

UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PISA

**Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia
intensiva**

Prof. Francesco Giunta

Tesi di laurea specialistica:

**L'ANTITROMBINA III NEL PAZIENTE CON
PANCREATITE ACUTA SEVERA: SIGNIFICATO
PROGNOSTICO E POSSIBILE UTILIZZO TERAPEUTICO**

Candidata:

Dott.ssa Donati Virginia

1° Relatore:

Dott. Francesco Forfori

2° Relatore:

Prof. Francesco Giunta

INDICE

<i>Parole chiave</i>	PAG. 4
<i>Riassunto analitico</i>	PAG. 5
<i>Introduzione</i>	PAG. 7
La pancreatite acuta:	
1. Definizione	
2. Epidemiologia	
3. Eziologia	
4. Fisiopatologia	
5. Anatomia patologica	
6. Quadro clinico	
7. Diagnosi	
8. Definizione di severità	
9. Complicanze	
10. Terapia medica	
11. Terapia chirurgica	
Antitrombina III	
1. Caratteristiche	
2. Significato prognostico dell'AT III	
3. Antitrombina e glicocalice	
4. Possibile significato terapeutico	
<i>Obiettivo dello studio</i>	PAG. 45
<i>Criteri di inclusione e di esclusione</i>	PAG. 45
<i>Risultati</i>	PAG. 46

<i>Discussione</i>	PAG. 51
<i>Prospettive future</i>	PAG. 52
<i>Bibliografia</i>	PAG. 54

Parole chiave

Pancreatite acuta, antitrombina III, coagulopatia, infiammazione, insufficienza multiorgano

Riassunto analitico

Questa tesi presenta il razionale e i risultati preliminari di uno studio che ha l'obiettivo di rilevare il valore ematico di antitrombina III nei pazienti con pancreatite acuta severa nei primi tre giorni dall'ingresso in unità di terapia intensiva e valutare il suo utilizzo come indicatore prognostico negativo. Si prospetta inoltre un possibile utilizzo terapeutico di antitrombina III in questi pazienti.

Dallo studio della fisiopatologia della pancreatite acuta severa si nota un'intima compenetrazione fra disturbi dell'emostasi e attivazione della risposta infiammatoria sistemica, che contribuiscono in maniera determinante allo sviluppo di insufficienza multiorgano e ad un aumento della mortalità. Stabilire precocemente la severità della pancreatite acuta è fondamentale per una corretta gestione del paziente attraverso un trattamento tempestivo ed adeguato e un'ampia gamma di sistemi prognostici sono stati delineati ai fini di identificare i pazienti affetti da pancreatite acuta a rischio di sviluppare complicazioni e di andare incontro a morte. Tutti questi sistemi sono complessi e hanno mostrato dei limiti, fra cui un basso valore predittivo e non uniformità d'impiego.

L'Antitrombina III è un inibitore della serina proteasi, uno dei più importanti inibitori naturali della coagulazione del sangue e possiede attività antiinfiammatoria. In letteratura si è osservato che un valore di Antitrombina III inferiore al 70% può essere utilizzato come fattore prognostico nella pancreatite acuta, essendo associato ad aumentata incidenza di MOF e aumentata mortalità.

Nel nostro studio sono stati raccolti 10 casi e valutati i valori di Antitrombina III nei pazienti con pancreatite acuta nei primi tre giorni di ricovero e correlati

con l'andamento clinico del paziente, SAPS, SOFA ed altri parametri di laboratorio.

Dall'osservazione di ridotti livelli di AT III nei pazienti con pancreatite acuta severa e delle proprietà anticoagulanti e antiinfiammatorie della ATIII, si ipotizza un suo utilizzo terapeutico in questi pazienti.

La Pancreatite acuta

Definizione

La pancreatite acuta è un processo infiammatorio ad insorgenza improvvisa a carico del pancreas dovuto all'attivazione intraparenchimale degli stessi enzimi pancreatici, che può estendersi ai tessuti peripancreatici e arrivare a coinvolgere organi a distanza (1). Presenta uno spettro di gravità molto ampio, che va da forme lievi, che si risolvono spontaneamente in pochi giorni, a forme gravi, che comportano il coinvolgimento di altri organi e si associano ad elevata mortalità.

Epidemiologia

In Italia l'incidenza è stimata attorno ai 5-6 casi su 100.000 abitanti all'anno, con una prevalenza nel sesso maschile, fra i 40 e i 50 anni (2). La mortalità è del 10-15%. Circa metà dei decessi si ha nelle prime due settimane e sono in genere riconducibili a insufficienza d'organo.

Eziologia

La causa più frequente è la litiasi biliare (71%), seguita da alcolismo (16,5%), anomalie congenite, tumori, ERCP ecc.

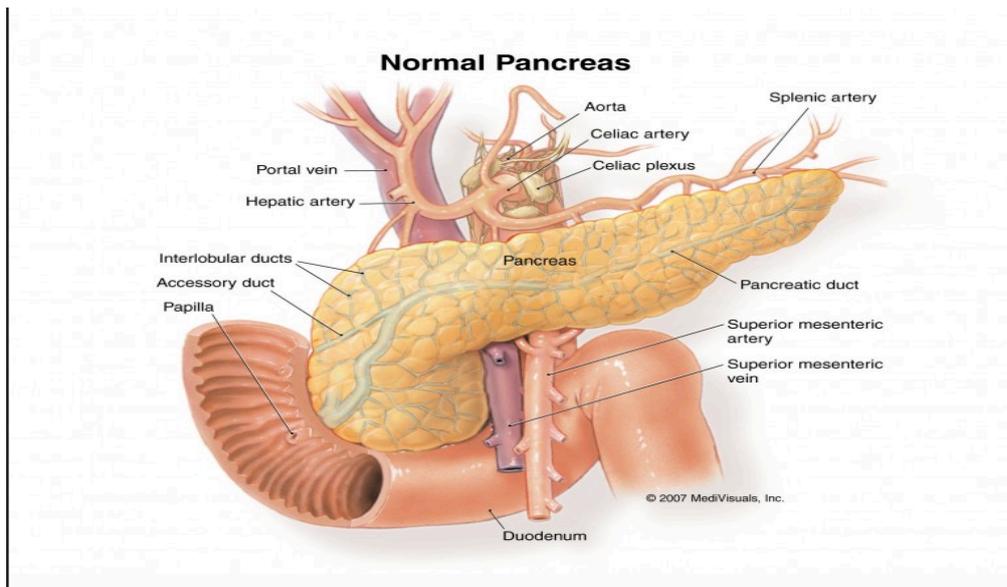


Fig 1

La letteratura ha proposto due meccanismi principali tramite cui un calcolo può causare la malattia (3):

-Teoria del canale comune: l'ostruzione della papilla di Vater ad opera di un calcolo può indurre il reflusso di bile dal coledoco nel dotto di Wirsung; gli acidi biliari, captati da un trasportatore localizzato sul versante apicale delle cellule acinari pancreatiche, determinano un aumento della concentrazione intracitoplasmatica di calcio, responsabile a sua volta della disfunzione mitocondriale e della necrosi cellulare (4).

-Teoria del dotto pancreatico ostruito: la sola ostruzione del dotto è di per sé sufficiente a causare la pancreatite modificando il metabolismo del calcio nelle cellule acinari (5).

L'abuso di alcol è in genere citato come la seconda più frequente causa di pancreatite acuta dopo la litiasi biliare, nonostante solo una piccola percentuale di etilisti sviluppi la malattia.

Una vasta gamma di farmaci è implicata nello sviluppo di pancreatite acuta, per lo più attribuibile a reazioni idiosincrasiche. Quelli per cui è stata riconosciuta un'associazione certa sono: gli antimetaboliti come l'azatioprina, la 6-mercaptopurina, gli alcaloidi della vinca, i diuretici dell'ansa e tiazidici, le sulfonamidi, gli aminosalicilati (sulfasalazina e mesalazina), le tetracicline,

l'acido valproico, l'alfa-metildopa, i farmaci usati nella terapia della infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita come la didanosina (6).

Alcuni disordini metabolici predispongono alla pancreatite acuta come l'ipercalcemia e l'ipertrigliceridemia. L'ipercalcemia ha un ruolo nell'attivazione (7) e nella successiva stabilizzazione (8) della tripsina. Per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia, solo valori di trigliceridi superiori a 1000 mg/dl, apprezzabili quasi esclusivamente nelle dislipidemie familiari o primarie, possono causare la pancreatite acuta. E' probabile che l'idrolisi dei trigliceridi da parte della lipasi pancreatica determini l'accumulo di acidi grassi liberi che risultano tossici per le cellule acinari.

La pancreatite acuta può avere anche un'eziologia infettiva; molteplici virus e batteri sono stati chiamati in causa in quanto responsabili di una infezione diretta delle cellule acinari, ma i meccanismi patogenetici rimangono ancora poco chiari.

Un gruppo di ricercatori (9) ha ipotizzato che alcol e virus agiscano sinergicamente nel causare il danno pancreatico e che, nel dettaglio, l'alcol renda l'organo più suscettibile all'azione di ceppi, virulenti e non, di Coxackie virus di tipo B, in analogia a quanto accade a livello epatico con i virus B e C dell'epatite.

I traumi possono causare pancreatite, inclusi quelli iatrogeni quali la colangiopancreatografia retrograda endoscopica, o ERCP (fino ad un 15% dei casi), la gastrectomia distale, la splenectomia, l'esplorazione del coledoco, la sfinterotomia endoscopica.

Possono essere chiamati in causa anche anomalie anatomiche come il pancreas divisum e le malformazioni cistiche delle vie biliari, le disfunzioni dello sfintere di Oddi, gli adenomi e i carcinomi ampollari e, più in generale, i tumori biliopancreatici.

Fisiopatologia

Il quadro clinico della pancreatite acuta come abbiamo detto è il risultato dell'attivazione intraparenchimale del corredo enzimatico pancreatico con il relativo danno al parenchima ghiandolare, ai tessuti circostanti e a livello sistemico.

I momenti fisiopatologici responsabili del danno pancreatico sono: l'attivazione intraparenchimale e l'autolisi.

Normalmente gli enzimi pancreatici vengono prodotti come proenzimi inattivi e compartimentalizzati in granuli di zimogeno. Inoltre sono presenti inibitori locali e circolanti come l'inibitore secretorio della tripsina, alfa1 antitripsina, alfa2 macroglobulina, che impediscono l'attivazione dei proenzimi. Infine la contrazione dello sfintere di Oddi impedisce la retrodiffusione degli enzimi attivati. In presenza di una noxa patogena l'attivazione enzimatica raggiunge rapidamente livelli non più controllabili. La mancata clearance o il reflusso di bile, tripsina e chimotripsina inducono il danno all'epitelio duttale, la cui alterata permeabilità è causa iniziale della reazione flogistica interstiziale.

La tripsina, a sua volta, è l'attivatore principale dei proenzimi pancreatici, infatti attiva:

- fosfolipasi A-2 che agiscono scindendo i fosfolipidi della membrana cellulare, distruggendola e sono in grado di inibire il surfattante polmonare
- elastasi che sono in grado di lisare l'elastina presente nelle pareti vascolari e nei tessuti connettivi
- callicreina che stimola il rilascio di prostaglandine vasoattive co-responsabili insieme all'ipovolemia dello stato di shock e della insufficienza multiorgano (MOF) nelle forme gravi

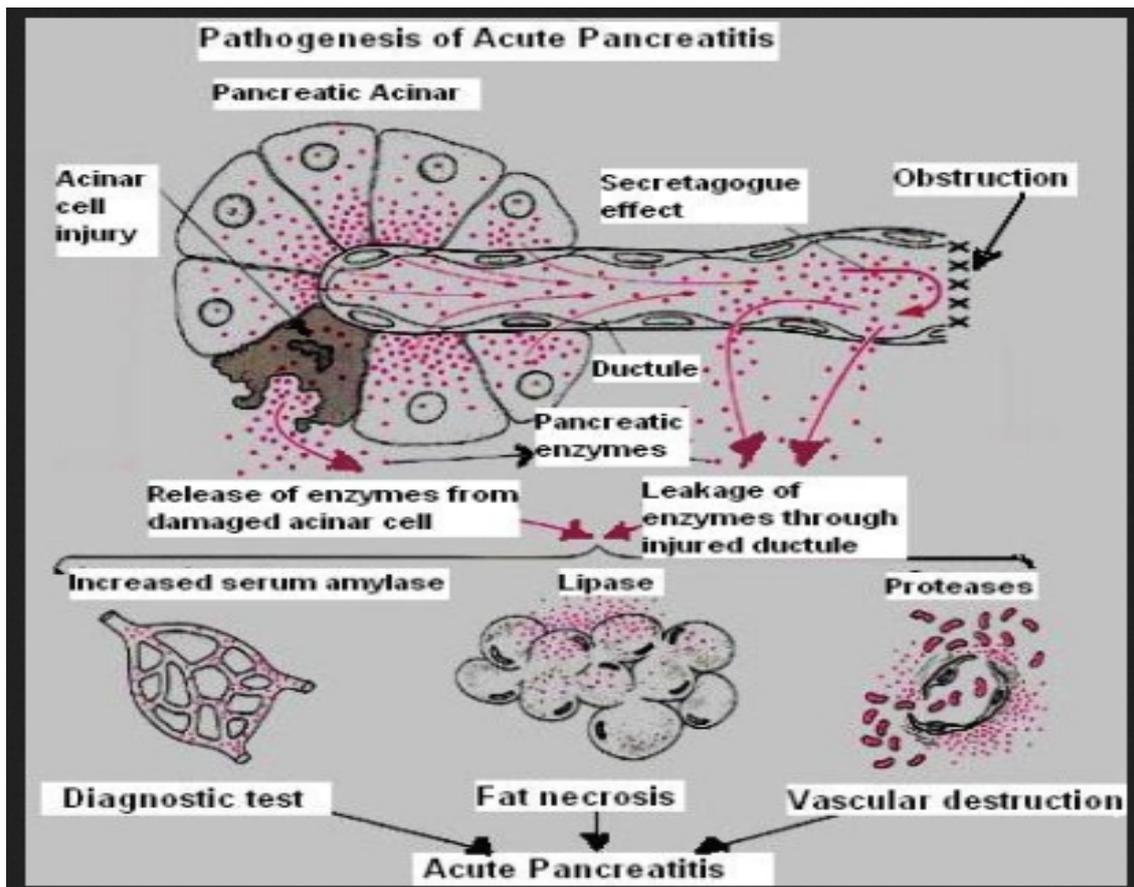


Fig.2

La tripsina è implicata in un'altra via che conduce alla genesi del danno cellulare ovvero l'attivazione del sistema a cascata del complemento e di alcuni fattori della coagulazione, tra cui il fattore XII, con la compartecipazione del sistema delle chinine e delle prostaglandine.

Una volta innescato questo processo può condurre alla distruzione cellulare massiva. L'attivazione del tripsinogeno è considerata l'evento cardine nella fisiopatologia della pancreatite acuta (10), dal momento che la tripsina a sua volta causa l'attivazione di altro tripsinogeno e degli altri pro-enzimi pancreatici e la pro-elastasi, con un meccanismo a cascata.

Fattori che possono attivare il tripsinogeno con un meccanismo di autoattivazione sono: enterochinasi, tossine batteriche, i fattori del complemento e, almeno in vitro, il tripsinogeno presente in eccesso.

Il calcio sembra infine svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia della pancreatite acuta, soprattutto nelle tappe iniziali: un aumento delle

concentrazioni intracitoplasmatiche di calcio e una compromissione delle vie del segnale calciodipendenti causerebbero la vacuolizzazione delle cellule acinari e contribuirebbero all'attivazione del tripsinogeno (11).

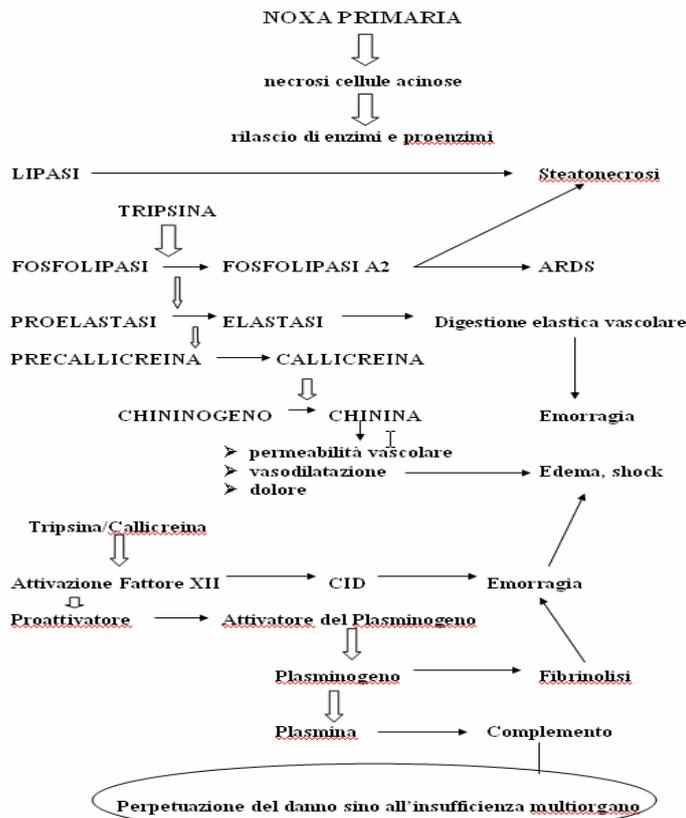


Fig.3

Le ragioni per le quali la pancreatite acuta è lieve nella maggioranza dei casi e severa nella minoranza non sono chiare. E' probabile che meccanismi protettivi intrapancreatici prevalgano sugli enzimi digestivi attivati per cui la pancreatite rimane edematosa. Se al contrario si determina una prevalenza della componente enzimatica, si osserva il procedere verso una forma severa. L'attivazione enzimatica e tossica locale, secondaria al processo autolitico, può diffondersi, amplificarsi e indurre effetti sistemici.

La fisiopatologia della pancreatite acuta si potrebbe quindi suddividere in tre fasi:

- Nella prima fase si ha una prematura attivazione della tripsina

all'interno delle cellule acinari

- Nella seconda fase si assiste ad un'inflammatione intrapancreatica
- Nella terza fase l'inflammatione si estende ad organi e tessuti extrapancreatici, determinando quadri patologici come l'ARDS

Nella seconda e nella terza fase si individuano a loro volta 4 step mediati da citochine e altri mediatori infiammatori:

- Attivazione delle cellule infiammatorie
- Localizzazione delle cellule infiammatorie attivate nel microcircolo
- Attivazione delle molecole di adesione che mediano il legame fra cellule infiammatorie ed endotelio
- Migrazione delle cellule infiammatorie nelle aree flogistiche (12)

Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomo-patologico si possono distinguere le seguenti forme:

- Edematosa
- Steatonecrotica
- Necrotica
- Necrotico-emorragica
- Necrosi infetta

Nella pancreatite acuta è presente una gamma estremamente ampia di reperti morfologici, dall'edema interstiziale nella forma lieve ad aree confluenti di necrosi e di emorragia nella forma severa (13).

Le alterazioni morfologiche di base sono:

- 1) la lesione microvascolare, responsabile dell'edema;
- 2) la steatonecrosi, conseguenza della distruzione enzimatica degli adipociti (gli enzimi lipolitici, una volta attivati, dissolvono le membrane cellulari e idrolizzano i trigliceridi immagazzinati; gli acidi grassi così liberati si combinano con il calcio a formare sali insolubili che precipitano in loco creando aree bianche come il gesso, apprezzabili all'esame macroscopico)
- 3) una risposta infiammatoria acuta;
- 4) la digestione del parenchima pancreatico ad opera delle proteasi;
- 5) la distruzione dei vasi sanguigni e la conseguente emorragia interstiziale.

Nella forma lieve le alterazioni istologiche si limitano all'edema interstiziale e alla presenza di limitate aree di steatonecrosi a carico del pancreas e del tessuto peripancreatico. L'edema interstiziale si risolve spontaneamente in pochi giorni, e i piccoli focolai di necrosi guariscono completamente con minimi esiti fibrotici.

Nella pancreatite acuta severa la necrosi coinvolge il pancreas in modo massivo, estendendosi agli acini, ai dotti e alle isole del Langerhans. Il danno può interessare anche le strutture vascolari ed essere tanto severo da causare un'emorragia del parenchima pancreatico. Macroscopicamente la ghiandola presenta aree emorragiche rosso-nerastre frammiste a zone giallastre e calcifiche di steatonecrosi. Focolai di steatonecrosi possono comparire in tutti i depositi di tessuto adiposo, come l'omento, il mesentere ed anche il tessuto sottocutaneo (14).

Quadro clinico

Il dolore addominale, localizzato in genere in epigastrio, è il sintomo principale della pancreatite acuta. La tipica irradiazione "a sbarra" ad entrambi gli ipocondri e posteriormente al dorso, è presente nel 40%-70% dei

pazienti. Il dolore aumenta progressivamente d'intensità raggiungendo il culmine 30-60 minuti dopo l'esordio e può persistere per ore o giorni. Il perdurare della sintomatologia dolorosa oltre questo limite temporale è associato allo sviluppo di complicazioni locali quali raccolte fluide ad insorgenza acuta, pseudocisti ed aree di necrosi.

Nella pancreatite acuta biliare il dolore è tipicamente improvviso, ad insorgenza acuta, trafittivo e ben localizzato in regione epigastrica, mentre nelle pancreatiti ereditarie, ad eziologia metabolica o correlate all'abuso di alcol, l'esordio può essere più graduale e il dolore meno localizzato.

Nausea e vomito frequentemente si associano al dolore.

L'obiettività addominale varia notevolmente da paziente a paziente; essa va da una modesta reazione di difesa, associata in genere a distensione e meteorismo dovuti all'ileo paralitico, a una peritonite generalizzata, tipica delle forme più gravi.

Ecchimosi grigio-bluastrre sui fianchi (segno di Grey-Turner) e in regione periombelicale (segno di Cullen) vengono di solito riscontrate nella forma severa e sono dovute all'infiltrazione emorragica del sottocute.

La patologia può evolvere verso una flogosi generalizzata (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), responsabile di insufficienza respiratoria e scompenso cardiocircolatorio. L'ipotensione e l'ipossia che ne conseguono possono portare ad alterazione del sensorio ed insufficienza renale.

Sete, oliguria, tachicardia e tachipnea, associate ad agitazione psicomotoria ed a stato confusionale caratterizzano un decorso clinico severo e rendono necessario il ricovero del paziente in una unità di terapia intensiva (15).

L'insufficienza d'organo si verifica con una maggior frequenza nei pazienti affetti da pancreatite severa rispetto a quelli colpiti dalla forma lieve, e quando è presente, comporta un aumento della mortalità proporzionale al numero di organi coinvolti (10% nel caso di un solo organo interessato; 30%-

50% nel caso di MOF, Multi Organ Failure).

Il primo segno di MOF nei pazienti con pancreatite acuta consiste in una riduzione della funzione respiratoria sostenuta dalla sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS), seguita poi dal coinvolgimento dell'apparato cardiocircolatorio, del rene e del fegato.

La febbre, in genere presente, può essere espressione della flogosi sistemica mediata dalle citochine, oppure di una colangite in caso di ostruzione della via biliare. Un rialzo febbrile riconducibile a necrosi infetta non compare prima di due o tre settimane.

Diagnosi

Esiste un consenso generale che per la diagnosi di pancreatite acuta siano richiesti due dei seguenti tre elementi:

- 1) dolore addominale caratteristico di pancreatite acuta
- 2) aumento dei valori sierici di lipasi e/o amilasi di 3 volte rispetto al valore normale
- 3) reperti caratteristici di pancreatite acuta alla TC (12)

L'iperamilasemia non è specifica della pancreatite acuta, ma viene riscontrata in un elevato numero di condizioni patologiche che tendono tutte a presentarsi con un quadro di addome acuto. Un livello di amilasi sieriche pari a tre volte il valore normale è accettato come accurato cut-off.

Il dosaggio della lipasi possiede una maggior sensibilità e specificità rispetto a quello dell'amilasi, e quindi un'accuratezza superiore.

La sensibilità più elevata della lipasi sembra derivare dalla sua maggiore emivita.

La lipasi rimane in circolo infatti per 8-14 giorni dopo un picco alla ventiquattresima ora, mentre le concentrazioni sieriche dell'amilasi decrescono già dopo 3-4 giorni (13).

Esistono comunque delle condizioni cliniche associate ad un aumento della lipasi sierica diverse dalla pancreatite acuta; tra queste ricordiamo l'appendicite acuta, le malattie delle vie biliari, la pancreatite cronica, il carcinoma e le pseudocisti pancreatiche, l'insufficienza renale cronica.

Diagnosi differenziali di pancreatite acuta includono ischemia e infarto intestinale, perforazione gastrica, ulcera duodenale, colica biliare, dissezione di aneurisma aortico, occlusione intestinale e infarto miocardico inferiore (16).

Altri enzimi pancreatici quali l'isoamilasi, la fosfolipasi A2, l'elastasi 1, il tripsinogeno cationico, ecc possono essere misurati nel siero e nelle urine e potrebbero diventare utili strumenti diagnostici, ma non rientrano, ad oggi, nella comune pratica clinica (17).

Parametri laboratoristici come l'iperbilirubinemia, suggeriscono un'eziologia biliare della malattia, spesso associata ad un incremento delle transaminasi.

I livelli di AST sono un parametro preso in considerazione da diversi sistemi prognostici, e risultano molto più elevati nella pancreatite severa rispetto alla lieve, essendo correlati ad una seria compromissione epatica.

La leucocitosi, infine, compare in corso di SIRS.

La diagnosi di pancreatite acuta, come abbiamo detto, è supportata dalla diagnostica per immagini, che consente di individuare anche segni prognostici e complicazioni, ma solo in pochi casi permette di risalire alla causa della malattia.

L'ecografia transaddominale difficilmente riesce a visualizzare il pancreas, soprattutto in caso di spiccato meteorismo (18), anche se, la metodica si è dimostrata in grado di visualizzare edema ghiandolare, anomalie dell'ecostruttura e raccolte fluide peripancreatiche, proponendosi dunque in

questo senso come alternativa alla Tomografia assiale Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (m.d.c.) nei pazienti con pancreatite acuta lieve.

L'utilità dell'ecografia transaddominale risiede principalmente nella semplicità della metodica, nella capacità di identificare la presenza di calcoli e fango biliare e di individuare una dilatazione del coledoco.

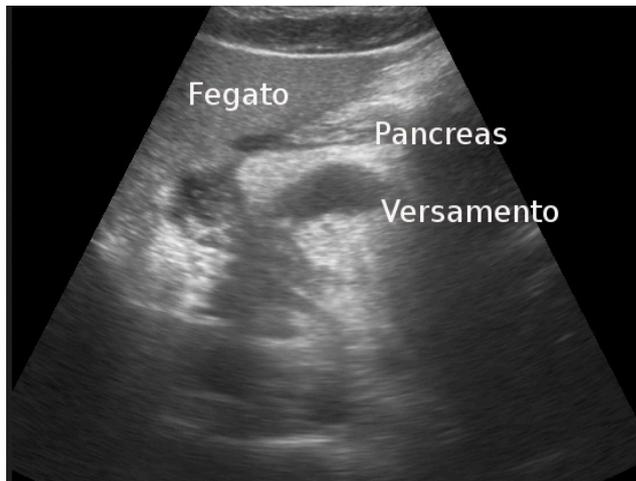


Fig.4

Il ruolo della TC nella pancreatite acuta è quello di confermare la diagnosi, escludere altre cause di dolore addominale, stabilire la severità della malattia (attraverso l'indice di severità TC) e individuare le complicazioni (19).

I reperti TC vanno da un ingrandimento focale o diffuso del pancreas a stravasi di raccolte fluide perighiandolari, fino alla necrosi pancreatica, identificata dal mancato enhancement del tessuto dopo la somministrazione di m.d.c. endovenoso. La necrosi può non evidenziarsi completamente prima di 72 ore dall'insorgenza della malattia e l'esecuzione troppo precoce di una TC con m.d.c. può sottostimare la severità della pancreatite (20).



Figura 15.2 Pancreatite di grado E.

Fig.5

E' raccomandato infine eseguire una TC in tutti i pazienti con insufficienza d'organo, dolore addominale persistente e segni di sepsi.

La RMN con gadolinio è accurata tanto quanto la TC nell'imaging del pancreas e nello stabilire il grado di severità della pancreatite acuta, inclusa la documentazione del grado di necrosi ghiandolare (21).

Definizione della severità

Stabilire precocemente la severità della pancreatite acuta è fondamentale per una corretta gestione del paziente attraverso un trattamento tempestivo ed adeguato. Un'ampia gamma di sistemi prognostici sono stati delineati ai fini di identificare i pazienti affetti da pancreatite acuta a rischio di sviluppare complicazioni e di andare incontro a morte (22).

I criteri di Ranson prendono in considerazione undici parametri:

- Età > 55 aa
- conta leucocitaria > 16.000/mm³
- glicemia > 200 mg/dl
- AST > 250 U/l
- LDH > 350 U/l

- Ematocrito: riduzione $> 10\%$
- sequestro di fluidi $> 6\text{ l}$
- calcemia $< 8\text{ mg/dl}$
- la $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$
- l'azotemia $> 5\text{ mg/dl}$
- deficit di basi $> 4\text{ mEq/l}$

I primi cinque vengono valutati all'ingresso e gli altri sei nelle 48 ore successive.

Esiste una relazione lineare tra mortalità e numero di alterazioni riscontrate in tali parametri; il rilievo di tre o più alterazioni tra quelle elencate è indice di un attacco severo di pancreatite (23).

Un sistema prognostico sviluppato in seguito è quello di Glasgow che riduce il numero di fattori ai seguenti:

- età $> 55\text{ aa}$
- $\text{LDH} > 600\text{ U/l}$
- Leucociti $> 15.000/\text{mm}^3$
- Albuminemia $< 3,2\text{ g/dl}$
- Glicemia $> 180\text{ mg/dl}$
- Azotemia $> 5\text{ mg/dl}$
- Calcemia $< 8\text{ mg/dl}$
- $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$

Anche in questo caso, il rilievo di tre o più alterazioni tra quelle indicate è espressione di severità della malattia.

Un limite di entrambi i sistemi prognostici, tuttavia, è che la raccolta dei dati viene completata 48 ore dopo l'ingresso del paziente.

Lo score APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II) fornisce informazioni prognostiche paragonabili a quelle dei criteri di Ranson

e di Glasgow, avendo però il vantaggio di poter essere calcolato in un qualsiasi momento del ricovero del paziente, ed aggiornato al modificarsi delle sue condizioni cliniche, consentendo così il monitoraggio dell'andamento della malattia e della risposta alla terapia (20).

L'APACHE-II prevede la valutazione dei seguenti parametri:

- temperatura corporea
- pressione arteriosa
- frequenza cardiaca
- pH arterioso
- Na⁺
- K⁺
- creatinina
- ematocrito
- conta leucocitaria
- età
- punteggio ottenuto nella scala del coma di Glasgow
- PaO₂

Un punteggio ≥ 8 è indice di una pancreatite acuta severa.

Sono state sviluppate due varianti semplificate dell'APACHE-II (Simplified Acute Physiology Score-SAPS e SAPS II), validate per predire la severità della pancreatite nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Sulla base dell'osservazione che l'obesità è un fattore di rischio per la pancreatite acuta severa è stata proposta una variante dell'APACHE-II comprendente tra i parametri valutati l'indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index). (24; 25; 26)

La nuova scala "APACHE-0" prevede l'aggiunta di un punto per un BMI tra 25 e 30 Kg/m² (sovrappeso) e due punti per un BMI ≥ 30 (obesità), aumentando così l'accuratezza dello score prognostico.

I sistemi prognostici citati si caratterizzano tutti per un alto numero di falsi positivi e per un basso valore predittivo positivo.

Balthazar et Al. svilupparono un sistema di punteggio, l'indice di severità TC, basato sui reperti delle scansioni TC eseguite con m.d.c., quali l'estensione dell'edema pancreatico, la presenza di raccolte fluide peripancreatiche e di necrosi. Ciò suggerisce come una necrosi estesa sia associata con maggior probabilità di un'insufficienza d'organo e ad una prognosi sfavorevole (19).

La classificazione di Atlanta si basa sulla presenza/assenza di insufficienza d'organo (prevalentemente insufficienza renale, shock, insufficienza polmonare) e/o di complicanze locali, in particolare di necrosi pancreatiche, che è il principale fattore determinante la mortalità. Fattori predittivi precoci di severità della malattia, entro 48 h, includono i segni di Ranson ≥ 3 e l'APACHE II score ≥ 8 (27).

Questa classificazione distingue due forme:

- Acuta lieve: generalmente, ma non necessariamente edematosa, con decorso clinico favorevole
- Acuta severa: generalmente, ma non necessariamente necrotica, si associa ad insufficienza d'organo e a complicanze locali come ascesso e pseudocisti.

La necrosi pancreatiche è definita alla TC, come aree ben definite, focali o diffuse di parenchima non captante il mezzo di contrasto, più grandi di 3 cm o che coinvolge più del 30% del pancreas.

L'insufficienza d'organo viene definita secondo il simposio di Atlanta, dalla presenza delle seguenti caratteristiche: pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; PaO₂ ≤ 60 mmHg; Creatinina $> 2,0$ mg/dl dopo reidratazione; sanguinamenti gastrointestinale > 500 cc/24 h.

La revisione della classificazione di Atlanta del 2012 ha apportato delle importanti modifiche, dividendo le pancreatiti acute in edematose o lievi e

necrotiche o severe. Inoltre distingue una fase precoce corrispondente alla prima settimana e una fase tardiva dopo la prima settimana, enfatizzando il ruolo della risposta infiammatoria sistemica e dell'insufficienza multiorgano. Nella fase precoce la severità di malattia si fa riferimento unicamente alle caratteristiche cliniche per pianificare il trattamento, mentre in quella tardiva si fa ricorso a criteri morfologici definiti sulla base della TC. Pazienti con insufficienza d'organo che si risolve in 48 ore hanno una PA lieve con mortalità dello 0%; si parla invece di pancreatite severa quando si ha insufficienza d'organo persistente, > di 48 ore (28).

Numerosi parametri laboratoristici sierici ed urinari sono stati identificati e studiati ai fini di un loro potenziale utilizzo come markers prognostici; tra questi IL-6, IL-8, IL-1, IL-10, la Proteina C Reattiva, TNF ed il suo recettore solubile, PAF, il peptide di attivazione del tripinogeno, l'elastasi leucocitaria, la procalcitonina, ecc, ma i dati che a disposizione sono limitati.

La Proteina C Reattiva (PCR) è una proteina di fase acuta che viene sintetizzata dagli epatociti su stimolo della IL-1 e della IL-6, raggiungendo il picco sierico 72 ore dopo l'insorgenza del dolore. Ad oggi, la PCR è un marker biochimico che da solo è in grado di predire la severità della pancreatite acuta, con una accuratezza che è massima a 48 ore dall'insorgenza dei sintomi. Una concentrazione sierica di 150 mg/dl viene considerata il valore soglia per discriminare tra le forme lievi e severe di pancreatite. (29)

Complicanze

Le complicanze della pancreatite acuta possono essere locali o sistemiche.

Le complicanze locali includono la necrosi pancreatica (sterile o infetta), le raccolte fluide, le pseudocisti e l'ascesso.

Le complicanze sistemiche comprendono lo sviluppo di insufficienza d'organo (in particolare di insufficienza respiratoria associata ad ARDS ed

insufficienza renale), la comparsa di instabilità circolatoria fino allo shock e le emorragie gastrointestinali. Una ridotta tolleranza al glucosio è stata riscontrata nel 25%-35% dei pazienti con pancreatite acuta severa, mentre l'ipocalcemia è relativamente comune ed è per lo più attribuibile all'ipoalbuminemia.

Si definisce necrosi pancreatica la presenza di zone focali o diffuse del parenchima pancreatico che non vanno incontro ad enhancement durante l'esecuzione di una TC con mezzo di contrasto (30).

Nell'arco di alcune settimane o mesi il materiale necrotico tende ad andare incontro a un processo di colliquazione, circondandosi di una parete di tessuto granulomatoso simile a quella delle pseudocisti (necrosi pancreatica organizzata).

La presenza di necrosi pancreatica, sia essa organizzata o no, non pone indicazione ad alcun tipo d'intervento specifico. La diagnosi viene posta tramite la TC con mdc..

La presenza di batteri e/o miceti nel tessuto necrotico caratterizza il quadro della necrosi infetta.

Il sospetto clinico nasce dall'aggravamento del dolore addominale, dalla comparsa di febbre e di leucocitosi, tipicamente 1-2 settimane dall'insorgenza della malattia.

Tutti i pazienti in cui sia stata diagnosticata una necrosi infetta devono essere sottoposti al drenaggio della raccolta, che può essere radio-guidato, endoscopico o chirurgico.

Le raccolte fluide intra e peripancreatiche sono frequenti nei pazienti con pancreatite moderata e severa, e raramente richiedono un trattamento specifico. Circa la metà delle raccolte fluide si risolve spontaneamente nell'arco di sei settimane, mentre il 15% si trasforma in una pseudocisti.

La pseudocisti è definita come una raccolta di secreto pancreatico delimitata da una parete di tessuto fibroso e granulomatoso non rivestita internamente da

epitelio, che si può formare a seguito di una pancreatite acuta, di una pancreatite cronica o di un trauma pancreatico. Essa può essere del tutto asintomatica, così come causare dolore addominale ed ostruzione del duodeno, dello stomaco o del coledoco; può andare incontro a sua volta a complicazioni quali l'infezione, la rottura, il sanguinamento (31).

La rottura di una pseudocisti in cavità peritoneale è responsabile della comparsa di peritonite ed ascite. La maggior parte dei pazienti viene trattata in modo conservativo tramite il posizionamento di drenaggi, la nutrizione parenterale, la somministrazione di diuretici ed octreotide. La pseudocisti può rompersi anche nel cavo pleurico, generando una fistola pleuropancreatica e la formazione di un versamento toracico, per la cui diagnosi è necessaria una toracentesi.

Il sanguinamento può rimanere confinato all'interno della lesione o presentarsi sotto forma di un'emorragia digestiva qualora la pseudocisti comunichi con il tratto gastrointestinale o con il dotto pancreatico.

Le pseudocisti di piccole dimensioni e asintomatiche non richiedono alcun trattamento; mentre è indicata la terapia per quelle che persistono per più di sei settimane, che aumentano continuamente di dimensioni e che sono sintomatiche (32).

L'ascesso, infine, è la conseguenza dell'infezione di una pseudocisti o di una piccola area necrotica colliquata.

A livello sistemico si possono avere le seguenti complicanze:

- Cardiovascolari: ipovolemia e insufficienza miocardica, che si esprimono clinicamente con ipotensione fino ad arrivare a casi di shock
- Polmonari: versamento pleurico, atelectasia, polmone da shock, che possono condurre ad insufficienza respiratoria fino a quadri di ARDS
- Renali: che si esprimono con oliguria e insufficienza renale
- Metaboliche: ipocalcemia, iperglicemia, encefalopatia, acidosi,

ipertrigliceridemia

- Coagulopatiche: si va da modeste alterazioni dell'emostasi fino ad un quadro di CID
- Gastrointestinali: ematemesi e melena
- Cutanee: riconducibili alla necrosi lipidica

Le complicanze sistemiche non sono altro che l'espressione di un unico processo, la risposta infiammatoria sistemica (33).

La SIRS è uno stato infiammatorio sistemico, in assenza di chiare cause di infezioni ed è definito dalla presenza di almeno due dei seguenti criteri:

- Temperatura corporea superiore ai 38 o inferiore ai 36° centigradi
- Frequenza cardiaca superiore a 90 bpm
- Frequenza respiratoria superiore a 20 atti/min o PaCO₂ inferiore a 32 mmHg
- Anomala conta dei globuli bianchi (>12,000/μL or < 4,000/μL o >10% di forme immature)

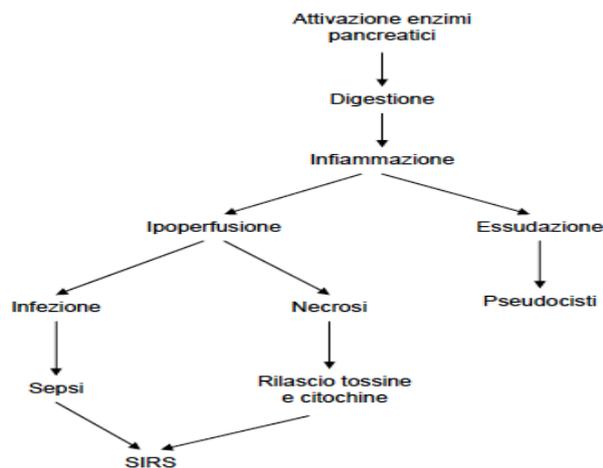


Fig.6

Rivolgiamo il nostro sguardo in particolare verso le anomalie della coagulazione. Nella pancreatite acuta le anomalie coagulative, vanno da una trombosi locale a coagulazione intravascolare disseminata (CID), con coinvolgimento di entrambe le vie, intrinseca ed estrinseca della

coagulazione. I cambiamenti strutturali del parenchima pancreatico includono infiltrazione di leucociti polimorfonucleati, accumulo intra ed extravascolare di piastrine e microtrombosi del letto vascolare.

Nella pancreatite acuta, che comprende un ampio spettro di sintomi che vanno da un processo infiammatorio locale a forme più severe associate a risposta infiammatoria sistemica, i mediatori infiammatori possono influenzare l'emostasi. Quindi possiamo affermare che i sistemi dell'infiammazione e dell'emostasi risultano strettamente interconnessi. Il rilascio di citochine pro-infiammatorie determina l'attivazione di monociti e neutrofilo, nonché l'espressione di molecole di adesione (P ed E-selectine) sulla superficie delle cellule endoteliali. Ciò risulta in un processo di reclutamento dei leucociti ed espressione del fattore tissutale da parte di monociti, cellule endoteliali e cellule pancreatiche danneggiate, che innesca la cascata coagulativa. Il complesso TF/VIIa, attiva il fattore X fino alla conversione di protrombina a trombina. Quest'ultima non solo forma coaguli di fibrina, ma è anche un potente attivatore del recettore-1 attivato dalle proteasi (PAR-1). Il PAR-1 scatena la risposta pro-infiammatoria con secrezione di citochine e fattori di crescita, e up-regolazione delle molecole di adesione (34).

Diversi parametri di laboratorio sono alterati nelle forme severe di pancreatite acuta e associati a prognosi peggiore, fra questi:

- PT allungato
- Aumento del D-dimero
- Ridotti livelli di antitrombina III
- Ridotti valori di proteina C
- Piastrine ridotte
- Elevati livelli di PAI-1

Aumentate concentrazioni di D-dimero e PAI-1 sono indicative di uno stato ipercoagulativo e di coagulopatia microvascolare, che possono condurre alla formazione di microtrombi e facilitare la progressione del danno d'organo.

La natura potenzialmente esplosiva della cascata coagulativa è regolata da tre sistemi anticoagulanti naturali: l'AT III, la proteina C e l'inibitore del fattore tissutale (TFPI).

L'idea che l'antitrombina III possa giocare un ruolo nel predire la severità della pancreatite acuta e quindi assumere un significato prognostico, deriva proprio dall'osservazione di alterazioni nei valori dei diversi parametri del profilo coagulativo (35).

Terapia Medica

La terapia è sostanzialmente una terapia di supporto che prevede la somministrazione di fluidi, la prevenzione dell'ipossiemia, l'analgia e la correzione degli squilibri elettrolitici e metabolici. L'ipovolemia, conseguenza del vomito, della sudorazione profusa e del sequestro di fluidi nel "terzo spazio", è segnalata dalla comparsa di emocostrazione, tachicardia, oliguria, iperazotemia ed ipotensione. Il riempimento volemico è in grado di prevenire, o quanto meno di minimizzare, la compromissione della microcircolazione pancreatica e quindi di ridurre l'incidenza della necrosi pancreatica. Il monitoraggio dell'efficacia della fluidoterapia è costituito dalla valutazione dei segni vitali, della diuresi e dall'ematocrito. E' necessario prevenire l'ipossiemia attraverso la somministrazione di ossigeno nelle prime 24-48 ore, accompagnata da uno stretto monitoraggio della SpO₂ (36). L'ipocalcemia solitamente non richiede alcun trattamento sino a quando non compaiono segni d'ipereccitabilità neuromuscolare come il segno di Chvostek e di Trousseau. Per il trattamento dell'iperglicemia è necessaria la somministrazione di insulina nella maggior parte dei pazienti con pancreatite severa e in molti con pancreatite moderata.

L'ipertrigliceridemia, oltre ad essere, quando particolarmente severa, una causa di pancreatite acuta, ne è anche una conseguenza. In genere non richiede alcuna terapia, ma una piccola percentuale di pazienti deve essere

sottoposta a plasmateresi.

Per il controllo della sintomatologia dolorosa si somministrano in genere analgesici quali FANS e morfina o meperidina per via parenterale.

Nella pancreatite acuta lieve il supporto nutrizionale non è necessario dal momento che il paziente riprende ad alimentarsi spontaneamente nei primi giorni del ricovero in ospedale. Nella pancreatite acuta severa è invece raccomandata una nutrizione enterale o parenterale totale (37). Un recente studio ha dimostrato come la nutrizione enterale sia superiore a quella parenterale totale, riducendo il numero di complicazioni sia locali che sistemiche e la mortalità dei pazienti. . Una nutrizione enterale infatti risulta molto ben tollerata in questi pazienti e presenta diversi vantaggi: diminuisce la permeabilità intestinale, previene la translocazione batterica intestinale, è meno costosa della NPT, e vi è una minore incidenza di sepsi correlata al catetere venoso necessario per la NPT. Quindi in assenza di un severo quadro di ileo adinamico e in assenza di fistole intestinali, ai pazienti con pancreatite severa è possibile somministrare la NE tramite il sondino naso gastrico (38).

Vengono solitamente impiegate formulazioni polimeriche, infuse distalmente al Legamento di Treitz. Queste soluzioni provocano solamente una minima secrezione esocrina e si possono usare con sicurezza. In genere i pazienti con pancreatite acuta richiedono 2000-2500 Kcal/die (50-60% di glucosio; 15-20% proteine 20-30% lipidi). Inoltre è meglio non somministrare lipidi se vi è ipertrigliceridemia > 400.

Esiste un generale accordo in merito al fatto che la somministrazione di antibiotici a scopo profilattico non sia giustificata nei pazienti con pancreatite acuta lieve, mentre il ruolo della terapia antibiotica nei pazienti con pancreatite acuta severa nel prevenire lo sviluppo di una necrosi infetta è tuttora molto controverso. La profilassi antibiotica sembra diventare importante quando è documentata una componente necrotica sterile, nell'ambito di una pancreatite di almeno il 30% (39). E' stato dimostrato che

l'incidenza d'infezione delle raccolte necrotiche aumenta con il passare dei giorni dall'esordio della pancreatite acuta, raggiungendo un picco tra il 15° ed il 21° giorno (38). Per tale ragione la terapia antibiotica intrapresa deve essere continuata per almeno 2-4 settimane. Sono soprattutto i batteri gram-negativi di origine intestinale i principali responsabili dell'infezione della necrosi a seguito di fenomeni di translocazione batterica intestinale. I carbapenemici sono oggi considerati di prima scelta in questo tipo di trattamento, che, di norma, andrebbe protratto per almeno 10-14 gg. Va segnalato infine come alcuni autori tendono ad impiegare anche fluconazolo alla dose di 200 mg/die per os per prevenire una eventuale sovrainfezione fungina, che potrebbe essere favorita dall'impiego di antibiotici ad ampio spettro.

Il trattamento specifico della pancreatite attuabile tramite un tentativo di "blocco funzionale" della ghiandola è stato tentato con l'utilizzo di antisecretori, antiproteasici o anticitochine. Queste sostanze dovrebbero inibire la secrezione pancreatica esocrina sia in maniera diretta (es somatostatina) che in maniera indiretta tramite neutralizzazione degli enzimi attivati ed evitandone la loro diffusione nell'organismo (es Gabesato mesilato, antiproteasico a basso peso molecolare) o attraverso l'inibizione delle citochine ad azione infiammatoria.

Solo il Gabesato mesilato, antiproteasico a basso peso molecolare se somministrato precocemente entro 72 ore è risultato efficace nel ridurre le complicanze sistemiche precoci e il ricorso alla chirurgia, ma non nel ridurre la mortalità (40; 41).

La maniera più pratica e meno costosa consiste nella "messa a riposo" funzionale del pancreas attraverso l'allontanamento e la riduzione della secrezione acida gastrica tramite digiuno, posizionamento di sondino nasogastrico, utilizzo di inibitori di pompa protonica e antistaminici. In prima battuta nelle forme lievi-moderate si opta per l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica la cui utilità consiste anche nel prevenire l'ulcera da stress e

la gastrite erosiva (possibili complicanze delle forme severe della pancreatite acuta). Il target per l'utilizzo di tali farmaci è quello di ottenere un pH gastrico < 4.

Se non sufficienti si procede al posizionamento di sondino nasogastrico (42).

Se possibile occorre rimuovere la causa della pancreatite acuta, ad esempio con ERCP nel caso di ostruzione biliare.

Terapia chirurgica

L'intervento chirurgico precoce non solo non modifica, ma peggiora la prognosi della malattia. La chirurgia trova indicazioni solo in alcuni casi:

- Necrosi infetta
- Ascesso pancreatico
- Pseudocisti
- Bonifica biliare

L'ostruzione biliare acuta può essere trattata con ERCP con sfinterotomia entro 36-48 ore o con laparotomia se fallisce l'ERCP.

Nella necrosi infetta il trattamento di scelta è quello chirurgico. Questo deve essere preceduto da aspirazione percutanea TC-guidata che permette di distinguere fra necrosi infetta e sterile. La chirurgia dovrebbe essere preceduta da terapia antibiotica di tre settimane. Le tecniche chirurgiche utilizzate comprendono: necrosectomia con irrigazione chiusa continua, necrosectomia e open-packing, necrosectomia con drenaggi chiusi senza irrigazione.

Pertanto nella pancreatite acuta necrotico-emorragica la chirurgia precoce (entro 14 giorni dall'esordio) non è raccomandata (grado di raccomandazione B). La chirurgia va posposta almeno alla 3^a-4^a settimana al fine di ottenere una migliore demarcazione della necrosi. Il fine della chirurgia è quello di rimuovere il tessuto necrotico sia pancreatico che infetto, minimizzando l'emorragia intraoperatoria. La chirurgia deve cercare di preservare l'organo mediante il debridement e la necrosectomia, utilizzando nel postoperatorio il

drenaggio dell'essudato e della necrosi retroperitoneale (40).

L'antitrombina III

Caratteristiche

L'antitrombina è una glicoproteina di 58 kD, costituita da 432 aminoacidi ed appartenente alla superfamiglia della serpina, inibitore della serina proteasi (43).

È uno dei più importanti inibitori naturali della coagulazione del sangue. I fattori più fortemente inibiti sono la trombina ed i fattori IXa e Xa, ma anche i fattori di attivazione da contatto, il sistema intrinseco ed il complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L'attività dell'antitrombina è molto aumentata dall'eparina, e gli effetti anticoagulanti dell'eparina, a sua volta, dipendono dalla presenza di antitrombina.

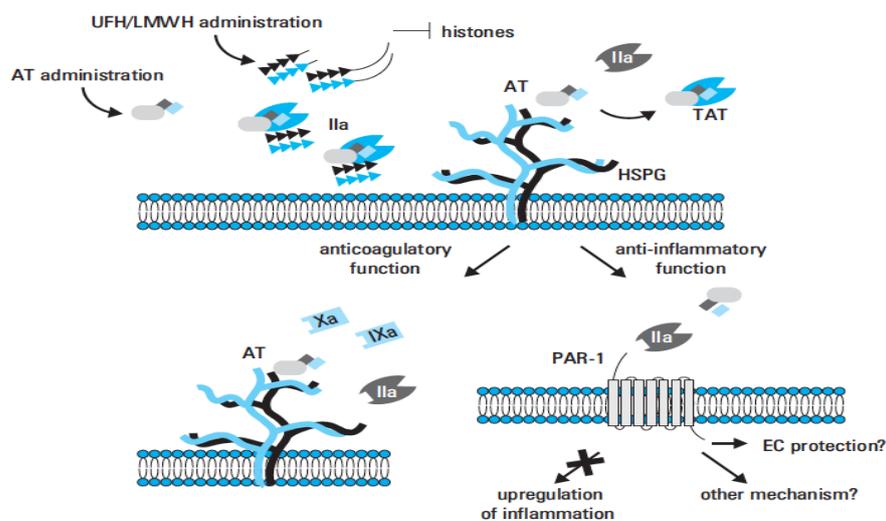


Fig. 7

L'antitrombina contiene due domini funzionalmente importanti. Il primo contiene il centro reattivo e fornisce un sito di clivaggio per le proteasi come la trombina, un prerequisito fondamentale per formare un complesso stabile proteasi-inibitore. Il secondo è un legame glicosaminoglicanico responsabile per l'interazione con l'eparina e le sostanze correlate, che accelera l'inibizione della trombina.

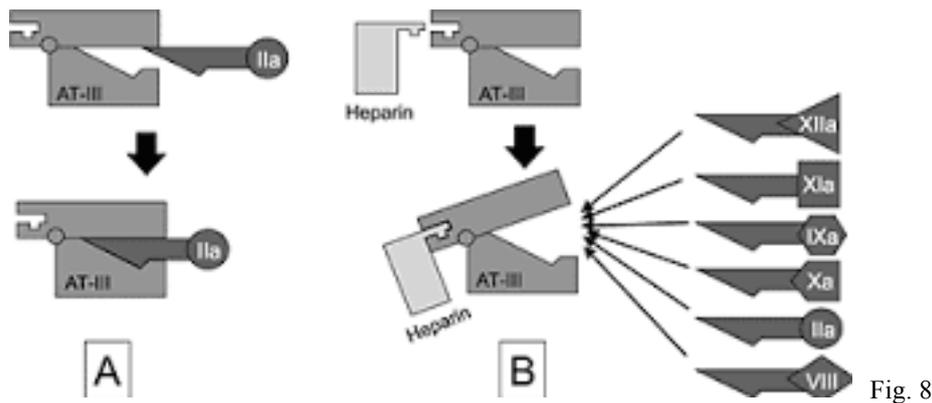


Fig. 8

Il valore normale dell'antitrombina negli adulti è 80 –120% e ha un emivita di 48-72 ore.

L'antitrombina è dotata anche di azione antiinfiammatoria, che in parte dipende dal suo effetto inibitorio sulla trombina e altri fattori della coagulazione, in parte è indipendente dalla sua attività anticoagulante e mediata dal suo legame ai GAG espressi sulle membrane cellulari.

La trombina infatti ha effetti pleiotropi, fra cui: aumentata espressione di P-selectina, del fattore attivante le piastrine, stimolo dell'adesione di neutrofili/monociti, aumenta l'espressione di IL-8 e inibisce la fibrinolisi.

L'azione antiinfiammatoria indipendente, si esercita tramite l'induzione del rilascio di prostaciline dalle cellule endoteliali, inibizione delle interazioni fra leucociti ed endotelio, inibizione dei segnali intracellulari procoagulanti e alterata espressione del recettore cellulare che modula le proteinasi lisosomiali, il rilascio di interleuchine e l'adesione di molecole solubili intracellulari.

Quindi si può dire che l'AT III gioca un doppio ruolo, di controllo della coagulazione e dell'infiammazione (43).

Significato prognostico dell'AT III nella pancreatite acuta

Come abbiamo detto l'idea che l'antitrombina III possa giocare un ruolo nel predire la severità della pancreatite acuta e quindi assumere un significato prognostico, deriva dall'osservazione di alterazioni di diversi parametri del profilo coagulativo. Sono stati riscontrati PT aumentato, così come fibrinogeno e D-dimero. Proteina C e AT III invece risultano ridotti nei pazienti con pancreatite acuta.

Già nel 1992 si era osservato che il livello di AT III è un buon fattore prognostico per distinguere fra forme severe e non severe durante la prima settimana di malattia, pertanto si può considerare espressione di severità della malattia e dell'estensione del coinvolgimento sistemico (44).

In uno studio del 2012 sul significato prognostico degli anticoagulanti naturali nella pancreatite acuta severa, sono stati osservati valori più bassi di AT III, nei pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti. Nello stesso studio si è osservato che valori di AT III inferiori al 70% all'ammissione sono associati ad una aumentata mortalità e ad insufficienza d'organo (45), confermando sostanzialmente quanto visto in un precedente studio del 2006, (46) in cui si affermava che valori di AT III inferiori al 69% all'ammissione si possono considerare il miglior marker per l'outcome di pazienti con pancreatite acuta.

Come abbiamo detto, la pancreatite severa può esitare in coagulopatia da consumo e fibrinolisi, associata a deficit di antiproteasi locale.

Pur non avendo compreso ancora pienamente questi meccanismi, tutte le alterazioni citate correlano con la severità della malattia. Nella PA sintesi di fibrinogeno e fibrinolisi sono strettamente correlate e dipendono dall'intensità della risposta infiammatoria. I meccanismi anticoagulanti naturali possono essere sia up che down regolati. Citochine pro-infiammatorie inducono un'aumentata sintesi di AT III, tuttavia dall'altro lato si ha un suo aumentato consumo. Tutto ciò si rifletterà nei livelli plasmatici di AT III.

Dal momento che il livello plasmatico di AT III diminuisce all'aumentare

della gravità della sepsi, esso può essere usato come predittore dell'outcome del paziente.

Antitrombina e glicocalice

Il glicocalice è una membrana gelatinosa che ricopre l'endotelio, costituita da GAG, proteoglicani e proteine plasmatiche.

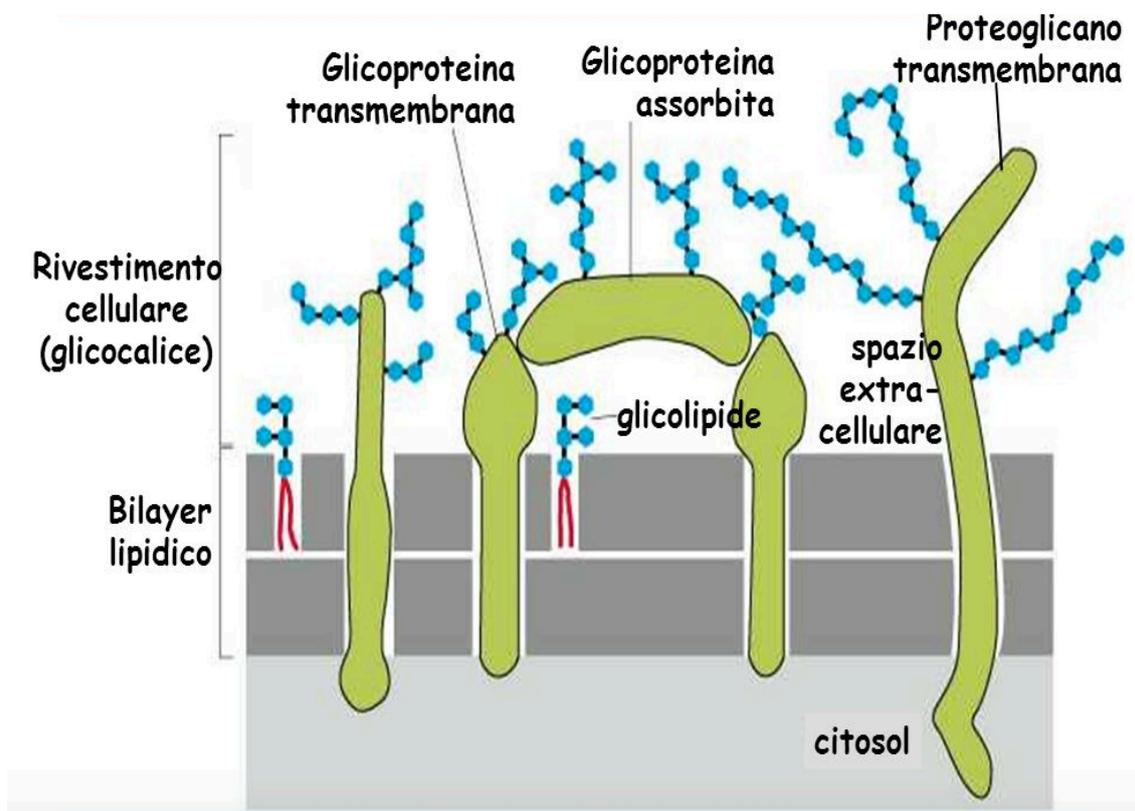


Fig. 9

Queste strutture prendono parte a diversi eventi vascolari, fisiologici e patologici. Il glicocalice agisce da mecano-sensore per lo shear stress e partecipa alla regolazione del tono vascolare, permeabilità, coagulazione e attivazione del complemento (47). Inoltre esso regola l'interazione e attivazione delle cellule ematiche con quelle endoteliali. La presenza di un glicocalice di spessore normale assicura la funzione vascolare fisiologica, mentre questa è compromessa dal suo danno da parte di agenti nocivi (48). Alterazioni del glicocalice sono coinvolte nella patogenesi di aterosclerosi,

ischemia-riperfusion e complicanze vascolari diabetiche. GAG come la sulodexide sono agenti promettenti per il controllo della disfunzione endoteliale. Agiscono a diversi livelli: promuovono la ricostituzione del glicocalice, controllano gli enzimi di degradazione del glicocalice, esercitano effetti antiinfiammatori e hanno effetti anti-apoptotici e anti-senescenza sulle cellule endoteliali. Studi clinici sostengono l'evidenza che i GAG sono utili per ripristinare la normale funzione endoteliale.

AT e idrocortisone hanno dimostrato di ridurre il danno al glicocalice che segue i fenomeni di ischemia-riperfusion in cui il rilascio venoso di sindecano 1 è aumentato di 9 volte.

Dall'osservazione delle attività dell'AT III, cioè di inibitore delle proteasi, antiinfiammatorio e di interazione con il glicocalice, si può dedurre che essa abbia una funzione di stabilizzazione del glicocalice. Il trattamento con AT riduce lo stress metabolico ed ossidativo, suggerendo effetti secondari su cellule miocardiche ed endoteliali tramite la protezione del glicocalice. Uno dei suoi effetti può essere l'inibizione dell'apertura dei gap endoteliali.

Quando il glicocalice è degradato, l'AT III si trova prevalentemente nel tessuto interstiziale e questo ne spiega la riduzione dei valori ematici del 30-40% nei pazienti critici. Penetrazione e preservazione del glicocalice e il conseguente mantenimento della barriera vascolare con prevenzione dell'edema interstiziale, rappresentano il ruolo potenziale della terapia con AT III (49).

Possibile ruolo terapeutico dell'Antitrombina III

Visto il ruolo determinante dei fattori proinfiammatori e procoagulanti e della cascata delle proteasi nel determinare il quadro della pancreatite acuta, è lecito ipotizzare un possibile ruolo terapeutico di un anticoagulante e antiinfiammatorio come l'antitrombina III.

Nel 1997 sono stati studiati gli effetti del trattamento con ATIII e inibitori

della proteasi C1 in due modelli sperimentali di PA nei ratti. Il trattamento è stato effettuato sia profilatticamente che terapeutamente.

La pancreatite edematosa era indotta tramite iniezione endovenosa di ceruleina e quella necrotico-emorragica dall'iniezione retrograda di taurocolato nel dotto biliopancreatico. Si osservò che il trattamento non aveva nessun effetto sui ratti con PA edematosa, mentre migliorava la sopravvivenza nelle forme necrotico-emorragiche. L'attività plasmatica dell'ATIII si riduceva dopo l'induzione della pancreatite, mentre il trattamento con ATIII preveniva questa riduzione (50).

Bleeker et al. riportano che non solo il pretrattamento, ma anche il post-trattamento con ATIII, entro 2 ore, migliora la sopravvivenza nelle pancreatiti indotte da taurocolato. L'effetto si osservava sia con somministrazione endovenosa che intraperitoneale. Il meccanismo d'azione probabilmente è mediato dall'inibizione delle proteasi della cascata coagulativa, prevenendo la coagulazione intravascolare sia nel pancreas che negli organi a distanza (51).

Nel 2009 Hagiwara et al. osservarono a loro volta l'effetto dell'ATIII in animali da esperimento con pancreatite acuta ceruleina indotta. L'esperimento consiste nella somministrazione endovenosa di 250 UI/Kg, seguita dall'iniezione intraperitoneale di 50mg/kg di ceruleina. Ad intervalli di 12 ore si sono dosati livelli di citokine, NO e HMGB1. L'istopatologia del pancreas migliorava negli animali trattati con AT III. Inoltre risultavano ridotti i livelli sierici e pancreatici di HMGB1, citokine e NO (52). L'HMGB1 è un mediatore fondamentale dell'infiammazione, particolarmente in presenza di necrosi e viene rilasciato nel liquido extracellulare con due modalità:

- Rilascio passivo, quando l'integrità della membrana plasmatica è compromessa da un evento di necrosi cellulare
- Rilascio attivo da parte di monociti/macrofagi a seguito di stimolazione con agenti pro-infiammatori come TNFalfa e IL-1, mimando l'effetto di una membrana cellulare rotta

L'HMGB1 è un ligando di recettori toll-like, e può innescare una cascata di signalling intracellulare che induce l'attività trascrizionale NF- κ B e l'istaurarsi di una risposta infiammatoria in corso di necrosi.

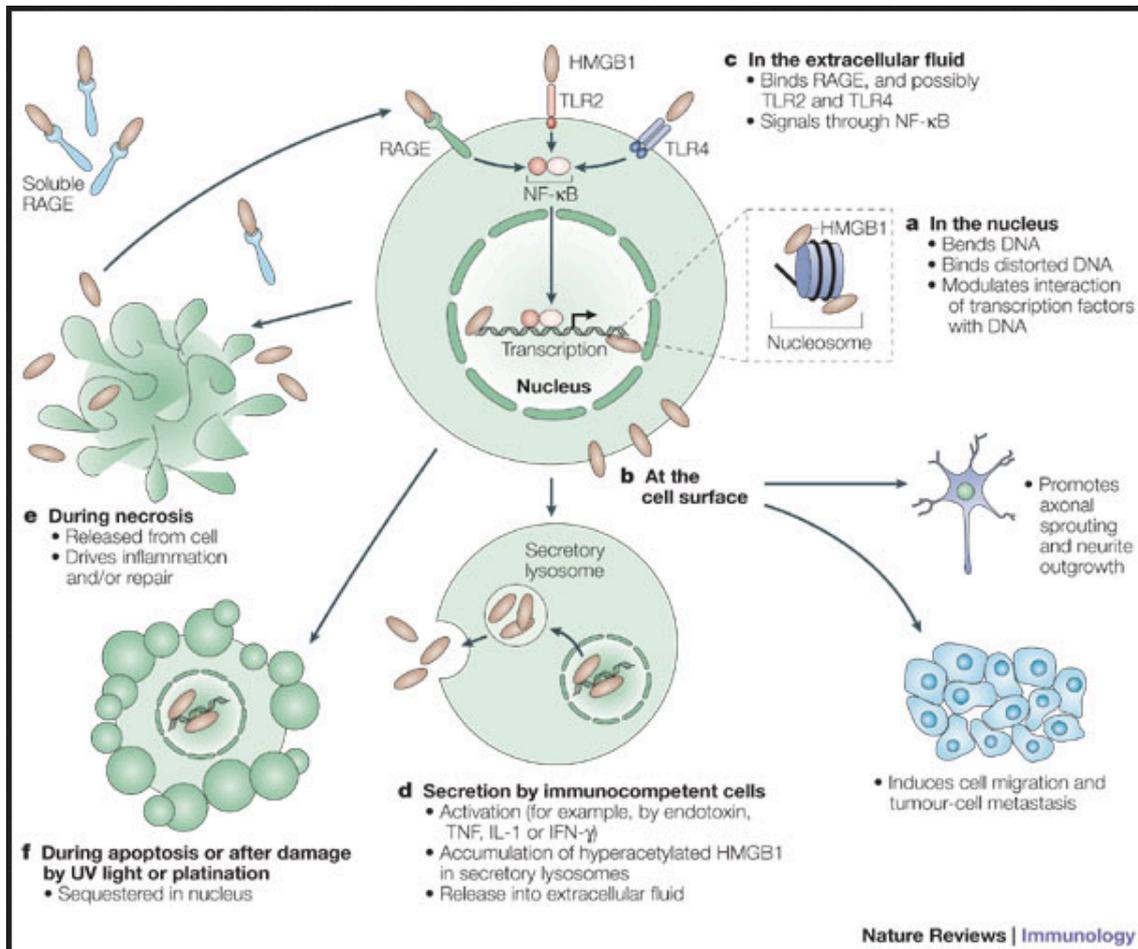


Fig.10

Questi risultati sono dunque a favore di un utilizzo terapeutico dell'ATIII nelle forme di pancreatite acuta necrotico-emorragica.

L'antitrombina III potrebbe contribuire alla riduzione della disfunzione microcircolatoria, migliorando il flusso ematico locale e inibendo il danno vascolare trombina-mediato, l'attività di callicreine, plasmina e tripsina. Infatti sono proprio le proteasi ad aumentare la permeabilità vascolare e a

contribuire allo shock ipovolemico. L'AT III si può considerare un inibitore endogeno del danno microcircolatorio.

Non sono noti i meccanismi che scatenano il processo infiammatorio e la necrosi, tuttavia possiamo osservare come in parallelo alla risposta infiammatoria si sviluppi una risposta anti-infiammatoria compensatoria, in cui sono coinvolti gli inibitori delle proteasi, in grado di inattivare diversi enzimi e mediatori pro-infiammatori (53).

Una metanalisi del 2004 afferma che la terapia con inibitori delle proteasi non è efficace in forme lievi di pancreatite acuta, ma riduce la mortalità delle forme moderate e severe. (54)

Occorre precisare, che i dati relativi all'attività antinfiammatoria nell'uomo appaiono ancora troppo poco numerosi rispetto a quelli già pubblicati sull'animale per cui possiamo ampliare il nostro orizzonte facendo riferimento ad altri studi sull'AT III riguardanti il suo utilizzo terapeutico più generico, in pazienti con SIRS e sepsi, considerando il ruolo determinante della risposta infiammatoria sistemica nella pancreatite acuta severa.

Alcuni ricercatori hanno osservato che il trattamento con alte dosi di AT III in pazienti con sepsi severa poteva migliorare la sopravvivenza in questi pazienti e che il miglioramento era maggiore laddove era evitata la terapia con eparina (55). In effetti se da un lato il legame con l'eparina aumenta il potere anticoagulante dell'ATIII, dall'altro lato ne antagonizza gli effetti antiinfiammatori. L'antitrombina III agisce direttamente sulle cellule infiammatorie tramite il legame ai glicosaminoglicani sulla superficie delle cellule endoteliali, che riduce l'interazione fra leucociti ed endotelio e la loro conseguente transmigrazione. Tuttavia la somministrazione di ATIII risultava associata ad un aumentato rischio di sanguinamento.

Dickneite e Paques, nel 1993, mostrarono invece che l'iniezione in bolo di ATIII prima o 3-5 ore dopo l'induzione della sepsi in ratti tramite iniezione endovenosa di *Klebsiella pneumoniae*, riduceva significativamente la

mortalità e l'incidenza di CID (56). Si sono ottenuti risultati simili in maiali con sepsi da gram positivi; il trattamento con 125-1000 U/Kg di AT III 30 minuti dopo la somministrazione di S. Aureus si associava con una sopravvivenza del 100%.

Arada et al nel 1999 mostrarono che la somministrazione di AT III in modelli animali determina una significativa protezione verso la disfunzione d'organo, riducendo i danni da ischemia-riperfusion. Ciò deriverebbe dall'aumentato rilascio di prostaciline dalle cellule endoteliali, aumento del flusso ematico locale e inibizione dell'attivazione leucocitaria (57).

Un risultato simile è stato evidenziato anche in uno studio sul danno vascolare valutato mediante l'indice di permeabilità: anche in questo elevati dosaggi di AT sono stati in grado di migliorare, rispetto al gruppo di ratti di controllo non trattati, questo indice di danno d'organo.

Il concentrato antitrombina è un anticoagulante naturale che può essere efficace per la CID correlata a sepsi. Alte dosi di antitrombina non sono raccomandate nella SSCG 2012 dal momento che non è stato mostrato nessun beneficio in termini di sopravvivenza (58). Tuttavia recenti studi clinici hanno riportato la potenziale efficacia della somministrazione di AT III in pazienti settici con CID (59).

Ci sono differenti orientamenti sull'utilizzo terapeutico dell'AT III. Le linee guida giapponesi ne raccomandano l'uso in CID sepsi correlate (60), mentre non lo fanno quelle britanniche (61).

La ragione di queste differenze risiede nelle diverse interpretazioni del KyberSept trial (62), l'unico trial randomizzato su larga scala che va a valutare la terapia con alte dosi di AT III. Questo trial ha fallito nel dimostrarne l'efficacia in termini di sopravvivenza, mentre mostrava un aumentato rischio di sanguinamento, soprattutto quando l'antitrombina veniva somministrato insieme all'eparina. Kienaste al. hanno dimostrato un'aumentata sopravvivenza in un sottogruppo di pazienti che avevano CID

come complicanza (63) . Infatti il KyberSept trial presentava dei limiti: esaminava gli effetti di alte dosi di AT III sulla sepsi, ma non sulla CID, la dose somministrata era stabilita per raggiungere un valore plasmatico superiore al normale, non era proibita la concomitante somministrazione di eparina (64).

L'efficacia della terapia anticoagulante in questi pazienti è stata a lungo discussa e studiata e si è realizzato che correggere i disordini coagulativi non è sufficiente per controllare la CID e che gli anticoagulanti in virtù delle loro proprietà, andranno valutati a seguito di una somministrazione effettuata con i tempi e i dosaggi opportuni, sottolineando ancora una volta l'importanza del loro effetto antiinfiammatorio.

Il fulcro dell'attività antiinfiammatoria dell'AT III risiederebbe nel legame con un recettore cellulare denominato sindecano-4. Tale legame interferisce con i segnali intracellulari indotti dai mediatori proinfiammatori e quindi porta a down-regulation della risposta infiammatoria (43).

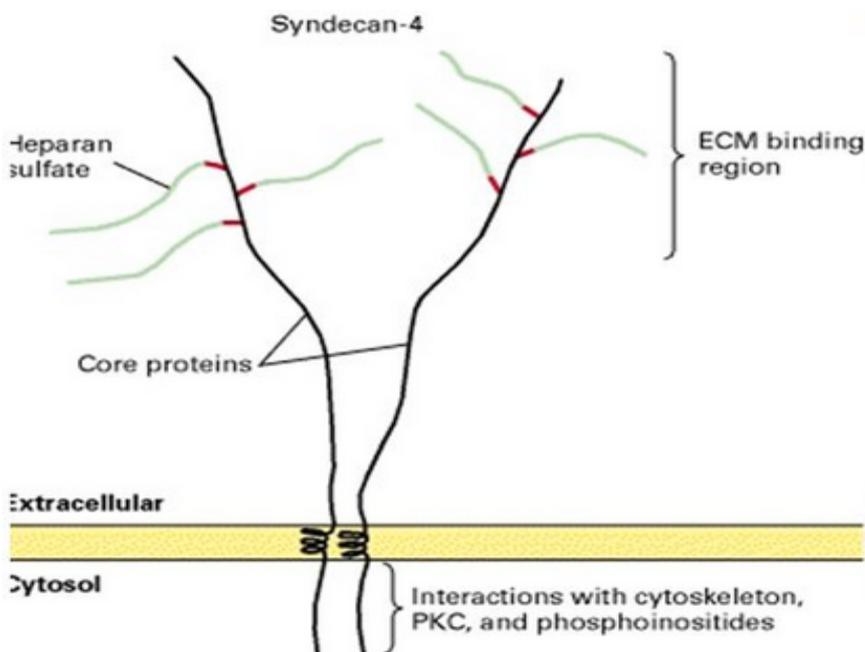


Fig.11

L'eparina impedisce il legame fra ATIII e il suo recettore, riducendone

l'attività anti infiammatoria. Ciò spiega il miglioramento della sopravvivenza in pazienti che non ricevono eparina.

In una metanalisi del 2006 si afferma invece che l'antitrombina III non riduce la mortalità nei pazienti critici con infiammazione generalizzata e danno vascolare. Tuttavia si osserva che i pazienti che ricevono ATIII senza somministrazione di eparina come adiuvante, hanno un beneficio significativo, con riduzione della mortalità sia pur non significativa. L'interazione negativa fra AT III e eparina è stata riconosciuta a livello molecolare e un trial randomizzato che valuti l'efficacia dell'AT III senza eparina era già stato proposto nel KyberSept trial, per evitarne l'effetto confondente (65).

Uno studio del 2013 valuta gli effetti a lungo termine della somministrazione di ATIII (durata del trattamento 14 giorni). Dopo la randomizzazione (ATIII vs gruppo di controllo), AT III veniva posta in infusione continua per 14 giorni per ottenere valori plasmatici superiori al 120%. L'ATIII determina la scomparsa della CID in tutti i pz con CID, mentre nei pz di controllo la frequenza di CID rimane costante. Nei pazienti trattati con ATIII, un progressivo aumento degli indici di ossigenazione (PaO₂/FiO₂) e una riduzione degli indici di ipertensione polmonare indicano un miglioramento della funzione polmonare. L'AT III previene il continuo aumento dei livelli sierici di bilirubina e riduce la frequenza di supporto della funzione renale. Il trattamento a lungo termine può migliorare la funzione polmonare e prevenire lo sviluppo d'insufficienza renale ed epatica nei pazienti con sepsi severa (66).

Uno studio del 2006 afferma che (67) la somministrazione di AT III in pazienti con sepsi e CID, determina un aumento della sopravvivenza generale, tuttavia i risultati disponibili attualmente non sono seguiti da sufficienti informazioni cliniche.

Nel febbraio 2015 un altro studio mostra (68) che il monitoraggio di AT III in

926 casi di sepsi con CID, è utile per predire l'outcome di questi pazienti e decidere chi debba beneficiare del trattamento supplementare con AT III (1500 UI/die per tre giorni). I risultati venivano valutati in termini di mortalità a 28 giorni.

I dati in nostro possesso, seppur poco numerosi, rendono già evidente che l'intima compenetrazione, a livello fisiopatogenetico, tra coagulazione e infiammazione in corso di pancreatite acuta severa può risentire favorevolmente di un approccio terapeutico in grado di interferire contemporaneamente sia con il sistema emostatico che con i mediatori della flogosi e che esiste un forte razionale che spinge a utilizzare una molecola endogena, antinfiammatoria e anticoagulante come l'AT (69).

Obiettivo dello studio

L'obiettivo del seguente studio è rilevare il valore ematico di Antitrombina III nei pazienti con pancreatite acuta severa nei primi tre giorni dall'ingresso in unità di terapia intensiva e osservare se un suo valore inferiore al 70% possa rappresentare un fattore prognostico negativo, con aumentata incidenza di insufficienza multiorgano e di mortalità. Si tratta di uno studio descrittivo e retrospettivo.

Criteri di inclusione ed esclusione

Vengono inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi, di tutte le età, con pancreatite acuta che richiede ricovero in unità di terapia intensiva o sub-intensiva. Criteri di ricovero in terapia intensiva comprendono:

- Insufficienza d'organo: ipossia, ipotensione e insufficienza renale
- Necessità di riempimento volemico
- Dispnea con senso di fatica respiratoria e necessità di supporto ventilatorio, invasivo o non invasivo
- Obesità, oliguria, tachicardia, encefalopatia
- Ipertensione addominale
- Necessità crescente di analgo-sedazione per ridurre il dolore e lo stato di agitazione del paziente

Sono stati esclusi dallo studio, pazienti con disordini primari dell'emostasi e storia pregressa di emorragia o trombosi.

L'outcome viene valutato in termini di insufficienza d'organo e di mortalità, con follow-up a 90 giorni.

Risultati

Sono stati reclutati retrospettivamente 10 pazienti con pancreatite acuta severa, ricoverati in terapia intensiva. Quattro di questi pazienti sono andati incontro ad exitus.

I pazienti sopravvissuti si caratterizzano per valori più alti di AT III all'ingresso con una media di 80,3 %. I pazienti deceduti presentano una media di 68,75 % all'ingresso.

In terza giornata invece la media di ATIII nel gruppo di pazienti sopravvissuti è 67,83, mentre nei 4 pazienti deceduti è 48,75%.

	ATIII giornata 1	ATIII giornata 2	ATIII giornata 3
Paziente 1	70	64	51
Paziente 2	81	78	65
Paziente 3	83	72	70
Paziente 4	72	60	53
Paziente 5	82	74	73
Paziente 6	81	65	71
Paziente 7	68	55	49
Paziente 8	75	73	66
Paziente 9	65	58	42
Paziente 10	80	73	65

Tabella 1

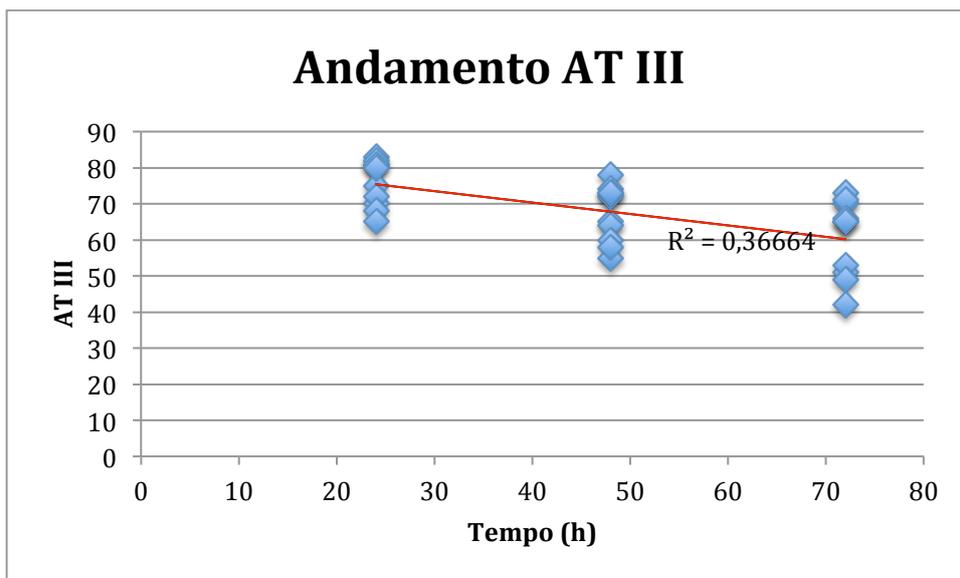


Fig. 12

In questo grafico possiamo osservare il trend dei valori di AT III nei dieci pazienti presi in esame, con la relativa linea di tendenza con R di 0,36664.

Nei due grafici a dispersione seguenti, possiamo vedere le linee di tendenza di entrambi i gruppi, con R di 0,68181 nel gruppo dei sopravvissuti e di 0,85205 nel gruppo dei pazienti deceduti.

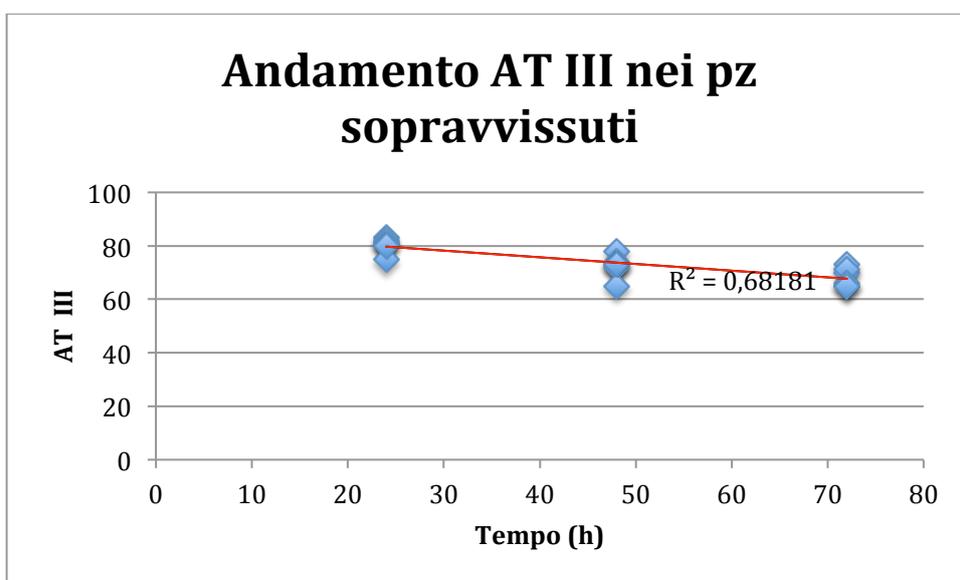


Fig.13

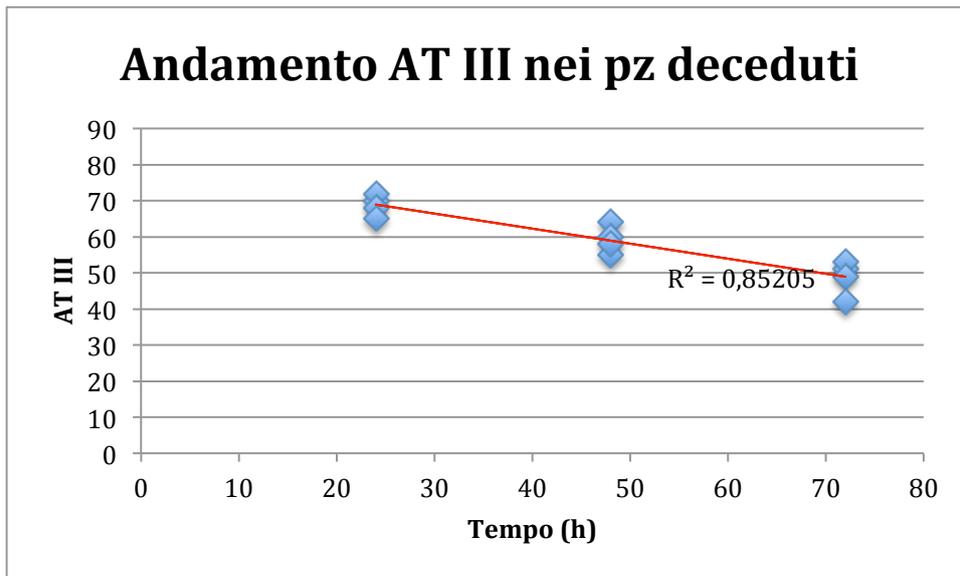


Fig.14

	ATIII giornata 1	ATIII giornata 3
Paziente 1	70	51
Paziente 4	72	53
Paziente 7	68	49
Paziente 9	65	42
MEDIA	68,75	48,75

Tabella 2

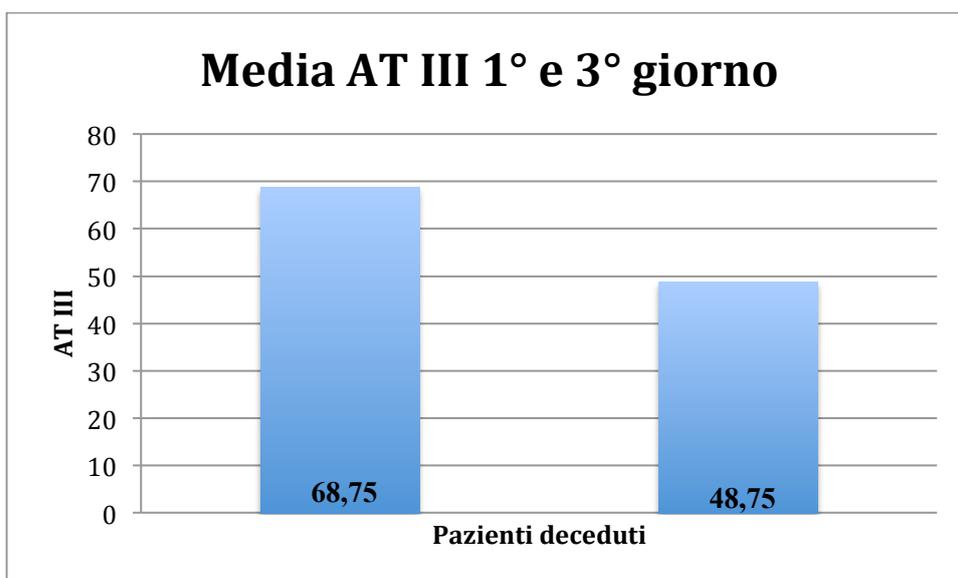


Fig.15

	ATIII giornata 1	ATIII giornata 3
Paziente 2	81	65
Paziente 3	83	70
Paziente 5	82	73
Paziente 6	81	68
Paziente 8	75	66
Paziente 10	80	65
MEDIA	80,333	67,833

Tabella 3

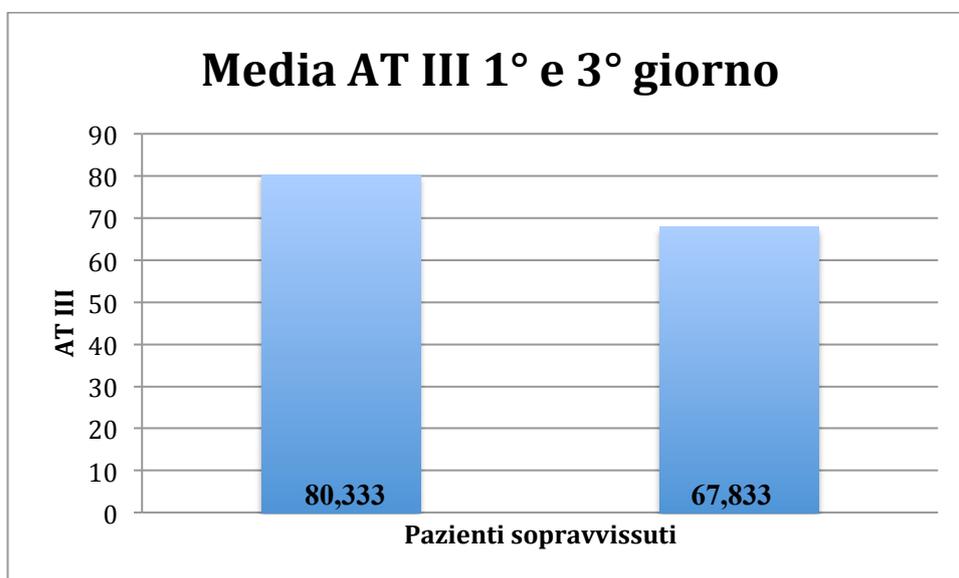


Fig.16

Calcolando la media delle differenze (delta) fra i valori di ATIII in prima e terza giornata nei due gruppi, otteniamo un delta medio di 12,833 nel gruppo dei sopravvissuti e di 20 nel gruppo dei deceduti. Ciò non fa altro che sottolineare la maggiore riduzione dei valori di AT nei pazienti più gravemente compromessi.

Diamo uno sguardo agli altri parametri di laboratorio.

	GB	Creatinina	SAPS II	SOFA
Paziente 1	20,65	2,64	58	14
Paziente 2	23,66	2,43	35	10
Paziente 3	18,4	1,15	30	3
Paziente 4	21,6	2,2	42	11
Paziente 5	11,39	0,90	27	4
Paziente 6	15,8	1,48	33	6
Paziente 7	16,4	2,9	50	18
Paziente 8	13,56	1,2	28	8
Paziente 9	19,43	2,1	55	20
Paziente 10	12,5	1,6	31	8

Tabella 4

Tutti i pazienti presentano un aumento dei leucociti all'ingresso e valori aumentati di creatinina all'ingresso o nei giorni successivi. Tutti i pazienti deceduti e 3 dei sopravvissuti sono stati sottoposti a terapia renale sostitutiva. Inoltre possiamo osservare che i pazienti deceduti sono quelli con un valore maggiore di SAPS II e SOFA.

Discussione

Dai risultati in nostro possesso possiamo affermare che tutti i nostri pazienti mostrano un trend in riduzione dei valori di AT III nelle prime tre giornate di ricovero in terapia intensiva.

Considerando il nostro gruppo di 10 casi, i valori di AT III sono più bassi nei 4 pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti, sia in prima che in terza giornata. Osserviamo un valore medio di 68,75 in prima giornata e di 48,65 in terza giornata. Quindi i pazienti critici non solo partono da valori iniziali più bassi, ma mostrano un più rapido trend di riduzione.

Tutti i pazienti mostrano segni di infiammazione sistemica come vediamo dai valori dei leucociti e iniziali segni di insufficienza renale (creatinina aumentata). Inoltre i ridotti valori di AT III sono inversamente correlati con i punteggi aumentati di SAPS e SOFA, che sono maggiori laddove L'AT III presenta valori più bassi.

Osserviamo inoltre che la riduzione dei valori di AT III fra la prima e la terza giornata è maggiore nei pazienti deceduti (delta medio 20).

Quindi possiamo concludere che valori di antitrombina < al 70% rappresentano un fattore prognostico negativo nei casi di pancreatite acuta severa, associandosi a maggiore incidenza di insufficienza d'organo e di mortalità. Può pertanto essere usato per pianificare precocemente le strategie terapeutiche in questi pazienti.

Prospettive future

La letteratura ha reso evidente l'intima compenetrazione, a livello fisiopatogenetico, tra coagulazione e infiammazione in corso di pancreatite acuta severa e che questa può risentire favorevolmente di un approccio terapeutico che usufruisca di una molecola come l'antitrombina, in grado di interferire contemporaneamente sia con il sistema emostatico che con i mediatori della flogosi. I risultati in letteratura come abbiamo visto non sono univoci.

Tuttavia sulla base di questi e dei risultati dei dieci casi da noi raccolti, si può pensare di utilizzare il valore di AT III per definire il rischio di insufficienza multiorgano e la mortalità nei pazienti con PA severa. Inoltre sulla base di questi valori è possibile selezionare i pazienti che possono trarre beneficio dalla somministrazione di antitrombina.

Pertanto si propone un progetto di studio che prevede la somministrazione di AT nei pazienti con valori < 70% nei primi tre giorni di ricovero in terapia intensiva.

Il trattamento con AT III prevede la somministrazione di una dose d'attacco di 6000 UI in bolo, seguita da un'infusione continua di 250 UI/h per 4 giorni, per un totale di 30000 UI. Il nostro target sarà riportare i valori ematici di AT III al di sopra del 120%.

I pazienti trattati non dovrebbero ricevere concomitante terapia con eparina perché questa finora ha inficiato i risultati degli studi effettuati e in alcuni casi ha anche aumentato il rischio di sanguinamento.

L'outcome di questi pazienti potrà essere valutato in termini di mortalità e di miglioramento della funzionalità polmonare, renale ed epatica, esaminando i seguenti parametri:

- PaO₂/FiO₂

- Riduzione dei livelli di bilirubina, AST, ALT,LDH
- Ridotta necessità di tecniche di controllo della funzione renale
- Punteggio SOFA giornaliero

Ci aspettiamo un miglioramento di tutti questi indici nei pazienti trattati, rispetto a quelli non trattati.

Bibliografia

1. Dervenis C, Johnson CD et Al. *Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis*. Int J Pancreatol 1999;25:195-210
2. Testoni PA, Ventrucci M. *Pancreatiti Acute*. In: *Manuale di gastroenterologia Unigastro*. Roma Editrice gastroenterologica italiana 2004
3. Pandol SJ, Saluja AK et Al. *Acute pancreatitis: bench to the bedside*. Gastroenterology 2007;132(3): 1127-1151
4. Voronina S, Longbottom R et Al. *Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology*. J Physiol 2002;540:49-55
5. Mooren FC, Hlouschek T et Al. *Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction*. J Biol Chem 2003;278:9361-9369.
6. Runzi M, Layer P. *Drug-associated pancreatitis: facts and fiction*. Pancreas 1996;13:100-109
7. Mithofer K, Fernandez-Del Castillo C et Al. *Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat*. Gastroenterology 1995;109:239–246

8. Whitcomb DC. *Early trypsinogen activation in acute pancreatitis*. Gastroenterology 1999;116:770–773
9. Jerrel TR, Chapman N. *Animal model of alcoholic pancreatitis: role of viral infection*. Pancreas 2003;27(4):301-304
10. Whitcomb DC, Gorry MC et Al. *Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene*. Nat Genet 1996;14:141–5
11. Bhatia M, Brady M et Al. *Inflammatory mediators in acute pancreatitis*. J Pathol 2000;190: 117– 125
12. Peter A. Banks, M.D., M.A.C.G.,¹ Martin L. Freeman, M.D., F.A.C.G.,² and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology *Practice Guidelines in Acute Pancreatitis* Am J Gastroenterol 2006;101:2379–2400
13. Mitchell RMS, Byrne MF et Al. *Pancreatitis*. Lancet 2003;361:1447-55
14. Hruban RH, Wilentz RE. Il pancreas. In: Robbins e Cotran *Le basi patologiche delle malattie*. 7° edizione Elsevier Italia; pag. 939-953
15. Whitcomb DC. *Acute Pancreatitis*. N Engl J Med 2007;354:2142-50
16. Kwon RS, Banks PA. *How should acute pancreatitis be diagnosed*

- in clinical practice?* In: Domínguez-Muñoz JE, ed. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Malden, MA: Blackwell, 2005;4:34–9
17. Yadav D, Agarwai N et Al. *A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis*. *Am J gastroenterol* 2002;97:1309-18
18. Uomo G, Pezzilli R et Al. *Diagnostic assesment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study*. *Dig Liver Dis* 2007, doi:10.11016/j.dld.2007.05.009
19. Balthazar EJ, Robinson DL et Al. *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. *Radiology* 1990 (174):331-336
20. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. *AGA Institute medical technical review on acute pancreatitis*. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 2022-2044
21. Arvanitakis M, Delhaye M et Al. *Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis*. *Gastroenterology* 2004;126:715-723.)
22. Harrison DA, D'Amico G et Al. *The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis*. *Crit Care Med* 2007;35(7):1703-08

23. Ranson JHC, Rifkind KM et Al. *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis*. Gynaecol Obstet 1974;139:69-81
24. Martinez J, Johnson CD et Al. *Obesity a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis* Pancreatology 2006(6):206-209
25. Papachristou GI, Papachristou DJ et Al. *Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-0 score and correlation with the inflammatory response*. Pancreatology 2006(6):279-285
26. Johnson CD, Toh SK et Al. *Combination of APACHE-II score and obesity score (APACHE-0) for the prediction of severe acute pancreatitis*. Pancreatology 2004(4):1-6
27. Bradley EL 3rd. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992*. Arch Surg 1993;128:586-90. 41
28. Thoeni RF *The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment*. Radiology 2012 Mar; 262(3):751-64. doi:10.1148/radiol.11110947
29. Dervenis C, Johnson CD et Al. *Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis*. Int J Pancreatol 1999;25:195-210

30. Bradley EL III. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis*, Atlanta GA, September 11, through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128:586-590
31. Bailille J. *Pancreatic pseudocysts (part I)* Gastrointest Endosc 2004;59:873-879
32. Vitas GJ, Sarr MG. *Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management*. Surgery 1992;111:123-30
33. Harrison *Principi di Medicina Interna* 16 edizione McGraw-Hill 2005
34. Travis Gould, Safiah Mai and Patricia Liaw *Coagulation Abnormalities in Acute Pancreatitis* McMaster University, Canada
35. Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK, *Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis* Tropical Gastroenterology 2012; 33(3): 193-199
36. Pandol SJ, Saluja AK et Al. *Acute pancreatitis: bench to the bedside*. Gastroenterology 2007; 132(3): 1127-1151.
37. Petrov MS, Kukosh MV et Al. *A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe*

acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition Di Surg 2006;23:336-345

38.Scott Tenner , MD, MPH, FACP1 , John Baillie , MB, ChB, FRCP, FACP 2 , John DeWitt , MD, FACP3 and Santhi Swaroop Vege , MD, FACP4 *American College of Gastroenterology Guideline:Management of Acute Pancreatitis* Am J Gastroenterol advance online publication, 30 July 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.218

39.Norton ID, Clain JE. *Optimising outcomes in acute pancreatitis.* Drugs 2001; 61:1581-91

40.Uomo G. *Pancreatic head mass: how can we treat it? Acute pancreatitis: conservative treatment.* JOP. J Pancreas (Online) 2000; 1(3 Suppl):130-137

41.WB Saunders *Conn's Current Therapy* 2004; 563-8

42.McFadden DW, Chaudry U. *Acute pancreatitis*, In Rakel, R. (ed.) *Conn's Current Therapy* 2003, W.B. Saunders; 582-90.

43.Roemisch J , Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ *Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor..* Blood Coagulation and Fibrinolysis 2002, 13:657-670

44. Las Heras G, Roncalés FJ, Juncà J, Gener J *Antithrombin III: its prognostic value in acute pancreatitis* Sangre (Barc). 1992 Jun;37(3):165-8.
45. SS Badhal, S Sharma, A Saraya, AK Mukhopadhyay 2012 *Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis*. Trop Gastroenterol 2012 Jul Sep;33(3):193-9
46. Maeda K¹, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H; *Applicability of Disseminated Intravascular Coagulation Parameters in the Assessment of the Severity of Acute Pancreatitis*, Pancreas. 2006 Jan;32(1):87-92
47. Sietze Retsma, Dick W. Slaaf, Hans Vink, Marc A.M.J. van Zandvoort, Mirjam G.A. oude Egbrink *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization* Pflugers Arch-Eur J Physiol 2007 454:345-359
48. Anne Burke-Gaffney and Timothy W Evans *Let we forget the endothelial glycocalyx in sepsis*. Critical Care 2012, 16:121
49. Daniel Chappell,, Matthias Jacob, Klaus Hofmann-Kiefer, Markus Rehm, Ulrich Welsch, Peter Conzen, and Bernhard F. Becker *Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion* Cardiovascular Research (2009) 83, 388–396

50. Yamaguchi H, Weidenbach H, Lührs H, Lerch MM, Dickneite G
Combined treatment with C1 esterase inhibitor and antithrombin III improves survival in severe acute experimental pancreatitis. Adler GGut. 1997 Apr;40(4):531-5.
51. Bleeker WK, Agterberg J, Rigter G, Hack CE, Gool JV.1992
Feb;37(2):280-5. *Protective effect of antithrombin III in acute experimental pancreatitis in rats.* Dig Dis Sci Gool JV.1992
Feb;37(2):280-5.
52. Hagiwara S, Iwasaka H, Shingu C, Matsumoto S, Uchida T,
Noguchi T *Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats* Pancreas 2009; Jun 20 PMID: 19546838
53. Chen CC, Wang SS, Lee FY. *Action of antiproteases on the inflammatory response in acute pancreatitis.* JOP. 2007 Jul 9;8(4
Suppl):488-94
54. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T *Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov;16(12):1287-93.
55. Wiedermann CJ , Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept Investigators; *High dose antithrombin III in treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety* Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):285-9

56. Dickneite, G. & Paques, E.P. (1993) *Reduction of mortality with anti-thrombin III in septicemic rats: a study of Klebsiella pneumoniae-induced sepsis*. *Thrombosis and Haemostasis*, 69, 98±102
57. Harada N, Okajima K, Kushimoto S, Isobe H, Tanaka K. *Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin*. *Blood* 1999 Jan1;93(1):157-64.
58. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. *Crit Care Med*. 2013; 41: 580-637
59. Iba T, Nagaoka I, Boulat M. *The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation*. 2013 *Thromb Res*. 2013 May;131(5):383-9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.012. Epub 2013 Apr 6
60. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. *Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan*. *Thromb Res*. 2010; 125: 6-11.
61. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. *Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation*. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009; 145: 24-33

62. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. *High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial*. JAMA. 2001; 286: 1869-1878
63. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. *Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation*. J Tromb Haemost. 2006; 4: 90-97
64. Toshiaki Iba¹, Atsushi Yamada¹, Naoyuki Hashiguchi¹, Isao Nagaoka *New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation*, Pol Arch Med Wewn. 2014;124(6):321-8;
65. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A. *Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. BMJ. 2007 Dec 15;335(7632):1248-51. Epub 2007 Nov 23.
66. Gando et al. *A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis*. Critical Care 2013 Dec 16;17(6):R297. doi: 10.1186/cc13163.
67. Wiedermann CJ, Kaneider NCA *systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis*. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 Oct;17(7):521-6

68. Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J *The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation* Thromb Res 2015 May;135(5):897-901. doi: 10.1016/j.thromres.2015.03.007
69. Inthorn, Dietrich; Hoffmann, Johannes N.; Hartl, Wolfgang H.; Mühlbayer, Dieter; Jochum, Marianne; *Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction*. Shock: November 1997