

Panoramica sulla pancreatite cronica in età pediatrica

Nicole Caporelli, Marco Cipolli

Centro Regionale Fibrosi Cistica, Regione Marche, Ancona

La pancreatite cronica è un processo infiammatorio responsabile della progressiva distruzione in prima istanza del parenchima pancreatico esocrino e successivamente anche della componente endocrina.

È una patologia non comune nei bambini e, esistendo a oggi pochi studi specifici per questa fascia di età, la maggior parte delle informazioni sull'iter diagnostico e sull'approccio terapeutico derivano da studi sugli adulti.

Chronic pancreatitis is an inflammatory disease that is responsible of progressive destruction of the exocrine pancreas first and of the endocrine component after. It is an uncommon disease in children and due to the lack of specific studies in paediatric age, most information on diagnostic approach and treatment derive from adult studies.

Definizione e cenni di epidemiologia

La pancreatite cronica (PC) è una patologia progressiva a carico del parenchima pancreatico, che si caratterizza per infiammazione e fibrosi a cui possono conseguire l'insufficienza esocrina ed endocrina dell'organo. Dal punto di vista istologico elementi tipici della PC sono l'atrofia parenchimale, la dilatazione duttale e le calcificazioni multiple parenchimali e duttali. Studi epidemiologici sulla popolazione adulta riportano una prevalenza di 42/100.000 persone e un'incidenza tra il 2-14/100.000 persone/anno, mentre non esistono in letteratura dati precisi per l'età pediatrica. Distinguiamo la PC dalla pancreatite ricorrente per la frequenza dei sintomi e la presenza di modificazioni irreversibili sia morfologiche che della funzione ghiandolare.

Eziologia e patogenesi

La patogenesi della PC è complessa e, certamente, più elementi (genetico, ostruttivo, tossico/metabolico, autoimmune) contribuiscono e concorrono. I fattori di rischio più comuni nel bambino sono le varianti/mutazioni genetiche, seguite dalle anomalie anatomiche (Tabella 1). Al contrario, negli adulti le cause tossiche/metaboliche (in particolare alcol e fumo) predominano. Come negli adulti, i bambini possono avere più di un fattore di rischio identificabile (ad esempio, due varianti genetiche o una variante genetica e un'anomalia anatomica). La PC idiopatica è invece una forma nella quale non è possibile identificare alcun fattore di rischio.

Presentazione clinica

La manifestazione clinica è indipendente dalla eziologia della PC: i sintomi più

frequenti sono il dolore addominale (localizzato tipicamente in epigastrio e spesso irradiato al dorso, esacerbato dal pasto), la nausea, il vomito e la scarsa crescita mentre solo raramente i pazienti risultano asintomatici. L'età del bambino può influenzare la percezione e la manifestazione del dolore: nella prima infanzia si possono riscontrare infatti più frequentemente irri- tabilità e iporeattività (Tabella 2).

Poiché il pancreas ha una grande capacità di riserva, i sintomi di insufficienza pancreatica non si sviluppano fino a quando

non si verifica una perdita di oltre il 90% della sua funzione esocrina. La steatorrea si verifica solo in presenza di una severa insufficienza secretiva, ma un'insufficienza moderata può comunque causare ipovitaminosi D, A, K ed E e osteopenia. Anche se l'insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina non sono comuni all'esordio clinico, la loro frequenza è destinata a crescere nel tempo: a 29 anni il 34% dei pazienti avrà un'insufficienza esocrina e a 38 anni il 26% svilupperà diabete (diabete di tipo 3c).

Diagnosi

La PC e la pancreatite ricorrente devono essere sospettate in qualsiasi bambino che presenti dolore acuto o cronico severo o ricorrente. Il primo passo è, come sempre, l'anamnesi finalizzata a escludere un disturbo funzionale e a indagare eventuali fattori di rischio. All'esame obiettivo i segni possono essere molto sfumati; la regione testa/corpo del pancreas può essere apprezzata esercitando una palpazione pro-

TABELLA 1. Cause e fattori di rischio per pancreatite cronica nel bambino

CATEGORIA	CAUSA SPECIFICA
Genetica	Mutazioni PRSS1 (codifica per il tripsinogeno cationico) Mutazioni SPINK1 (codifica per l'inibitore della serina proteasi Kazal tipo 1) Mutazioni CFTR (codifica per il regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica) Mutazioni CTSC (codifica per il chimotripsinogeno C) Mutazioni CPA1 (codifica per la carbosipeptidasi A1) Allele ibrido CEL-HYB
Ostruttiva	Pancreas divisum Disfunzione sfintere di Oddi Causa colecistica Malgiunzione/ostruzione biliopancreatica Altre ostruzioni (trauma o pancreatite fibrosante idiopatica)
Tossica/metabolica	Alcol Fumo passivo Iperlipidemia (soprattutto trigliceridemia) Farmaci (metronidazolo, mercaptopurina, valproato, isoniazide) Malattie metaboliche (acidemie organiche) Insufficienza renale cronica Ipercalcemia
Autoimmunità	Isolata o associata a patologie sistemiche (sindrome di Sjögren, MICI, colangite sclerosante primitiva)
Idiopatica	Nessun fattore di rischio citato
Fattori di rischio multipli	(es. pancreas divisum + fattore genetico)

fonda dell'addome contro il rachide. Una manovra chiamata di Mallet-Guy prevede l'evocazione di dolore alla palpazione profonda del pancreas a livello sottocostale sinistro con il paziente declive sul lato destro. Dopo un episodio pancreatico acuto, un tipico riscontro può essere una resistenza addominale alla palpazione derivante dalla presenza di una pseudocisti pancreatica.

Nel caso di trombosi della vena splenica (isolata) si può apprezzare splenomegalia. Un segno raro, ma tipico in pazienti con PC, può essere l'eritema *ab igne*, che è il risultato dell'applicazione ripetuta di borse di acqua calda a livello epigastrico nel tentativo di alleviare il dolore.

Se sussistesse l'ipotesi diagnostica di pancreatite, è necessario procedere con test di

laboratorio e imaging, che sono necessari per precisare la diagnosi, risultato combinato di più criteri: clinico, laboratoristico, istologico, radiologico e funzionale (Tabella 3, 4, 5).

Per quanto riguarda l'imaging, la valutazione inizia tipicamente con l'ecografia addominale, eventualmente seguita dalla MRCP con o senza secretina; quest'ultima non è necessaria se l'ecografia dimostrasse una causa trattabile con una ERCP terapeutica.

Il metodo diagnostico di riferimento nei pazienti con imaging non conclusivo è *il test alla secretina* in grado di stimolare l'output pancreatico del bicarbonato. L'esame prevede l'analisi quantitativa e qualitativa del succo pancreatico raccolto a livello duodenale a seguito della stimolazione ormonale; visto che è in grado di indurre la secrezione enzimatica solo moderatamente, è spesso richiesta una stimolazione combinata con colecistochinina (CCK) o il suo analogo ceruleina. Tale metodo tuttavia presenta numerosi svantaggi: è invasivo, costoso, richiede attrezzature particolari e una équipe addestrata; inoltre gli ormoni per la stimolazione non sono facilmente e ovunque reperibili e non esiste una metodica standardizzata tra i vari centri.

Complicanze e prognosi

Oltre all'insufficienza pancreatica esocrina, al diabete mellito e al dolore addominale cronico, la PC può rendersi responsabile di stenosi del dotto biliare comune (con conseguenti dolore addominale, alterazioni indici epatici e ittero), ostruzione duodenale (può causare dolore postprandiale e senso di sazietà precoce), pseudocisti (che sono generalmente asintomatiche, ma possono associarsi a febbre e/o riscontro di massa epigastrica all'esame obiettivo, versamento pleurico e ascite) e complicanze vascolari come la trombosi venosa splenica (potenzialmente responsabile di varici esofagee e gastriche) e il sanguinamento gastro-intestinale (Tabella 6). È inoltre aumentato il rischio di neoplasia. È indubbio che la comparsa di queste complicanze possa contribuire negativamente alla prognosi della malattia, tuttavia non esistono al momento studi sufficienti a stabilirne l'esatta influenza.

Terapia

La terapia della PC nel bambino si basa sul trattamento del dolore, sul garantire un apporto calorico finalizzato a una crescita staturale-ponderale adeguata e sul monitoraggio delle eventuali complicanze (Tabella 7).

Il dolore è indubbiamente il sintomo più invalidante per il bambino ed è responsabile della perdita di molti giorni di scuola

ETÀ	SINTOMI CARDINE	
Precoci	Prima infanzia	Irritabilità e Iporeattività Dolore addominale
	Età successive	Nausea Vomito
Tardivi		Diarrea/steatorrea Scarsa crescita Diabete mellito

PANCREATITE	CRITERI
Acuta ricorrente (PA)	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 episodi distinti di PA in 1 anno o ≥ 3 episodi distinti di PA nell'arco della vita in assenza di elementi caratteristici di PC, più: <ul style="list-style-type: none"> - Risoluzione completa del dolore (intervallo ≥ 1 mese senza dolore tra i singoli episodi di PA) oppure - Completa normalizzazione dei livelli sierici di amilasi e lipasi e completa risoluzione del dolore prima della successiva diagnosi di PA
Cronica (PC)	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 dei seguenti 3 criteri: <ul style="list-style-type: none"> - Dolore addominale pancreatico e imaging suggestiva di danno pancreatico cronico - Prove di insufficienza pancreatica esocrina e suggestivi reperti di imaging pancreatico - Evidenza di insufficienza pancreatica endocrina e suggestivi reperti di imaging pancreatico oppure - Esame bioptico con caratteristiche istopatologiche compatibili con PC

ESAME DI LABORATORIO	DESCRIZIONE
Enzimi pancreatici sierici	L'aumento di amilasi e/o lipasi ≥ 3 volte il limite superiore della norma in diverse occasioni in compresenza di un dolore caratteristico, supporta una diagnosi di pancreatite acuta ricorrente. Tuttavia la normalità dei risultati non esclude la diagnosi di pancreatite ricorrente o PC
Emocromo, elettroliti, albumina, glucosio e calcio	Sono generalmente normali nella pancreatite ricorrente e PC
AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina	L'aumento di questi test suggerisce una concomitante malattia del fegato e/o ostruzione del dotto biliare
Elastasi fecale	Questo viene eseguito come test di screening per l'insufficienza pancreatica esocrina. L'elastasi fecale <100 mcg/g di feci suggerisce insufficienza pancreatica esocrina. Il test non va eseguito durante un episodio di PA per il rischio di un falso positivo. Allo stesso modo, il test non deve essere eseguito in un paziente con diarrea perché i risultati saranno falsamente bassi
Vitamine liposolubili	Livelli di vitamina A, vitamina E e 25-idrossivitamina D bassi suggeriscono malassorbimento. Il dosaggio della vitamina K viene valutata indirettamente tramite l'INR o il tempo di protrombina

TABELLA 5. Esami di imaging

ESAME DI IMAGING	DESCRIZIONE
ERCP	<p>Studia il sistema duttale, le cause ostruttive di PC (lesioni ampollari, neoplasie intraduttali) e le anomalie congenite (pancreas divisum). Era il gold standard per la diagnosi di PC (identifica precocemente i segni della malattia) prima dell'avvento della MRCP. Ha un ruolo terapeutico in caso di bisogno.</p> <p>Limitazioni: invasività e complicanze procedura-correlate</p>
Ecografia pancreatica	<p>È l'indagine di I livello in caso di dolore addominale per la sua disponibilità, costo, e assenza di esposizione a radiazioni. Il pancreas è normalmente iso o iperecogeno confrontato con il fegato e, con l'età, può subire una sostituzione grassa. Nello stadio precoce di PC, l'iperecogenicità dell'organo viene sostituita da un aspetto eterogeneo (per la flogosi). Con la progressione della malattia, il sovvertimento tissutale diviene sempre più evidente: nello stadio tardivo il dotto pancreatico principale o del Wirsung si dilata assumendo un andamento irregolare e il parenchima diviene atrofico. L'ecografia può inoltre evidenziare raccolte fluide o pseudocisti e occasionalmente lesioni focali responsabili di forme di PC ostruttiva.</p> <p>Limitazioni: dipendente dall'habitus del paziente e dalla destrezza dell'operatore</p>
TC	<p>È il metodo migliore per l'identificazione delle calcificazioni anche piccole, cruciali per la diagnosi della PC.</p> <p>Nello stadio precoce di PC, il cambiamento della morfologia del dotto pancreatico principale e dei suoi rami non è apprezzabile alla TC e l'enhancement contrastografico è omogeneo; con la progressione di malattia, la fibrosi multifocale (che determina atrofia del tessuto e dilatazione del dotto principale) causa impregnazione eterogenea del mdc. La TC può essere impiegata per lo studio di alcune complicanze della PC come le <i>pseudocisti</i> (che compaiono in circa il 25% delle PC) e complicanze vascolari (<i>flebiti, trombosi, aneurismi, pseudoaneurismi</i>).</p> <p>Limitazioni: incapacità di fornire informazioni sulla funzione esocrina del pancreas, bassa risoluzione di contrasto ed esposizione alle radiazioni</p>
MRCP	<p>Alla RM il pancreas mostra una spiccata iperintensità nelle sequenze T1 pesate (a causa della presenza di secreto proteico) secondaria unicamente al fegato steatosico. Le sequenze T1 pesate associate a tecniche di soppressione del grasso sono molto sensibili nell'identificare lesioni focali pancreatiche, la maggior parte delle quali appaiono ipointense (così come le aree di flogosi). Nello stadio precoce della PC c'è una riduzione eterogenea del segnale in T1 (a causa delle aree di tessuto infiammatorio e di deposizione di fibrosi). Le alterazioni duttali sono meglio visualizzabili alla MRCP piuttosto che alla TC: inizialmente il dotto pancreatico principale e i dotti secondari appaiono normali o lievemente irregolari, poi con la progressione dell'atrofia della ghiandola, l'enhancement si riduce nella fase venosa portale e incrementa in quella ritardata, e i dotti assumono un aspetto a collana di perle per l'intervallarsi di tratti stenotici e dilatati. Utile per studiare le complicanze biliari (fistole o stenosi secondarie a infiammazione).</p> <p>Limitazioni: non fornisce informazioni funzionali e non riconosce le alterazioni evidenziabili solo alla distensione dei dotti pancreatici</p>
MRCP con secretina	<p>È la metodica di scelta per la diagnostica della PC. A seguito della somministrazione endovenosa di secretina il dotto pancreatico principale si dilata per circa 10 minuti (consentendo di valutarne il decorso e studiarne eventuali anomalie) e la secrezione pancreatica, apprezzabile a livello duodenale, può essere caratterizzata quantitativamente. Nel pancreas normale i dotti secondari non sono apprezzabili dopo la somministrazione della secretina mentre nei pazienti con PC precoce, a causa della iniziale fibrosi, subiscono una dilatazione. La mancata distensione del dotto è sinonimo di ridotta compliance dello stesso, evenienza compatibile con marcata fibrosi ghiandolare. L'utilizzo della secretina consente alla metodica di riconoscere anche anomalie congenite quali il pancreas divisum.</p>

e di attività ludico-sociali. Ciononostante, come viene anche ribadito dal recente consensus congiunto della European Pancreatic Club e della Hungarian Pancreatic Study Group (EPC/HPSG), c'è una esperienza limitata sul management del dolore in età pediatrica e non esistono specifiche raccomandazioni.

Il *dolore acuto* all'addome superiore e il vomito associati a rialzo di almeno tre volte gli enzimi pancreatici sono suggestivi di una riacutizzazione e pertanto richiedono lo stesso approccio terapeutico dell'attacco di pancreatite acuta. Il *dolore cronico* può derivare dalla persistenza della flogosi a livello della testa del pancreas che potrebbe richiedere un approccio chirurgico. In alcuni pazienti il dolore può risolversi spontaneamente per la progressiva distruzione del pancreas conseguente alla flogosi ("burn out").

I pazienti con dolore addominale dovuto alla dilatazione del dotto pancreatico principale possono trarre beneficio dalla

ERCP o da altre procedure chirurgiche atte a trattare l'ostruzione. Non è stato ben stabilito né negli adulti né nei bambini quale sia il miglior approccio terapeutico tra l'endoscopia e la chirurgia; tuttavia, la maggior parte degli esperti predilige la prima. L'ERCP terapeutico nei bambini richiede una competenza specifica ed è generalmente disponibile solo in pochi centri specializzati. Il ricorso alla chirurgia si rende necessario nei casi di un dolore che interferisce significativamente con le attività quotidiane del bambino nonostante la terapia medica e nel caso di pazienti con ostruzione del dotto pancreatico non trattabile con l'ERCP.

La terapia medica è indicata per trattare il dolore cronico o comunque per alleviarlo sino a che non si proceda con i suddetti trattamenti risolutivi (endoscopia o chirurgia). È ancora fonte di discussione l'uso della morfina e analoghi in virtù del possibile effetto di contrazione della papilla del

Vater, che a sua volta causerebbe un'ostruzione all'efflusso del secreto pancreatico. In recenti esperienze, alcuni analoghi della morfina sono stati impiegati con successo sia nella pancreatite acuta che nella PC. L'inibizione della secrezione esocrina pancreatica mediante l'uso della somatostatina e degli estratti pancreatici suini per ridurre la pressione duttale intrapancreatica non si è rivelata utile per il trattamento del dolore così come gli antagonisti del recettore dei leucotrieni. La pancreatectomia totale e l'auto-trapianto delle isole pancreatiche trovano indicazione in caso di dolore intrattabile e non responsivo a tutte le altre strategie.

Per quanto riguarda l'insufficienza pancreatica esocrina, la terapia enzimatica è indicata quando si ha un calo ponderale maggiore del 10%, steatorrea con perdita fecale di più di 15 g/die e dispepsia (meteorismo e diarrea). La supplementazione può essere avviata anche quando l'output

CAUSA	EFFETTO	CONSEGUENZA
Atrofia/fibrosi tessuto ghiandola esocrino	Insufficienza pancreatica esocrina	Malnutrizione (deficit vitamine liposolubili, osteopatia)
Atrofia/fibrosi tessuto ghiandola endocrino	Insufficienza pancreatica endocrina	Diabete mellito
Pseudocisti	Massa epigastrica Rischio rottura Ostruzione duodenale	Dolore addominale cronico Versamento pleurico (rottura) Ascite (rottura) Dolore postprandiale Senso di sazietà precoce
Infiammazione peripancreatica (può coinvolgere le vie biliari)	Stenosi/fistola del dotto biliare comune	Dolore addominale Alterazioni indici epatici Ittero
Infiammazione peripancreatica (può coinvolgere strutture venose vicine come vena splenica, mesenterica superiore e vena porta)	Flebiti Emorragie gastro-intestinali Trombosi	Ipertensione portale
Infiammazione peripancreatica (può coinvolgere strutture arteriose vicine come la gastroduodenale, la pancreaticoduodenale e la splenica)	Aneurismi e pseudoaneurismi	Stravasamento emorragico (rottura)
Stravasamento degli enzimi pancreatici proteolitici	Erosione pareti vasi	Emorragia

SEGNI/SINTOMI	STRATEGIA TERAPEUTICA
Dolore	
Riacutizzazione	Medesima della pancreatite acuta
Cronico	Terapia medica/chirurgia se per pseudocisti ERCP/chirurgia se per ostruzione del dotto pancreatico
Insufficienza esocrina	PERT (pancreatic enzyme replacement therapy) Supplementazione vitamine liposolubili/micronutrienti
Insufficienza endocrina	Insulina
Disturbo ansioso/depressivo	Supporto psicologico
Terapia medica (per step)	Metodi cognitivo-comportamentali Metodi fisici Farmaci non oppiacei Farmaci oppiacei

VALUTAZIONI ANNUALI	PARAMETRI DA STUDIARE
Crescita e status nutrizionale	Peso, altezza, BMI pct, stadio puberale
Valutazione psicologica	Studio dello sviluppo psicosociale
Screening insufficienza esocrina pancreas	Elastasi fecale
Studio malassorbimento	Vitamine A, E, D, INR ematici
Screening insufficienza endocrina pancreas (intolleranza glucidica o diabete mellito)	Test di tolleranza al carico di glucosio (OGTT) Emoglobina glicata (HbA1C)

di grasso fecale sia moderato (7-15 g/die), ma in presenza di segni di malassorbimento (calo ponderale, dispepsia). Attualmente, pur essendo il calcolo dei grassi fecali il test più affidabile per porre l'indicazione alla terapia sostitutiva con enzimi

pancreatici, è ormai di difficile esecuzione nella maggior parte dei laboratori. Per l'avvio della supplementazione ci si può basare sulla dimostrazione di una alterata funzione esocrina pancreatica in presenza di scarsa crescita staturale-ponderale o di

sintomi di malassorbimento. Il test più utilizzato è ora il dosaggio dell'elastasi fecale < 100 mcg/g feci (*test funzionale diretto*). Tra i *test indiretti*, oltre alla già citata analisi dei grassi fecali, vi è il C-breath test con trigliceridi. Se i sintomi sono poco definiti, è possibile attuare una supplementazione empirica per 4-6 settimane con gli enzimi pancreatici.

La malnutrizione nei pazienti con PC può essere sia conseguente al malassorbimento che all'inappetenza secondaria al dolore addominale. I pazienti dovrebbero ricevere una dieta sufficiente dal punto di vista calorico per una crescita staturale-ponderale adeguata all'età, combinata a un corretto dosaggio giornaliero di enzimi pancreatici. Per quest'ultimo il recente consensus EPC/HPSPG suggerisce di basarsi sulle linee guida del paziente affetto da fibrosi cistica: per bambini con età <4 anni ai pasti principali una dose 1000 unità di lipasi/kg/pasto, > 4 anni 1000-2500 unità di lipasi/kg/pasto mentre per giovani adulti 40.000-50.000 unità di lipasi/pasto; per gli spuntini il dosaggio deve essere dimezzato (rispetto al valore limite superiore del range riportato). L'avvio di un farmaco inibitore di pompa protonica è raccomandato dinanzi a casi di malassorbimento nonostante una dose adeguata di enzimi. I deficit di vitamine e microelementi vanno corretti.

La gestione del diabete è spesso difficile per il contemporaneo deficit di insulina e ormoni controregolatori (glucagone e somatostatina), per l'assorbimento degli alimenti che ha necessità di una corretta supplementazione con enzimi pancreatici e per la variabile compliance dei pazienti. Ricordiamo inoltre come stati ansioso-depressivi siano di frequente riscontro in bambini con dolore cronico. La programmazione di una normale vita sociale e ludico-sportiva è fondamentale; pertanto si consiglia, nei limiti del possibile, di proseguire l'attività scolastica piuttosto che aderire all'insegnamento domiciliare.

Follow-up

Sono consigliati controlli annuali che prevedono una valutazione dei parametri autologici, dello stadio puberale e dello status nutrizionale, una consulenza psicologica, uno screening per lo studio della funzionalità esocrina ed endocrina pancreatica ed esami di laboratorio con dosaggio delle vitamine liposolubili e della coagulazione (Tabella 8).

✉ nicole.caporelli@ospedaliriuniti.marche.it

La bibliografia è consultabile online.