

Il trattamento multidisciplinare della pancreatite acuta: considerazioni su 244 casi



Ann. Ital. Chir., LXXV, 4, 2004

M. Roseano, S. Lovadina, L. Calligaris,
I. Ursic, A. Cuvillo, G. Liguori

Università degli Studi di Trieste
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali,
Anestesiologiche e Medicina Intensiva
Direttore: prof. Gennaro Liguori
Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Direttore: prof. Gennaro Liguori
Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente e Cattedra di
Chirurgia d'Urgenza
Titolare: prof. Mauro Roseano

Introduzione

L'evoluzione della pancreatite acuta (PA) è molto variabile: mentre per le forme "lievi" la prognosi è favorevole, quelle "gravi" presentano un tasso di mortalità approssimativamente del 30% (1), ed un'elevata incidenza di complicanze. Nelle forme gravi ad andamento necrotizzante (PANE), infatti, il possibile interessamento d'apparati anche topograficamente distanti dall'area pancreatica determina l'evoluzione da "malattia d'organo" a "malattia d'organismo". È noto che, in questi casi, la storia naturale della malattia è caratterizzata da un doppio picco di mortalità: il primo, in corrispondenza dei primi giorni, è correlato all'insorgenza di uno scompenso multisistemico causato dall'abnorme liberazione di mediatori dell'infiammazione e citochine (2), il secondo, successivo alla decima giornata, è legato all'eventuale infezione delle aree necrotiche con conseguente evoluzione in pancreatite necrotico-infetta (PANI) o in ascesso pancreatico. La comparsa di una MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) rappresenta una temibile evenienza con indici di mortalità correlati col numero d'apparati coinvolti: dal 30% in presenza di interessamento di due organi (3) a valori prossimi al 100% se sono interessati quattro apparati (4).

Nonostante i progressi effettuati nella conoscenza della storia naturale e della fisiopatologia della malattia, non si sono potuti ancora ottenere significativi successi nel

Abstract

THE MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF ACUTE PANCREATITIS: A REVIEW OF 244 CASES.

Background: *Acute pancreatitis (AP) has still a high mortality rate; therefore the accuracy of the predictors of severity actually employed and the therapeutic choices are under debate. The aim of this work is to valuate the accuracy of the prognostic factors actually employed and the results of a multidisciplinary treatment of the AP.*

Methods: *A consecutive series of 244 patients affected by AP (168 mild, 76 severe) is analysed. Mean age 64, 4 years (range 17-94 years old). As regard as aetiology is concerned, 166 are biliary pancreatitis, 42 alcoholic, 27 idiopathic, 9 iatrogenic. Ranson's score, Balthazar criteria, and ASA are employed to assess the high-risk patients. The treatment is medical and in severe AP the patient is admitted in ICU. 80 patients affected biliary AP undergo an ERCP. An endoscopic papillotomy is performed in 55 cases and in 49 biliary stones are removed. 90 patients underwent a delayed colectomy. 11 patients underwent a surgical treatment: 9 for infected necrotic pancreatitis, 1 for a hemorrhagic shock, 1 for peritonitis.*

The overall mortality, the mortality related to the severity of the AP, the prognostic evaluation of the etiology, the ASA index, the Ranson and Balthazar scores are evaluated.

Results: *The overall mortality rate is 2,8% (0,6% in the mild AP and 7,8% in the severe AP). In the surgical group the mortality rate is 18,1%. The Ranson's score is the only independent factor in the multivariate analysis ($p < 0,0374$) while also the Balthazar classification is significant in the univariate analysis.*

Conclusion: *As regard as the prognostic factors in AP are concerned, the Ranson's score and Balthazar criteria are reliable even if many other predictors of severity are tested to make progress in the early detection of the complications. As regard as the therapy is concerned, the endoscopic papillotomy and the endoscopic removal of the biliary stones is the gold standard in the treatment of the biliary AP. In the other cases of AP medical treatment shall be started as early as possible with intensive care management in the severe AP. In patients with infected pancreatic necrosis or haemorrhage or peritonitis, surgery is the only therapeutic choice while the surgical treatment in case of sterile pancreatic necrosis with MODS unresponsive to medical therapy is still under debate.*

Key words: Acute pancreatitis, prognostic factors, predictors of severity, multidisciplinary therapy.

trattamento delle forme gravi. L'approccio terapeutico si è profondamente modificato in un'ottica multidisciplinare che vede impegnati, oltre al chirurgo, il gastroenterologo ed il rianimatore ma rimangono ancora aperte diverse problematiche relative sia al trattamento medico sia al trattamento chirurgico. Per quanto riguarda il primo, argomenti discussi sono: la profilassi antibiotica, il ruolo dei farmaci antiproteasici, della somatostatina e dell'octreotide; le modalità di nutrizione enterale o parenterale. Relativamente alla terapia chirurgica, la discussione riguarda soprattutto il momento in cui intervenire tenuto conto che il trattamento della pancreatite acuta è prevalentemente medico e la chirurgia trova indicazione quasi esclusivamente in presenza delle complicanze e che nella biliopancreatite acuta la sfinterotomia endoscopica ha soppiantato nella quasi totalità dei casi l'atto operatorio.

Scopo di questo lavoro è quello di fornire un contributo alle principali problematiche ancora oggetto di discussione mediante una revisione della casistica dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale dell'Università degli Studi di Trieste, confrontando i risultati con i dati della Letteratura.

Materiali e metodi

È stata valutata, in maniera retrospettiva, una serie consecutiva di 244 pazienti ricoverati presso l'Istituto di Clinica Chirurgica di Trieste per pancreatite acuta, con esclusione della pancreatiti post-traumatiche, dal 1990 al 2002. Si trattava di 112 uomini (45,9%), e 132 donne (54%) di età compresa da 17 a 94 anni con un'età media di 64,4 anni.

L'eziologia era biliare in 166 casi (68%), alcolica in 42 (17,2%), idiopatica in 27 (11%), iatrogena in 9 (3,6%); in 7 (2,8%) secondaria ad una ERCP eseguita per calcolosi della via biliare principale e in 2 (0,8%) postoperatoria dopo una papillosfinterotomia transduodenale e dopo un'emicolecotomia destra.

Per quanto riguarda la valutazione del paziente dal punto di vista generale è stata attuata all'ingresso seguendo il sistema classificativo dell'American Society of Anesthesiology (ASA) mentre la determinazione della gravità della malattia è stata attuata in base ai criteri clinici secondo lo score di Ranson e in base alla diagnostica TC secondo la classificazione di Balthazar.

Sono state considerate come gravi le forme di pancreatite acuta che presentavano uno score di Ranson uguale o superiore a 3, indipendentemente dal quadro TC, e quelle che rientravano, all'indagine TC, nello stadio D o E di Balthazar indipendentemente dallo score di Ranson.

All'anamnesi è stato possibile riscontrare in 63 pazienti una pregressa diagnosi di litiasi della colecisti. In 58 casi (23,7%), di cui 16 con concomitante patologia biliare, si rilevava un abuso alcolico: fino ad 1 litro al giorno in 29 casi, più di 1 litro nella restante metà.

Al fine di confermare il sospetto diagnostico di pancreatite acuta si è fatto ricorso ad esami ematochimici e ad esami strumentali. Nell'ambito di questi ultimi sono state eseguite l'ecotomografia e la TC dell'addome con iniezione di mezzo di contrasto. Nel sospetto di pancreatite biliare con calcolosi della VBP, l'indagine di scelta è stata l'ERCP fino a quando non si è resa disponibile la colangio-RMN.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato la presenza di una leucocitosi in 164 pazienti, un incremento dell'amilasemia e dell'amilasuria rispettivamente in 223 e 202 casi ed un'ipocalcemia in 18 casi.

Relativamente agli enzimi di stasi, la bilirubina totale risultava superiore alla norma in 138 casi con aumento della bilirubina diretta in 129. 160 pazienti presentavano un aumento della fosfatasi alcalina e 181 della gGT. La AST e la ALT erano alterate rispettivamente in 136 e 150 casi.

Solo negli ultimi anni, è stata dosata sistematicamente in 37 pazienti anche la proteina-C-reattiva (PCR) che risultava alla settantaduesima ora <15mg/dl in 18 casi, tra 15-30mg/dl in 14 e >30mg/dl nei rimanenti 5 casi esaminati.

L'ecotomografia è stata eseguita in 206 malati. In 89 casi, per la presenza di meteorismo intestinale o per la costituzione fisica dei pazienti, l'esame non si è dimostrato diagnostico ai fini della valutazione dell'area pancreatica. Si è potuto visualizzare detta area in 115 casi evidenziando in 85 l'assenza d'alterazioni, in 20 la presenza di edema, in 5 di una raccolta retroperitoneale e in 5 di raccolte multiple.

In 120 pazienti è stata rilevata la presenza di una litiasi della colecisti: in 80 era caratterizzata da calcoli voluminosi, in 28 da una microcalcolosi, in 12 da sabbia biliare. In 41 pazienti si è evidenziata una dilatazione della via biliare principale, con presenza di un calcolo incuneato in 8.

La TC dell'addome è stata eseguita in 233 dei pazienti inclusi nello studio in quanto nei rimanenti 11 non si è ritenuto opportuno procedere alla sua esecuzione essendo il quadro clinico molto sfumato con solo un lieve screezio amilasemico. In 83 casi il pancreas è apparso normale; in 47 è stata evidenziata la presenza di un edema ghiandolare esteso, in 29 casi, anche al tessuto perighiandolare. Una raccolta addominale singola è stata riscontrata 41 volte mentre raccolte plurime sono state evidenziate in 33 casi. In 113 pazienti sono stati evidenziati calcoli nella colecisti (90 di grosse dimensioni e 23 casi microcalcoli). In 58 pazienti la VBP è risultata dilatata con presenza di uno o più calcoli endocolecistici in 12.

L'indagine TC è stata impiegata per monitorare l'evoluzione della malattia in 101 pazienti (41,3%). In 24 il quadro radiologico dimostrava un ritorno alla normalità, in 40 il miglioramento, in 18 l'assenza di modificazioni e in 19 il peggioramento con comparsa, in 2, di gas retroperitoneale. Per il sospetto d'infezione delle aree

necrotico-emorragiche in 7 di questi 19 casi sono stati effettuati prelievi dalle raccolte addominali mediante puntura TC guidata. In 3 la coltura del materiale prelevato è risultata sterile mentre in 4 casi è stata positiva per la presenza rispettivamente di *Pseudomonas Aeruginosa* in 2 e di *Stafilococcus Aureus* nei rimanenti 2.

La colangio-RMN è stata eseguita in 39 casi in cui sussisteva il sospetto di calcolosi della VBP. Relativamente al pancreas l'indagine ha confermato: in 6 pazienti la presenza, già documentata alla TC, di edema pancreatico associato, in ulteriori 4, ad edema del tessuto peripancreatico, in 1 caso di una raccolta retroperitoneale singola, in 5 di raccolte multiple. Una litiasi colecistica è stata documentata in 24 casi: in 15 pazienti erano presenti concrezioni multiple ed in 8 microcalcoli. In 4, infine, è stata evidenziata sabbia biliare all'interno del lume colecistico. Una dilatazione della VBP è stata dimostrata in 13 casi in 3 dei quali erano presenti anche piccole formazioni litiasiche endocolecistiche.

In presenza di ittero e/o elevazione degli enzimi di colestasi associata a concomitante dilatazione della via biliare documentata mediante ecotomografia o TC si è posta indicazione all'esecuzione di una ERCP. Da quando è disponibile la colangio-RMN non eseguiamo più tale indagine a scopo diagnostico ma solo a scopo terapeutico in associazione alla papillotomia endoscopica quando è documentata la presenza di calcoli nella VBP. Sono state eseguite 80 ERCP: in 25 casi l'ERCP ha dimostrato una normale opacizzazione dell'albero biliare, in 2 la presenza di un diverticolo periampollare e in 49 la presenza di difetti d'opacizzazione riferibili a calcoli.

Per quanto riguarda il trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti a fluidoterapia parenterale totale periferica con sospensione d'ogni assunzione di liquidi e solidi per os. In 61 pazienti affetti da una pancreatite acuta classificata come grave, è stata instaurata successivamente una nutrizione parenterale totale (NPT) mediante l'incannulamento di una vena centrale (CVC). In 14 casi non è stato possibile attuare questo tipo di nutrizione per esplicito rifiuto da parte dei pazienti.

Il sondino nasogastrico (SNG) è stato posizionato in 174 pazienti (71,3%). A prescindere dalle forme gravi, in 110 casi tale presidio è risultato giustificato dalla presenza di vomito.

Un trattamento medico a base di somatostatina è stato attuato in 230 pazienti (94,2%). Il farmaco è stato somministrato in tutti i pazienti che presentavano valori d'amilasemia e/o amilasuria elevati a prescindere dalla severità radiologica o multiparametrica della pancreatite. Solo negli ultimi 4 pazienti con PA severa della serie considerata è stato intrapreso un trattamento a base di gabesato mesilato che ora utilizziamo correntemente.

In 191 pazienti (78,2%) è stata attuata una terapia antibiotica fin dal momento del ricovero. I criteri con cui questi pazienti sono stati selezionati erano: presenza di leucocitosi e/o febbre ed evidenza di PA severa.

Per ciò che concerne la terapia specifica, essa è stata differenziata in base all'eziologia delle diverse forme di pancreatite osservate.

Tuttavia per questioni d'uniformità di trattamento abbiamo suddiviso la totalità dei pazienti in due gruppi omogenei: il primo comprendente quelli affetti da forme biliari e post-ERCP, il secondo comprendente quelli affetti da forme alcoliche, idiopatiche e post-operatorie.

Dei 173 pazienti appartenenti al primo gruppo (forme biliari e post-ERCP), 55 sono stati sottoposti ad una papillotomia endoscopica: 49 volte per l'estrazione di calcoli endocolecistici ed 6 per l'evidenza di una sclerosi cicatriziale della papilla.

In 90 è stata successivamente effettuata la colecistectomia: in 34 pazienti per via laparotomica, in 56 per via laparoscopica.

In 8 casi alla colecistectomia laparotomica è stata associata una coledocotomia. In 3 casi si è eseguita l'estrazione di calcolo e il drenaggio della VBP con tubo a T di Kehr. L'intervento chirurgico di colecistectomia è stato effettuato in un tempo medio di 55 giorni dall'insorgenza della pancreatite.

In 57 pazienti l'intervento chirurgico non è stato eseguito: in 31 per controindicazioni di carattere generale o patologie a carico d'altri organi od apparati che aumentavano di molto il rischio operatorio, in 24 casi per esplicito rifiuto, in 2 casi per assenza di indicazione in quanto l'ERCP aveva dimostrato una sclerosi della papilla di Vater senza difetti di riempimento a livello dell'albero biliare e della colecisti.

I 71 pazienti compresi nel secondo gruppo (forme di pancreatite alcolica, idiopatica e post-operatoria) sono stati sottoposti a terapia medica conservativa.

L'indicazione al trattamento chirurgico è stata posta in 11/244 (2,5%) pazienti: in 9 per l'insorgenza di sepsi severa, in 1 di uno shock emorragico e in 1 di un quadro peritonitico.

Tra i pazienti appartenenti al gruppo delle biliopancreatiti, in 6/173 (3,4%) si è resa necessaria l'esecuzione di un intervento di necrosectomia, con posizionamento di drenaggi multipli per l'irrigazione lavaggio.

L'indicazione all'intervento è stata posta per la comparsa di una sepsi refrattaria alla terapia medica o per la presenza di un'incipiente sepsi severa con insufficienza d'organo associata. L'infezione della necrosi è stata confermata in 2 casi dal riscontro di gas retroperitoneale all'indagine TC ed in 3 casi dalla positività colturale del materiale prelevato con puntura TC guidata. In 1 paziente, per il riscontro intraoperatorio di una perforazione colica, è stato associato il confezionamento di una colostomia. Per ciò che concerne il timing, 4 pazienti sono stati sottoposti ad intervento tra la VI e la XIV giornata, 1 in I giornata per la presenza di una sepsi severissima, mentre 1 in LX giornata dopo un tentativo, peraltro inefficace, di drenaggio per via percutanea, di un vasto ascesso peripancreatico. Il paziente era stato dimes-

so con aree di necrosi pancreatica che, anziché riassorbirsi, si sono infettate tardivamente.

Nel gruppo delle pancreatiti non biliari, sono stati operati 5/71 (7%) pazienti. In 5 di questi pazienti, 3 con pancreatite alcolica e 2 con una pancreatite idiopatica, la terapia medica non ha impedito l'ulteriore progressione della malattia per cui è stata posta l'indicazione all'intervento chirurgico. Sono state quindi eseguite 5 necrosectomie associate, come di consueto, al posizionamento di drenaggi multipli per l'irrigazione lavaggio. In 3 pazienti l'indicazione è stata posta per la comparsa di una sepsi severa: in 1 di questi casi l'infezione della necrosi era documentata dalla positività dell'esame colturale delle raccolte eseguito con puntura TC guidata. In 1 caso l'intervento è stato effettuato per la comparsa di uno shock emorragico. In 1 paziente infine, l'indicazione è stata posta per la presenza di un quadro peritonitico e, in questo paziente, l'interessamento di un ampio tratto del colon trasverso da parte del processo necrotico ha reso necessaria una contemporanea resezione colica con confezionamento di una colostomia di protezione.

Per quanto concerne il timing, 2 pazienti sono stati sottoposti ad intervento in XI e XIV giornata. In 2 l'intervento è stato eseguito invece in I giornata per la presenza rispettivamente di shock emorragico e di peritonite. In 1 unico caso la necrosectomia è stata effettuata in XXXII giornata dopo un tentativo, peraltro inefficace, di trattamento con drenaggi percutanei posizionati sotto guida ecografica.

Si sono valutati i risultati immediati in relazione alla gravità e all'eziologia della pancreatite nonché al tipo di trattamento chirurgico o medico. Si è inoltre cercato di individuare, mediante l'analisi statistica, le possibili variabili in grado di influenzare il decorso della malattia in termini sia di mortalità che di morbidità. L'analisi statistica è stata eseguita con il programma SPSS 9.0 utilizzando il test del chi-quadrato di Pearson ed il test esatto di Fisher. L'analisi multivariata ha utilizzato la regressione logistica.

Risultati

Nell'ambito dei 244 pazienti esaminati nel nostro studio, 168 (68,8%) sono risultati affetti da una forma di pancreatite lieve, 76 (31,1%) da una forma grave.

Per quanto concerne la valutazione ASA, i pazienti sono così distribuiti: 39 (ASA 1), 132 (ASA 2), 64 (ASA 3), 9 (ASA 4).

Una positività per 3 o più criteri di Ranson è stata riscontrata in 50 casi (20,4%).

In base alle risultanze della TC, 94 pazienti rientravano nello stadio A di Balthazar, 47 nel B, 29 nel C, 41 nel D e 33 nello stadio E.

Nei 37 pazienti sottoposti al dosaggio sistematico della PCR, si è potuta notare la significativa accuratezza di

tale fattore come indice di gravità: ponendo come cut-off il valore di 15mg/dl, si sono identificate 17 delle 18 pancreatiti lievi (1 falso negativo). In 20 casi, invece, il valore risultava elevato ma solo 19 di questi presentavano una pancreatite severa (1 falso positivo).

La mortalità globale nella serie esaminata è stata pari al 2,8% e rispettivamente dello 0,6% nelle forme lievi e del 7,8% in quelle gravi. Per quanto concerne invece i pazienti sottoposti ad intervento di necrosectomia, è stata registrata una mortalità del 18,1%.

Analizzando più specificamente la mortalità in rapporto all'eziologia della pancreatite acuta, nelle forme biliari e post-ERCP, la mortalità durante il ricovero è stata di 5 su 173 pazienti (2,9%). 3 sono stati trattati con sola terapia medica anche intensiva mentre 2 sono stati sottoposti ad intervento di necrosectomia. Nei non operati il decesso è stato causato: in 2 casi, deceduti rispettivamente 1 e 4 giorni dopo il ricovero, da un gravissimo stato settico; in 1 caso da una sindrome epato-renale insorta in una giovane donna, affetta da una forma lieve di pancreatite ma portatrice di cirrosi epatica post-epatitica, deceduta 15 giorni dopo l'esordio della sintomatologia.

Nei 2 deceduti tra i 6 pazienti sottoposti a necrosectomia, il decesso è stato determinato dalla persistenza dello shock settico con severa insufficienza respiratoria che ha portato a morte i pazienti rispettivamente nella I e nella II giornata post-operatoria.

Nei 7 casi di pancreatite post-ERCP il quadro clinico-laboratoristico è andato a risoluzione con la sola terapia medica. Di questi pazienti, 2 sono stati successivamente sottoposti ad intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica. A seguito delle 60 ERCP eseguite per bilio-pancreatite, non abbiamo lamentato complicanze.

La mortalità tardiva è stata relativa ad 1/90 (1,1%) pazienti operati di colecistectomia a distanza dal primo ricovero per pancreatite ed è stata causata da un infarto miocardico acuto nell'immediato post-operatorio.

Nei 71 pazienti del secondo gruppo (forme alcoliche, idiopatiche, post-operatorie), la mortalità è stata limitata a 2 casi (2,8%) affetti rispettivamente da pancreatite alcolica e da pancreatite idiopatica.

Nel primo si trattava di una forma severa di pancreatite complicata dall'insorgenza di una trombosi massiva della vena porta e della vena mesenterica superiore. Nonostante la documentata infezione della necrosi pancreatica constatata con puntura TC guidata, si è soprasseduto all'intervento chirurgico per le condizioni gravissime del paziente. L'exitus è avvenuto dopo 10 giorni dal ricovero in terapia intensiva per l'accentuazione dello scompenso multisistemico.

Nel secondo caso il decesso è sopraggiunto dopo 55 giorni dal ricovero per un'improvvisa ed inaspettata ripresa della malattia. La paziente, trasferita in terapia intensiva, è morta per shock settico.

Dei 5 pazienti sottoposti a necrosectomia, nessuno è deceduto. In 2 casi si è assistito, quale complicanza post

operatoria, alla comparsa rispettivamente di una fistola pancreatica esterna e di una pseudocisti a livello della testa pancreatica. Il primo di questi due pazienti è stato sottoposto a reintervento dopo due mesi per la comparsa di un aneurisma fissurato dell'arteria splenica.

Per quanto riguarda le possibili variabili in grado di influenzare il decorso della malattia in termini sia di mortalità sia d'incidenza di complicanze, il tipo d'etiologia non ha inciso in alcun modo né sulla mortalità ($p=0,975$) né sulle complicanze ($p=0,241$).

La mortalità riscontrata nel gruppo di pazienti sottoposti a NPT è risultata maggiore ($p<0,004$) rispetto a quella rilevata nei pazienti non trattati con tale presidio. Lo stesso dicasi per quanto riguarda l'incidenza di complicanze ($p<0,0001$). Tali dati, tutt'altro che inaspettati, risultano ampiamente giustificati dalla considerazione che i pazienti trattati con NPT erano affetti da una forma severa di pancreatite.

Tutti gli indici di gravità da noi considerati, sono apparsi strettamente correlati con la mortalità, anche se statisticamente significativi sono risultati l'indice di Ranson e quello di Balthazar (Ranson $p<0,001$; Balthazar $p<0,001$; ASA $p<0,006$).

Soltanto il grado di Balthazar ($p<0,0001$) e lo score di Ranson ($p<0,0001$) si sono dimostrati invece significativi nel predire l'incidenza di complicanze.

Inoltre, come emerso dall'analisi multivariata, lo score di Ranson è risultato l'unico fattore indipendente nel predire la mortalità fra tutti i restanti parametri considerati. (Regressione logistica: $p<0,0374$).

Discussione

Il trattamento della pancreatite acuta, per quanto ormai ben standardizzato nelle sue linee principali, presenta ancora numerosi argomenti di discussione relativi sia all'efficacia d'alcune forme di terapia medica sia al timing e alle modalità tecniche d'esecuzione della terapia chirurgica. Il problema riguarda in particolare le pancreatiti acute severe in quanto è ormai esperienza comune che le forme lievi rispondono bene ad un trattamento medico di supporto con risoluzione del quadro clinico-laboratoristico, nella stragrande maggioranza dei casi (5). Le forme gravi richiedono invece un trattamento molto più aggressivo sia dal punto di vista dei controlli dei parametri vitali e dei dati di laboratorio sia dal punto di vista della terapia infusionale e nutrizionale con necessità, in presenza di una MODS, del ricovero in un reparto di Terapia Intensiva fin dalle prime ore (6). Le prime 48 ore, infatti, sembrano determinanti nel condizionare l'ulteriore evoluzione della patologia (7).

Comunque sia, il primo obiettivo da perseguire di fronte ad un paziente affetto da pancreatite acuta è il raggiungimento di un accettabile grado di analgesia: farmaci quali la pentazocina e la meperidina sono in grado di assicurare un buon effetto antidolorifico senza provoca-

re, contrariamente agli oppiacei (5, 8), spasmo a livello dello sfintere di Oddi.

L'abolizione immediata e totale dell'assunzione di cibo si dimostra un presidio di comprovata efficacia potendo gli alimenti stimolare la secrezione ghiandolare esocrina del pancreas mediante l'attivazione di riflessi gastroenteropatici e la liberazione di enterormoni (9).

Nelle forme lievi di pancreatite un opportuno supporto idrico ed elettrolitico, somministrato mediante un accesso venoso periferico, risulterebbe sufficiente al mantenimento dell'omeostasi (10).

Di contro, nelle pancreatiti gravi il digiuno prolungato ed il notevole aumento delle esigenze metaboliche rendono necessario l'apporto di nutrienti per via parenterale (NP) o enterale (NE) (11). Un'iniziale integrazione tra apporto parenterale ed enterale fino al raggiungimento del pieno regime di NE, appare come un comportamento realistico da seguire nei primi giorni di una pancreatite acuta severa (12, 13). Tale regime nutrizionale, inoltre, sembra moderare la risposta di fase acuta ed apportare svariati benefici clinici anche riducendo l'esposizione sistemica all'endotossinemia e riducendo lo stress ossidativo che si verificherebbe anche nei Pazienti trattati con NE (14). Uno schema nutrizionale adeguato infatti, sembra ridurre significativamente la mortalità di questa affezione (15).

Il posizionamento del SNG non trova attualmente un razionale utilizzo negli attacchi lievi di pancreatite se non in presenza di nausea e vomito persistenti o di ileo paralitico (8, 16) mentre viene quasi sempre impiegato nelle forme di PA grave (16) che si accompagnano quasi sempre ad un rallentato svuotamento gastrico.

Per ciò che concerne la terapia farmacologica, controverso è il ruolo dei farmaci antisecretori quali la somatostatina ed il suo analogo octreotide.

Ai risultati deludenti riportati da alcuni Autori (17, 18) si contrappongono esperienze positive di altri che segnalano l'efficacia della somatostatina e dell'octreotide sul decorso clinico della PA (19) e sulla mortalità (20, 21). A tal proposito Carballo nell'ambito di una metanalisi condotta su sei studi randomizzati ha evidenziato una diminuzione significativa della mortalità nei pazienti trattati con somatostatina (22).

Anche i farmaci antiproteasici hanno catalizzato l'attenzione di clinici e ricercatori. Abbandonato definitivamente l'uso dell'aprotinina, data la scarsa efficienza clinica dimostrata (23), l'attenzione è stata focalizzata su un nuovo inibitore delle proteasi: il gabesato mesilato. Il basso peso molecolare del farmaco consentirebbe una migliore diffusione all'interno delle cellule acinose del pancreas migliorandone l'efficienza rispetto all'aprotinina (24). Ciò nonostante anche per tale farmaco, i risultati della sperimentazione clinica appaiono estremamente discordanti. Pur non mancando segnalazioni negative (25), vengono annoverati in Letteratura una serie di lavori che dimostrano una evidente efficacia del gabesato mesilato nel ridurre le complicanze sistemiche legate alla

malattia e la mortalità (26, 27, 28, 5). Del tutto recentemente, anche un nuovo farmaco (lexipafant), antagonista del fattore attivante le piastrine PAF, non ha ottenuto negli studi clinici randomizzati, risultati così favorevoli come ci si poteva attendere dalle valutazioni sperimentali (29).

Il ruolo dell'antibiotico-terapia somministrata a scopo profilattico non appare ancora ben delineato. È acquisizione ormai diffusa che la PA non complicata sia un processo infiammatorio sterile e che la superinfezione delle aree necrotiche rappresenta un importante fattore prognostico capace di condizionare negativamente l'evoluzione della malattia (30).

A tal proposito diversi studi hanno dimostrato come la profilassi antibiotica sarebbe in grado di ridurre nettamente la percentuale di complicanze infettive in pazienti affetti da PA severa (31, 32, 33).

Tuttavia i farmaci utilizzati devono possedere due requisiti fondamentali: spettro di azione attivo sui germi più comunemente responsabili dell'infezione (generalmente Gram-negativi ed anaerobi di provenienza intestinale) e capacità di superare la barriera "ematopancreatica" raggiungendo concentrazioni terapeutiche in ambito ghiandolare ed anche nelle aree di necrosi (34). L'imipenem (35) i fluorochinoloni (36) e il metronidazolo (5) sono gli antibiotici che, al momento attuale maggiormente rispondono a tali requisiti. Promettente, ma meno documentato, l'uso di piperacillina-tazobactam. Non bisogna dimenticare comunque, che gli antibatterici devono essere somministrati per via endovenosa e per un periodo di tempo adeguato (2-4 settimane e comunque fino a risoluzione del processo necrotico) (1).

Anche nella nostra esperienza, l'instaurazione precoce di una nutrizione parenterale totale, dell'antibiotico-terapia e l'invio del malato ai primi segni di MODS in Terapia Intensiva si sono dimostrate misure efficaci nel limitare la mortalità per questa affezione mantenendola nei limiti riportati dalla Letteratura. La mortalità lamentata per le forme lievi di pancreatite è giustificata dall'insorgenza della malattia in una paziente a rischio molto elevato perché portatrice di uno scompenso epatico cui andrebbe ascritta la causa principale del decesso più che alla pancreatite di per sé lieve. Per quanto riguarda l'impiego di farmaci specifici per la pancreatite, nella serie esaminata è stata ampiamente utilizzata la somatostatina mentre l'impiego del gabesato mesilato risale alla fine del 2002 ed è quindi relativo ad un numero molto limitato di pazienti. Indubbiamente, trattandosi di uno studio retrospettivo non randomizzato è difficile valutare l'impatto terapeutico della somatostatina anche se può aver contribuito, insieme agli altri presidi terapeutici, a limitare l'evoluzione dell'affezione verso forme severe.

Da quanto sin qui esposto, appare chiaro che la PA, almeno nella fase di esordio, si giova di un trattamento squisitamente medico. Il ruolo della chirurgia quindi, in assenza di complicanze, risulta confinato al trattamento

della necrosi pancreatica e, eventualmente, della litiasi biliare.

È innegabile che, in presenza di necrosi infetta documentata, il trattamento medico conservativo anche se prolungato e correttamente eseguito non arresta la progressione della malattia conducendo inevitabilmente ad un esito infausto (37). Tale situazione rappresenta quindi un'indicazione perentoria al trattamento chirurgico anche se, in determinati casi, la radiologia interventistica consente oggi di drenare raccolte retroperitoneali mediante l'apposizione di tubi per via transcutanea sotto guida TC.

Il problema risiede nella difficoltà di definire con precisione il momento in cui avviene l'infezione delle aree necrotiche non essendoci significative variazioni nel quadro clinico e laboratoristico e non essendo stati ancora identificati markers specifici in grado di documentare con certezza tale evenienza. Limitato è pure il contributo della diagnostica per immagini che documenta l'esistenza dell'infezione solo nei casi in cui si riscontra alla TC la presenza di bolle gassose da infezione anaerobica a livello delle aree necrotiche. La ricerca di batteri con la colorazione Gram, per evitare il tempo tecnico necessario all'allestimento dell'esame colturale, su materiale prelevato mediante puntura TC guidata dalle aree necrotiche è senza dubbio dirimente nel testimoniare l'avvenuta infezione ma, in caso di negatività, la puntura può essere responsabile di contaminazione batterica di aree necrotiche ancora sterili (38, 39).

Se quindi è unanime il parere circa la necessità di porre l'indicazione all'intervento in presenza di necrosi infetta in cui il drenaggio percutaneo risulti inefficace, l'atteggiamento non è affatto univoco in presenza di necrosi pancreatica sterile.

A tale proposito, una cospicua parte degli Autori, ritiene che il riscontro di aree di necrosi associate al progressivo deterioramento di più organi, dopo 3 giorni di appropriata terapia intensiva, rappresenta di per sé un'indicazione all'intervento chirurgico (40, 41).

Bradley, di contro, riporta il successo della sola terapia medica in una serie di 11 pazienti con evidenza di estese aree di necrosi sterile e concomitante presenza di insufficienza renale e respiratoria (42). Tale atteggiamento conservativo potrebbe peraltro essere motivato dal fatto che la rimozione di tessuto devitalizzato sterile può determinare essa stessa una superinfezione delle aree necrotiche. Tale evenienza, che si verificherebbe nel 20% circa dei pazienti, condizionerebbe una mortalità secondaria pari al 50-60% (43, 44).

Per quanto concerne invece la tattica chirurgica, si è registrato un progressivo cambiamento di tendenza nel corso degli ultimi decenni. Gli interventi demolitivi, dopo il transitorio entusiasmo suscitato intorno agli anni '70, sono stati definitivamente abbandonati risultando gravati da tassi di mortalità estremamente elevati. Anche le resezioni tipiche non hanno dimostrato presupposti di validità, sia per l'elevata mortalità che per le importan-

ti sequele funzionali ad esse correlate. Inoltre, tali interventi favoriscono molto spesso il sacrificio inutile di porzioni più o meno ampie di parenchima ghiandolare sano (45). Attualmente quindi i maggiori esponenti delle Scuole chirurgiche sono propensi ad attuare un intervento di necrosectomia che consente, da un lato, la rimozione delle aree di tessuto necrotico e, dall'altro, il risparmio di parenchima ancora vitale con conservazione della funzione ghiandolare esocrina ed endocrina. Peraltro, proprio in relazione alla finalità che si prefigge, la necrosectomia andrebbe effettuata, se possibile, dopo la prima settimana di malattia (40) allorché le aree di necrosi appaiono nettamente demarcate rispetto ai tessuti circostanti. La trasformazione delle aree necrotiche in veri e propri "sequestri" agevola il chirurgo nell'asportazione degli stessi e riduce, nello stesso tempo, l'incidenza delle complicanze post-operatorie (46).

Un ulteriore argomento di dibattito è rappresentato dal trattamento più appropriato da praticare dopo la necrosectomia al fine di mantenere tersa la loggia pancreatica dai frustoli necrotici residuati all'intervento o formati successivamente ad esso. Le opzioni proposte riguardano la metodica "aperta", con laparotomia ed applicazione di zaffi, e quella "chiusa" con l'apposizione di tubi di drenaggio di grosso calibro per l'irrigazione-lavaggio della loggia pancreatica ed eventualmente del peritoneo. Risultati positivi vengono segnalati dai fautori di entrambe le tecniche.

Per quanto riguarda la metodica "aperta", Bradley, esaminando una casistica di 71 operati riporta una mortalità del 14% (43) e risultati incoraggianti a tal proposito, emergono anche dalle esperienze di altri Autori (47, 48).

Per quanto riguarda la metodica "chiusa", Beger riporta un tasso di mortalità pari all'8,4% segnalando però una percentuale di reintervento pari al 27% (49). Risultati non dissimili vengono forniti da Pederzoli che registra, nell'ambito della sua esperienza, una mortalità dell'8,6% (46).

Un dato comunque è certo: entrambi i trattamenti non appaiono del tutto scevri da inconvenienti.

La metodica "aperta" consente senza dubbio alcuno un accurato controllo delle aree necrotiche limitando la formazione di ulteriori raccolte in sedi non raggiunte dai drenaggi o non adeguatamente perfuse a seguito dell'ostruzione degli stessi. Ulteriore vantaggio di questa tecnica, è quello di ridurre l'aumento della pressione endoaddominale prevenendo così l'instaurarsi della "sindrome del compartimento addominale" (50). La metodica, però, appare gravata da una discreta percentuale di fistole ed emorragie oltre che di laparoceli (38, 48).

La metodica "chiusa" offre il non trascurabile vantaggio di sottoporre il paziente ad un unico intervento evitando lo stress conseguente all'attuazione di plurime revisioni della cavità addominale in un tempo più o meno ravvicinato. Di contro l'esclusione dei tubi di drenaggio, ancorché di grosso calibro, da parte dei frustoli necrotici e dalla reazione fibrinosa del peritoneo è indubbia-

mente alla base del discreto numero di reinterventi riportati in diverse esperienze (47, 38).

Del tutto recentemente, è stato proposto anche il trattamento laparoscopico delle forme severe di pancreatite. Questa tecnica, non ancora supportata da casistiche numericamente rilevanti, prevede l'esplorazione, l'irrigazione-drenaggio, e la decompressione della loggia pancreatica, associate al successivo posizionamento di drenaggi multipli per l'irrigazione-lavaggio (51).

Nella nostra esperienza abbiamo seguito le indicazioni della letteratura per quanto riguarda il timing della chirurgia effettuando l'intervento di necrosectomia in presenza di infezione delle aree di necrosi pancreatica documentata dalla TC o dalla coltura del materiale prelevato mediante agobiopsia o quando il peggioramento del quadro clinico e laboratoristico facevano propendere per l'instaurarsi di una sepsi. Solo in casi eccezionali il paziente è stato operato nei primi giorni di ricovero per la presenza di un quadro peritonico e/o di emoperitoneo. Relativamente alla tecnica impiegata, è sempre stata utilizzata la metodica chiusa che non si è dimostrata gravata da complicanze.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico specifico per le pancreatiti acute biliari, la rimozione precoce dell'ostruzione biliare è senza dubbio l'obiettivo principale da perseguire (52) in quanto il persistere della litiasi biliare condiziona l'insorgenza di episodi ricorrenti di pancreatite in una percentuale di casi compresa tra il 25% ed il 63% (53).

D'altro canto, il ricorso alla chirurgia precoce nelle forme severe di biliopancreatite ha fornito risultati francamente deludenti. L'intervento di colecistectomia con esplorazione della via biliare se condotto troppo precocemente risulta gravato da una mortalità ed una morbidità estremamente elevate come dimostrato da uno studio di Kelly e Wagner su una serie di pazienti sottoposti a tale trattamento nelle prime 48 ore (54).

Una svolta decisiva al problema è stata raggiunta con il progressivo impiego dell'ERCP associata eventualmente alla papillosfinterostomia. A dispetto di quanto sostenuto in passato, tale metodica in mani esperte, ancorché eseguita in regime d'urgenza, non determina né un aggravamento del quadro pancreatico né l'insorgenza di complicanze (36). Queste ultime anzi, sembrano incidere in percentuale nettamente inferiore allorché l'ERCP venga eseguita nelle prime 24-72 ore dall'inizio della sintomatologia in presenza di una forma grave di biliopancreatite (55, 56). Per converso, l'esecuzione in urgenza di una ERCP con eventuale sfinterotomia non fornisce, secondo i più, reali benefici sul decorso clinico delle forme lievi di pancreatite (57, 58).

In questo caso il ricorso a tale indagine in regime d'urgenza appare giustificato soltanto in presenza di ittero e/o colangite (59, 16).

L'intervento di colecistectomia laparoscopica, eseguito dopo l'ERCP (trattamento sequenziale), può essere praticato in tempi anche brevi in presenza di una PA lie-

ve. Il trattamento differito, eventualmente nell'ambito di un successivo ricovero, è ormai considerato "sconveniente" per il rischio, assolutamente non trascurabile, di recidive (52). Nelle forme severe invece appare prudente attendere la risoluzione della flogosi pancreatica, in quanto la colecistectomia laparoscopica se eseguita precocemente, risulta gravata da una maggior percentuale di conversioni oltre che di complicanze operatorie (60, 61). Un'ultima considerazione è d'obbligo: l'approccio endoscopico nel trattamento della calcolosi coledocica ha costituito fino ad oggi una valida alternativa alla chirurgia tradizionale. D'altro canto l'esplorazione e l'eventuale bonifica della via biliare principale per via laparoscopica inizia ad incontrare il favore di un numero crescente di chirurghi ormai sempre più avvezzi alla chirurgia miniinvasiva. Le importanti esperienze in tale ambito non mancano. È tuttavia prematuro, mancando al momento un congruo numero di studi prospettici, affermare l'effettiva convenienza di tale approccio rispetto all'ormai ben "standardizzato" trattamento sequenziale. Poiché il trattamento della pancreatite acuta richiede l'impiego elevato di risorse, l'interesse è quello di identificare le forme lievi e quelle severe che comunque non evolvono verso un impegno importante di altri organi ed apparati da quelle forme severe che portano rapidamente a complicanze di carattere generale o locale tali da mettere a rischio la vita del paziente. Nelle prime infatti l'impiego di farmaci ad alto costo come gli antibiotici, la somatostatina, il gabesato mesilato, l'octeotride sarebbe inutile mentre nelle seconde potrebbe trovare una giustificazione. In quest'ottica continua la ricerca di parametri clinici, laboratoristici e di diagnostica per immagini che consentano con sempre maggiore precisione di distinguere le forme autolimitanti da quelle ad evoluzione verso una maggiore gravità. Nella nostra esperienza i parametri classici di Ranson e di Balthazar si sono dimostrati attendibili nella valutazione prognostica mentre il periodico dosaggio della proteina C reattiva si è dimostrato efficace nella valutazione dell'andamento della malattia verso un peggioramento od una regressione.

Conclusioni

La pancreatite acuta è una malattia ad eziologia multifattoriale che può evolvere con quadri clinici di differente intensità. Alle forme lievi caratterizzate generalmente da una progressiva risoluzione del processo flogistico e del corteo sintomatologico ad esso correlato, si contrappongono le forme severe spesso complicate da quadri di insufficienza pluriviscerale di difficile gestione e risoluzione. Tuttavia, nonostante la mortalità associata alle forme necrotizzanti continui a non essere trascurabile, è innegabile che l'approccio multidisciplinare dell'affezione ha sicuramente influenzato positivamente il suo decorso. I notevoli progressi in ambito medico e riani-

matorio hanno indubbiamente consentito alla maggior parte dei pazienti di superare la fase "tossica" della malattia caratterizzata dallo shock conseguente all'azione degli enzimi proteolitici attivati.

La terapia medica, pur avendo acquisito un ruolo predominante nel trattamento della PA, continua ad apparire per certi aspetti "empirica". Pur essendo tutti fermamente convinti circa la necessità di assicurare al paziente un adeguato apporto nutrizionale, ancora si discute sulle modalità più idonee da adottare. Se una parte degli Autori, propende per la via parenterale totale, da noi sempre attuata, sono in aumento coloro i quali preferiscono fornire un congruo apporto nutrizionale attraverso la via enterale digiunale (12). Non ancora risolto in maniera definitiva è il problema relativo all'utilità di una terapia farmacologica con l'impiego della somatostatina o del gabesato mesilato mentre maggiori sono le evidenze favorevoli all'impiego profilattico di un'antibiototerapia a largo spettro per prevenire l'insorgenza di complicanze settiche nelle forme gravi di PA. L'infezione delle aree necrotiche rappresenta infatti un fattore in grado di aggravare pesantemente la prognosi della malattia.

Il ruolo della chirurgia è nettamente mutato nel corso degli anni: in assenza di complicanze tale trattamento risulta ormai limitato ai casi di pancreatite con necrosi infetta e, eventualmente, in presenza di necrosi sterili associate a scompenso multiorgano non controllabile mediante un'adeguata terapia intensiva.

L'intervento di necrosectomia rappresenta attualmente il "gold standard" nel trattamento della necrosi pancreatica essendo ormai gli interventi demolitivi unanimemente abbandonati in quanto gravati da una mortalità inaccettabile. L'ulteriore trattamento delle aree necrotiche residue all'intervento di necrosectomia o, alternativamente formatesi dopo l'esecuzione dello stesso, può essere effettuato mediante metodica "chiusa" o "aperta". Non esistono purtroppo al momento studi prospettici randomizzati in grado di consentire un confronto fra le due metodiche: l'atteggiamento più razionale è probabilmente quello di prediligere la tecnica con la quale il chirurgo possiede maggior familiarità.

Riassunto

Introduzione: Molti aspetti prognostici e terapeutici della pancreatite acuta sono ancora argomento di discussione in particolare per le forme di pancreatite acuta severa che, nonostante i progressi, rimangono gravate da tasso di mortalità non trascurabile. Scopo dello studio è di esaminare quali siano più attendibili tra i fattori prognostici comunemente presi in considerazioni e la validità di un trattamento multidisciplinare della pancreatite acuta.

Metodi: Viene esaminata in maniera retrospettiva una

serie consecutiva di 244 pazienti affetti in 166 casi da biliopancreatite, in 42 da pancreatite alcolica, in 27 idiopatica, in 9 iatrogena. In 168 casi la pancreatite era lieve, in 76 severa. L'età variava da 17 anni a 94 con un'età media di 64,4 anni. La valutazione del rischio generico è stata effettuata secondo la classificazione ASA mentre la gravità della pancreatite è stata valutata in base ai criteri di Ranson ed al grado di Balthazar. Il trattamento è stato prevalentemente medico e, nelle forme severe, intensivo. In 80 pazienti affetti da biliopancreatite è stata effettuata la ERCP con papillotomia endoscopica in 55 casi (seguita in 49 da rimozione di calcoli). 90 pazienti sono stati sottoposti a colecistectomia differita. L'intervento chirurgico di necrosectomia è stato effettuato in 11 pazienti: in 9 per sepsi ed infezione delle aree necrotiche, in 1 per shock emorragico, in 1 per l'insorgenza di peritonite. È stata valutata la mortalità globale e quella relativa alla gravità dell'affezione nonché, la significatività prognostica dell'etiologia, dell'ASA, dell'indice di Ranson, dello stadio di Balthazar.

Risultati: Dei 244 pazienti esaminati sulla base dei criteri di Ranson e dello stadio di Balthazar, 168 sono risultati affetti da una forma di pancreatite lieve, 76 da una severa. La mortalità globale è risultata pari al 2,8%, dello 0,6% per le forme lievi e del 7,8% per quelle severe. La mortalità nell'ambito dei pazienti sottoposti ad intervento di necrosectomia è stata del 18,1%. All'analisi multivariata solo lo score di Ranson è risultato l'unico fattore indipendente nel predire la mortalità (regressione logistica: $p < 0,0374$). Nell'analisi univariata sia lo score di Ranson sia il grado di Balthazar hanno raggiunto la significatività statistica come fattori prognostici di mortalità e di incidenza di complicanze.

Conclusioni: Lo score di Ranson e lo stadio di Balthazar rimangono i fattori prognostici più attendibili anche se oggi si ricercano altri parametri su cui valutare la prognosi e l'evoluzione della malattia. Dal punto di vista terapeutico, per la biliopancreatite con interessamento della VBP, l'esecuzione tempestiva della papillotomia endoscopica e l'asportazione d'eventuali calcoli costituisce il trattamento di scelta. In tutti gli altri casi di pancreatite, il trattamento è medico, con il supporto della terapia intensiva nei casi di pancreatite severa, mentre la chirurgia trova indicazione solo in presenza di necrosi infetta o nei rari casi complicati da emorragia o peritonite. Discussa rimane invece l'indicazione alla chirurgia in presenza di necrosi non infetta e MODS non rispondente ad un'adeguata terapia intensiva. Parole chiave: Pancreatite acuta, fattori prognostici, indicatori di gravità, terapia multidisciplinare.

Bibliografia

1) Baron T.H., Morgan D.E.: *Acute necrotizing pancreatitis*. N Eng J Med, 1999; 340:1412-1417.

2) Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U.: *Natural course of pancreatitis*. World J Surg, 1997; 21:130-5.

3) Tiberio G., Chiara O.: *Diagnosi e trattamento della necrosi acuta pancreaticata grave*. Atti Soc It Chir, 1996; 3:143-147

4) Fry D.E.: *Multiple organ system failure*. Surg Clin North Am, 1988; 68:107-122.

5) D'Amico D., Favia G., Eccher C.: *Pancreatite acuta: "Aspetti diagnostico-terapeutici"*. La Garangola Ed., Padova 2001.

6) Tenner S., M.P.H., Banks P.: *Acute pancreatitis: Nonsurgical Management*. World J Surg, 1997; 21:143-148.

7) Ollivier J.M.: *Traitement medical des pancréatites aiguës necrosantes*. In: Parc R.: *Traitement des pancréatites aiguës graves*. Paris, 94° Congrès Français de Chirurgie, 1992; 15-26.

8) Meyer Ch., Rohr S., De Manzini N., Fagniez P.L.: *Pancréatite aiguës: traitement*. Ann Chir, 1990; 44, 10:787-800.

9) Henrichsen F.W., Worning H.: *The interaction of secretion and pancreosym on the external pancreatic secretion in dogs*. Acta Physiol Scand, 1967; 70:241-249.

10) Mc Clave S.A., Ritchie C.S.: *Artificial nutrition in pancreatic disease: what lesson have we learned from the literature?* Clinical Nutrition, 2000; 19, 1:1-6.

11) Mc Clave S.A., Snider H., Owens N.: *Clinical nutrition in pancreatitis*. Dig Dis Sciences, 1997 Oct; 42, n. 10, (2035-2044).

12) Mangiante G., Vantini I., Ciola M., Colucci G., Benini L., Serio G.: *Attuali indirizzi di nutrizione artificiale enterale nella pancreatite acuta*. Chir Ital, 2003; 55, 1:21-28.

13) Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N., Kokkinis K., Gogos C.A.: *Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial*. Br J Surg, 84, 1997; 1665-1669.

14) Windsor A.C.J., Kanwar S., Li A.G.K., Barnes E., Guthrie J.A., Spark J.I., Welsh F., Guillou P.J., Reynolds J.V.: *Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis*. Gut, 1998; 42:431-435.

15) Latifi R., Mc Intosh J.K., Dudrick S.J.: *Nutritional management of acute and chronic pancreatitis*. Surg Clin of North Am, 1991; 71:579-596.

16) Uomo G., Pezzilli R., Cavallini G., and ProInf- A.I.S.P. Study Group.: *Il trattamento della pancreatite acuta nella pratica clinica*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999; 31:635-42.

17) Choi T.K., Mok F., Zhan W.H., Fan S.T., Lai E.C., Wong J.: *Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial*. Gut, 1989; 30:223-227.

18) D'Amico D., Favia G., Biasiato R., Casaccia M., Falcone F., Fersini M., Marrano D., Napolitano F., Oliviero S., Rodolico A.: *The use of somatostatin in acute pancreatitis. Results of a multicenter trial*. Hepatogastroenterol, 1990; 37:92-98.

19) Russello D., Puleo S., Li Destri G., Scuderi M., Latteri F.: *Ruolo della somatostatina e della nutrizione parenterale nel trattamento della pancreatite acuta*. Minerva Chir, 1989; 44:843-847.

20) Ciconi E., Capoluogo R., Balzaretto F., Balduzzi G.: *Uso della somatostatina nella terapia della pancreatite acuta*. Minerva Chir, 1992; 47:1375-1377.

- 21) Paran H., Mayo A., Paran D., Neufeld D., Shwartz I., Zissin R., Singer P., Kaplan O., Skornik Y., and Freund U.: *Ocreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis*. Dig Dis Sci, 2000; 45; 11:2247-2251.
- 22) Carballo F., Dominguez E., Fernandez-Calvet L. et coll.: *Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis? A meta-analysis*. Digestion, 1991; 49:12-13.
- 23) Marshall J.B.: *Acute pancreatitis. A review of an emphasis on new developments*. Arch Intern Med, 1993; 153:1185-1198.
- 24) Tenner S., Banks P.A.: *Acute pancreatitis: nonsurgical management*. World J Surg, 1997; 21:143-148.
- 25) Buchler M., Malfertheiner P., UHL W., Scholmerich J., Stockmann F., Adler G., Gaus W., Rolle K., Beger HG.: *Gabexate mesilate in human acute pancreatitis*. Gastroenterol, 1993; 104:1165-1170.
- 26) Chen H.M., Chen J.C., Hwang T.L., Jan Y.Y., Chen M.F.: *Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction*. Hepato Gastroenterology, 2000; 47:1147-1150.
- 27) Messori A., Rampazzo R., Olivato R., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Martini M.: *Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis: a meta-analysis*. Dig Dis Sci, 1995; 40:734-738.
- 28) Pezzulli R., Miglioli M., et GISPAC: *Multicenter comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis*. Digest Liver Dis, 2001; 33:49-57.
- 29) Johnson C.D., Kongsnorth A.N., Imrie C.W., McMahon M.J., Neoptolemos J.P., McKay C., Toh S.K.C., Skaife P., Leeder P.C., Wilson P., Larvin M., Curtis L.D., for the UKPSG: *Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis*. Gut, 2001; 48:62-69.
- 30) Millat B., Borie F., Guillon F.: *Les traitements non chirurgicaux de la pancréatite aiguë*. In Huguier M.: *Les pancréatites aiguës*. Paris, 98° Congrès Français de Chirurgie, 1996; 27-41.
- 31) Ho H.S., Frey C.F.: *The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis*. Arch Surg, 1997; 132:487-493.
- 32) Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P., Taavitsainen M., Kivisaari L., Valtonen V., Haapiainen R., Schroder T., Kivilaakso E.: *Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis*. Lancet, 1995; 346:663-667.
- 33) Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H.: *Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis a single center randomised study*. J Gastrointest Surg, 2001; 5(2):113-8.
- 34) Ihse I., Andersson R., Andren-Sandberg A., Axelson J., Kobari M.: *Conservative treatment in acute pancreatitis*. Ann Ital Chir LXVI, 1995, 2:181-185.
- 35) Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A.: *A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complication in acute necrotizing pancreatitis with imipenem*. Surg Gynecol Obstet, 1993; 176:480-483.
- 36) Di Carlo V., Zerbi A.: *Novità e prospettive nella pancreatite acuta*. Chir Ital, 1995; 47, 2:1-8.
- 37) Bradley E.L.: *Operative vs. non operative therapy in necrotizing pancreatitis*. Digestion, 1999; 60:19-21.
- 38) Tiberio G., Chiara O.: *Diagnosi e trattamento della necrosi acuta pancreatica grave*. Atti Soc It Chir, 1996; 3:143-147.
- 39) Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A., Friess H., Seiler C.A., Uhl W.: *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection*. Ann of Surg, 2000; 232(5):619-626.
- 40) Beger H.G., Rau B.: *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis*. Ann Ital Chir, 1995; LXVI, 2:209-215.
- 41) Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., de Santis L., Bonora A., Salvia S., Caldiron E., Sartori N., Butturini G.: *La necrosectomia ed il drenaggio a perfusione continua nella necrosi acuta pancreatica grave*. Atti Soc It Chir, 1996; 3:187-193.
- 42) Bradley E.L., Allen K.A.: *A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis*. Am J Surg, 1991; 161:19-24.
- 43) Bradley E.L.: *A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis*. Surg Gynecol Obstet, 1993; 177:215-222.
- 44) Uomo G., Visconti M., Manes G., Calise F., Laccetti M., Rabitti P.G.: *Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis*. Pancreas, 1996; 12:142-148.
- 45) Leger L., Chicche B., Louvel A.: *Pancreatic necrosis and acute pancreatitis*. World J Surg, 1981; 5:315-317.
- 46) Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., De Santis L., Bonora A., Salvia R., Caldiron E., Sartori N., Butturini G., Briani G.: *Il trattamento chirurgico chiuso della pancreatite acuta severa*. Chir Ital, 1995; 47, 2:30-34.
- 47) Andreoni B.: *Il trattamento aperto della necrosi pancreatica infetta. Metodica e risultati*. Atti Soc It Chir, 1996; 3:158-170.
- 48) Nigro C., Brisinda G., Matera D., Maria G., Brandara F., Sganga G., Civello I. M.: *Il trattamento della necrosi pancreatica e delle infezioni pancreatiche secondarie*. Chir Ital, 2002; 54(4):455-468.
- 49) Beger H.G., Buchler M., Bittner R., Oettinger W., Block S., Nevalainen T.: *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis*. Br J Surg, 1988; 75:207-212.
- 50) Decker G.: *La sindrome del compartimento addominale*. J Chir 2001; 138:270-276.
- 51) Zhu J.F., Fan X. H., Zhang X. H.: *Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis*. Surg Endosc, 2001; 15:146-148.
- 52) Zaraca F., Di Paola M., Gossetti F., Catarci M., Trentino P., Proposito D., Filippoussis P., Talarico E., Cerasoli V., Talarico C., Montemurro L., Carboni M.: *Pancreatite acuta biliare. Ruolo della laparoscopica dopo un'esperienza di chirurgia tradizionale di oltre trenta anni*. Ann Ital Chir, 1999; LXX, 5:705-711.
- 53) Farinon A.M.: *Pancreatiti acute biliari*. Ann Ital Chir, 1998; LXIX, 6:751-763.
- 54) Kelly T.R., Wagner D.S.: *Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery*. Surgery, 1988; 104:600-605.
- 55) Fan S.T., Lai E.C.S., Mok F.P., Lo CM., Zheng SS., Wong J.: *Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy*. N Eng J Med, 1993; 328:228-232.
- 56) Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., London N.J., Bailey I.A., James D., Fossard D.P.: *Controlled trial of urgent retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative*

treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet, 1988; 2:979-983.

57) Carr-Locke D.L.: *Role of endoscopy in gallstone pancreatitis.* Am J Surg, 1993; 165:519-521.

58) Scapa E.: *To do or not to do an endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis?* Surg Laparosc Endosc, 1995; 5:453-454.

59) Folsch U.R., Nitsche R., Ludtke R., Hilgers R.A., Creutzfeldt W., and GSGABP: *Early ERCP and papillotomy compared with con-*

servative treatment for acute biliary pancreatitis. N Eng J Med, 1997; 336:337-242.

60) Tang E., Stain S.C., Tang G., Froes E., Berne T.V.: *Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis.* Arch Surg, 1995; 130:496-500.

61) Uhl W., Muller C.A., Krahenbuhl L., Schmid S.W., Scholzel S., Buchler M.W.: *Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease.* Surg Endosc, 1999; 13:1070-1076.

Autore corrispondente:

Prof. Mauro ROSEANO
Istituto di Clinica Chirurgica
Ospedale di Cattinara
Strada di Fiume 447
34100 TRIESTE
Tel.: 040/910332
Fax: 040/3994393
E-mail: mauro.roseano@fmc.units.it

