



A.M. FARINON

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Chirurgia Generale,
Dipartimento di Chirurgia

Tra i principali fattori eziologici della pancreatite acuta, la litiasi biliare rappresenta quello di più frequente riscontro, anche se non va dimenticato che circa il 10% dei pazienti portatori di calcolosi biliare può risultare dedicato all'alcool¹.

In un recente studio caso controllo², il rischio di insorgenza di pancreatite acuta nei soggetti portatori di litiasi biliare accertata ecograficamente risultava pari a 0.002542, mentre la probabilità era di 0.000225 in quelli esenti da litiasi, con un rischio relativo di 11.3.

In questi ultimi anni, notevole interesse è stato rivolto al possibile ruolo della litiasi biliare soprattutto nelle forme di pancreatite acuta classificate come "idiopatiche". Ciò ha portato a riconoscere nella microlitiasi biliare, evidente^{3,4,5} od occulta (cristalli di colesterina, granuli di bilirubinato di calcio, microsferoliti di carbonato di calcio)^{6,7}, così come nella sabbia biliare⁸ e nella colesterolosi della colecisti⁹, fattori causali della pancreatite acuta. La personale esperienza, caratterizzata da una ricerca prospettica sul ruolo della microlitiasi biliare nella pancreatite acuta, ha dimostrato un significativo incremento delle forme "biliari" (dal 68.0%, registrato prima del 1980, all'attuale 88.7%; $\chi^2 = 12.214$, $p = 0.0001$) e la quasi totale scomparsa delle forme idiopatiche, che incidono per il 9.6% nel periodo precedente all'inizio dello studio. A ciò si aggiunga che l'incidenza della pancreatite acuta, considerata pari al 6-8% nei pazienti con calcolosi della colecisti sintomatica¹⁰, aumenta fino al 22% nei pazienti portatori di microlitiasi⁴ ed al 29% in quelli con colesterolosi della colecisti⁹.

È sulla scorta di tali considerazioni che i pazienti portatori di microlitiasi della colecisti devono, a nostro avviso, essere considerati candidati all'intervento di colecistectomia, anche se asintomatici; a maggior ragione per-

Abstract

ACUTE BILIARY PANCREATITIS

Biliary pancreatitis is a major complication of gallstones (6-8%) and mainly affects patients with microlithiasis (22%) and cholesterolosis (29%) of the gallbladder. Transient or prolonged obstruction of the ampulla represents the accepted cause and severe forms of acute pancreatitis are more frequently associated with microlithiasis (21.3% vs. 9.6%) with higher incidence of mortality (6.5% vs. 3.2%) as compared with patients with cholelithiasis. The treatment of cholelithiasis and choledocholithiasis performed electively during the same admission, after manifestations of acute pancreatitis had subsided, is an effective procedure to prevent the development of recurrent attacks of pancreatitis. Removal of the gallbladder alone in most patients may represent the definitive treatment, most common bile duct stones passing spontaneously through the papilla during the first four days after admission. Laparoscopic cholecystectomy has gained wide acceptance in the treatment of cholelithiasis, but the management of associated choledocholithiasis results still undefined. Personal strategy is to adopt a more selective approach during the acute attack, limiting the performance of ERCP-ES within the first 48 hours to those patients presenting with laboratory and clinical evidence of ampullary obstruction. If choledocholithiasis is found during laparoscopic cholecystectomy, personal recommendation is to attempt the transcystic removal of stones; if this is not feasible, a conversion of the laparoscopic procedure to an open common bile duct exploration should be carried out. Postoperative ERCP-ES does not seem a reasonable strategy, while preoperative ERCP-ES with gallbladder left in situ as treatment alone of associated biliary tract lesions may be considered in high risk patients. The surgical treatment of pancreatic lesions should be reserved to those patients with extended and unmarked or infected pancreatic necrosis, and pancreatic abscess. Closed management (surgical debridement associated with continuous local lavage of the lesser sac) is recommended, while less frequently ventral open packing should be required.

Key words: Acute biliary pancreatitis.

Riassunto

Vengono prospettati e discussi, anche sulla base della personale esperienza, i principali problemi connessi alla diagnostica ed al trattamento della pancreatite acuta biliare. Questi risultano essenzialmente legati alla valutazione della gravità della malattia e dei risvolti prognostici, oltre che alla scelta del momento e dell'approccio nel trattamento delle lesioni biliari associate e, nei casi più gravi, delle lesioni pancreatiche.

Parole chiave: Pancreatite acuta biliare

chè le forme di pancreatite in questi pazienti presentano connotazioni di gravità maggiore che nei pazienti con macrolitiasi (forme necrotiche: 21.3% vs 9.6%), con conseguente maggiore incidenza della mortalità ($4/61 = 6.5\%$ vs $1/31 = 3.2\%$; $p=ns$)⁵.

Premesse fisiopatologiche

È opinione generale che l'incuneamento, temporaneo o prolungato, a livello della papilla di Vater, di un calcolo migrato dalla colecisti possa rappresentare l'evento che favorisce l'insorgenza della pancreatite acuta. Ciò può verificarsi come conseguenza: della creazione di un canale comune bilio-pancreatico al di sopra del calcolo con conseguente reflusso di bile nel dotto pancreatico principale, secondo la classica teoria di Opie formulata nel 1901¹¹; dell'instaurarsi di reflusso del succo duodenale nel dotto pancreatico principale, favorito dalla temporanea incompetenza dello sfintere di Oddi determinata dal passaggio del calcolo¹²; dell'ostruzione del dotto pancreatico principale da parte del calcolo (fig. 1) o dell'infiammazione ed edema della mucosa da esso determinate, con conseguente ipertensione endoduttale¹³. Quest'ultimo meccanismo, anche in assenza di canale

comune bilio-pancreatico e di reflusso duodenale, potrebbe essere sufficiente a scatenare l'episodio flogistico acuto^{15,16}. D'altra parte il reflusso biliare non sembra costituire un fattore essenziale per l'innescarsi del processo flogistico, soprattutto in considerazione dei seguenti rilievi: la pressione duttale pancreatico è superiore a quella biliare anche in corso di ostruzione; il reflusso biliare in condizioni fisiologiche non è sufficiente a produrre la pancreatite, mentre ciò può verificarsi sperimentalmente se la bile viene iniettata a pressione elevata nel dotto pancreatico; una quota significativa di pazienti con pancreatite acuta biliare non presenta un canale comune¹⁷. È comunque innegabile che l'insorgenza della pancreatite acuta risulta condizionata dalle dimensioni e dalle caratteristiche fisico-chimiche dei calcoli (prevalenza di bilirubinato di calcio)⁵, oltre che da aspetti anatomico-funzionali peculiari dell'albero biliare: funzionalità della colecisti, ampiezza del dotto cistico, presenza di canale comune papillare anatomico o funzionale¹⁸, pervietà o meno del dotto di Santorini¹⁹, ampiezza dell'angolo giunzionale determinato dalla confluenza degli elementi duttali bilio-pancreatici²⁰.

Nonostante la mole di nozioni accumulata al fine di una migliore comprensione della eziopatogenesi della pancreatite acuta biliare non risulta tuttavia chiarito l'even-

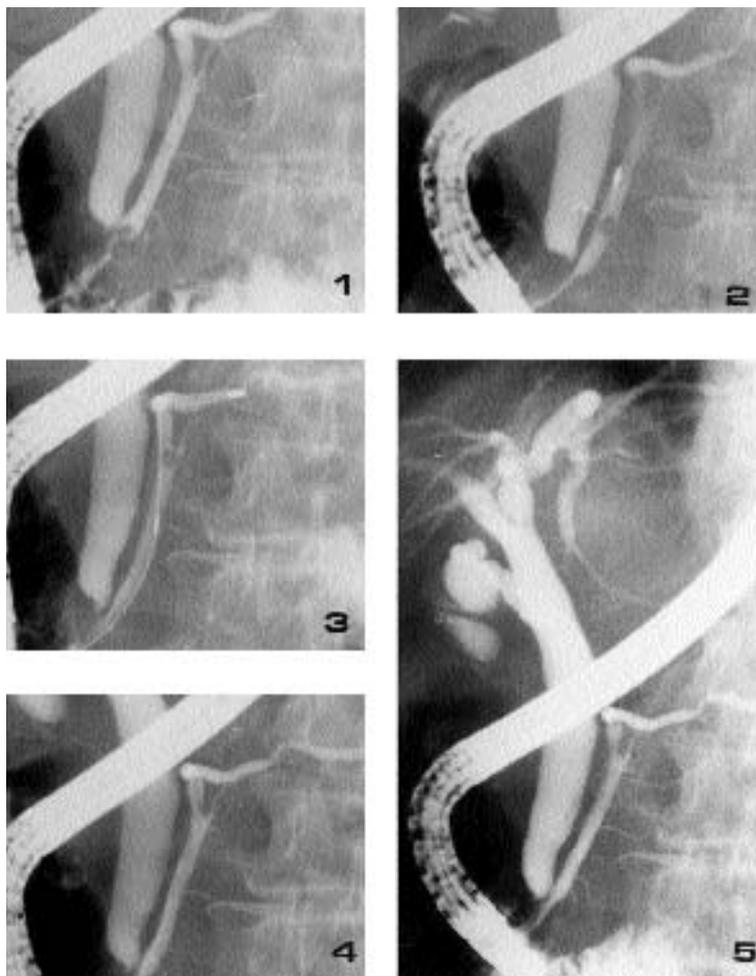


Fig. 1: Pancreatite acuta biliare da ostruzione litiasica del dotto pancreatico principale: asportazione per via endoscopica del calcolo e controllo colangiopancreatografico che conferma la pervietà del sistema duttale biliopancreatico (da: Farinon et al¹⁴, 1991).

to iniziale responsabile della sequenza di alterazioni che conduce precocemente al profondo sovvertimento della funzione cellulare acinare, e quindi all'attivazione enzimatica intracellulare favorita dalle idrolasi lisosomiali, ed alla liberazione degli enzimi a livello dell'interstizio e del tessuto adiposo²¹. Ciò è tanto più importate in quanto sono proprio le fasi precoci che caratterizzano la gravità della pancreatite ed improbabile appare l'evoluzione di forme lievi in quadri clinici gravi. Se tale evoluzione si verifica, essa è da mettere in relazione alla persistenza di calcoli nella via biliare principale, a cui sono verosimilmente da attribuire il perdurare della pancreatite acuta o gli episodi recidivanti di essa; eventi questi ultimi che possono essere caratterizzati da una maggiore gravità rispetto a quella propria dell'episodio iniziale²².

Determinazione della gravità della malattia

L'obiettivo principale è quello di distinguere le forme edematoso-interstiziali da quelle necrotiche o necrotico-emorragiche, differenziando quindi forme con diverse implicazioni clinico-terapeutiche e, soprattutto, prognostiche.

Risultando scarso il valore discriminativo attribuibile ai sintomi ed ai segni, la ricerca è stata essenzialmente rivolta verso l'individuazione di parametri di laboratorio che indichino la presenza della necrosi. A tale proposito, le concentrazioni sieriche delle amilasi, lipasi, elastasi-1, tripsina, fosfolipasi A₂ non appaiono, nell'esperienza dei più²³, direttamente correlabili alla gravità della pancreatite, a differenza di indicatori di necrosi, quali la proteina-C-reattiva, una proteina di fase acuta che presenta una accuratezza diagnostica pari al 93%, la lattico-deidrogenasi, ed alcune antiproteasi, quali l'a₁-antitripsina e l'a₂-macroglobulina, che presentano una accuratezza compresa tra 82% e 87%. Sempre in quest'ambito, anche altri indici appaiono particolarmente promettenti, pur se non comunemente disponibili nella pratica clinica: la concentrazione plasmatica della ribonucleasi²⁴, la determinazione su siero dell'attività catalitica delle fosfolipasi A ed A₂²⁵, come pure la concentrazione urinaria dei peptidi attivatori della tripsina e della fosfolipasi A^{26,27}, e quella plasmatica della carbossi-estere-idrolasi²⁸. Anche se richiederà ulteriori conferme, il dosaggio dell'elastasi dei neutrofili polimorfonucleati (PNM) sembra essere correlabile in maniera soddisfacente alla gravità della pancreatite acuta²⁹.

La differenziazione della pancreatite acuta necrotica da quella in cui predominano gli aspetti edematoso-interstiziali è comunque affidata allo studio tomografico computerizzato (TC) con infusione rapida di mezzo di contrasto; questa indagine permette infatti di valutare l'adeguatezza della perfusione dell'organo, di precisare la presenza e l'estensione della necrosi parenchimale e di quella extra-pancreatica, e di evidenziare eventuali raccolte fluide³⁰. Balthazar et al.³¹ hanno suggerito un indice

di gravità della malattia basato su tali informazioni, rilevando per punteggi non superiori a 3 una morbilità dell'8% ed una mortalità del 4%, per quelli compresi tra 4 e 6 una morbilità del 35% ed una mortalità del 6%, mentre per quelli compresi tra 7 e 10 l'incidenza della morbilità raggiungeva il 92% e della mortalità il 17%. Non è stato dimostrato tuttavia che questo indice possa fornire una valutazione prognostica più accurata di quella ottenibile con l'impiego del sistema APACHE II o con i soli dati tomodensitometrici³². Per converso, l'assenza di rilievi TC, riportata nel 24-67% dei pazienti, sta ad indicare la presenza di una pancreatite acuta di lieve entità e deve essere interpretata come segno di decorso favorevole della malattia³³.

Ancora da verificare è invece il valore della TC-spirale che, consentendo la ricostruzione tridimensionale di organi endoaddominali, permetterebbe una valutazione volumetrica precisa della necrosi intra- ed extra pancreatica, oltre che dell'essudato peripancreatico³⁴. Una valutazione approfondita è anche richiesta per definire il ruolo della risonanza magnetica nucleare (RMN), anche se le prime esperienze sembrano indicarne i vantaggi legati alla possibilità di acquisire informazioni diagnostiche e prognostiche analoghe a quelle ottenibili con la TC, senza tuttavia dover ricorrere all'infusione di mezzo di contrasto³⁵.

L'indagine ecotomografica (US) presenta invece dei limiti nello studio del pancreas, legati alla distensione intestinale, mentre è comunque utile per confermare l'esistenza della litiasi biliare in circa il 60% dei casi³⁶. Decisamente promettente, in questo ambito, è l'indagine ecografica endoscopica (USE) che presenta una sensibilità maggiore, rispetto all'ultrasonografia convenzionale ed alla stessa indagine tomodensitometrica, nell'accertare la presenza di calcoli nella via biliare principale (USE 100%, US 43%, TC 57%); elevata appare anche l'affidabilità della metodica nella differenziazione delle forme necrotiche da quelle edematose e nella definizione degli aspetti flogistici peripancreatici³⁷.

In tutti i pazienti che presentano un attacco grave di pancreatite acuta di sospetta genesi biliare è comunque indicata la colangiopancreatografia retrograda (CPRE) con eventuale sfinterotomia endoscopica e rimozione dei calcoli, soprattutto in considerazione del fatto che l'impiego della CPRE³⁸ e della sfinterotomia endoscopica^{38,39} in corso di pancreatite acuta non pare oggi essere gravato da una maggiore incidenza di complicanze. Va tuttavia ricordato che il valore della CPRE è essenzialmente quello di accertare la causa della pancreatite, non certo di predirne il decorso; l'affidabilità diagnostica di essa risulta infatti superiore all'indagine tomodensitometrica (TC) ed ultrasonografica nella dimostrazione di calcoli coledocici (CPRE 100%, TC 50%, US 25%) e di dilatazione duttale intraepatica (CPRE 75%, TC 37%, US 75%), mentre è inferiore alla metodica ultrasonografica nell'evidenziazione della litiasi colecistica (CPRE 70%, TC 60%, US 100%)⁴⁰.

Nelle forme gravi di pancreatite acuta, di fondamentale importanza è il riconoscimento dell'avvenuta contaminazione batterica delle aree necrotiche, evento questo che si verifica nel 70% dei pazienti che presentano forme necrotiche, nel 24% di essi nel corso dei primi sette giorni di malattia. Ciò riveste un preciso significato prognostico in quanto tale complicanza è responsabile di un marcato incremento della mortalità: (37.8% nelle necrosi infette vs 8.7% nelle necrosi sterili) ⁴¹; a maggior ragione considerando che l'80% dei decessi per pancreatite acuta sono causati da complicanze settiche secondarie all'infezione batterica ³⁴. In questi casi, l'agoaspirazione delle aree necrotiche sotto guida ecografica o TC rappresenta il metodo più sicuro per accertare la presenza della complicanza e definire la componente microbica ^{42,43}. Quest'ultima risulta caratterizzata da batteri gram-negativi di origine enterica nell'80% dei casi, quale effetto della traslocazione batterica secondaria alla compromissione funzionale della barriera enterocolica in corso di pancreatite acuta ⁴⁴. In particolare nella pancreatite acuta biliare, anche la colecisti litiasica potrebbe rappresentare una possibile fonte di infezione ⁴⁵.

Valutazione prognostica

Numerosi sono i sistemi basati sul punteggio attribuito a diversi parametri clinici e di laboratorio al fine di determinare la gravità della malattia e quindi di formulare una valutazione prognostica, sia per quanto concerne il rischio di mortalità che per quello relativo all'insorgenza di complicanze maggiori.

I sistemi messi a punto da Ranson ⁴⁶ e dal gruppo di Glasgow ⁴⁷, essendo basati su di un unico rilievo dei parametri a fini predittivi nel corso delle prime 48 ore dal ricovero, non consentono il monitoraggio dell'evoluzione della malattia, che è invece possibile col sistema APACHE II ⁴⁸, basato sul rilievo giornaliero di 12 parametri fisiologici e di laboratorio facilmente acquisibili. Con questo sistema è possibile valutare il livello di attività della malattia e quindi anche le risposte ai diversi tipi di trattamento. Il punteggio ottenibile con l'impiego del sistema APACHE II risulta poi direttamente correlabile all'entità della necrosi pancreatica ed all'eventuale morbilità: nei pazienti con estensione della necrosi superiore al 30% della ghiandola il punteggio medio risulta di 8.4, e questo aumenta fino a 12.2 o più nei pazienti in cui la necrosi interessa più del 50% della ghiandola ⁴⁸. Oltre a ciò, nei pazienti che decedono entro i primi 4 giorni dal ricovero è possibile osservare un progressivo incremento del punteggio, mentre una caduta dei valori durante i primi 7 giorni è rilevabile nei pazienti che sopravviveranno ⁴⁹.

Questo sistema presenta inoltre una elevata accuratezza proprio nelle pancreatiti acute biliari, piuttosto che nelle pancreatiti acute di origine alcolica, per la cui valutazione prognostica meglio si adatta il sistema di Ranson,

messo a punto proprio su dati desunti da una casistica di pazienti prevalentemente etilisti. Le modifiche apportate a quest'ultimo sistema per renderlo meglio applicabile alla pancreatite acuta biliare non hanno tuttavia modificato la sua sensibilità, che resta bassa ed attestata intorno al 56%. Sensibilità diagnostica che risulta invece dell'89% per il sistema APACHE II, come testimonia uno studio recente basato sul confronto tra i vari sistemi prognostici ⁵⁰.

Scelta del momento e del tipo di trattamento

La pancreatite acuta biliare rappresenta l'insieme di quadri clinici di diversa gravità, che vanno da episodi di dolore epigastrico associato ad iperamilasemia a forme caratterizzate da collasso cardiocircolatorio e da insufficienza respiratoria e renale secondarie alla necrosi pancreatica (fig. 2).

Fortunatamente, la maggior parte (80%) di queste evenienze è rappresentata da forme definibili lievi, con netta tendenza all'autolimitazione. Sul piano clinico, va tuttavia tenuto conto che risulta difficile differenziare queste forme dalle iperamilasemie riscontrabili in pazienti portatori di calcolosi della via biliare principale, che nulla hanno a che vedere con la pancreatite acuta biliare ⁵². Ciò è tanto più evidente se si considera che in una percentuale variabile (12.5-79%) di pazienti con pancreatite acuta biliare non è possibile reperire alcun segno di pancreatite nel corso di un intervento chirurgico precoce o di un esame autoptico ⁵³.

Per quanto concerne le forme gravi (20%), queste sono sempre caratterizzate dalla presenza della necrosi, anche se deve risultare chiaro che non tutte le forme necrotiche debbono necessariamente essere classificate come gravi ⁵⁴; la gravità è infatti determinata dalle caratteristiche qualitative e quantitative delle sostanze vasoattive e tossiche liberate (tossiemia pancreatica), dalla quantità ed estensione della necrosi pancreatica e della steatonecrosi peripancreatica e retroperitoneale, e dalla precoce conta-



Fig.2 - Decorso clinico della pancreatite acuta (da: Beger et al ⁵¹, 1997).

minazione batterica delle aree di necrosi ^{22,51}. A tale proposito, la classificazione più recente, stilata da quaranta esperti internazionali nel corso dell' "International Symposium on Acute Pancreatitis" tenutosi ad Atlanta ⁵⁵ nel settembre 1992, cerca di definire, in modo più esauriente di quanto emerso dalla revisione della classificazione del 1963 nel corso del Secondo Simposio di Marsiglia ⁵⁶ del 1984, i diversi aspetti clinici che caratterizzano la malattia e che comportano impostazioni terapeutiche diverse. L'utilità di tale sforzo classificativo, oltre che nella classica suddivisione tra forme lievi e gravi di pancreatite acuta, risiede soprattutto nella definizione di raccolte fluide, di necrosi pancreatiche, di pseudocisti, e di ascesso pancreatico, al fine di correggere il significato spesso non chiaro attribuito a tale terminologia nella pratica clinica ⁵¹.

Da queste sintetiche premesse emerge che il trattamento della pancreatite acuta biliare deve essere modulato sulla variabilità dei quadri clinici al fine di formulare di volta in volta opzioni rivolte al trattamento conservativo, endoscopico, e chirurgico, od alla loro combinazione. Il personale atteggiamento è schematizzato, con tutti i limiti che ciò comporta, nell'algoritmo della figura 3, mentre le motivazioni delle varie scelte vengono di seguito riportate e discusse.

Quali sono le forme passibili di trattamento conservativo ?

In sintesi, il trattamento conservativo è indicato in tutte le forme di pancreatite acuta edematoso-interstiziale ed in quelle necrotiche (necrosi sterile focale) non associate a ripercussioni sistemiche (cardiovascolari, respiratorie, renali). Va poi aggiunto che anche le forme necrotiche gravi (tossiemiche) possono, almeno in una prima fase, essere trattate conservativamente, sempre che non si sia verificata la precoce contaminazione batterica della necrosi ^{57,58}. Quest'ultimo aspetto è difficilmente definibile sul piano puramente clinico, in quanto le modificazioni emodinamiche (marcato aumento della frequenza e dell'indice cardiaco, riduzione delle resistenze totali periferiche, ed incremento dello shunt destro-sinistro), caratteristiche dell'evoluzione necrotizzante dell'affezione e secondarie alla liberazione di prostaglandine (PgI_2), risultano esattamente sovrapponibili a quelle osservabili nelle fasi precoci dello shock settico ⁵⁹.

Il trattamento, in rapporto alla gravità dell'attacco di pancreatite, deve essere orientato a correggere l'ipovolemia e lo squilibrio elettrolitico, ad alleviare il dolore, ad inibire la secrezione gastrica e pancreatiche (sondino nasogastrico, anti- H_2 recettori, somatostatina, nutrizione parenterale totale); discusso appare invece l'impiego di antienzimi (aprotinina) e di antibiotici, a scopo profilattico, in quanto non in grado di influire sul decorso della malattia ⁵⁷. Questi ultimi tuttavia appaiono indispensabili in presenza di necrosi al fine di evitare la possibile comparsa di infezioni pancreatiche secondarie ⁵⁸. Nelle forme gravi poi, l'insufficienza multiorgano richiede ovviamente un trattamento intensivo.

Quando è indicato ricorrere al trattamento endoscopico ?

I pazienti con pancreatite acuta biliare grave, e comunque quelli con litiasi della via biliare principale, indipendentemente dalla gravità della malattia, rappresentano i possibili candidati alla precoce (entro 48-72 ore dall'esordio della malattia) esecuzione della sfinterotomia endoscopica, a maggior ragione nei casi complicati da colangite. Nelle forme gravi di pancreatite acuta biliare la decompressione mediante sfinterotomia endoscopica precoce riduce infatti l'incidenza della morbidità, attraverso la diminuita frequenza delle complicanze locali e generali, senza tuttavia poter modificare l'evoluzione della malattia e la mortalità ad essa legata ^{60,61}. Da Liu et al. ⁶² è stato infatti registrato un netto decremento della frequenza di infezioni biliari nei pazienti sottoposti a CPRE ed eventuale SE con rimozione dei calcoli, sia nelle forme lievi (0% vs 7%) che in quelle gravi (0% vs 12%).

Una indicazione di necessità è ravvisabile nei pazienti affetti da episodi recidivanti di pancreatite acuta, soprattutto in quelli definibili ad alto rischio (insufficienza cardiaca, insufficienza polmonare cronica, epatopatia cronica, obesità grave) ed in quelli sottoposti ad intervento di colecistectomia dopo la risoluzione del primo episodio. Sempre nei pazienti anziani ad alto rischio, non passibili di trattamento chirurgico, la sola sfinterotomia endoscopica, non seguita da ablazione della colecisti, può essere considerata come il trattamento definitivo della pancreatite acuta biliare. In uno studio recente, basato sul trattamento con la sola sfinterotomia endoscopica di un gruppo di 39 pazienti ad alto rischio che presentavano episodi di pancreatite acuta ricorrente, Siegel et al. ⁶³ hanno riportato, al controllo a distanza (durata media: 48 mesi), l'assenza di recidive della pancreatite e la comparsa di colecistite acuta nello 0.5%. Neoptolemos ⁶⁴ aggiunge che il rischio di dover ricorrere all'intervento di colecistectomia è solo del 4%, a distanza di 2-5 anni dalla sfinterotomia endoscopica. L'incidenza delle recidive (4.1%) riportata da Welbourn et al. ⁶⁵, che propongono la sola sfinterotomia endoscopica come alternativa alla colecistectomia nella prevenzione degli attacchi ricorrenti nei pazienti anziani, appariva generalmente imputabile all'incompletezza della sfinterotomia endoscopica. Non alle stesse conclusioni giunge lo studio recente di Escourrou et al. ⁶⁶, che anzi prospettano come precocemente possa insorgere la colecistite acuta dopo la sfinterotomia endoscopica, con una incidenza che può raggiungere il 20%.

Per quanto concerne poi il confronto del trattamento endoscopico, non seguito da colecistectomia, con quello chirurgico della colocolosi biliare nei pazienti ad alto rischio, lo studio prospettico randomizzato condotto da Targarona et al. ⁶⁷ ha dimostrato come non siano rilevabili differenze significative per quanto attiene la morbidità (23% vs 16%) e la mortalità (4% vs 6%). Gli autori concludono infatti che in questi pazienti l'intervento chirurgico, quale trattamento definitivo, sia da pre-

ferirsi alla sfinterotomia endoscopica nelle forme non gravi, anche in considerazione del fatto che l'efficacia del trattamento conduce alla risoluzione nel 91% dei pazienti trattati chirurgicamente e nel 79% ($p < 0.002$) di quelli sottoposti a sfinterotomia endoscopica; quest'ultima oltretutto, pur riducendo il periodo di degenza, è responsabile di una maggiore incidenza di sintomi biliari che richiedono non infrequentemente un nuovo ricovero. Nello studio randomizzato di Panis et al.⁶⁸ viene posto l'accento sul rilievo di una minor incidenza di reinterventi (1.8% vs 18.6%; $p < 0.0001$) e di calcolosi residua (7.4% vs 20.4%; $p < 0.02$) dopo trattamento chirurgico, se confrontata con quella dopo sfinterotomia endoscopica.

È personale convincimento che l'impiego sistematico della sfinterotomia endoscopica nelle pancreatiti acute biliari, al fine di trattare l'eventuale litiasi della via biliare principale associata a quella colecistica, non sia certo un atteggiamento da incoraggiare. Va infatti ribadito che le forme lievi di pancreatite acuta non vengono influenzate nel loro decorso dal trattamento endoscopico^{53,61,69,70}, il cui impiego può oltretutto risultare "abusivo" ed esporre i pazienti al rischio, contenuto ma non trascurabile, legato alla morbidità (2.6-4.9%) ed alla mortalità (1.9-3.2%) che tale gesto comporta, anche in mani esperte^{39,71}. Ciò anche se le percentuali relative al trattamento endoscopico delle pancreatiti acute biliari si discostano di poco da quelle riportate recentemente da Cotton et al.⁷² in un tentativo di "consensus" sulle complicanze della sfinterotomia endoscopica; l'incidenza della morbidità risultava infatti compresa tra 3.8% e 8.2% mentre quella relativa alla mortalità oscillava tra 0.2% ed 1.3%. Ciò induce a pensare, e la valutazione della gravità della malattia nelle casistiche considerate sembra confermarlo, che le forme trattate mediante sfinterotomia endoscopica, con netto miglioramento dei sintomi e degli indici di laboratorio in più del 90% dei pazienti entro le prime 24 ore, rappresentassero delle forme lievi di pancreatite; di ciò sono evidenza la presenza di ≤ 2 parametri di Imrie nell'81% (186 / 229) dei casi trattati da Safrany³⁹ e l'assenza di punteggi relativi all'entità della malattia nei 261 pazienti considerati nello studio internazionale di Farkas⁷¹.

A ciò si aggiunga che l'incidenza di litiasi della via biliare principale, elevata all'esordio dell'attacco di pancreatite, decresce col passare del tempo per passaggio spontaneo attraverso la papilla degli elementi litiasici. Lo studio randomizzato di Stone et al.⁷³ ha indicato infatti la presenza di litiasi della via biliare nel 75% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico entro le prime 72 ore dall'esordio della malattia, ma ha altresì sottolineato come tale incidenza scenda al 28% in quelli operati a tre mesi dall'episodio acuto. Ad analoghe conclusioni giunge anche lo studio controllato di Kelly et al.⁷⁴, che segnalano la presenza di litiasi della via biliare nel 61% dei pazienti operati entro le prime 48 ore e nel 32% di quelli sottoposti da intervento chirurgico tra il 4° ed il

10° giorno dall'esordio della malattia. Tra altre, anche l'esperienza di Guibert et al.⁷⁵ testimonia l'incidenza estremamente ridotta della persistenza di litiasi nella via biliare principale dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dilazionato oltre il 15° giorno; in questi la sfinterotomia endoscopica, se eseguita, si sarebbe rivelata inutile in circa l'89% di essi.

Oltre a ciò, nell'ambito del trattamento della litiasi colecisto-coledocica, l'opinione che la colangiografia retrograda combinata con la colecistectomia sia superiore alla colecistectomia con esplorazione intraoperatoria delle vie biliari non ha mai trovato conferma in studi randomizzati, nè sul piano scientifico nè su quello economico^{76,77}. Da ultimo, se l'indicazione alla sfinterotomia endoscopica è basata sull'esigenza di attestare la pervietà della via biliare principale al fine di eseguire la colecistectomia con approccio laparoscopico è naturale chiedersi se il sacrificio della funzione sfinteriale papillare debba essere un prezzo da pagare per evitare l'incisione laparotomica ed il conseguente dolore postoperatorio, come pure per perseguire la riduzione della durata del periodo di degenza⁷⁸. Oltretutto, un aspetto su cui appare opportuno riflettere è la possibile influenza che la perdita dell'apparato sfinteriale può esercitare sulla patogenesi della calcolosi recidiva della via biliare principale⁷⁹.

In sostanza, appare condivisibile l'invito di molti^{70,80,81} ad un impiego più selettivo della CPRE eseguita precocemente. L'eccesso di indicazioni alla CPRE trova in Soper et al.⁸² dei severi censori, che indicano come, anche nell'era laparoscopica, essa dovrebbe essere impiegata solo nelle pancreatiti acute gravi, nella colangite associata, ed in presenza di evidenza ultrasonografica di litiasi della via biliare principale.

Quando e con quale approccio trattare le lesioni biliari?

La correzione delle lesioni biliari associate, cioè la colecistectomia associata o meno alla esplorazione intraoperatoria della via biliare principale, rappresenta un momento dal quale non si può prescindere nel trattamento delle pancreatiti acute biliari. Se la litiasi biliare non viene trattata l'incidenza degli episodi ricorrenti di pancreatite risulta compresa tra 25% e 63%, mentre tale incidenza si riduce a valori compresi tra 0% e 9.3% quando viene rimossa la litiasi dall'albero biliare⁸³. Oltre a ciò, in uno studio recentissimo di Mc Grath et al.⁸⁴, i pazienti in cui era stato programmato il trattamento differito, e che rappresentavano il 22% di 136 pazienti con pancreatite acuta bilire, hanno presentato una incidenza di episodi ricorrenti pari al 20%, fortunatamente non più gravi rispetto a quelli iniziali.

Alla domanda sulla scelta del momento in cui intervenire sembra quindi doveroso rispondere che il trattamento delle lesioni biliari deve essere eseguito nel corso dello stesso ricovero, possibilmente a risoluzione avvenuta dell'episodio acuto. Nei pazienti sottoposti precocemente a trattamento chirurgico è infatti rilevabile un incremento proporzionale della morbidità e mortalità^{85,86},

che non è ritrovabile nei pazienti con forme non gravi di pancreatite, in cui l'intervento chirurgico biliare può essere eseguito con margini di sicurezza accettabili anche entro 48 ore ⁸⁷.

Oltretutto, il dilazionamento del trattamento chirurgico può evitare la necessità di esplorare la via biliare principale, in quanto, come accennato in precedenza, la maggioranza dei calcoli passa spontaneamente attraverso la papilla nel corso dei primi 3-4 giorni dall'esordio della sintomatologia. Schwesinger et al. ⁸⁸, in uno studio sui risultati dell'approccio selettivo nel trattamento delle pancreatiti acute biliari, confermano infatti che l'esplorazione della via biliare principale si rende necessaria nel 70% dei pazienti operati d'urgenza, mentre tale percentuale scende al 20% in quelli sottoposti a trattamento chirurgico dopo il 3° giorno di ricovero ed al 14% dopo il 10° giorno. Ciò d'altra parte è anche confermato dall'incidenza di litiasi della via biliare principale riscontrata nel corso di CPRE eseguite precocemente: 72% nell'esperienza di Mc Grath et al. ⁸⁴ ed 86% in quella di Fan et al. ⁶¹.

Oggi la chirurgia biliare è sufficientemente sicura, gravata da mortalità inferiore allo 0.5% dopo colecistectomia ed all'1.5% dopo esplorazione della via biliare principale ⁸⁹, per cui anche i pazienti anziani, per i quali all'inizio degli anni ottanta era stato prospettato in funzione dell'età un incremento della mortalità legato all'esplorazione intraoperatoria della via biliare principale, possono oggi essere considerati per il trattamento chirurgico. D'altra parte, in 12 casistiche apparse in letteratura tra il 1988 ed il 1992 la mortalità, relativa a pazienti ultrasettantenni sottoposti a trattamento chirurgico di litiasi della via biliare principale, risultava compresa tra 0% e 9% ed in 8 casistiche era addirittura inferiore al 4% ⁹⁰.

Se la bonifica endoscopica preoperatoria della litiasi della via biliare principale seguita da colecistectomia con

approccio laparotomico non influisce sulla morbilità e mortalità, che risultano percentualmente analoghe a quelle rilevabili dopo il solo trattamento chirurgico ^{77,91}, quella in associazione alla colecistectomia laparoscopica può rappresentare un approccio efficace nelle forme non gravi di pancreatite acuta; approccio sequenziale quest'ultimo reso necessario dalla ancora scarsa diffusione nella pratica chirurgica dell'esplorazione laparoscopica della via biliare principale ⁹². Dall'analisi delle esperienze, anche se numericamente limitate, relative al trattamento sequenziale endoscopico-laparoscopico della pancreatite acuta biliare (tab. I) è tuttavia possibile constatare come questo approccio, oltre a ridurre sensibilmente la durata della degenza, abbia contribuito a contenere l'incidenza della morbilità ⁹⁵.

Sotto il profilo tecnico, come confermato dallo studio di Tate et al. ⁹³, la colecistectomia laparoscopica comporta comunque difficoltà maggiori nei pazienti con pancreatite acuta biliare rispetto a quelli con la sola calcolosi della colecisti (5.4 ± 1.8 vs 3.6 ± 1.4 , $p < 0.002$), in particolare per quanto riguarda la dissezione del triangolo di Calot e la chiusura mediante clip del moncone cistico, generalmente dilatato.

Va tuttavia ribadito che se questo approccio presenta una sua validità nelle forme lievi, nei pazienti con tre o più fattori di Ranson la chirurgia laparoscopica eseguita durante la prima settimana di ricovero è gravata da una maggiore frequenza di complicanze operatorie, da un incremento percentuale di conversione dell'approccio laparoscopico in laparotomico, e da una prolungata degenza postoperatoria ⁹⁶.

Il problema maggiore resta comunque, e solo studi prospettici futuri potranno fornire una adeguata valutazione, se sia più valida l'opzione basata sull'indicazione selettiva alla CPRE preoperatoria, oltre che sull'impiego di principio della colangiografia intraoperatoria e del trattamento laparoscopico della eventuale calcolosi della via

Tab. I - RISULTATI DEL TRATTAMENTO SEQUENZIALE (ENDOSCOPICO-LAPAROSCOPICO) DELLA PANCREATITE ACUTA BILIARE

Autore	Anno	Casi N.	Forme gravi	CPRE ± SE (h dal ricovero)	Litiasi VBP		Intervallo tra CPRE ± SE e CLS (gg)	Conversione		Morbilità	
					N.	%		N.	%	N.	%
Tate ⁹³	1994	24	8*	< 48	7	29	3-24 [21] (7)	3	14	8	38
Targarona ⁹⁴	1994	37	?	< 48	1	3	?	4	11	3	8
Soper ⁸²	1994	38	0	> 48	6	16	(5.8±0.6)	0		8	21
Guibert ⁷⁵	1995	35	1*	?	4	11	?	3	8	6	17
Nuzzo ⁹⁵	1995	16	6**	< 48	5	31	4-7 [8] (5.3)	0		0	

SE = sfinterotomia endoscopica; CLS = colecistectomia laparoscopica

* = ≥ 3 fattori di Ranson;

** = > 2 parametri di Glasgow

[] = numero pazienti trattati con CLS;

() = mediana o media della durata dell'intervallo

La mortalità non viene riportata in quanto assente nelle varie casistiche.

Tab. II - TRATTAMENTO DELLA PANCREATITE ACUTA BILIARE NELL'ERA LAPAROSCOPICA

Autore (anno)	Casi	CPRE	CLS	CLT	Calcoli VBP	SE	ETVBLS	EVBPLT
	N.	N. (%)	N. (%)	N. (%)	N. (%)	N.	N.	N.
Graham ⁹² (1994)	29	0	29 (100)	0	3 (10)	0	3	0
Taylor ⁹⁷ (1994)	37	0	29 (78)	7 (19)	4 (12)	1	2	1
De Virgilio ⁸⁰ (1994)	71	22 (31)	35 (49)	12 (17)	14 (20)	12	1	1
Tang ⁹⁶ (1995)	142	25 (17)	117 (83)	0	15 (11)	10	3	2
Delorio ⁸¹ (1995)	113	4 (4)	47 (42)	47 (42)	29 (16)	18	6	5
Mc Grath ⁸⁴ (1996)	136	36 (26)	54 (40)	16 (12)	39 (29)	30	5	4

VBP = via biliare principale; CPRE = colangio-pancreatografia retrograda endoscopica;

CLS = colecistectomia con approccio laparoscopico; CLT = colecistectomia con approccio laparotomico;

SE = sfinterotomia endoscopica; ETVBPLS = esplorazione transcistica della via biliare principale con approccio laparoscopico;

EVBPLT = esplorazione della via biliare principale con approccio laparotomico.

biliare principale, oppure quella che prevede l'impiego sistematico preoperatorio della CPRE con rimozione endoscopica dei calcoli prima della colecistectomia laparoscopica.

L'esplorazione per via transcistica della via biliare principale in corso di colecistectomia laparoscopica può riconoscere nelle dimensioni ridotte dei calcoli responsabili della pancreatite acuta e nel calibro spesso ampio del dotto cistico condizioni che possono indubbiamente favorire la sua esecuzione e l'eventuale rimozione dei calcoli dalla via biliare principale. D'altra parte, è anche necessario considerare che la morbilità globale della sfinterotomia endoscopica risulta elevata, potendo raggiungere il 32% quando sommata alla morbilità della colecistectomia. Un recente studio prospettico multicentrico sulla sfinterotomia endoscopica (1494 pazienti) ha evidenziato un'incidenza della morbilità legata alla metodica pari al 7.4% quando eseguita in associazione alla colecistectomia laparoscopica, ed una mortalità legata alla metodica dello 0.5% nell'ambito di una mortalità globale del 2.2% ⁹⁸.

La rimozione per via transcistica dei calcoli resta a tutt'oggi la principale possibilità di bonificare la via biliare principale in corso di approccio laparoscopico, anche se come dimostrano le esperienze riportate nella tabella 3, la sfinterotomia endoscopica conserva percentualmente un ruolo prevalente⁹⁹. L'esplorazione transcistica laparoscopica sembra comunque in grado, in mani esperte, di bonificare la via biliare dai calcoli nel 90% dei casi ¹⁰⁰, mentre nel restante 10%, che include pazienti che presentano caratteristiche anatomiche delle vie biliari non favorevoli, calcoli incuneati, o calcoli intraepatici, si rende necessario l'accesso coledocotomico con conversione dell'approccio da laparoscopico in laparotomico. Ciò anche se sono attualmente in fase di iniziale applicazio-

ne nuove metodiche per il trattamento laparoscopico della litiasi coledocica ^{101,102}.

Quando e con quale tecnica trattare le lesioni pancreatiche?

La necrosi rappresenta l'elemento anatomopatologico che può richiedere il trattamento chirurgico delle lesioni pancreatiche in corso di pancreatite acuta biliare. Come è stato accennato in precedenza, non tutte le forme necrotiche debbono tuttavia essere trattate chirurgicamente. In presenza di necrosi sterile, con estensione inferiore al 50% della ghiandola ed in assenza di segni di insufficienza a carico di altri organi è lecito infatti pianificare un trattamento intensivo, in cui un ruolo fondamentale viene oggi attribuito all'impiego degli antibiotici attivi contro i batteri gram-negativi di origine intestinale, che frequentemente vengono isolati a livello delle necrosi infette. Nello studio recente di Sainio et al. ¹⁰³ all'impiego profilattico degli antibiotici viene attribuita la riduzione della mortalità (mortalità globale 13.3%: 7 pazienti non trattati vs 1 paziente trattato con antibiotici; p = 0.03), come probabile conseguenza di una ridotta incidenza di complicanze settiche (media per paziente: 1.8 nei pazienti non trattati vs 1.0 nei pazienti trattati con antibiotici; p = 0.01). Tra gli antibiotici impiegati, oltre al cefuroxime ¹⁰³, anche l'ofloxacina ed il metronidazolo hanno prodotto un significativo decremento dei punteggi APACHE II, ed in particolare l'imipenem si è dimostrato decisamente efficace nel contenere l'incidenza delle complicanze settiche della pancreatite necrotica ¹⁰⁴.

A proposito di quest'ultimo antibiotico, Pederzoli et al. ¹⁰⁵, in uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato (75 pazienti con diagnosi TC di pancreatite

Tab. III - RISULTATI DELLA NECROSECTOMIA NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE NECROSI E DEGLI ASCESI PANCREATICI

Autore	Anno	Tecnica associata	Casi N.	Durata ricovero (gg)	Morbilità %	Mortalità N.	Mortalità %
Warshaw ¹¹⁵	1985	Drenaggi multipli in aspirazione	45	49	84	11	24
Bradley ^{116,117}	1987 1991	Drenaggio aperto	28 143*	46	4-36	3 24	11 17
Beger ¹¹⁸	1991	Lavaggio locale chiuso continuo	117	65	?	12	10.2
Miller ¹⁰⁹	1994	Drenaggio aperto	48**	73	?	15	31

* = Dati relativi ad esperienza internazionale di trattamento con drenaggio aperto delle necrosi pancreatiche infette (8 Centri);

** = Solo casi di necrosi pancreatiche infette

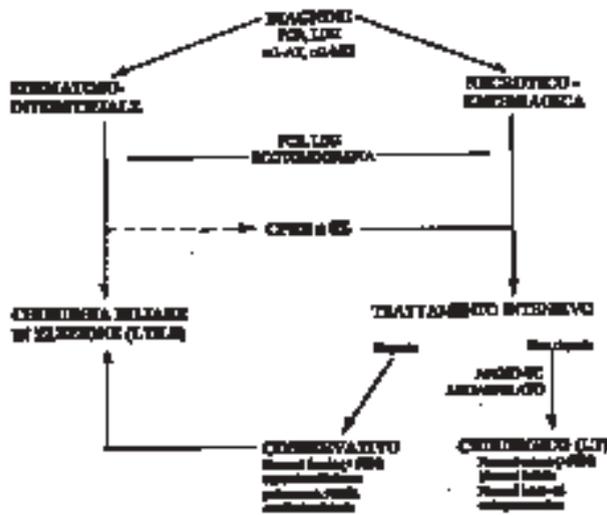


Fig. 3 - Algoritmo di trattamento della pancreatite acuta biliare (LT= approccio laparotomico; LS= approccio laparoscopico).

necrotica), hanno dimostrato come, pur in assenza di una significativa riduzione della mortalità, il gruppo dei pazienti trattato con imipenem presentasse un netto decremento percentuale di infezioni pancreatiche (12.2% vs 30.3%) e non (14.6% vs 48.5%), rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Da ultimo, anche la decontaminazione batterica selettiva del canale alimentare potrebbe ridurre la frequenza delle infezioni pancreatiche da batteri gram-negativi, dei reinterventi, e quindi della mortalità ¹⁰⁶.

Le indicazioni alla necrosectomia sono essenzialmente basate sulla scarsa risposta, dopo più di 72 ore di trattamento intensivo, da parte di pazienti nei quali compaiono: un quadro di addome acuto, segni clinici di sepsi, manifestazioni legate ad insufficienza di altri organi (persistenza o peggioramento di insufficienza polmonare o renale, complicanze a carico del tratto gastroenterico), oppure complicanze sistemiche (persistenza o peggioramento dello squilibrio metabolico, disordini emocoagulativi, stato di shock). Va tenuto presente che il

numero di organi colpiti da insufficienza funzionale è direttamente rapportabile all'incidenza della mortalità: nei pazienti con pancreatite grave che sopravvivono gli organi colpiti sono in media 2.2, mentre la media è pari a 3.6 nei pazienti deceduti ¹⁰⁷. Nell'esperienza del gruppo di Ulm ¹⁰⁸, la correlazione tra l'incidenza dell'insufficienza dei vari organi e lo stato della necrosi, sterile o infetta, ha evidenziato come questa risulti doppia nei pazienti con complicanze infettive: insufficienza polmonare nel 49% dei casi vs 24%, insufficienza renale nel 33% vs 19%, shock nel 22% vs 8%, sepsi nel 49% vs 11%. In particolare nella pancreatite acuta biliare, la mortalità nelle necrosi infette risulta superiore (40.9% = 9/22), nell'esperienza di Miller et al. ¹⁰⁹, a quella rilevabile nelle forme alcoliche (8.3% = 1/12).

La scelta del momento in cui trattare chirurgicamente i pazienti con necrosi pancreatiche che non risponde al trattamento intensivo è rappresentato, quando è possibile, dalla demarcazione della necrosi stessa nella fase post-acuta, cioè dopo circa due settimane dall'esordio della malattia. L'intervento precoce deve infatti essere riservato, di necessità, a quei pazienti, fortunatamente poco numerosi, in cui la malattia assume un decorso "fulminante" oppure caratterizzato dalla comparsa di shock settico.

Abbandonati da tempo gli interventi resettivi, la tecnica oggi da tutti impiegata è rappresentata dalla necrosectomia, che risponde ai due principali obiettivi del trattamento chirurgico: da una lato, la rimozione del tessuto necrotico con soppressione della liberazione a livello sistemico di sostanze tossiche vasoattive ^{34,110,111}, e dall'altro la conservazione della quota parenchimale pancreatiche indenne, necessaria per preservare nel tempo una accettabile funzione pancreatiche endocrina ed esocrina ^{112,113,114}.

La rimozione accurata del tessuto necrotico pancreatico e peripancreatico deve essere seguita dal drenaggio, sulla cui esecuzione tecnica, con modalità aperta o chiusa, non esiste ancora accordo (tab. 3). La personale preferenza va comunque al lavaggio locale continuo chiuso,

introdotto da Beger et al.¹¹⁰, anche se, come fanno osservare Serio et al.¹¹⁹, a proposito dei reinterventi per pancreatite acuta necrotizzante, un comportamento eclettico può prevedere l'adozione di una tecnica mista aperta-chiusa nel trattamento dello stesso paziente; ciò, particolarmente, nei casi in cui sia presente una necrosi estesa e non demarcata od in quelli che presentano una profusa emorragia non dominabile. Tranne in questi casi particolari, il drenaggio chiuso offre, nei confronti del metodo aperto, indiscutibili vantaggi, tra cui non trascurabili appaiono la limitata necessità di reintervenire (27%, per infezione persistente od emorragia) e le ridotte incidenze di complicanze postoperatorie (fistole intestinali, ostacoli allo svuotamento gastrico, laparoceli, emorragie locali).

Di ciò fa fede la esperienza del gruppo di Ulm recentemente riportata da Beger e Rau¹²⁰, rappresentata da un gruppo di 95 pazienti con una incidenza di necrosi infetta pari al 42 %, in cui la mortalità postoperatoria è risultata estremamente contenuta (8.4%). Lo stesso gruppo³⁴, nel 1997, riferisce una mortalità globale pari a 15.4% dopo trattamento chirurgico di 52 pazienti con forme gravi di necrosi infetta (punteggio medio: Ranson = 4; APACHE II = 11). Anche il confronto tra i risultati delle diverse esperienze basate sui diversi tipi di procedure chirurgiche attesta una minore incidenza di mortalità nei pazienti sottoposti a trattamento chiuso (necrosectomia, lavaggio chiuso continuo, reintervento se necessario = 19.8%, 24/121), rispetto a quelli sottoposti a trattamento aperto o semiaperto (resezione o necrosectomia e reinterventi programmati, laparostomia o chiusura temporanea dell'addome = 21.2%, 24/113), ed a quelli sottoposti a trattamento convenzionale (resezione o necrosectomia con drenaggio e reintervento se necessario = 42.1%, 32/76).

Bibliografia

- 1) Imrie C.W.: *Gallstone associated acute pancreatitis*. In: Beger H.G., Büchler M. (eds.): *Acute pancreatitis*. Berlin-Heidelberg, Springer, 227-232, 1987.
- 2) Carballo F., Martinez de Pancorbo C.: *Epidemiological aspects of acute pancreatitis*. Ann Ita Chir, 66:155-158, 1995.
- 3) Mouiel J., Chauvin P., Borelli J.P., Bus J.J., Giaume F., Bourgeon R.: *Le rôle de la microlithiase biliaire dans les pancréatites aiguës*. Chirurgie, 101:258-265, 1975.
- 4) Houssin D., Castaing D., Lemoine J., Bismuth H.: *Microlithiasis of the gallbladder*. Surg Gynecol Obstet, 157:20-24, 1983.
- 5) Farinon A.M., Ricci G.L., Sianesi M., Percudani M., Zanella E.: *Physiopathologic role of microlithiasis in gallstone pancreatitis*. Surg Gynecol Obstet, 164:252-256, 1987.
- 6) Neoptolemos J.P., Davidson B.R., Winder A.F., Vallance D.: *Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of "idiopathic" pancreatitis*. Br J Surg, 75:450-453, 1988.
- 7) Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Pugés A., Valderrama R.: *Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy*. Gastroenterology, 101:1701-1709, 1991.
- 8) Lee S. P., Nicholls J.F., Park H.Z.: *Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis*. N Engl J Med, 326:589-593, 1992.
- 9) Parrilla Paricio P., Garcia Olmo D., Pellicer Franco E., Prieto Gonzalez A., Carrasco Gonzalez L., Bermejo Lopez J.: *Gallbladder cholesterosis: an aetiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin*. Br J Surg, 77:735-736, 1990.
- 10) Armstrong C.P., Taylor T.V., Jeacock J., Lucas S.: *The biliary tract in patients with acute gallstone pancreatitis*. Br J Surg, 72:551-555, 1985.
- 11) Opie E.L.: *The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 12. 182-192, 1901.
- 12) Mc Cutcheon A.D., Race D.: *Experimental pancreatitis: a possible etiology of postoperative pancreatitis*. Ann Surg, 155:523-531, 1962.
- 13) Stone H.H., Fabian T.C., Dunlop W.E.: *Gallstone pancreatitis: biliary tract pathology in relation to time of operation*. Ann Surg, 194:305-310, 1981.
- 14) Farinon A.M., Rinetti M., Safrany L.: *Le sindromi colestatiche*. Milano, Mediamix, p. 253, 1991.
- 15) Lerch M.M., Saluja A.K., Runzi M., Dawra Rajinder, Saluja M., Steer M.L.: *Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum*. Gastroenterology, 104:853-861, 1993.
- 16) Steer L.M.: *Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis*. Ann Ita Chir, 66:159-163, 1995.
- 17) Gumaste V.V.: *The pathogenesis of gallstone induced pancreatitis*. Gastroenterology, 106:269-270, 1994.
- 18) Hernández C.A., Lerch M.M.: *Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract*. Lancet, 341:1371-1373, 1993.
- 19) Nowak A., Nowakowska-Duzawa E., Rybicka J.: *Patency of the Santorini duct and acute biliary pancreatitis: a prospective ERCP study*. Endoscopy, 22:124-126, 1990.
- 20) Uomo G., Rabitti P.G., Laccetti M., Visconti M.: *Pancreatico-choledochal junction and pancreatic duct system morphology in acute biliary pancreatitis. A prospective study with early ERCP*. Int J Pancreatol, 13:187-191, 1993.
- 21) Klöppel G.: *Pathomorphology of acute pancreatitis*. Ann Ita Chir, 66:149-154, 1995.
- 22) Neoptolemos J.P.: *The theory of "persisting" common bile duct stones in severe gallstone pancreatitis*. Ann R Coll Surg Engl, 71:326-331, 1989.
- 23) Büchler M.: *Objectification of the severity of acute pancreatitis*. Hepato-Gastroenterol, 38:101-108, 1991.
- 24) Warshaw A.L., Lee K.H.: *Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Surgery, 86:227-234, 1979.
- 25) Büchler M., Malferteiner P., Schädlich H., Nevalainen T., Friess H., Beger H.G.: *The role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis*. Gastroenterology, 97:1521-1526, 1989.
- 26) Heath D.I., Wilson C., Gudgeon A.M., Jehanli A., Patel G., Imrie C.W., Hermon-Taylor J.: *TAP assay of peritoneal fluid in acute pancreatitis*. Digestion, 43:149, 1989.

- 27) Gudgeon A.M., Heath D., Jehanli A., Patel G., Hurley P., Austen B., Shenkin A., Imrie C.W., Hermon-Taylor J.: *Zymogen activation peptide (ZAP) assay in the severity prediction of acute pancreatitis*. Digestion, 43:145, 1989.
- 28) Blind P.J., Büchler M., Bläckberg L., Uhl W., Andersson Y., Beger H.G., Hernell O.: *Carboxylic ester hydrolase: a sensitive marker and indicator of severity of acute pancreatitis*. Int J Pancreatol, 8:65-73, 1991.
- 29) Uhl W., Büchler M., Malfertheiner P., Martini M., Beger H.G.: *PNM-elastase. A new serum marker for the staging of acute pancreatitis*. Digestion, 43:176-177, 1989.
- 30) Freeny P.C.: *Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis*. Int J Pancreatol, 13:147-158, 1993.
- 31) Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H.C.: *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology, 174:331-337, 1990.
- 32) Mc Fadden D.W., Reber H.A.: *Indications for surgery in severe acute pancreatitis*. Int J Pancreatol, 2:83-90, 1994.
- 33) Ranson J.H.C.: *Diagnostic standards for acute pancreatitis*. World J Surg, 21:136-142, 1997.
- 34) Rau B., Uhl W., Büchler M.W., Beger H.G.: *Surgical treatment of infected necrosis*. World J Surg, 21:155-161, 1997.
- 35) Saifuddin A., Ward J., Ridgway J., Chalmers A.G.: *Comparison of MR and CT scanning in severe acute pancreatitis: initial experiences*. Clin Radiol, 48:111-116, 1993.
- 36) Neoptolemos J.P., Hall A.W., Finlay D.F., Berry J.M., Carr-Locke D.L., Fossard D.P.: *The urgent diagnosis of gallstone in acute pancreatitis. A prospective study of three methods*. Br J Surg, 71:230-233, 1984.
- 37) Sugiyama M., Wada N., Atomi Y., Kuroda A., Muto T.: *Diagnosis of acute pancreatitis: value of endoscopic sonography*. A.J.R., 165:867-872, 1995.
- 38) Neoptolemos J.P.: *Acute biliary pancreatitis*. Ital J Gastroenterol, 23:570-573, 1991.
- 39) Safrany L., Fritscher-Ravens A.: *Endoscopic management of acute biliary pancreatitis*. Curr Pract Surg, 3:80-85, 1991.
- 40) Schölmerich J., Lausen M., Lay L., Salm R., Ruckauer K., Gross V., Roth M., Leser H.G., Farthmann E.H.: *Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in determining the cause but not the course of acute pancreatitis*. Endoscopy, 24:244-247, 1992.
- 41) Beger H.G., Bittner R., Block S., Büchler M.: *Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study*. Gastroenterology, 91:433-438, 1986.
- 42) Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H., Johnson W.C., Spechler S.J., Wetzner S.M., Snider J.M., Langevin R.E., Jay M.E.: *Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography guided aspiration*. Gastroenterology, 93:1315-1320, 1987.
- 43) Fink A.S., Hiatt J.R., Pitt H.A., Bennion R.S., De Souza L.R., Mc Coy D., Meyer J.H., Thompson J.E., Webster J.L., Wilson S.E.: *Indolent presentation of pancreatic abscess. Experience with 100 cases*. Arch Surg, 123:1067-1072, 1988.
- 44) Gianotti L., Braga M., Alexander J.W.: *L'intestino: organo cardine nella patogenesi delle complicanze settiche in corso di pancreatite acuta*. Chir Ital, 47:14-24, 1995.
- 45) Reber H.A., Widdison A.L.: *Pathogenesis of infected pancreatic necrosis*. In: Bradley E.L. III (ed.): *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. New York, Raven, pp.85-92, 1994.
- 46) Ranson J.H.C., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C.: *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis*. Surg Gynecol Obstet, 139:69-81, 1974.
- 47) Osborne D.H., Imrie C.W., Carter D.C.: *Biliary urgency in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis*. Br J Surg, 8:758-761, 1981.
- 48) Larvin M., Mc Mahon M.J.: *Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis*. Lancet, 2:201-205, 1989.
- 49) Wilson C., Heath D.I., Imrie C.W.: *Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring system*. Br J Surg, 77:1260-1264, 1990.
- 50) Paredes Cotore S.P., Bustamante Montalvo M., Fernandez Rodriguez E., Valeiras Dominguez E., Potel Lesquereux J.: *Pronostico de la pancreatitis aguda: Ranson o Apache II?* Rev Esp Enferm Dig, 87:121-126, 1995.
- 51) Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U.: *Natural course of acute pancreatitis*. World J Surg, 21:130-135, 1997.
- 52) Zimmon D.: *What is the role of endoscopy in the management of biliary pancreatitis, and when should it be utilized?* Am J Gastroenterol, 85:9-10, 1990.
- 53) Ranson J.H.C.: *What is the role of endoscopy in the management of biliary pancreatitis, and when should it be utilized?* Am J Gastroenterol, 85:10-11, 1990.
- 54) Meyer P., Robert J., Clavien P.A., Rhoner A.: *Conservative Treatment of acute pancreatitis*. Hepato-Gastroenterol, 38:124-128, 1991.
- 55) Bradley E.L. III: *A clinically based classification system for acute pancreatitis*. Arch Surg, 128:586-590, 1993.
- 56) Singer M.V., Gyr K., Sarles H.: *Revised classification of pancreatitis*. Gastroenterology, 89:683-690, 1985.
- 57) Creutzfeldt W., Lankisch P.G.: *Intensive medical treatment of severe acute pancreatitis*. World J Surg, 5:341-350, 1981.
- 58) Tenner S., Banks P.A.: *Acute pancreatitis: nonsurgical management*. World J Surg, 21:143-148, 1997.
- 59) Oettinger W., Beger H.G.: *Haemodynamic Changes in acute pancreatitis*. In: Beger H.G., Büchler M. (eds.): *Acute pancreatitis*. Berlin-Heidelberg, Springer, 207-210, 1987.
- 60) Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., London N., Bailey I., James D., Fossard D.P.: *Controlled trial of urgent ERCP and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones*. Lancet, 2:979-983, 1988.
- 61) Fan S.T., Lai E.C.S., Mok F.P.T., Lo C.M., Zheng S.S., Wong J.: *Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy*. N Engl J Med, 28:228-232, 1993.
- 62) Liu C.L., Lo C.M., Fan S.T.: *Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management*. World J Surg, 21:149-154, 1997.
- 63) Siegel J.H., Veerappan A., Cohen S.A., Kasmin F.E.: *Endoscopic*

- sphincterotomy for biliary pancreatitis: an alternative to cholecystectomy in high risk patients.* Gastrointest Endosc, 40:573-575, 1994.
- 64) Neoptolemos J.P.: *Endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis.* Br J Surg, 80:547-549, 1993.
- 65) Welbourn C.R.B., Beckly D.E., Eyre-Brook I.A.: *Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis.* Gut, 37:119-120, 1995.
- 66) Escourrou J., Delvaux M., Buscaill L.: *Is acute cholecystitis more frequent after endoscopic sphincterotomy for biliary acute pancreatitis?* Gastrointest Endosc, 38:A249, 1992.
- 67) Targarona E.M., Perez Ayuso R.M., Bordas J.M., Ros E., Pros I., Martinez L., Teres J., Trias M.: *Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct in high-risk patients.* Lancet, 347:926-929, 1996.
- 68) Panis Y., Suc B., Escat J., and French Surgical Research Association: *Surgery versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: results of a prospective randomized study.* Gastroenterology, 108:A431, 1995.
- 69) Scapa E.: *To do or not to do an endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis?* Surg Laparosc Endosc, 5:453-454, 1995.
- 70) Carr-Locke D.L.: *Role of endoscopy in gallstone pancreatitis.* Am J Surg, 165:519-521, 1993.
- 71) Farkas I.E., Tulassay Z., Papp J.: *Endoskopische Behandlung der akuten biliären Pankreatitis.* Gastroenterol J, 50:68-71, 1990.
- 72) Cotton P.B., Lehman G., Vennes J., Geenen J.E., Russel R.C.G., Meyers W.C., Liguory C., Nickl N.: *Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus.* Gastrointest Endosc, 37:383-393, 1991.
- 73) Stone H.H., Fabian T.C., Dunlop W.E.: *Gallstone pancreatitis: biliary tract pathology in relation to time of operation.* Ann Surg, 194:305-312, 1981.
- 74) Kelly T.R., Wagner D.S.: *Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery.* Surgery, 104:600-605, 1988.
- 75) Guibert L., De Watteville J.C., Gayral F.: *Traitement coelioscopique de la lithiase biliaire au décours des pancréatites aiguës biliaires bénignes.* Gastroenterol Clin Biol, 19:747-750, 1995.
- 76) Stain S.C., Cohen H., Tsuishoysha M., Donovan A.J.: *Choledocholithiasis: endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration.* Ann Surg, 213:627-634, 1991.
- 77) Stiegmann G.V., Goff J.S., Mansour A., Pearlman N., Reveille R.M., Norton L.: *Pre-cholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration.* Am J Surg, 163:227-230, 1992.
- 78) Farinon A.M.: *Il trattamento sequenziale endoscopico-laparoscopico della calcolosi biliare.* Chir Triveneta, 34:105-110, 1994.
- 79) Cetta F.: *Do surgical and endoscopic sphincterotomy prevent or facilitate recurrent common bile duct formation?* Arch Surg, 128:329-336, 1993.
- 80) De Virgilio C., Verbin C., Chang L., Linder S., Stabile B.E., Klein S.: *Gallstone pancreatitis: the role of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography.* Arch Surg, 129:909-913, 1994.
- 81) Delorio A.V., Vitale G.C., Reynolds M., Larson G.M.: *Acute biliary pancreatitis: the roles of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography.* Surg Endosc, 9:392-396, 1995.
- 82) Soper N.J., Brunt L.M., Callery M.P., Edmundowicz S.A., Aliperti G.: *Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute gallstone pancreatitis.* Am J Surg, 167:42-51, 1994.
- 83) Ranson J.H.C.: *The role of surgery in the management of acute pancreatitis.* Ann Surg, 211:382-393, 1990.
- 84) Mc Grath M.F., Mc Grath J.C., Gabbay J., Phillips E.H., Hiatt J.R.: *Safe laparoendoscopic approach to biliary pancreatitis in older patients.* Arch Surg, 131:826-833, 1996.
- 85) Kourtesis G.J., Wilson S.E., Williams R.A.: *Safety of operation in biliary pancreatitis during the same hospitalization.* Aust N Z J Surg, 60:103-107, 1990.
- 86) Burch J.M., Feliciano D.V., Mattox K.L., Jordan G.L.: *Gallstone pancreatitis: the question of time.* Arch Surg, 125:853-860, 1990.
- 87) Pellegrini C.A.: *Surgery for gallstone pancreatitis.* Am J Surg, 165:515-518, 1993.
- 88) Schwesinger W.H., Page C.P., Sirinek K.R., Levine B.A., Aust J.B.: *Biliary pancreatitis. Operative outcome with a selective approach.* Arch Surg, 126:836-840, 1991.
- 89) Tierney S., Lillemo K.D., Pitt H.A.: *The current management of common duct stones.* Adv Surg, 28:271-299, 1995.
- 90) Moreaux J.: *Traditional surgical management of common bile duct stones: a prospective study during a 20-years experience.* Am J Surg, 169:220-226, 1995.
- 91) Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., Fossard D.P.: *Prospective randomized study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones.* Br Med J, 294:470-477, 1987.
- 92) Graham L.D., Burrus R.G., Burns R.P.: *Laparoscopic cholecystectomy in biliary pancreatitis.* Am Surg, 129:909-913, 1994.
- 93) Tate J.J., Lau W.Y., Li A.K.: *Laparoscopic cholecystectomy for biliary pancreatitis.* Br J Surg, 81:720-722, 1994.
- 94) Targarona E.M., Balaguè C., Viella P., Martinez J., Trias M.: *Laparoscopic cholecystectomy for biliary pancreatitis.* Br J Surg, 81:1693-1700, 1994.
- 95) Nuzzo G., Clemente G., Giuliante F., Cavicchioni C., Coppola R.: *Combined endoscopic and laparoscopic approaches in acute gallstone pancreatitis.* Endosurgery, 3:6-8, 1995.
- 96) Tang E., Stain S.C., Tang G., Froes E., Berne T.V.: *Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis.* Arch Surg, 130:496-500, 1995.
- 97) Taylor E.W., Dunham R.H., Bloch J.H.: *Laparoscopic management of gallstone pancreatitis.* J Laparoendosc Surg, 4:121-125, 1994.
- 98) Freeman M., Nelson D., Sherman S.: *Complications of endoscopic sphincterotomy (ES): A prospective multicenter 30 day outcome study: the Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN, and the Mesh study group.* In: Program and abstract of the World Congress of Gastroenterology; October 2-7, Los Angeles, CA. (Abstract), 1994.
- 99) Phillips E.H., Liberman M., Carroll B.J., Fallas M.J., Rosenthal R.J., Hiatt J.R.: *Bile duct stones in the laparoscopic era. Is preopera-*

tive sphincterotomy necessary? Arch Surg, 130:880-886, 1995.

100) Soper N.J.: *Diagnosis and treatment of common bile duct stones in the era of laparoscopic surgery*. In: Postgraduate Course 3: Disease of liver, biliary tract, and pancreas. 82nd Annual Clinical Congress of American College of Surgeons; October 6-11, San Francisco, CA: pp. 39-42, 1996.

101) Fitzgibbons R.J., Ryberg A.A., Ulnap K.M., Nguyen N.X., Litke B., Camps J., Mc Ginn T.R., Jenkins J. X., Filipi C.J.: *An alternative technique for treatment of choledocholithiasis found at laparoscopic cholecystectomy*. Arch Surg, 130:638-642, 1995.

102) Curet M.J., Picher D.E., Martin D.T., Zucker K.A.: *Laparoscopic antegrade sphincterotomy: a new technique for the management of complex choledocholithiasis*. Ann Surg, 221:149-155, 1995.

103) Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P., Taavitsainen M., Kivisaari L., Valtonen V., Haapiainen R., Schröder T., Kivilaakso E.: *Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis*. Lancet, 346:663-667, 1995.

104) Beger H.G.: *Management of sterile and infected pancreatic necrosis*. In: Postgraduate Course 3: Disease of liver, biliary tract, and pancreas. 82nd Annual Clinical Congress of American College of Surgeons; October 6-11, San Francisco, CA: pp. 66-69, 1996.

105) Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli S.: *A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem*. Surg Gynecol Obstet, 176:480-483, 1993.

106) Luiten E.J.T., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A.: *Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis*. Ann Surg, 222:57-65, 1995.

107) Karimani I., Porter K.A., Langevin R.E., Banks P.A.: *Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis*. Gastroenterology, 103:1636-1640, 1992.

108) Büchler M., Uhl W., Isenmann R., Bittner R., Beger H.G.: *Necrotizing pancreatitis: necrosectomy and closed continuous lavage of the lesser sac. The Ulm experience*. In: Beger H.G., Büchler M.,

Malferteiner P. (eds.): *Standards in pancreatic surgery*, Berlin, Springer, 191-202, 1993.

109) Miller B.J., Henderson A., Strong R.W., Fielding G.A., Di Marco A.M., O'Loughlin B.S.: *Necrotizing pancreatitis: operating for life*. World J Surg, 18:906-911, 1994.

110) Beger H.G., Büchler M., Bittner R., Roscher R.: *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis*. Br J Surg, 75:207-212, 1988.

111) Mc Fadden D.W.: *Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis*. Pancreas, 6 (Suppl. I):27-43, 1991.

112) Büchler M., Malferteiner P., Block S., Beger H.G.: *Morphologische und funktionelle Veränderungen des Pankreas nach akuter nekrotisierende Pankreatitis*. Z Gastroenterol, 23:79-83, 1985.

113) Angelini G., Pederzoli P., Caliri S., Fratton S., Brocco G., Marzoli G., Bovo P., Cavallini G., Scuro L.A.: *Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis*. Digestion, 30:131-137, 1984.

114) Fernandez-Cruz L., Navarro S., Castells A., Saenz A.: *Late outcome after acute pancreatitis: functional impairment and gastrointestinal tract complications*. World J Surg, 21:169-172, 1997.

115) Warshaw A.L., Jin G.: *Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess*. Ann Surg, 202:408-415, 1985.

116) Bradley E.L. III: *Management of infected pancreatic necrosis by open drainage*. Ann Surg, 206:542-550, 1987.

117) Bradley E.L. III: *Operative management of acute pancreatitis: ventral open packing*. Hepato-gastroenterol, 38:134-138, 1991.

118) Beger H.G.: *Operative management of necrotizing pancreatitis. Necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac*. Hepato-gastroenterol, 38:129-133, 1991.

119) Serio G., Mangiante G., Iacono C., Facci E., Aurola P.P.: *I reinterventi per pancreatite acuta necrotizzante: valutazioni di fisiopatologia e di trattamento chirurgico*. Chir Ital, 47:43-49, 1995.

120) Beger H.G., Rau R.: *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis*. Ann Ital Chir, 66:209-215, 1995.

Autore corrispondente:

A.M. FARINON

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Cattedra di Chirurgia Generale

Via Giuseppe Moscati, 31

00178 Roma

