

Inquadramento clinico della pancreatite cronica

■ Per molti anni la pancreatite cronica è stata considerata una malattia la cui eziologia veniva ricondotta nella maggior parte dei pazienti ad abuso alcolico e la cui sintomatologia clinica si caratterizzava per dolore nei primi anni di malattia e per insufficienza esocrina ed endocrina nelle fasi più tardive. L'introduzione di moderne metodiche d'imaging, una maggiore attenzione ai reperti patologici e tecniche di biologia molecolare hanno permesso, negli ultimi venti anni, di definire forme peculiari di malattia, quali la pancreatite paraduodenale, autoimmune ed associata a mutazioni geniche. Gli aspetti clinici e morfologici, l'evoluzione e l'approccio terapeutico di queste forme di malattia differiscono tra di loro.

■ Chronic pancreatitis has been considered for many years a disease caused by alcohol and clinically characterized by pain in the early phase and by exocrine and endocrine insufficiency in an advanced stage. The development of imaging techniques, a careful evaluation of pathological findings and molecular biology allowed to define particular types of the disease, like paraduodenal pancreatitis, autoimmune pancreatitis and pancreatitis associated with gene mutations. Clinical profiles, imaging findings, clinical outcome and therapeutic approach of these types of chronic are different.

■ **Parole chiave:** pancreatite cronica, clinica, pancreatite autoimmune, mutazioni geniche, pancreatite paraduodenale, insufficienza esocrina pancreatica, diabete

■ **Key words:** *chronic pancreatitis, clinics, autoimmune pancreatitis, gene mutations, paraduodenal pancreatitis*

Luca Frulloni
Antonio Amodio
Anna Maria Katsotourchi
Armando Gabbrielli
Luigi Benini
Italo Vantini

Dip. di Medicina Interna
Gastroenterologia
Ospedale G.B. Rossi
Università di Verona

Introduzione

La pancreatite cronica è un processo infiammatorio persistente del pancreas caratterizzato da una progressiva sostituzione fibrotica del tessuto ghiandolare pancreatico con comparsa nel tempo di insufficienza esocrina ed endocrina.

Per molto tempo si è ritenuto che la pancreatite cronica fosse "una" malattia, causata dall'alcol almeno nei paesi occidentali, la cui terapia fosse "sintomatica", cioè indirizzata alla cura della sintomatologia dolorosa quasi sempre presente, ed alla correzione della insufficienza esocrina ed endocrina pancreatica. Con l'avvento delle moderne metodiche d'imaging (TC, MR, ERCP, EUS), della biologia molecolare e di una più attenta valutazione patologica su pezzi operatori, si sono descritte forme peculiari di malattia, quali ad esempio la pancreatite paraduodenale (1,2), associata a mutazioni geniche (3-6), autoimmune (7-9), distinte tra loro non solo sul piano morfologico, ma anche e soprattutto sul piano clinico. Inoltre, la migliore conoscenza di queste forme di malattia, ha permesso di evidenziare un approccio terapeutico differente, medico, endoscopico e chirurgico, con il fine, almeno in alcune forme, di curare la malattia e non soltanto i sintomi. La conoscenza di queste differenti forme ha permesso anche di comprendere che la malattia non nasce cronica, ma esordisce nella maggioranza dei casi come forma acuta, che ricorre per

presentare poi alterazioni morfologiche parenchimali e duttali caratteristiche di cronicizzazione, quali la presenza di calcificazioni, la dilatazione e/o stenosi del dotto pancreatico principale e dei dotti di II ordine pancreatici, l'atrofia ghiandolare. Il fattore oggi ritenuto fondamentale per l'insorgenza e la progressione della malattia sembra essere rappresentato da un alterato scarico del flusso pancreatico in duodeno (meccanismo ostruttivo), attraverso differenti meccanismi patogenetici che comprendono una disfunzione dello sfintere di Oddi, alterazioni neoplastiche della papilla e del sistema duttale pancreatico, esiti cicatriziali di necrosi pancreatica, mutazioni geniche, processi immunologici cronici. Il ruolo dell'alcol, analogamente a quello del fumo di sigaretta, verosimilmente non è di tipo eziologico ma patogenetico, dal momento che entrambi questi fattori sembrano in grado di favorire la fibrosi pancreatica (10,11) e la formazione di calcificazioni pancreatiche (12). Studi epidemiologici dimostrano che la presenza di abuso alcolico e tabagico comportano un'accentuazione della sintomatologia dolorosa ed una più rapida evoluzione della malattia verso la comparsa di insufficienza esocrina pancreatica.

La classificazione di Verona (**tabella 1**) rappresenta un tentativo di tenere distinte le varie forme di malattia e di dare indicazioni terapeutiche.

L'incidenza stimata della pancreatite cronica è di 5-10 casi/100.000/anno con rapporto maschi/femmine di circa 3/1, ma la differenza tra i sessi è estremamente variabile nelle differenti forme di pancreatite. L'età media dell'esordio clinico è nella quarta-quinta decade di vita, anche in questo caso con estrema variabilità, ma un esordio in età giovanile, soprattutto se nelle prime decadi di età, è fortemente suggestivo per una pancreatite associata a mutazioni geniche.

Il quadro clinico nel complesso è caratterizzato da dolore epigastrico irradiato a barra e posteriormente (*a cintura*), che può essere caratteristicamente episodico o continuo, presente generalmente nei primi anni di malattia. Frequentemente all'esordio sono presenti episodi ricorrenti di pancreatite acuta che comportano numerosi ricoveri ospedalieri. Solo più tardivamente compaiono i segni di insufficienza pancreatica esocrina (steatorrea) ed endocrina (diabete) che sono generalmente espressione di una malattia avanzata. In circa il 5-10% dei pazienti affetti da pancreatite cronica la malattia viene scoperta accidentalmente (*painless*), in seguito alla comparsa di diabete e/o steatorrea, od in seguito a segni/sintomi clinici del tutto aspecifici. Il quadro clinico-strumentale nelle differenti forme di malattia è tuttavia estremamente variabile.

tab. 1: classificazione delle pancreatiti di Verona, se c'è indicazione secondo le Linee Guida Italiane sulla Pancreatite Cronica
(*Frulloni L et al, Dig Liv Dis, 2010*)

Tipo di malattia	Approccio terapeutico
Associata a disfunzioni dello Sfintere di Oddi - Organiche (± litiasi biliare) - Funzionali	Endoscopico
Autoimmune - Focale - Diffusa	Medico (steroidi)
Paraduodenale - Variante cistica - Variante solida	Chirurgico
Associata a tumori a lenta crescita - Neoplasie endocrine - Neoplasie della papilla - Tumori mucinosi intraduttali	Chirurgico
Associata a mutazioni geniche - Gene della Fibrosi Cistica (CFTR) - Gene codificante per il tripsinogeno cationico (PRSS1) - Gene codificante per l'inibitore secretorio pancreatico (SPINK1)	Endoscopico/Chirurgico°
Associata ad anomalie anatomiche - Pancreas divisum completo/incompleto - Pancreas anulare	Endoscopico
Secondaria a necrosi pancreatica	Endoscopico/Chirurgico
Idiopatica	Endoscopico/Chirurgico°

La pancreatite paraduodenale

La pancreatite paraduodenale si caratterizza sul piano clinico per una storia di abuso alcolico e tabagico in pazienti di sesso maschile, ed una sintomatologia dolorosa molto importante, con uso frequente di analgesici anche maggiori (morfina) (2,13,14). Questa forma di malattia è stata definita inizialmente sul piano istologico su pezzi operatori di duodeno-cefalo-pancreasectomia con presenza di tessuto granulomatoso, proliferazione stromale, tessuto pancreatico ectopico all'interno della parete duodenale, ipertrofia delle ghiandole del Brunner. La sede di tali alterazioni patologiche è caratteristicamente localizzata tra duodeno, coledoco e pancreas (1). La presenza di cisti all'interno della parete duodenale infiammata permette di distinguere la pancreatite paraduodenale in una variante "cistica" (circa il 75% dei casi), definita in passato distrofia cistica della parete duodenale da Autori Francesi, ed in una variante "solida" (circa il 25% dei casi) definita in passato come "groove pancreatitis" (14) o "inflammatory mass in the head of the pancreas" da Autori tedeschi (15).

Metodiche diagnostiche per la diagnosi

L'Ecoendoscopia (EUS) è la metodica più sensibile e specifica per la diagnosi, con riscontro di ispessimento della parete duodenale (variante solida) ed eventuale presenza di cisti intraparietali (variante cistica). L'infiammazione pancreatica all'interno della parete duodenale può crescere verso il lume duodenale, il coledoco o il pancreas proprio, con comparsa di sintomi clinici

specifici quali, rispettivamente, vomito, ittero od episodi di pancreatite acuta. La Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica, rappresentano metodiche di imaging importanti per valutare la direzione della crescita del tessuto infiammatorio, con definizione di un eventuale restringimento del lume duodenale, della stenosi coledocica e della dilatazione secondaria a monte, della stenosi del dotto di Wirsung (16,17). Sulla base dell'imaging è possibile distinguere una forma "pura", con infiammazione solo della parete duodenale e normale pancreas "proprio" (corpo-coda del pancreas), senza dilatazione del dotto di Wirsung, ed una forma diffusa coinvolgente il pancreas proprio, con presenza di dilatazione del Wirsung, atrofia ghiandola e presenza di calcificazioni diffuse a tutto il pancreas (13). La pancreatite paraduodenale, soprattutto nella sua forma "pura" e variante "solida", pone problemi di diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma del pancreas, soprattutto se coinvolge il coledoco con ittero all'esordio (18).

La pancreatite autoimmune

La pancreatite autoimmune si caratterizza per la paucisintomaticità o asintomaticità sul piano clinico, una storia di malattie autoimmuni, colite ulcerosa nel 30% dei casi, la presenza di ittero all'esordio della malattia, il dimagrimento secondario ad insufficienza esocrina ed endocrina pancreatico, che in questa forma può comparire caratteristicamente all'esordio della malattia (9). Anche la pancreatite autoimmune è stata descritta inizialmente dai patologi valutando pezzi operatori di pazienti sottoposti a duodeno-cefalo-pancreasectomia nel sospetto di un tumore del pancreas (19). Recentemente, la malattia è stata distinta sul piano patologico in:

- **tipo 1** - chiamata anche *lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)*, che si caratterizza per infiltrato linfo-plasmacellulare periduttale, fibrosi storiforme, venulite obliterante, presenza di plasmacellule IgG4+
- **tipo 2** - chiamata anche *idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP)*, che si caratterizza sulla presenza di "granulocytic epithelial lesions" (GEL), cioè di granulociti che aggrediscono il dotto pancreatico con possibile obliterazione duttale più tardiva (20).

Il profilo clinico delle due differenti forme di pancreatite autoimmune sembra essere differente, con coinvolgimento multiorgano, positività per IgG4 sieriche e frequenti recidive cliniche nel tipo 1, ed associazione con colite ulcerosa ed assenza di recidive nel tipo 2. En-

trambe le forme rispondono tuttavia a terapia steroidea. La diagnosi di tipo di pancreatite autoimmune è tuttavia difficile con le biopsie pancreatiche e molto rara con la citologia (ago-aspirato).

Sul piano diagnostico è importante al contrario classificare la pancreatite autoimmune in una forma focale (50-60% dei casi), associata o meno alla presenza di una lesione ipodensa pancreatico sospetta per adenocarcinoma del pancreas, ed una diffusa (40-50% dei casi) che coinvolge tutto il pancreas e pone problemi di diagnosi differenziale con la pancreatite acuta (9,21). L'iter diagnostico nelle due forme è completamente differente (22). Il trattamento della pancreatite autoimmune è steroidea, con uso di immunosoppressori nelle forme recidivanti di malattia.

La pancreatite associata a mutazioni geniche

Questa forma si caratterizza sul piano clinico per l'esordio giovanile, con episodi ricorrenti di dolore pancreatico, l'assenza di abuso alcolico e tabagico, una familiarità per pancreatite, la comparsa precoce di calcificazioni pancreatiche, generalmente numerose e di grandi dimensioni. Nei pazienti affetti da pancreatite sono state descritte mutazioni del gene del tripsinogeno cationico (PRSS1) (3), del gene della Fibrosi Cistica (CFTR) (4,5) e del gene codificante l'inibitore pancreatico secretorio del tripsinogeno (SPINK1) (6). Le mutazioni del gene PRSS1 sono state descritte nella pancreatite cronica familiare e non nelle forme sporadiche di malattia e sono causali, comportano cioè la comparsa della malattia. Le mutazioni del gene CFTR vengono riscontrate generalmente in eterozigosi e non dovrebbero comportare la comparsa della malattia di per sé, dal momento che circa il 3-4% della popolazione generale è portatrice di queste mutazioni. Tuttavia, la frequenza delle mutazioni del gene CFTR è molto più alta (fino al 15%) nei pazienti con pancreatite, associandosi quindi significativamente alla malattia. Dal momento che la presenza di una singola mutazione del gene CFTR determina una riduzione del canale del cloro fino al 50% da sola non sufficiente a determinare la pancreatite, è ipotizzabile o che sia presente una seconda mutazione più rara che riduca ulteriormente la funzione determinando la pancreatite per un significativo aumento della viscosità del succo pancreatico oppure che si associno altri fattori predisponenti alla malattia, di tipo genico, anatomico (pancreas divisum) od ambientale. La mutazione del gene SPINK1 è una alterazione che comporta la perdita di solo un 20% della funzione del gene e viene conside-

rato quindi una mutazione non casuale ma facilitante la pancreatite. Analogamente alla presenza in eterozigosi di mutazioni del gene CFTR, è ipotizzabile che esistano in questi pazienti altri fattori che facilitino la comparsa dell'infiammazione pancreatica.

La storia naturale dei pazienti affetti da pancreatite associata a mutazioni geniche è peculiare, dal momento che la comparsa d'insufficienza esocrina ed endocrina pancreatica è ritardata e spesso assente anche in presenza di calcificazioni pancreatiche, segno normalmente di una malattia avanzata associata a steatorrea e diabete (23). In questi pazienti inoltre il rischio di adenocarcinoma è circa 60 volte superiore a quello della popolazione generale dopo i 50 anni di età, con rischio di sviluppare un tumore pancreatico durante la vita del 40% (24).

Sul piano strumentale, la pancreatite cronica associata a mutazioni geniche si caratterizza per uno spessore ghiandolare conservato anche in presenza di calcificazioni, che ben correla con la conservata funzione esocrina ed endocrina pancreatica in fase avanzata, e con un peculiare aspetto delle calcificazioni pancreatiche, che presentano caratteristicamente un aspetto a "bull's eye", cioè con un nucleo centrale non calcifico evidente nel 70% dei casi alla TC Addome in bianco con finestra per ossa (25).

La diagnosi di pancreatite associata a mutazioni genica è importante per una definizione eziologica, per definire un piano di screening dell'adenocarcinoma del pancreas, e, nel caso delle mutazioni del gene CFTR, per avvisare i pazienti ed i loro parenti della possibilità di un rischio di avere un figlio con fibrosi cistica, se in età fertile.

La pancreatite associata a disfunzioni dello sfintere di Oddi ed altre forme

Un'altra forma di malattia che è generalmente di tipo organico ed associato con una storia di litiasi biliare sintomatica. Clinicamente questi pazienti hanno frequenti episodi di pancreatite acuta, generalmente di tipo lieve-edematoso. È una forma di pancreatite di difficile diagnosi, dal momento che la metodica di scelta dovrebbe essere una manometria dello sfintere di Oddi che tuttavia è stata abbandonata per l'elevata frequenza di pancreatite alla quale era associata. L'approccio diagnostico prevalente dovrebbe essere, anche con una bassa evidenza, l'esecuzione di una RMCP con stimolo secretinico, al fine di dimostrare una stenosi papillare che comporta un approccio terapeutico endoscopico (sfinterotomia pancreatica).

La diagnosi di pancreatite associata ad anomalie anatomiche rappresenta una sfida per il clinico. La presenza

di pancreas divisum è, infatti, da sola non sufficiente per l'identificazione della causa della pancreatite, dal momento che la frequenza di tale anomalia anatomica nella popolazione generale è del 2-3% e non del 5-10% come generalmente riportato in Letteratura. Anche in questi pazienti uno studio con MRCP con stimolo secretinico permette di documentare un alterato scarico attraverso la papilla minor con, a volte, la presenza di una Santorinicele, cioè di una dilatazione sacciforme del dotto pancreatico principale a livello della papilla minor. Tali reperti, in assenza di altri fattori di rischio di malattia (mutazioni geniche, alcol, fumo) possono dare indicazione all'esecuzione di una sfinterotomia endoscopica pancreatica, anche se manca in letteratura una chiara evidenza.

La presenza di una neoplasia a lenta crescita può essere causa, per meccanismo ostruttivo, di una pancreatite. Sul piano clinico va posta estrema attenzione alla comparsa di pancreatite in pazienti anziani. Maggiore è l'età del paziente, più elevato è il rischio della presenza di una neoplasia pancreatica, che può a volte essere mascherata dalla comparsa di una necrosi pancreatica. Questi pazienti anziani necessitano quindi di uno stretto follow-up dopo l'episodio di pancreatite.

Infine la pancreatite cronica può essere causata da una stenosi duttale secondaria ad esiti cicatriziali di pancreatite acuta necrotizzante. Un attento follow-up va quindi suggerito in tutti i pazienti affetti da pancreatite acuta necrotizzante con una RMCP con secretina, che rappresenta forse la metodica d'imaging più precisa e meno invasiva dell'ERCP per identificare la presenza di queste stenosi del dotto pancreatico principale.

In una percentuale variabile di pazienti, fino al 30% dei casi nei centri meno esperti, non si riesce ad identificare la causa della pancreatite nei primi anni dall'esordio clinico. Nella nostra esperienza, tale percentuale si riduce nel tempo, dal momento che si riescono a documentare con più frequenza le cause della pancreatite nelle forme inizialmente idiopatiche, soprattutto la causa biliare o le alterazioni duttali (neoplasie a lenta crescita, esiti cicatriziali di necrosi pancreatica).

Conclusioni

La pancreatite cronica rappresenta a tutt'oggi una sfida clinica non solamente per la sua diagnosi, ma anche un corretto approccio terapeutico. La pancreatite dovrebbe essere vista come un processo evolutivo da una forma

acuta, a ricorrente ed infine cronica, che riconosce molteplici meccanismi eziologici che determinano differenti quadri clinici. Lo stadio cronico è probabilmente comune a tutte le differenti forme di pancreatite, e pertanto la loro identificazione in una fase avanzata di malattia è molto difficile. La corretta e più precoce identificazione della forma di pancreatite è pertanto di rilevanza clinica dal momento che permette un corretto approccio terapeutico e, almeno teoricamente ed in una parte dei pazienti, una guarigione della malattia.

Corrispondenza

Luca Frulloni
Cattedra di Gastroenterologia
Policlinico G.B. Rossi
P.le La Scuro, 10 - 37134 Verona
Tel. + 39 045 8124191
Fax + 39 045 8027495
e-mail: luca.frulloni@univr.it

Bibliografia

1. Adsay NV and G. Zamboni, Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol* 2004;21(4):247-54.
2. Casetti L et al. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World J Surg* 2009;33(12):2664-9.
3. Whitcomb DC et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14(2):141-5.
4. Cohn JA et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339(10):653-8.
5. Sharer N et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339(10):645-52.
6. Witt H et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25(2):213-6.
7. Yoshida K et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40(7):1561-8.
8. Chari ST. **Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria.** *J Gastroenterol* 2007;42(18):39-41.
9. Frulloni L. et al. **Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients.** *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2288-94.
10. Haber PS et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol* 1999;155(4):1087-95.
11. Apte MV and Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 2003;27(4):316-20.
12. Cavallini G et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9(1):42-6.
13. **Rebours V et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas.** *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):871-9.
14. Flejou JF et al. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognised entity. *Gut* 1993;34(3):343-7.
15. Becker V and Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991;10(3-4):173-82.
16. Itoh S et al. CT findings in groove pancreatitis: correlation with histopathological findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(6):911-5.
17. Procacci C et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall: radiologic findings. *Radiology* 1997;205(3):741-7.
18. Adsay NV et al. Pancreatic pseudotumors: non-neoplastic solid lesions of the pancreas that clinically mimic pancreas cancer. *Semin Diagn Pathol* 2004;21(4):260-7.
19. Zamboni G et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;445(6):552-63.
20. Kloppel G et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010;45(8):787-93.
21. Manfredi R et al. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology* 2008;247(2):435-43.
22. **Frulloni L et al. A practical approach to the diagnosis of autoimmune pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2011;17(16):2076-79.
23. **Frulloni L et al. Clinical and radiological outcome of patients suffering from chronic pancreatitis associated with gene mutations.** *Pancreas* 2008;37(4):371-6.
24. Lowenfels AB et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(6):442-6.
25. Graziani R et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP* 2005;6(1):73-88.