

Pancreatite Cronica

Caso Clinico

- M, 50 aa va in PS per l'ennesimo attacco di dolore in sede epigastrica e febbre (38 °C);
- Tali crisi di dolore si ripetono già da tempo (da almeno 4-5 mesi), durano 3-4 gg e si associano a nausea e vomito;
- Sta bene nei periodi inter-crisi; non ha avuto calo ponderale da quando sono iniziati gli episodi di dolore

Esame Obiettivo

- Addome dolente soprattutto in regione epigastrica
- E' presente sub-ittero
- Altresì in discrete condizioni nutrizionali
- Non ulteriori dati obiettivi (cardio-polmonari)
- P.A.: 150 / 80 mmHg

Che fare ?

Esami di I^ livello

- Laboratorio
- ECG
- RX del torace
- RX addome

Esami di I^a livello

- Laboratorio

Laboratorio

- FA =1017
- GGT= 269
- AST =103
- ALT =186

- Bil tot. =2 (diretta= 1.1)
- Alb= 3.2

- Lipasi = 30 (>250 durante gli episodi)

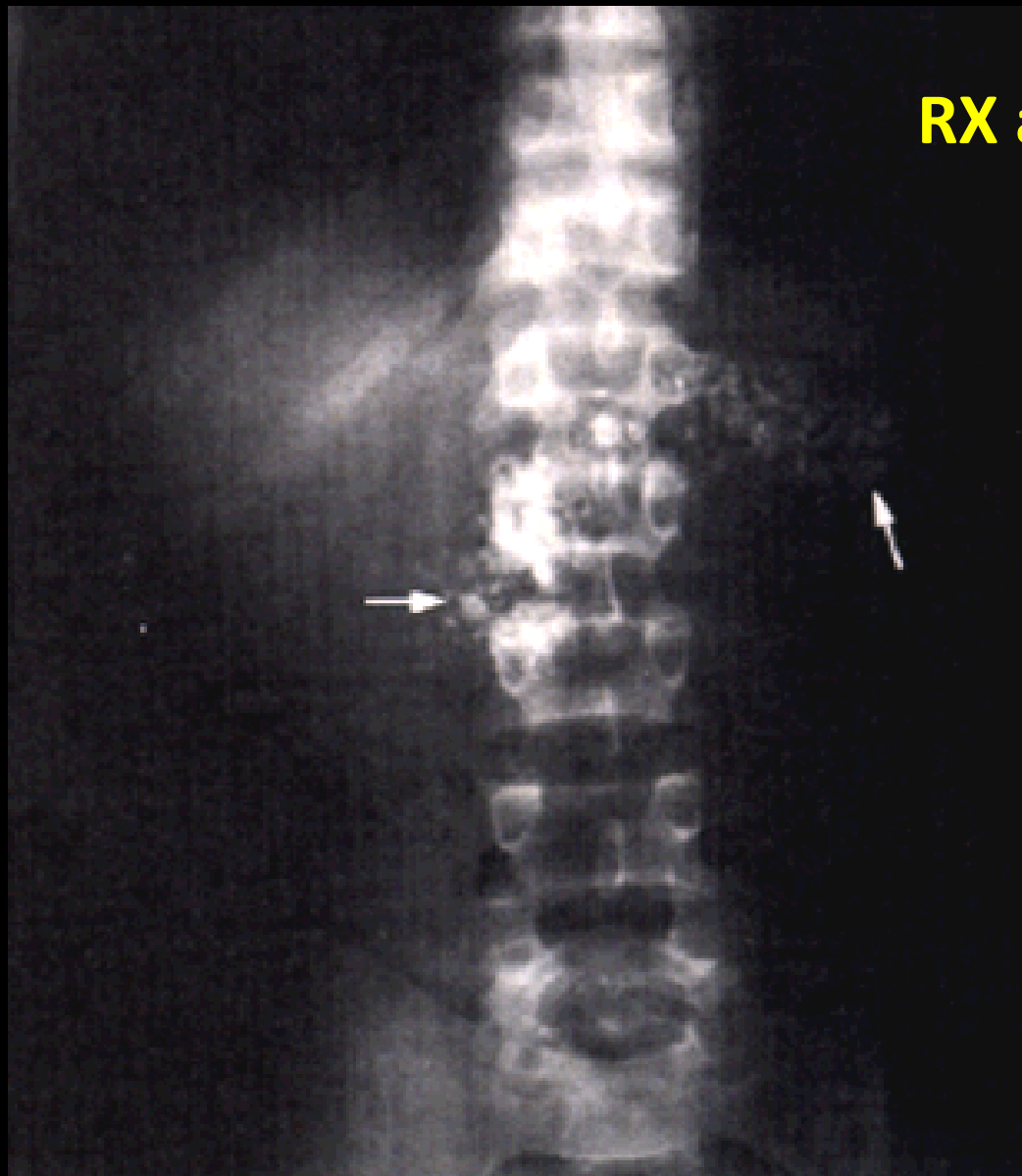
- Amilasi = 44

- Hb =12
- WBC= 5.7
- PLT= 223
- Na =141
- K =4.2
- Ca =8.9

Esami di I^ livello

- ECG: nella norma
- RX del torace: nulla di significativo
- RX addome: ???

RX addome

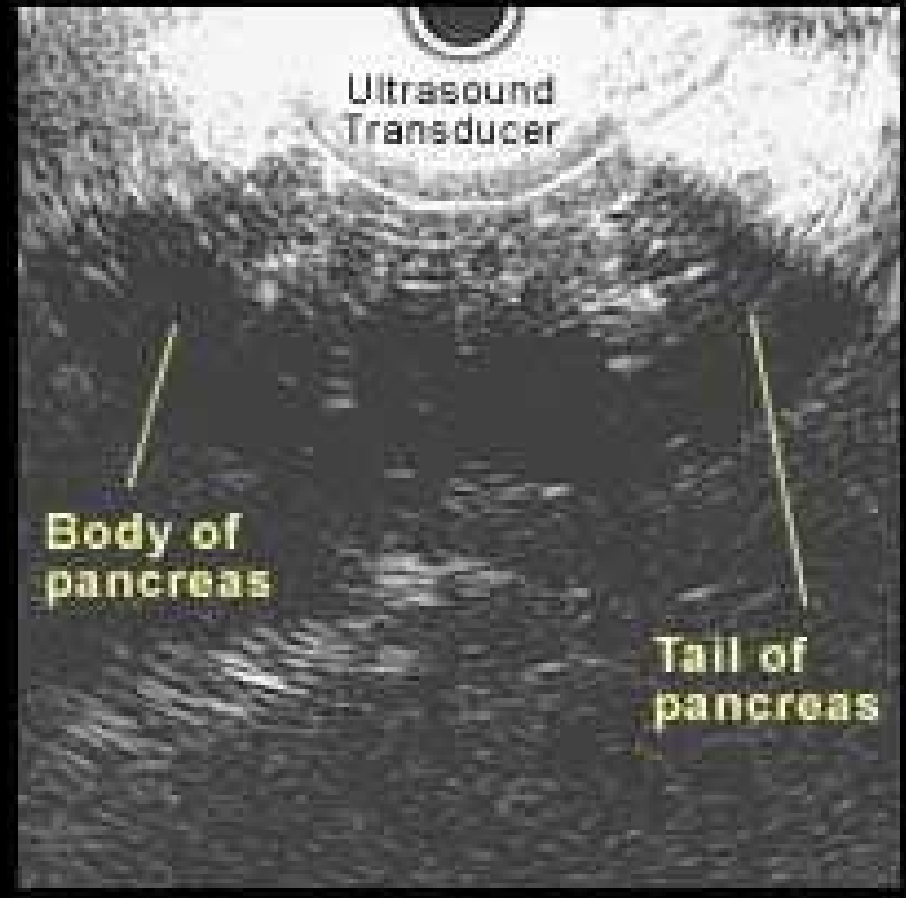
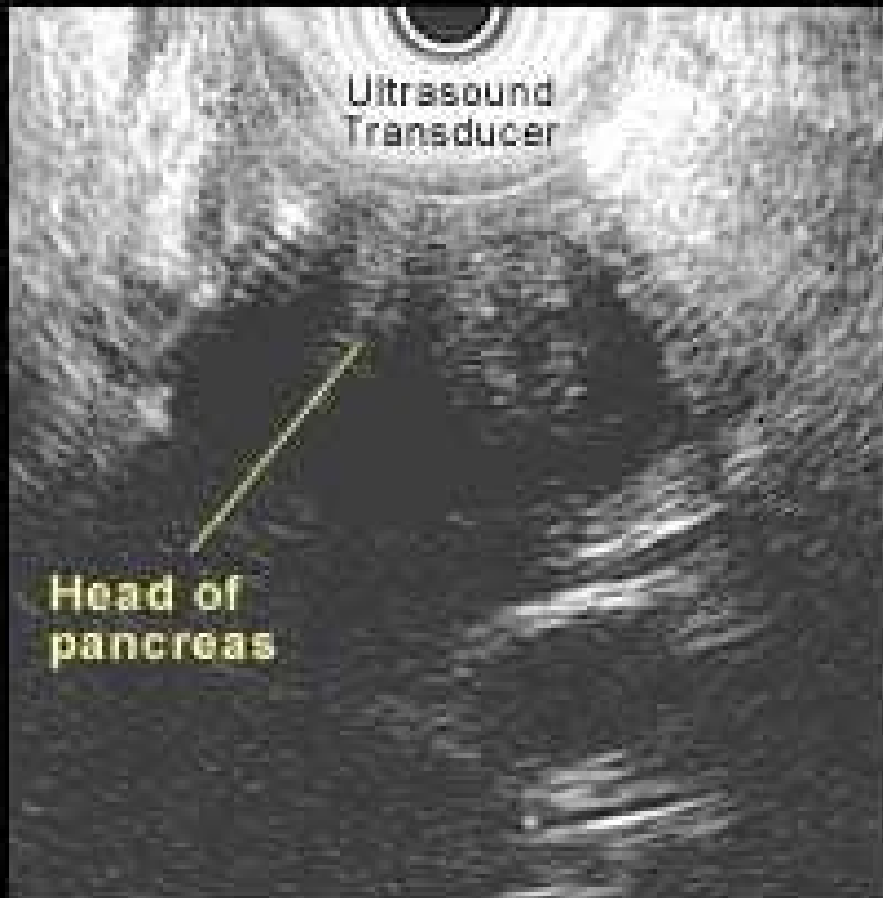


Altri esami

- **Eco addome:** *Nessuna evidenza di calcoli nella colecisti / VBP dilatata (ca. 6-8 mm); non masse della testa del pancreas*
- **TAC addome:** *VBP dilatata; pancreas ipertrofico, ma non masse identificabili*

ECO Endoscopy

*Diffusa ipertrofia pancreatica con aspetto ipoecogeno.
FNA negativo per cellule neoplastiche*



ERCP

Stenosi di un lungo segmento della VBP. Normale lunghezza del Wirsung con aspetti irregolari. Brushing e biopsia negative per patologia neoplastica



Image 3. ERCP showing stricture of distal common bile duct.



Image 4. ERCP showing minimal common bile duct dilation above the stricture.

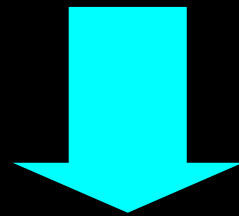


Image 5. ERCP showing irregular pancreatic duct.



Image 6. ERCP showing irregular tail of pancreatic duct.

Duodeno-cefalo pancreasectomia
(prodedura di Whipple)

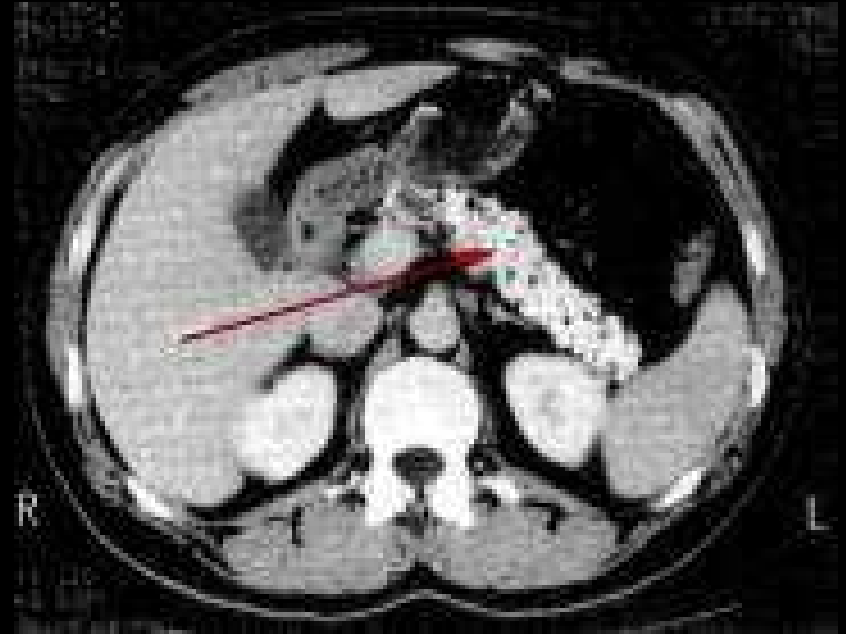


Esame istopatologico:
pancreatite cronica
(nessuna evidenza di neoplasia)

Pancreatite cronica: definizione

La **pancreatite cronica** è una malattia provocata da un'inflammazione pancreatica di lieve entità ma di lunga durata.

Il risultato di questa infiammazione prolungata è la lenta, ma progressiva, sostituzione del pancreas normale con tessuto cicatriziale, fibroso, non più funzionante.



Pancreatite cronica eziologia

TIGAR-O Factors, n (%)	Men (n = 287)	Women (n = 234)
Toxic metabolic	239 (83.3)	142 (60.7)*
Alcohol	191 (66.6)	83 (35.5)*
Tobacco	192 (69.9)	114 (48.7)*
Hyperlipidemia	39 (13.6)	27 (11.5)
Hypercalcemia	0 (0)	2 (0.9)
Medications	3 (1)	4 (1.7)
Chronic renal failure	8 (2.8)	2 (0.9)
Toxins	1 (0.3)	0 (0)
Idiopathic	63 (22)	86 (36.8)*
Early-onset idiopathic	29 (10.1)	24 (10.3)
Late-onset idiopathic	33 (11.5)	62 (26.5)*
Genetic	23 (8)	26 (11.1)
Autoimmune		
Autoimmune pancreatitis	7 (2.4)	7 (3)
Autoimmune-associated diseases	6 (2.1)	12 (5.1)
RAP- and SAP-associated CP	20 (7)	15 (6.4)
Obstructive	36 (12.5)	62 (26.5)*
Pancreas divisum	18 (6.3)	29 (12.4)†
Sphincter of oddi	4 (1.4)	16 (6.8)†
Posttrauma stricture	1 (0.4)	1 (0.4)
Duct obstruction	8 (2.9)	8 (3.4)
IPMN	1 (0.4)	1 (0.4)
Others	8 (2.8)	19 (8.1)†
Miscellaneous	24 (8.4)	26 (11.1)

Romagnuolo J et al
Pancreas 2016

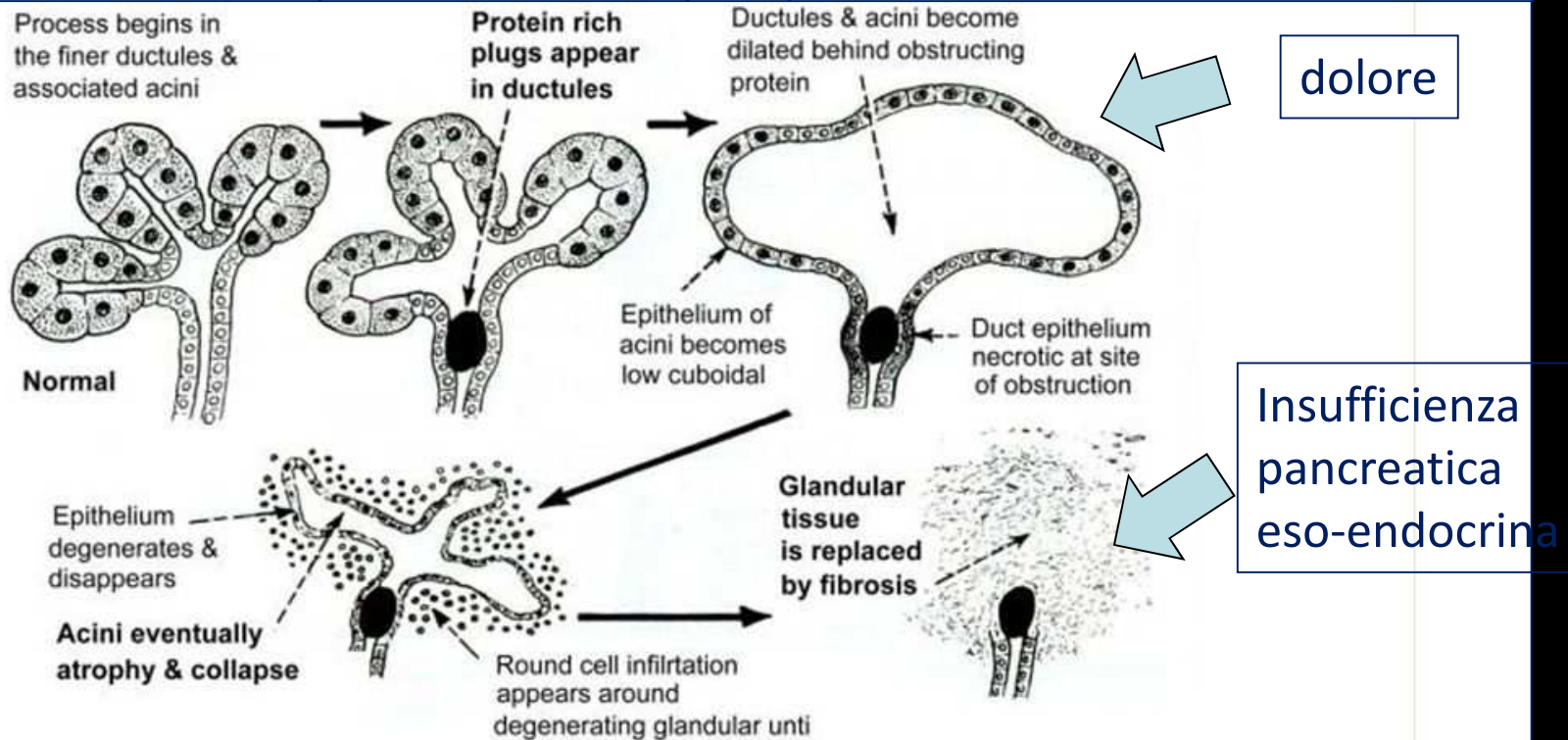
Wilcox GM et al
Am J Gastroenterol 2016

Table 2. Distribution of risk factors by race according to the etiologic classification

Etiologic classification: N (%) ^a	Black (N=248)	White (N=910)
(overall P value <0.001)		
Alcohol*	191 (77.0)	381 (41.9)
Genetic*	4 (1.6)	93 (10.2)
Idiopathic*	32 (12.9)	253 (27.8)
Obstructive*	6 (2.4)	72 (7.9)
Autoimmune*	0 (0.0)	24 (2.6)
Hyperlipidemia	2 (0.8)	13 (1.4)
Gallstone	1 (0.4)	9 (1.0)
Medications	0 (0.0)	1 (0.1)
Others	12 (4.8)	64 (7.0)

Pancreatite cronica: fisiopatologia

Ductal obstruction hypothesis. L'abuso cronico di alcol porta alla secrezione di un succo pancreatico ricco in proteine, denso e povero in bicarbonati. Questo favorisce la precipitazione proteica, con ostruzione dei piccoli dotti, e lesioni a monte (pancreatite cronica alcolica, tropicale, ereditaria, idiopatica).



La **LITOSTATINA** è una proteina secreta nel succo pancreatico che inibisce la precipitazione di carbonato di calcio. Nei pazienti con pancreatite cronica calcifica è stata dimostrata una riduzione dei livelli di litostatina (pancreatite alcolica, ereditaria)



Toxic-metabolic hypothesis: l'alcol (o uno dei suoi metaboliti) determina danno diretto a livello delle cellule duttali e delle cellule acinari ed un aumento di secrezione del tripsinogeno (in eccesso rispetto all'inibitore dell'attivazione del tripsinogeno).

Necrosis-fibrosis hypothesis: ripetuti episodi di pancreatite acuta con necrosi cellulare, portano alla progressiva sostituzione delle aree necrotiche con aree di fibrosi. Questa teoria spiegherebbe la patogenesi della pancreatite cronica da alcol, spesso preceduta da ripetuti attacchi di pancreatite acuta da alcol. Potrebbe spiegare la patogenesi della pancreatite cronica ereditaria.

Semeiotica clinica

sintomi



Dolore «pancreatico» 100%

Dimagrimento 100%

Steatorrea 35%

Ittero/subittero 30%

Diabete 30%

Riduzione OGT 33%

COMPLICANZE

Ascessi

Fistole

Pseudocisti

Stenosi duodenale

Le caratteristiche del dolore

Table 6. Pain patterns and pain medication use by race

CV/AA only	All (N=643)		Alcohol (N=340)		Other (N=303)	
	Black (N=190)	White (N=453)	Black (N=150)	White (N=190)	Black (N=40)	White (N=263)
<i>Pain frequency: N (%)</i>						
None	10 (5.3)	77 (17.0)*	8 (5.3)	31 (16.3)*	2 (5.0)	46 (17.5)
Intermittent	61 (32.1)	145 (32.0)	49 (32.7)	52 (27.4)	12 (30.0)	93 (35.4)
Constant	119 (62.6)*	231 (51.0)	93 (62.0)*	107 (56.3)	26 (65.0)*	124 (47.2)
<i>Severity of pain: N (%)</i>						
None	10 (5.3)	77 (17.0)*	8 (5.3)	31 (16.3)*	2 (5.0)	46 (17.5)
Mild-moderate	31 (16.3)	78 (17.2)	25 (16.7)	25 (13.2)	6 (15.0)	53 (20.2)
Severe	149 (78.4)*	298 (65.8)	117 (78.0)	134 (70.5)	2 (80.0)*	164 (62.4)
<i>Pain medications^a: N (%)</i>						
Non-narcotic	16 (8.5)	33 (7.3)	12 (8.1)	10 (5.3)	4 (10.0)	23 (8.8)
Intermittent narcotic	52 (27.7)	109 (24.2)	43 (29.1)*	36 (19.0)	9 (22.5)	73 (28.0)
Constant narcotic	81 (43.1)	158 (35.0)	63 (42.6)	83 (43.7)	18 (45.0)*	75 (28.7)

Caratteristiche topografiche del dolore in corso di ancreatite cronica

- QSD or QSS (dorsale)
- Diffuso a tutto l'addome
- Può essere riferito al petto o al fianco dx

Forme tipiche:

- Persistente, pz seduto sul letto piegato in avanti (segno di "Gasbarrini");
- Non responsivo agli antiacidi
- Peggiorato dall'assunzione di alcool o da pasti ipercalorici (ricchi di grassi)
- Spesso necessari antidolorfici maggiori

Fatty diarrhea or steatorrhea

Malabsorption
(celiac disease, Whipple, etc.)

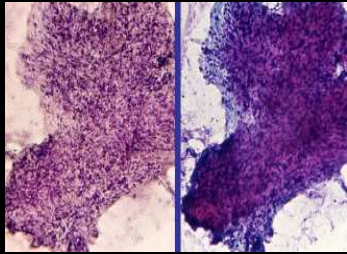
Maldigestion
(pancreatic insufficiency)

daily fecal fat output exceeds the normal upper limit, i.e. 7 g / 24 h ...

However...

- induced diarrhea in healthy volunteers evoked a high fecal fat output (up to 13.6 g/24 h) in 35 % of subjects
Fine & Fordtran, Gastroenterology 1992; 102:1936-39
- steatorrhea can be secondary to diarrhea *per se* in the absence of maldigestion or malabsorption
- fecal fat values ranging from 7 to 14 g / 24 h have low specificity
- only fecal fat output >14 g / 24 h can be predictive of maldigestion or malabsorption

What to think if the patient has fatty diarrhea or steatorrhea

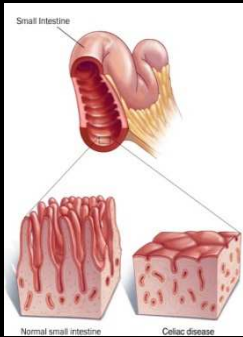


Pancreatic insufficiency:

- Fecal chemotrypsin
- Secretin test ?
- PABA-test ?

15% present with painless steatorrhea !

*Schiller,
Gastroenterology 2004*



Celiac disease (CD) - Ab tests on gluten containing diet:

- IgA tTG / EMA + serum IgA (2-3% of celiacs have IgA deficiency)

Small bowel (duodenal) biopsy

Volta & De Giorgio, Nat Rev Gastroenterol Hepatol , 2012; 9:295-299

Whipple disease: *Tropheryma whippelii* (PAS+ve bodies) detected in the macrophages infiltrating the lamina propria

Misbah & Mapstone, J Clin Pathol 2000;53:750-5

and other causes: - Parasites (*Giardia*, *Cryptosporidia*, *Cyclospora*)

- Ischemia / Radiation
- Ileitis / ileal resection
- eosinophilic enteritis / amyloidosis

Diabete mellito nella pancreatite cronica

- circa 30% dei pazienti (un ulteriore 30% ha intolleranza glucidica, ma non diabete mellito vero e proprio)
- come nel DM1 è necessaria l'insulino-terapia
- tuttavia il rischio di frequenti fluttuazioni glicemiche o franca ipoglicemia è molto elevato (probabilmente perchè gli ormoni contro-insulari [cellule alpha] sono compromesi)

Ulteriori aspetti clinici

- Classica triade che caratterizza la pancreatite cronica:
“calcificazioni pancreatiche, steatorrea, diabete mellito”
- Tuttavia rara: meno di 1/3 dei pazienti con pancreatite cronica
- Avviene se >60% del parenchima pancreatico esocrino è compromesso
- Un tripsinogeno sierico (<20ng/ml) or una elastasi fecale <100ug/mg di feci fortemente indicativi di insufficienza pancreatica severa

Semeiotica di laboratorio

Amilasi

Lipasi

Emocromocitometrico con formula

Assetto emocoagulativo

Glicemia, Hb-glicata, fruttosamina

Funzionalità epatica

Indici di colestasi

PCR e VES

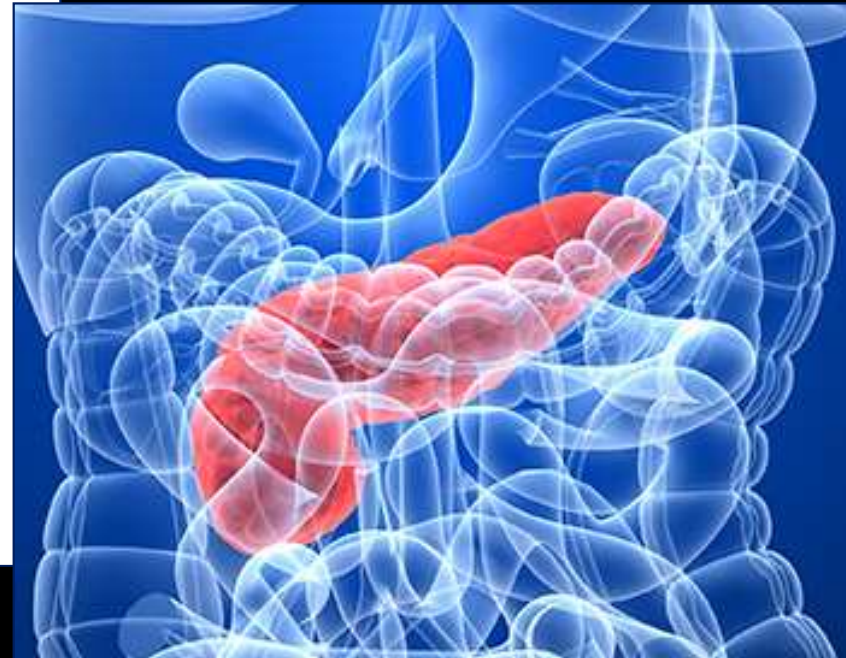
Funzionalità renale

Tests

per insufficienza pancreatica

Lipidi fecali

Curva da carico orale glucosio



Laboratorio

- Amilasi e lipasi: possono anche essere nella norma
- Emocromo, elettroliti sierici, test di funzionalità epatici: alterati
- Bilirubina e FA / gGT possono aumentare
- Alterata tolleranza glucidica (OGTT) o franca iperglicemia a digiuno (circa 1/3 dei pz - >60% di compromissione della parte corpo-coda del pancreas)
- Creatorrea / Steatorrea (>7 gr di lipidi / 24 hr)
- **Elastasi fecale: test > sensibile e specifico per insufficienza pancreatica (soprattutto nelle fasi iniziali)**

Studi di imaging

- **Radiologia standard:**
 - Calcificazioni pancreatiche: **%30**
 - comuni nella **pancreatite alcolica**, ma possono essere presenti anche nelle forme ereditaria e tropicale;
 - sono di rara occorrenza nella pancreatite idiopatica.

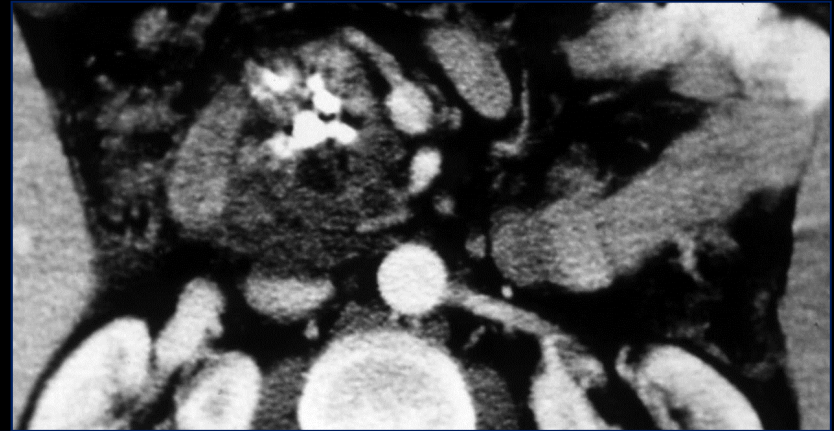
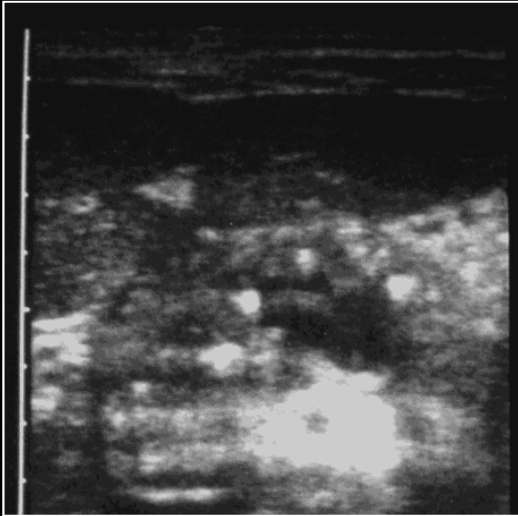
EXTENSIVE PANCREATIC
CALCIFICATION



TAC, RM, ECO

- Calcificazioni
- Dilatazione duttale
- Pancreas ingrandito
- Raccolte di fluido (e.g., pseudocisti)

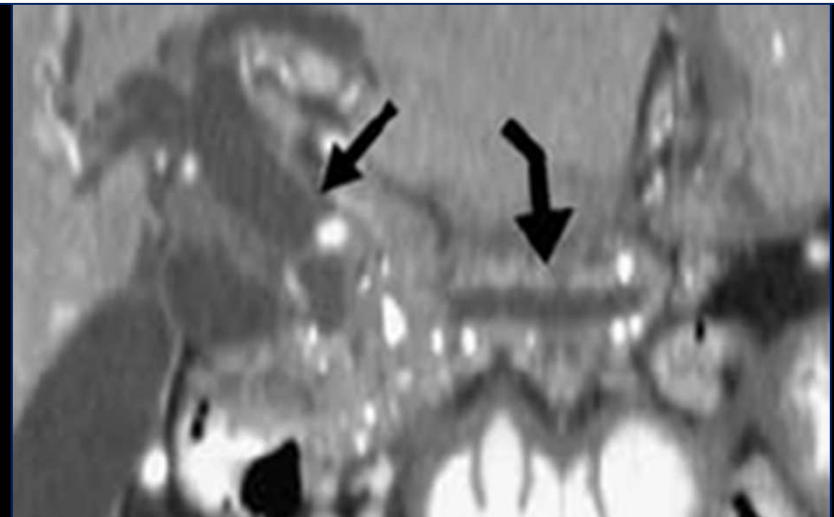
TAC



TC addome multidetettore



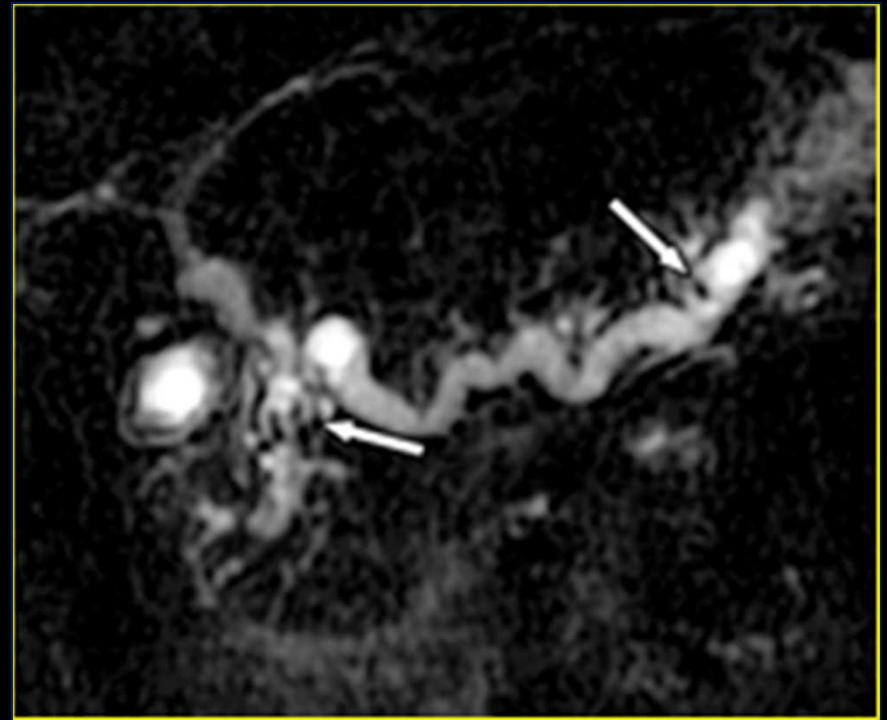
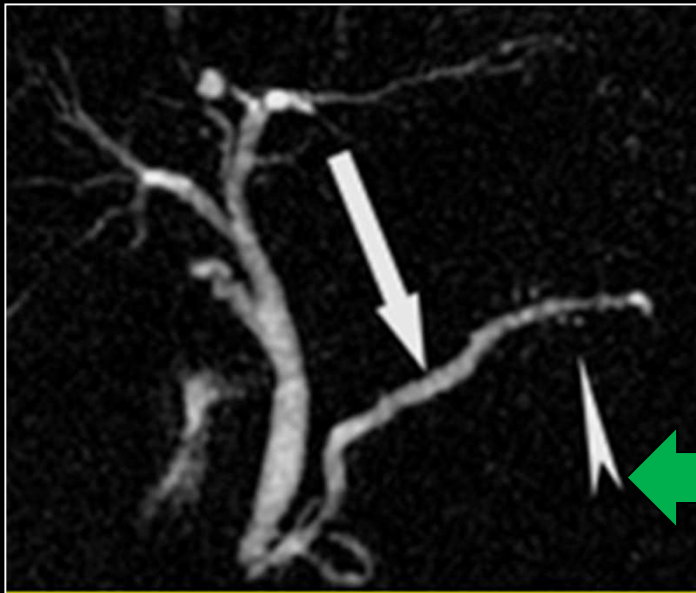
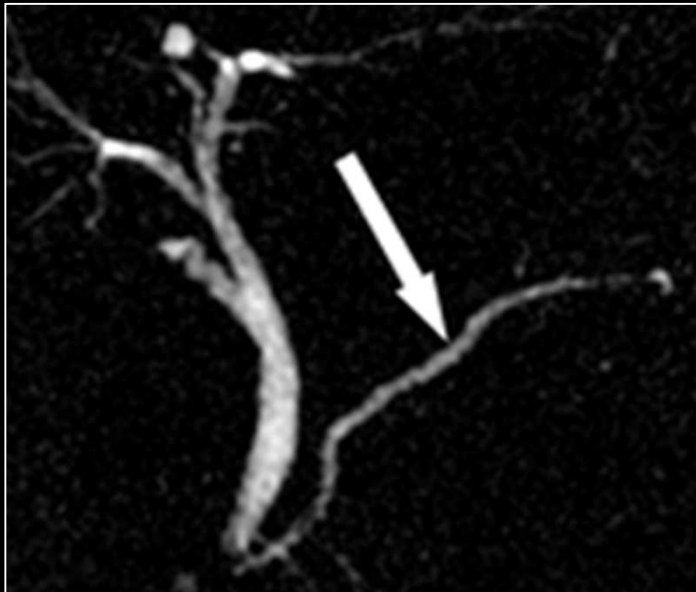
Ecografia addome



Lieve/moderata

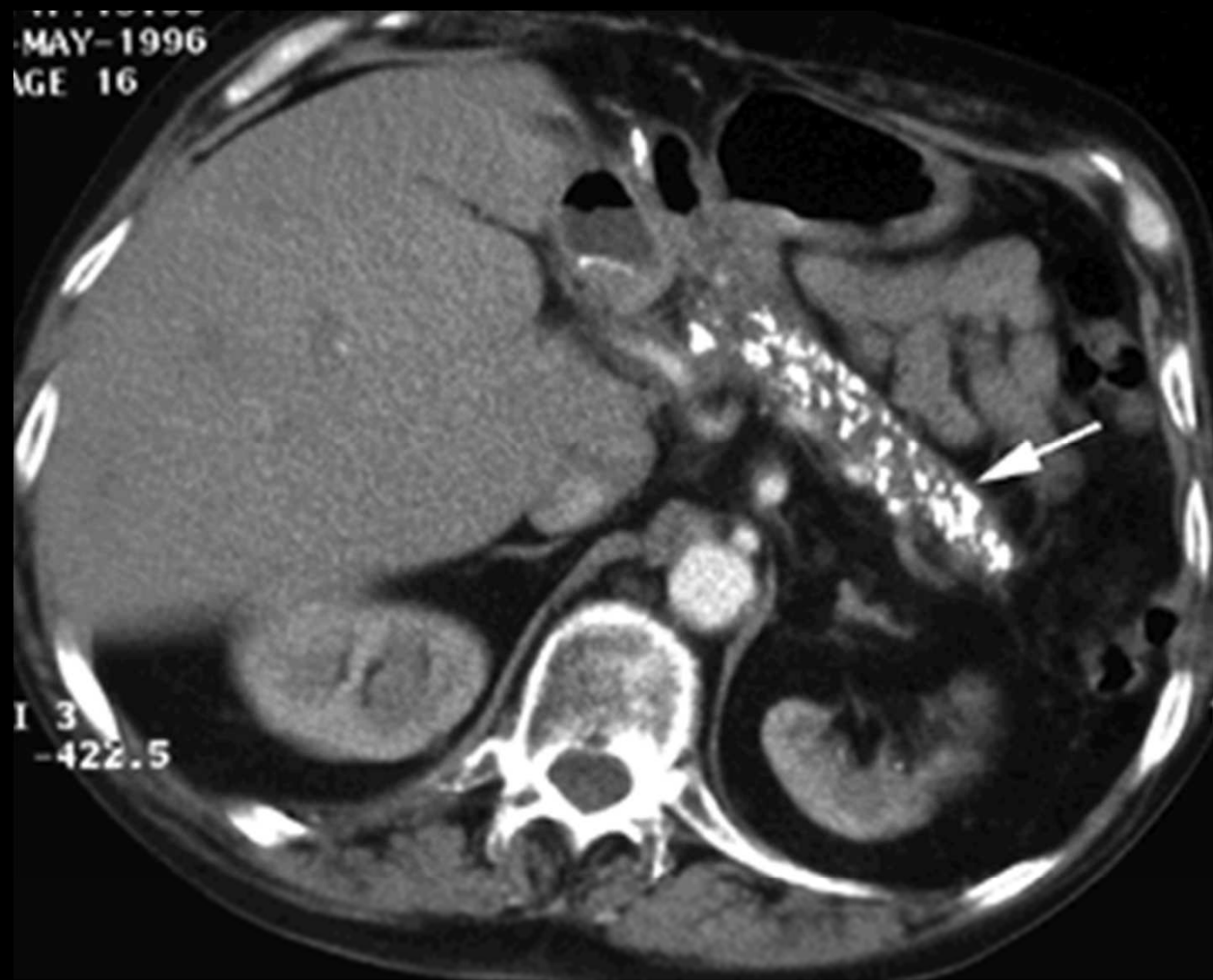
CWRM senza e con secretina

Severa



Stimolo secretina

MAY-1996
PAGE 16



Chronic pancreatitis CT scan of a patient with chronic pancreatitis demonstrates coarse calcifications (arrow) distributed throughout the body and tail of the pancreas.

I 3



120
280
0.75

Acute pancreatitis superimposed upon chronic pancreatitis CT scan through the upper abdomen in a patient with chronic pancreatitis demonstrates a large complex inflammatory mass in the head of the pancreas (arrow) with calcifications (indicative of chronic disease) and low attenuation areas of necrosis.

ERCP

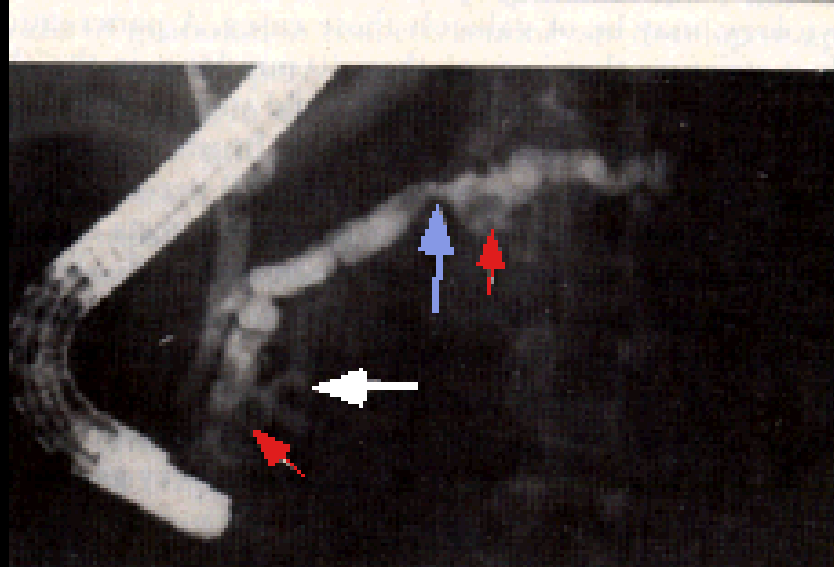
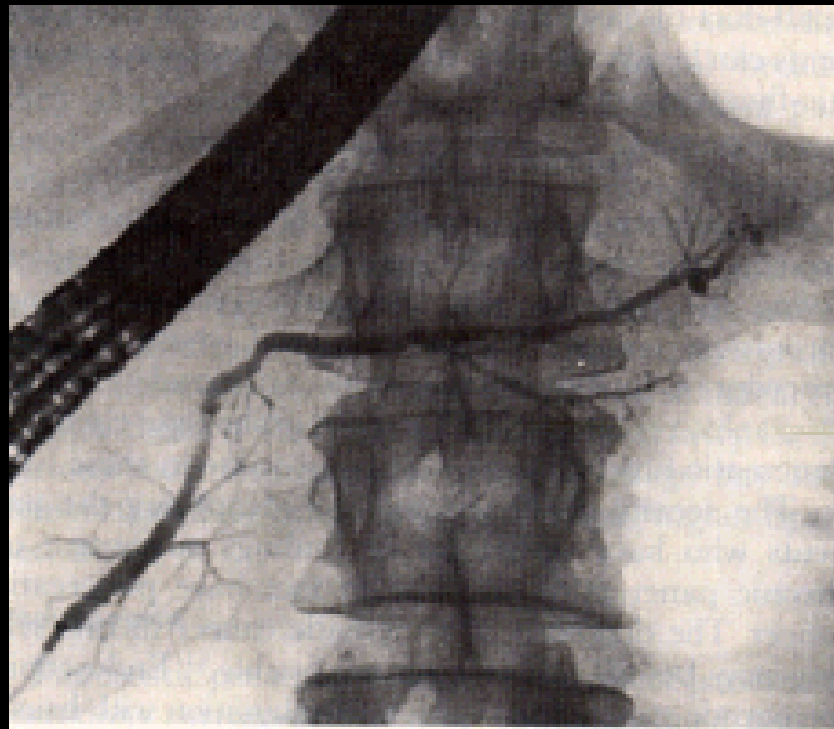
- Di scelta quando non sono presenti calcificazioni
- Se normale non si esclude la diagnosi di pancreatite cronica

ERCP

Può fornire informazioni utili sullo stato del sistema duttale pancreatico

Le anomalie comprendono:

- 1) restringimento del lume;
- 2) irregolarità nel sistema duttale con stenosi, dilatazioni, formazione di strutture sacciformi ed ectasie;
- 3) ostruzione del dotto da parte di depositi di calcio

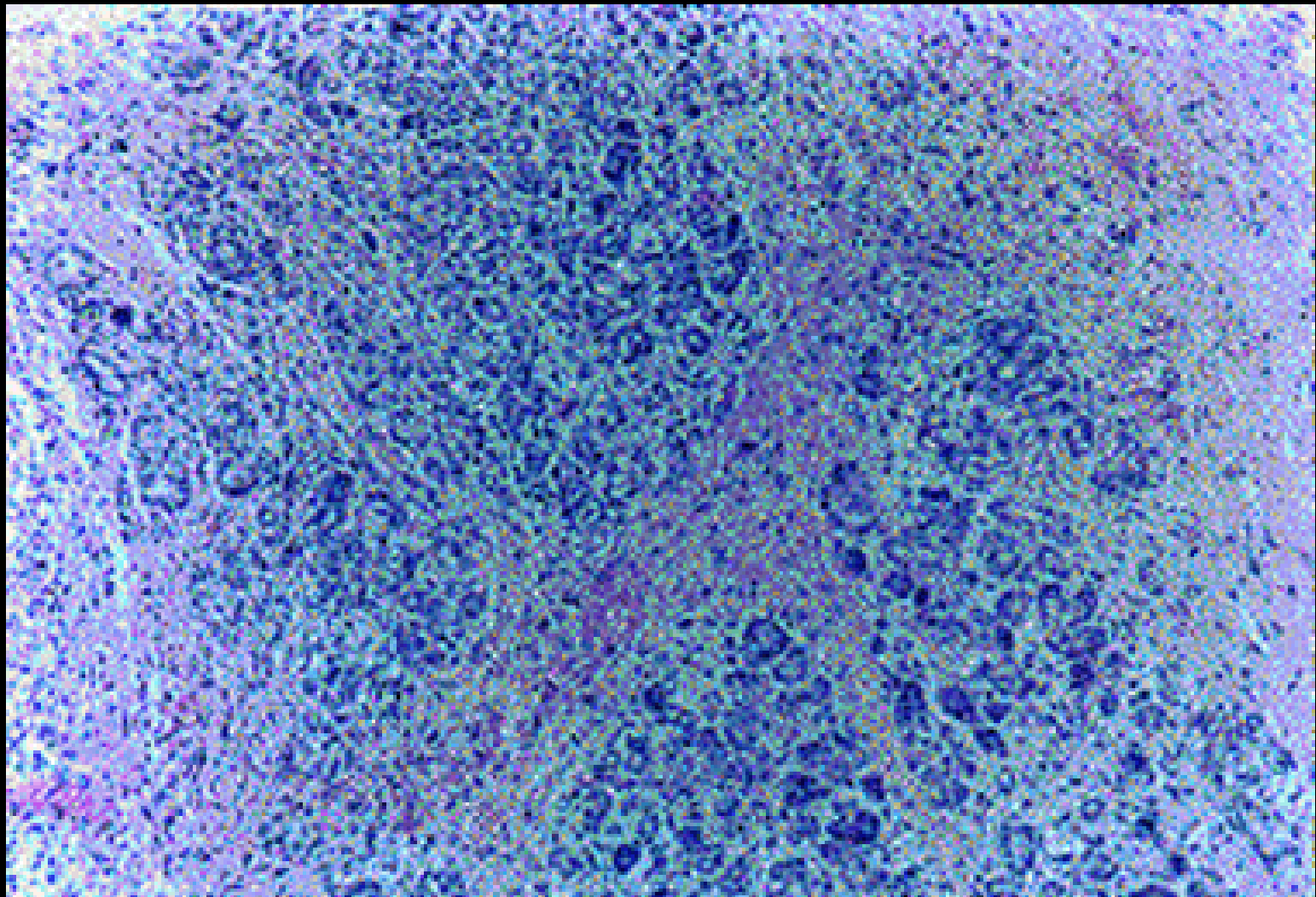


ERCP in chronic pancreatitis

Top panel: Normal subtraction endoscopic retrograde pancreatogram shows the filling of normal side branches and a smooth, nondilated main ductal system. Bottom panel: Endoscopic retrograde pancreatogram in a patient with chronic pancreatitis, revealing a dilated, tortuous main duct that contains stones or protein plugs (lucencies in duct marked by short red arrows). A stricture is visible in the midportion of the duct (blue arrow) and there is dilation of the uncinatus-process branch (white arrow). (With permission from Steer, ML, Waxman, I, Freedman, SD, *N Engl J Med* 1995; 332:1482.)

Ecoendoscopia (EUS)

- L'aspetto endosonografico maggiormente predittivo è la presenza di un calcolo
- Altre caratteristiche patologiche comprendono:
 - Dotti collaterali visibili
 - Cisti
 - Dotto pancreatico principale irregolare
 - Margini iperecogeni del dotto pancreatico principale
 - Foci e filoni iperecogeni



Chronic pancreatitis Light micrograph from a patient with chronic pancreatitis. There are bands of fibrosis (stained in red) and scattered mononuclear cells. Image courtesy of Steven D Freedman, MD, PhD.

Complicazioni

- Formazione di pseudocisti
- Pseudo-aneurisma
- Stenosi della VBP o del duodeno
- Ascite pancreatica o versamento pleurico
- Trombosi della vena splenica
- **Cancro del pancreas**
- Attacchi di pancreatite acuta (in particolar modo in alcolisti che continuano a bere)

Diagnosi Differenziale

- **Cancro del pancreas**
 - Età avanzata
 - Anamnesi negativa per abuso di alcol
 - Perdita di peso
 - Sintomi protratti
 - Stenosi del dotto pancreatico maggiore di 10mm di lunghezza all'ERCP
 - Markers positivi quali: CA 19-9 e CEA
- **Ulcera peptica (peptic ulcer disease)**
- **Cacoli biliari**
- **IBS**
- **Pancreatite acuta**

Terapia

Gestione del paziente

- Approccio graduale:
 - Raccomandazioni generali
 - Integrazione di enzimi pancreatici
 - Analgesici
 - Opzioni invasive

Raccomandazioni generali

- **Stabilire una diagnosi sicura**
- **Cessare l'assunzione di alcool**
- **Piccoli pasti**

Integrazione di enzimi pancreatici

- La risposta potrebbe essere migliore nelle donne giovani con minime alterazioni dei dotti di più piccole dimensioni
- **MECCANISMO:**
 - Inibizione del feedback nel duodeno che regola il rilascio di colecistochinina (CCK), l'ormone che stimola la secrezione di enzimi digestivi da parte del pancreas esocrino
- Compresse di **CREON** che contengono:
 - 10,000 unità di lipasi (8000 U di amilasi; 600 U di proteasi)
 - 25.000 unità di lipasi (18.000 U di amilasi; 1000 U di proteasi)
 - 40.000 unità di lipasi (25.000 U di amilasi, 1600 U di proteasi)

Maldigestione

- Enzimi pancreatici:
 - Sarebbe sufficiente che il 10% del contenuto totale di lipasi fosse rilasciato in duodeno a tempo determinato
 - Scarsa efficacia (perchè ?)
 - Lipasi è inattivata dall'acido gastrico
 - Svuotamento gastrico
 - Variabilità degli estratti di enzimi pancreatici (?)

- I pazienti dovrebbero essere anche trattati con antiacidi (antagonisti del recettore H₂ o PPI) per ridurre l'inattivazione degli enzimi da parte dei succhi gastrici.

Analgesici

- Se la terapia sostitutiva con enzimi pancreatici non riesce a produrre un adeguato controllo del dolore
- Un breve ciclo terapeutico con narcotici associati ad una bassa dose di amitriptilina e un antinfiammatorio non steroideo (FANS)
- Simultanea Ospedalizzazione a breve termine, col paziente mantenuto a digiuno (*nihil per os*) per ridurre la stimolazione pancreatica potrebbe essere utile nell'interrompere il ciclo vizioso del dolore
- Analgesia long-term necessaria nei pazienti con dolore cronico. Indicati oppiacei long-acting come MS Contin o cerotti di fentanyl

Altre terapie

- **Octreotide:** NON indicato !!!
- **Antiossidanti:** Vitamin C, E, methionina e selenio

Approcci selettivi

- Blocco del plesso celiaco
- Stenting endoscopico del dotto pancreatico o sfinnterotomia
- Shock wave lithotripsy extracorporea
- Chirurgia