

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

PANCREATITE

Infiammazione del pancreas.

La pancreatite è classificata in acuta o cronica. La pancreatite acuta è un'infiammazione acuta che si risolve sia clinicamente che istologicamente. La pancreatite cronica è caratterizzata da delle alterazioni istologiche che persistono anche dopo che la causa è stata rimossa. Le alterazioni istologiche che si verificano nella pancreatite cronica sono irreversibili e tendono a essere progressive, causando una grave perdita della funzione pancreatiche esocrina ed endocrina e il deterioramento della struttura pancreatiche. Tuttavia, delle possibili discordanze tra le componenti cliniche e quelle istologiche possono complicare la classificazione; p. es., la pancreatite alcolica può inizialmente presentarsi in una forma acuta, anche se può già essere una forma cronica dal punto di vista istologico.

PANCREATITE ACUTA

Eziologia e fisiopatologia

Una patologia delle vie biliari e l'alcolismo sono responsabili di \approx 80% dei ricoveri ospedalieri per pancreatite acuta. Il restante 20% è causato dai farmaci (p. es., azatioprina, sulfasalazina, furosemide e acido valproico), dall'uso degli estrogeni associati a iperlipemia, da un'infezione (p. es., la parotite), dall'ipertrigliceridemia, dalla pancreatografia retrograda endoscopica, da anomalie strutturali del dotto pancreatico (p. es., stenosi, neoplasie, pancreas divisum), del coledoco e della regione ampollare (p. es., cisti coledocica, stenosi dello sfintere di Oddi), dagli interventi chirurgici (particolarmente a carico dello stomaco e della via biliare), dalle malattie vascolari (specialmente una grave ipotensione), dalle contusioni e dai traumi penetranti, dall'iperparatiroidismo e dall'ipercalcemia, dal trapianto renale, dalla pancreatite ereditaria, oppure da cause dubbie.

Nelle affezioni della via biliare, gli episodi di pancreatite sono causati dal temporaneo arresto di un calcolo nello sfintere di Oddi, prima del suo passaggio nel duodeno. Il preciso meccanismo patogenetico non è chiaro; dati recenti indicano che l'ostruzione del dotto pancreatico può causare una pancreatite in assenza di reflusso biliare e, quindi, solo per un aumento della pressione duttale.

L'assunzione di alcol in quantità > 100 g/die per diversi anni può causare la precipitazione della componente proteica degli enzimi pancreatici all'interno dei piccoli duttoli. Con il tempo, la deposizione di questi tappi proteici diviene più generalizzata e induce ulteriori anomalie istologiche. Dopo un periodo di 3-5 anni, si verifica il primo episodio di pancreatite, presumibilmente a causa dell'attivazione prematura degli enzimi pancreatici.

L'edema o la necrosi e l'emorragia sono le alterazioni macroscopiche principali. La necrosi tissutale è causata dall'attivazione dei diversi enzimi pancreatici, compresa la tripsina e la fosfolipasi A2. L'emorragia è causata dall'attivazione generalizzata degli enzimi pancreatici, inclusa l'elastasi pancreatiche, che dissolve le fibre elastiche dei vasi sanguigni. Nella pancreatite edematosa, l'infiammazione è, solitamente, limitata al pancreas e la mortalità è $< 5\%$. Nella pancreatite con gravi necrosi ed emorragia, la risposta

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

infiammatoria non è limitata al pancreas e la mortalità va da _ 10 al 50%.

L'essudato pancreatico contenente le tossine e gli enzimi pancreatici attivati, infiltra il retroperitoneo e, a volte, la cavità peritoneale, inducendo un'ustione chimica e aumentando la permeabilità dei vasi. Questo causa il passaggio di grandi quantità di liquido ricco di proteine dalla circolazione sistemica nel "terzo spazio", producendo ipovolemia e shock. Quando questi enzimi attivati e queste tossine entrano nella circolazione sistemica, causano un'aumentata permeabilità capillare in tutto il corpo e possono ridurre il tono vascolare periferico, aggravando, quindi, l'ipotensione. Gli enzimi circolanti attivati possono danneggiare direttamente i tessuti (p. es., si pensa che la fosfolipasi A2 determini delle lesioni delle membrane alveolari dei polmoni).

Sintomi e segni

Nella pancreatite, gli enzimi pancreatici attivano il complemento e la cascata infiammatoria, producendo quindi delle citochine. I pazienti si presentano, tipicamente, con febbre e un'elevata leucocitosi. Può essere allora difficile stabilire se l'infezione è la causa o la conseguenza della pancreatite.

La maggior parte dei pazienti lamenta un forte dolore addominale, che si irradia al dorso in circa il 50% dei pazienti; raramente, il dolore si localizza nei quadranti inferiori dell'addome. Di solito, questo si sviluppa improvvisamente nella pancreatite biliare e, nel corso di alcune settimane, nella pancreatite alcolica. Il dolore è molto intenso e richiede elevate dosi di narcotici per via parenterale. È costante e opprimente e persiste per molte ore o per diversi giorni senza attenuarsi. Normalmente il dolore non si riduce modificando la postura o eseguendo altre manovre, mentre è accentuato dalla tosse, dai movimenti vigorosi e dai respiri profondi. La maggior parte dei pazienti presenta nausea e vomito che, a volte, diventa alla fine un vomito non produttivo.

Il paziente appare gravemente sofferente ed è sudato. La frequenza del polso solitamente è compresa tra i 100 e i 140 battiti/min. Il respiro è rapido e superficiale. La PA può essere transitoriamente alta o bassa, con una significativa ipotensione posturale. All'inizio la temperatura può essere normale o persino inferiore alla norma, ma entro poche ore può aumentare a 37,7-38,3°C. Il sensorio può essere obnubilato fino a raggiungere uno stato di semicoma. Occasionalmente è presente un ittero sclerale. L'esame dei polmoni può rivelare una limitata escursione diaframmatica con l'evidenza di un'atelettasia.

In circa il 20% dei pazienti, è presente una distensione della parte superiore dell'addome, provocata da una distensione gastrica o da una grossa massa infiammatoria pancreatica che sposta lo stomaco anteriormente. La rottura del dotto pancreatico può causare ascite (ascite pancreatica). È sempre presente una dolorabilità addominale, spesso grave, nei quadranti superiori dell'addome e, meno pronunciata, nei quadranti inferiori. Vi può essere una contrattura muscolare lieve o moderata a carico della parte superiore dell'addome, ma raramente nella parte inferiore. È raro che l'intero addome mostri una grave irritazione peritoneale sotto forma di un addome a tavola. La peristalsi può essere torpida. Solitamente l'esplorazione rettale non mostra alcuna dolorabilità e il test delle feci per il sangue occulto è negativo.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

Complicanze

Solitamente, durante i primi gg di pancreatite acuta, la morte è causata dall'instabilità cardiovascolare (con uno shock refrattario e un'insufficienza renale), dall'insufficienza respiratoria (con ipossiemia e a volte con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto) o, occasionalmente, dall'insufficienza cardiaca (secondaria a un fattore deprimente il miocardio non identificato). Si pensa che gli enzimi circolanti e le tossine giochino un ruolo importante nelle morti precoci.

Dopo la prima settimana, la morte è, solitamente, causata da un'infezione pancreatica o da una pseudocisti.

L'**infezione pancreatica** del tessuto retroperitoneale devitalizzato è, solitamente, causata da microrganismi gram -. L'infezione deve essere sospettata se il paziente ha un aspetto settico generalizzato con temperatura e leucocitosi elevate o se dopo un iniziale periodo di stabilizzazione si verifica un peggioramento. La diagnosi viene fatta sulla base della positività delle emocolture e, in particolare, della presenza di bolle d'aria nel retroperitoneo a una TC dell'addome. L'aspirazione percutanea dell'essudato pancreatico, eseguita sotto guida TC, può svelare la presenza di microrganismi alla colorazione di Gram e/o all'esame colturale, che deve condurre a un immediato sbrigliamento chirurgico. La mortalità è, di solito, del 100% se non si procede a uno sbrigliamento chirurgico esteso del tessuto retroperitoneale infetto.

La **pseudocisti pancreatica** è una raccolta di liquido pancreatico ricco di enzimi e di residui tissutali che origina da aree necrotiche o da piccoli dotti ostruiti. Non è circondata da una capsula vera e propria. La morte è causata da un'infezione, un'emorragia o una rottura secondarie.

Diagnosi

La pancreatite acuta deve essere considerata nella diagnosi differenziale di ogni addome acuto. La sua diagnosi differenziale include la perforazione di un'ulcera gastrica o duodenale, l'infarto mesenterico, l'ostruzione intestinale con strozzamento, la gravidanza ectopica, l'aneurisma dissecante, la colica biliare, l'appendicite, la diverticolite, l'infarto della parete inferiore del miocardio e l'ematoma dei muscoli addominali o della milza.

Nessun esame di laboratorio può confermare la diagnosi di pancreatite acuta, ma può supportarne il sospetto clinico. La **concentrazione sierica dell'amilasi e della lipasi** aumenta il primo giorno della pancreatite acuta e ritorna alla norma entro 3-7 gg. Entrambi possono restare normali se nel corso di precedenti episodi di pancreatite è stato distrutto tanto tessuto acinoso da poter liberare ora una quantità di enzimi insufficiente a innalzarne i livelli sierici. L'amilasi può anche risultare normale se coesiste un'ipertrigliceridemia (in questo caso può essere presente un inibitore circolante che deve essere diluito prima di poter rilevare l'aumento dell'amilasi sierica). Sia l'amilasi che la lipasi possono essere aumentate in altri disordini, come nell'insufficienza renale e in situazioni addominali che richiedono un trattamento chirurgico urgente (p. es., l'ulcera perforata, l'occlusione vascolare mesenterica e l'ostruzione intestinale associata a ischemia). Altre cause di aumento dell'amilasi sierica sono la disfunzione delle ghiandole salivari, la macroamilasemia e i tumori che secernono amilasi.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

Il **rapporto amilasi/clearance della creatinina** non sembra avere una sufficiente sensibilità o specificità per confermare la diagnosi di pancreatite. È generalmente usato per diagnosticare una macroamilasemia quando non esiste una vera pancreatite. Nella macroamilasemia, le amilasi legate alle immunoglobuline sieriche determinano una falsa iperamilasemia. Il frazionamento dell'amilasi sierica totale in isoamilasi di tipo pancreatico (tipo-p) e di tipo salivare (tipo-s) è ora possibile nella maggior parte dei laboratori commerciali. L'isoamilasi di tipo p aumenta nel primo giorno di pancreatite e, insieme alla lipasi sierica, resta elevata più a lungo rispetto all'amilasi sierica totale. Comunque, un aumento della amilasi di tipo p si verifica anche nell'insufficienza renale e in altre gravi condizioni addominali in cui è alterata la clearance dell'amilasi.

La conta dei GB solitamente aumenta a 12000-20000/ml. Le perdite dei liquidi nel terzo spazio possono far aumentare l'ematocrito addirittura fino al 50-55%, indicando una grave infiammazione. Si può verificare un'iperglicemia. La concentrazione sierica del calcio diminuisce precocemente fin dal primo giorno a causa della formazione dei "saponi" di Ca, secondaria all'eccessiva generazione di acidi grassi liberi, specialmente dalla lipasi pancreatica. La concentrazione della bilirubina sierica aumenta nel 15-25% dei pazienti, perché il pancreas edematoso comprime il dotto biliare comune.

Le **rx standard dell'addome in posizione supina e in posizione eretta** possono evidenziare la presenza di calcoli all'interno dei dotti pancreatici (prova di una precedente infiammazione e quindi di una pancreatite cronica), di calcoli biliari calcifici oppure di un ileo localizzato nel quadrante superiore sx o nella parte centrale dell'addome ("un'ansa sentinella" dell'intestino tenue, una dilatazione del colon trasverso o un'ileo duodenale). La **rx del torace** può mostrare un'atelettasia o un versamento pleurico (solitamente dal lato sx o bilaterale, ma raramente limitato allo spazio pleurico dx). Deve essere eseguita un'**ecografia** che può evidenziare la presenza di calcoli biliari o di una dilatazione del coledoco che indica la sua ostruzione a valle. Può essere visualizzato l'edema del pancreas, ma spesso il gas soprastante rende difficile la valutazione del pancreas. La **TC** solitamente fornisce una migliore visualizzazione del pancreas (a meno che il paziente non sia molto magro). Questo esame è raccomandato se la pancreatite è grave o se insorge una complicanza (p. es., ipotensione o leucocitosi progressiva e aumento della temperatura). Anche se > 80% dei pazienti affetti da una pancreatite biliare elimina il calcolo spontaneamente, nelle prime 24 ore di ricovero, è indicata la CPRE con la sfinterotomia e la rimozione dei calcoli nei pazienti che non migliorano. I pazienti che migliorano spontaneamente, di solito sono sottoposti a una colecistectomia elettiva per via laparoscopica. L'esecuzione di una colangiografia in questi pazienti è ancora controversa. Tuttavia, la colangio-RMN può fornire delle immagini dell'albero biliare in modo semplice e non invasivo.

Prognosi

Gli **11 segni prognostici di Ranson** aiutano a stimare la prognosi di una pancreatite acuta. Cinque segni possono essere documentati al momento del ricovero: un'età maggiore di 55 anni, una glicemia > 200 mg/dl (> 11,1 mmol/l), una LDH > 350 UI/l, una AST > 250 UI e una leucocitosi > 16000/ml. I restanti segni vengono determinati entro

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

48 h dal ricovero: una riduzione dell'Htc > 10%, un aumento dell'azotemia > 5 mg/dl, un Ca sierico < 8 mg/dl, una PaO₂ < 60 mm Hg, un deficit di basi > 4 mEq/l e un sequestro di liquidi valutato > 6 l. La mortalità aumenta progressivamente con il numero dei segni positivi: se sono positivi meno di 3 segni, la mortalità è < 5%; se sono positivi 3 o 4 segni, la mortalità è del 15-20%.

La pancreatite associata alla necrosi e all'emorragia ha una mortalità _ 10-50%. La diagnosi è indicata da una progressiva riduzione dell'Htc, dalla presenza di un'ascite emorragica, dalla riduzione del Ca sierico e dalla presenza dei segni **di Grey Turner** e **di Cullen** (che indicano lo stravasamento dell'essudato emorragico, rispettivamente, ai fianchi o nella regione ombelicale).

Se la TC mostra soltanto un lieve edema pancreatico, la prognosi è eccellente; un marcato edema pancreatico denota una prognosi più grave, specialmente quando è presente uno stravasamento di liquidi (p. es., nello spazio retroperitoneale o nel piccolo omento) o è evidente una necrosi pancreatica. La somministrazione EV di un mezzo di contrasto aiuta a riconoscere la necrosi pancreatica, in quanto la mancata integrità della microcircolazione riduce la perfusione parenchimale; quindi, la lesione non concentra il contrasto. Tuttavia, se il pancreas aumentato di volume è solo edematoso e ha una microcircolazione intatta, si osserva un'uniforme enhancement del parenchima.

La necrosi del pancreas è associata a un aumento della morbilità, della mortalità e della probabilità di un'infezione. I mezzi di contrasto EV devono essere usati con cautela se è presente un danno renale. Inoltre, dati sperimentali indicano che l'uso dei mezzi di contrasto EV durante le fasi iniziali della pancreatite acuta può causare la necrosi in aree scarsamente perfuse (cioè, ischemiche). La TC con mezzo di contrasto deve essere eseguita solo dopo che il paziente è stato adeguatamente idratato.

Terapia

Il trattamento della **pancreatite edematosa lieve** ha l'obiettivo di mantenere il paziente a digiuno fino a quando le manifestazioni dell'infiammazione acuta non si sono risolte (cioè, il dolore è cessato, l'amilasi sierica si è normalizzata, la fame è ritornata, così come lo stato di benessere) e di infondere una sufficiente quantità di liquidi EV per prevenire l'ipovolemia e l'ipotensione. È utile il posizionamento di un sondino nasogastrico e la rimozione dell'aria e del contenuto gastrico se persistono la nausea e il vomito o se è presente un ileo paralitico.

La necessità di trattare la **pancreatite acuta grave** in una UTI può essere di solito decisa durante il primo giorno di ricovero sulla base della presenza di uno qualunque dei seguenti segnali di pericolo: ipotensione, oliguria, ipossiemia o emoconcentrazione (cioè, Htc > 50%, che riflette le importanti perdite nel terzo spazio). Nell'UTI i segni vitali e la diuresi sono monitorati almeno q 1 h; il bilancio metabolico accurato deve essere calcolato q 8 h; l'emogasanalisi arteriosa deve essere eseguita al bisogno; le misurazioni attraverso il catetere venoso centrale o il catetere di Swan-Ganz devono essere eseguite q 6 h; il pH gastrico va determinato q 6 h e deve essere neutralizzata l'acidità; q 6-8 h vanno controllati l'Htc, la glicemia e gli elettroliti; e giornalmente devono essere eseguiti l'emocromo completo, la conta delle piastrine, lo studio della coagulazione, la proteinemia

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

totale con l'albuminemia, l'azotemia, la creatininemia e la titolazione sierica del Ca, del Mg, dell'amilasi e della lipasi.

Il paziente deve rimanere a digiuno per almeno 2, ma possibilmente per 3-4 sett. Il sondino nasogastrico, di solito, allevia il vomito e l'ileo paralitico. Gli H₂-antagonisti devono essere somministrati per via parenterale. Non è stato dimostrato alcun vantaggio dai tentativi di ridurre la secrezione pancreatica con i farmaci (p. es., anticolinergici, glucagone e somatostatina).

La reinfusione dei liquidi è essenziale; può essere necessaria la somministrazione di 6-8 l/die di liquidi contenenti un'appropriata quantità di elettroliti e di colloidi. L'emorragia retroperitoneale deve essere trattata con delle trasfusioni. L'adeguatezza della terapia infusione e la funzione cardiaca devono essere controllate mediante le misurazioni ottenute con una via venosa centrale e, se possibile, con un catetere di Swan-Ganz.

Se l'emogasanalisi arteriosa rivela la presenza di un'ipossiemia, va somministrato ossigeno umidificato in maschera o con i cateteri endonasali. Se l'ipossiemia non migliora, può essere necessaria una ventilazione assistita. Se l'ipossiemia persiste e la pressione arteriosa polmonare a catetere bloccato rimane normale, probabilmente si sta sviluppando una sindrome da distress respiratorio dell'adulto e può essere necessaria una ventilazione assistita con pressione positiva di fine espirazione.

Il dolore grave va trattato con la meperidina, 50-100 mg IM q 3-4 h, nei pazienti con una normale funzione renale (la morfina causa una contrazione dello sfintere di Oddi e dovrebbe essere evitata). Una glicemia di 200-250 mg/dl non deve essere trattata, ma valori superiori devono essere trattati con cautela, mediante la somministrazione di insulina EV o SC e sulla base di un attento monitoraggio. L'ipocalcemia, di solito, non viene trattata. Se c'è irritabilità neuromuscolare, può essere somministrato Ca gluconato (soluzione al 10%) a dosi di 10-20 ml EV in 1 l di liquido di infusione e in un periodo di 4-6 h. Se coesiste un'ipomagnesiemia, va somministrato Mg (almeno 8 mEq, la quantità contenuta in una fiala da 2 ml di magnesio solfato al 50%) q 8-12 h, diluito, come sopra, nel liquido di infusione. Se è presente un'insufficienza renale, i livelli sierici di Mg devono essere monitorati e la somministrazione EV di Mg va eseguita con cautela. Con il ripristino dei normali livelli di Mg, devono tornare alla normalità anche i livelli sierici del Ca.

L'insufficienza cardiaca deve essere trattata con un'appropriata correzione della volemia. L'insufficienza renale deve essere trattata aumentando la somministrazione di liquidi, se si tratta di un'iperazotemia prerenale. Può essere necessaria anche la dialisi (di solito peritoneale).

L'uso degli antibiotici è controverso. Tuttavia, ci sono ora delle prove che la profilassi antibiotica con imipenem possa prevenire l'infezione di una necrosi pancreatica sterile, anche se la mortalità non ne risulta influenzata. Gli antibiotici devono essere usati per trattare le infezioni specifiche (p. es., una sepsi biliare, un'infezione polmonare o un'infezione urinaria). Se si sospetta un'infezione pancreatica, si deve eseguire un agoaspirato sotto guida TC. Se la colorazione di Gram o la coltura risultano positive per i batteri, deve essere iniziata una terapia antibiotica ed eseguito un drenaggio chirurgico. Il valore del lavaggio peritoneale nell'eliminare gli enzimi pancreatici attivati e le tossine resta controverso; nonostante siano stati riportati dei miglioramenti almeno temporanei, il

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

suo valore nel migliorare la sopravvivenza non è confermato.

Il fabbisogno nutrizionale del paziente deve essere adeguatamente soddisfatto. Un paziente gravemente malato non deve essere alimentato prima di 2-3 sett. (spesso 4-6 sett.). Quindi, la NPT deve essere iniziata fin dai primi giorni.

L'intervento chirurgico precoce è giustificato nel caso di gravi traumi chiusi o penetranti. Altre indicazioni includono la sepsi biliare incontrollata e l'incapacità di distinguere la pancreatite acuta da un'urgenza chirurgica. Il valore della chirurgia durante i primissimi giorni della malattia, per combattere un progressivo decorso infausto, è ancora poco chiaro, anche se è riportato un marcato miglioramento dopo lo sbrigliamento pancreatico.

Una volta si pensava che una pseudocisti pancreatica che persisteva per oltre 4-6 sett., che aveva un diametro > 5 cm e che causava sintomi addominali (specialmente dolore), richiedesse una decompressione chirurgica. Tuttavia, le pseudocisti ≤ 12 cm sono state trattate con la semplice osservazione. Una pseudocisti che si sta rapidamente espandendo, che è infetta o che è associata a un sanguinamento o a una rottura incipiente richiede comunque il drenaggio. La sua esecuzione per via percutanea, chirurgica o endoscopica, dipende dalla localizzazione della pseudocisti e dall'esperienza del centro.

PANCREATITE CRONICA

Eziologia e fisiopatologia

Negli USA, la pancreatite cronica è dovuta più frequentemente all'alcolismo e a cause idiopatiche. Come per la pancreatite acuta, in alcuni casi è stata implicata la microlitiasi. Cause meno frequenti sono la pancreatite ereditaria, l'iperparatiroidismo e l'ostruzione del dotto pancreatico principale provocata da una stenosi, da un calcolo o da un carcinoma. Raramente, un grave episodio di pancreatite acuta causa una stenosi del dotto pancreatico tale da danneggiare il drenaggio pancreatico e provocare una pancreatite cronica. In India, Indonesia e Nigeria, la pancreatite calcifica idiopatica si verifica nei bambini e nei giovani adulti.

Sintomi e segni

I sintomi e i segni possono essere identici a quelli di una pancreatite acuta. Sebbene a volte non sia presente, un importante dolore epigastrico può durare per varie ore o per diversi gg. Le possibili cause includono l'infiammazione acuta non riconosciuta dagli esami convenzionali, la distensione dei dotti pancreatici provocata da stenosi o da calcoli, una pseudocisti, un'infiammazione perineurale o un'ostruzione del duodeno o del coledoco causata da una fibrosi della testa del pancreas. Il dolore addominale può scomparire mano a mano che le cellule acinari che secernono gli enzimi digestivi pancreatici vengono distrutte. Quando la secrezione delle lipasi e delle proteasi sono ridotte a < 10% della norma, il paziente sviluppa una steatorrea, con feci grasse o addirittura contenenti gocce di olio e una creatorrea. La distruzione delle cellule insulari riduce la secrezione di insulina e provoca un'intolleranza al glucosio.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

Diagnosi

Gli esami di laboratorio, incluse l'amilasi e la lipasi, sono frequentemente normali, probabilmente a causa di una significativa riduzione della funzione pancreatico. I marker dell'infiammazione (p. es., la conta dei GB) sono generalmente poco aumentati.

Le alterazioni strutturali possono essere visualizzate con una rx diretta dell'addome (che mostra le calcificazioni pancreatiche dovute alla presenza di calcoli intraduttali), con un'ecografia o con una TC (che mostrano le alterazioni delle dimensioni e della consistenza del pancreas, la presenza di una pseudocisti o di dotti pancreatici dilatati) e con una CPRE (che mostra le alterazioni del dotto pancreatico principale e dei rami secondari).

Questi esami per immagini possono, comunque, essere normali nei primi anni della malattia.

I test della funzione pancreatico indagano le funzioni endocrina ed esocrina. Il diabete mellito è presente se la glicemia a 2 ore di distanza dal pasto è > 200 mg/dl ($> 11,1$ mmol/l) o se due misurazioni a digiuno della glicemia sono > 120 mg/dl ($> 6,66$ mmol/l).

Il test più sensibile della funzione pancreatico esocrina, il test alla secretina, non è disponibile nella maggior parte degli ospedali. Si effettua posizionando una sonda nel duodeno e raccogliendo le secrezioni pancreatiche stimulate dalla somministrazione EV di secretina, da sola o con la colecistochinina-pancreozimina o con la ceruleina. Le secrezioni duodenali vengono raccolte per misurarne il volume, la concentrazione di bicarbonati e quella di enzimi. Una raccolta di volume normale (> 2 ml/kg), ma con una ridotta concentrazione di HCO_3^- (< 80 mEq/l) indica una pancreatite cronica; un volume ridotto (< 2 ml/kg), una normale concentrazione di HCO_3^- (> 80 mEq/l) e una normale concentrazione di enzimi indicano un'ostruzione del dotto pancreatico, forse secondaria a una neoplasia, e richiedono l'esecuzione di una CPRE.

Un esame dei grassi fecali a 72 h non è sensibile per la determinazione di una disfunzione pancreatico esocrina, perché la steatorrea non si verifica fino a quando la produzione delle lipasi non è pari al 10% del valore normale. Altri test più sensibili includono la misurazione del tripsinogeno sierico, della chimotripsina fecale e dell'acido *p*-amminobenzoico urinario (test della bentiromide).

Terapia

La recidiva di una pancreatite cronica può richiedere un trattamento simile a quello di una pancreatite acuta. Il paziente deve abolire completamente l'assunzione di alcol. A volte, la somministrazione di liquidi EV e il digiuno si dimostrano efficaci. Le misure dietetiche di incerto beneficio, includono pasti piccoli poveri di grassi e proteine (per ridurre la secrezione degli enzimi pancreatici) e la somministrazione di antiacidi o di farmaci H_2 -antagonisti (per ridurre il rilascio di secretina stimolato dagli acidi, che aumenta il flusso del succo pancreatico). Troppo spesso queste misure non riducono il dolore e sono necessarie importanti quantità di narcotici con il rischio di una tossicodipendenza. Il trattamento medico del dolore pancreatico cronico, infatti, spesso, non è soddisfacente. Recentemente, c'è stato un interesse nell'uso di potenti enzimi pancreatici nel trattamento

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

del dolore cronico, dal momento che gli enzimi somministrati in elevate quantità inibiscono il rilascio da parte della mucosa duodenale della colecistochinina-pancreozimina e riducono quindi la secrezione pancreatica degli enzimi. Il dosaggio raccomandato degli enzimi pancreatici orali è di 30000 U di lipasi ad ogni pasto (p. es., 6 compresse di pancreolipasi). L'uso degli estratti pancreatici sembra aver maggior successo nel migliorare il dolore pancreatico cronico nei casi di pancreatite idiopatica lieve piuttosto che in quelli di pancreatite alcolica. Poiché il duodeno richiede elevate dosi di enzimi, le preparazioni a rilascio prolungato non sono efficaci per eliminare il dolore. Per mettere a riposo il pancreas è stato provato anche l'octreotide, un'analogo a lunga azione della somatostatina. Tuttavia, la riduzione del dolore sembra minima.

Una pseudocisti pancreatica, che può causare un dolore cronico, può essere drenata in una struttura vicina a cui aderisce fermamente (p. es., lo stomaco) o in un'ansa digiunale defunzionalizzata (attraverso una cistodigiunostomia secondo Roux-en-Y). Se il dolore è refrattario e il dotto pancreatico principale è dilatato (diametro > 8 mm), una pancreaticodigiunostomia laterale (procedura di Puestow) elimina il dolore in circa il 70-80% dei pazienti. Se il dotto non è dilatato, può essere presa in considerazione una resezione, p. es., la pancreasectomia distale (nel caso di una malattia molto estesa a livello della coda del pancreas) o l'operazione di Whipple (se la malattia è molto estesa a livello della testa del pancreas). Questi approcci chirurgici possono risolvere il dolore nel 60-80% dei pazienti e devono essere riservati ai pazienti che non presentano una dilatazione del dotto pancreatico, che hanno interrotto l'assunzione di alcol e riescono a controllare il diabete che può, peraltro, peggiorare con la resezione pancreatica.

In generale, le resezioni pancreatiche più estese (p. es., la pancreasectomia distale subtotale del 95%) sono state abbandonate. Come alternativa alla chirurgia, la denervazione percutanea del plesso celiaco con alcol o con una combinazione di lidocaina e corticosteroidi, può permettere una riduzione temporanea del dolore.

La steatorrea può essere migliorata, ma raramente eliminata, con l'assunzione di 4-6 compresse di potenti estratti pancreatici (ciascuna compressa contiene _ 5000 U di lipasi) ai pasti. Sebbene gli estratti pancreatici a rilascio non prolungato possano essere potenziati dagli H2-antagonisti per ridurre l'acidità intragastrica e quindi proteggere gli enzimi che vengono denaturati in un ambiente acido, le preparazioni a rilascio prolungato (da una a tre capsule con i pasti) sono di solito efficaci da sole. Una risposta clinica favorevole include un aumento di peso, la riduzione del numero di evacuazioni intestinali giornaliere, l'eliminazione delle gocce oleose nelle feci e un miglioramento dello stato generale. La risposta clinica può essere quantificata confrontando i risultati della misurazione dei grassi fecali prima e dopo la terapia enzimatica. Se la steatorrea è particolarmente grave e refrattaria a queste misure terapeutiche, possono essere somministrati dei trigliceridi a catena media come fonte di grassi (sono assorbiti senza gli enzimi pancreatici), riducendo così proporzionalmente i grassi assunti con l'alimentazione. A volte è necessaria una somministrazione aggiuntiva di vitamine liposolubili (A, D e K).

Gli ipoglicemizzanti orali raramente sono utili nel trattamento del diabete mellito causato dalla pancreatite cronica. L'insulina deve essere somministrata con cautela, poiché il coesistente deficit di secrezione di glucagone da parte delle cellule α fa sì che gli effetti

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

ipoglicemizzanti dell'insulina non siano controbilanciati e si possa verificare quindi un'ipoglicemia prolungata. Nella pancreatite cronica, raramente si verifica una chetoacidosi diabetica. Nella maggior parte dei pazienti, una glicemia di 200-250 mg è accettabile e non richiede alcun trattamento; è meglio mantenere il paziente in una condizione leggermente iperglicemica piuttosto che rischiare l'ipoglicemia dovuta a una troppo zelante somministrazione di insulina.

I pazienti affetti da una pancreatite cronica hanno un aumentato rischio di cancro del pancreas. Un peggioramento dei sintomi, specialmente con la comparsa di una stenosi del dotto pancreatico, richiede un pronto esame per accertare la presenza di una neoplasia maligna. Questo può includere lo striscio del tessuto stenotico per l'esame citologico o la misurazione dei marker sierici (p. es., il CA 19-9 e l'antigene carcinoembrionario).

TUMORI DEL PANCREAS

I tumori del pancreas comprendono tumori esocrini ed endocrini. Il solo tumore pancreatico esocrino benigno di una certa importanza è il cistoadenoma, che, in genere, colpisce il corpo e la coda del pancreas nelle donne anziane e di mezza età. La resezione chirurgica può essere necessaria per la diagnosi e la remissione dei sintomi dovuti alla presenza di una massa molto voluminosa. I tumori endocrini sono rari nell'anziano e originano dalle cellule neuroendocrine del pancreas, principalmente nelle isole del corpo e della coda del pancreas.

CANCRO DEL PANCREAS

Il cancro del pancreas è il secondo cancro GI più frequente negli USA, con circa 29 000 nuovi casi diagnosticati ogni anno, > 20 000 dei quali insorgono in pazienti > 65 anni. L'incidenza aumenta con l'età ed è 10 volte maggiore negli uomini > 75 anni che nella popolazione generale ed è il quinto come causa di morte per cancro.

Alcuni fattori carcinogenici e alcune malattie sono stati associati al cancro del pancreas, anche se il suo ruolo causale non è pienamente definito. Questi fattori includono il fumo cronico di sigarette, una dieta ricca di grassi animali, l'alcol, il diabete mellito e la pancreatite cronica (idiopatica ed ereditaria).

L'adenocarcinoma a cellule duttali rappresenta il 75-96% di tutti i cancri che originano nel pancreas. Gli altri tipi comprendono il carcinoma a cellule giganti, il carcinoma adenosquamoso, il cistadenocarcinoma e il linfoma. Il carcinoma a cellule giganti, chiamato anche carcinosarcoma, è una lesione altamente maligna con una precoce metastatizzazione a distanza. Il carcinoma adenosquamoso colpisce principalmente gli uomini, più frequentemente i pazienti con una storia di radioterapia. Il cistadenocarcinoma, una lesione a basso grado di malignità, ha la prognosi migliore, poiché solo il 20% dei casi presenta delle metastasi al momento dell'intervento chirurgico. Il linfoma pancreatico rappresenta il 2% di tutti i linfomi non Hodgkin e può originare dalle cellule B o dalle cellule T. L'80% delle lesioni pancreatiche si verifica nella testa del pancreas e il 20% nel corpo e nella coda.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

Sintomi e segni

Le caratteristiche cliniche del cancro del pancreas spesso dipendono dalla localizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni della testa del pancreas spesso si presentano con ittero, senza dolore, con feci acoliche, dovuti all'ostruzione del coledoco, o con nausea e vomito, dovuti all'ostruzione dello svuotamento gastrico. Il prurito si può associare all'ittero. L'esordio dei sintomi nei pazienti con lesioni del corpo e della coda del pancreas è più insidioso, con un modesto calo ponderale e un vago dolore addominale o alla schiena. I sintomi precedono la diagnosi di circa 3-6 mesi. Nel 70-80% dei pazienti con adenocarcinoma a cellule duttali, già al momento della diagnosi la malattia è in stadio avanzato con invasione locoregionale o diffusione metastatica.

Altri reperti comprendono depressione, fenomeni tromboembolici, sanguinamento GI da varici gastriche secondarie alla trombosi della vena splenica, poliartrite e diarrea causata dall'insufficienza pancreatica esocrina. L'esordio del diabete mellito o il peggioramento di un diabete preesistente giustificano gli esami per la ricerca di un cancro del pancreas.

Allo stadio iniziale della malattia non sono presenti segni obiettivi. In un secondo tempo, si possono notare una tumefazione epigastrica, una linfadenopatia sopraclavicolare, un'epatomegalia o una colecisti ingrandita e palpabile. L'ittero senza dolore e una colecisti palpabile (segno di Courvoisier), associati a feci acoliche, sono altamente indicativi di un cancro del pancreas.

Diagnosi

La diagnosi precoce, quando il tumore è ancora resecabile, è rara e si verifica solo nei pazienti con un cancro della testa del pancreas che presentano precocemente l'ittero. L'ecografia addominale può essere utile, ma la TC è in grado di visualizzare meglio la massa pancreatica e stabilire la sua relazione con i tessuti circostanti. Fino al 90% dei casi, la colangiopancreatografia retrograda endoscopica può individuare il tumore con i reperti caratteristici rappresentati dalle irregolarità e mozzature dei dotti. La diagnosi citoistologica può essere fatta mediante agoaspirato o striscio del dotto pancreatico. La scoperta di mutazioni K-ras per mezzo dell'amplificazione del DNA da aspirati pancreatici o dal succo pancreatico può aumentare l'uso diagnostico di tali tecniche. I marker tumorali serologici, compresi il CEA e il CA 19-9, possono essere elevati in alcuni casi, ma, di solito, non sono clinicamente utili.

La valutazione della resecabilità del tumore non solo giustifica la combinazione dei differenti esami radiologici preoperatori (TC, RMN ed ecografia endoscopica), ma anche, in alcuni centri, la laparoscopia, quando i risultati sono inconcludenti.

Prognosi e terapia

L'adenocarcinoma del pancreas, in stadio avanzato, ha una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di 4 mesi e una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 2%.

L'intervento chirurgico è la sola terapia potenzialmente curativa per il cancro del pancreas. I pazienti con lesioni localizzate, resecabili e non metastatiche della testa del pancreas possono essere candidati a una pancreatoduodenectomia (intervento di Whipple). Sebbene i dati

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

nell'anziano siano pochi, la mortalità e la sopravvivenza nei pazienti > 70 anni sembrano essere simili a quelle dei pazienti più giovani, tasso di mortalità perioperatoria del 5%, tasso di morbilità del 45% e probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 21%. Perciò, l'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti anziani con malattia localizzata e con malattie associate adeguatamente trattate. Comunque, solo dal 10 al 20% dei pazienti con carcinoma a cellule duttali soddisfa queste condizioni. Per gli altri (e, quindi, per la maggior parte) pazienti, le opzioni di trattamento sono meno chiare. Alcuni pazienti anziani possono migliorare senza alcun trattamento. Per altri pazienti, la sola procedura che può essere eseguita è un bypass palliativo (p. es., una colecistodigiunostomia per alleviare l'ostruzione distale del coledoco o una gastrodigiunostomia per l'ostruzione dello svuotamento gastrico). L'ittero ostruttivo può essere trattato con uno stent biliare, posizionato endoscopicamente o radiologicamente, mediante colangiografia transepatica.

La chemioterapia produce una risposta scarsa e non dà benefici a lungo termine nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico. Il 5-fluorouracile è il farmaco più largamente studiato, è relativamente ben tollerato dall'anziano e ha un indice di risposta di circa il 15%. La gemcitabina può migliorare la qualità della vita, diminuendo la necessità di antidolorifici e migliorando lo stato nutrizionale. Nondimeno, non vi sono differenze nella sopravvivenza quando si confrontano i pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia con quelli che hanno ricevuto solo le cure di supporto. La terapia radiante offre un beneficio minimo, a eccezione dell'effetto palliativo sulla malattia retroperitoneale.

Si deve fare attenzione al trattamento del dolore nei pazienti anziani. Generalmente, il dolore addominale è trattato con analgesici o con oppioidi orali. Tuttavia, può essere necessario un blocco del nervo celiaco, in caso di dolore grave e non remittente. Il prurito da ittero può essere alleviato con gli antistaminici o con la colestiramina, 4 g PO, da 1 a 4 volte/die. (La colestiramina è efficace solo per i pazienti con ostruzione biliare parziale ed è inefficace nei pazienti con ostruzione completa.) L'insufficienza pancreatica può essere trattata con gli enzimi pancreatici.

Poiché molti pazienti si presentano con un cancro pancreatico in stadio avanzato, è difficile attuare una terapia radicale. Perciò, si deve fare attenzione alla qualità della vita del paziente, specialmente allo stato nutrizionale e alla remissione del dolore, insieme ai problemi legati al decesso.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

CONSIGLI ALIMENTARI

Pancreatite Acuta

Gli obiettivi dell'alimentazione sono evitare che una iponutrizione peggiori l'evoluzione della malattia, e preservare l'integrità morfofunzionale dell'intestino, la cui atrofia potrebbe aumentare il rischio di complicanze infettive. In determinati casi, quando la pancreatite è più grave, si procede a nutrizione artificiale. Nel caso di pazienti con pancreatite acuta lieve o moderata, la ripresa dell'alimentazione per os di solito avviene precocemente.

L'alimentazione normale deve seguire inizialmente una dieta ricca in carboidrati e povera di grassi e proteine. Si preferirà nei primi giorni utilizzare alimenti di consistenza semiliquida o semisolida (passati di verdura, frullati, ecc.), per passare poi ad una dieta normale, dove verranno favoriti cibi come patate, riso, pasta, pane, pure di frutta non acida. La parte proteica verrà reintrodotta all'inizio con il pesce, per passare poi al consumo di carne di pollo, di altri carni bianche e infine di carni rosse. Le verdure possono essere mangiate a piacimento crude, cotte o grigliate in seguito all'introduzione della carne. La dieta, una volta reintegrati tutti gli alimenti, dovrà essere normocalorica, normoproteica, iperglicidica e ipolipidica. La ridotta introduzione di lipidi è fondamentale, in quanto sono questi a stimolare maggiormente l'attività del pancreas. Vanno comunque reintrodotti i lipidi come acidi grassi a polinsaturi, tipo olio di semi e olio di oliva.

Nei pazienti con pancreatite acuta grave si dovrà procedere a nutrizione enterale (nutrizione artificiale fatta mediante un sondino naso-gastrico o naso-digiunale), che sarà accompagnata dall'aggiunta di micronutrienti e oligoelementi (vitamina A, C, E, zinco e selenio). Successivamente verrà reintrodotta l'alimentazione normale seguendo il criterio descritto per una pancreatite di lieve o modesta entità.

Una volta dimesso il paziente dovrà:

- abolire totalmente l'alcol;
- limitare le bevande contenenti caffeina;
- sconsigliati gli alimenti molto grassi come maionese, panna, besciamella, burro, insaccati, pesce in scatola, uova e formaggi sia freschi che stagionati;
- fare pasti frequenti (cinque al giorno);
- non aggiungere grassi durante la cottura degli alimenti;
- frutta lontano dai pasti per non affaticare la digestione.

Pancreatite Cronica

Nella pancreatite cronica si consiglia una dieta povera di grassi perché possono essere difficilmente digeribili provocando diarrea. L'apporto proteico è importante poiché aiuta a normalizzare la secrezione pancreatica.

I carboidrati dovranno essere assunti in quantità più elevate del normale per mantenere il bilancio energetico, contrastando il malassorbimento e la conseguente malnutrizione.

L'introduzione dei lipidi deve essere inizialmente molto ridotta, le dosi verranno poi aumentate a seconda dell'effetto della terapia e in base alla tollerabilità del paziente fino a normalizzare l'alimentazione.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL PANCREAS

La dieta in pazienti con pancreatite cronica inizialmente dovrà essere iperglicidica, normoproteica, ipolipidica e ipercalorica. Queste caratteristiche servono per controllare il peso, recuperare l'eventuale perdita, evitare ipoglicemie, contrastare e ridurre la diarrea. Va consigliata anche l'integrazione di vitamine, in particolare vitamina B12 e acido folico. Ulteriori consigli sono: abolire l'alcol e il fumo, diminuire l'utilizzo di bevande eccitanti come caffè o tè, limitare l'assunzione di cibi molto grassi, bere molti liquidi, evitare le frittiture.

Neoplasia del Pancreas

Gli studi che hanno valutato la relazione tra dieta e neoplasia del pancreas fino ad ora non sono stati chiaramente esaustivi.

Fattori chiaramente predisponenti sono:

- il fumo di sigaretta;
- l'obesità e la scarsa attività fisica.

Incerto, ma confermato da alcuni studi, è il ruolo di:

- una dieta occidentale ricca di grassi saturi e/o carne rossa, in particolare affumicata o lavorata;
- i metodi di cottura degli alimenti, in particolare della carne. La grigliatura, l'arrostitura, il barbecue, le frittiture e i cibi affumicati sono i metodi più pericolosi;
- lo zucchero raffinato;
- l'uso eccessivo di alcol e caffè (particolarmente il decaffeinato che presenta il tricloroetilene, utilizzato per eliminare la caffeina).

I fattori protettivi invece sono:

- una dieta ricca di frutta e verdure fresche contenente flavonoidi, vitamina C, E e carotenoidi;
- il licopene, appartenente al gruppo dei carotenoidi, che agisce come antiossidante e attivatore del sistema immunitario. È contenuto soprattutto nel pomodoro;
- la vitamina E, in particolare l'alfa-tocoferolo, che ha azione protettiva dai radicali liberi, inibisce la formazione delle nitrosammine, attiva la risposta immunitaria e inibisce la proliferazione cellulare. Questa vitamina è presente negli oli di semi, nella frutta secca e nei vegetali;
- i flavonoidi (flavonoli, flavoni, isoflavonoidi, antocianine, ecc.) inibiscono la proliferazione cellulare, hanno attività antiossidante. Sono presenti nelle cipolle, nei cavoli, nei broccoli, negli spinaci, nei finocchi, nelle albicocche, nelle mele, nei mirtilli, ecc.;
- la vitamina C ha un'azione protettiva contro i radicali liberi;
- effetto antitumorale è dato anche dalla vitamina D presente nell'olio di fegato di merluzzo, nei prodotti caseari, fegato, pesce (come salmone e tonno) e tuorlo d'uovo;
- anche elementi quali nichel e selenio riducono il rischio di tumore. Alimenti ricchi di questi ioni sono lenticchie, fagioli, frutta secca, avena, uova, tonno, sardine e noci brasiliane;
- infine, una sana attività fisica ha sicuramente effetti benefici migliorando lo stato fisico e riducendo l'obesità.