

Ruolo dei punteggi di gravità e dell'insufficienza multipla d'organo nel trattamento della pancreatite acuta severa e della sua complicità infettiva



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 239-246

Pietro Padalino, Osvaldo Chiara, Claudia Ravizzini, Maria Paola Gattinoni, Tiberio Canini, Gianguido Montagnolo, Aldo Maria Marini

Dipartimento di Chirurgia Generale e di Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milano.

Role of the severity score and of the multiple organ dysfunctions in the treatment of severe acute pancreatitis and its infective complications

INTRODUCTION: *There is considerable controversy about timing of surgery in acute pancreatitis. Scoring system is widely used in Intensive Care Units (ICU) but above all in order to assess the severity of disease.*

AIM OF THE STUDY: *In this prospective clinical study, modification of clinical evolution and scores (APACHE II, SAPS II and SOFA) are analyzed. Scores were computed, daily or every other day. Two particular phases were observed: the day of ICU admission and the day of surgical treatment.*

MATERIAL AND METHODS: *Twenty-one patients are studied; they were all surgically treated only after identification of positive pancreatic cultures. Open-packing was performed 2-6 weeks after the beginning of acute pancreatitis. In six patients who died, a progressive deterioration was noticed between admission and identification of infected necrosis. All scores were higher in patients who died, in particular a significant difference was found between SOFA score at admission and at treatment (mean \pm SD: 5.0 ± 3.2 vs 8.5 ± 3.0 , $p < 0.05$).*

CONCLUSIONS: *In conclusion when clinical conditions are critical a high SOFA score could contribute to indicate surgical treatment even without identification of sepsis.*

KEY WORDS: Infected pancreatic necrosis, Multiple organ dysfunction, Open-packing, Scores, Severe acute pancreatitis.

Introduzione

Negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi nella conoscenza della pancreatite acuta ed in particolare nell'identificazione e nel trattamento della sua forma grave. L'impiego della tomografia computerizzata con iniezione rapida di contrasto endovenoso (CT) ¹ e l'aspirazione con ago sottile (FNA) ² di aree necrotiche sospette di essere un focolaio di infezione hanno infatti permesso di identificare, tra i pazienti con pancreatite grave o severa, quelli a maggior rischio, cioè quelli affetti da necrosi pancreatica infetta ³. La mortalità per questi pazienti con pancreatite acuta complicata da infezione è del 40% circa. In questi casi la rimozione chirurgica del focolaio infettivo è una condizione indispensabile ed è

l'unica possibilità di ridurre la rilevante percentuale di mortalità. La necrosectomia ed il drenaggio dei focolai infettivi, anche se ripetuti, non sempre si associano alla guarigione. Pertanto, la percentuale di mortalità di queste gravi pancreatiti è ancora oggi elevata ^{4,5}.

La maggioranza degli esperti, nel trattamento della pancreatite, considera indispensabile il trattamento chirurgico della necrosi pancreatica soltanto quando sia documentata l'infezione ⁶⁻⁸; pochi, invece, sono favorevoli alla chirurgia quando la necrosi è sterile, anche se estesa ed è complicata da insufficienze multiple d'organo ⁹⁻²¹.

Con queste premesse è evidente quanto importante sia la coltura eseguita sul liquido prelevato con l'ago-aspirato. Questo esame è, infatti, eccezion fatta per il gas dimostrato con la CT che esprime, nella maggior parte dei casi, un metabolismo batterico anaerobio, l'unico metodo per identificare l'infezione ed è quindi l'esame che indica un trattamento operatorio.

I punteggi come quello di Ranson o l'APACHE II, soprattutto dopo la classificazione di Atlanta, sono considerati utili per valutare la gravità di malattia, ma quando elevati non sono sufficienti ad indicare la necessità di un trat-

Pervenuto in Redazione Dicembre 2004. Accettato per la pubblicazione Aprile 2005.

Per la corrispondenza: Prof. Pietro Padalino, Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Maggiore, Via F. Sforza 35, 20122 Milano (e-mail: pietro.pad@iscali.it; padalino.p@policlinico.mi).

tamento chirurgico. Altre condizioni, come la presenza di shock, di una grave insufficienza renale o la contemporanea presenza di più insufficienze d'organo, situazioni frequenti nelle pancreatiti severe, sono elementi prognostici sfavorevoli, ma anch'essi, per la maggioranza dei chirurghi, non sono considerati sufficienti per portare il paziente in camera operatoria. In questo scenario chirurghi e medici di terapia intensiva spesso si trovano "inermi" in attesa del risultato delle colture. Altri punteggi, come ad esempio il "Simplified Acute Physiology Score" SAPS II¹⁰, abitualmente utilizzati nelle terapie intensive europee o del Canada, ma meno utilizzati per la valutazione delle pancreatiti, possono essere calcolati, ma la loro specificità e sensibilità nel formulare una prognosi non sembrano essere superiori a quella dell'APACHE II. Altri punteggi ancora, come il "Sepsis Related Organ Failure" SOFA¹¹, dovrebbero meglio descrivere la gravità delle insufficienze d'organo. A quanto riportato oggi in letteratura, i punteggi, soprattutto se calcolati singolarmente, non influenzano le impostazioni terapeutiche, tanto meno l'indicazione ad un trattamento chirurgico.

Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'utilità del calcolo contemporaneo di più punteggi, APACHE II, SAPS II, e SOFA correlandolo all'andamento clinico, agli esami strumentali, agli esami di laboratorio, al "timing chirurgico" ed infine, alla prognosi.

Pazienti e metodi

Tra il Gennaio 1986 e il Dicembre 1999, ventuno pazienti con pancreatite necrotica infetta sono stati trattati nell'Istituto di Chirurgia d'Urgenza dell'Università di Milano. Questo piccolo gruppo di pazienti rappresenta l'1.5% delle pancreatiti da noi ricoverate nel periodo indicato. La gravità della malattia è stata classificata secondo i criteri di Atlanta³; la necrosi è stata valutata con la CT e l'iniezione endovenosa rapida di mezzo di contrasto. L'infezione è stata riconosciuta con la FNA o con le colture eseguite all'intervento. La presenza di una buona finestra acustica ha permesso, in cinque pazienti, una aspirazione con guida ultrasonografica, negli altri casi la puntura con ago sottile è stata eseguita su guida CT. I campioni venivano inviati, subito dopo il prelievo, per esame colturale. Nove pazienti, trasferiti nel nostro Istituto da altri Dipartimenti di Chirurgia, erano già stati sottoposti, senza successo, ad uno o più interventi sul pancreas. Cinque di questi erano portatori di una o più fistole enteriche. Tutti i pazienti sono stati ricoverati in Terapia Intensiva per la presenza di insufficienze d'organo. Tutti sono stati sottoposti a trattamento laparostomico (Fig. 1)¹². Dei dodici pazienti ricoverati all'inizio della loro malattia nel nostro Istituto, dieci sono stati sottoposti a laparostomia primaria (trattamento aperto come primo atto terapeutico), due, invece, sono stati trattati con trattamento aperto dopo il fallimento di un trattamento chiuso (necrosectomia e lavaggi). I pazienti trasferiti sono stati trattati con laparostomia, spesso eseguita nello stesso



Fig. 1.

giorno del ricovero. All'intervento, sulla guida CT, è stata eseguita una attenta necrosectomia e, se necessario, un trattamento delle complicanze (controllo delle fistole, emostasi, ricostruzioni su tutore della via biliare principale). Le revisioni della cavità peritoneale e del retroperitoneo sono state eseguite giornalmente, nella prima settimana di trattamento, ed a giorni alterni quando una buona granulazione del campo laparostomico era evidente, ed il quadro clinico era in miglioramento (Fig. 2). Il primo intervento, cioè quello della principale necrosectomia, è stato eseguito in sala operatoria, mentre quasi tutte le revisioni sono state eseguite in terapia intensiva. I pazienti sono stati trattati da un ristretto gruppo di chirurghi e medici di terapia intensiva dedicati. Le revisioni del cavo addominale sono state eseguite da una sola équipe chirurgica. Durante l'intervento e nei successivi trattamenti è stato eseguito un attento controllo batteriologico. Durante il trattamento laparostomico la terapia antibiotica è stata modificata in relazione all'esito degli esami colturali ottenuti. Quando possibile, soprattutto quando il trattamento aperto era stato primario ed in particolare se l'incisione della parete addominale era sottocostale, si è proceduto alla chiusura della ferita laparostomica (Fig. 3). I pun-



Fig. 2.



Fig. 3.

teggi APACHE II, SAPS II e SOFA sono stati calcolati giornalmente prima del trattamento chirurgico ed a giorni alterni nei giorni successivi. Complessivamente sono stati calcolati 678 punteggi con una media di 30.5 per ogni singolo paziente (range: 10-130). Il punteggio di Ranson è stato calcolato in 16 pazienti (non è stato possibile calcolarlo in cinque dei nove pazienti trasferiti). La presenza di una insufficienza d'organo è stata riconosciuta quando i parametri di funzione erano gravemente alterati come indicato dalla Tabella I. In dodici pazienti è stato eseguito un prelievo per il dosaggio plasmatico della proteina C reattiva (PCR), negli stessi pazienti il prelievo è stato ripetuto, ogni 3-4 giorni, ed è stato eseguito un monitoraggio delle variazioni nel tempo. Per il calcolo delle medie è stato considerato il dosaggio maggiore per ogni singolo paziente. A posteriori in relazione all'esito finale della malattia abbiamo identificato due gruppi di pazienti: i vivi e i morti. Per il calcolo dei punteggi, abbiamo considerato con particolare attenzione due momenti dell'evoluzione: 1) il primo definito **ingresso** che indicava i punteggi relativi al giorno dell'ingresso in ICU, cioè l'inizio delle cure massimali, 2) l'altro definito **trattamento** che indicava i punteggi del giorno dell'intervento cioè il momento della prima necrosectomia.

I test di Mann-Whitney e il t di Student per dati non appaiati sono stati applicati quando appropriati. Una $p < .05$ è stata considerata significativa.

TABELLA I – Definizione di insufficienza d'organo

Polmonare	PaO ₂ /FiO ₂	<300
Epatica	Bilirubina	>2.0 mg/dl
Renale	Creatinina	>2.0 mg/dl
Cardiocircolatoria	PAM <70 mmHg e supporto inotropo	Dopamina ≥5 µgr/Kg/min
Alterazioni SNC	Glasgow Coma Score	<12
Coagulazione	Piastrine	<100.000 cells/mm ³

I parametri scelti per la definizione di insufficienza d'organo sono quelli che nella classificazione SOFA attribuiscono per ogni singola funzione un punteggio parziale SOFA uguale a 2.

Risultati

Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella II. Abbiamo trattato 12 femmine e 9 maschi, con un'età media di 60.8 anni. In 10 casi la causa della pancreatite è stata biliare, in altri 3 la pancreatite si è manifestata dopo una chirurgia per patologia biliare (pancreatite post-operatoria). In 3 casi è stato possibile sospettare un'eziologia alcolica. In un caso la pancreatite era da attribuirsi ad un trauma e in quattro casi non è stato possibile identificare una causa precisa. Abbiamo osservato un dosaggio plasmatico medio di PCR pari a 239 mg/L. L'innalzamento plasmatico di questa proteina di fase acuta si è associato ad un peggioramento dell'infezione, mentre una sua diminuzione ha indicato, il più delle volte, un controllo della sepsi. Il punteggio medio di Ranson è stato 6.2 con un range compreso tra 3 e 8. Il punteggio APACHE II medio osservato all'ingresso è stato 14.9 con un range tra 4 e 28. L'estensione della necrosi, valutata attraverso le immagini CT, era in tutti

TABELLA II – Caratteristiche dei pazienti e gravità della pancreatite

Femmine	12/21	(57%)
Maschi	9/21	(43%)
Età media (range) anni	60.8	(29-75)
Eziologia		
Biliare	13/21	(62%)
Alcolica	3/21	(14%)
Altre o idiopatiche	5/21	(24%)
Media PCR (range) mg / L	239	(74-400)
Media Ranson (range)	6.2	(3-8)
Media Apache II (range)	14.9	(4-28)

superiore al 50% (grado E secondo la classificazione di Balthazar). In 6 pazienti alla CT è stato possibile identificare aria contenuta nel retro-peritoneo, espressione di un'infezione sostenuta da germi anaerobi. Considerando le alterazioni di funzione d'organo il 76% dei pazienti presentava all'ingresso in ICU un'insufficienza d'organo. Nove (43%) erano i pazienti con un'insufficienza multipla. All'ingresso l'organo maggiormente compromesso era il polmone (11 pazienti con rapporto PaO₂/FiO₂ inferiore a 300) (Tab. III), pertanto già all'ingresso, la mag-

TABELLA III – Andamento delle insufficienze d'organo. Incidenze all'ingresso in ICU e nel giorno dell'intervento

Pazienti con insufficienza:	Ingresso	Trattamento
– d'organo	16/21 (76%)	17/21 (81%)
– multipla	9/21 (43%)	17/21 (81%)
– polmonare	11/21 (52%)	13/21 (62%)
– epatica	7/21 (33%)	8/21 (38%)
– renale	6/21 (28%)	2/21 (9.5%)
– coagulatoria	—	9/21 (43%)
– SNC	2/21 (9.5%)	7/21 (33%)
– cardiocircolatoria	—	3/21 (14%)

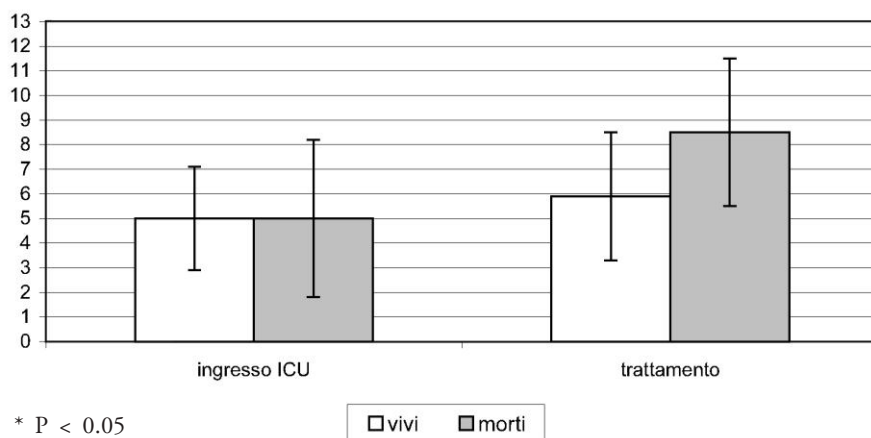


Fig. 4: Distribuzione del SOFA in funzione della prognosi.

gior parte dei pazienti richiedeva un supporto respiratorio. Nessun paziente aveva bisogno, all'ingresso, di un'infusione di amine per sostenere il circolo; contrariamente, il giorno dell'intervento chirurgico nove pazienti avevano una pressione arteriosa media inferiore a 70 mmHg e richiedevano un dosaggio cardiovascolare di amine (dopamina >5 micro-grammi/Kg/minuto). Ad eccezione della sola insufficienza renale, la cui incidenza osservata al trattamento era inferiore a quella dell'ingresso (9.5% vs 28%), per tutti gli altri sistemi vitali dal giorno dell'ingresso al giorno del trattamento si è assistito ad un aumento dell'incidenza delle singole disfunzioni. Come mostrato nella Tabella III il giorno dell'ingresso i pazienti con un'insufficienza multipla erano nove (43%), mentre il giorno dell'intervento erano diciassette (81%).

Considerando i punteggi APACHE II, SAPS II e SOFA sebbene i pazienti deceduti abbiano avuto punteggi maggiori, non si sono evidenziate differenze significative tra i punteggi dei vivi e quelli dei morti (Tab. IV). La differenza del punteggio SOFA tra quello calcolato all'ingresso e quello del giorno di trattamento nei pazienti deceduti è invece risultata significativa (**media ± SD: 5.0 ± 3.2 vs 8.5 ± 3.0, p.025**) (Fig. 4).

TABELLA IV – Punteggio all'ingresso in ICU e nel giorno dell'intervento chirurgico

		Ingresso ICU	Trattamento	p
APACHE II (media ± SD)	Totale	14.9 ± 6.1	15.6 ± 5.7	ns
	Vivi	16.5 ± 6.6	13.1 ± 4.3	ns
	Morti	16.5 ± 6.6	20.5 ± 5.3	ns
SAPS II (media ± SD)	Totale	36.8 ± 13.6	37.8 ± 10.5	ns
	Vivi	37 ± 13.4	35.6 ± 9.6	ns
	Morti	35.3 ± 15	41.6 ± 12	ns
SOFA (media ± SD)	Totale	5 ± 2.4	6.8 ± 3	ns
	Vivi	5 ± 2.1	5.9 ± 2.6	ns
	Morti	5 ± 3.2	8.5 ± 3	.025

L'esame colturale eseguito all'intervento con prelievo del tessuto pancreatico ha confermato in tutti i 21 pazienti l'infezione della necrosi. I germi identificati con la FNA erano presenti anche nella coltura eseguita sul tessuto prelevato all'intervento. In tre casi l'esame colturale eseguito all'intervento ha dimostrato un numero di germi superiore a quello identificato con la FNA (3 pazienti su 12 FNA, 25%). Il periodo intercorso tra il primo prelievo ed il secondo è variato tra i 5 ed i 7 giorni. In quattro pazienti l'identificazione dell'infezione è stata ottenuta al secondo prelievo. Tre di questi pazienti, al termine di un lungo trattamento laparostomico (media 26 giorni di trattamento) sono deceduti.

La media dei giorni trascorsi tra l'inizio della malattia ed il trattamento chirurgico, nei pazienti trasferiti, è stata di 36.4 giorni. In questi pazienti la laparostomia è stata eseguita o il giorno del ricovero o nei giorni immediatamente successivi all'ingresso. I pazienti ricoverati dall'inizio della malattia nel nostro Istituto sono invece stati operati in media dopo 16.9 giorni e sottoposti ad un trattamento primario in dieci casi. Tutti i pazienti, per la gravità della malattia, e non per le modalità del trattamento, sono stati ricoverati in ICU. Una media di 20.5 revisioni del cavo peritoneale e del retroperitoneo sono state eseguite per ogni paziente. La durata del ricovero in ICU è stato di 52.4 giorni (range: 2-120), quella in Ospedale di 95 giorni (range: 19-200) (Tab. V). I pazienti che al momento del primo trattamento già presentavano una fistola hanno avuto degenze più lunghe (ICU media 68.4 giorni, degenza media complessiva in ospedale 125.6 giorni). Sono deceduti sei pazienti, tre per il persistere dell'infezione, probabilmente legata ad una incompleta rimozione della necrosi, uno per shock

TABELLA V – Durata delle degenze

giorni	media	range
Giorni di trattamento aperto	43.4	(10-74)
Giorni di terapia intensiva	52.4	(2-120)
Giorni di ricovero ospedaliero	95	(19-200)

emorragico in corso di revisione chirurgica da lesione venosa non trattabile, uno per infarto miocardico ed uno per insufficienza respiratoria da polmonite "ab ingestis" durante lo svezzamento dalla tracheostomia a laparostomia ormai chiusa. La mortalità complessiva da noi osservata è stata del 28.5%.

Discussione

È diffusamente accettato che il trattamento della pancreatite acuta severa sia, soprattutto nelle due settimane iniziali, conservativo^{13,14}. La terapia antibiotica¹⁵, la decontaminazione intestinale¹⁶, la papillo-sfinterotomia endoscopica precoce¹⁷, la nutrizione artificiale¹⁸ e la terapia di supporto, qualora si manifestassero insufficienze d'organo, sono i trattamenti indicati. In un simile scenario non c'è spazio, se non in rari casi, per la chirurgia. Il gruppo di Ulm sottopone a trattamento chirurgico i pazienti che dopo tre giorni di terapia medica massimale non siano migliorati. Buchler, pur provenendo dalla stessa Scuola, ha cambiato opinione, ed ha recentemente pubblicato un lavoro in cui sconsiglia la terapia chirurgica precoce⁴. Altri ritengono che l'intervento chirurgico, anche in assenza di documentata infezione, sia indicato, ma soltanto in fasi più avanzate di malattia, terza - quarta settimana²¹. Altri ancora suggeriscono che, in una piccola percentuale di pazienti, una condizione di "sepsis syndrome", cioè febbre, leucocitosi e non risposta alla terapia intensiva, possa indicare la necessità di un intervento chirurgico.

Da questa revisione della letteratura si deduce che l'indicazione alla chirurgia è ancora nella maggior parte dei casi controversa. Si discute di tecnica di trattamento: chiuso, aperto, semi-chiuso; ma ancor di più si discute sul "timing". L'intervallo di tempo trascorso tra l'inizio della malattia e il momento chirurgico è particolarmente importante per scegliere il tipo di trattamento. Allo stesso modo è molto importante tenere in considerazione la presenza o l'assenza di una o più insufficienze d'organo.

La maggior parte dei chirurghi esperti sconsiglia un'intervento precoce. Anche noi da anni abbiamo lo stesso atteggiamento. Il motivo principale per non ritenere adeguata la chirurgia nelle fasi precoci è quello che in queste fasi la necrosectomia può essere particolarmente difficile ed incompleta. È, infatti, noto dalla fisiopatologia che la pancreatite acuta è una malattia che, nelle fasi iniziali, si "auto-mantiene". Gli enzimi pancreatici vengono attivati all'interno della cellula pancreatica e quindi sono causa del danno ghiandolare. Soltanto a distanza di alcune settimane il danno anatomico è ben demarcato e l'eventuale necrosectomia è agevole.

L'intervento chirurgico precoce, secondo Alcuni, inoltre, potrebbe complicare, con l'infezione, la necrosi pancreatica che nelle prime due settimane di malattia dovrebbe, nella maggior parte dei casi, essere sterile. La traslocazione batterica intestinale, che è la principale causa

dell'infezione pancreatica, è, infatti, un meccanismo che si dovrebbe manifestare dopo la seconda settimana di malattia.

In alcuni casi, però la terapia medica, se pur condotta in modo corretto, non porta alla guarigione. In queste situazioni l'atteggiamento più condiviso, è ancora conservativo. Si ripete una CT e qualora si dovessero identificare estese aree di necrosi e vi sia un'attivazione della flogosi (febbre, leucocitosi e progressivo aumento della proteina C reattiva) è indicato, al fine di escludere la presenza di infezione, eseguire un ago-aspirato delle aree necrotiche, CT o US guidato. Soltanto nel caso che l'aspirazione riconosca la presenza di uno o più germi, il trattamento operatorio è indicato. In questi casi l'obiettivo della chirurgia è quello di rimuovere il pancreas necrotico o il tessuto peri-pancreatico infetto, ma soprattutto di drenare il focolaio infettivo. Alcuni Autori riportano un'elevata sensibilità e specificità dell'aspirato alla prima puntura², altri indicano la necessità di ripeterla. In un recente lavoro Rau ha eseguito 193 prelievi su 98 pazienti²³ eseguendo sullo stesso paziente fino a 9 prelievi. Warshaw, in un recente editoriale, si interroga sull'indicazione, il timing e la necessità di ripetere la puntura di aree necrotiche sospette. Inoltre, suggerisce che il singolo prelievo potrebbe dare imprecise informazioni⁵. Cioè, esiste la possibilità che possano esistere dei falsi negativi.

Cosa fare, quindi, quando l'ago-aspirato non ha identificato alcun germe? Per molti rimane ancora indicata la terapia medica massimale e la ripetizione del FNA; per altri, invece, è indicato il trattamento chirurgico^{20,21}. I risultati di queste contrapposte esperienze sono poco confrontabili, anche perché vi è forse una dis-omogeneità di pazienti e le casistiche sono poco numerose. In questa situazione è difficile scegliere, e soprattutto è difficile adattare al singolo paziente, l'esperienza della letteratura. Certo è che, dietro un risultato culturale negativo, potrebbe esserci un falso-negativo ed il ritardo nel riconoscere l'infezione della necrosi potrebbe anche essere fatale. Noi, sino ad oggi, abbiamo seguito un atteggiamento conservativo "ad oltranza" sino al riconoscimento dell'infezione, anche perché il trattamento chirurgico da noi prevalentemente adottato è stato il trattamento aperto. Questa metodica, sebbene valida per il trattamento dell'infezione, è una cura complessa che impegna i chirurghi e i medici di terapia intensiva, e che può esporre il paziente a gravi complicanze. Oggi, però, anche alla luce dei risultati presentati in questo studio ci si chiede se esistano, oltre alla coltura positiva, altri parametri che consiglino, in assenza di una documentata infezione, una terapia chirurgica, magari utilizzando metodiche meno complesse. Il calcolo del SOFA ci sembra essere stato utile nell'identificare la condizione di "infiammazione non controllata", non più correggibile dalla sola terapia medica massimale.

Nella nostra esperienza, è possibile che si siano eseguiti pochi ago-aspirati. Con un maggior numero di FNA

avremmo potuto ottenere una più precoce identificazione dell'infezione della necrosi. L'impressione è quella che tra un'aspirazione e l'altra, tempo medio una settimana, sia passato troppo tempo e che la sepsi, non riconosciuta ma sospettata visto il progressivo aumento dei punteggi, possa essersi complicata irrimediabilmente. Abbiamo avuto pazienti con necrosi estese e insufficienze multiple che sono guariti con terapia conservativa, ma abbiamo anche trattato pazienti che hanno avuto un primo FNA negativo ed uno successivo positivo. Nella casistica riportata in quattro pazienti (4 su 12, FNA, 30%) l'infezione è stata riconosciuta con la seconda aspirazione e la mortalità osservata, in questo piccolo gruppo, è stata del 75%. Questi pazienti devono essere considerati falsi negativi o la necrosi inizialmente sterile si è poi infettata?

A complicare la valutazione dei pazienti con necrosi pancreatica infetta con insufficienze multiple d'organo contribuisce la mancanza di indici plasmatici specifici. L'interleukina 6 (IL-6), l'elastasi leucocitaria (PMN-E), il peptide di attivazione del pepsinogeno (TAP), il fattore di attivazione delle piastrine (PAF) ed altre mediatori dell'infiammazione e della sepsi si sono dimostrati, in studi sperimentali e clinici, indici prognostici utili; ma nessuno di questi può avere un uso clinico abituale. In alcuni pazienti di questo studio sono stati dosati nel plasma fattori del complemento, l'elastasi leucocitaria e alcune citokine tra cui il TNF e IL-1. Un'intensa attivazione complementare ed un'elevata concentrazione di elastasi sono state identificate in associazione ad elevate concentrazioni di citokine ²⁴.

È noto che elevati punteggi Ranson, APACHE II sono associati ad una prognosi peggiore e che la comparsa di una instabilità emodinamica esprime un elevato rischio di morte. La presenza di un'insufficienza multipla d'organo è stata, da più Autori, indicata come una grave complicanza. Molte classificazioni di insufficienza d'organo sono state applicate e, pertanto, è difficile comparare le diverse casistiche. A noi è sembrato che l'utilizzo del punteggio SOFA, dato che è stato recentemente condiviso da molti esperti, potesse essere più indicato.

Analizzando i risultati dei punteggi (studio retrospettivo con raccolta prospettica di dati) né l'APACHE II né il SAPS II hanno identificato, al momento del trattamento, una situazione di grave rischio. Il SOFA, invece, ha permesso di riconoscere, con molti giorni di anticipo, una categoria di pazienti con prognosi infausta. Il monitoraggio del SOFA potrebbe quindi aiutare nell'identificare una situazione di "infiammazione non-controllata" di difficile reversibilità. Pertanto potrebbe essere lecito, in seconda - terza settimana di malattia, mantenere un atteggiamento conservativo sino a quando il punteggio SOFA sia relativamente basso. Al contrario, quando il punteggio SOFA, dopo aver assicurato una cura medica massimale adeguata, aumenta, la necrosectomia potrebbe essere indicata. In questi casi la rimozione del tessuto necrotico, anche se sterile, potrebbe ridurre l'attivazione del sistema infiammatorio e quindi diminuire il danno degli organi bersaglio. E ancora, l'asportazione del tes-

suto necrotico potrebbe rilevare un'infezione non riconosciuta dall'ago-aspirato. Qual è il punteggio limite che indica un'infiammazione non controllata o che nasconde un'infezione non riconosciuta? Nella nostra esperienza pochi dei pazienti con un punteggio SOFA superiore a otto hanno avuto un esito favorevole. Pertanto questo potrebbe essere un punteggio ragionevole di elevato rischio. In una situazione simile è assolutamente indicato ripetere un FNA o in alcuni casi potrebbe essere utile pensare al trattamento chirurgico. Questi pazienti, gravemente compromessi dopo due-tre settimane di terapia massimale, possono appartenere al gruppo che Warshaw definisce "persistent un-wellness" ⁵ o meglio far parte di quel gruppo di pazienti che altri considerano da sottoporre a chirurgia per "sepsis syndrome".

Indipendentemente dal significato del singolo punteggio o dal numero, sembra che il punteggio SOFA possa essere il più sensibile per riconoscere una condizione con elevato rischio di morte. Il calcolo contemporaneo di APACHE II, SAPS II e SOFA ci ha permesso di conoscere meglio le variazioni giornaliere del singolo paziente. Questo comportamento, infatti, ha ridotto quelle possibili interferenze dovute alla terapia (riduzione della temperatura corporea, correzione degli elettroliti plasmatici, correzione del pH arterioso, interferenze dell'emofiltrazione sulla temperatura e sulla funzione renale, etc.) che si possono avere, in particolare, per il calcolo di un solo punteggio. L'andamento dei tre punteggi è sembrato utile nella scelta terapeutica sia durante la fase pre-chirurgica sia durante il trattamento aperto. Così l'aumento dei punteggi ha sempre indicato o la presenza di un focolaio di necrosi "ritenuta" o un'aggravarsi della insufficienza d'organo. Al contrario una diminuzione dei tre punteggi si è sempre associata ad un miglioramento clinico e strumentale.

A nostra conoscenza non esistono altri lavori in letteratura che abbiano calcolato contemporaneamente tre diversi punteggi. In conclusione ci sembra quindi di poter indicare, sebbene il metodo matematico non possa sostituirsi al giudizio clinico, che il calcolo dei punteggi quali l'APACHE II, il SAPS II ed il SOFA possa aiutare non solo nella gestione delle risorse (ricovero in ICU, controllo di qualità, uso di terapie non convenzionali), ma anche nella gestione giornaliera e nella scelta del "timing" chirurgico. Nella seconda o terza settimana di malattia un progressivo peggioramento dei punteggi che si associ ad un'immagine CT gravemente alterata, anche in assenza di accertata infezione, potrebbe quindi essere indicazione alla chirurgia.

Riassunto

Un acceso dibattito si instaura quando si va a discutere di indicazione chirurgica per la pancreatite acuta. I punteggi di gravità sono ampiamente impiegati in Terapia Intensiva, in particolare per valutare la gravità della malat-

tia, ma non sembra siano utili nella formulazione dell'indicazione chirurgica. In questo studio clinico prospettico osservazionale, sono state analizzate le modificazioni cliniche in relazione ad alcuni punteggi di gravità (APACHE II, SAPS II o SOFA). I punteggi sono stati calcolati, giornalmente, prima del trattamento chirurgico ed a giorni alterni nei giorni successivi. Due particolari momenti sono stati considerati: il giorno dell'ingresso in Terapia Intensiva ed il giorno dell'intervento chirurgico. Sono stati studiati ventuno pazienti, operati dopo l'identificazione dell'infezione della necrosi pancreatica. Sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con trattamento aperto a distanza di due o sei settimane dall'insorgenza della pancreatite acuta. In sei pazienti con esito finale infausto, un progressivo deterioramento delle condizioni cliniche ed un peggioramento dei punteggi di gravità è stato sempre identificato tra il giorno dell'ingresso e quello dell'intervento. I punteggi dei pazienti deceduti, in tutte le fasi della malattia, sono stati più elevati di quelli dei pazienti sopravvissuti. In particolare per i pazienti deceduti è stata riscontrata una differenza significativa tra i punteggi del giorno di ingressi e quelli del trattamento chirurgico (media SD: 5.0 ± 3.2 vs 8.5 ± 3.0 , $p < 0.05$).

In conclusione, quando le condizioni cliniche peggiorano nonostante le cure intensive massimali un elevato punteggio SOFA potrebbe contribuire ad identificare il trattamento chirurgico anche in assenza di una sicura identificazione della necrosi pancreatica.

Bibliografia

- 1) Baltazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH: *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology, 1990; 174:331-40.
- 2) Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH et al.: *Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography guided aspiration*. Gastroenterology, 1987; 93:1315-320.
- 3) Bradley EL: *A clinically based classification system for acute pancreatitis*. Arch Surg, 1993; 128:586-90.
- 4) Buchler M, Gloor B, Muller C, Friess H, Seiler C, Uhl W: *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection*. Ann Surg, 2000; 232:619-26.
- 5) Warshaw A: *Pancreatic necrosis. To debride or not to debride - that is the question*. Ann Surg, 2000; 232:627-29.
- 6) Bradley EL: *Management of infected pancreatic necrosis by open drainage*. Ann Surg, 1987; 206:542-50.
- 7) Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG: *Surgical treatment of infected necrosis*. World J Surg, 1997; 21:155-61.
- 8) Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P jr, Farnell MB, Johnson CD: *Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy - debridement and debrided primary wound closed over drains*. Br J Surg, 1991; 78:576-81.
- 9) Beger HG: *Operative management of necrotizing pancreatitis: necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac*. Hepatogastroenterology, 1991; 38:129-33.
- 10) Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F: *A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European - North American Multicenter Study*. JAMA, 1993; 270:2957-963.
- 11) Vincent JL, et al.: *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction - failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study*. Crit Care Med, 1998; 26:1793-800.
- 12) Padalino P, Chiara O, De Rai P, et al.: *Trattamento aperto nella pancreatite acuta severa*. Chir Ital, 1995; 47(2):35-42.
- 13) Bradley EL, Allen K: *A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis*. Am J Surg, 1991; 161:19-25.
- 14) Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Broox DC, Moore FD jr, Whang EE, Banks PA, Zinner MJ: *Necrotizing pancreatitis. Contemporary analysis of 99 consecutive cases*. Ann Surg, 2001; 234:572-80.
- 15) Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Dervenis C, et al.: *Controlled clinical trial of Pefloxacin versus Imipenem in severe acute pancreatitis*. Gastroenterology, 1998; 115:1513-517.
- 16) Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA: *Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis*. Ann Surg, 1995; 222:57-65.
- 17) Neoptolemos JP, Car Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP: *Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones*. Lancet, 1998; 2:979-83.
- 18) Kalfarentzos F, Kehagis J, Mead N, Kokkins K, Gogos CA: *Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomised prospective trial*. Br J Surg, 1997; 84:1665-669.
- 19) Rau B, Pralle V, Uhl W: *Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis*. J Am Surg, 1995; 181:279-88.
- 20) Pederzoli P, Bassi C, Besentini S, et al.: *Retroperitoneal and peritoneal drainage and lavage in the treatment of severe necrotizing pancreatitis*. Surg Gynecol Obstet, 1990; 170:197-203.
- 21) Fernandez - Del Castillo C, Pratner DW, Makari MA, et al.: *Debridement and closet packing for the treatment of necrotizing pancreatitis*. Ann Surg, 1998; 228:676-84.
- 22) Beger HG: *Surgical management of necrotizing pancreatitis*. Surg Clin North Am, 1989; 69:529-49.
- 23) Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG: *Role of ultrasonography guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis*. Br J Surg, 1998; 85:179-84.
- 24) Gardinali M, Padalino P, Vesconi S, et al.: *Complement activation and polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase in sepsis*. Arch Surg, 1992; 127:1219-224.
- 25) Padalino P, Gardinali M, Catania A, et al.: *Tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptor I in multiple organ dysfunction syndrome*. In: Faist E, Baue AE, Schildberg FW (eds): *The immune consequences of trauma, shock and sepsis - Mechanisms and therapeutic approaches*. Berlin - Lengerich: Pabst Science Publisher, 1996; 368-77.

Commento

Commentary

Prof. MARCO MONTORSI
 Ordinario di Chirurgia Generale
 Università degli Studi di Milano

L'infezione della necrosi pancreatica in corso di pancreatite acuta severa (PAS) si verifica nel 30-50% dei pazienti. Tale frequenza sembra essere correlata all'entità della necrosi e ne condiziona la mortalità. Molto discusso è ancora quale sia il metodo più efficace nell'identificazione di questa complicanza. L'estensione della necrosi documentata alla TAC è predittiva della comparsa della sovrapposizione infettiva. Il ruolo della puntura-aspirazione TAG-guidata è ancora discusso in quanto sono riportati fino al 50% di esami colturali negativi con successiva comparsa di fenomeni infettivi.

Lo studio di Padalino e coll. è di interesse in quanto riporta un'esperienza decennale di un Centro di riferimento nel trattamento di questa patologia. Gli Autori hanno potuto comparare, su di un gruppo di pazienti affetti da pancreatite acuta severa con complicanza infettiva, alcuni score di gravità più frequentemente utilizzati nella pratica clinica e verificarne la capacità predittiva nella determinazione dell'insorgenza della complicanza infettiva.

I dati presentati indicano la validità del calcolo del SOFA rispetto all'APACHE II ed al SAPS II nell'identificazione del gruppo di pazienti che svilupperanno la complicanza settica della necrosi pancreatica e che, quindi, necessiteranno del trattamento chirurgico di necrosectomia.

Al tempo stesso gli AA. sottolineano come il ritardo diagnostico legato alla non tempestiva positivizzazione della puntura-aspirazione della necrosi pancreatica ha ritardato il trattamento chirurgico in un piccolo gruppo di pazienti con una mortalità del 75% (3 su 4 pazienti).

Di recente sono state proposte modifiche del sistema APACHE e nuovi modelli predittivi per migliorare l'accuratezza della predizione della gravità della PAS e della mortalità correlata.

Nell'attesa di una loro convalidazione su serie più ampie, il ricorso al calcolo del SOFA, combinato ad un attento monitoraggio clinico ed alle ripetute punture-aspirazioni della necrosi pancreatica, potrà aiutare ad identificare quel ristretto gruppo di pazienti critici ed ad indicare il corretto timing chirurgico anche prima della comparsa della complicanza settica.

The infection of pancreatic necrosis occurs in nearly 30-50% of patients affected by severe acute pancreatitis (SAS).

It seems to be related to the entity of pancreatic necrosis and directly contributes to the specific mortality of this complication.

The early and accurate identification of infected pancreatic necrosis is of paramount importance for the selection of surgical candidates. The role of image-guided percutaneous aspiration is still under debate because of a relative high case of false negative results at the first puncture and the need of repeated punctures.

The interesting study of Padalino et al. reports the experience of a well-known national surgical Center with experience in the care of patients with SAS.

The AA. compared the predictive value of three different scoring system (APACHE II, SOFA, SAPSII) in a group of 21 patients affected with infected pancreatic necrosis and submitted to surgical treatment. With the limitation of a retrospective study, their data seem to indicate a relative better identification of patients progressing to infected pancreatic necrosis with the SOFA score when compared to the other scores.

Moreover, a high mortality (75%, 3 of 4 patients) is reported in that subgroup of patients with a falsely negative pancreatic puncture which could have contributed to a delay in the identification of the pancreatic infection and to correct surgical timing.

Novel prognostic models or modification of previously adopted systems have been recently suggested to improve the accuracy of the identification of the severity of acute pancreatitis.

In the meantime, the SOFA score coupled with a close clinical assessment and repeated pancreatic aspirations can help both in selection of the group of patients developing an infected pancreatic necrosis and in the identification of the correct surgical timing for necrosectomy.

Bibliografia

- 1) Halonen KJ, et al.: *Predicting fatal outcome at the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models.* Pancreatology, 2003; 32:309-15.
- 2) Trieter SL, et al.: *Prognostic factors in acute pancreatitis.* J Clin Gastroenterol, 2002; 34:167-76.
- 3) Clancy TE, et al.: *Current management of acute pancreatitis.* J Gastrointest Surg, 2005; 9:440-52.