

Pancreatite cronica: un'eziologia che sta cambiando o un buco nero della medicina tecnologica?

Raffaele Pezzilli, Lara Bellacosa, Bahajat Barakat*

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna

*Dipartimento di Emergenza/Urgenza, Chirurgia Generale e dei Trapianti, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

SINTESI

L'alcol è stato considerato il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della pancreatite cronica. La possibilità di valutare le mutazioni del gene CFTR, così come le scoperte di mutazioni di altri geni, hanno portato a una migliore valutazione delle forme familiari/ereditarie della pancreatite cronica; l'individuazione della forma au-

toimmune ha ulteriormente migliorato le conoscenze sulla malattia. Tuttavia, i dati emersi dalle recenti indagini sulla pancreatite cronica nel mondo dimostrano che vi è stato un aumento delle forme idiopatiche. I clinici devono porre più attenzione a individuare i fattori associati alla pancreatite cronica.

Introduzione

Vi è una sempre più larga fiducia nelle possibilità della scienza che fa trascurare la responsabilità del ricercatore sulle conseguenze delle sue scoperte e che induce il clinico ad affidarsi completamente alle nuove scoperte tecnologiche. Aumentare le speranze di vita e guarire dalle malattie è senz'altro cosa positiva, ma comporta alcuni problemi dal punto di vista dell'organizzazione sociale e politica. Una riflessione su tali temi si fa sempre più importante in quanto un approccio umanistico e "tradizionale" per interpretare le malattie e diagnosticarle, soprattutto nell'urgenza ove la tecnologia può non essere immediatamente applicata è assolutamente da non abbandonare e, anzi, da rivalutare. Un caso emblematico è rappresentato dalla pancreatite cronica. Che sia una malattia rara deve essere rivisto in quanto nel 1998, Lankisch e Banks hanno riportato che la prevalenza della pancreatite cronica in molte parti del mondo varia da 3 a 10 casi per 100.000 persone¹. Tali Autori hanno inoltre sottolineato che, oltre ai più importanti problemi medi-

ci connessi con la malattia (dolore addominale, steatorrea, diabete mellito), vi è la possibilità che la pancreatite cronica possa essere considerata una condizione precancerosa^{2,3}. Nel 2002, in una revisione ben scritta, Banks ha sottolineato che i due tipi più importanti di pancreatite cronica sono le forme alcoliche e quelle tropicali⁴.

Non vi è alcun dubbio che, nei paesi occidentali, l'alcol sia il più frequente fattore associato alla pancreatite cronica, che la pancreatite cronica alcolica clinicamente sia presente in giovani adulti di 30-40 anni di età, con una maggiore prevalenza del sesso maschile, che istologicamente vi siano lesioni croniche "ab initio" e che, da un punto di vista clinico, la malattia è caratterizzata da attacchi ricorrenti di dolore addominale. Nei paesi occidentali, nel periodo dal 1940 al 2003, è aumentata la frequenza dell'alcol come fattore eziologico della pancreatite cronica da 19⁵ al 50%⁶, talora anche fino all'80%^{7,8}. Questi risultati sono stati successivamente confermati in ricerche condotte in altri paesi europei⁹⁻¹⁶, così come in Brasile¹⁷, Australia¹⁸ e Sud Africa¹⁹. D'altro canto, quattro consecutive indagini svolte

in Giappone (dal 1979 al 1977, dal 1978 al 1984, nel 1994, e nel 1999)²⁰ hanno dimostrato che l'alcol, come fattore eziologico rappresentava meno del 60% dei casi di pancreatite cronica in questo paese. Lo studio di Sarles *et al.*⁸ ha riportato invece, come in India i pazienti con pancreatite cronica sono stati principalmente malnutriti durante l'infanzia, assumendo un basso contenuto di grassi e proteine con la dieta, pur essendo non alcolisti. Pertanto, questa particolare forma della malattia è stata denominata "pancreatite tropicale". I successivi studi da India e Africa hanno confermato tale conclusione, come è stato segnalato da una revisione di Mohan *et al.* nel 2003²¹.

L'importanza dell'eziologia

Da un punto di vista pratico, la comprensione della patogenesi può comportare l'identificazione di nuovi *markers* molecolari e lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici. Pertanto, il ruolo dell'alcol è la pietra miliare per comprendere il meccanismo della patogenesi della pancreatite cronica, almeno nei paesi occidentali. Durbec e Sarles⁷ hanno dimostrato chiaramente che l'alcol è un fattore di rischio per la pancreatite cronica riportando che il rischio sarebbe moltiplicato per un fattore di 1,4 quando si passa da una classe di consumo di 20 grammi *die* a quella successiva. Inoltre, il rischio sembra essere più rapido quando si passa dalla classe dei non bevitori a quella del consumo di 20 grammi di alcol al giorno. Il meccanismo che determina la principale manifestazione della pancreatite cronica, vale a dire la fibrosi della ghiandola, è stato ben sintetizzato da Taludkar *et al.*²². In breve, l'ossidazione dell'etanolo in acetaldeide determina l'attivazione delle cellule pancreatiche stellate in stato di riposo senza alcuna preattivazione; questo processo genera uno stato di stress ossidativo all'interno della stellate cellule pancreatiche che successivamente attiva la valle percorsi della fibrogenesi. Questa constatazione implica che, nel pancreas umano, le cellule pancreatiche stellate possono essere stimolate nella fase iniziale di assunzione cronica di alcol anche in assenza di necroinfiammazione. L'importanza dello stress ossidativo nei pazienti con pancreatite cronica è stato riportato anche utilizzando l'analisi del respiro²³. Per quanto riguarda la pancreatite tropicale, diverse ipotesi eziopatogenetiche sono state fatte, in particolare, la teoria della malnutrizione, quella della manioca, cibo base dell'alimentazione in India e in grado di indurre uno stress ossidativo²¹.

Che l'alcol possa indurre fibrosi pancreatica, è confermato anche da rilievi anatomico-antologici in serie autoptiche di alcolisti senza storia clinica di pancreatite cronica²⁴⁻²⁶ ma non la ghiandola compromessa.

Modelli animali di pancreatite cronica alcolica non sono stati in grado di indurre danni pancreatici simili a quelli osservati nella pancreatite cronica umana: è possibile, infatti, che l'alcol richieda la preventiva sensibilizzazione con altri agenti (virus, ostruzione), al fine di produrre danni paragonabili a quelli riscontrati negli esseri umani.

In sintesi, l'alcol rappresenta un fattore di rischio definito per la pancreatite cronica ed è in grado di indurre la fibrosi pancreatica per la sua azione sulle cellule pancreatiche stellate, ma il suo ruolo nel l'eziopatogenesi della malattia è ancora oggetto di dibattito.

I progressi nell'eziologia

Fattori genetici

La possibilità di valutare le mutazioni della fibrosi cistica (gene CFTR)²⁷, così come le scoperte di mutazioni del gene del tripsinogeno cationico (PRSS-1)²⁸ e del gene inibitore della serin-proteasi (Spink-1)²⁹, ha portato a una migliore stima delle forme familiari/ereditarie come pure delle forme idiopatiche di pancreatite cronica nei paesi occidentali. Nella pancreatite tropicale si è anche osservato che questa malattia è stata associata fortemente con la mutazione Spink-1 N34S^{30,31} e che la frequenza delle mutazioni CFTR è inferiore a quella di soggetti di razza caucasica³². Le mutazioni PRSS-1 sembrano in grado di indurre pancreatite cronica mentre le mutazioni CFTR e Spink-1 sembrano essere "geni modificatori" in grado di indurre la malattia in presenza di un fattore di rischio come, ad esempio, l'alcol^{31,33}.

Malattie autoimmuni

Nel 1961, Sarles *et al.*³⁴ hanno riportato il caso di un paziente non bevitore affetto da pancreatite associata con ipergammaglobulinemia, ipotizzando che questa fosse una malattia differente dalla pancreatite cronica "tradizionale"; Yoshida *et al.* nel 1995³⁵, hanno quindi suggerito il termine "pancreatite autoimmune" per questa forma e, tale termine è stato accettato da tutti i cultori della materia, tanto che, negli ultimi 10 anni, un numero crescente di casi è stato riportato in tutti i paesi³⁶ e la frequenza di pancreatite autoimmune probabilmente aumenterà nei prossimi anni.

Stile di vita

L'impatto del cambiamento dello stile di vita, soprattutto in paesi in via di sviluppo, può contribuire a modificare l'eziologia della pancreatite cronica. Ad esempio, il consumo di alcol nei paesi in via di sviluppo è aumentato³⁷, e questo potrebbe incidere nel prossimo futuro sull'eziologia della pancreatite cronica. Al contrario, in Europa c'è stata una progressiva riduzione del consumo di alcol dal 1961 al 1991³⁸. Inoltre, tenendo conto dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da pancreatite cronica alcolica è stato riportato come la sospensione dell'assunzione di alcol possa rallentare la progressione della malattia³⁹.

La frequenza del cambiamento nell'eziologia

Tutti questi nuovi elementi e il cambiamento dello stile di vita possono contribuire a cambiare le frequenze delle diverse eziologie nella pancreatite cronica. Questo è il motivo per cui, dal 2004 a oggi, le caratteristiche eziologiche della malattia sono state riportate in percentuali diverse rispetto al passato. Quattro studi sono da esempio di quanto affermato. In Corea⁴⁰, il principale fattore eziologico resta l'alcol (64,3%), seguito dalla eziologia idiopatica (20,8%), da quella ostruttiva (8,6%) e infine, dall'eziologia autoimmune (2,0%). In una recente indagine sulla pancreatite cronica nella regione Asia-Pacifico⁴¹, è stata osservata una grande variabilità della frequenza della forma alcolica, che rappresenta circa il 19% dei casi di pancreatite cronica in Cina e il 95% dei casi in Australia; al contrario la pancreatite tropicale, incide per il 46,4% in Cina e non è presente in Australia. In un recente studio sulla pancreatite cronica in Italia⁴², la malattia associata con l'abuso di alcol rappresenta meno del 50% dei casi e questa percentuale è inferiore a quella riportata in uno studio pubblicato nel 1977⁹. Tuttavia, esistono alcune differenze regionali per quanto riguarda la frequenza della pancreatite cronica alcolica nel nostro paese. In realtà, a Bologna, la percentuale di pancreatite cronica alcolica resta elevata (80,4%)⁴³, mentre in Sicilia, scende a circa il 60%⁴⁴. Nello studio osservazionale italiano⁴², l'alcol come fattore eziologico della pancreatite cronica, resta al primo posto ed è seguito dalle cause ostruttive (27%), dalla pancreatite di origine sconosciuta (17%), dalle forme autoimmunitarie (4%) e dalla malattia ereditaria (4%). La maggior parte dei risultati più sorprendenti provengono dall'India. Infatti, in uno studio prospettico nazionale

svolto in tale paese⁴⁵, gli Autori hanno riscontrato che la maggior parte dei pazienti aveva una pancreatite di origine sconosciuta (60% dei casi); la pancreatite cronica alcolica era presente in un terzo dei soggetti mentre la pancreatite tropicale era presente solo nel 3,8% dei casi. Sembra quindi che l'alcol tenda a essere in aumento come frequenza in India, casi come la pancreatite cronica a eziologia sconosciuta. Tuttavia, i dati riportati dai ricercatori indiani dovrebbero essere meglio rivalutati tenendo conto dell'alta percentuale di forme idiopatiche di malattia. A questo proposito, vale la pena di notare che la frequenza di pancreatite cronica a eziologia sconosciuta è del 17% in Italia⁴², variando dal 12% Bologna al 38% in Sicilia^{43,44}.

Conclusioni

I dati emersi dalle recenti indagini sulla pancreatite cronica effettuate in tutto il mondo dimostrano che l'alcol rimane il principale fattore associato a tale patologia, anche se con una frequenza inferiore a quella riportata nel passato. La pancreatite autoimmune ha una frequenza che varia dal 2 al 4% di tutte le forme di pancreatite cronica, e questa frequenza è ipotizzabile che aumenti nei prossimi anni. L'aumento della pancreatite cronica idiopatica, in particolare in India, rappresenta un buco nero che dovrà essere ulteriormente indagato e chiarito. Nonostante i progressi compiuti finora per quanto riguarda la possibilità di stabilire l'ereditarietà in alcune forme di pancreatite cronica e il riconoscimento della pancreatite autoimmune, è indubbio che i clinici sono meno attenti oggi, rispetto al passato, a individuare i fattori associati alla pancreatite cronica.

Bibliografia

1. Lankisch PG, Banks PA. Pancreatitis. Springer, New York, 1998.
2. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G *et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP *et al.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
4. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6 Suppl): S226-230.
5. O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG *et al.* Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology* 1972; 62: 373-379.
6. James O, Agnew JE, Bouchier IA. Chronic pancreatitis in England: a changing picture. *Br Med J* 1974; 2: 34-38.
7. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 1978; 18: 337-350.

8. Sarles H, Cros RC, Bidart JM. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110-125.
9. Gullo L, Costa PL, Labò G. Chronic pancreatitis in Italy: aetiological, clinical and histological observations based on 253 cases. *Rendic Gastroenterol* 1977; 9: 97-104.
10. Thorsgaard Pedersen N, Nyboe Andersen B, Pedersen Get al. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 925-931.
11. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-828.
12. Dzieniszewski J, Jarosz M, Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater Med Pol* 1990; 22: 202-204.
13. Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut* 1991; 32: 1401-5.
14. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255-60.
15. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P et al. Long-term follow up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880-889.
16. Dite P, Star K, Novotn I et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 749-750.
17. Dani R, Mott CB, Guarita DR et al. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. *Pancreas* 1990; 5: 474-478.
18. Smith DI, Burvill PW. Relationship between male pancreatitis morbidity and alcohol consumption in Western Australia, 1971-84. *Br J Addict* 1990; 85: 655-658.
19. Marks IN, Girdwood AH, Bank S, Louw JH. The prognosis of alcohol-induced calcific pancreatitis. *S Afr Med J* 1980 19; 57: 640-643
20. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38: 315-326.
21. Mohan V, Premalatha G, Pitchumoni CS. Tropical chronic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 337-346.
22. Talukdar R, Saikia N, Singal DK et al. Chronic pancreatitis: evolving paradigms. *Pancreatol* 2006; 6: 440-449.
23. Morselli-Labate AM, Fantini L, Pezzilli R. Hydrogen sulfide, nitric oxide and a molecular mass 66 u substance in the exhaled breath of chronic pancreatitis patients. *Pancreatol* 2007; 7: 497-504.
24. Kuroda J, Suda K, Hosokawa Y. Periacinar collagenization in patients with chronic alcoholism. *Pathol Int* 1998; 48: 857-868.
25. Martin E, Bedossa P. Diffuse fibrosis of the pancreas: a peculiar pattern of pancreatitis in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 579-584.
26. Suda K, Takase M, Takei K et al. Histopathologic study of coexistent pathologic states in pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: two distinct pathologic fibrosis entities with different mechanisms. *Pancreas* 1996; 12: 369-372.
27. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
28. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145.
29. Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216.
30. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123: 1020-25.
31. Schneider A, Suman A, Rossi L et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology* 2002; 123: 1026-30.
32. Bhatia E, Durie P, Zielenski J et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in patients with tropical calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3658-59.
33. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas* 2003; 27: 332-336.
34. Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease. *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698.
35. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-68.
36. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist. *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
37. Das SK, Balakrishnan V, Vasudevan DM. Alcohol: its health and social impact in India. *Natl Med J India* 2006; 19: 94-99.
38. WHO. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva, 2004.
39. Gullo L, Barbara L, Labò G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063-68.
40. Ryu JK, Lee JK, Kim YT et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion* 2005; 72: 207-211.
41. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 998-1004.
42. Frulloni L, Gabbriellini A, Pezzilli R et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PancroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liv Dis* 2009; 41: 311-317.
43. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Fantini L et al. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using SF-12 and EORTC Qlq-C30 questionnaires. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1077-86.
44. Montalto G, Carroccio A, Soresi M et al. Chronic pancreatitis in Sicily. Preliminary reports. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 33-35.
45. Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1086 Subjects from India. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9: 593-600.

ABSTRACT

Alcohol is considered the most important risk factor for the development of chronic pancreatitis. The possibility of evaluating CFTR mutations and the discovery of other gene mutations has led to a better evaluation of the familiar/hereditary forms of chronic pancreatitis and the identification of autoimmune pancreatitis

has further improved our knowledge of the disease. However, recent studies on chronic pancreatitis on a worldwide level reveal an increase in the idiopathic forms of the disease. Clinicians must pay greater attention to identifying the factors associated with chronic pancreatitis.