



# Insufficienza pancreatica: orientamento diagnostico

a cura di Valeria Raia e Angela Sepe

**CORSO DI PERFEZIONAMENTO UNIVERSITARIO IN  
GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA PEDIATRICA  
Dipartimento di Pediatria Università Federico II Napoli**

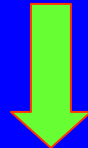
# Insufficienza Pancreatica esocrina (IP)

## Definizione:

Difetto di secrezione del pancreas che comporta maldigestione dei nutrienti e quindi difetto di assorbimento.

*Insufficienza secretiva*: difetto di secrezione totale o parziale

- di tutti i componenti attivi (enzimatici e non)
- solo di alcuni isolatamente



se > 90%

Insufficienza digestiva

# Classificazione della IP esocrina

An illustration featuring two men in business attire climbing a large, 3D red arrow that points upwards and to the right. The arrow is set against a background of a grey grid pattern. The man on the left is wearing a yellow shirt and a blue tie, carrying a brown briefcase. The man on the right is wearing a light green shirt and a purple tie. They are both reaching out towards each other, suggesting teamwork and upward mobility.

**Severa:** volume del succo pancreatico e secrezione di bicarbonati patologici, alterata secrezione di enzimi pancreatici, steatorrea.

**Moderata:** volume del succo pancreatico e secrezione di bicarbonati patologici, alterata secrezione di enzimi pancreatici, no steatorrea

**Lieve:** volume del succo pancreatico e secrezione di bicarbonati patologici, normale secrezione di enzimi pancreatici, no steatorrea

## IP nel bambino: quando sospettarla?

- ❑ Rallentamento e arresto della crescita
- ❑ Formazione di feci voluminose, untuose e maleodoranti
- ❑ Dolori addominali che precedono defecazioni abbondanti
- ❑ Sindrome emorragica (piu' spesso nel lattante, da carenza di Vit. K)
- ❑ Anemia (piu' spesso nel lattante, da carenza di Vit. E)
- ❑ Edema (piu' spesso nel lattante, da ipoprotidemia)

## IP nel bambino: cause

### Congenita ed ereditaria

- Fibrosi Cistica > 90%
- Sindrome di Shwachman-Diamond
- Sindromi malformative**
- Anemia sideroblastica ed IP**
- Ipoplasia pancreatica**
- Pancreatite ereditaria**
- Rosolia congenita**

### Acquisita

- Pancreatite acuta**
- Pancreatite cronica**
- Malnutrizione secondaria**
- Pancreatectomia**
- Cause sistemiche**

### Transitoria

- Cause neonatali (asfissia, difetti maturativi)**

# Test per valutare la funzione esocrina del pancreas

## Test diretti (Secretina-colecistochinina)

alta sensibilità  
e specificità




- Costosi
- Poco accettati
- Non standardizzati nei bambini

## Test indiretti

Limitata sensibilità  
e specificità

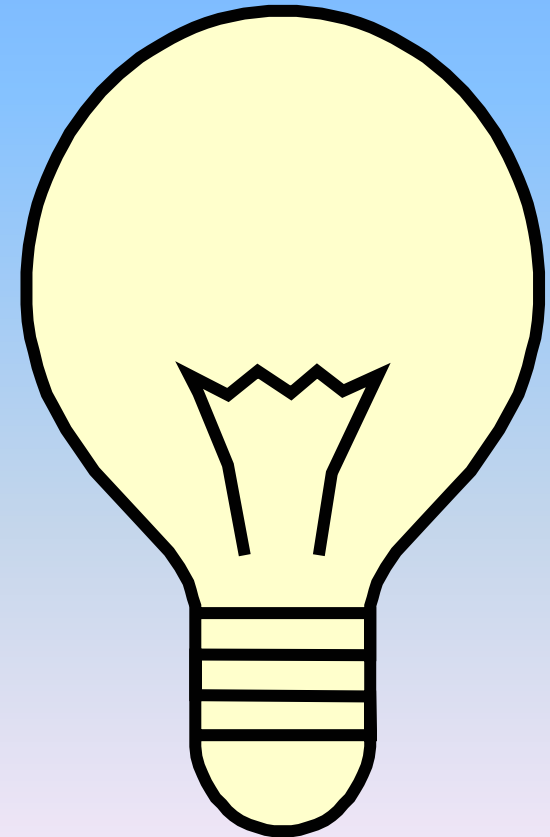
- Rapidi
- Economici
- Non invasivi

# Principali test indiretti

	Invasività/ reazione paziente	Tempo	Sensibilità/specificità	costo
Pancreolauryl test	-/--	--	++/+++	--
Escrezione grassi fecali	 Utile per valutare adeguatezza supplementazione enzimatica	-	+ /+++	--
Concentrazione grassi fecali	-	-	+	--
Steatocrito	 Influenzato da: Introito di grassi Anomalie della motilità g.i Acidità duodenale	+	+	-
Steatocrito acido	Inattivazione degli enzimi pancreatici Non patologia-specifico	-	+	-
Breath test	-/--	--	++/+++	--
Chimotripsina fecale	-	-	++/+++	-
Elastasi fecale	 diagnosi di IP Non discrimina tra IP primaria o secondaria ad atrofia dei villi?????	-	+++	-

## Funzionalità gastrointestinale

\*L' 85% dei pazienti con FC ha IP e il suo riscontro può suggerire la diagnosi di Fibrosi Cistica



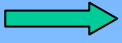


# Tests piu' utili in Fibrosi Cistica per valutare l'IP

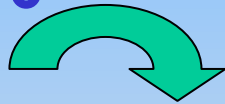
- a. Valutazione della PRESENZA DI GRASSI NELLE FECI
- b. Ricerca di ENZIMI NELLE FECI
- c. Determinazione del NITROGENO FECALE
- d. Ricerca sulle URINE
- e. TEST ISOTOPICI
- f. Ricerca su SANGUE

# Tests piu' utili in Fibrosi cistica per valutare l'IP

## a. VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI GRASSI NELLE FECI:

- 1) Metodo trimerico (saponificazione, estrazione dei grassi con quantizzazione)
- 2) Coefficiente di assorbimento (grasso assorbito  ingerito)
- 3) Esame microscopico (difficile nella diarrea e disturbi di motilità)
- 4) Spettroscopia a raggi infrarossi (costosa, difficoltosa la standardizzazione del metodo chimico)

## 5) Steatocrito



**Nei bambini >6 mesi : v.n. <10%. In FC: 20-30%**  
**Il risultato di un singolo campione può essere influenzato dal fatto che esiste una variabilità giornaliera che dipende dalla quota di grasso fecale di quel giorno.**

**Buona correlazione con la raccolta delle 72 ore,  
ottimale è raccogliere campioni di più giorni distanziati tra loro**

## **b. RICERCA DI ENZIMI NELLE FECI:**

**1 Chimotripsina**

**2 Elastasi fecale**

**3 Lipasi immunoreattiva**

# b. RICERCA DI ENZIMI NELLE FECI

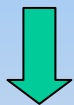
## 1 Chimotripsina

Il suo dosaggio è indice della perdita pancreaticata di tale enzima.

- A) I test disponibili hanno una sensibilità del 64% ed una specificità dell' 89%.
- B) La variabilità dell' escrezione quotidiana causa una ulteriore riduzione della sensibilità, necessari molti campioni fecali.
- C) Nei bambini in terapia con estratti non è utile perché essi contengono chimotripsina

## 2 Elastasi fecale

- A) Più' sensibile , specifica e stabile della chimotripsina
- B) Soggetta a minori variazioni quotidiane
- C) Buona correlazione tra le concentrazioni di E1 fecale e duodenale ed output duodenale di amilasi, lipasi, tripsina e bicarbonato
- D) Non influenzata dalla terapia sostitutiva



**FE1 concentrations in:  
Normal, CF patients and patients  
with other non-pancreatic  
gastrointestinal diseases**



Children	N	FE1 ( $\mu\text{g/g}$ faeces)
Healthy	27	>500
CF	22	20 < 20 2 > 20 (132 > 500)
Non-pancreatic disorder	23	20 > 500 3 < 500 (327;421;424)

## **b. RICERCA DI ENZIMI NELLE FECI**

### **3 Lipasi immunoreattiva**

**Test con sensibilità dell' 87% e specificità del 97% per valutare IP, semplice da eseguire, ripetibile.**

**Esistono discrepanze tra i vari studi correlate alle diverse metodiche usate.**

**Inoltre, il valore, a differenza della chimotripsina, non è influenzato dalla terapia sostitutiva con estratti pancreatici.**

## **c. DETERMINAZIONE DEL NITROGENO FECALE**

**Correla con la quota di grasso fecale escreta (IPE).**

**Test non effettuato nella pratica clinica.**

## e. TEST ISOTOPICI

The  $^{13}\text{C}$  mixed triglyceride (MTG) breath test è veramente sensibile per identificare IPE severa , ma la sua sensibilità è bassa per l' identificazione di modeste deficienze. Utile nel follow up. Nei lattanti in cui la funzione pancreatica è immatura, è difficile discriminare tra CF e sani. Il cholesteryl octanoate più costoso non è idrolizzato dalla lipasi preduodenale e può essere un utile substrato per discriminare i 2 gruppi.

## f. BLOOD

### Immunoreactive trypsin (IRT)

Il dosaggio della tripsina nel siero non è un test sensibile e specifico, sebbene per lo screening neonatale esso è utile per sospettare una FC ed indirizzare al DNA screening.

### Pancreatitis-associated protein(PAP)

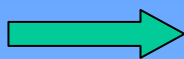
E' secreta dopo stress pancreatico, già presente alla nascita nel sangue di bambini con FC. La combinazione di IRT e PAP come screening neonatale per CF può essere utile. Ovviamente in secondo piano rispetto all' analisi molecolare per la diagnosi.

### Trigliceridi

Si possono dosare primo e 2 ore dopo carico di grassi. Il dosaggio è influenzato da numerosi fattori, indicatore mediocre

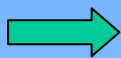
In conclusione..... *ogni test va scelto in base alla domanda!*

Screening neonatale



IRT +DNA

Funzione pancreatica

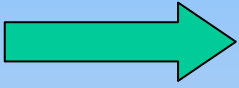


stimolazione con secretina

costoso e  
invasivo



Per la diagnosi di IPE



FE1  
non influenzata dagli estratti  
test sensibile, specifico  
e semplice

Il follow up



steatocrito o breath test  
(test ripetibili)  
maggiori informazioni cliniche

(valutazione della quota di grasso assorbita con la terapia sostitutiva)

# IP nel bambino: come evidenziarla ?

**Chimotripsina fecale**

**Elastasi 1 fecale**



**Enzimi sierici (tripsinogeno, lipasi)**



**Output di enzimi e bicarbonato**



sondaggio duodenale dopo stimolo con secretina e pancreozimina-CCK

**Test di escrezione dei grassi**

> 3-5 gr/die

➤ **bilancio alimentare di 3 giorni**

Grassi emessi > 6-7% dei grassi assunti

**Analisi microscopica dei grassi nelle feci**

mediante Sudan III

**Steatocrito** : frazione centrifugabile di grasso fecale in capillare



# Sospetta IP: algoritmo diagnostico

Clinica suggestiva

Sospetta I.P.

Elastasi 1 fecale (E1) patologica (E1 <100ug/g )

no

Rivalutazione del sospetto clinico

Elastasi 1 fecale (E1) patologica (E1 <100ug/g )

no

- Follow-up clinico
- Testare E1 1v/anno

si

- Riferimento Centro Specializzato
- Test diretto funzione pancreaticca

si

I.P. molto probabile + Steatorrea

Valutare supplementazione enzimi pancreatici

Estratti pancreatici: si/ no

**Elastasi fecale patologica**

+

**Studio bilancio dei grassi:  
steatocrito**

Coefficiente di assorbimento dei grassi  
(CFA%)=  
$$\frac{\text{grassi introdotti (g)} - \text{grassi fecali (g)}}{\text{Grassi introdotti (g)}} \times 100$$

Nei neonati CFA = circa 85%  
CFA aumenta con l'età

**Steatorrea**

no

si

**Crescita normale?**

P.S.: escrezione fecale dei grassi: 2-10 anni <4-5 g/die; >10 anni < 7 g/die  
P.I. : escrezione fecale dei grassi: 2-10 anni > 4-5 g/ die; >10 anni > 7 g/die

no

si

**Introdurre estratti**

- Escludere altre cause relative a segni e sintomi associati
- Estratti pancreatici?

**Ulteriore osservazione**

Aggiustamento della dose  
(escrezione fecale di grassi)  
Buon controllo della steatorrea

no

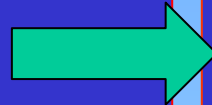
si

- Considerare cause secondarie di steatorrea prima di aumentare la dose
- Valutare altre terapie: UDCA, MCT, H2 bloccanti, inibitori di pompa

**Follow-up clinico**

## IP nel bambino: Difetto isolato di enzimi

- ❑ Lipasi (congenito)
  - ❑ isolata
  - ❑ associata a difetto di colipasi
- ❑ Colipasi (congenito)
- ❑ Tripsinogeno (congenito)
- ❑ Enterochinasi
  - ❑ congenita
  - ❑ acquisita
- ❑ Amilasi
  - ❑ transitoria da sviluppo
  - ❑ permanente congenita (?)
  - ❑ associata a difetto di lipasi



- ✓ Steatorrea primi mesi di vita
- ✓ Crescita non compromessa  
compenso lipasi linguale e gastrica  
coefficiente assorbimento grassi > 50%
- Diagnosi:  
test con pancreozimina-secretina
- ✓ Assenza di lipasi immunoreattiva  
siero e succo duodenale
- ✓ Trattamento con estratti pancreatici

# Sindromi malformative associate ad IP

## Sindrome di Johanson-Blizzard

Lerner A et al 1996

<b>IP esocrina</b>	<b>97 %</b>
<b>Ipoplasia delle ali nasali</b>	<b>97 %</b>
<b>Aplasia cutis congenita</b>	<b>72 %</b>
<b>Bassa statura</b>	<b>87 %</b>
<b>Ritardo mentale</b>	<b>77 %</b>
<b>Anomalie dentarie</b>	<b>88 %</b>
<b>Sordita' neurosensoriale</b>	<b>80 %</b>
<b>Anomalie anorettali</b>	<b>35 %</b>
<b>Anomalie genitourinarie</b>	<b>36 %</b>
<b>Ipotiroidismo</b>	<b>33 %</b>

**Manca una normale secrezione acinare di tripsina, lipasi e colipasi  
mentre la secrezione duttale di acqua, elettroliti e bicarbonati e' normale**

# Sindromi associate ad IP

Sindrome di  
Pearson

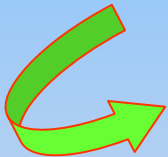
- Anemia sideroblastica**
- Vacuolizzazione citoplasmatica dei precursori eritroidi e mieloidi**
- Fibrosi pancreatica**
- Atrofia splenica**

# Difetto di funzione pancreatica legata allo sviluppo



Neonato (FT, PT)

- **Assenza di risposta ai tests di stimolazione fino a 1 mese**
- **Lipasemia : 10% rispetto all'adulto**
- **Amilasemia: molto bassa fino a 6 mesi**
- **Proteasi: 10-60% rispetto all'adulto**



- **Difetto di assorbimento dei grassi**
- **Coefficiente di assorbimento tipo adulto raggiunto dopo 4-5 mesi**

# IP nel bambino: come trattarla ?

## Estratti pancreatici

### *dosaggio*

**In media 1500-2000 U/ g di grasso ingerito/ per pasto**

### *formulazione*

**Disponibili in commercio diverse formulazioni, tutte costituite da microgranuli rivestiti da una cuticola che si scioglie solo in ambiente alcalino o neutro.**

### *modalita' di somministrazione:*

**Frazionamento durante il pasto**