

Pancreatite cronica e litiasi pancreatica. Stato dell'arte

E. Santoro, R. Santoro

I due argomenti pancreatite cronica e litiasi pancreatica possono essere trattati insieme perché, pur avendo una propria e diversa individualità clinico-patologica, rappresentano pur sempre le due facce di una stessa medaglia, quella di patologie benigne del pancreas poco frequenti nei paesi occidentali, che spesso coesistono anche assumendo profili causali l'una per l'altra.

La pancreatite cronica è un processo infiammatorio del parenchima pancreatico che comporta una progressiva sostituzione del tessuto ghiandolare con tessuto fibroso e conseguente perdita delle funzioni esocrine ed endocrine proprie dell'organo. Il processo infiammatorio spesso si associa alla formazione di calcoli nei dotti piccoli e grandi. È difficile stabilire se la calcolosi sia la causa della pancreatite o viceversa.

Sono note più **cause di pancreatite cronica** tra le quali l'ereditarietà, l'ambiente tropicale, il consumo di alcool, i processi autoimmuni, il fumo del tabacco, l'obesità, la presenza dei calcoli duttali¹, ma in molti casi non si riconosce alcuna di tali cause.

Le teorie più accreditate sulla genesi della pancreatite cronica comprendono l'ipotesi che il flusso di bile per discinesia dello sfintere di Oddi risale nel Wirsung e determina l'instaurarsi di un processo infiammatorio intraparenchimale che spinge il tessuto acinare pancreatico e l'epitelio di copertura dei dotti verso la fibrosi. Lo stesso effetto sul parenchima potrebbe essere esercitato dal consumo eccessivo di alcool. Una teoria più recente considera pancreatite acuta e pancreatite cronica interconnesse: esisterebbe primariamente una

predisposizione ambientale o genetica alla pancreatite acuta. Un primo episodio acuto sarebbe l'evento sentinella con successivo sviluppo di uno stato infiammatorio dell'organo e con produzione di cellule stellate; successive stimolazioni di tali reazioni immunitarie produrrebbero fibrosi e la irreversibile evoluzione della pancreatite verso la cronicità².

Per quanto riguarda l'alcol va rilevato che solo il 3% degli alcolisti sviluppa la pancreatite cronica, perciò debbono esistere altre cause tra le quali sono state individuate l'alimentazione grassa ed il fumo del tabacco che ovviamente agiscono con meccanismi diversi pur producendo lo stesso risultato negativo³.

Le pancreatiti croniche tropicali sembrano legate a malnutrizione con particolare riferimento a carenze di micro nutrienti. Le pancreatiti familiari, ereditarie o genetiche deriverebbero da una mutazione familiare del gene CFTR, autosomica, dominante, di incompleta penetrazione.

Per quanto riguarda le cause della **formazione dei calcoli** oltre che alla coesistenza del processo infiammatorio parenchimale con conseguente fibrosi dei dotti e difficoltà di escrezione del succo pancreatico, vanno annoverati l'alcolismo e la malnutrizione. È stata descritta l'associazione di questa patologia con l'iperparatiroidismo responsabile di una grave alterazione del metabolismo del calcio testimoniato anche dalla nefrolitiasi. I calcoli si formano per modificazione chimica del succo pancreatico dovuta a un'alterata produzione dello stesso, oppure a ristagno del succo nei dotti per

ostruzione della via di deflusso. La disfunzione determina depositi proteici nei dotti sui quali precipitano i sali di calcio formando i calcoli.

È ben noto l'effetto dell'alcol che provoca una stimolazione della secrezione con lesione dell'epitelio duttale ed aumento di concentrazione di proteine e calcio da dove deriva l'origine della litiasi. I calcoli possono essere lisci ed ovalari nel Wirsung o racemosi in qualunque dotto piccolo o grande. Sono costituiti da calcio, da fosfato, più spesso da calcio carbonato ossia calcite, e da acidi grassi⁴.

La pancreatite cronica è associata alla litiasi pancreatica soltanto nel 20-30% dei casi e non sempre la litiasi pancreatica è associata alla pancreatite cronica. Sempre però la litiasi è associata all'infiammazione parenchimale.

Questa patologia pancreatica è abbastanza rara in Italia ed in Europa con due casi ogni 100.000 abitanti. È invece frequente in oriente soprattutto in India e in Cina con una frequenza di 200 casi ogni 100.000 abitanti, ossia 100 volte superiore a quella delle nostre latitudini.

Sul piano clinico questa patologia non sempre è sintomatica. La scoperta può essere occasionale nel corso di un esame ecografico o radiologico dell'addome condotto per altra causa. La sintomatologia, quando esiste, è costituita nel 50-80% dei casi da dolori addominali prevalentemente epigastrici talora irradiati posteriormente che sopravvengono o peggiorano dopo aver mangiato, associati a dimagrimento con diarrea e steatorrea, ed è stata attribuita ad ipertensione duttale o ad infiammazione neurale o a modificazioni neuro ormonali. Alle riesacerbazioni del dolore si può associare nausea e vomito. Tale sintomatologia dolorosa, quando presente, ed anche l'efficacia delle relative cure, si riducono con il progredire del processo patologico verso la cronicità. Altre volte sintomo rivelatore può essere il diabete mellito insulino-dipendente. Si tratta di un diabete secondario spesso

legato alla ostruzione del Wirsung con conseguente aumento della pressione intraduttale ed ischemia dell'organo. Si determina così un blocco del rilascio sia degli enzimi digestivi che di quelli glicoregolatori, per sofferenza delle insule di Langherans. Tuttavia la funzione delle cellule Beta risulta meglio conservata che nel diabete insulinodipendente di tipo 1, con conseguente migliore glicoregolazione.

Tale diabete frequente della calcolosi pancreatica ostruente, è meno frequente nella semplice pancreatite cronica. In tali casi è stato anche rilevato una più alta concentrazione di somatostatina che può contribuire alla riduzione dei livelli del glucosio ematico⁵.

In assenza della sintomatologia dolorosa, il quadro clinico residuo è in genere ben tollerato e non è dimostrata una correlata evoluzione neoplastica.

Complicanze non frequenti della pancreatite cronica con o senza litiasi sono le pseudocisti, le fistole pancreatiche, le ostruzioni biliari con ittero, la difficoltà di svuotamento gastrico, l'ascite, il versamento pleurico, la flebotrombosi splenica, ciascuna con il proprio corteo sintomatologico che in genere si associa al quadro clinico della pancreatopatia di base².

La diagnosi oltre che sul quadro clinico si giova dei sussidi tradizionali. Il livello degli enzimi nel sangue, amilasi, lipasi, tripsina, elastasi, nelle pancreatiti croniche possono essere normali o elevati e soprattutto negli stadi iniziali non sono dimostrativi. Più sensibile è il test di stimolazione secretinica in pazienti che presentano condizioni di malassorbimento intestinale. La determinazione dei grassi nelle feci serve per definire il malassorbimento: nella normalità è pari al 7% dei grassi ingeriti, ma nella pancreatite cronica può anche raggiungere il 90%. Tuttavia tali risultati che dimostrano l'insufficienza esocrina del pancreas non sono diversi tra pancreatite cronica e carcinoma

pancreatico. Altro discorso riguarda la diagnostica per immagini cioè la radiografia diretta dell'addome, la ecografia, la TAC con e senza contrasto e la colangiopancreato-RMN con gadolinio, nonché la endoscopia gastro-duodenale e la ecoendoscopia con biopsia, che sono in grado di definire la natura della patologia nonché sede, dimensioni e numero dei calcoli ove presenti. All'imaging il pancreas appare ingrossato o più frequentemente atrofico, con bordi irregolari, cavità cistiche, densità aumentata, distorsione e dilatazione dei dotti principali con stenosi anulari del lume. Quando sono presenti calcoli con la tomografia computerizzata senza contrasto se ne può riconoscere anche la densità che avrebbe un valore prognostico per i trattamenti con onde d'urto: infatti la minore densità favorirebbe i migliori risultati⁶.

Le indicazioni al trattamento tanto nella pancreatite cronica quanto nella litiasi pancreatica derivano dalla sintomatologia dolorosa addominale continua o eccezionale, dalla insufficienza digestiva con dimagrimento e dal diabete⁷. Conseguentemente obiettivi della terapia sono l'eliminazione del dolore, il controllo del diabete ed eventualmente l'eliminazione dei calcoli. Nelle forme asintomatiche è concordemente accettata l'astensione da ogni trattamento invasivo.

Le terapie disponibili sono: quella medica sintomatica basata sull'impiego degli antidolorifici e degli antidiabetici, nonché degli enzimi digestivi come la pancreolipasi che migliora l'assorbimento intestinale, riducendo la malnutrizione ed il dimagrimento⁸; quella endoscopica per la rimozione della ostruzione litiasica del Wirsung; la litotrissia con onde d'urto per la frammentazione dei calcoli ovunque situati nell'albero duttale pancreatico; quella propriamente chirurgica con asportazione dei calcoli e derivazione intestinale del dotto di Wirsung, o la asportazione più o meno completa dell'organo. È stata anche proposta l'infiltrazione retro peritoneale per agopuntura con farmaci analgesici anestetici

per la neurolisi ed il blocco del plesso celiaco nei casi di dolori resistenti alla terapia antalgica orale o parenterale⁹.

Per quanto riguarda la litiasi, l'orientamento terapeutico in mancanza di sintomatologia dolorosa oscilla tra nessun trattamento, come proposto da molti AA. come **Howell, Kalloo, Costamagna**¹⁰⁻¹², e la terapia endoluminale con pancreatoscopia e litotrissia elettroidraulica di più recente introduzione, sostenuta da **Beyna**¹³.

Per la rimozione dei calcoli causa di dolore sono fattori condizionanti: la loro dimensione maggiore o minore di 5 mm, la loro sede nei piccoli o grandi dotti ed il loro numero. L'orientamento generale è che i calcoli da 0,5-1mm possono non essere trattati oppure affidati ad un tentativo di estrazione endoscopica (ERCP). I calcoli maggiori di 1mm possono essere trattati con onde d'urto (ESWL) ed ERCP eseguite in successione, prima l'una e poi l'altra con ordine variabile a seconda degli AA. I calcoli maggiori di 7 mm devono essere affrontati con la chirurgia tradizionale.

La terapia strumentale non chirurgica della litiasi pancreatica ha avuto negli anni più recenti una interessante evoluzione. Essa è basata su due diverse possibilità e strumentazioni: quella endoviscerale endoscopica duodeno-bilio-pancreatica con strumenti introdotti nel Wirsung dopo apertura della papilla di Water, e quella esterna con l'uso delle onde d'urto del litotritore (shockwave).

Nel 2007 **Dumonseau**¹⁴, sulla scorta di 55 casi sottoposti a shockwave, non ha rilevato alcuna differenza di risultati con o senza l'associazione di papillotomia endoscopica transduodenale. Nel 2010 **Tandan**¹⁵ dal riesame di 1006 casi trattati con shockwave ed endoterapia ha riscontrato un 76% di successi e nessuna complicanza. Nel 2014 **Ito**¹⁶ ha comparato i risultati positivi ottenuti con la Shockwave da sola pari al 74%, con quelli ottenuti associando a questa l'endoscopia pari

all'83% od anche il trattamento elettroidraulico pari all'89%. Infine nel 2017 **Bansal**¹⁷ ha pubblicato 100% di successi in 51 casi trattati con sfinteroplastica con palloncino, lamentando un'unica emorragia cessata spontaneamente. Risultati incoraggianti con la pancreatoscopia sono riportati nel 2017 da **Pereira**¹⁸.

Anni addietro fu proposto l'impiego del **Trimetadione** per os per lunghi periodi per la dissoluzione farmacologica dei calcoli. Furono riportati buoni risultati con riduzione della dimensione e numero dei calcoli nel 70% dei casi e benefica azione sulla sintomatologia dolorosa e sul diabete¹⁹. Si tratta di un farmaco anticonvulsivante che è risultato epatotossico e provoca fotofobia²⁰: conseguentemente non è entrato nella pratica clinica.

Infine va riportata la **terapia propriamente chirurgica** delle pancreatiti croniche e delle calcolosi pancreatiche dolorose. Gli interventi sono di due tipi: demolitivi e conservativi, i primi sono prevalenti nelle semplici pancreatiti croniche, i secondi sono indicati quando sono presenti calcoli duttali²¹.

Gli interventi demolitivi possono essere più o meno estesi ed hanno lo scopo di asportare la parte di pancreas particolarmente malata, fibrotica, multinodulare, multicistica dalla quale origina il dolore. Le resezioni pancreatiche possono perciò essere più o meno estese, ma sono in genere corpo-caudali o sinistre anche definite splenopancreasectomie distali, raramente sono destre o duodenocefaliche configurando una classica duodenocefalopancreasectomia, infine talora sono totali con o senza conservazione del duodeno²². Nelle prime è quasi sempre necessaria la asportazione della milza perché la flogosi cronica pancreatica è estesa nel retroperitoneo ben oltre i margini dell'organo ed è spesso impossibile isolare la vena splenica, tenacemente inglobata, la cui legatura comporta l'asportazione della milza.

Tali interventi ampiamente resettivi sul pancreas sinistro ove hanno prevalentemente sede le insule di Langherans, provocano un serio diabete insulino-dipendente o aggravano il preesistente. A tal fine, trattandosi di patologia benigna, è stato proposto ed ha attuato il prelievo delle insule dall'organo asportato e la loro utilizzazione per autotrapianto nel fegato dello stesso paziente. Purtroppo i risultati non hanno corrisposto alle attese²³.

Nei casi di calcolosi dolorosa il primo obiettivo è la chirurgia conservativa o derivativa con la conservazione dell'organo e l'asportazione dei calcoli che ostruiscono il dotto principale notevolmente dilatato con una condizione interna di iperpressione. L'intervento di prima scelta consiste nella apertura assiale per parecchi cm del Wirsung con estrazione del maggior numero di calcoli: ciò può risultare impossibile per quelli dei piccoli dotti e soprattutto per quelli incastrati nella parte del dotto vicina allo sbocco nella ampolla di Water. La ricostruzione avviene con una anastomosi laterolaterale su di una ansa digiunale montata alla Roux che garantisce lo svuotamento della secrezione pancreatica anche quando la terminazione del Wirsung rimanga ostruita e conseguentemente la scomparsa del dolore. Tale metodica ha preso il nome di Partington-Rochelle ossia degli AA. che l'hanno proposta.

Una diversa tecnica che però ha le stesse finalità è quella di Puestow, che richiede l'asportazione della coda del pancreas per una piccola parte sufficiente a raggiungere trasversalmente il dotto di Wirsung dove questo ha un calibro sufficiente a consentire l'introduzione di un piccolo forcipe per l'estrazione dei calcoli. L'intervento si completa con una derivazione pancreatico-digiunale mediante una anastomosi terminolaterale tra il moncone pancreatico caudale ed una ansa alla Roux, con le stesse finalità derivate dell'altra tecnica.

Con tali tecniche nel 2001 **Sakoras**²⁴ ha vantato in 48 casi l'81% di successi e **Tan**²² nel

2016 il 90% in 297 casi. **Fernandez Cruz**²⁵ nel 1997 riportò una ampia serie di 110 casi operati con successo chirurgico e clinico con una osservazione di 18 mesi: 35 casi erano stati sottoposti a duodenocefalopancreasectomia, 40 a resezione corpo caudale e 30 a Wirsung-digiunoanastomosi dopo rimozione dei calcoli.

La rassegna nazionale giapponese²⁶ è una delle pubblicazioni più illustrative dello stato dell'arte: essa riporta 1834 casi provenienti da 125 Ospedali, dei quali 499 (27,2%) non furono trattati, la shockwave più endoscopia furono praticate in 446 casi (24,3%), il solo trattamento endoscopico in 261 casi (14,2%), la chirurgia in soli 167 casi (9,1%). Trattamenti diversi furono riservati agli altri 358 casi (19,5%). La guarigione dalla sintomatologia dolorosa si ebbe nel 92,8% dopo chirurgia, nell' 85,7% dopo shockwave e nell'80,8% dopo endoscopia, ma la chirurgia ebbe più complicanze nel breve (27,1%) e nel lungo periodo (8,2%). Dei pazienti sottoposti a shockwave 61 (14,6%) dovettero essere successivamente operati, come anche 32 (16%) di quelli trattati endoscopicamente. La conclusione dello studio è in prima istanza a favore della shockwave perché meno invasiva e gravata da un minor numero di complicanze.

La nostra personale esperienza concorda con l'atteggiamento astensionista nelle forme asintomatiche sia di semplice pancreatite cronica che di litiasi. Nelle forme litiasiche paucisintomatiche con episodi dolorosi rari e brevi, la shockwave con puntamento ecografico sembra da preferire perché meno invasiva, con eventuale successiva papillotomia endoscopica qualora il materiale litiasico sbriciolato non riesca a transitare spontaneamente dalla papilla. Nelle forme dolorose alitiasiche la scelta delle resezioni pancreatiche è obbligatoria: esse debbono essere estese perché un atteggiamento minimalista potrebbe non risolvere il problema clinico e costringere ad un secondo intervento più demolitore e più laborioso con raddoppio delle sofferenze e del rischio chirurgico per il malato. Nelle calcolosi

litiasiche dolorose con dilatazione del Wirsung anche nella nostra casistica l'intervento di Partington-Rochelle con toilette del Wirsung ed anastomosi derivativa Wirsung-digiunale, ha fornito risultati eccellenti nel breve con nessuna fistola e nel lungo periodo senza ritorno dei dolori. Infine con grande interesse bisogna guardare alle tecnologie del futuro, la cui strada è stata aperta dalla pancreatoscopia associata a trattamenti elettro-idraulici o con laser tanto nelle calcolosi quanto nelle stenosi del Wirsung.

BIBLIOGRAFIA

1. Talamini G, Vaona B, Bassi C, et al. Alcohol intake, cigarette smoking and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 314-7.
2. Lee P, Stevens T. Chronic pancreatitis. *Cleveland Clinic Chronic Pancreatitis* 2014. [https://Cleveland Clinic Chronic Pancreatitis - Virtual Medical School \(teachmemedicine.org\)](https://Cleveland Clinic Chronic Pancreatitis - Virtual Medical School (teachmemedicine.org)).
3. Yadav D, Withcomb DC. Role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 131-45.
4. Olexandr K, Danilenko IA, Smorodska OM, et al. Morphological and crystal chemical characteristic of pancreatic lithiasis. *Wiad Lek* 2018; 71: 237-41.
5. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993; 40: 153-62.
6. Ohyama H, Mikata R, Ishihara T, et al. Efficacy of stone density on non contrast computed tomography in predicting the outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy in patients with chronic calcific pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 422-8.
7. Andren-Sandberg A, Hafstrom A. Partington - Rochelle, when to drain the pancreatic duct and why. *Dig Surg* 1996; 13: 109-12.
8. Withcomb DC, Lehman GA, Vasileva G. Pancrelipase delayed-release capsule (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2276-86.
9. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound guided celiac plexus

- bloc and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreas cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 127-34.
10. Howel DA. Pancreatic stones: treat or ignore. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 461-5.
 11. Kalloo AN, Norwitz L, Yeo CJ. Chronic pancreatitis. *John Hopkins Medicine* 2001. <https://www.hopkinsmedicine.org>.
 12. Costamagna G, Boskoski I. Stone breakers: the era of pancreatic stones treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 521-3.
 13. Beyna T, Neuhaus H, Gerges C. Endoscopic treatment of pancreatic duct stones under direct vision: revolution or resignation. *Systematic review. Dig Endoscopy* 2018; 30: 29-37.
 14. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, et al.: Treatment for painful calcified chronic pancreatitis. Extracorporeal shockwave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomized controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545-52.
 15. Tandan M, Reddy DN, Santosh D, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi. A large single center experience. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 143-8.
 16. Ito K, Igarashi Y, Okano N, et al. Efficacy of combined extracorporeal endoscopic lithotripsy and extracorporeal shockwave lithotripsy and additional electrohydraulic lithotripsy using the Spyglass direct visualization system x-ray guided EHL as needed for pancreatic stones. *Biomed Res* 2014; 2014: 732781.
 17. Bansal LK, Patil GK, Puri R, et al. Endoscopic pancreatic balloon sphincteroplasty for difficult to treat pancreatic stones and strictures: experiences in 80 patients. *Endosc Int Open J* 2017; 5: E1229-34.
 18. Pereira P, Peixoto A, Andrade AP, Macedo G. Peroral cholangiopancreatography with SpyGlass system: What do we know 10 years later. *J Gastroenterol Liver Dis* 2017; 26: 165-70.
 19. Hashimoto A, Moritani I, Shimizu A, Shiraki K. Hepatobiliary and pancreatic oral therapy for pancreatic duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1496.
 20. Noda A, Okuyama M, Murayama H, et al. Dissolution of pancreatic stones by oral trimethadione in patients with chronic calcific pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 478-85.
 21. Falconi M, Valerio A, et al. Changes in pancreatic resection for chronic pancreatitis over 28 years in a single Institution. *British J Surgery* 2000; 87: 428-33.
 22. Tan CL, Nuer E, Abulaiti A, Zhang H, Chen YH, Liu XB. Surgical option for chronic pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54: 848-53.
 23. Harris H. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *British J Surg* 2012; 99: 761-6.
 24. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Farnell MB. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection. *Arch Surg* 2001; 136: 643-8.
 25. Fernandez-Cruz L, Sabater L, Pera M, Astudillo E, Saenz A, Navarro S. Conservative pancreatic resection in patients with obstructive chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1023-8.
 26. Inui K, Masamune A, Igarashi V, et al. Management of pancreatolithiasis: a National survey in Japan. *Pancreas* 2018; 47: 708-14.
- Prof. Eugenio Santoro, Presidente della Fondazione San Camillo - Forlanini, Roma
- Dott. Roberto Santoro, Direttore U.O.C. Chirurgia, Ospedale Belcolle, ASL Viterbo
- Per la corrispondenza:
eugeniosantoro@tiscali.it