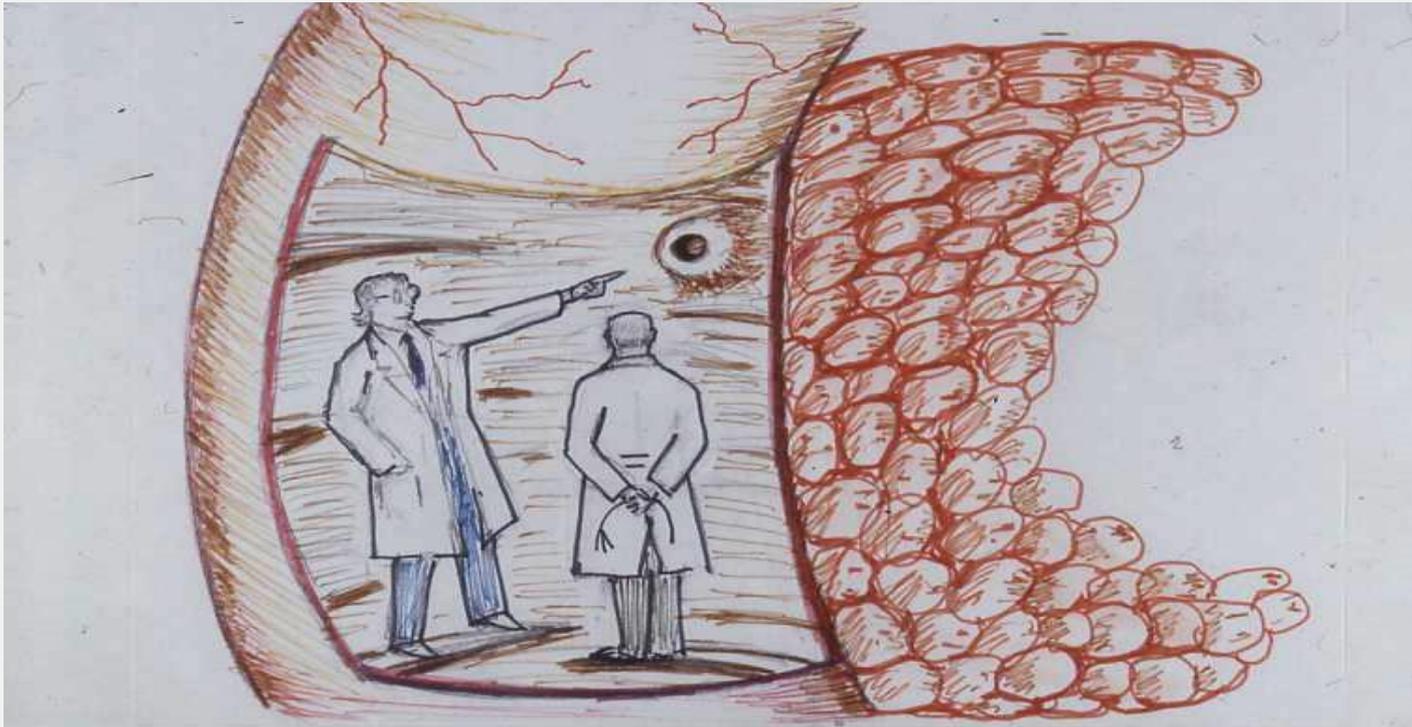


# Insufficienza pancreatica esocrina

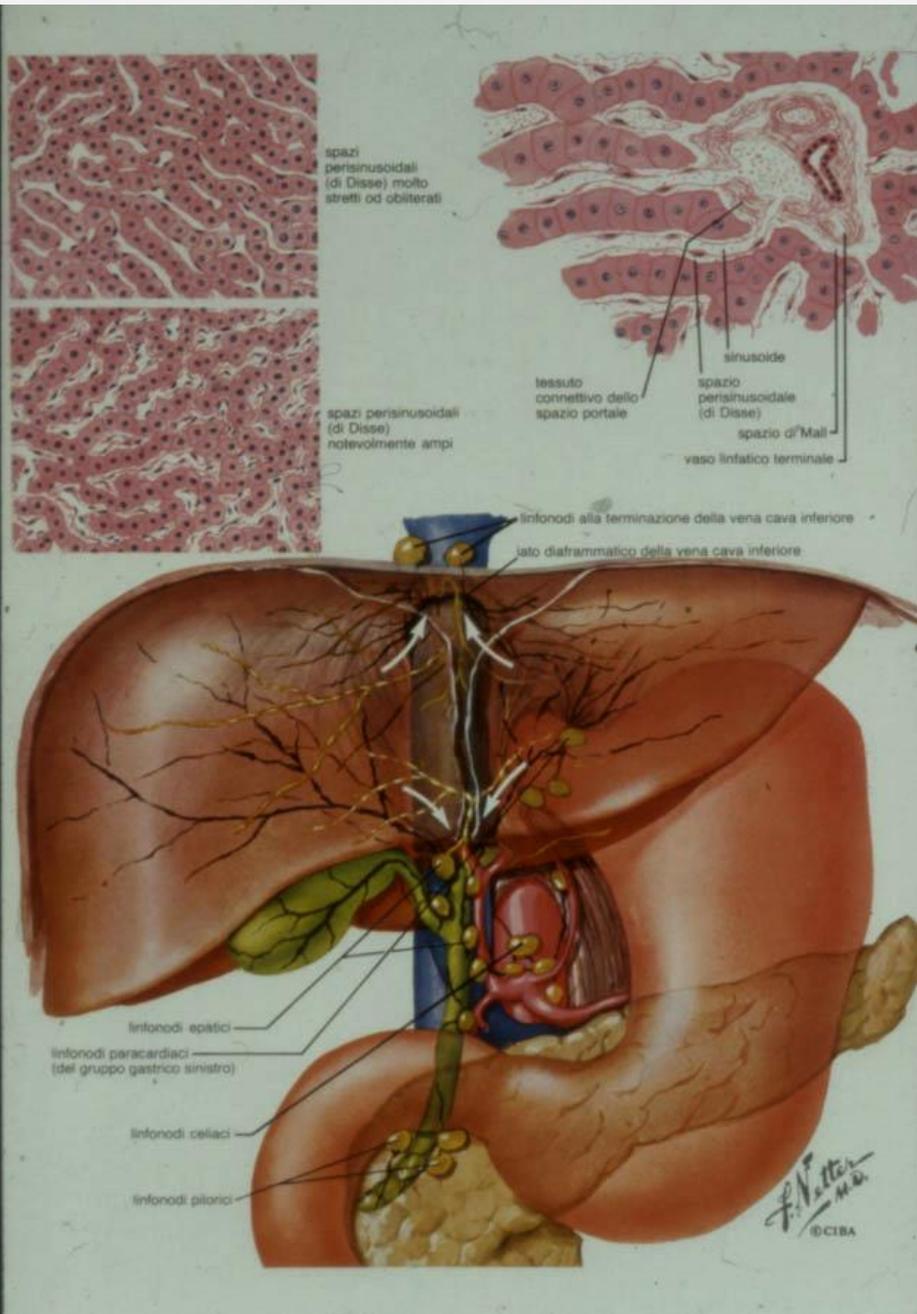


Prof. **Alessandro D'Ambrosi**  
Università degli Studi di Ferrara

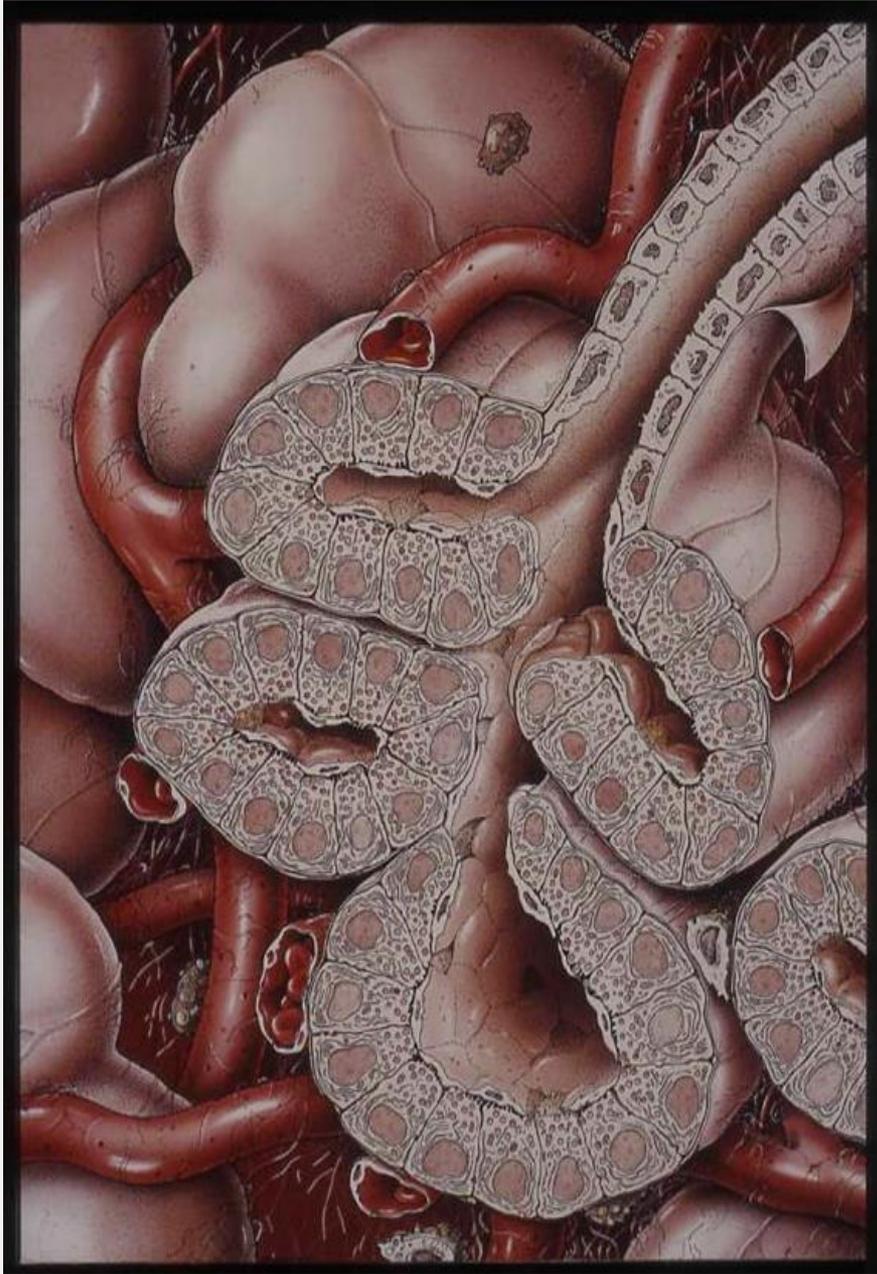
# Definizione

**L'insufficienza pancreatica esocrina** è l'espressione e la conseguenza di alterazioni anatomo-funzionali del pancreas esocrino che ne abbiano compromesso in maniera ora moderata, ora grave, ora parzialmente reversibile, ora irreversibile - a seconda della natura, della estensione e della evolutività delle stesse - la funzione di presiedere alla digestione dei materiali alimentari che giungono in duodeno con il chimo acido dello stomaco.

Essa rappresenta pertanto il traguardo terminale nel quale possono sfociare tutte le affezioni di cui il pancreas, direttamente o indirettamente, possa essere sede.







# Cause di insufficienza pancreatica esocrina

## 1. PANCREATITE CRONICA

2. Agenesia del pancreas
3. Ipoplasia pancreatica congenita
4. S. di Shwachman – Diamond
5. S. di Johanson – Blizzard
6. Lipomatosi o atrofia pancreatica dell'adulto
7. Difetto isolato di lipasi o colipasi
8. Resezione pancreatica
9. Cancro del pancreas
  
10. *Malattie della mucosa del piccolo intestino (Celiachia, IBD, S. Malassorbimento)*
11. *Diabete*
12. *Somatostatinoma*
13. *Gastrinoma*
14. *Interventi chirurgici*
  
15. Giardiasi e HIV
16. Linfomi
17. Malattia di Whipple
18. Amiloidosi

# Pancreatite Cronica

## (Etiologia)

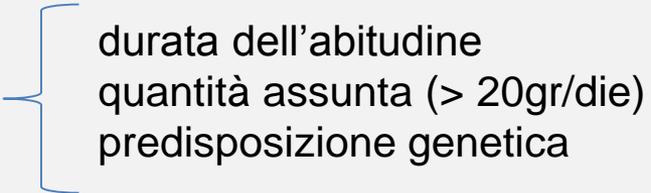
- **Alcoolica**
- Ostruttiva
- Autoimmune
- Idiopatica
- Ereditaria
- **Tropicale**
- Iperparatiroidismo
- Iatrogenica

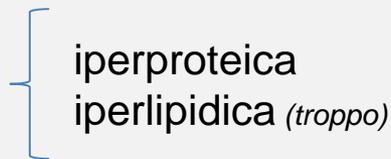
# Pancreatite alcolica

Europa, Giappone, Australia, Sud Africa

Sesso maschile 45-64 anni o giovani adulti 30-40 anni

Forma clinica in recessione in rapporto al diminuito consumo di alcool (Europa)

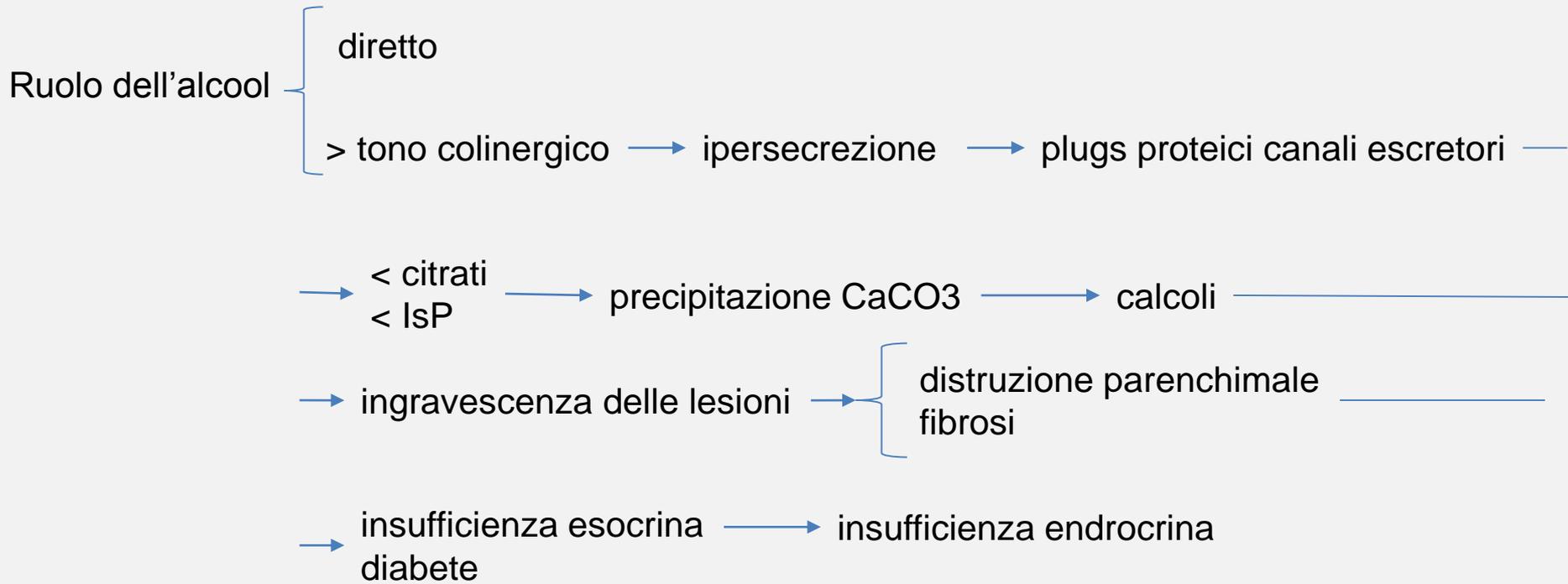
L'effetto dell'alcool si esplica in rapporto alla 

con il concorso della dieta 

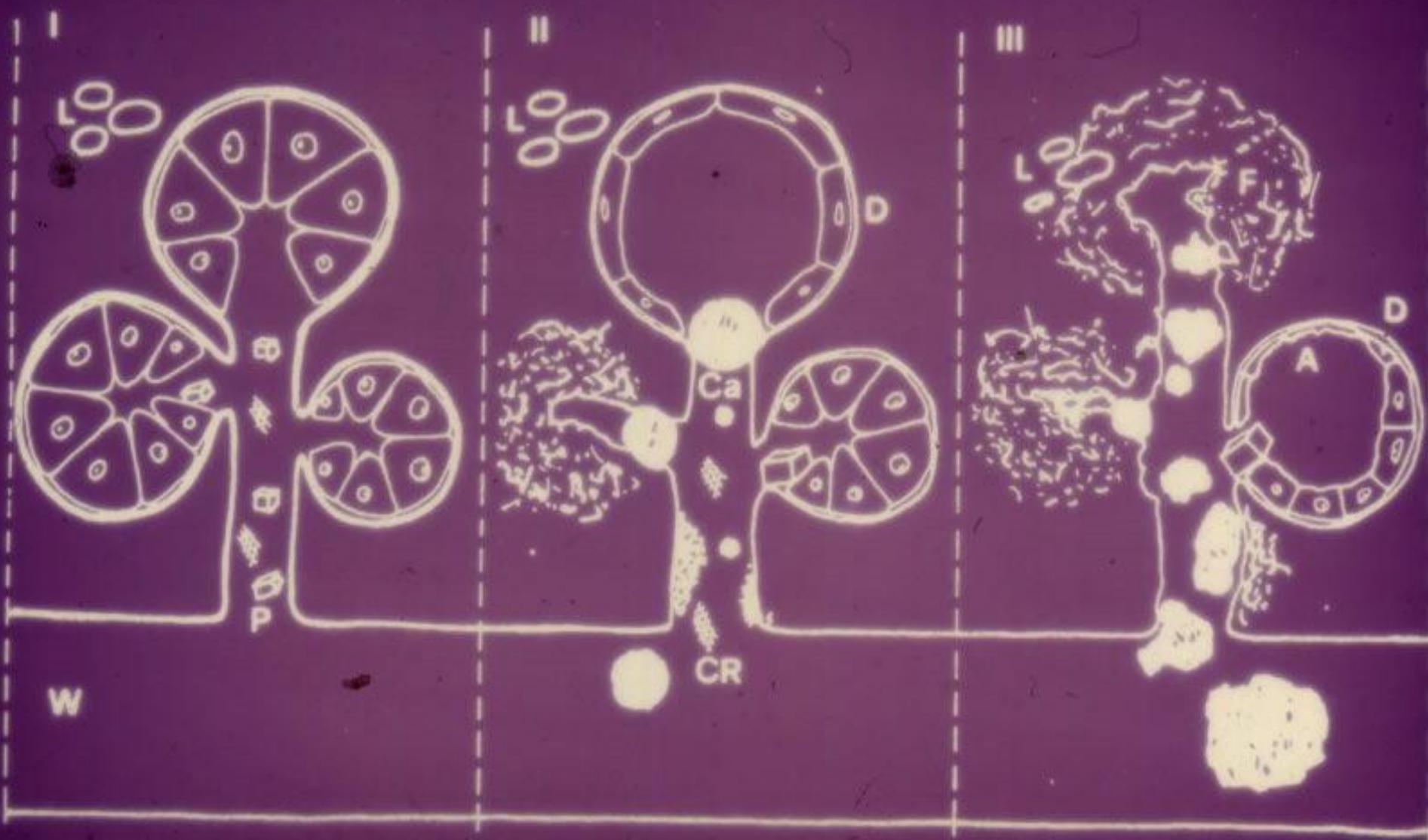
Nella pancreatite cronica **tropicale** (India, Africa) esiste una associazione con la

malnutrizione nei bambini con dieta povera di   
substrati da carenza alimentare  $\longrightarrow$   $<$  attività di sintesi cellulare  $\longrightarrow$  alterazioni morfologiche

# Pancreatite alcolica II



*nb in danno pancreatico continua anche dopo la sospensione della pratica alcolica ma la sua progressione è più lenta e meno severa.*



# Pancreatite alcolica III

*più recentemente*

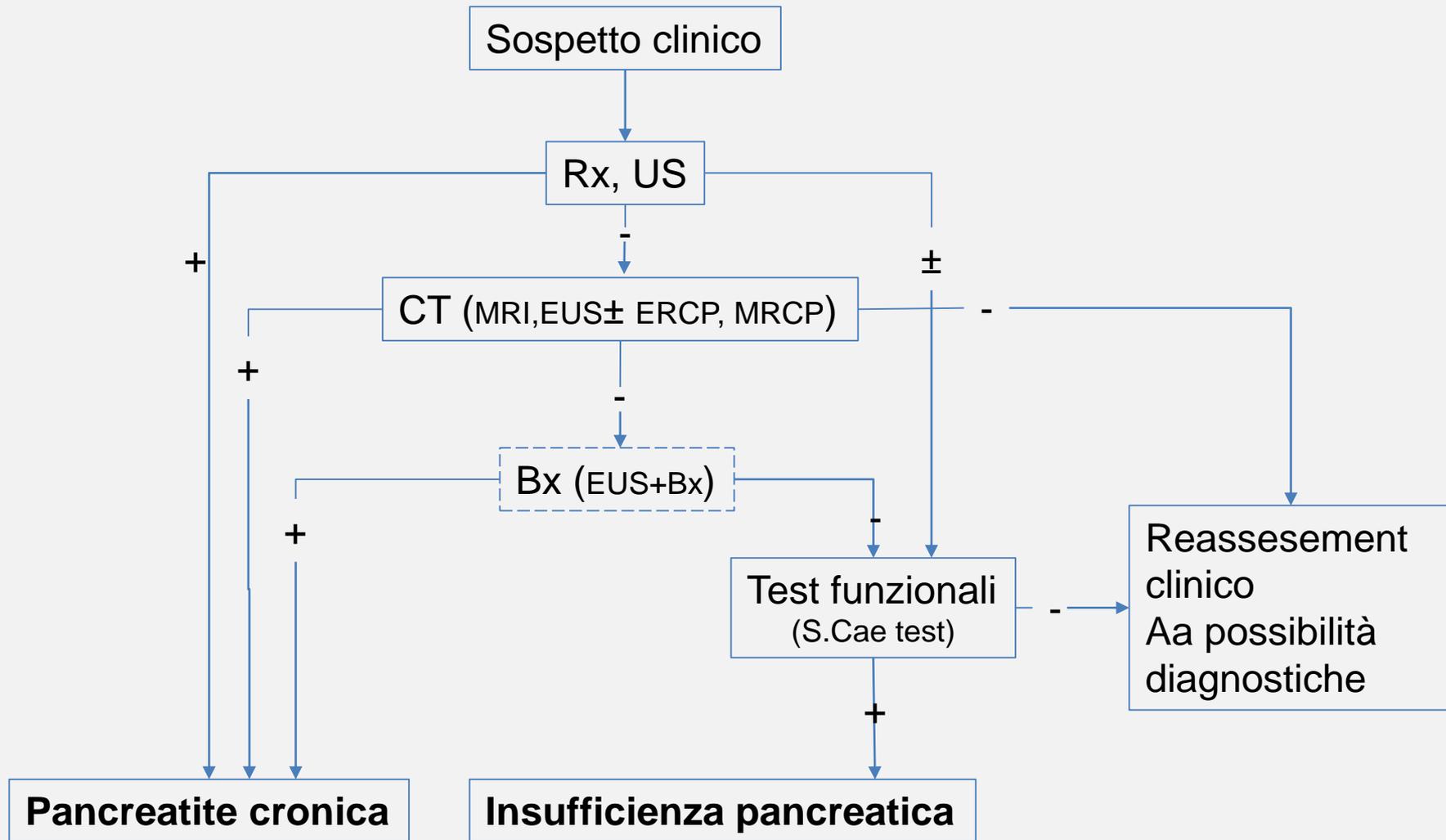
Alcool → ossidazione etanolo in acetaldeide → attivazione **cellule stellate** acino pancreatico → stato di stress ossidativo al loro interno → attivazione della via della protidosintesi del **downstream pathway of fibrogenesis**.

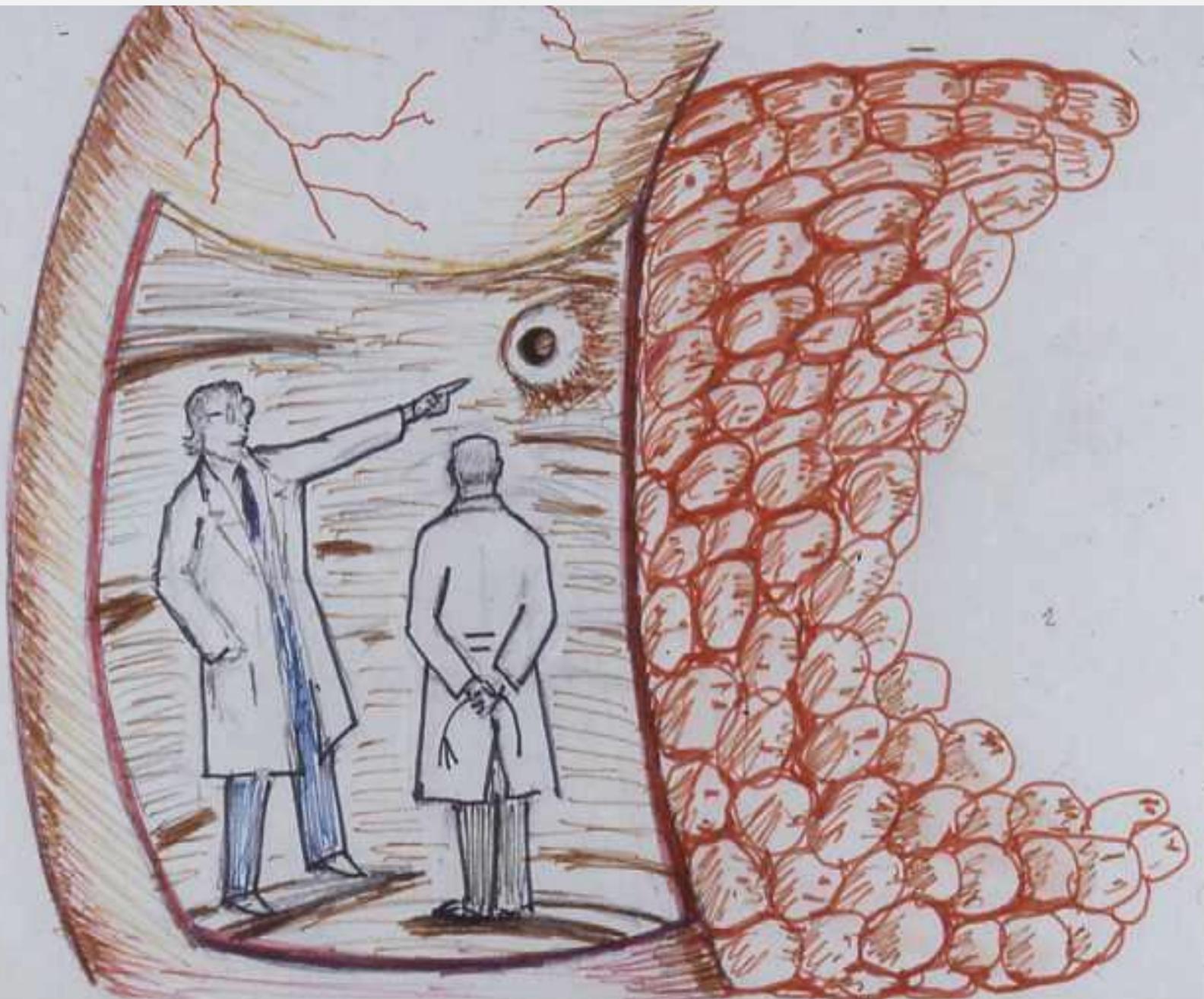
*(Ecco perché le alterazione fibrotiche della pancreatite cronica alcolica non possono essere dovute a fenomeni ricorrenti di pancreatite acuta)*

Le cellule stellate (c.s.) pancreatiche sono simili a quelle del fegato (spazio di Disse) che assicurano il flusso ematico a livello sinusoidale in concorso con le cellule endoteliali. In corso di cirrosi epatica c.s. vengono attivate, modificate in miofibroblasti con conseguente produzione di notevole quantità di matrice extra cellulare da cui origina materiale fibrillare che dà inizio alla fibrosi intestiziale.



# Algoritmo diagnostico della pancreatite cr. e della insufficienza pancreatica esocrina



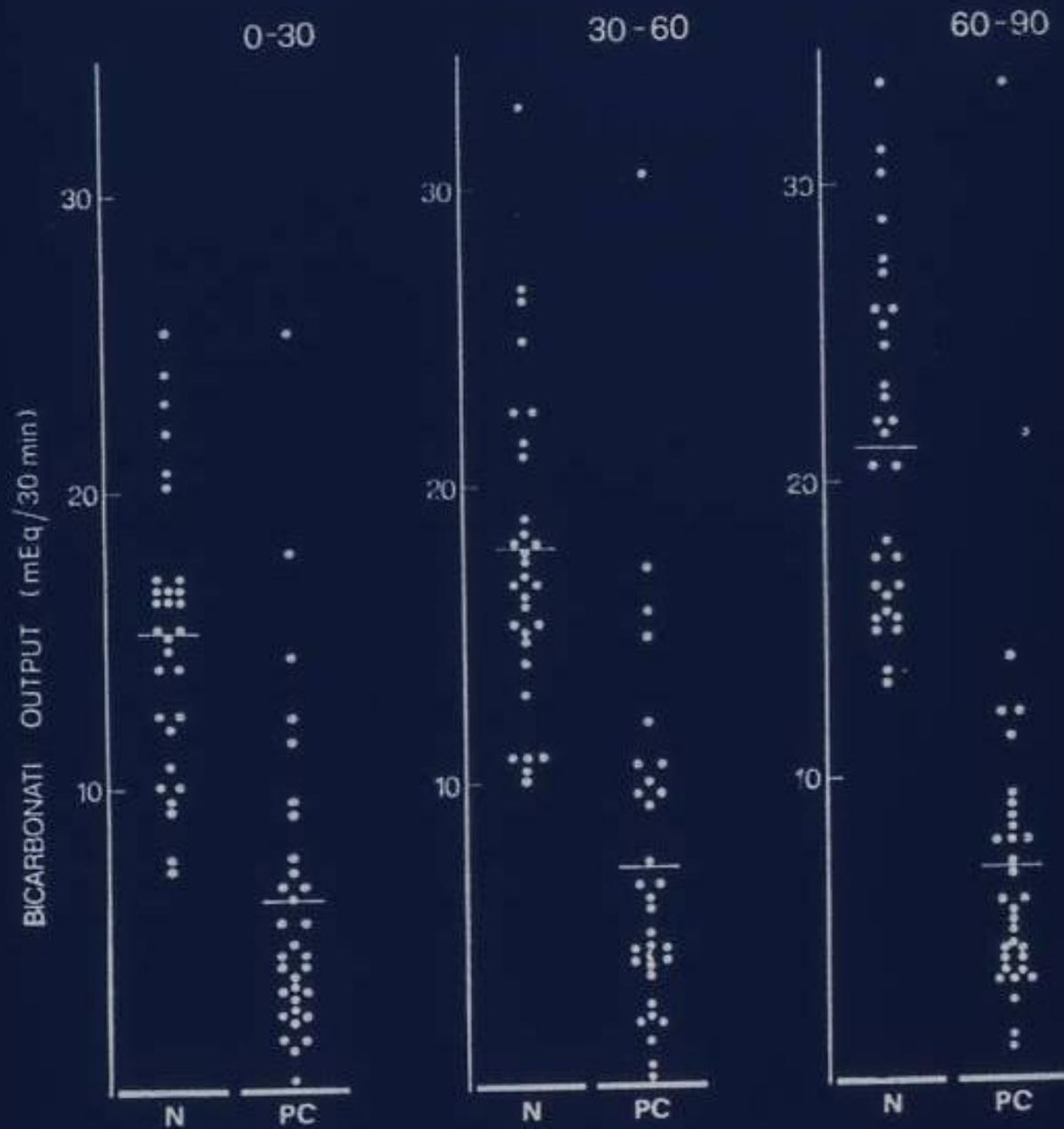


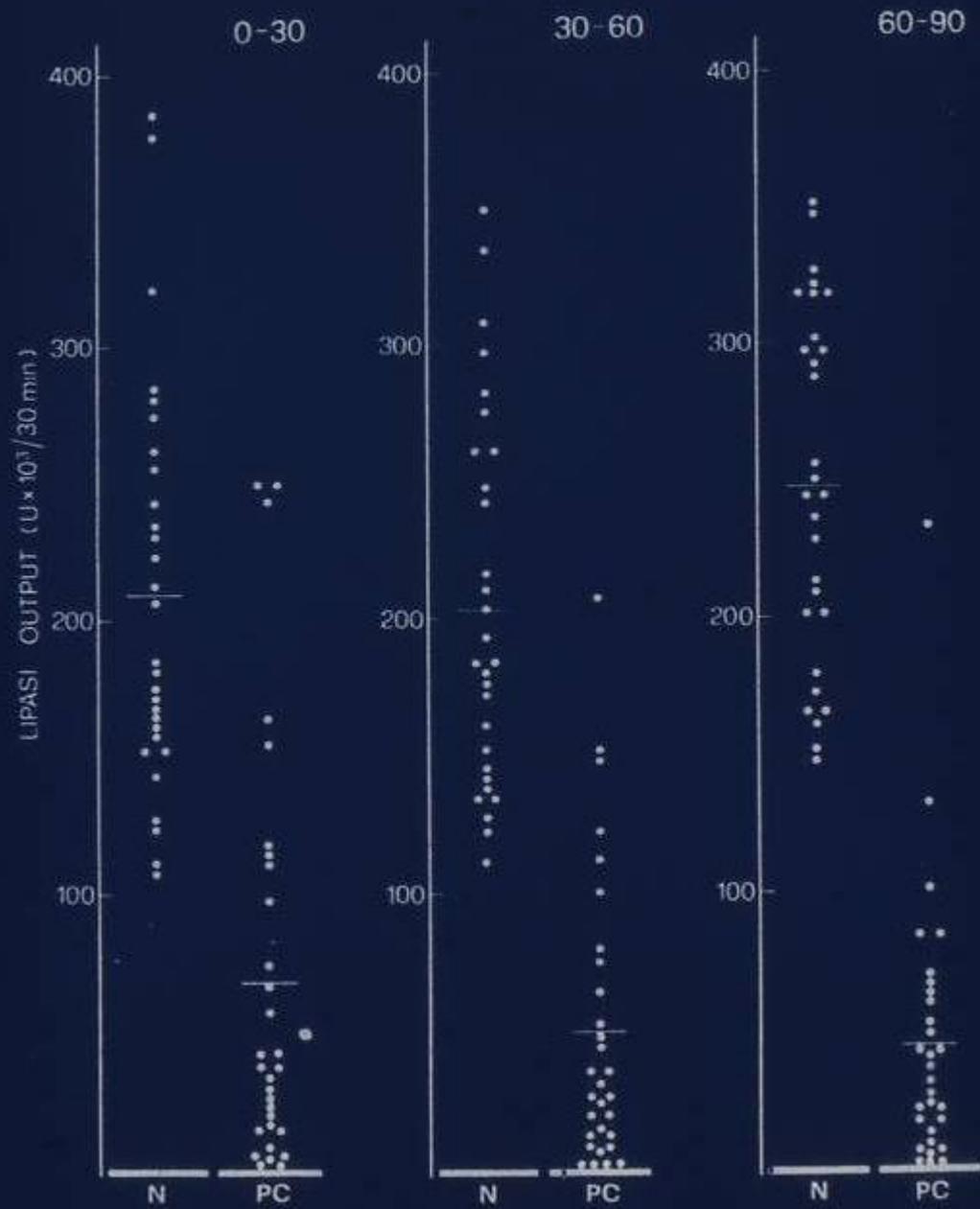


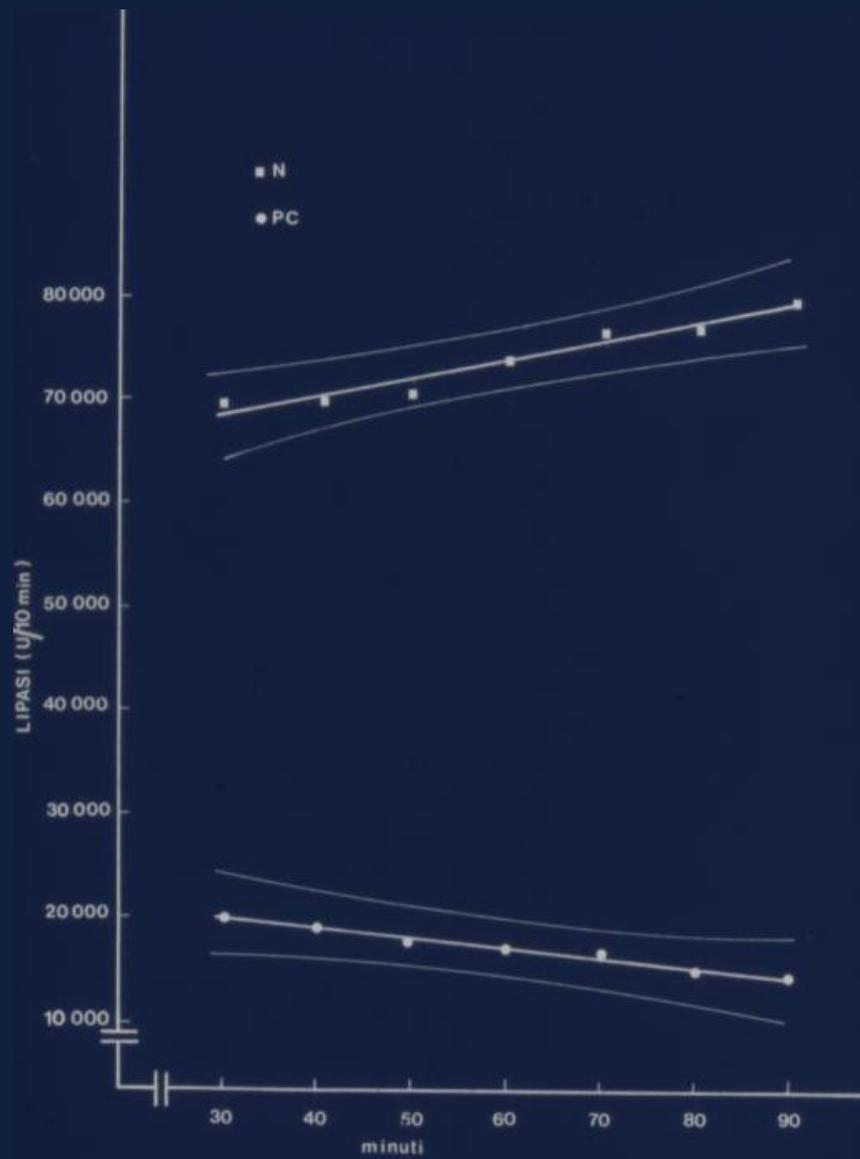


**MODELLO di STUDIO della FUNZIONALITA' PANCREATICA ESOCRINA  
con SECRETINA, CERULEINA o COLECISTOCHININA**

- Posizionamento della sonda (Sarles) sotto controllo fluoroscopico ,  
"the tip being placed near the ligament of Treitz"
- Infusione continua di:
  - Secretina (GIH) 1 o 0,5 U.C/ Kg/h  
associata a
  - Ceruleina (Farmitalia - C. Erba) 100 ng/Kg/h  
o
  - Colecistochinina (GIH) 2 UID/Kg/h
- Durata dell'infusione: 90 m'
- Tempi di raccolta dell'aspirato duodenale:  
minuti 0-10-20-30-40-50-60-70-80-90
- Dosaggio:  
volume del secreto,  $\text{HCO}_3^-$ , lipasi, chimotripsina, tripsina
- Controllo periodico del pH gastrico e duodenale
- Aspirazione separata del succo gastrico (eliminazione)
- Aspirazione manuale intermittente del succo duodenale







Da Gullo L., Bo, 1978.

# Altre cause di ins. pancreatica esocrina I

**IBD.** Nel 30-50% dei Crohn e di coliti ulcerose si registra una decurtazione della riserva funzionale del pancreas esocrino e si rilevano lesioni anatomiche della ghiandola.

Nel **Morbo di Crohn** in particolare la patologia pancreatica può essere in rapporto a

- localizzazioni all'ileo terminale
- attività ed estensione della malattia
- coinvolgimento autoimmunitario del pancreas *e inoltre*
- infiammazioni granulomatose cefaliche nella localizzazione gastro-duodenale
- reflusso duodeno-pancreatico da stenosi duodenale
- fistole duodeno-pancreatiche
- ostruzione del dotto biliare comune
- colelitiasi e colangite sclerosante
- cause iatrogeniche

## Altre cause di ins. pancreatica esocrina II

Nella **colite ulcerosa** la riduzione degli enzimi è dovuta alla loro diluizione e non al coinvolgimento ghiandolare. L'interessamento del pancreas è frequente, specialmente nelle fasi attive della malattia. Esiste la possibilità di associazione con la pancreatite autoimmune.

Nelle **sindromi da malassorbimento** la diminuzione della secrezione pancreatica esocrina rappresenta un fenomeno secondario al metabolismo azotato negativo e alla malnutrizione con deficitaria capacità di sintesi delle proteine enzimatiche.

Nelle **ampie resezioni intestinali**, oltre alla malnutrizione, acquisisce rilievo patogenetico il rapido passaggio degli alimenti, in specie lipidi, direttamente al colon con inibizione della secrezione pancreatica.

# Altre cause di ins. pancreatica esocrina III

## Malattia celiaca (M.c.)

Alterazioni morfologiche e funzionali del pancreas esocrino (p.e.) in corso di M.c. possono sviluppare una pancreatite.

L'ins. pancreatica può essere dovuta a

- grado di atrofia dei villi
- riduzione della secrezione ormonale dell'intestino prossimale
- riduzione delle cellule endocrine enteriche (*secretin cells*)
- aumento del peptide intestinale YY (*inibitore della secrezione enzimatica*)
- riduzione dell'uptake intestinale degli AA
- atrofia acinosa e fibrosi pancreatica da malnutrizione proteica
- danno pancreatico autoimmune

La riduzione secretoria pancreatica di bicarbonati ed enzimi può risultare già reversibile con la dieta priva di glutine.

# Insufficienza pancreatica cronica nei postumi di chirurgia gastrica

Trattasi di un problema comune nei postumi di chirurgia gastrica dovuti a

- grave malnutrizione, malassorbimento e maldigestione dopo gastrectomia totale (*deficit di triturazione degli alimenti, alterato svuotamento gastrico, denervazione pancreatica*)
- gastrectomia totale o subtotale in totale o subtotale pancreasectomia con o senza resezione duodenale ( *procedure di Whipple* )
- alterazione del rilasciamento gastrico da assenza dei riflessi nervosi dello stomaco
- assenza della stimolazione nervosa gastrica sulla secrezione pancreatica
- riduzione della secrezione pancreatica da mancanza di CCK dopo resezione intestinale
- rapido svuotamento gastrico e asincronia tra esso e la secrezione biliopancreatica dovuta a nuovi tratti di varie ricostruzioni
- sviluppo di flora batterica da gastrectomia
- eccessiva denervazione pancreatica da linfadenectomia e vagotomia



# Insufficienza pancreatica esocrina

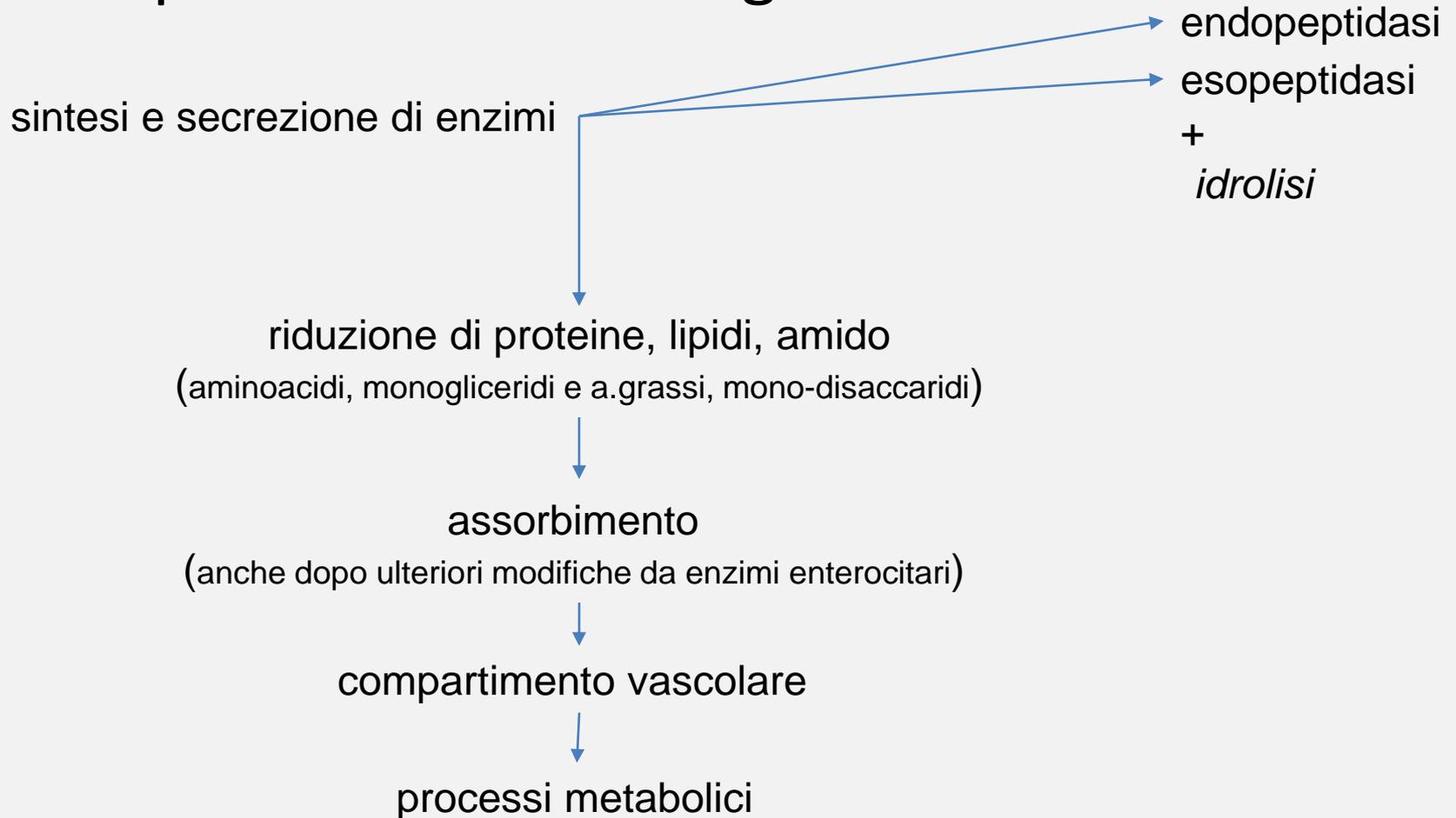
Il pancreas si colloca come una struttura funzionale tra

- ambiente esterno (fonte di sostanze nutritive)
- tessuti (sede di processi metabolici).

Il pancreas produce e secerne nel lume duodeno-digiunale una secrezione capace di ridurre i substrati alimentari complessi in composti più semplici e più piccoli che la mucosa intestinale assorbe direttamente e rimaneggia ulteriormente.

Un funzionamento deficitario di tali meccanismi compromette anche gravemente tanto la digestione e l'assorbimento quanto l'adeguato apporto calorico.

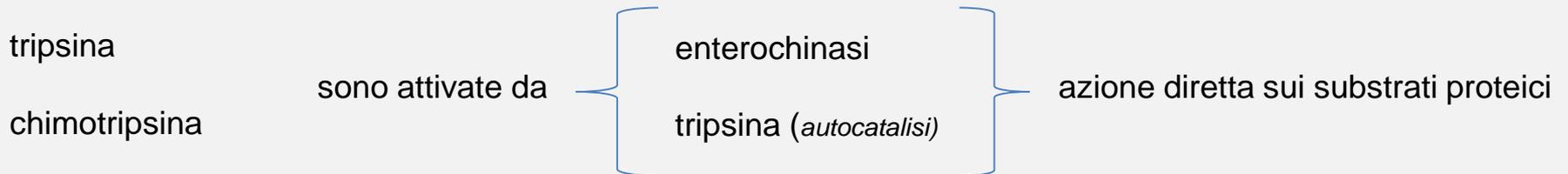
# Fase pancreatica della digestione:



La digestione enzimatica duodeno-digiunale si esplica a pH alcalino ( $> 6$ ; 90-100m' )



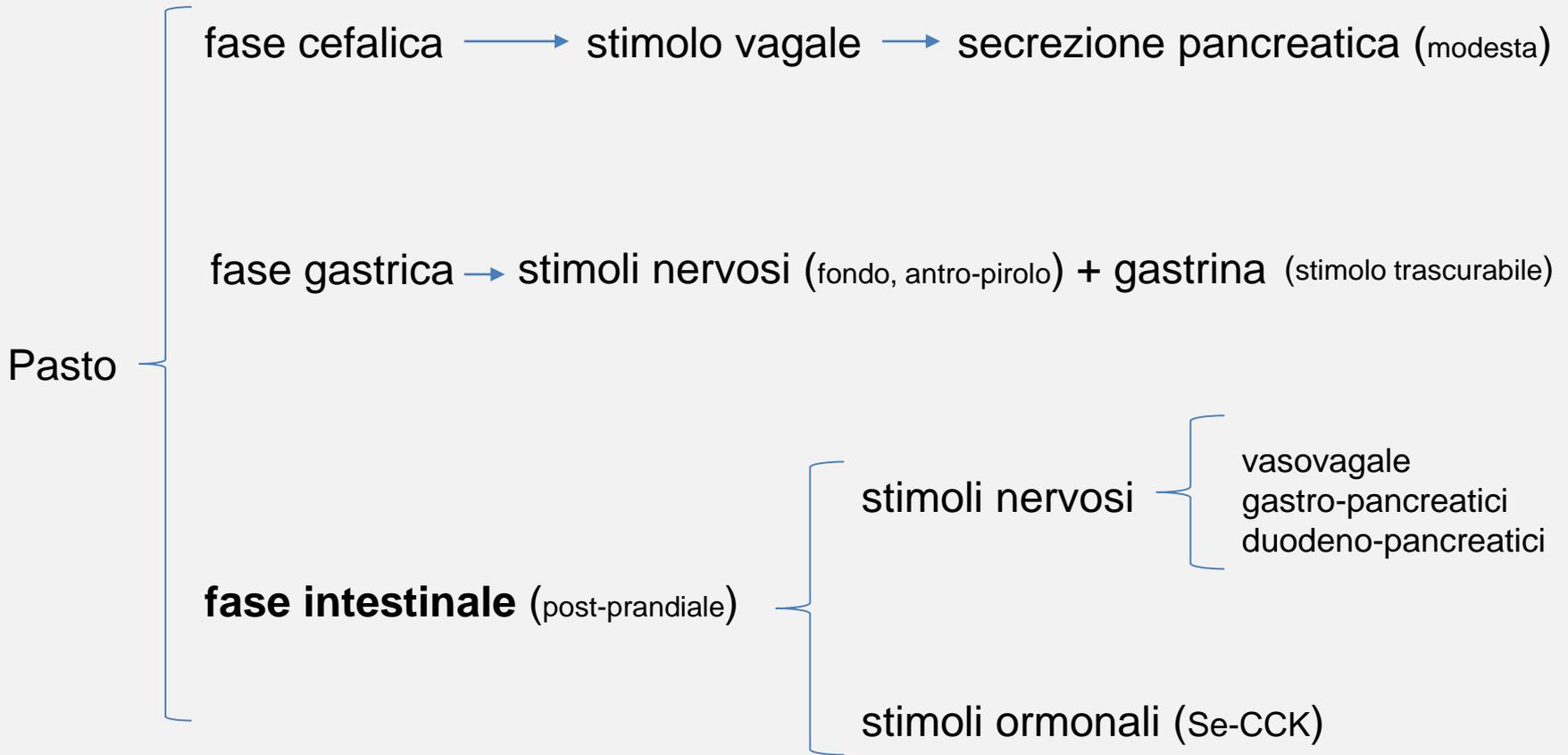
Un eccessivo e protratto abbassamento del pH nel lume duodeno-digiunale per incompleto tamponamento dell'acido che si svuota attraverso il piloro provoca un'inattivazione irreversibile degli enzimi secreti dal pancreas:



lipasi  
+ colipasi

→ idrolisi trigliceridi (*solubilizzati dai sali biliari in fase micellare*)

A blue arrow points from 'lipasi + colipasi' to 'idrolisi trigliceridi (solubilizzati dai sali biliari in fase micellare)'.



Il pancreas è capace di una performance secretoria post-prandiale che supera di molto le necessità minime teoriche per la digestione enzimatica del cibo.

Dispone di una cospicua riserva funzionale enzimatica e di bicarbonati.

L'insufficienza digestiva:

- non compare soltanto quando la secrezione pancreatica è estremamente ridotta ma
- è in rapporto all'attività che detti enzimi siano effettivamente in grado di svolgere nel lume duodeno-digiunale.

**Un ridotto pH duodenale** post-prandiale contribuisce a creare un ambiente ostile all'attività degli enzimi pancreatici.

**La lipasi** è l'enzima che risente criticamente del pH acido duodenale (con inattivazione completa a valori di poco  $< 4$ ) mentre Tripsina e Chimotripsina risultano relativamente più stabili.

Ecco perché la **steatorrea** è la prima a comparire e non si accompagna necessariamente alla creatorrea.

# Patogenesi della maldigestione

A. Riduzione produzione enzimatica pancreatica

B. Riduzione della liberazione enzimatica

C. Difetto di attivazione

D. Prematura degradazione degli enzimi

Ulteriore conseguenza dell'ambiente tendenzialmente acido duodenale in fase post-prandiale ed interprandiale è la **precipitazione dei sali biliari** che comporta una ridotta **concentrazione di acidi biliari** in fase micellare, una insufficiente solubilizzazione micellare dei lipidi con ulteriore aggravamento della digestione lipidica e della steatorrea  
(*prev. Mucoviscidosi*)

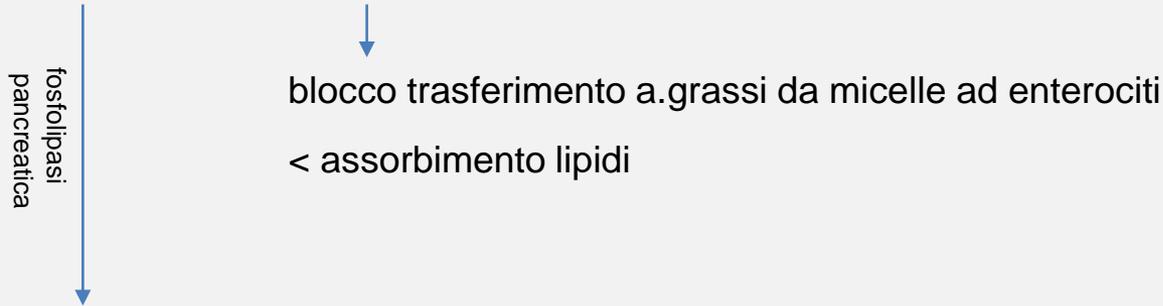
Il persistere di un pH acido in duodeno a lungo andare riduce la sensibilità della mucosa duodeno-digiunale al rilascio di **Secretina** con conseguente decremento della secrezione pancreatica e, forse, dell'attività motoria dello stomaco

# Ipersecrezione acida gastrica.

- aumento secrezione HCl (*gastrite alcoolica*)
- mancata inibizione HCl per assenza endoluminale di prodotti della scissione lipidica (*mono e digliceridi inibiscono secrezione HCl*)
- mancata inibizione secrezione gastrica da parte del tripsinogeno (*la frazione non funzionale del proenzima, staccata dalla enterochinasi, in condizioni normali inibisce la secrezione gastrica*)
- la ridotta presenza di ac. grassi nel lume digiunale accelera lo svuotamento gastrico con presenza di notevole quantità di chimo iperacido nel duodeno che aggrava la inattivazione degli enzimi
- il deficit di bicarbonati riduce la peristalsi anterograda, rallenta la rimozione idrogenionica con aumento del tempo di persistenza dell'acidità duodenale.

## Possibile ruolo della lecitina.

Lecitina (lume intestinale)

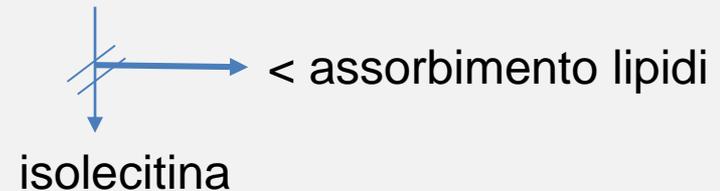


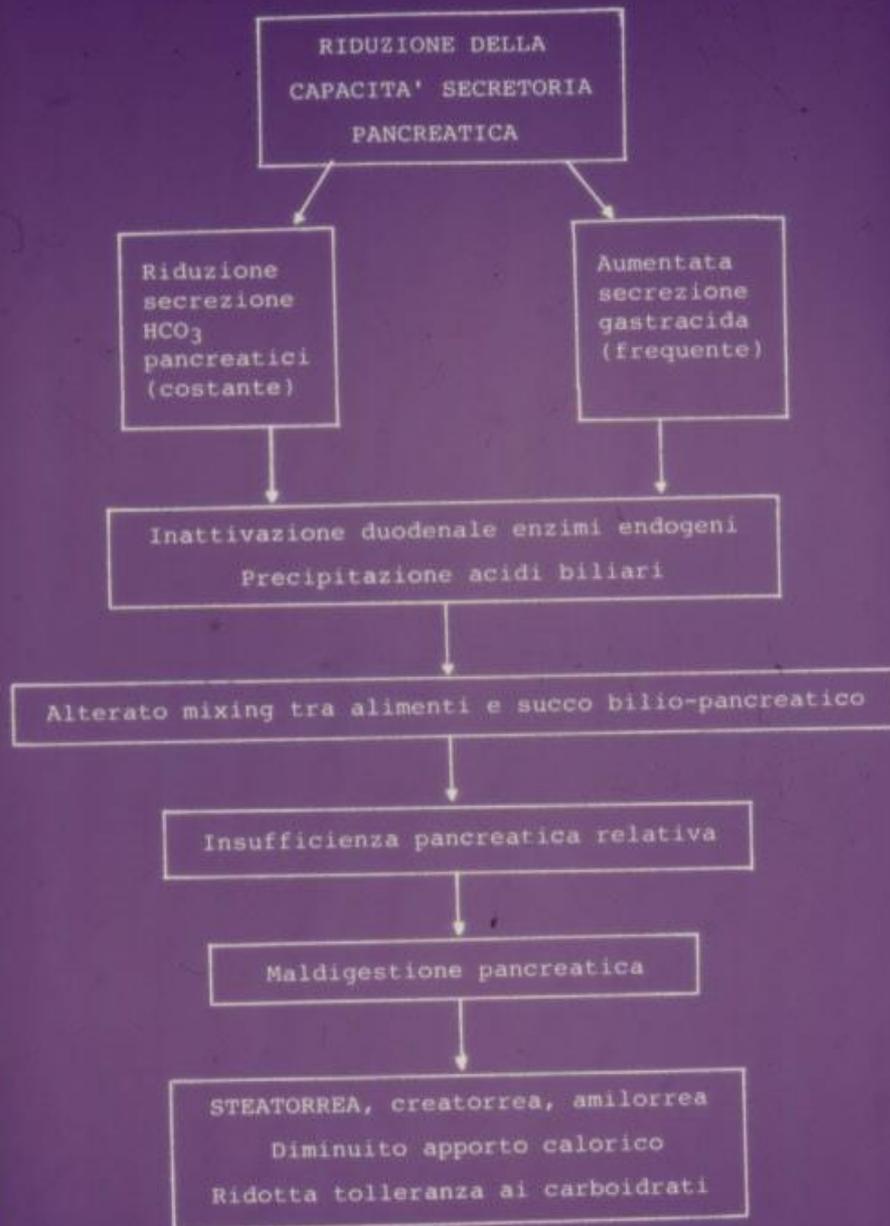
Isolecitina → < blocco → > assorbimento lipidi

Insufficienza  
pancreatica esocrina

→ < fosfolipasi pancreatica

lecitina





- Fisiopatologia dell'insufficienza pancreatica.

A.D. e coll., FE 1987

# Insufficienza pancreatica esocrina quadro clinico

I

Se è vero come è vero che gli attacchi acuti della pancreatite cronica si riducono in frequenza ed intensità in rapporto alla sostituzione del parenchima, si può affermare che il quadro clinico dell'insufficienza pancreatica esocrina conclamata si realizza dopo la scomparsa delle crisi dolorose ( *quando il paziente può illudersi di star meglio o addirittura di essere guarito* ).

# Insufficienza pancreatica esocrina quadro clinico



Iperfagia

tentativo di correggere la malnutrizione  
da perdita calorica (steatorrea)

Dimagrimento

alterazione dei processi di assorbimento  
sensibile al trattamento  
non raggiunge i gradi estremi della malnutrizione

Deficit vit.

liposolubili + Ca

osteoporosi con osteomalacia nei casi più gravi  
contrazioni e spasmi muscolari  
anomalie della visione notturna e xeroftalmia  
atassia tipo Friederich, neuropatia periferica  
leuconichia ungueale (*ipoalbuminemia*) in stadi avanzati

Ridotta tolleranza ai carboidrati con elevata glicemia p.p. e  
riduzione rilascio di insulina(> *rilascio GIP da riduzione produzione e  
assorbimento dei grassi per deficitaria idrolisi lipidica*)

# Insufficienza pancreatica esocrina quadro clinico



**Diabete insulinoprivo** (coinvolgimento insulare nelle fasi avanzate della p.c. o da pancreatectomia):

- estremamente instabile
- non chetoacidotico

concomitante deficit di glucagone e conseguente riduzione capacità del fegato a convertire a.grassi in chetoni (*a. acetico, a.  $\beta$  - ossibutirrico*)

- scarsamente complicato a livello microangiopatico (nefropatia, retinopatia)
- ma non a livello neuropatico (alcool + malassorbimento)

# Insufficienza pancreatica esocrina

## quadro clinico

### IV

Caratteri delle feci:

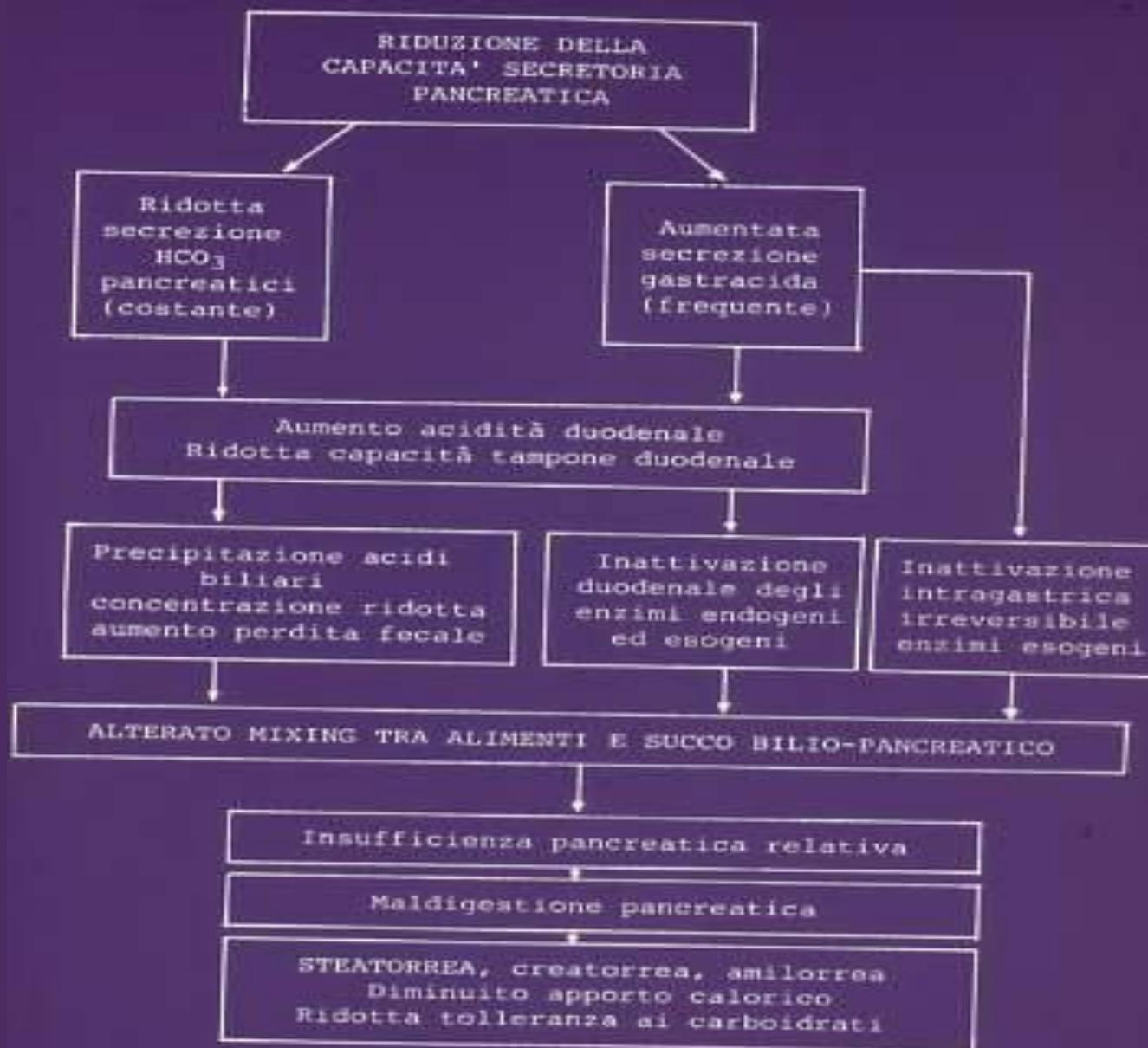
- abbondanti (> 250g/die)
- untuose (con piccoli grumi bianco-giallastri di materiale grassoso indigerito; gocce o chiazze oleose nei casi più gravi)
- steatorroiche (7-10g. di grassi neutri / 24h )
- consistenza poltacea, talora schiumose
- non diarroiche (per l'assenza di a.grassi liberi provenienti dalla idrolisi enzimatica dei trigliceridi che a livello del colon sono idrolizzati dalla flora batterica con stimolazione di H<sub>2</sub>O e di elettroliti mediata da AMPc)
- odore nauseabondo

dd con ins. biliare e malassorbimento intestinale (a. grassi e saponi)  
accelerato transito intestinale (grassi neutri e a.grassi)

Table 3 Indirect diagnostic tests for evaluating pancreatic exocrine insufficiency

Test	In favour	Against
CFA	Gold standard	72 h stool collection; 100 g standard diet; no simultaneous PERT; not pancreas specific
Acid steatocrit	Linear correlation with CFA also in a single sample; Good as screening	High fat diet needed; 24-72 h stool collection is ideal
Fecal elastase 1	Single stool sample; PERT can be continued	Poor sensitivity in mild EPI, watery stools and small bowel disease
<sup>13</sup> C-mixed triglyceride breath test	Simple; Also for mild forms of EPI and therapy assessment	Requires further validation
Fecal chymotrypsin	Good for compliance control; Single small stool sample	Sensitivity low for clinical practice (chymotrypsin is variably inactivated during intestinal transit); not for mild EPI; watery stools decrease enzyme activity; PERT must be discontinued
Secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography	Morphological and semi-quantitative functional changes	Requires further validation
Nutritional status (magnesium < 2.05 mg/dL, ↓ prealbumin, ↓albumin, ↓retinol binding protein, ↓ferritin, ↓hemoglobin)	Simple	Requires further validation

CFA: Coefficient of fat absorption; PERT: Pancreatic enzyme supplementation therapy; EPI: Pancreatic exocrine insufficiency.



# Terapia

La terapia sostitutiva enzimatica è raccomandata in tutti i casi di Insufficienza pancreatica manifesta.

Gli enzimi vengono somministrati sotto forma di minimicrosfere gastroprotette (da 1.0 a 1.2 mm di diametro) durante o subito dopo i pasti in modo da essere versate in duodeno con il chimo e disintegrate a pH alcalino per il loro rilascio.

Il dosaggio per ogni somministrazione è pari a 40-50mila U di lipasi ai pasti principali mentre durante gli spuntini si somministrano 20mila U.

L'aggiunta di PPI si rende necessaria quando la steatorrea non è controllata.

Possono essere somministrate supplementazioni di vitamine liposolubili per via parenterale.

Gli MTC non sono indicati salvo casi particolari (*ins. severa in sostituzione di trigliceridi a catena lunga*).

Possibili adiuvanti possono essere la decontaminazione del lume intestinale, i probiotici per ridurre la flogosi intestinale, eventualmente gli acidi biliari (UDCA).

# Terapia II

La terapia sostitutiva migliora la qualità della vita.

Possibili, ma rari, ***effetti collaterali*** possono essere:

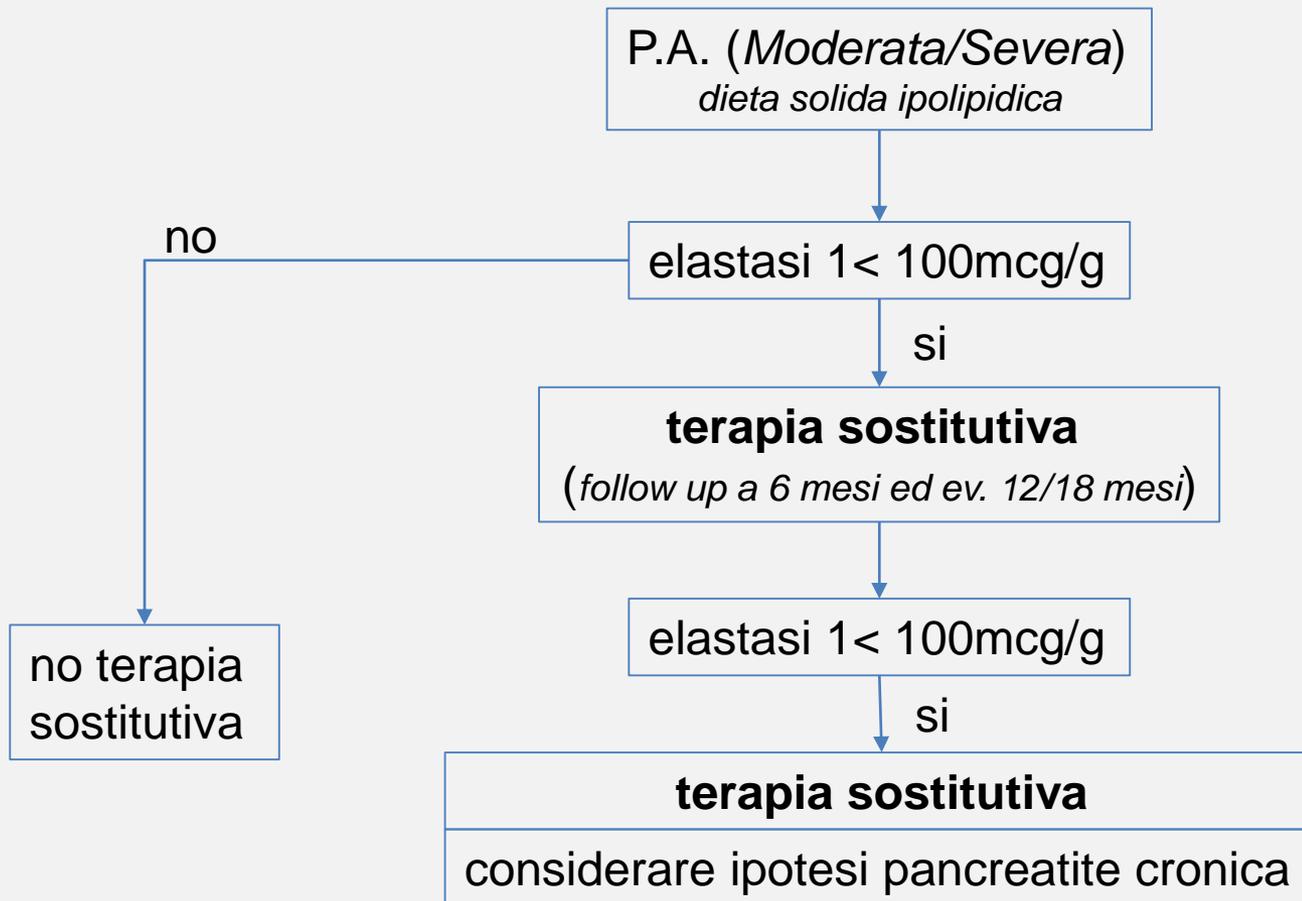
irritazioni del cavo orale;

irritazioni della mucosa nasale e delle vie respiratorie fino all'attacco di asma per le confezioni in polvere;

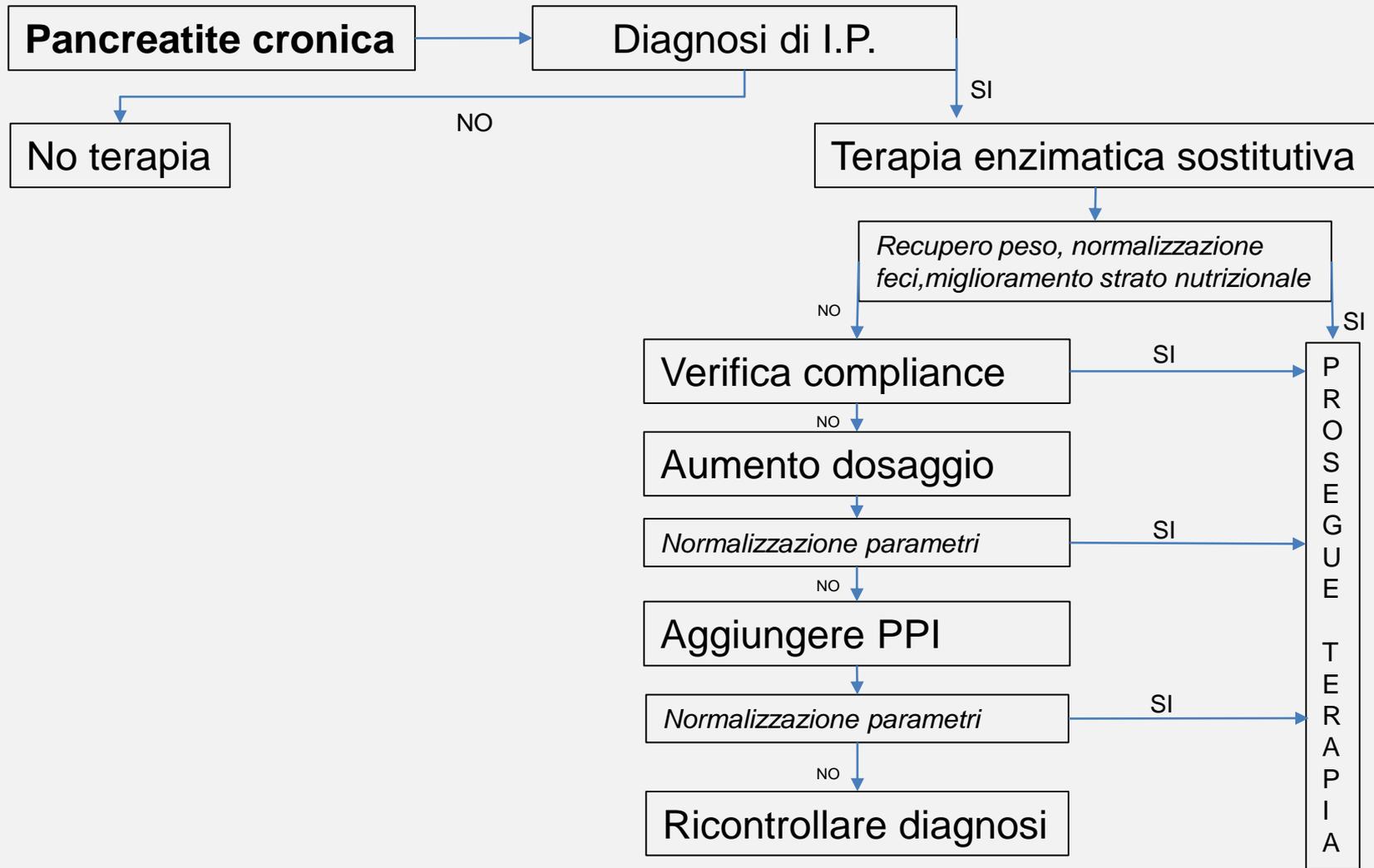
dosi molto alte sono state associate a iperuricoemia e iperuricosuria;

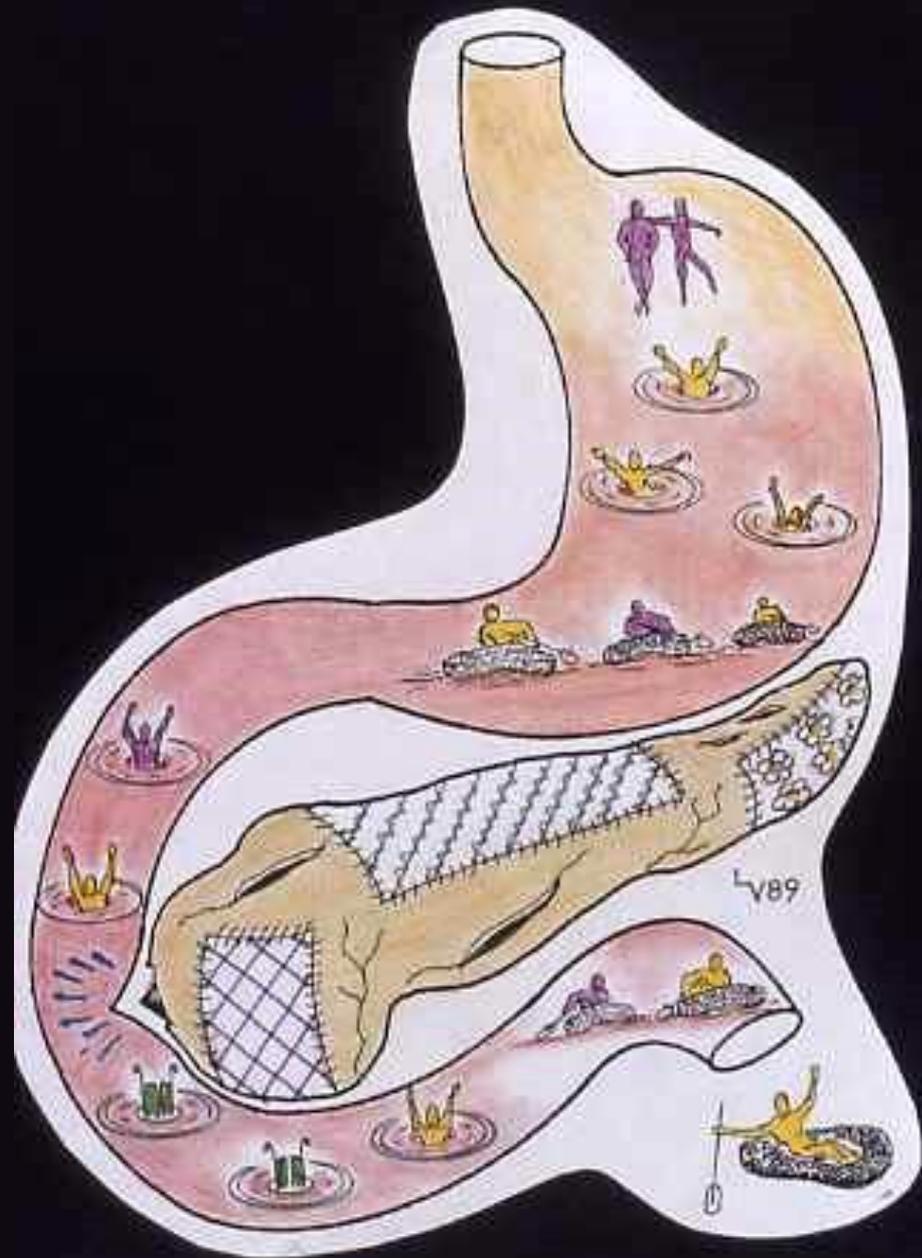
un restringimento del colon è stato segnalato in bambini con fibrosi cistica per cui il dosaggio massimo degli enzimi è limitato a 10mila U/kg/die

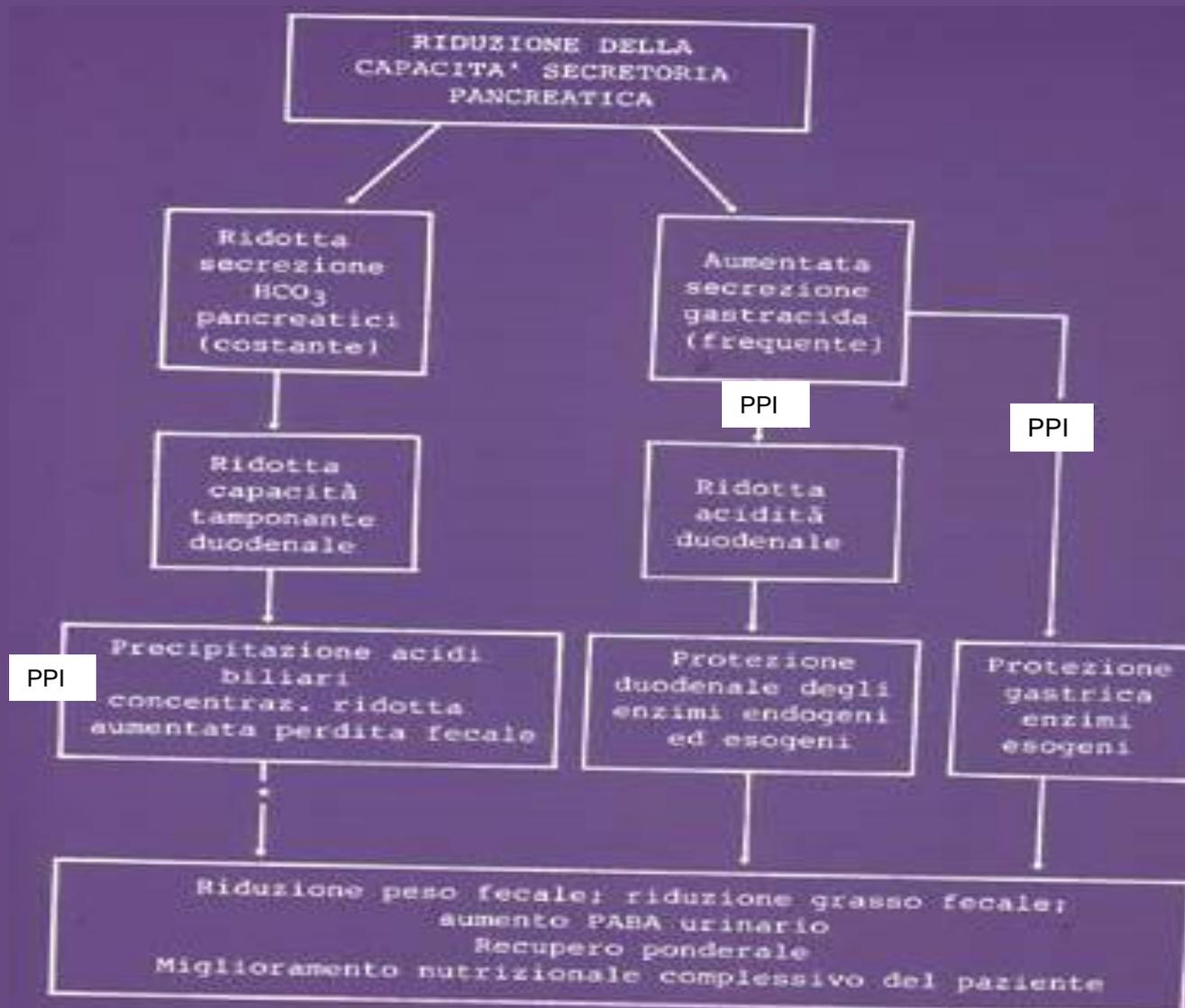
# Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento della ins. pancreatica esocrina ( IPE ) in pazienti ospedalizzati per Pancreatite Acuta (P.A.)



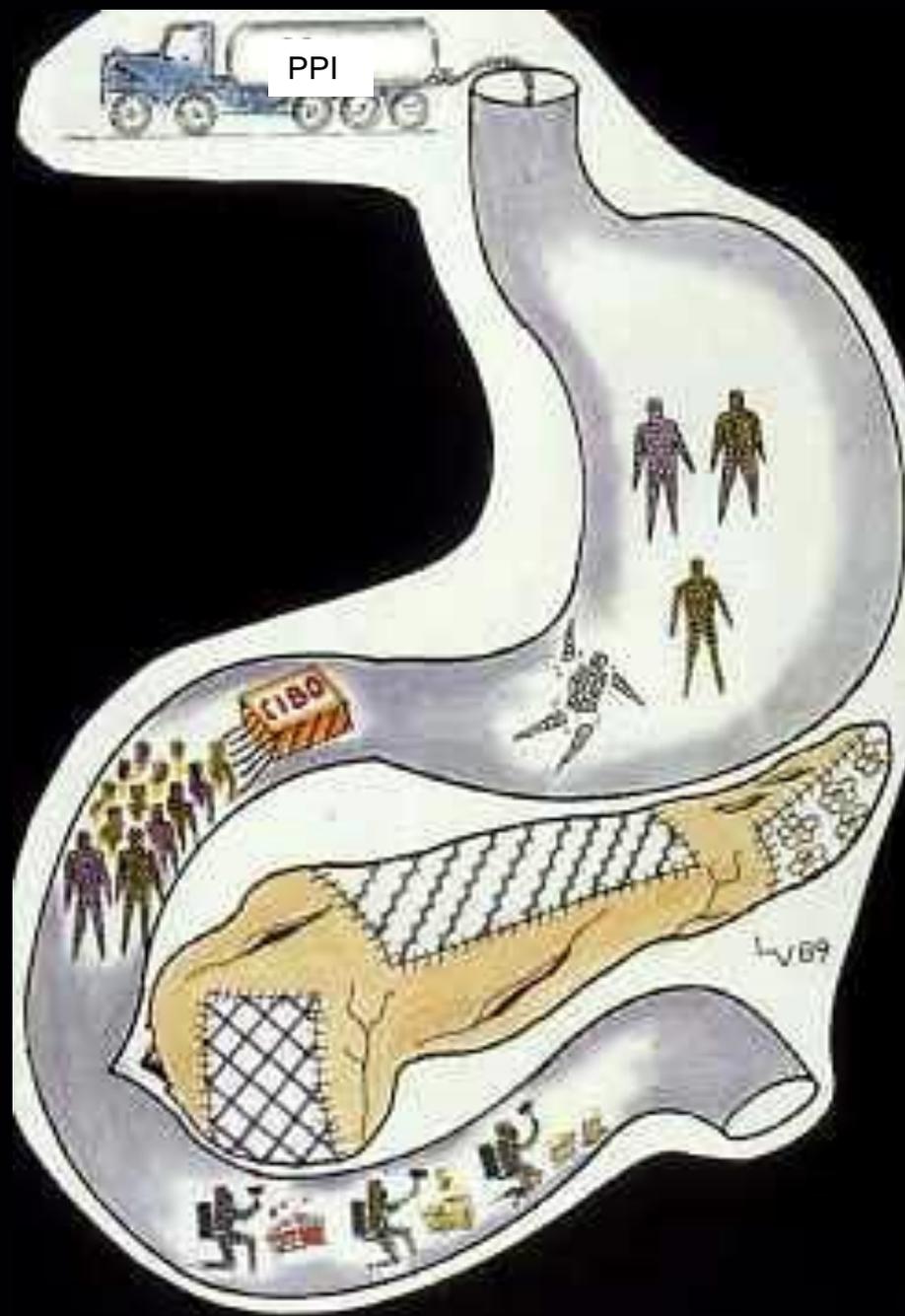
# Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento della IPE da pancreatite cronica







- Terapia dell'insufficienza pancreatica

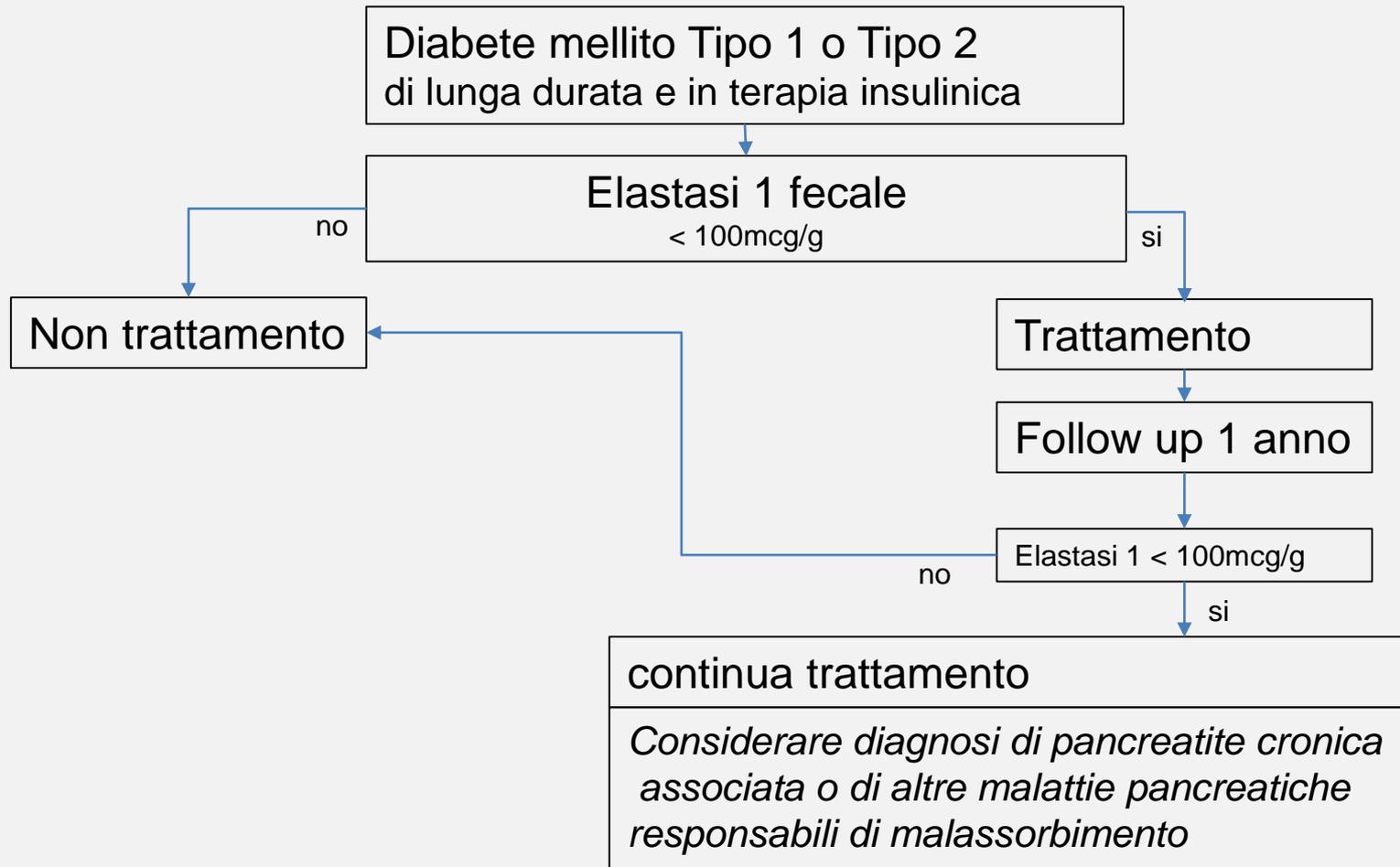


PPI

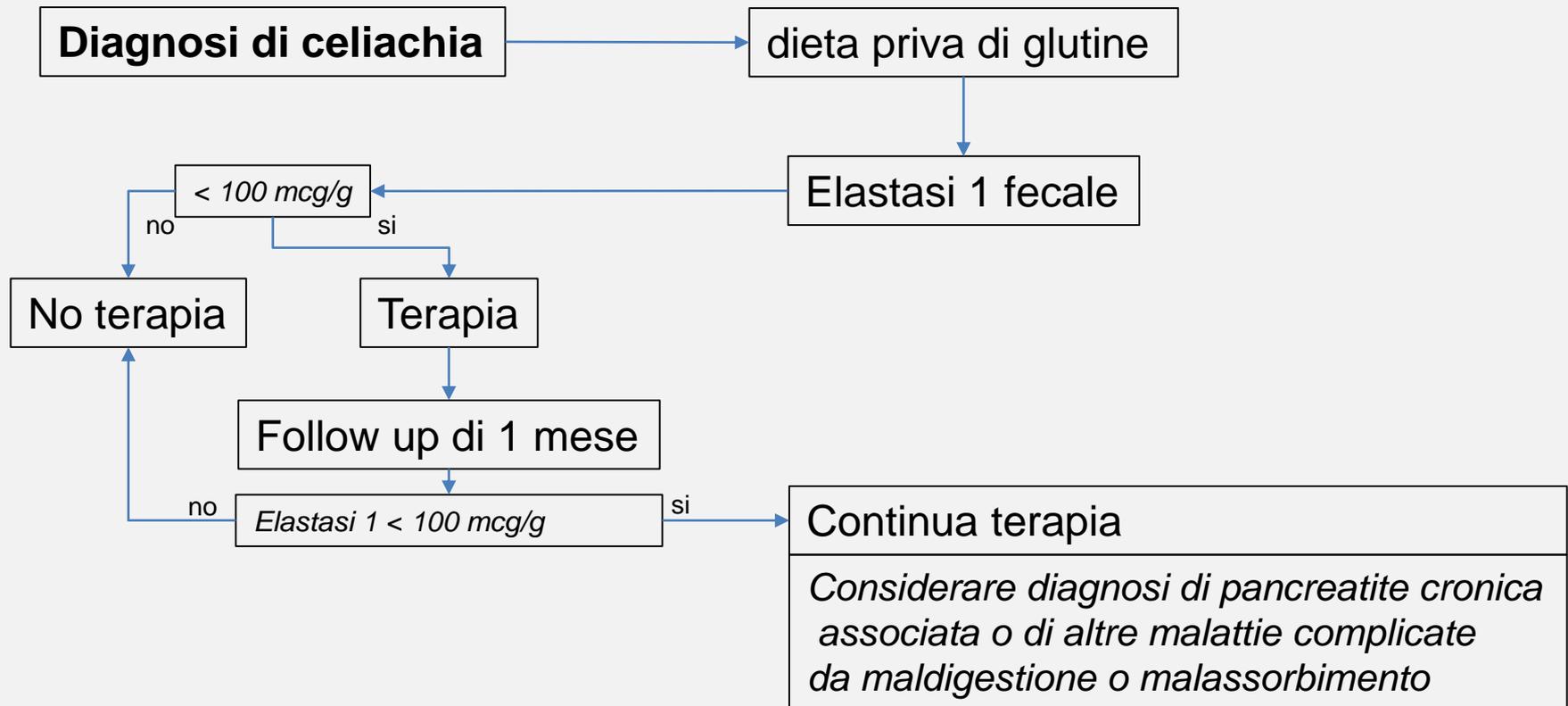
CIBO

LV 09

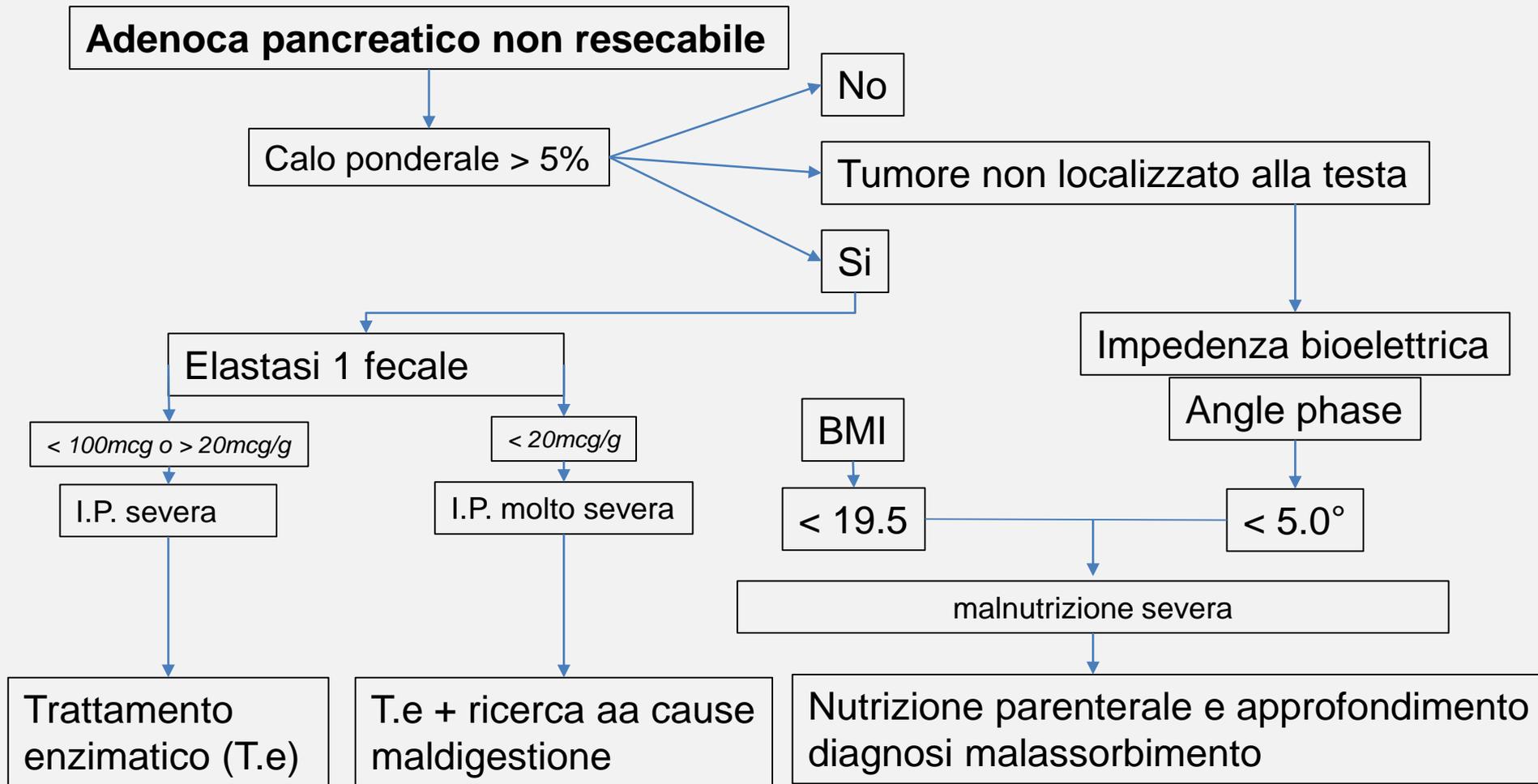
# Algoritmo per monitoraggio e trattamento della IPE in pazienti diabetici



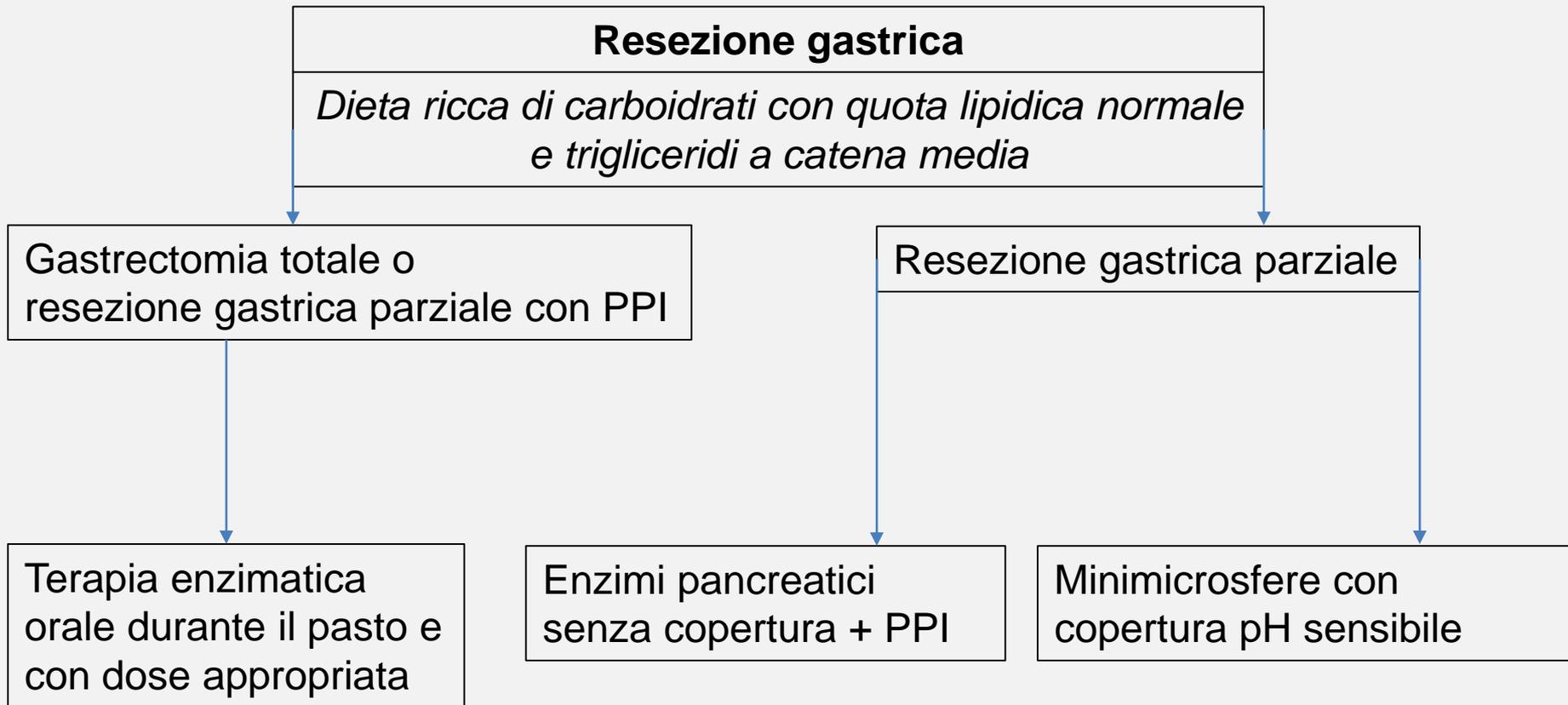
# Algoritmo per monitoraggio e trattamento IPE in pazienti con malattia celiaca



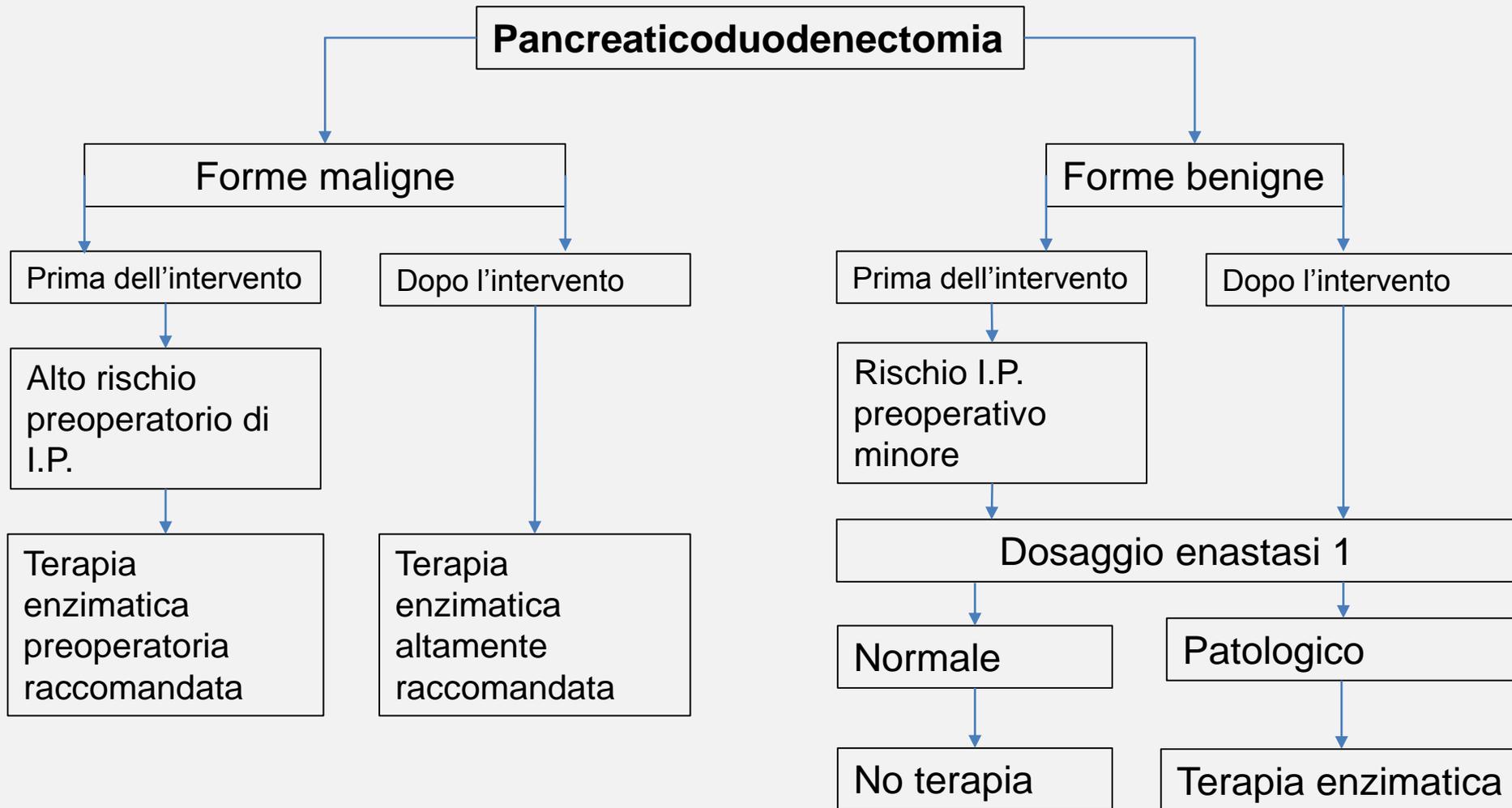
# Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento della IPE da adenocarcinoma pancreatico non resecabile



# Algoritmo per trattamento IPE in pazienti gastroresecati



# Algoritmo per monitoraggio e trattamento della IPE in pancreaticoduodenectomizzati



# Algoritmo per monitoraggio e trattamento IPE in pazienti con pancreasectomia distale

