

*Le complicanze sistemiche della pancreatite acuta***Complicanze (Unigastro)**

<b><i>Complicanze</i></b>	<b><i>Manifestazioni cliniche</i></b>
<u>Cardiovascolari</u>	Ipotensione → shock
Ipovolemia	
Insufficienza miocardia	
<u>Polmonari</u>	Insufficienza respiratoria → ARDS
Versamento pleurico	
Atelettasie	
Polmone da shock	
<u>Renali</u>	Oliguria → insufficienza renale
Ridotta perfusione renale	
Necrosi tubulare acuta	
<u>Metaboliche</u>	
Ipocalcemia	Irritazione neuromuscolare → tetania
Iperglicemia	Chetoacidosi (rara)
Encefalopatia	Sindromi neuropsichiatriche
Acidosi	Iperventilazione → respiro di Kussmaul
<u>Coagulopatiche</u>	CID → insufficienza epatica, renale e respiratoria
<u>Gastrointestinali</u>	Ematemesi e melena
Gastriti e duodeniti erosivo-emorragiche	
<u>Cutanee</u>	Noduli eritematosi
Necrosi lipidica	

**Complicanze (Harrison):**

- Polmonari
  - Versamento pleurico
  - Atelettasia
  - Ascesso mediastinico
  - Polmonite
  - ARDS
- Cardiovascolari
  - Ipotensione
  - Ipovolemia
  - Ipoalbuminemia
  - Morte improvvisa
  - Alterazioni ECGrafiche aspecifiche del tratto ST e dell'onda T simulanti un IMA
  - Versamento pericardico
- Ematologiche
  - Coagulazione intravascolare disseminata
- Sanguinamento gastroenterico
  - Ulcera peptica
  - Gastrite erosiva
  - Necrosi emorragica del pancreas con erosione vascolare
  - Trombosi della vena porta, emorragia da varici
- Renali
  - Oliguria
  - Iperazotemia
  - Trombosi arteriosa e/o venosa renale
  - Necrosi tubulare acuta
- Metaboliche
  - Iperglicemia
  - Ipertrigliceridemia
  - Ipocalcemia
  - Encefalopatia
  - Cecità improvvisa (retinopatia di Purtscher)
- A carico del SNC
  - Psicosi
  - Embolia adiposa
- Necrosi grassa
  - A carico del tessuto sottocutaneo (noduli eritematosi)
  - A carico del midollo
  - A carico di altre strutture (mediastino, pleura, SNC)

**Introduzione**

Il 25% dei pazienti colpiti da pancreatite acuta andrà incontro a complicanze, con una mortalità complessiva di circa il 9% (1). Anche se dal punto di vista fisiopatologico i vari eventi riconoscono un meccanismo comune, riconducibile in ultima analisi all'attivazione degli enzimi pancreatici (Tab. 1), le complicanze della pancreatite acuta vengono divise in locali e sistemiche (Tab. 2).

Tabella 1 - Fisiopatologia delle complicanze della pancreatite acuta.

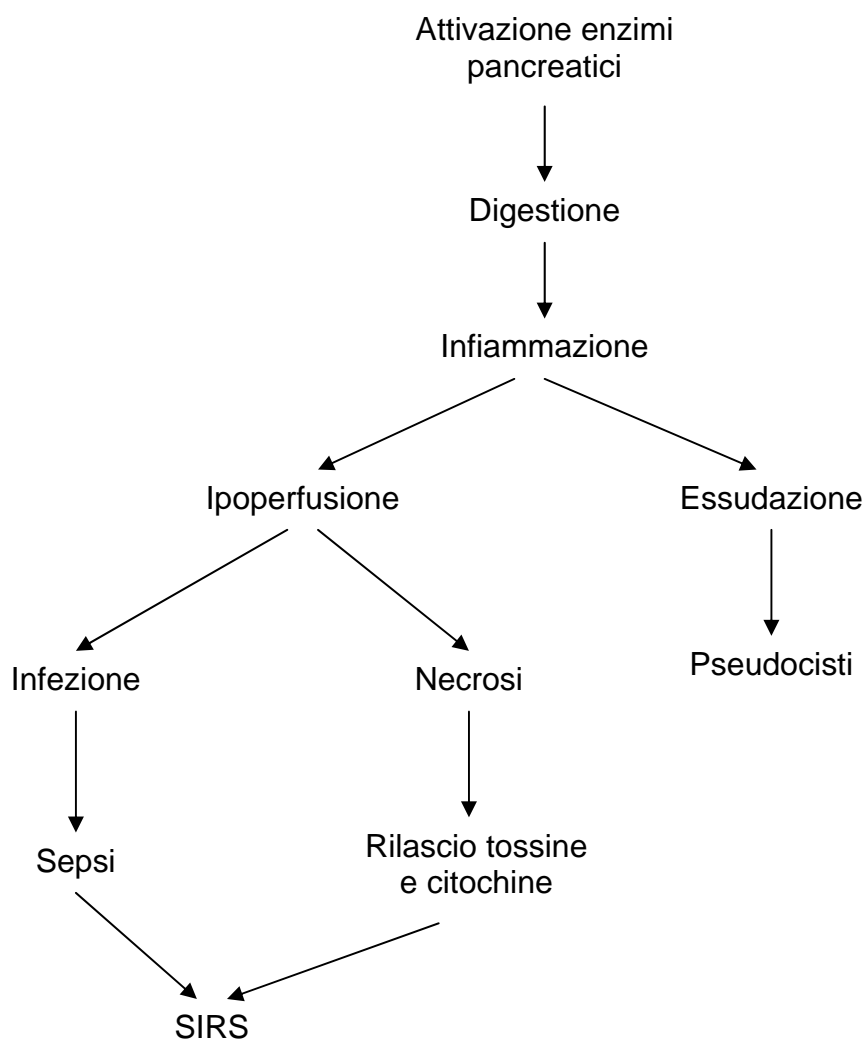


Tabella 2 – Complicanze locali e sistemiche della pancreatite acuta

<b><u>Complicanze</u></b>		<b><u>Causa</u></b>	<b><u>Terapia</u></b>
<b>Locali</b>			
	Necrosi		
	Sterile	Ipoperfusione	Osservazione
	Infetta	Superinfezione	Chirurgia
	Raccolte fluide	Stravasamento di liquidi	Osservazione

	Pseudocisti	Reazione fibrotica	Osservazione o drenaggio
	Ostruzione o fistola del colon	Estensione della necrosi alla parete intestinale	Chirurgia
	Ascessi	Superinfezione	Drenaggio
	Emorragia gastrointestinale		
	Ulcera	Stress, ischemia	PPI, trasfusioni
	Varici gastriche	Ostruzione della vena splenica	Scleroterapia
	Pseudoaneurisma	Digestione dei vasi pancreatici	Embolizzazione
	Idronefrosi	Infiammazione dello spazio perirenale	Osservazione
	Rottura splenica	Estensione dell'infiammazione alla milza	Chirurgia
<b>Sistemiche</b>			
	Shock	Sequestro di liquidi, attivazione chinine	Infusione di liquidi, dopamina
	Coagulopatia	Proteasi circolanti	Plasma fresco
	Insufficienza respiratoria	Degradazione del surfactante	Ventilazione meccanica
	Insufficienza renale acuta	Necrosi tubulare acuta	Dialisi
	Iperglicemia	Diminuzione dei livelli di insulina	Terapia insulinica
	Ipocalcemia	Ipoalbuminemia, deposizione peripancreatica	Calcio
	Noduli sottocutanei	Necrosi grassa metastatica	Nessuna
	Retinopatia	Ostruzione arteriole retiniche	Nessuna
	Psicosi	Demielinizzazione, ipoperfusione cerebrale	Nessuna

Tale classificazione presenta il vantaggio di distinguere tra i problemi che bisogna fronteggiare precocemente (complicanze sistemiche) e quelli che si manifesteranno in una fase più tardiva (complicanze locali).

Da un'indagine autoptica condotta su 50.000 pazienti risulta, infatti, che il 60% delle morti per pancreatite acuta avviene entro 7 giorni dall'esordio, riconoscendo come causa dominante l'edema polmonare e, più in generale, quadri di *insufficienza multiorganica* (MOF); il restante 40% dei decessi si verifica in un periodo più tardivo, ed è dovuta per lo più all'infezione delle zone necrotiche, la più temibile tra le complicanze tardive (2).

### Complicanze sistemiche

L'attivazione non controllata degli enzimi pancreatici scatena una serie di reazioni a catena che, attraverso la produzione di numerose citochine, generano una risposta infiammatoria sistemica. In questo senso, tutte le cosiddette complicanze sistemiche non sono altro che diversi aspetti di un unico processo: la *sindrome della risposta infiammatoria sistemica* (SIRS). In una consensus conference tenutasi ad Atlanta nel 1992, l'American College of Chest Physicians e la Society of Critical Care Medicine stabilì dei criteri per definire la SIRS, i quali sono riassunti in Tab. 3; per la diagnosi di shock settico vengono applicati gli stessi criteri in presenza di un focolaio infettivo (3).

#### Tabella 3 – Criteri per la diagnosi di SIRS

Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$

Frequenza cardiaca  $>90/\text{min}$

Frequenza respiratoria  $>20/\text{min}$  o  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$

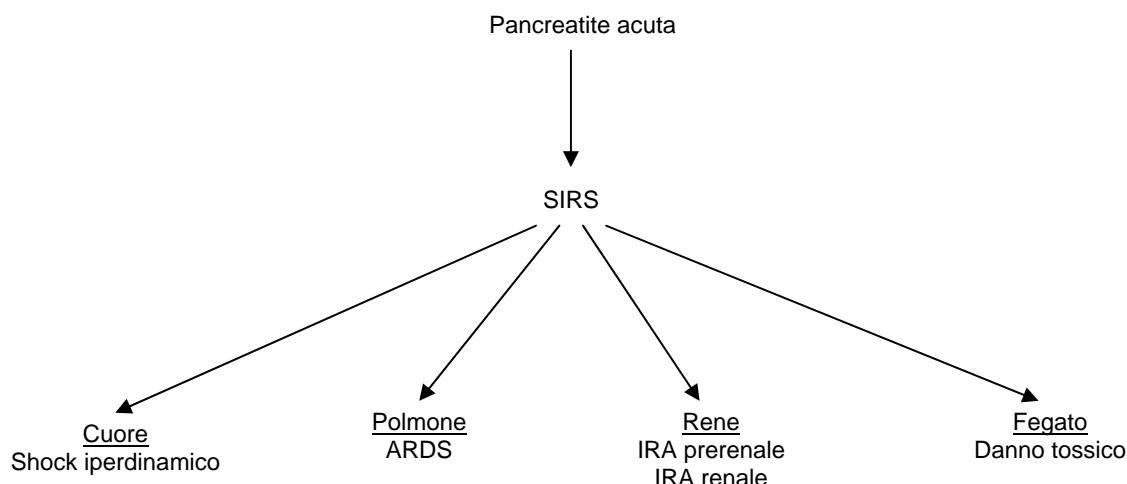
Neutrofili  $>12 \cdot 10^9/\text{L}$  o  $<4 \cdot 10^9/\text{L}$  o  $>10\%$  forme immature

*SIRS: se coesistono almeno 2 dei quattro criteri.*

### Fisiopatologia

Se il reale motivo dell'attivazione enzimatica rimane ad oggi poco compreso, molte più informazioni possediamo circa l'evoluzione del processo una volta innescato. Il pancreas contiene un corredo enzimatico tale da poter digerire qualunque componente strutturale dell'organismo. Le lipasi, attive sui trigliceridi, aggrediscono il tessuto adiposo, determinando steatonecrosi per saponificazione degli acidi grassi a seguito della precipitazione degli ioni calcio; le elastasi e le collagenasi distruggono le pareti vascolari, portando a stravasi emorragici; le fosfolipasi agiscono sulle membrane cellulari, destabilizzandole attraverso la distruzione dei fosfolipidi; la tripsina e la chimotripsina, oltre a determinare necrosi coagulativa per azione proteolitica, agiscono sul fattore XII, sul plasminogeno, e sulla precallicreina innescando, così, la cascata delle chinine, del sistema coagulativo e del complemento, in parte responsabili della trasformazione del processo da locale a sistemico. Diversi studi hanno dimostrato che, in corso di pancreatite acuta, la concentrazione di citochine come IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PAF, Sostanza P, correla positivamente con l'entità della SIRS, suggerendo un ruolo patogenetico per questi mediatori dell'infiammazione.

I principali organi bersaglio in corso di SIRS sono il polmone, il fegato, il rene ed il sistema cardiovascolare, il cui coinvolgimento fa parte di un quadro generale di insufficienza multiorganica (MOF: Multi-Organ Failure) (Tab. 4 e Tab. 5).

Tabella 4 – Organi coinvolti nella SIRSTabella 5 – Criteri per valutare la MOSF (Multiple Organ System Failure)

<u>Sistema</u>	<u>Criteri</u>
CARDIOVASCOLARE	Pressione arteriosa media < 50 mm Hg. Necessità di infondere liquidi o somministrare farmaci vasoattivi per mantenere la pressione sistolica sopra i 100 mmHg. Frequenza cardiaca <50/min. Tachicardia o fibrillazione ventricolare. Arresto cardiaco. IMA.
POLMONARE	Frequenza respiratoria <5/min o >50/min.
RENALE	Creatinina > 3.5 mg per dL. Necessità di dialisi.
NEUROLOGICO	Glasgow Coma Scale < 6
EMATOLOGICO	Ematocrito <20%. Leucociti >300/mm <sup>3</sup> . CID.
EPATICO	Bilirubina totale >3.5 mg/dl. ALT >100 U/l.
GASTROINTESTINALE	Ulcere da stress. Colecistite alitiasica. Enterocolite necrotizzante. Perforazione intestinale.

*Punteggio: numero di sistemi deficitari.*

A livello *cardiocircolatorio* si vengono a configurare due diversi tipi di shock: in un primo tempo il sequestro di liquidi in peritoneo (→ shock ipovolemico dovuto ad attivazione da parte della tripsina del sistema dei peptidi vasoattivi, bradichinina e callicreina, che inducono vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale) determina una condizione di ipovolemia con bassa gittata e aumento delle resistenze periferiche: si ha così un low-flow state che può avere ripercussioni a livello renale; inoltre, un ruolo nella patogenesi dello shock ipovolemico è giocato anche dall'aumento della permeabilità

capillare per danno endoteliale dovuto a sostanze riassorbite dalla zona necrotica (tossiemia enzimatica) e dalla depressione della contrattilità miocardica (per liberazione del fattore MDF, dotato di azione inotropica negativa sul miocardio). Superata questa fase, grazie anche ad un'eventuale terapia infusionale, la cascata di citochine scatenata dall'attivazione del sistema immunitario, specie se interviene uno stato settico, causa un'evoluzione del circolo in senso iperdinamico (alta gittata e basse resistenze periferiche).

Anche il *danno renale* conosce due fasi: l'ipovolemia non corretta può determinare un'insufficienza renale da cause "prerenali"; in seguito, può instaurarsi un danno corticale o tubulare da tossine, microtrombosi, o ischemia per danno endoteliale (4).

L'*insufficienza respiratoria* si presenta con il quadro dell'Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), dovuto all'azione delle numerose citochine liberate un circolo, che determinano un danno dell'endotelio e l'alterazione del surfactante (5); si può avere il quadro del polmone da shock (edema polmonare non cardiogeno), a causa del danneggiamento dei capillari polmonari e della distruzione del surfactante da parte della fosfolipasi A con conseguente fuoriuscita di proteine dai vasi nell'interstizio, richiamo di liquido e quindi edema.

I pazienti con pancreatite acuta possono presentare alcuni sintomi come l'obnubilamento del sensorio, l'agitazione psicomotoria e stati allucinatori che vengono compresi sotto la definizione di *encefalopatia pancreatica*. Alla genesi di tale complicanza contribuiscono diversi fattori quali: la demielinizzazione da lipasi e fosfolipasi, l'iperpiressia, l'ipossiemia, l'acidosi, e la produzione di falsi neurotrasmettitori. Recentemente è stata dimostrata l'importanza dell'aumento di permeabilità della barriera emato-encefalica causata da citochine come l'IL-6 e il TNF- $\alpha$  (6, 7).

Dal punto di vista del *bilancio idroelettrolitico* si ha una tendenza all'acidosi metabolica per aumento del metabolismo anaerobico e all'ipocalcemia, della cui patogenesi, tutt'oggi non chiarita, sarebbero responsabili importanti alterazioni dell'asse PTH-calcitonina, insieme alla deposizione di calcio nei focolai di necrosi (8).

La tripsina, attivando il fattore XII della coagulazione e inducendo la fibrinolisi, innesca la *coagulazione intravascolare disseminata* (CID), che contribuisce alle lesioni polmonari e all'ischemia gastrica con compromissione della barriera mucosa e conseguenti ulcere da stress.

Una rara manifestazione sistemica della pancreatite acuta è la *retinopatia di Purtscher*, la cui patogenesi rimane poco chiara, essendo stata proposta come causa l'embolizzazione dei vasi retinici da parte di particelle di grasso o leucociti. In ogni caso si tratta di una forma ischemica, con un quadro sovrapponibile alla retinopatia da traumi severi all'esame del fundus (9).

## Clinica

Dal punto di vista clinico la SIRS e la conseguente MOF si manifestano con segni di insufficienza dei vari organi e apparati coinvolti, potendosi avere iper- o ipo-termia, aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, modificazioni nella conta dei globuli bianchi con leucocitosi o leucopenia. A questi segni si aggiungono quelli dell'insufficienza renale e respiratoria con aumento dell'azotemia e riduzione della saturazione arteriosa di ossigeno.

A parte un costante monitoraggio delle funzioni vitali (Tab. 6), è importante stabilire la gravità della pancreatite sin dall'inizio per impostare una terapia adatta, a tal fine

possono essere utilizzati i vari score clinici disponibili. Recentemente si sono moltiplicati gli sforzi nella ricerca di un parametro di laboratorio che possa essere in qualche modo correlato alla gravità della pancreatite, e diversi studi si sono concentrati sul valore predittivo dei livelli di proteina C reattiva, elastasi, IL-6, IL-8, peptide di attivazione del tripsinogeno (TAP) urinario (10, 11, 12).

Tabella 6 – Parametri da monitorare

<u>Ogni ora</u>	<u>Ogni 24 ore</u>
Polso	Emocromo
Pressione arteriosa	Coagulazione
Pressione venosa centrale	Creatinina
Diuresi	Azotemia
Temperatura	Elettroliti
Bilancio idrico	Glicemia
	Amilasi
	Emogasanalisi

Circa la correlazione tra l'entità della necrosi e la severità delle complicanze sistemiche non c'è accordo in letteratura (13, 14). In certi pazienti è utile valutare l'estensione della necrosi mediante una TC con mezzo di contrasto, anche perché una quantità maggiore di tessuto necrotico aumenta il rischio di infezione. Sicuramente la presenza di necrosi infetta correla negativamente con la prognosi (15), a tal fine può essere utile effettuare un agoaspirato TC-guidato del liquido di raccolta pancreatico per valutare la presenza di germi (16). È stato riportato che la quantità di massa grassa correla negativamente con la prognosi: i soggetti obesi presentano una maggior frequenza di forme severe rispetto ai non obesi (17).

### Bibliografia:

- Harrison - Principi di medicina interna, McGraw-Hill
- Manuale di gastroenterologia - Unigastro, EGI

1. Steinberg W, Tenner S. *Acute Pancreatitis*. NEJM 1994;330(17):1198-1210
2. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. *Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of autopsy cases*. Dig Dis Sci 1985;30(10):1005-1018
3. Bradley EL. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis*, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993;128:586-590
4. Agerwat N, Pitchumoni CS. *Acute pancreatitis: a multisystem disease*. Gastroenterologist 1993 Jun;1(2):115-28
5. Montavers P, Chollet-Martin S, Marmuse JP, Gurgeot-Pocidal MA, Desmonts JM. *Lymphatic release of cytokines during acute lung injury complicating severe pancreatitis*. Am J Resp Crit Care Med 1995 Nov;152(5 Pt 1):1527-1533
6. Estrada RV, Moreno J, Martinez E, et al. *Pancreatic encephalopathy*. Acta Neurol Scand 1979;59(2-3):135-139



7. Farkas G, Marton J, Nagy Z, Mandi Y, Takacs T, Deli MA, Abraham CS. *Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain-barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6*. Neurosci Lett 1998;242(3):147-150
8. Pitchumoni CS, Agarwei N, Jain NK. *Systemic complications of acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol 1988;83(6):597-606
9. Milea D, Papa T, Amoura Z, Lehoang P, Piette JC. *Retinopathy in acute pancreatitis*. Ann Med Interne 1999 ;150(6) :504-506
10. Heath DI, et al. *Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis*. Pancreas 1993;34:41
11. Stoelben E, et al. *Clinical significance of cytokines IL6, IL8 and c-reactive protein in serum of patients with acute pancreatitis*. Chirurg 1996;67:1232
12. Gudgeon M, et al. *Trypsinogen activation peptide assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis*. Lancet 1990;35:4
13. Tenner S, Sica G, et al. *Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis*. Gastroenterology 1997;113(3):899-903
14. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. *Prophylactic antibiotics in the treatment of severe acute alcoholic pancreatitis*. Pancreas 1996;13:198-201
15. Gumaste V. *Prophylactic Antibiotic Therapy in the Management of Acute Pancreatitis*. J Clin Gastroenterol 2000;31(1):6-10
16. Gerzof SG, Banks PA, et al. *Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration*. Gastroenterology 1987;93:1315-20
17. Funnel IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. *Obesity an important prognostic factor in acute pancreatitis*. Br J Surg 1993;80:484-486