

Pancreatite cronica

V. Rebours

Anche se l'alcolismo cronico resta predominante in Occidente e spiega più dell'80% delle pancreatiti croniche, esistono dei fattori di suscettibilità intricati. La pancreatite cronica è il frutto di interazioni multiple tra: consumo cronico di alcol, consumo di nicotina e fattori ereditari, ostruttivi, immunologici e metabolici. Quale che ne sia la causa predominante, la storia naturale e le complicanze restano simili e variano solamente il tempo e la frequenza di comparsa: insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina, dolori cronici e cancro del pancreas. Deve essere realizzato un bilancio morfologico che associa una TC, una pancreato-risonanza magnetica (RM) e un'ecoendoscopia. Conoscere la causa delle pancreatiti è fondamentale per assicurare il paziente, ma, soprattutto, per proporre una gestione terapeutica e un monitoraggio appropriati. Malgrado degli esami esaurienti, una parte delle pancreatiti resta idiopatica. In tutti i casi, è fondamentale aiutare il paziente a cessare ogni consumo di tabacco.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Pancreatite cronica; Alcolismo cronico; Fumo; Pancreatite ereditaria; Pancreatite autoimmune; Diabete; Insufficienza pancreatica esocrina; Cancro del pancreas

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Pancreatite cronica, definizione e diagnosi	1
■ Pancreatite cronica: fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici	2
Alcolismo cronico	2
Pancreatite autoimmune (PAI)	2
Pancreatiti genetiche	2
Cause ostruttive	2
Pancreatiti dismetaboliche	3
■ Sospettare una pancreatite cronica di causa rara	3
■ Nuovi attori della pancreatite cronica	3
Intossicazione tabagica cronica	3
Obesità	3
■ Complicanze della pancreatite cronica	3
Insufficienza pancreatica esocrina	3
Diabete	3
Dolori cronici	4
Adenocarcinoma del pancreas	4
■ Conclusioni	4

■ Introduzione

Durante gli ultimi decenni, le cause di pancreatite cronica (PC) erano divise in tre categorie: l'alcolismo cronico, le pancreatiti idiopatiche e «le altre cause rare e marginali». La fisiopatologia della PC è, oggi, compresa meglio e questa classificazione è obsoleta. Anche se l'alcolismo cronico resta predominante in

Occidente e spiega più dell'80% delle PC, le interazioni con le anomalie genetiche, i disturbi metabolici e il tabagismo cronico sono, attualmente, comprese sempre meglio e assumono una parte importante nella fisiopatologia della PC [1,2]. Ciò spiega il fatto che solo il 5% degli alcolisti cronici presenterà, durante la vita, una pancreatopatia. Esistono, dunque, dei fattori di suscettibilità intricati; la PC è il frutto di interazioni multiple tra consumo cronico di alcol, consumo di nicotina e fattori ereditari, ostruttivi, immunologici e metabolici. Quale che ne sia la causa predominante, la storia naturale e le complicanze restano simili e solo il tempo e la frequenza di comparsa variano: insufficienza pancreatica esocrina (IPE) ed endocrina, dolori cronici e cancro del pancreas.

■ Pancreatite cronica, definizione e diagnosi

La PC si caratterizza per una distruzione progressiva del parenchima pancreatico, progressivamente sostituito da una fibrosi più o meno mutilante. La diagnosi di PC si basa su uno dei tre elementi seguenti: la presenza di fibrosi all'interno del parenchima, delle calcificazioni pancreatiche o delle anomalie canalari (visibili su degli esami di diagnostica per immagini). La TC è l'esame di riferimento per evidenziare le calcificazioni, così come la wirsungo-risonanza magnetica (RM) per le lesioni canalari.

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) non ha più indicazioni a scopo diagnostico. Nelle forme di PC iniziali, i segni morfologici possono essere tenui e l'ecoendoscopia pancreatica può, allora, essere un esame di elezione [3]. La PC è la risultante o di un fenomeno infiammatorio cronico (in

particolare durante le pancreatiti genetiche) o della proliferazione di pancreatiti acute (PA). In questo caso, le fasi intermedie tra le crisi possono essere prive di fenomeni infiammatori.

■ Pancreatite cronica: fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici

Alcolismo cronico

In Occidente, l'alcolismo cronico è incriminato in circa l'80% dei casi. Tuttavia, gli studi epidemiologici mostrano che solo una minoranza di alcolisti cronici (5-10%) sviluppa una PC. L'alcol esercita un reale ruolo diretto tossico sul parenchima pancreatico, ma è necessario l'intervento di altri fattori di suscettibilità. In questo contesto, nel 2013, Whitcomb et al. hanno evidenziato delle varianti del gene *CLDN2*, più frequenti nel corso della pancreatite alcolica. Questo gene si trova sul cromosoma sessuale X e codifica per la proteina claudina-2, anormalmente situata nelle cellule acinari. Questo gene legato all'X spiegherebbe la maggiore prevalenza delle PC dovute a un alcolismo cronico negli uomini [4].

Un'origine alcolica può essere ipotizzata in caso di intossicazione prolungata (in media > 10 anni) e importante (in media > 50 g/die). Ottenere uno svezzamento è fondamentale e richiede l'interazione tra alcolologo, psicologo, psichiatra e gastroenterologo. Un follow-up molto regolare è la chiave della riuscita.

Occorre non concludere troppo rapidamente per un'origine alcolica, in particolare in caso di:

- quadri atipici: consumo superiore a 50 g/die da meno di dieci anni;
- PA su PC alcolica antica asintomatica da molti anni. Occorre ricercare una causa sovrapposta e, in particolare, la comparsa di un tumore;
- insorgenza tardiva di una prima PA durante un'intossicazione alcolica antica sempre asintomatica. Occorre ricercare un'origine tumorale;
- PC precoce durante un'intossicazione alcolica cronica recente. Occorre ricercare dei fattori favorenti associati: genetici, un tabagismo attivo importante, una variazione anatomica duttale e un tumore benigno (o meno) e cistico (o meno).

Pancreatite autoimmune (PAI)

Il concetto di PAI si è evoluto ed è basato dal 2011 su dei criteri anatomopatologici. Si distinguono le PAI di tipo 1 o 2 secondo un fascio di argomenti istologici, laboratoristici e morfologici [5-7]:

- le PAI di tipo 1, frequenti in Asia, sono la manifestazione pancreatica della malattia associata alle immunoglobuline G4 (IgG4). È una malattia sistemica fibroinfiammatoria che associa una lesione multiorgano (pancreas, vie biliari, tubo digerente, retroperitoneo, ghiandole salivari, prostata, vie urinarie, ecc.) e un innalzamento sierico delle IgG4. Le PAI di tipo 1 sono caratterizzate da un infiltrato linfoplasmocitario periduttale, una fibrosi, delle venuliti obliterate e un infiltrato positivo per le IgG4 in immunoistochimica. I pazienti hanno un'età media superiore a 50 anni e sono di sesso maschile nell'80% dei casi. La presentazione clinica può essere legata o alla lesione della ghiandola pancreatica (ittero per compressione della via biliare principale, forma pseudotumorale, PA [più rara], diabete, IPE, ecc.) o a una lesione extrapancreatica frequente e multipla. Le IgG4 sieriche possono essere normali nel 20% dei casi;
- le PAI di tipo 2, maggioritarie in Occidente, corrispondono alle pancreatiti idiopatiche centroduttali caratterizzate da lesioni specifiche granulocitarie epiteliali (GEL) e un infiltrato abbondante di polimorfonucleati neutrofili, di linfociti e di plasmacellule. Tale infiltrato è negativo per le IgG4. Queste pancreatiti sono isolate, senza una lesione d'organo associata. Si nota un'associazione privilegiata nel 30% dei casi a una malattia infiammatoria dell'intestino. I tassi di IgG4 sieriche sono

normali. I pazienti hanno un'età media di 40 anni (rapporto fra i sessi 1). I sintomi sono meno ben conosciuti: PA recidivanti isolate raramente necrotizzanti, ittero possibile ma raro.

Nessuna tecnica di diagnostica per immagini permette di porre la diagnosi di PAI in maniera definitiva. Le anomalie più tipiche sono un aumento globale dell'insieme della ghiandola pancreatica associato a una scomparsa delle lobulazione, una riduzione dell'assunzione di contrasto periferico (segno dell'alone), un'involuzione della coda del pancreas (*cut tail*), delle stenosi stratificate e sospese del dotto di Wirsung senza dilatazione a monte, un ispessimento delle pareti duttali (duttite), delle forme pseudotumorali focali ipodense, un'assunzione di contrasto della parete delle vie biliari e delle stenosi biliare focali intra- ed extraepatiche (colangite) [8-10].

Il trattamento si basa sulla terapia corticosteroidica in caso di forme sintomatiche o recidivanti. In caso di forme corticodipendenti, può essere raccomandata l'associazione a un trattamento con immunosoppressore (azatioprina).

Pancreatiti genetiche

Le pancreatiti di origine genetica raggruppano quattro sistemi genici diversi che occorre analizzare non appena si sospetta un'origine genetica:

- *PRSS1*: il gene *PRSS1* situato sul cromosoma 7 (7q35) codifica per il tripsinogeno cationico. Sono state segnalate numerose mutazioni di trasmissione autosomica dominante. Se ne contano più di 35 nel 2013. Le mutazioni sono all'origine di un aumento della conversione autocatalitica del tripsinogeno in tripsina. Ciò spiega le pancreatiti recidivanti per attivazione del tripsinogeno in ambiente intrapancreatico [11-13]. L'anomalia genetica non è identificata nel 20-30% dei casi, ma la diagnosi non deve essere rimessa in causa in caso di precedenti familiari di pancreatite idiopatica in almeno due parenti di primo grado o in almeno tre parenti di secondo grado. La penetranza è stimata all'80%. I primi sintomi sono molto precoci, in media fin dall'età di 10 anni. Nel 90% dei casi, essi compaiono prima dell'età di 30 anni. I sintomi più frequenti sono dei dolori pancreatici recidivanti (83%) e delle PA (69%). Possono essere osservate tutte le complicanze della PC. Le insufficienze pancreatiche esocrine ed endocrine compaiono a 29 e a 38 anni in media rispettivamente nel 34% e nel 26% dei casi;
- *serine protease inhibitor, kazal* tipo 1 (*SPINK1*): l'inibitore naturale del tripsinogeno è sintetizzato dalla cellula acinosa e inibisce circa il 20% dell'attività della tripsina. La mutazione principale, N34S, è un fattore di suscettibilità che moltiplica per tre il rischio di PC. Meno dell'1% dei soggetti che hanno una mutazione eterozigote di questo gene avrà una pancreatite. La modalità di trasmissione e la penetranza delle mutazioni *SPINK1* restano indeterminate, anche se è stata ipotizzata la modalità recessiva [14,15];
- *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*): il gene *CFTR* codifica per una proteina transmembrana di un canale cloruro presente al polo apicale delle cellule di numerosi organi (polmone, intestino, pancreas, ghiandole sudoripare e dotti deferenti). A livello del pancreas, *CFTR* regola la secrezione duttale di bicarbonati. Le mutazioni del gene sono associate a lesioni polmonari e a un'IPE. Il 4% della popolazione generale è portatore di mutazioni allo stato eterozigote. Sono state identificate più di 1 700 mutazioni di gravità diversa. La riduzione parziale dell'attività della proteina aumenta la viscosità del muco pancreatico e provoca un'ostruzione dei canali pancreatici all'origine di una pancreatite recidivante [16,17];
- chimotripsina C: l'enzima digestivo chimotripsina C (*CTRC*) favorisce la degradazione del tripsinogeno e della tripsina. Le mutazioni del gene che codifica per *CTRC* (p.R254W e p.K247_R254del) predispongono alle PA inibendo questa degradazione [18].

Cause ostruttive

La ricerca di un tumore all'origine di una PC deve essere una priorità dopo aver eliminato una causa alcolica, soprattutto

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3464969>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3464969>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)