



La pancreatite in età pediatrica: diagnosi e terapia

A cura di Valeria Raia e Angela Sepe

**CORSO DI PERFEZIONAMENTO UNIVERSITARIO IN
GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA PEDIATRICA**

Dipartimento di Pediatria Università Federico II Napoli

Spettro delle malattie pancreatiche nel bambino

❑ Malformazioni

❑ Pancreatiti

- Acute

• isolate

• ricorrenti

- Croniche

❑ Insufficienza pancreatica

Malformazioni

- **Agenesia pancreatica**
- **Ipoplasia pancreatica**
- **Displasia**

incompatibile con la vita
ritardo crescita intrauterino
ipoglicemia
arresto della crescita

- **Anomalie del dotto di Wirsung
e del dotto accessorio di Santorini**

- **Pancreas anulare**

polidramnios,
difficolta' alimentazione
vomito biliare
distensione addominale
DAR, nausea vomito (bambino grande)
associato ad altre malformazioni

- **Pancreas divisum
ricorrente**

causa frequente di pancreatite

- **Pancreas ectopico**

degenerazione maligna
sanguinamento

Pancreatiti in eta' pediatrica

- ❑ Pancreatite acuta
- ❑ Pancreatite acuta ricorrente (10%)
- ❑ Pancreatite cronica
- ❑ Pancreatite cronica con esacerbazioni della sintomatologia

PANCREATITE ACUTA

“Da una forma lieve sino all'insufficienza multiorgano e alla sepsi, la pancreatite acuta è una malattia che riconosce numerose cause, una patogenesi oscura, pochi rimedi efficaci e un'evoluzione spesso imprevedibile”

Pancreatite acuta: definizione

- Dolore addominale ad esordio improvviso
- Aumento degli enzimi pancreatici (amilasi, lipasi) nel sangue o nelle urine.
- Restitutio ad integrum

Pancreatiti acute: cause

272
casi

❑ Idiopatiche	22%
❑ Trauma	20%
❑ Infezioni	15%
❑ Malattie biliari	14%
❑ Farmaci	13%
❑ Anomalie congenite	5%
❑ Miscellanea	11%

Lerner et al, Ped Clin North Am 1996

57
casi

❑ Idiopatiche		57%
❑ Trauma		
❑ Farmaci		

Van Camp et al, Ped Surg Int 1994

Pancreatite: etiologia

- ❑ **Traumi**
 - ❑ Child abuse
 - ❑ Accidentali
- ❑ **Infezioni virali (par)**
 - ❑ Parotite, Coxsackie
 - ❑ HIV
- ❑ **Difetti anatomici (p)**
 - ❑ Pancreas divisum, si
 - ❑ Oddi
- ❑ **Ostruzioni del dott**
 - ❑ Da ascaridi, da cor
- ❑ **Farmaci**
 - ❑ Steroidi, valproato,
- ❑ **Malattie sistemiche**
 - ❑ Sindrome di Reye, s
 - ❑ LES, artrite reuma
- ❑ **Malattie metaboliche**
 - ❑ Iperlipoproteinemia
 - ❑ Iperparatiroidismo,
- ❑ **Fibrosi cistica (pancreatiti ricorrenti)**



In bambini < 3aa:
pancreatite
associata ad
altre malattie

J Pediatr 2002; 140:
622

di

te

PANCREATITE ACUTA

Eziologia

- **ostruzione** (litiasi coledocica, neoplasie pancreatiche e ampollari, pancreas divisum con ostruzione del dotto accessorio, coledococoele, diverticoli duodenali periampollari, ipertono dell'Oddi)
- **tossine** (etanolo, metanolo, veleno di scorpioni, organofosforici) **e** **farmaci** (azatioprina e mercaptopurina, acido valproico, estrogeni, tetracicline, metronidazolo, nitrofurantoina, furosemide, metildopa, ranitidina, eritromicina, salicilati)
- **traumi accidentali** (traumi addominali chiusi) **e iatrogeni** (p.a. postERCP e postoperatorie)
- **alterazioni metaboliche** (ipertrigliceridemia, ipercalcemia)

PANCREATITE ACUTA

Eziologia

- infezioni da parassiti (ascaridi, clonorchiasi), virus (parotite, rosolia, epatite A, B e C, EBV, CMV, HIV), batteri (mycoplasma, legionella leptospirosi, *M. tuberculosis*)
- anomalie vascolari (ischemia: ipoperfusione; emboli aterosclerotici; vasculiti: LES, PAN, ipertensione maligna)
- miscellanea (ulcera peptica penetrante, morbo di Crohn, ipotermia)
- idiopatica

PANCREATITE ACUTA

Definizione

Definizione anatomico-patologica

Infiemmazione della ghiandola pancreatica caratterizzata da edema interstiziale ed infiltrato infiammatorio; tale quadro può evolvere verso la necrosi cellulare

Definizione clinica

Processo infiammatorio acuto del pancreas che può coinvolgere i tessuti circostanti od organi distanti

PANCREATITE ACUTA

Classificazione

Pancreatite Acuta Lieve (Edematosa) 75-85%

Decorso senza complicanze, minima disfunzione d'organo, guarigione rapida e *restitutio ad integrum* del pancreas

Pancreatite Acuta Severa (Necrotizzante) 15-25%

Insufficienza multiorgano associata a complicanze locali e/o sistemiche

PANCREATITE ACUTA

Patogenesi

Indipendentemente dalle cause che la determinano, la pancreatite acuta origina da un'alterazione dei normali processi fisiologici di secrezione (**esocitosi**) dei granuli di zimogeno sintetizzati all'interno della cellula acinare pancreatiche

PANCREATITE ACUTA

Diagnosi

Si basa sulla presenza di **dolore addominale** (presente in oltre il 95% dei casi) associato a **nausea, vomito**, talora **ittero** ed **aumento degli enzimi pancreatici sierici e/o urinari**

TUTTAVIA...

PANCREATITE ACUTA

Diagnosi

Tuttavia...

- nel 2-5% dei casi manca il sintomo guida del dolore e la malattia esordisce con shock o sintomi neurologici
 - talora le concentrazioni degli enzimi pancreatici sierici possono essere normali, anche se il dosaggio delle lipasi risulta più sensibile e specifico dell'amilasemia

PANCREATITE ACUTA

Diagnosi

... PERTANTO:

La diagnosi di pancreatite acuta deve essere considerata mediante una valutazione combinata di elementi clinici (sintomi e segni, fattori favorenti), laboratoristici e morfologici (ecografia e TC), dato che **nessuno degli elementi diagnostici (eco e TC incluse) possiede un valore predittivo assoluto**

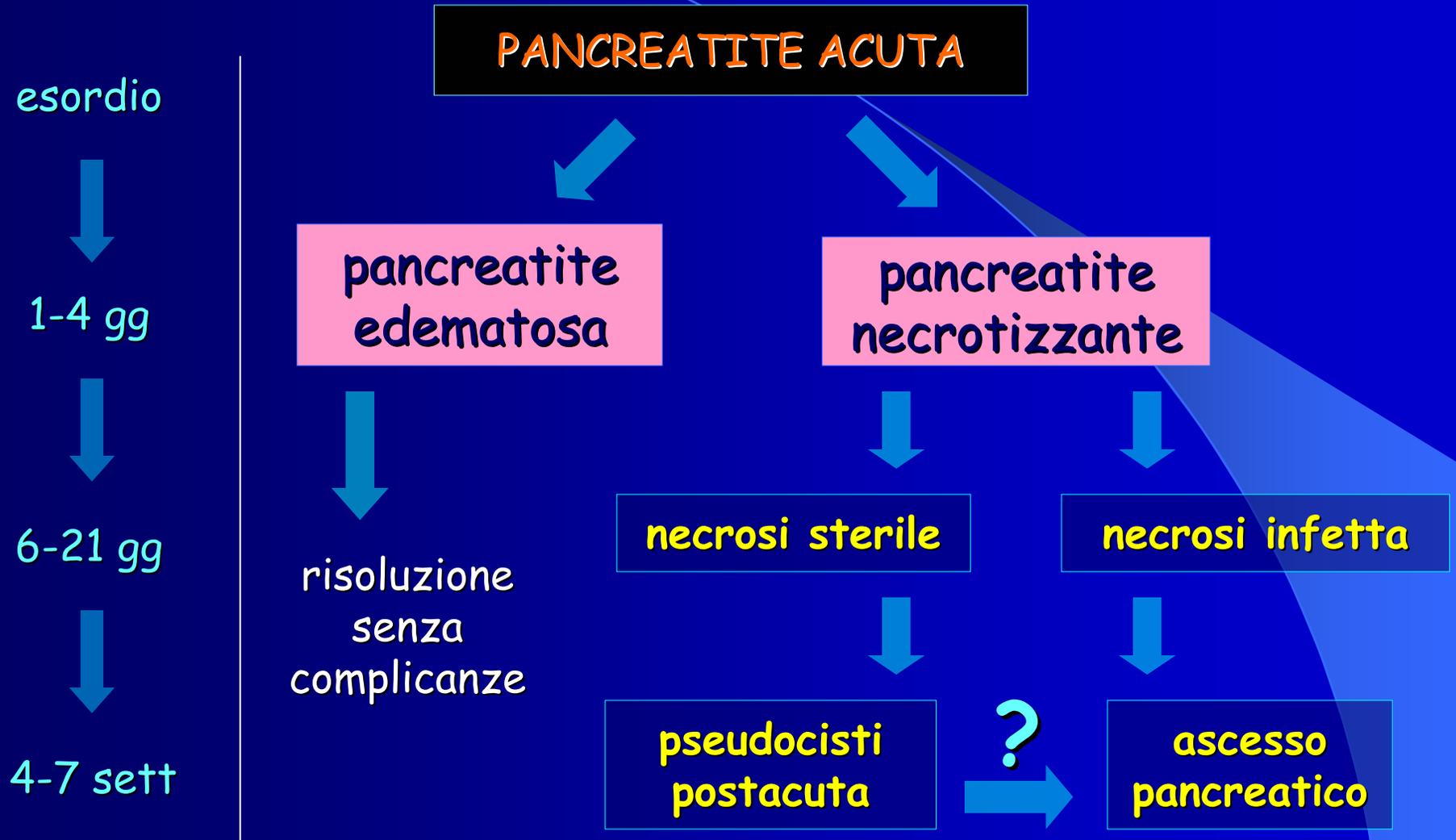
PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

E' utile riconoscere quanto prima le forme severe di malattia per prevenire e trattare l'insorgenza di complicanze

Per la valutazione di gravità vi sono criteri prognostici clinici, laboratoristici e radiologici

STORIA NATURALE



(da Beger HG. World J Surg 1997)

Pancreatite acuta: diagnosi clinica

- Dolore addominale (epigastrico, quadranti dx e sx addome superiore) (80-95% casi)
 - generalmente non irradiato (60-90%)
 - resistenza alla palpazione profonda nei quadranti centrali e superiore sinistro
- Nausea, vomito e anoressia (85% casi)
- Irritabilità
- Febbre (non obbligatoria), tachicardia
- Epatosplenomegalia (incostante)
- Diminuzione rumori intestinali
- Massa in sede epigastrica (se pseudocisti)

- Ascite
- Contrattura parete addominale
- Vomito protratto
- Segno di Cullen
- Segno di Grey Turner
- Noduli cutanei di steatonecrosi
- Pleurite sinistra
- Ipotensione
- Shock



Pancreatite
necrotico-emorragica
(meno frequente in età pediatrica)

Pancreatite acuta: diagnosi di laboratorio

Amilasemia (AMS)

- ↑ Entro 2-12 ore; nei casi non complicati resta aumentata per 2-5gg
- Aumento di 3 volte i livelli normali sono significativi per la dx
- AMS normale in 40% di bambini con pancreatite

+/-

Amilasuria → Amilasemia pancreatica

Isoenzimi amilasi → ↑

Lipasemia: ↑ in pancreatite acuta; > durata di AMS; > sensibilità e specif.
iperamilasemia + iperlipasemia : sensibilità 80%
specificità 90%

Macroamilasemia: aumento persistente dell'amilasi che forma IC con le Ig. Tali IC non possono essere filtrati dal rene

Glicemia, Calcemia, emocromo, albuminemia, transaminasi, assetto lipidico, PCR

Test del sudore

Proteina associata a pancreatite (PAP)

PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

CRITERI LABORATORISTICI

1. Proteina C-reattiva

PCR > 10 mg/dl: malattia severa
(sensibilità 60-80% dopo 48 ore)

2. IL-6, IL-8

PCR > 10 mg/dl: malattia severa
(specificità 80-100% entro 24 ore)

3. CAPAP (?)

(Peptide di Attivazione della Carbossipeptidasi B)

Pancreatite acuta: dx strumentale

- Le principali tecniche di imaging utilizzate sono la TC e l'ecografia addominale
- Esse possono confermare la dx di pancreatite, identificarne la causa, individuare una complicanza
- Segni sonografici suggestivi di pancreatite: aumentate dimensioni della ghiandola, ridotta ecogenicità del pancreas

Ecografia:

- Sensibilità 62-67%
- Utile per studiare anomalie dell'albero biliare quale possibile causa di pancreatite

TC

- Capace di valutare severità e complicanze
 - Alta dose radiazioni
- Indicata in:**
- Trauma addominale
 - Pancreatite severa e complicata

RMN

Poca esperienza
in età pediatrica

PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

CRITERI CLINICI

1. Banks

Complicanze cardiache	shock, tachicardia > 130 bpm, aritmie, modificazioni ECG
Complicanze polmonari	dispnea, rantoli, pO ₂ < 60 mmHg, ARDS
Complicanze renali	diuresi < 50 ml/h, aumento azotemia e creatininemia
Complicanze metaboliche	ipocalcemia, acidosi, ipoalbuminemia
Complicanze ematologiche	calo ematocrito, CID
Complicanze neurologiche	irritabilità, depressione
Altre complicanze	emorragia, peritonismo, distensione addominale

1 o più segni: malattia severa

PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

CRITERI CLINICI

2. Agarwall e Pitchumoni

Complicanze cardiache	PA < 90 mmHg, tachicardia > 130 bpm
Complicanze polmonari	dispnea, pO ₂ < 60 mmHg
Complicanze renali	diuresi < 50 ml/h
Complicanze metaboliche	calcemia < 8 mg/dl, albuminemia < 3.2 g/dl

Il limite di questi due indici di gravità risiede nel fatto che necessitano di almeno 48 ore di osservazione del paziente

PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

CRITERI CLINICO-LABORATORISTICI

1. Ranson

All'ammissione	Durante le prime 48 ore
Età > 55 anni	Diminuzione ematocrito > 10%
WBC > 16.000/mmc	Aumento azotemia > 5 mg/dl
Glicemia > 200 mg/dl	Calcemia < 8 mg/dl
LDH > 350 U/L	PaO ₂ < 60 mmHg
GOT > 250 U/L	Deficit di basi > 4 mEq/L Perdita di liquidi > 6 L

3 o più parametri: malattia severa
(sensibilità 40-90%)

PANCREATITE ACUTA

Valutazione di Gravità

CRITERI CLINICO-LABORATORISTICI

2. Glasgow

Età > 55 anni	Albuminemia < 3.2 g/dl
WBC > 15.000/mmc	Azotemia > 0.96 g/L
Glicemia > 180 mg/dl	Calcemia < 8.2 mg/dl
LDH > 600 U/L	PaO ₂ < 60 mmHg
GOT e/o GPT > 200 U/L	

3 o più parametri: malattia severa
(sensibilità 56-85%)

3. APACHE-II

(Acute Physiology And Chronic Health Enquiry)

Pancreatite acuta: diagnosi

Scoring system De Banto et al
(assegnare 1 punto ai criteri +)

- Età < 7aa
- Peso Kg 23
- Leucocitosi (GB >18.500)
- LDH>2000
- Calcemia nelle prime 48 ore
- Albuminemia nelle 48 ore
- Sequestro di liquidi
- Azotemia nelle prime 48 ore

Punteggio	Severità %	Mortalità %
0-2	8.6	1.4
2-4	38.5	5.8
5-7	80	10

Am J Gastroenterol 2002; 97:1726-31

PANCREATITE ACUTA

Complicanze

SISTEMICHE

Insufficienza renale acuta, shock, CID, iperglicemia, ipocalcemia, edema polmonare

LOCALI

Emorragia gastrointestinale, necrosi infetta, necrosi intestinale.

Ascesso e pseudocisti (complicanze tardive)

Complicanze Locali

RACCOLTE FLUIDE ACUTE

- ✓ Le R.F.A. compaiono precocemente in corso di P.A.
- ✓ Si localizzano in regione pancreatica e peripancreatica
- ✓ Mancano sempre di una parete di tessuto fibroso o di granulazione (elemento distintivo con pseudocisti e ascessi)
- ✓ Si verificano nel 30-50% dei casi di P.A. severa
- ✓ Regressione spontanea in oltre il 50% dei casi
- ✓ Negli altri casi rappresentano i "precursori" di pseudocisti e ascessi

Complicanze Locali
RACCOLTE FLUIDE ACUTE

RUOLO ESSENZIALE DELLA TC

- ✓ Perdita del C.E. dovuta a più o meno estese alterazioni del microcircolo pancreatico associate ad uno stato di ipoperfusione
- ✓ Presenza di gas per fermentazione batterica
- ✓ Ruolo importante dell'agoaspirato sotto guida eco/TC

Complicanze Locali
RACCOLTE FLUIDE ACUTE

***TOPOGRAFIA DELLE RACCOLTE
EXTRAGHIANDOLARI***

- **retroperitoneali**
- **radice dei mesenterii**
- **retrocavità degli epiploon**
- **subfreniche**
- **pararenali**
- **paracoliche**

Complicanze Locali

NECROSI PANCREATICA

- ✓ Presenza di una o più aree, diffuse o focali, di parenchima pancreatico non vitale
- ✓ Tipicamente si associa a necrosi del tessuto adiposo peripancreatico
- ✓ TC con mdc: gold standard diagnostico (*aree ben delimitate di parenchima ipodenso, $\varnothing > 3$ cm o comprendenti più del 30% della regione pancreatico*)
- ✓ Densità eterogenee del tessuto peripancreatico \Rightarrow steatonecrosi, raccolte fluide ed emorragia
- ✓ Limitata validità clinica dei markers plasmatici (PCR, PMN-elastasi, TAP)
- ✓ Fondamentale distinzione tra necrosi sterile e infetta

Complicanze Locali

PSEUDOCISTI ACUTA

- ✓ Raccolta di succo pancreatico ricco di enzimi, racchiusa da una parete di tessuto fibroso o di granulazione
- ✓ E' quasi sempre sterile
- ✓ Richiede 4 o più settimane dall'esordio per formarsi
- ✓ Tipicamente viene diagnosticata mediante US o TC
- ✓ La presenza di batteri è espressione di contaminazione piuttosto che di infezione clinicamente significativa

Complicanze Locali

ASCESSO PANCREATICO

- ✓ Raccolta purulenta intra-addominale circoscritta, di solito in prossimità del pancreas, contenente o meno modica componente di necrosi ghiandolare
- ✓ Richiede 4 o più settimane dall'esordio per formarsi
- ✓ L'ascesso differisce dalla necrosi infetta per il quadro clinico e l'estensione della necrosi associata (differenti approcci terapeutici e tassi di mortalità)

Complicanze Locali

NECROSI INFETTA

- ✓ Tessuto pancreatico e peripancreatico necrotico o semiliquefatto con colture microbiche positive
- ✓ Compare nel 30-70% dei casi di P.A. severa
- ✓ Responsabile di oltre l'80% della mortalità per P.A.
- ✓ Il rischio di infezione della necrosi è correlato con
 - 1) *estensione della necrosi*
 - 2) *durata della malattia*
- ✓ Compare in genere entro le 3 prime settimane
- ✓ Fondamentale diagnosi precoce e tempestivo trattamento

Complicanze Locali

NECROSI INFETTA

Meccanismo dell'infezione pancreatica:

**traslocazione batterica e
colonizzazione dei tessuti necrotici**

(soprattutto germi G- e anaerobi, anche se sono via via in aumento microorganismi G+ non enterici per l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro e l'insorgenza di infezioni nosocomiali)

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHIRURGICO

- ✓ NECROSI PANCREATICA INFETTA
- ✓ Necrosi sterile estesa con MOF
- ✓ Patologie biliari non dominabili con terapia medica e/o endoscopica
- ✓ Complicanze precoci e tardive (emorragie, ascesso, pseudocisti)

PANCREATITE ACUTA

Trattamento

MEDICO

1. Terapia di Supporto
2. Terapia Intensiva
3. Terapia Specifica

CHIRURGICO

1. Bonifica della via biliare
2. Complicanze

Pancreatite acuta: approccio terapeutico

Terapia di supporto per ridurre la secrezione di enzimi pancreatici e per monitorare le complicanze acute e a lungo termine:

- ❑ **Digiuno**
- ❑ **Supporto nutrizionale**
- ❑ **Mantenimento adeguato equilibrio idroelettrolitico per via venosa**
- ❑ **Eventuali correzioni di squilibri metabolici (iperglicemia, ipocalcemia, ipoalbuminemia)**
- ❑ **Eventuale aspirazione continua mediante sondino nasogastrico**
- ❑ **Eventuale sedazione con meperidina**
- ❑ **Eventuale trattamento dello shock**
- ❑ **Controllo sovrainfezioni batteriche (Imipenem)**

- ❑ **Antiossidanti: Vitamine C, E, selenio, metionina**

Tale terapia è indicata poiché lo stress ossidativo attiva il tripsinogeno
Si osserva spesso deficit di antiossidanti in bambini con pancreatiti ereditarie

- ❑ **Antiproteasi (gabexate)**
- ❑ **Octreotide (azione inibitrice sulla secrezione gastrica)**
- ❑ **Antiacidi (ranitidina)**

Pancreatite acuta: supporto nutrizionale

	Nutrizione enterale	Nutrizione parenterale
Incidenza di infezioni	↓	
Interventi chirurgici	↓	
mortalità	=	=
Complicanze non infettive	= ↓	=
costo		> 4 volte

Infezione Pancreatica

Batteriologia nella Pancreatite Acuta Severa

Escherichia coli -	25%
Staphylococcus aureus +	17%
Pseudomonas spp -	15%
Klebsiella spp -	9%
Proteus spp -	9%
Candida	4%
Streptococcus faecalis +	3%
Enterobacter spp +	3%
Anaerobi	16%
Monomicrobica	76%
Polimicrobica	24%

Terapia Antibiotica

Fattore di Efficacia nel tessuto pancreatico

Aminoglicosidi

netilmicina 0.14

tobramicina 0.12

Ureidopenicilline

mezlocillina 0.71

piperacillina 0.72

Cefalosporine

cefotiam 0.75

ceftizoxime 0.76

cefotaxime 0.78

ceftriaxone 0.79

Chinolonici

ciprofloxacina 0.86

ofloxacina 0.87

Carbapenemici

imipenem-cilastatina 0.98

Fattore di Efficacia = 1



Il farmaco inibisce tutti i batteri di solito riscontrati nell'infezione pancreatico

Il trattamento deve durare per almeno 2 settimane

Octreotide e inibitori delle proteasi pancreatiche

- **L'octreotide (OCT)**, derivato sintetico della somatostatina (SS) inibisce la motilità g.i., la secrezione acida gastrica, la pepsina e il fattore intrinseco, la secrezione intestinale di acqua ed elettroliti, la contrattilità della colecisti.
- Il **gabexate metilato** è l'inibitore delle proteasi pancreatiche più studiato.



- SS ed OCT riducono la mortalità ma non le complicanze
- Gabexate metilato riduce le complicanze ma non la mortalità

Pancreatite cronica: definizione

- Disordine infiammatorio che determina cambiamenti anatomici che includono infiltrato cronico infiammatorio cellulare, e fibrosi della ghiandola con perdita della funzione esocrina ed endocrina

Il paziente con pancreatite cronica: chi e' ?

Un paziente che presenta

- ❑ Sintomatologia dolorosa addominale recidivante
ed
- ❑ Elevazione degli enzimi pancreatici sierici negli episodi di
riesacerbazione

Pancreatite cronica: etiologia

Pancreatite cronica ad esordio infantile	
	Fibrosi Cistica
	Pancreatite fibrosante
	Pancreatite cronica ereditaria
	Pancreatite tropicale
	Metabolica (aminoacidopatie)
	idiopatica
Pancreatite cronica ereditaria con dx in età adulta	iperlipidemia
	Lipodistrofia parziale
	M. Di Wilson
	Deficit α 1AT
	Emocromatosi

Pancreatiti croniche: etiologia

■ Cause non ostruttive

- Pancreatite ereditaria (44%)
- Traumi ricorrenti in bambino maltrattato
- Fibrosi cistica
- Iperlipoprotidemia (tipo 1°, 4°, 5°)

■ Cause ostruttive

- Anomalie del tratto pancreatico-biliare
- Litiasi biliare
- Duplicazione duodenale
- Vasi anomali

Pancreatite cronica: diagnosi clinica

- Dolore addominale (intermittente/continuo, epigastrico, penetrante, irradiato posteriormente, post-prandiale)
- Nausea, vomito
- Steatorrea
- Perdita di peso
- Diabete (40-70%; età mediana di esordio: 11.9-26.3 aa)

Pochi dati in lett su incidenza di insuf endo ed esoc nei bambini

Pancreatite cronica: diagnosi di laboratorio e strumentale

- Esami di laboratorio: routine, amilasemia, lipasemia
- Test del sudore
- Analisi genetica per CFTR
- Tripsinogeno cationico
- Analisi molecolare SPINK 1
- Valutazione autoimmunitaria
- Test funzionali funzione pancreaticca
- Diagnostica strumentale: eco, TC, ERCP, RM

Pancreatite cronica: indagini strumentali

Eco:

Sensibilità 50-80%; spec 90%

Segni ecografici:

- Dilatazione dotto pancreatico
- Calcoli duttali
- Irregolarità margini ed ecostruttura della ghiandola
- Pseudocisti

TC

Sensibilità e specificità 90%

ERCP

Gold standard in età adulta
Sensibilità e spec 90-100%

RMN

Scarsa rilevazione di difetti piccoli dotti

Complicanze della pancreatite cronica

- Pseudocisti
- Pseudoaneurisma
- Trombosi vena splenica
- Ostruzione dotto biliare
- Fistola pancreatica
- Adenocarcinoma

Pancreatite cronica: terapia

- Terapia analgesica
- Terapia della IP e del diabete

In presenza di recidive

- Nutrizione enterale
- Antiossidanti
- Estratti pancreatici
- Octreotide
- Inibitore delle proteasi pancreatico
- Antibiotici
- chirurgia

Pancreatite cronica: terapia con estratti pancreatici

- 6 studi randomizzati controllati descrivono il ruolo degli estratti pancreatici nel controllo del dolore nella pancreatite cronica. Risultati contrastanti

Pancreatite Ereditaria (HP)

Autosomica dominante a
penetranza incompleta (80%)

Espressivita' clinica variabile
Esordio : 1-13 anni (10 anni)

Episodi ricorrenti di severo
dolore epigastrico

Non distinguibile su base
clinica e diagnostica

Possibile evoluzione verso
pancreatite cronica complicata:
insufficienza pancreatica
diabete mellito
cancro

CLINICAL PHENOTYPES ASSOCIATED WITH CFTR MUTATIONS

% normal CFTR mRNA

CLINICAL PHENOTYPE

CFTR genotype

100%	Normal	N/5T N/CFm N/CF
10%	Obstructive azoospermia Disseminated bronchiectasis Lung aspergillosis	5T/5T CFm/5T
	Chronic pancreatitis	CF/5T
	Nasal polyposis Chronic rhinosinusitis	CFm/CFm
	Cystic Fibrosis PS Adult onset Cystic Fibrosis	CF/CFm
0%	Cystic Fibrosis late onset PI Cystic Fibrosis PI	CF/CF

