

# ***La Pancreatite Acuta da farmaci: risultati del primo studio italiano prospettico multicentrico***

---

***M. Diana\****, S. Toccaceli\*\*, L.P. Stella\*, A. Budak, E. Di Pucchio  
Pres. Ospedaliero Latina Centro  
Università degli Studi di Roma "Sapienza" - Polo Pontino  
\*UOC Chirurgia Generale e Toracica - Osp. "S.G. di Dio" di Fonfi (LT)  
\*\*UOC Chirurgia d'Urgenza Osp. "A. Fiorini" di Terracina (LT)

---

## **RIASSUNTO**

*I fattori eziopatogenetici della PA sono molteplici, ma i meccanismi attraverso cui tali fattori scatenano l'infiammazione non sono ancora ben noti.*

*Tra le cause più importanti ricordiamo la litiasi biliare e l'eccessivo consumo di alcool che insieme costituiscono circa l'80% dei casi; altri fattori rilevanti includono iperlipidemia, ipercalcemia, tumori pancreatici, e tra le cause iatrogene ricordiamo la colangiopancreatografia retrograda endoscopica, interventi chirurgici e traumi.*

*Sebbene sino a pochi anni or sono, la genesi farmacologica delle PA veniva considerata evenienza assai rara (1-2%), ultimamente si sta assistendo ad una inversione di tendenza certamente determinata alla maggiore attenzione che viene dedicata alla problematica sino a raggiungere un incremento di circa 4 volte secondo le stime*

*più recenti.*

*Ciò grazie anche all'esponenziale numero di segnalazioni di cui progressivamente si arricchisce la letteratura internazionale, con associata netta riduzione dei casi di pancreatite cosiddetta idiopatica.*

***In accordo con alcuni studi più recenti, nell'analisi da noi condotta abbiamo rilevato un'incidenza che si aggira attorno al 7%.***

***Nei pazienti da noi osservati e quindi sottoposti alle più moderne tecniche di imaging radiografiche, ecotomografe, TC, ERCP, e recentemente con l'introduzione della CPRM con stimolo alla secretina, non è stata riscontrata la presenza di alcun tipo di alterazione morfologica o funzionale a carico del sistema dei dotti epato-bilio-pancreatici.***

***Inoltre nei pazienti da noi arruolati, nessun fattore di rischio noto era stato anamnesticamente ed obiettivamente riscontrato.***

## INTRODUZIONE

La pancreatite acuta è una problematica clinica che in virtù della sua potenziale gravità associata a considerevole morbilità e mortalità, necessita per una sua corretta definizione, di un approccio multidisciplinare a vari livelli.

Come è noto, la litiasi biliare e l'alcolismo costituiscono da sole le più comuni cause di PA con una percentuale complessiva che si aggira attorno al 70-80%.

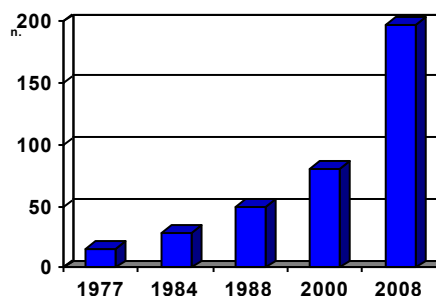
La sua incidenza globale risulta essere in costante aumento soprattutto in rapporto geografico con i paesi più industrializzati.

In considerazione del fatto che questo aumento dell'incidenza non coincide con i progressi fatti nel trattamento della litiasi biliare e nel controllo del fenomeno dell'alcolismo, (dato questo che sembrerebbe quasi contraddittorio), abbiamo ritenuto interessante approfondire lo studio circa le cause eziologiche sino ad ora considerate "rare", che avessero potuto in qualche maniera spiegare il perché, a fronte di un palese avanzamento tecnologico, scientifico e terapeutico, si sarebbe registrato un aumento dell'incidenza di tale patologia.

Un recente rapporto della WHO redatto nell'aprile del 2010, ha contato oltre 500 farmaci che sono stati segnalati come potenzialmente responsabili dell'insorgenza di una PA.

Nell'arco degli ultimi trent'anni il numero dei farmaci segnalati è cresciuto esponenzialmente:

- *Nakashima et al. 1977: 16 farmaci;*
- *Dobrilla et al. 1984: 28 farmaci;*
- *Lanskish et al. 1988: 50 farmaci;*
- ***Diana et al. 2000: 80 farmaci;***
- *Gass et al. 2008: 197 farmaci;*
- *WHO 2011: 520 farmaci;*



Una revisione effettuata da Trivedi et al. nel 2005<sup>[1]</sup> suddivide le classi farmacologiche in base al numero di reports esistenti per singolo farmaco associati eventualmente a fenomeni di rechallenge. Tra questi ricordiamo diuretici, FANS, diversi antibiotici, agenti anti-HIV, farmaci immunosoppressori, cardiovascolari e molte altre categorie farmacologiche. ***I farmaci di Classe I sono quelli associati a più di 20 case reports pubblicati, con almeno 1 caso di rechallenge positivo, mentre i farmaci di Classe II sono quelli indicati in un numero di case-reports compreso tra 10 e 20, con o senza rechallenge positivo*** (Tabella I - II).

Tutti gli altri farmaci riportati in letteratura appartengono alla Classe III.

**TAB. 1 - FARMACI ASSOCIATI A PANCREATITI CON MAGGIOR NUMERO DI CASI SEGNALATI:**

**CLASSE I°:**

Acido Valproico  
Antimoniali Pentavalenti  
Asparaginasi  
Azatioprina  
Citarabina  
Co-Trimossazolo  
Didanosina  
Estrogeni  
Furosemide  
Mercaptopurina

Mesalamina  
Pentamidina  
Oppioidi  
Steroidi  
Sulfasalazina  
Sulindac  
Tetracicline

**CLASSE II°:**

Carbamazepina  
Cisplatino  
Enalapril  
Eritromicina  
Idroclorotiazide

Interferone alfa-2b  
Lamivudina  
Octreotide  
Paracetamolo  
Rifampina

**CLASSE III°:**

**ANTIBIOTICI-ANTIMICOTICI:** ampicillina, atovaquone, azitromicina, ceftriaxone, ciprofloxacina, claritromicina, dapsone, demeclociclina, doxiciclina, ertapenem, fluconazolo, izoniazide, levofloxacina, metronidazolo, minociclina, nitrofurantoina, norfloxacina, penicillina, voriconazolo;  
**ANALGESICI-ANTIFLOGISTICI:** codeina, colchicina, diclofenac, idrocodone, ibuprofene, ketoprofene, ketorolac, acid mefenamico, meloxicam, morfina, naprossene, ossicodone, piroxicam, rofecoxib;  
**ANTINEOPLASTICI:** Alemtuzumab, capecitabina, ciclofosfamide, doxorubicina, estramustina, gefitinib, ifosfamide, imatinib, metotrexate, oxaliplatino, paclitaxel, tamoxifene, talidomide, trastuzumab, vinblastina, vinorelbina;  
**ANTIPIASTRINICI-TROMBOLITICI:** Aspirina, alteplase, anagrelide, dipiridamolo, reteplase, streptochinasi;  
**ANTIVIRALI/RETROVIRALI:** Cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ribavirina, didanosina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudina, tenofovir, zidovudina;  
**CARDIOVASCOLARI:** Amiodarone, amlodipina, atenololo, benazepril, candesartan, captopril, clortalidone, enalapril, acido etacrinico, irbesartan, lisinopril, losartan, metildopa, metolazone, mexilitina, perindopril,

prazosina, quinapril, ramipril, trandolapril;  
**STATINE:** Atorvastatina, bezafibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina;  
**NEUROLOGICI :** italopram, clozapina, valproato sodico, donepezil, escitalopram, fluoxetina, gabapentin, lamotrigina, maprotilina, metilfenidato, mirtazapina, olanzapina, paroxetina, pergolide, quetiapina, riluzolo, risperidone, rivastigmina, sertralina, sumatriptan, topiramato, triptofano, venlafaxina, zolmitriptan;  
**GASTROINTESTINALI:** difenossilato, famotidina, granisetron, olsalazina, omeprazolo, ondansetron, pantoprazolo, fenofaltaleina, rabeprazolo, ranitidina;  
**CORTICOSTEROIDI:** Cortisone, danazolo, desametasone, fludrocortisone, metilprednisolone, prednisolone, prednisono, somatropina;  
**IMMUNOMODULATORI:** antitumociti, ciclosporina, etanercept, glatiramer, infliximab, interferone beta, micofenolato, peginterferon, sirolimus, tacrolimus;  
**ALTRI:** Alendronato, calcitriolo, clomifene, mezzi di contrasto, finasteride, glimepiride, gliburide, sali d'oro, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), isotretinoina, metformina, vaccino MPR, montelukast, pilocarpina, propofol, propiltiouracile, repaglinide, tretinoina

Da quanto riportato in letteratura, i farmaci con la più alta incidenza di pancreatite sono rappresentati da azatioprina, mesalazina,

mercaptopurina (incidenza compresa tra 3 e 5%) e didanosina (23%)<sup>[2-3]</sup>.

Alcune classi farmacologiche, quali, ad esempio, inibitori di pompa protonica<sup>[4]</sup>,

statine <sup>[5]</sup> ed antipsicotici <sup>[6]</sup> sono state recentemente messe in relazione all'insorgenza di PA.

Particolare attenzione deve essere posta nella co-somministrazione di terapie multiple ad alto rischio per l'insorgenza della PA, quali antiretrovirali, antitumorali o agenti immunomodulatori.

Anche se nel corso degli ultimi anni stiamo assistendo ad una maggiore attenzione e dedizione da parte di molti autori alla ricerca della genesi farmacologia delle PA, la letteratura medica ancora molto povera in merito, e a tutt'oggi non esiste uno studio prospettico pubblicato sull'argomento.

Lo scopo del nostro studio è pertanto fornire il nostro modesto contributo per riuscire a fare maggior chiarezza su questa tematica, nonché per dare stimolo ad altri autori ad effettuare ulteriori studi ed approfondimenti sull'argomento.

Riteniamo infatti che il fenomeno non sia al momento ben determinato e correttamente stimato in quanto ancora troppo poca attenzione viene prestata alla farmaco-pancreatotossicità, nonché nell'approfondire una eventuale diagnosi di PA idiopatica.

Riteniamo che la potenziale sottostima della pancreatite acuta da farmaci è dovuta a diversi elementi:

**1) L'insorgenza di tale evento spesso non viene messa in relazione ai farmaci, come ad esempio avviene più facilmente nel caso delle epatopatie;**

**2) I casi di pancreatite lieve che spesso non presentano alterazioni enzimatiche significative. Inoltre la valutazione di amilasi e lipasi seriche non rientra negli esami di routine;**

**3) Considerati i diversi tempi di latenza tra l'esposizione al farmaco e l'insorgenza della sintomatologia, la diagnosi di questa reazione avversa è molto complessa.**

La PA è purtroppo più facilmente associata al consumo di alcool oppure alla litiasi biliare, oppure in assenza di questi due fattori scatenanti si tende troppo facilmente ad attribuirle a cause idiopatiche piuttosto che a sostanze medicinali.

*Da ciò ne deriva che molta importanza riveste lo studio approfondito della tematica, allo scopo di scongiurare o quantomeno ridurre drasticamente quella quota di pancreatiti acute definite idiopatiche che ancora oggi vede coinvolti circa il 20% dei casi. I dati presenti in letteratura suggeriscono che l'eziologia della PA non determina la severità dei sintomi*

## **MATERIALI E METODI**

I dati da noi raccolti, sono il frutto di un lungo e approfondito studio prospettico suddiviso in due step temporali, che ha previsto oltre a dei rigidi criteri di introduzione anche un'attenta analisi e valutazione di pazienti affetti da PA che giungevano alla nostra osservazione.

Quindi uno studio esclusivamente basato su di una casistica personale, che benché possa apparire in prima ipotesi modesta, non lo risulta affatto se messa in relazione con la già nota rarità della causa eziologia in causa.

Ricordiamo che in letteratura le cause farmacologiche come genesi dell'insulto pancreatico sono rappresentate come l'2-4% dei casi nelle valutazioni più generose.

Il campione di pazienti che avevamo programmato di raggiungere ed analizzare fu prestabilito in 100 casi clinici, ***effettivi 103***.

I due step temporali del nostro studio si suddividono in due metanalisi di 3 anni circa ciascuna, realizzate in due diversi reparti di chirurgia generale con disponibilità di circa 25 posti letto, siti in differenti zone del Lazio (capitale e sud pontino), con differenti gradi di densità di popolazione e di industrializzazione (area cittadina ed area campana).

Infatti il primo step realizzato al Pol. "Umberto I" di Roma nel triennio 1999-2001, mentre il secondo realizzato a distanza di circa 10 anni, nella zona rurale e campana della provincia a sud di Latina (Presidio ospedaliero centro di Terracina-Fondi) nel triennio 2009-2011.

Nella prima fase dello studio (Pol. "Umberto I" di Roma) ***in totale 45 casi di PA, di cui 3 casi (circa 6,7 %) attribuite a cause farmacologiche, mentre un quarto caso osservato in un periodo antecedente a quello in esame.***

Mentre in occasione del second-step presso il reparto di Chirurgia Generale del presidio ospedaliero Latina centro Terracina-Fondi, sono giunti alla nostra osservazione ***58 casi di PA, di cui 4 casi (circa 6,9 %) sono stati attribuiti a cause farmacologiche.***

Il campione di pazienti che avevamo programmato di raggiungere (100 Casi di PA) e che abbiamo analizzato è stato costituito da ***103 pazienti con diagnosi di PA***, tra questi ***89 pazienti in cui sono state riconosciute cause litiasiche compresi addensamenti biliari e/o alcooliche (86,4%), 5 pazienti post-ERCP (4,8%), 2 pazienti cause idiopatiche riconosciute e non oltremodo attribuite (1,9%).***

***Nei rimanenti 7 pazienti, dopo accurata selezione, abbiamo riscontrato come unica possibilità eziologica responsabile, una causa farmacologica (circa 6,8%).***

Nella nostro studio, il primo caso di PA è stato attribuito all'assunzione del

**Warfarin** (dicumarolico); nel secondo caso attribuito all'assunzione concomitante di **Lisinopril** (ACE-inibitore) e **Idroclorotiazide** (diuretico dell'ansa); nel terzo caso un paziente HIV positivo assumeva **Stavudina/Lamivudina** (inibitori della trascrittasi inversa) e **Indinavir** (antiretrovirale inibitore delle proteasi); il quarto caso è stato attribuito all'assunzione di **Ac. Valproico** (antiepilettico), in una bambina trattata per crisi miocloniche; il quinto caso attribuito all'assunzione di **Azatioprina** in una paziente in trattamento per connettivite mista in fase di quiescenza e mantenimento; il sesto caso attribuito all'assunzione di **Furosemide** in associazione con **Enalapril**, in paziente con scompenso cardiaco, ed in fine il settimo caso attribuito all'assunzione di **Eritromicina** in paziente con pregressa faringo-tonsillite risultata sensibile al tampone faringeo.

*Farmaci questi che venivano assunti da periodi di tempo variabili tra i 1 ed i 16 mesi, (mediana 9 mesi), da pazienti di età compresa fra i 9-69 anni (mediana 45 anni).*

*Infatti, l'esecuzione delle varie indagini radiografiche, ecografiche approfondite e dedicate, tomografiche, e l'esecuzione di ERCP di diagnostica, e con ultima introduzione di CPRM con stimolo alla secretina, sono risultate negative per litiasi biliare e per alterazioni morfo-strutturali sia a carico dell'albero biliare che pancreatico.*

La CPRM con stimolo dopo infusione di **Secretina**, è una tecnica diagnostica che a differenza della CPRM basale, *permette una più chiara e completa visualizzazione del dotto di Wirsung nonché dei suoi rami duttali più periferici non diversamente visibili.*



*Fig.1- Imaging CPRM post-secretina.*

Tale moderna metodica non utilizza radiazioni ionizzanti, *non altera la pressione intraduttale e non determina conseguentemente significative variazioni del calibro dei dotti pancreatici. (con annullamento del rischio di infezioni per via ascendente).*

*I pazienti non facevano uso-abuso di alcool, e non riferivano recenti traumatismi addominali, e costituzionalmente erano normotipi con MBI nella norma.*

*In tale cospetto di completa negatività di tutte le indagini eseguite, in assenza di comportamenti alimentari e/o stili di vita scorretti, in assenza di positività degli autoanticorpi più comunemente dosati (ENA, ANA, ANCA, IgE, IgM....), in assenza di uso e abuso di stupefacenti, in assenza di riacutizzazioni Pancreatiti*

*Croniche (escluse a priori dallo studio), in considerazione del dato anamnestico rappresentato dall'assunzione domiciliare di uno o più farmaci già noti alla letteratura come pancreatotossici e pertanto già segnalati nell'ambito delle classi farmacologiche I-II-III di Trivedi et all. nel 2005, veniva posta diagnosi presuntiva di Pancreatite acuta farmaco-indotta come unica e nota causa eziologica possibile.*

*In assenza anche del dato anamnestico di assunzione farmacologica abbiamo etichettato le PA come idiopatiche.*

Il programma terapeutico, oltre che all'immediata sospensione del farmaco imputato, non differisce dalla oramai standardizzata terapia di tutte le pancreatiti. Quindi digiuno completo, SNG, NPT, Gabesato mesilato, Sandostatina, Octreotide, copertura antibiotica, protezione gastrica, analgesici non oppioidi. ***Su 7 casi di PA da farmaci riconosciuti, il 40% si sono rivelati di tipo severo con associata necrosi-emorragica, ed il rimanente 60% di tipo lieve con solo edema pancreatico.***

***Come complicanze abbiamo riscontrato il sovrapporsi di necrosi infetta in 2 casi (di cui 1 HIV positivo già noto) trattati con drenaggio chirurgico delle raccolte, tramite i quali è stata possibile l'esecuzione di ripetuti lavaggi trascorrenti.***



*Fig. 2 - Drenaggio di raccolte peripancreatiche.*

*Tra questi due, il paziente immunodepresso deceduto dopo circa 30 giorni per sepsi generalizzata, mentre l'altro paziente è andato in contro nel tempo a differenti sequele quali: fistola pancreato-cutanea, e successivamente aneurisma sacciforme dell'aorta addominale sottorenale trattato con posizionamento di endoprotesi.*

*Negli altri pazienti l'esito è stato favorevole ed autolimitato.*



*Fig. 3- Aneurisma aorta addominale dopo PA da farmaci.*

## DISCUSSIONE:

I fattori eziopatogenetici della PA sono molteplici, ma i meccanismi attraverso cui tali fattori scatenano l'infiammazione non sono ben noti.

Tra le cause più importanti per l'insorgenza di disturbi infiammatori pancreatici ricordiamo la litiasi biliare e l'eccessivo consumo di alcool; altri fattori rilevanti includono iperlipidemia, ipercalcemia, tumori pancreatici, colangiopancreatografia retrograda endoscopica, interventi chirurgici e traumi.

Sebbene le disfunzioni pancreatiche di origine iatrogena rappresentino un'evenienza molto rara rispetto ad altre patologie gastrointestinali farmaco-indotte, sta divenendo sempre più evidente la possibilità di insorgenza di PA come complicanza di svariate terapie farmacologiche.

Da ciò risulta evidente che prestando una particolare attenzione alla problematica, adoperando tutte le possibili accortezze per evitare sovra o sotto-stime, in uno studio dedicato eseguito con rigidi criteri di esclusione, in differenti periodi e differenti province laziali, *il nostro dato risulta quindi in netto contrasto con quanto riportato da diversi autori i quali in studi più datati hanno stimato l'incidenza delle PA da farmaci in percentuali variabili tra il 2-4% con il particolare dato di essersi basati più spesso su studi retrospettivi e revisioni di letteratura, e più raramente studi prospettici come il nostro.*

*Mentre invece nel caso di studi più recenti*

*come quello condotto dal francese **Mennecier D. et all, nel 2007** e pubblicato sul *Gastroent. Cl. Biol.* (31: 664-667), abbiamo riscontrato una certa attinenza ed analogia rispetto a quello da noi condotto sino ad ora.*

*Infatti in un'analisi retrospettiva praticata in francia dal 1996-2005, su di un totale di 108 pazienti affetti da PA, sono stati attribuiti a cause farmacologiche 9 casi, con un'incidenza dell' **8,4%**, ovvero quasi sovrapponibile alla nostra.*

*In uno studio retrospettivo molto recente risalente alla prima metà del 2010 condotto nella Repubblica Ceca da **Vinklerova L. et all, pubblicato sul Dig. Dis. Sci. (Doi:10.1007/s 10620-010-1277-3)**, si è rilevato che analizzando un periodo di due anni è stata riscontrata un'incidenza di PA da farmaci del **5,3%** della casistica analizzata. Ovvero la terza causa per ordine di frequenza dopo la litiasi biliare e dopo l'eziologia alcolica.*

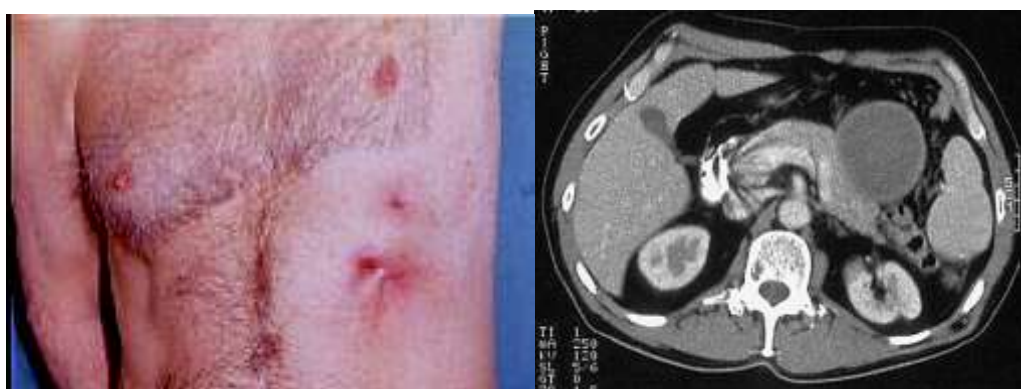
Da quanto riportato in letteratura sino a pochi anni or sono, è stato stimato che circa il 3-4% dei casi di PA sia causata da farmaci, con proporzioni più elevate in specifici sottogruppi di pazienti, quali i bambini ed i soggetti HIV-positivi.

**In accordo con alcuni studi più recenti, nella nostra analisi abbiamo rilevato invece, un'incidenza che si aggira attorno al 6,8%, avendo utilizzato per lo scopo scientifico un campione di studio costituito da un totale di 103 pazienti ricoverati per pancreatite acuta.**



**Fig. 4 – Pancreatiti Acute da farmaci: csistica personale**

CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
M, 56	M, 63	M, 39 (HIV +)	F, 9	F, 45 <u>RECHALLENGE</u>	M, 69	M, 32
<u>WARFARIN</u> (cl. III) 10 mesi	<u>LISINAPRIL</u> (cl. II) 15 mesi	<u>LAMIVUDINA</u> (cl. I) 12 mesi	<u>ACIDO VALPROICO</u> 4 mesi	<u>AZATIOPRINA</u> (cl. I) 6 mesi	<u>FUROSEMIDE</u> , <u>ENALAPRIL</u> 26 mesi	<u>ERITROMICINA</u> 1 mesi
NO LITIASI	NO LITIASI	NO LITIASI	NO LITIASI	NO LITIASI	NO LITIASI	NO LITIASI
NO ALCOOL	NO ALCOOL	NO ALCOOL	NO ALCOOL	NO ALCOOL	NO ALCOOL	NO ALCOOL
N.E. (P.CISTI)	N.E. (INFETTA)	N.E. (INFETTA)	EDEMA	EDEMA	EDEMA	EDEMA
ECO, TC, ERCA	ECO, TC	ECO, TC, COLANGIO-RM CPRM-secret.	ECO	ECO, TC, CPRM-secret.	ECO, TC, CPRM-secret.	ECO, TC, CPRM-secret.
<u>GUARIGIONE</u>	<u>GUARIGIONE</u>	<u>DECESSO</u>	<u>GUARIGIONE</u>	<u>GUARIGIONE</u>	<u>GUARIGIONE</u>	<u>GUARIGIONE</u>



**Fig. 5 – Complicanze post-pancreatite da farmaci: 1) fistol cutanea; 2) pseudocisti pancr.;**

Ancora non è stata ben definita una eventuale correlazione tra pancreatite cronica ed uso o abuso di farmaci. I farmaci possono causare pancreatite sia per tossicità diretta che, più comunemente, mediante un meccanismo idiosincrasico. Sono stati ipotizzati anche dei meccanismi indiretti che consistono in ischemia, trombosi intravascolare oppure aumento della viscosità del succo pancreatico. Ad esempio, sono state proposte diverse teorie per spiegare la correlazione tra antibiotici per uso sistemico e pancreatite.

- Le tetracicline sembrano produrre un metabolita tossico che altera la sintesi e la secrezione delle proteine.
- L'eritromicina potrebbe invece aumentare la pressione dello sfintere di Oddi attraverso l'aumento della motilità gastrointestinale e delle contrazioni biliari.
- Si ipotizza un meccanismo immuno-mediato per la pancreatite indotta dalle sulfonamidi. All'osservazione dell'evento pancreatico le rispettive terapie mediche domiciliari venivano protratte già da un arco di tempo variabile, tra 1 e 4,5 anni precedenti.

*Nei pazienti da noi osservati non è stata riscontrata la presenza di ulteriori fattori di rischio noti, né tantomeno siamo riusciti ad evidenziare cause note di pancreatite.*

Infatti, l'esecuzione delle varie indagini radiografiche, ecografiche approfondite e dedicate, tomografiche, e l'esecuzione di ERCP di diagnostica, sono risultate negative per litiasi biliare e per alterazioni morfo-strutturali sia a carico dell'albero biliare, che pancreatico.

I pazienti non facevano abuso di alcool, e non riferivano recenti traumatismi addominali, e costituzionalmente erano normotipi con MBI nella norma.

Inoltre abbiamo anche voluto introdurre come ulteriore verifica, ai fini di una più accurata rilevazione di eventuali alterazioni del tratto epato-bilio-pancreatico, l'esecuzione di Colangiografia con stimolo alla Secretina (**CPRM + Secretina fino a 8-10 min**), che non ha mostrato alcun tipo di alterazione a carico di tutto l'albero biliare.

I canoni oramai standardizzati prevedevano:

- 1 Apparecchiatura RM da 1.0 Tesla, con bobina multicanale "Phased Array" ;
- 2 Paziente a digiuno da 6 ore ;
- 3 Somministrazione di Lumirem per os (200 ml);
- 4 Acquisizione pre e post-secretina ;
- 5 Somministrazione di secretina ev in bolo (1U/Kg);
- 6 Sequenze assiali e coronali T1 e T2 pesate e con soppressione del grasso;

La **CPRM con stimolo dopo infusione di Secretina**, è una tecnica diagnostica che a differenza della CPRM basale, *permette una più chiara e completa visualizzazione del dotto di Wirsung nonché dei sui rami duttali più periferici non diversamente visibili.*

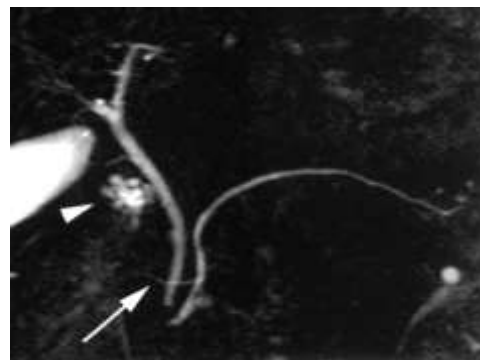
E' recentemente stata introdotta per la migliore qualità di imaging nello studio duttale del pancreas, che per certi versi risulta assimilabile a quanto si riesce a ricavare da una buona ERCP eseguita da mani esperte, ma a differenza di questa non

rappresenta una metodica invasiva, non utilizza radiazioni ionizzanti, *non altera la pressione intraduttale e non determina conseguentemente grandi variazioni del calibro dei dotti pancreatici. (con annullamento del rischio di infezioni per via ascendente).*

Inoltre mediante la CPRM con secretina è possibile eseguire una valutazione sia **qualitativa che quantitativa**, giudicando mediante degli appositi score, oltre che il grado di visualizzazione del dotto di Wirsung ed il suo calibro (testa, corpo e coda) anche il grado di riempimento del duodeno dal m. di c.

Nei pazienti da noi arruolati, abbiamo eseguito a tempo zero e dopo 48 ore, tutte le relative indagini di routine radiografiche, ecografiche e tomografiche multislices a strato sottile con mdc, che costantemente mostavano unanimamente un modesto aumento volumetrico in toto del pancreas attribuibile a grado moderato di edema (PA lieve/moderata) in assenza di interessamento flogistico peripancreatico e/o versamenti fluidi, con vie biliari di calibro regolare e senza evidenze di patologie litiasiche associate.

A questo punto abbiamo introdotto in terza/quarta giornata, come esame supplementare una **CPRM con secretina**, con acquisizioni di immagini ogni minuto fino a 8 minuti dopo lo stimolo e con elaborazione delle stesse con sottrazione del grasso T1 e T2 pesate.



*Fig. 3- CPRM post-Secretina con sottrazione di immagine.*

L'esito dell'esame ha dato il risultato da noi atteso, ovvero, nel paziente in questione non si sono registrate alterazioni morfo-strutturali a carico delle vie biliari e del dotto di Wirsung, con una regolare visualizzazione dello stesso nel suo tratto della testa, corpo e coda pancreatica con uno score **Qualitativo** (grado di visualizzazione del Wirsung e dei suoi rami **da 0-5**) di tipo 5, **Quantitativo** (grado di riempimento duodenale **da 0-3**) di tipo 3. Quindi con una regolare visualizzazione di deflusso del mdc nel duodeno sino all'angolo del Traiz.

### **CONCLUSIONI**

Il reperto anamnestico dell'assunzione domiciliare di specifici farmaci, peraltro già chiamati in causa in passato da diversi autori per essere stati considerati responsabili della genesi delle PA, rappresentava l'unico fattore cardine che avesse potuto spiegare l'esordio dell'accesso pancreatico.

Mentre con una più moderna definizione del

rapporto pancreatotossico, si è unanimemente d'accordo nell'utilizzare una classificazione farmacologia (**Classe I<sup>o</sup>- II<sup>o</sup> - III<sup>o</sup>**) che tenga conto in maniera puramente analitica del numero delle segnalazioni per singolo prodotto farmaceutico segnalato come associato a fenomeni di *rechallenge* positivo.

I farmaci di **Classe I** sono quelli associati a più di 20 case reports pubblicati, con almeno 1 caso di *rechallenge* positivo, mentre i farmaci di **Classe II** sono quelli indicati in un numero di case-reports compreso tra 10 e 20, con o senza *rechallenge* positivo (Tabella I). Tutti gli altri farmaci differentemente segnalati e riportati in letteratura appartengono alla **Classe III**.

L'identificazione del rapporto causale farmaco-pancreatite costituisce la base per un corretto studio ed approfondimento della problematica.

Diversi risultano essere i meccanismi patogenetici chiamati in causa, e comprendono delle modalità di danno di tipo diretto, e di tipo indiretto sul pancreas, e comunque riconducibili a quelli noti delle pancreatiti più comuni. Tra cui particolare importanza rivestono: 1) Azione citotossica diretta sul pancreas; 2) Iperlipidemia e trombosi; 3) Spasmo dello sfintere di Oddi; 4) Angioedema pancreatico con ostruzione del dotto di Wirsung; 5) Ischemia pancreatica; 6) Aumento della viscosità del succo pancreatico; 7) Ipercalcemia; 8) Immunodepressione con attivazione di infezioni latenti; 9) Ipoglicemia; 10) Danno da radicali liberi.

La pancreatite insorge in benessere, dopo un trattamento prolungato (dose – dipendente), e la sua prognosi sembra più in rapporto con lo stato clinico del paziente, che con il farmaco stesso.

***L'incidenza delle PA da farmaci ritenuta fino a tempi recenti inferiore al 2%, potrebbe essere stata in realtà sottovalutata, raggiungendo invece valori almeno quattro volte superiori.***

Prima di classificare una pancreatite come "idiopatica", occorre escludere la eventuale responsabilità nella sua genesi, di un trattamento farmacologico.

Da ciò ne deriva l'importanza di essere aggiornati sul numero delle segnalazioni effettuate in relazione ai specifici farmaci.

Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato che la conoscenza del problema favorisce la ricerca del rapporto causale farmaco – pancreatite.

***In accordo con quanto riportato dagli studi più recenti, nella nostra esperienza clinica abbiamo verificato che l'incidenza delle PA da farmaci stà progressivamente assumendo delle dimensioni maggiori rispetto al passato, con netta riduzione delle PA cosiddette idiopatiche a netto favore di quelle a genesi farmacologica.***

***A nostro avviso la nostra ricerca riflette una stima più reale del fenomeno, e ciò è possibile solo grazie ad una dedicata attenzione specifica, nel rispetto dei criteri di diagnosi.***

***Tutto ciò possibilmente coinvolgendo gli enti di farmacovigilanza, creando anche un riferimento epidemiologico on-line, allo***

**scopo di sottoporre i pazienti in trattamento con i farmaci più a rischio di PA, ad esami di screening settoriali così da sospendere immediatamente l'assunzione ai primi segni di sofferenza pancreatica.**

Quindi ove possibile adoperare una modalità di prevenzione della PA da farmaci.

### BIBLIOGRAFIA

1. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 709-16.
2. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 982-986.
3. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 708-713.
4. Sundstrom A, Blomgren K, Alfredsson L, Wiholm BE. Acid suppressing drugs and gastroesophageal reflux disease as risk factors for acute pancreatitis--results from a Swedish Case-Control Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 141-149.
5. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 414-22.
6. Gasse C, Jacobsen J, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M, Sørensen HT, Johnsen SP. Risk of hospitalization for acute pancreatitis associated with conventional and atypical antipsychotics: a population-based case-control study. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(1): 27-34.
7. Eltookhy A, Pearson NL. Drug-induced pancreatitis. *C P J/R P C.* 2006; 139 (n. 6): pg. 58-60.
8. Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf* 2006;29(12):1123-1132.
9. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2006;26(3):414-422.
10. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP, Andersen M, Sturkenboom MC, Langman, MJ, Stricker BH, Wiholm B; EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006;41(12):1484-1490.
11. Kanbay M, Selcuk H, Yilmaz U, Boyacioglu S. Recurrent acute pancreatitis probably secondary to lisinopril. *South Med J* 2006;99(12):1388-1389.
12. Griesbacher T. Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. *Pharmacology* 2000;60(3):113-120.
13. Tetsche MS, Jacobsen J, Norgaard M, Baron JA, Sorensen HT. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):275-278.
14. Banerjee AK, Patel KJ, Grainger SL. Drug-induced acute pancreatitis. A critical review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4(3):186-198.
15. Frick TW, Speiser DE, Bimmler D, Largiader F. Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Dig Dis* 1993;11(2):113-132.
16. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996;13(1):100-109.

17. Bourke JB, Mead GM, McIlmurray MB, Langman MJS. Drug-associated primary acute pancreatitis. *Lancet* 1978; 1(8066):706–708.
18. Guo JJ, Jang R, Louder A, Cluxton RJ. Acute pancreatitis associated with different combination therapies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005;25(8):1044–1054.
19. Bush ZM, Kosmiski LA. Acute pancreatitis in HIV-infected patients: are etiologies changing since the introduction of protease inhibitor therapy? *Pancreas* 2003;27(1):e1–e5.
20. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann K, Neumann FW, Sandrieser T, Wolff M, Konig S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007;42(1):39–48.
21. Depakote (divalproex) [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories, 2006.
22. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002;43(11):1421–1424.
23. Norgaard M, Jacobsen J, Ratanajamit C, Jepsen P, McLaughlin JK, Pedersen L, Sorensen HT. Valproic acid and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Ther* 2006;13(2):113–117.
24. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol* 2004;19(7):498–502.
25. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6):648–661.
26. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010. doi:10.1007/s10620-010-1277-3.
27. Tenner S, Steinberg WM. Acute pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* ed 9. Philadelphia: Saunders; 2010. pp. 959–983.
28. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2977–2981.
29. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, Endo Y, Ozawa Y. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1999;51:667–670.
30. Su DW, Zou DJ, et al. One case of methimazole induced acute pancreatitis. *Chin J Pract Med.* 2008;24:2915.
31. Yang M, Qu H, Deng HC. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid.* 2012;22:94–96.
32. Mennecier D. et al. Drug-induced pancreatitis. *Gastroent. Cl. Biol.* 2007, (31): 664-667.
33. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:709–716.
34. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:517–521.
35. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJS. Discrepancies between population based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:887–893
36. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:143–155.

37. Norgaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. *Metronidazole and risk of acute pancreatitis: a population based case control study.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:415–420.
38. Barreto SG, Tiong L, Williams R. *Drug induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single center experience from Australia.* *J Pancreas.* 2011;12:581–585.
39. Karch FE, Lasagna L. *Adverse drug reactions. A critical review.* *JAMA.* 1975;234:1236–1241.
40. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. *Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity.* *Gut.* 1995;37:565–567.
41. Eland IA, van Puijenbroek EP, Strukenboom MJMC, et al. *Drug associated acute pancreatitis: Twenty-one years of spontaneous reporting in the Netherlands.* *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2417–2422.
42. Spanier BWM, Tuijnman HARE, Van der Hulst RWM, et al. *Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis associated drugs.* *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2183–218.
43. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. *Autoimmune pancreatitis.* *N Engl J Med* 2006; 355:2670-6.
44. Lee H, Lee JK, Kang SS, Choi D, Jang KT, Kim JH, et al. : *Is there any clinical or radiologic feature as a preoperative marker for differentiating mass-forming pancreatitis from early-stage pancreatic adenocarcinoma?* *Hepatogastroenterology* 2007; 54:2134-40.
45. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. *Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis.* *Hepatogastroenterology* 2006; 53:953-6.
46. Nitsche C., Metin S., Scheiber J., Ritter Ca., Lerch MM; *Drug-induced Pancreatitis.* *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2012 april.; 14 (2):131-8.
47. Albin A., Pooja R., Rajshree P., et al.; *Acute Pncretitis induce by Methimazole Therapy.* *Cse Rep. Gstroenterol.* 2012 May-Aug. 6 (2): 223-231.
48. Eland I., van Puijenbroek E., et al. *Drug-associated acute Pncretitis: twenty-one years of spontaneous reporting in Netherlands.* *Am. J. of Gstroenterol.* 1999 Sep. 94 (9): 2417-22.