabagica, una dieta ricca di grassi e proteine e la presenza di anomalie genetiche (CFTR e SPINK1) possono costituire cofattori per lo sviluppo della malattia. I pazienti con pancreatite cronica da abuso di alcolici sviluppano calcificazioni intraghiandolari con conseguente ostruzione dei dotti di maggiori o minori dimensioni; compare inoltre ipertensione pancreatica con conseguenti fenomeni ischemici e, secondariamente, inizia la perdita di funzione endocrina ed esocrina. Una secrezione inefficace di enzimi pancreatici determina una attivazione intrapancreatica di tripsina con conseguente danno locale dei tessuti. L'alcool e i suoi metaboliti hanno poi un

effetto dannoso diretto sulle cellule acinari dei dotti. In genere questa forma di pancreatite si sviluppa dopo molti anni di abuso di alcolici. La maggior parte dei pazienti è di sesso maschile e presenta un'età compresa tra i 20 e i 50 anni. L'insufficienza ghiandolare esocrina ed endocrina si sviluppa precocemente rispetto alle altre forme di pancreatite cronica (in media 6 anni dopo lo sviluppo della malattia). L'interruzione della abitudine etilica può ridurre la progressione dell'insufficienza ghiandolare.

Pancreatite Cronica Tropicale. È la forma di pancreatite cronica prevalente in India e alle latitudini tropicali (dove presenta anche una prevalenza più alta rispetto alle regioni geografiche dove la forma principale è quella legata all'introduzione di bevande alcoliche). In genere esordisce in giovane età (prima dei 40 anni) ed è rapidamente progressiva. Compaiono numerose calcificazioni parenchimali, con dilatazione del dotto di Wirsung e associata atrofia ghiandolare. Questi pazienti sviluppano dolore addominale cronico e deficit nutrizionali; spesso compare il diabete ad età inferiori ai 30 anni. La fisiopatologia della malattia rimane per buona parte sconosciuta. Spesso vi è una storia familiare. È stata dimostrata una frequente associazione con la mutazione del gene SPINK1.

Pancreatite Cronica Ereditaria. È definita come la presenza di pancreatite acuta ricorrente o pancreatite cronica per le quali non vi siano fattori precipitanti noti in almeno 2 parenti di primo grado o almeno 3 di secondo grado in almeno 2 generazioni diverse. Si associa alla presenza di mutazioni dei geni PRSS1, SPINK1 e CFTR. In genere i pazienti presentano un primo episodio di pancreatite acuta a una età molto precoce (anche prima dell'adolescenza) ed evolvono a pancreatite cronica nella prima fase dell'età adulta. Tutti i pazienti con età inferiore ai 25 anni che presentano episodi ricorrenti di pancreatite acuta devono essere sottoposti a una analisi genetica.

Pancreatite Cronica Idiopatica. La causa della pancreatite cronica rimane indefinita in quasi un terzo dei pazienti, nei quali viene definita come idiopatica. Distinguiamo una forma giovanile di malattia, caratterizzata da una età media all'esordio di 23 anni e da un precoce sviluppo di insufficienza esocrina (mentre l'insufficienza endocrina è tardiva, in media compare 27 anni dopo la diagnosi), e una forma senile, con età media alla diagnosi di 62 anni e la comparsa relativamente precoce di insufficienza esocrina.

Pancreatite Cronica Autoimmune. Le caratteristiche istologiche della malattia includono la flogosi autoimmune, la presenza di infiltrato linfocitico, la fibrosi, la disfunzione ghiandolare. Si differenzia nelle caratteristiche cliniche e nella storia naturale dalle pancreatiti croniche da altra eziologia. Merita pertanto una descrizione a sé.

Diagnosi

La diagnosi di pancreatite cronica è basata sulla presentazione clinica e sulle indagini di imaging.

Presentazione clinica. I pazienti possono presentare episodi ricorrenti di pancreatite acuta, che possono progredire a dolore addominale cronico, generalmente descritto come un dolore epigastrico post-prandiale che si irradia posteriormente. In alcuni pazienti si assiste a una spontanea remissione del dolore nel tempo dovuta alla progressiva insufficienza d'organo accompagnata o meno da un incremento progressivo delle calcificazioni intraparenchimali (teoria del "burnout pancreatico"). I pazienti si possono anche presentare

con steatorrea, malassorbimento, deficit vitaminico (A, D, E, K, B₁₂), diabete, calo ponderale. Il 10-20% dei pazienti può presentare insufficienza esocrina in assenza di dolore.

Diagnosi differenziale. La pancreatite cronica dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di pazienti con dolore addominale acuto o cronico a eziologia non nota. L'incremento delle amilasi e lipasi sieriche non è specifico e può essere presente anche in caso di ischemia mesenterica, malattia biliare (colecistite acuta, ostruzione del coledoco), ulcera peptica complicata, insufficienza renale.

Tests diagnostici. Non esiste un singolo test diagnostico di pancreatite cronica. Per quanto riguarda i test di laboratorio, i livelli sierici di amilasi e di lipasi nella maggior parte dei casi sono normali o solo di poco aumentati; l'incremento di bilirubina, fosfatasi alcalina e transaminasi si ha a seguito di ostruzioni biliari. I tests di funzionalità pancreatica non sono diagnostici; tra questi il più sensibile è il test di stimolazione con secretina, che però non è disponibile in maniera diffusa. Tra i tests di imaging, la ERCP è tuttora considerata il gold standard di riferimento, anche se la colangio-pancreato-RM (MRCP) e l'ecoendoscopia (EUS) sono in grado di fornire dati diagnostici molto simili alla ERCP; l'esame di prima scelta è però considerato la TC con mezzo di contrasto (in grado di fornire informazioni sulla presenza di calcificazioni intra-parenchimali, pseudocisti, dilatazioni nel sistema duttale, trombosi, pseudoaneurismi, necrosi parenchimale, atrofia parenchimale).

Approccio diagnostico al paziente con sospetta pancreatite cronica.

La TC è il primo test diagnostico di scelta. Se la TC:

1. è diagnostica per pancreatite cronica ma evidenzia la presenza di calcoli, stenosi o pseudocisti, occorre effettuare una EUS o una MRCP per definire l'anatomia dei dotti prima del trattamento chirurgico o endoscopico;
2. è normale ma il sospetto clinico di pancreatite cronica è elevato, è indicata l'esecuzione di una EUS con agoaspirato (FNAB) del parenchima, nonché l'esecuzione dei tests di funzionalità pancreatica;
3. mostra la presenza di lesioni cistiche o solide sospette per neoplasia maligna, è indicata l'esecuzione di una EUS con FNAB, nonché il dosaggio del Ca 19.9.

Indicazioni al counseling genetico. Al momento l'indicazione ad effettuare un adeguato counseling genetico (valutazione dell'albero genealogico, ricerca delle mutazioni) è determinato dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- episodi ricorrenti (2 o più episodi documentati) di pancreatite acuta a causa non definita (esclusione di anomalie anatomiche, di stenosi ampollari o dei dotti pancreatici, di traumi, di infezioni virali, di litiasi, di abitudine etilica, di utilizzo di farmaci, di dislipidemia);
- pancreatite non altrimenti spiegata (idiopatica) in pazienti con età inferiore a 25 anni;
- storia familiare di pancreatite in parenti di primo o secondo grado.

Complicanze

Le principali complicanze della pancreatite cronica sono rappresentate dalla pancreatite acuta ricorrente, dal dolore cronico, dallo sviluppo di diabete (dovuto alla progressiva perdita di cellule beta), dal calo ponderale, dall'aumentato rischio di sviluppo di neoplasia maligna del pancreas (all'incirca il 3-4% dei pazienti affetti da pancreatite cronica

sviluppa il carcinoma), dalla formazione di pseudocisti (che possono complicarsi con rotture, infezioni, sanguinamenti intracistici, ostruzione delle strutture vicine da compressione), dal malassorbimento, dalla steatorrea (che compare quando la secrezione di lipasi scende al di sotto del 10% dei valori normali), dall'ostruzione biliare, duodenale o gastrica, dalla ascite pancreatica.

La mortalità è in genere legata a eventi cardiovascolari o a sepsi. Si assesta sul 50% a 20 anni dalla diagnosi, soprattutto nei pazienti con pancreatite cronica legata all'abuso persistente di bevande alcoliche. In questa popolazione di pazienti la maggior parte dei decessi è legata a complicanze che derivano dall'abuso tabagico, da insufficienza epatica, da infezioni, dalla malnutrizione. In realtà, solo il 20% circa dei decessi è correlato a complicanze derivanti direttamente dalla pancreatite cronica.

Trattamento

Le opzioni terapeutiche a disposizione comprendono il trattamento medico, endoscopico e chirurgico. Il primo approccio è in genere medico; il passaggio a una terapia endoscopica o chirurgica è legato al trattamento di cause correggibili, alla mancata risposta del dolore alla terapia medica, a un severo peggioramento nella qualità di vita, a una grave malnutrizione.

Trattamento medico. Fondamentale è la modificazione dello stile di vita (ad esempio la sospensione nell'introduzione di bevande alcoliche, la sospensione del tabagismo) e della dieta (dieta povera di grassi, piccoli pasti ripetuti, etc.). Va poi considerata la terapia con analgesici per il dolore (FANS e acetaminofene sono il primo gradino della scala analgesica), con antidepressivi per la concomitante sindrome depressiva, con insulina per l'eventuale diabete, con enzimi pancreatici (circa 40000 U di lipasi) in combinazione con gli inibitori di pompa protonica (che riducono la disattivazione degli enzimi pancreatici dovuta all'acidità gastrica) per la steatorrea ed il malassorbimento, con supplementazioni vitaminiche (A, D, E, K, B₁₂), con steroidi nella forma autoimmune. Per quanto riguarda il diabete, dobbiamo ricordare che, a causa della modesta prognosi quod vitam per la maggior parte dei pazienti affetti da pancreatite cronica, solo una piccola parte di questi avrà una sopravvivenza sufficientemente lunga per poter sviluppare le complicanze vascolari e metaboliche del diabete; in accordo con ciò, il trattamento insulinico non dovrà essere particolarmente aggressivo, al fine di ridurre al minimo il rischio di episodi ipoglicemici.

Trattamento endoscopico. La presenza di litiasi sintomatica, di stenosi o di pseudocisti rappresenta indicazione alla ERCP. La sfinterotomia con decompressione dei dotti o il posizionamento di stent determinano riduzione del dolore nella maggior parte dei pazienti. Un drenaggio endoscopico è indicato per pseudocisti sintomatiche o complicate.

Trattamento chirurgico. Le indicazioni per un trattamento di tipo chirurgico comprendono le stenosi dei dotti biliari o pancreatici, le stenosi duodenali, la presenza di fistole (peritoneali, pleuriche,...), le emorragie, il dolore cronico intrattabile, le pseudocisti, le sospette neoplasie pancreatiche, le complicanze vascolari.

PANCREATITE CRONICA AUTOIMMUNE

Definizione

È un tipo di pancreatite cronica caratterizzato da un processo infiammatorio autoimmune nell'ambito del quale predomina un infiltrato linfocitico in associazione a fibrosi, con progressiva insufficienza d'organo.

Epidemiologia

È una malattia rara. La prevalenza e l'incidenza corrette non sono ancora ben definite. Costituisce circa il 5-6% delle pancreatiti croniche. Interessa entrambi i sessi, ma prevalentemente quello maschile (con rapporto maschi:femmine circa 2:1). L'età all'esordio è molto variabile, anche se la maggior parte dei pazienti ha più di 50 anni alla diagnosi.

Eziologia

La causa alla base della malattia non è ben definita, anche se le evidenze disponibili suggeriscono un processo autoimmunitario. È frequentemente associata alla artrite reumatoide, alla sindrome di Sjogren, alle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Fisiopatologia

Le caratteristiche istologiche della malattia includono la flogosi autoimmunitaria, la presenza di infiltrato linfocitico, la fibrosi, la disfunzione ghiandolare.

Diagnosi

Presentazione clinica. I pazienti si possono presentare con una ampia varietà di sintomi, anche se il dolore addominale severo o la pancreatite acuta non sono frequenti come nelle forme a diversa eziologia. L'ittero ostruttivo (da stenosi delle vie biliari), l'addominalgia, il diabete mellito e il calo di peso sono comunque i sintomi più frequenti all'esordio. A volte i pazienti si presentano con sintomi legati al coinvolgimento extrapancreatico del processo autoimmunitario (ad esempio alle malattie infiammatorie croniche intestinali, alla sindrome di Sjogren, all'artrite reumatoide, alla colangite sclerosante, alla sialoadenite sclerosante, al coinvolgimento polmonare, al coinvolgimento renale).

Tests diagnostici. Le metodiche di imaging più utili sono rappresentate dalla TC, dalla ERCP, dalla MRCP, dall'EUS + FNAB.

Criteri diagnostici. I criteri diagnostici più accreditati sono quelli proposti dalla Japan Pancreas Society, basati su una combinazione di caratteri di imaging, di laboratorio, istologici. In base a tali criteri, in un appropriato contesto clinico, la presenza di un tipico carattere di imaging in associazione con determinate alterazioni laboratoristiche o istologiche, sono sufficienti per la diagnosi. A differenza di questi, tra i criteri diagnostici elaborati in Corea e quelli elaborati negli Stati Uniti (Mayo Clinic) viene anche considerata la risposta alla terapia steroidea.

Trattamento

Il trattamento è basato sulla terapia steroidea. La dose iniziale di corticosteroidi (prednisone) dovrebbe essere di 40 mg al dì per una settimana; segue una terapia a scalare riducendo di 5 mg la dose giornaliera ogni settimana. La risposta a tale trattamento è in genere molto rapida. Durante le prime 2-4 settimane di trattamento la TC dovrebbe essere l'indagine utilizzata per il monitoraggio della risposta. Anche le alterazioni delle indagini di laboratorio (gli elevati livelli di IgG4, l'ipergammaglobulinemia, la presenza di autoanticorpi) dovrebbero andare incontro a un progressivo miglioramento con la terapia steroidea.

Benchè la maggior parte dei pazienti tragga beneficio dalla terapia steroidea entro poche settimane, un piccolo sottogruppo richiede una terapia di mantenimento con prednisone a un dosaggio di 5-10 mg al dì. La ricorrenza dopo la terapia steroidea è del 6-31%.

Una scarsa risposta alla terapia steroidea deve porre il sospetto di pancreatite cronica ad altra eziologia o di neoplasia pancreaticca.