

# **LE MALATTIE PANCREATICHE E NON PANCREATICHE CAUSE DI INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA**

**Dr. Guido Sanna MD**  
**RESEARCH DEPARTMENT ADVISOR**  
**FIMMG - METIS**  
**ROMA**

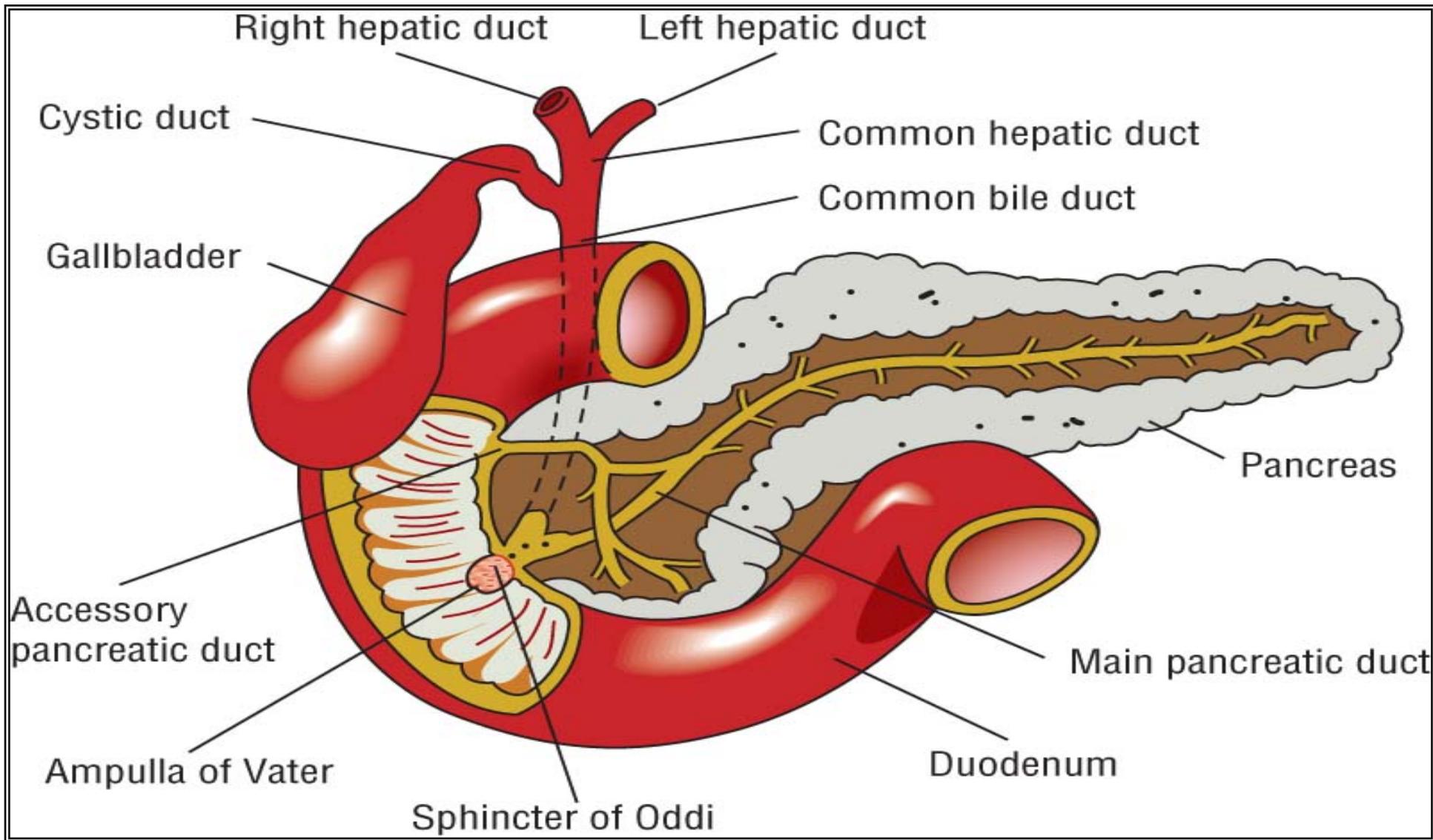


FIGURE 46-1. Anatomic structure of the pancreas and biliary tract.

# **INSUFFICIENZA PANCREATICA PRIMITIVA**

**Pancreatite acuta**

**Pancreatite cronica**

**Agenesia del pancreas**

**Ipoplasia pancreatica congenita**

**Sindrome di Shwachman-Diamond**

**Sindrome di Johanson-Blizzard**

**Lipomatosi o atrofia pancreatica dell'adulto**

**Deficit isolato di lipasi o co-lipasi**

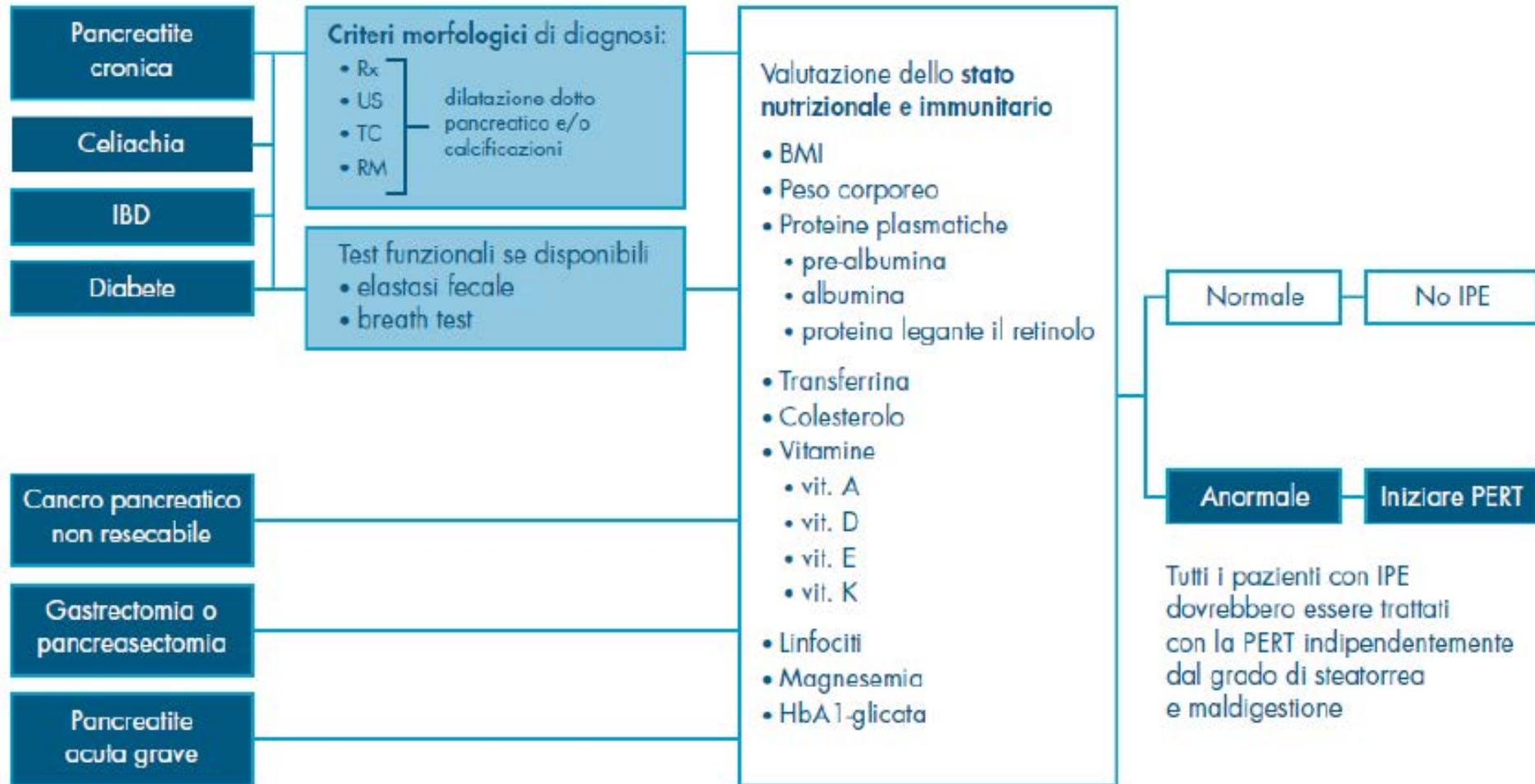
**Resezione pancreatica**

**Cancro del pancreas**

# INSUFFICIENZA PANCREATICA SECONDARIA

- ❖ Diabete mellito: assenza trofismo sulle cellule pancreatiche dell'insulina
- ❖ Malattie dell'intestino tenue (celiachia): deficit di colecistochinina
- ❖ Somatostatina o assunzione di analoghi della somatostatina:
  - ❖ blocco della secrezione pancreatica
  - ❖ Gastrinoma: inattivazione intraluminale degli enzimi
  - ❖ Chirurgia gastrica: deficit del mixing degli alimenti e deficit ormoni intestinali, alterazione dell'innervazione
- ❖ Tumori periampullari: ostacolo al deflusso delle secrezioni pancreatiche
- ❖ Uso cronico di farmaci

# IINSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA



## **FARMACI ASSOCIABILI A DANNO DEL PANCREAS**

Acetaminophen  
Asparaginase  
Atorvastatin  
Calcium  
Captopril  
Chlorothiazide  
Chlorthalidone  
Cimetidine  
Cisplatin  
Clozapine  
Colchicine  
Corticosteroids  
Cyclosporin  
Cyproheptadine  
Diazoxide  
Didanosine (ddI)  
Enalapril  
Estrogens  
Ethacrynic acid  
Fosinopril  
Furosemide  
Gold  
Hydrochlorothiazide  
Indomethacin

Isoniazid  
Lisinopril  
Lovastatin  
Mercaptopurine  
Mesalazine  
Methyldopa  
Metronidazole  
Opioids  
Pentamidine  
Phenformin  
Procainamide  
Propoxyphene  
Quinapril  
Rifampicin  
Salicylates  
Simvastatin  
Sulfasalazine  
Sulindac  
Tetracycline  
Valproic acid  
Vinblastine  
Vincristine  
Zalcitabine (ddC)

# PANCREATITE ACUTA

La pancreatite acuta è una patologia infiammatoria che ha come *primum movens* l'attivazione intrapancreatica di enzimi digestivi con danno acuto d'organo sino all'auto-digestione tissutale.

Il sintomo di esordio principale è il dolore, spesso molto intenso, localizzato nella parte superiore dell'addome e irradiato al dorso (come a cintura). Possono anche essere presenti nausea, vomito e febbre. Il decorso è altamente variabile e l'evoluzione clinica spesso imprevedibile: esiste un ampio spettro di gravità che va da forme cosiddette lievi a forme severe. La mortalità globale è ancora elevata, ma il dato statistico medio è scarsamente indicativo, essendo l'*outcome* strettamente correlato alla severità di malattia.

# CAUSE E FATTORI DI RISCHIO

- Calcolosi delle vie biliari/colecisti o altre patologie più rare dei dotti biliari e pancreatici (pancreatite acuta biliare),
  - Abuso alcolico (pancreatite acuta alcolica).
- Tali cause sono responsabili di più dell' 80% degli episodi di pancreatite acuta nel mondo occidentale.*

Fattori responsabili sono anche:

- Iperlipemia grave, iperparatitoidismo o ipercalcemia,
- Ostruzione meccanica del dotto pancreatico principale (anche da parte di neoplasie) o stenosi duodenale,
- Traumi del pancreas e cause iatrogene (pancreatiti post-operatorie, pancreatiti post-sfinterotomia endoscopica),
- Farmaci o sostanze stupefacenti o tossiche ,
- Cause sconosciute (pancreatiti acute idiopatiche)

# Pancreatite Acuta Quadri Clinici

• **La pancreatite acuta lieve** (85% circa dei casi) è caratterizzata prevalentemente da edema del pancreas senza danni permanenti né interessamento, anche transitorio, di altri organi. Tale forma è generalmente a risoluzione spontanea e non si accompagna ad alterazioni della funzionalità pancreatica a lungo termine. La mortalità è minore del 2% ed è spesso correlata a co-morbilità (presenza di altre patologie). Può essere ricorrente negli anni e progredire a poussees verso l'insufficienza pancreatica esocrina

• **La pancreatite acuta severa** (15% circa dei casi) si distingue invece per necrosi più o meno estesa di aree di tessuto pancreatico. E' di regola presente un interessamento sistemico che si può accompagnare a insufficienza d'organo "a distanza" (e.g. insufficienza respiratoria, insufficienza renale, insufficienza epatica) sino a quadri di insufficienza multiorgano. La mortalità è intorno al 15%, ma diventa superiore al 30-40% in caso di sovrainfezione della necrosi pancreatica con shock settico e insufficienza multiorgano. Le forme più gravi di pancreatite acuta, cosiddette fulminanti, possono provocare la morte del paziente entro 48 ore dall'esordio. La pancreatite acuta severa può esitare in alterazioni a lungo termine della funzionalità pancreatica (pancreatite cronica) o può causare la formazione di raccolte intra-addominali, pseudocisti e ascessi.

# DIAGNOSI E TERAPIA

La **diagnosi** si basa essenzialmente sulla sintomatologia, sui dati biochimico-laboratoristici (innalzamento di amilasi/lipasi sieriche e di indici infiammatori più o meno specifici) e strumentali (ecografia e – quando appropriato – Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica).

# DEFINIZIONE

LA PANCREATITE CRONICA E' UN PROCESSO INFIAMMATORIO CRONICO, CARATTERIZZATO DA LESIONI OSTRUTTIVE DEI DOTTI ESCRETORI E DA ATROFIA E FIBROSI DEL TESSUTO PANCREATICO.

CLINICAMENTE SI MANIFESTA CON ATTACCHI DOLOROSI ADDOMINALI, IN GENERE RICORRENTI, CON TENDENZA ALLA EVOLUZIONE PROGRESSIVA, ANCHE SE LA PROBABILE CAUSA VIENE ELIMINATA.

---

## **Etiology of chronic pancreatitis**

---

- alcohol
  - idiopathic (unknown origin)
  - hereditary
  - autoimmune or in combination with specific diseases (Crohn's, PBC)
  - tropical
  - cystic fibrosis
  - obstructive (pancreatic duct)
  - drugs
-

# EPIDEMIOLOGIA

Chronic pancreatitis has an annual incidence of about one person per 100 000 in the United Kingdom and a prevalence of 3/100 000. In temperate areas alcohol misuse accounts for most cases, and it mainly affects men aged 40-50 years.

P C Bornman, I J Beckingham **BMJ VOLUME 322 17 MARCH 2001**

## **La Pancreatite cronica in Italia**

**Incidenza: 10-15 /100.000 abitanti per anno; rapporto M/F di 3:1**

**Frulloni L. Libro Bianco della Gastroenterologia italiana**

# CRITERI CLINICI NELLA PC

- DOLORE
- EPISODI DI PANCREATITE ACUTA
- COMPLICAZIONI DELLA PANCREATITE CRONICA
- STEATORREA
- DIABETE MELLITO

**TABLE 46-7****Signs, Symptoms, and Diagnosis of Chronic Pancreatitis****Signs**

- Malnutrition (especially in chronic alcoholism)
- Abdominal mass (may indicate a pancreatic pseudocyst)
- Jaundice may be seen
- Splenomegaly (rare)

**Symptoms**

- Abdominal pain
  - Commonly in epigastric area
  - May radiate to the back
  - Described as deep and penetrating
  - May be relieved by bending/leaning forward or bringing knees to the chest
  - Often occurs with meals and at night
  - May be associated with nausea and vomiting
- Steatorrhea
  - Patients describe bulky or foul-smelling stools often with obvious oil droplets
  - Usually have an average of three to four stools per day
  - May be associated with deficiencies in fat-soluble vitamins
  - Watery diarrhea, excess gas, and abdominal cramps are uncommon
- Pancreatic diabetes mellitus
- Diarrhea (associated with steatorrhea)
- Weight loss
  - May be due to severe malabsorption or acute/chronic pain
  - Substantial loss may be due to associated or unrelated malignancy
- Dyspepsia

### **Laboratory studies**

- CBC to rule out infection (i.e., infected pseudocyst)
- Serum amylase and lipase
  - Low specificity for chronic pancreatitis
  - May be elevated in acute exacerbations
  - Usually are normal or only slightly elevated
- Total bilirubin, alkaline phosphatase, and hepatic transaminases may be elevated with ductal obstruction
- Fasting serum glucose
- Pancreatic function tests
  - Serum trypsinogen (<20 ng/mL is abnormal)
  - Fecal elastase (<200 mcg/g of stool is abnormal)
  - Fecal fat estimation (>7 g/day is abnormal; need to collect 72 hours of stool)
  - Secretin stimulation (evaluates duodenal bicarbonate secretion)
  - <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test
- Serum albumin (may be low with malnutrition)
- Serum calcium (may be low with malnutrition)

### **Imaging studies**

- Noninvasive
  - Abdominal ultrasound
  - Computed tomography (CT)
  - Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)
- Invasive
  - Endoscopic ultrasonography (EUS)
  - Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

CBC, complete blood count.

*Data from references 4, 5, 129.*

---

## Definition of complications

---

- bile duct obstruction/stenosis with cholestasis or jaundice
  - duodenal obstruction/stenosis with clinical signs
  - vascular obstruction/stenosis with clinical or morphological signs of portal/splenic vein hypertension
  - pancreatic pseudocysts with clinical signs (compression of adjacent organs, infection, bleeding, etc.)
  - pancreatic fistula (internal or external)
  - pancreatogenic ascites
  - other rare complications related to organs in vicinity (i.e., colonic stenosis, splenic pseudocyst, etc .)
-

# Facts and state-of-the-art knowledge in chronic pancreatitis

- 1) Different etiologies lead to chronic pancreatitis with the end result of pancreatic fibrosis.**
- 2) There are no serologic or blood markers available to diagnose/stage (grade) the disease.**
- 3) Pathognomonic lesions of the ductular system and parenchyma are detectable by imaging.**
- 4) Loss of exocrine and endocrine function develops during progression of the disease.**
- 5) The end stage is characterized by steatorrhea and insulin-dependent diabetes mellitus.**
- 6) Several characteristic complications of chronic pancreatitis are known such as common bile duct, duodenal, main pancreatic duct and vascular obstruction/stenosis.**
- 7) Chronic pancreatitis represents a risk factor for pancreatic cancer.**
- 8) Overall life expectancy is reduced.**

---

## Imaging criteria for chronic pancreatitis

---

**Ductal changes:** Irregularity of the main pancreatic duct or side branches ± intraductal filling defects, calculi, duct obstruction (stricture), duct dilatation (>3 mm)

**Parenchymal changes:** General or focal enlargement of the gland, cysts, calcifications, heterogenous reflectivity.

---



**Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram showing dilated common bile duct (thick arrow) and main pancreatic ducts (thin arrow) in patient with advanced chronic pancreatitis**



Computed tomogram showing dilated pancreatic duct with multiple calcified stones



**Large pseudocyst in patient with chronic pancreatitis. The cyst is thin walled and bulging into the stomach and is ideal for endoscopic drainage**

# Diabete mellito

- Nei pazienti con diabete mellito (DM) è presente un'alterazione macroscopica e microscopica della morfologia delle cellule acinose, oltre ad alterazioni duttali pancreatiche simili alla pancreatite cronica
  - Nei pazienti diabetici, è presente un'IPE in una percentuale considerevole di soggetti. Il danno dell'1% della parte endocrina pancreatica può influire sulla funzione del restante 90% della parte esocrina
- I test di funzione pancreatica dovrebbero essere parte del work-up diagnostico nei pazienti con sintomi che non rispondono a semplici misure terapeutiche
- Ai pazienti con elastasi-1 fecale  $<100 \mu\text{g/g}$  devono essere somministrati gli enzimi pancreatici in dosi giornaliere adeguate durante i pasti principali

## **Malattia celiaca**

Una compromissione della funzione pancreatica esocrina può essere correlata al grado di atrofia dei villi, e le concentrazioni di elastasi-1 fecale possono migliorare una volta che la mucosa ha recuperato la sua integrità dopo un'adeguata dieta aglutinata

L'insufficienza pancreatica esocrina non sembra dipendere dallo stato nutrizionale dei pazienti celiaci

---

## Team for management of complex cases

- General practitioner
  - Physician or surgeon with an interest in chronic pancreatitis
  - Dietician
  - Clinical psychologist
  - Chronic pain team
  - Diabetologist
-

