

# LA PANCREATITE NEL CANE E NEL GATTO: EZIOLOGIA, PATOGENESI, DIAGNOSI E TRATTAMENTO\*

ALAN F. STEWART, DVM

Berkley Dog and Cat Hospital - Special Veterinary Services - Berkley, California

## Riassunto

La pancreatite può essere indotta da varie cause, fra cui prodotti farmacologici, agenti infettivi e disfunzioni metaboliche, nutrizionali e immunologiche. Le teorie attuali attribuiscono l'attivazione prematura degli enzimi ai processi di innesco delle reazioni del complemento, attivazione del tripsinogeno e rilascio di radicali liberi che conseguono all'ischemia. Classicamente, la diagnosi di pancreatite è basata sulle misurazioni di amilasemia e lipasemia, benché possano rivelarsi utili anche altri metodi, quali esame ecografico, misurazione della metemalbumina, valutazione dell'immunoreattività tripsinosimile, misurazione dei livelli di antitripsina alfa<sub>1</sub> e dei livelli di macroglobulina alfa<sub>2</sub>. In passato, i capisaldi del trattamento prevedevano una terapia di supporto e la sospensione dell'alimentazione per via orale, mentre le modalità di nuova acquisizione comprendono il mantenimento del livello nutrizionale e del volume ematico, lavaggi addominali, trasfusioni di plasma, somministrazione di somatostatina ad azione inibente e intervento chirurgico. Il presente lavoro si prefigge di chiarire queste forme di approccio attraverso la descrizione di un caso clinico.

## Summary

*Pancreatitis can have numerous causes, including drugs and infectious agents as well as metabolic, nutritional, and immune dysfunctions. Current theories explain the premature activation of enzymes by initiation of the complement cascade, activation of trypsinogen, and release of superoxide radicals subsequent to ischemia. Classically, amylase and lipase have been used to diagnose pancreatitis; however, ultrasonography, methemalbumin, trypsinlike immunoreactivity,  $\alpha_1$  antitrypsin level, and  $\alpha_2$  macroglobulin level may prove to be useful. Supportive care and avoidance of oral intake have been the mainstays of treatment, but new modalities that are being explored include nutritional and volume maintenance, abdominal lavage, plasma transfusions, inhibition via somatostatin, and surgical intervention. This article highlights these approaches by presenting a case report.*

Nel corso degli ultimi vent'anni, le acquisizioni circa l'eziologia e il trattamento della pancreatite hanno avuto scarsa evoluzione. Tuttavia, le conoscenze attuali riguardo i processi fisiologici e i meccanismi infiammatori consentono di spiegare la patogenesi della condizione e facilitano lo sviluppo di nuove modalità terapeutiche.

## CAUSE GENERALI

Le cause che possono essere all'origine di pancreatite

sono rappresentate da farmaci, infezioni, vasculiti, anomalie metaboliche, alimentazione, shock e traumi.<sup>1</sup> La reale patogenesi della pancreatite idiopatica non è ancora stata definita.

Nell'uomo e nel cane, i farmaci associati all'insorgenza di pancreatite sono numerosi e comprendono alcool,<sup>2,3</sup> azatioprina,<sup>1</sup> estrogeni,<sup>1</sup> glucocorticoidi,<sup>4</sup> tetracicline, clorotiazidi<sup>5</sup> e 6-mercaptopurina.<sup>6</sup> Non esistono analoghe segnalazioni nella specie felina. Nell'uomo, l'alcolismo accresce di 20 volte il rischio di pancreatite<sup>7</sup> poiché induce un innalzamento dei livelli di tripsinogeno nel succo pancreatico rispetto a quelli dell'inibitore della tripsina.<sup>2</sup> Secondo le segnalazioni, il 5%-6% dei pazienti umani che assumono azatioprina va incontro allo sviluppo di pancreatite. Nel cane, il farmaco sembra indurre la comparsa della condizione attraverso una reazione di ipersensibiliz-

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 11, novembre 1994, 1423. Con l'autorizzazione dell'Editore.

zazione o di sinergismo con il prednisone.<sup>3</sup>

La terapia glucocorticoide è una delle cause di pancreatite che suscita il maggior numero di controversie. Nonostante il sospetto clinico, non esiste alcuna prova sperimentale in grado di sostenere che i glucocorticoidi favoriscano lo sviluppo della condizione. La terapia steroidea condotta in cani normali e in soggetti con patologie neurologiche non ha provocato la comparsa di pancreatite clinicamente manifesta, mentre ha indotto un abbassamento dell'amilasemia e un innalzamento della lipasemia.<sup>8,9</sup> Altri studi hanno dimostrato che la somministrazione di glucocorticoidi riduce il tasso di mortalità nei cani affetti da pancreatite.<sup>10</sup> Estrapolando questa informazione alla specie felina, sembrerebbe meno probabile che il gatto sviluppi una pancreatite in seguito a terapia glucocorticoide, essendo dotato di maggiore resistenza agli effetti collaterali di questi farmaci rispetto al cane.

Nel gatto, le infezioni (comprese le infestazioni da trematodi,<sup>11,12</sup> la peritonite infettiva felina<sup>13</sup> o la toxoplasmosi<sup>14</sup>) sono state associate allo sviluppo di pancreatite. Nella maggior parte dei casi, l'invasione diretta del pancreas da parte di microrganismi è legata ad una causa predisponente, quale proliferazione batterica o alterazione della barriera mucosa duodenale. Contrariamente a quanto si ritiene, il reflusso del contenuto duodenale non sembra costituire una causa preponderante di pancreatite. Questa evenienza richiederebbe una pressione intraduodenale superiore a quella esistente nel dotto pancreatico, condizione che si verifica soltanto a 10 - 50 minuti di distanza dal pasto.<sup>1</sup> Se questo meccanismo costituisse una causa frequente di pancreatite, la condizione si svilupperebbe con maggiore frequenza in presenza di ostruzioni intestinali. Le patologie del sistema biliare sono rare nel cane e nel gatto, mentre colpiscono il 50% dei pazienti umani affetti da pancreatite. Nel gatto, in cui il dotto pancreatico e il coledoco possiedono uno sbocco comune, la coesistenza di epatopatie è un evento raro benché la colecisti e il pancreas condividano i vasi linfatici attraverso i quali si può verificare un transito di batteri.<sup>1</sup> L'unica eccezione è rappresentata dalla lipidosi,<sup>15</sup> che probabilmente compare secondariamente allo stato di anoressia coesistente.

## CAUSE DI ORDINE FISIOLÓGICO

È stato ipotizzato che all'origine della pancreatite possano esistere meccanismi immuno-mediati poiché la condizione si associa a processi di vasculite. Fino ad oggi, la presenza di anticorpi diretti contro il tessuto pancreatico è stata rilevata soltanto nell'uomo ad una settimana di distanza dall'insorgenza acuta della pancreatite,<sup>16</sup> indicando che il ruolo di tali molecole sarebbe quello di mantenere (piuttosto che di indurre) il processo infiammatorio.

È opinione comune che il tipo di alimentazione svolga un ruolo nello sviluppo della pancreatite; infatti, nel cane, le diete ad elevato contenuto in grassi e gli errori alimentari<sup>17</sup> sono stati associati rispettivamente alla comparsa di pancreatiti croniche e acute. Le diete ad elevato tenore lipidico e proteico stimolano la produzione e il rilascio di colecistochinina, gastrina e secretina.<sup>18</sup> Inoltre, il tipo di nutrizione influenza la stabilità di membrana delle cellule

### Meccanismi protettivi endogeni contro la pancreatite

- Gli enzimi pancreatici vengono sintetizzati come proenzimi (zimogeni) che necessitano di attivazione.
- L'attivazione degli zimogeni richiede la presenza dell'enterochinasi che viene secreta dall'orletto a spazzola del duodeno.
- Gli zimogeni e gli enzimi lisosomiali sono racchiusi all'interno di membrane intracitoplasmatiche differenti.
- L'inibitore della secrezione pancreatica di tripsina (che viene secreto nel succo pancreatico nel quale viene riscontrato) lega la tripsina libera.
- Gli inibitori della proteasi sierica legano la tripsina libera.

acinose contenenti gli enzimi pancreatici. La resistenza opposta dalle membrane degli acini pancreatici all'azione litica della tripsina si riduce per effetto di diete contenenti percentuali di grasso superiori al 60%.<sup>19</sup>

Nel cane e nel gatto, l'iperlipemia è stata associata allo sviluppo di pancreatite<sup>4,19,20</sup> e le osservazioni indicano un'anomalia del metabolismo lipidico. Rispetto a cani sani di controllo, quelli con pancreatite ad insorgenza spontanea presentavano un innalzamento dei livelli di beta-lipoproteine e un abbassamento dei livelli di alfa<sub>2</sub>-lipoproteine.<sup>21</sup> L'aumento delle lipoproteine può essere associato a fenomeni di ristagno a livello del microcircolo pancreatico. L'ischemia locale che ne consegue<sup>1</sup> e il rilascio di lipasi lipoproteica inducono un innalzamento locale dei livelli di acidi grassi liberi che risultano tossici per il tessuto pancreatico.<sup>1,5,22</sup>

Anche gli stati di ipercalcemia possono indurre lo sviluppo di pancreatite. Nell'uomo, l'incidenza della condizione aumenta in presenza di affezioni quali adenomi e adenocarcinomi paratiroidei e nell'iperdosaggio di vitamina D. In queste situazioni, la patogenesi è teorica e i meccanismi prospettati comprendono autoattivazione del tripsinogeno da parte del cloruro di calcio, stimolazione indiretta del rilascio di gastrina, induzione di vasculiti a carico del microcircolo pancreatico e precipitazione di cilindri proteici nei dotti pancreatici.<sup>1,23-26</sup>

Lo shock ipovolemico, con conseguente rilascio di catecolamine, induce stati di vasocostrizione e ischemia a livello pancreatico e costituisce una potenziale causa di pancreatite.<sup>5</sup> I traumi diretti (ad es. investimento da parte di automezzi) a carico del quadrante addominale craniale possono scatenare una serie di eventi all'origine di ischemia, necrosi e autodigestione<sup>27</sup> che culminano nella pancreatite.

## PATOGENESI

I meccanismi protettivi endogeni che normalmente mantengono la stabilità pancreatico (elencati nel riquadro) vengono infine sopraffatti con conseguente autodigestione dell'organo da parte degli enzimi attivati (vedi patogenesi della pancreatite). L'attivazione del complemento (C) è un possibile fattore scatenante<sup>1</sup> e, benché possa seguire la via classica, diversi meccanismi favoriscono l'attivazione attra-

### Patogenesi della pancreatite

- L'aumento del tenore di grassi nella dieta riduce la stabilità delle membrane contenenti lo zimogeno.
- Lo stato di ipercalcemia induce processi di attivazione del tripsinogeno, formazione di cilindri e ischemia.
- L'iperlipidemia provoca fenomeni di coagulazione a livello del microcircolo pancreatico.
- I traumi provocano stati di necrosi e ischemia che inducono attivazione del tripsinogeno, attivazione del complemento, formazione di radicali liberi dell'ossigeno, dissoluzione dei granuli di zimogeno, saturazione degli inibitori della tripsina, autodigestione e afflusso di mediatori dell'infiammazione.

verso il sistema alternativo C<sub>5</sub>. L'attivazione del complemento comporta il rigonfiamento delle cellule e la dissoluzione dei granuli di zimogeno. Il conseguente rilascio enzimatico di tripsina può stimolare ulteriormente l'attivazione del complemento e perpetuare il processo.

La conversione del tripsinogeno in tripsina rappresenta un elemento importante nel processo auto-perpetuante. La tripsina è in grado di attivare l'insieme degli enzimi pancreatici (tripsinogeno, plasminogeno e callicreina<sup>1,5,23</sup>) e per tale via mantenere il processo infiammatorio. La presenza di livelli eccessivi di tripsina può comportare la saturazione dei relativi inibitori nel pancreas (inibitore della secrezione pancreatica di tripsina) e nel plasma (inibitore della proteasi alfa-1).

L'ischemia locale provocata da stati di rigonfiamento cellulare, traumi o iperlipemia comporta l'accumulo di ipoxantina e di xantina ossidasi. In seguito a riperfusione del pancreas infiammato, la xantina ossidasi induce la conversione dell'ipoxantina in xantina e radicali liberi dell'ossigeno. Questi ultimi attirano le cellule infiammatorie e danneggiano le membrane dei granuli di zimogeno. Utilizzando le preparazioni di pancreas canino, ottenute mediante perfusione ex vivo, è stato dimostrato che i radicali liberi dell'ossigeno intervengono in uno stadio patogenetico essenziale comune a tutte le forme di pancreatite.<sup>28</sup>

### DIAGNOSI

In letteratura sono stati discussi sia il decorso clinico che le complicazioni della pancreatite<sup>1,29,30</sup> e queste ultime vengono elencate nel relativo riquadro. La diagnosi definitiva della condizione richiede dati quantificabili e obiettivi poiché i segni clinici e i reperti anamnestici, benché utili, risultano aspecifici.

### Ruolo degli enzimi pancreatici

I valori dell'amilasemia e della lipasemia vengono comunemente utilizzati per sostenere la diagnosi di pancreatite. Queste misurazioni, per quanto sensibili, non sono del tutto specifiche. La percentuale di cani e di gatti con pancreatite acuta e attività amilasica e/o lipasica nella norma raggiunge il 15% - 20%<sup>19,31,32</sup>. La mucosa intestinale è la

### Complicazioni associate alla pancreatite

Distensione addominale	Febbre
Dolore addominale	Ascessi pancreatici
Anoressia	Accumulo di liquidi nello spazio pleurico
Aritmie cardiache	Difficoltà respiratorie
Disidratazione	Stati settici
Depressione	Vomito
Diarrea	
Coagulazione intravasale disseminata	

fonte più probabile dei normali livelli plasmatici dell'attività amilasica.<sup>33,34</sup> Probabilmente, l'isoenzima intestinale viene riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale. Invece, nei soggetti con insufficienza renale cronica, i livelli di isoenzima pancreatico si innalzano poiché aumentano quelli di gastrina e si riduce la *clearance* renale.<sup>7</sup> Nei gatti con pancreatite indotta sperimentalmente, i valori dell'amilasemia in effetti si riducevano.<sup>35</sup> Il gatto, analogamente all'uomo, è dotato di attività isoamilasica salivare che contribuisce a rendere aspecifiche le determinazioni dei livelli sierici dell'enzima.<sup>31</sup> L'emivita di quest'ultimo, che varia dalle 2 alle 5 ore<sup>36</sup>, porta ad interpretare erroneamente i valori bassi riscontrati in campioni prelevati a distanza di diverse ore dall'insorgenza dell'affezione.

Data la scarsa affidabilità dei valori di amilasemia, è stata presa in considerazione la misurazione di altri parametri (che tuttavia non sono ancora stati valutati). Nel cane e nel gatto, durante il decorso della pancreatite aumenta l'escrezione renale dell'isoamilasi pancreatico.<sup>1</sup> Benché nei campioni di urina prelevati nel cane non sia stata rilevata un'attività amilasica uniforme,<sup>36</sup> la misurazione dei rapporti amilasi : creatinina richiede ulteriori approfondimenti. I valori dell'isoamilasi possono convalidare maggiormente una diagnosi.<sup>5,23,24</sup> Infine, possono rivelarsi utili le misurazioni dell'attività amilasica e lipasica nel liquido peritoneale del soggetto esaminato.<sup>1</sup> In teoria, il rilascio locale di questi enzimi implica che l'innalzamento dei livelli enzimatici nel fluido peritoneale superi quello sierico.

Secondo le segnalazioni, l'innalzamento della lipasemia nell'uomo raggiunge una sensibilità del 98%<sup>37</sup>; pertanto, il riscontro di valori normali consente di escludere con sufficiente certezza la presenza di pancreatite.<sup>37</sup> Nei gatti con condizione indotta sperimentalmente, la lipasemia superava di 8 - 10 volte i valori normali.<sup>35</sup> Sono stati segnalati numerosi altri dati clinicopatologici riferibili alla pancreatite che tuttavia non forniscono informazioni specifiche (vedi "Dati clinicopatologici riferibili alla pancreatite").

### Tecniche di visualizzazione

Altri test diagnostici comunemente disponibili sono rappresentati dagli esami radiografico, ecografico e biopistico. Nel cane, le anomalie radiografiche sono state descritte

accuratamente<sup>17,38</sup> e comprendono ampliamento dell'angolo gastroduodenale, ritenzione segmentaria di gas a livello dei settori prossimali del duodeno e del colon trasverso, modificazioni di opacità e di contrasto nel quadrante craniale destro, troncamento gastrico e spostamento a sinistra dello stomaco con dislocazione verso destra del duodeno che rimane fisso in tale posizione nelle immagini radiografiche ripetute in serie.

#### Dati clinicopatologici riferibili a processi di pancreatite

Iperazotemia  
 Squilibri elettrolitici  
 Innalzamento dei livelli di alanina transaminasi  
 Innalzamento dei livelli di fosfatasi alcalina  
 Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina  
 Emoconcentrazione  
 Ipercolesterolemia  
 Iperglicemia  
 Iperlipoproteinemia  
 Ipfibrinogenemia  
 Ipoproteinemia  
 Leucogramma riferibile a un processo infiammatorio  
 Siero di aspetto lattescente  
 Leucogramma da stress

I segni di pancreatite rilevati all'esame ecografico permettono di confermare la diagnosi. La visualizzazione del pancreas è consentita dalla presenza di edemi, stati di ipertrofia, ispessimenti e masse.<sup>39,40</sup> Nella pancreatite del cane possono rendersi evidenti aree mal definite di ridotta ecogenicità<sup>41</sup> attribuibili all'esistenza di edemi, emorragie ed essudati infiammatori. Se il processo patologico induce la saponificazione del tessuto adiposo locale, in sede pancreatica può essere visibile una massa iperecogena irregolare. La pancreatite può determinare l'ispessimento localizzato del duodeno discendente e il rallentamento della motilità segmentaria.<sup>41</sup> Non è stato segnalato alcun dato riguardante l'aspetto del pancreas nel gatto e le relative alterazioni ecografiche in corso di pancreatite. In questa specie, come nell'uomo, il ricorso alla tomografia assiale computerizzata faciliterebbe la diagnosi e la differenziazione delle patologie pancreatiche.

L'esame bioptico viene riservato quale ultimo approccio diagnostico. La procedura si dimostra utile quando altri test si rivelano inconcludenti oppure quando occorre escludere la coesistenza di un adenocarcinoma. Nel gatto si riscontrano spesso stati di pancreatite interstiziale cronica. In teoria, gli episodi infiammatori ricorrenti possono indurre mutazioni puntiformi graduali che esitano nello sviluppo di adenomi e adenocarcinomi pancreatici.<sup>42</sup> Le tecniche di visualizzazione e l'esame bioptico si rendono necessarie per differenziare la pancreatite edematosa cronica dalla forma emorragica necrotizzante acuta.

## Test potenzialmente utili

Benché esistano altri test in grado di facilitare la diagnosi di pancreatite, gli studi clinici a tale riguardo sono carenti. La misurazione della metemalbumina favorisce la diagnosi della condizione e consente di differenziare la forma emorragica da quella edematosa. Nella sede dell'emorragia pancreatica, l'azione esercitata dagli enzimi locali sull'emoglobina ne induce la conversione in ematina che, combinandosi con l'albumina, produce metemalbumina. Poiché i livelli di quest'ultima si innalzano anche nel corso di discrasie emolitiche e di infarti intestinali, la diagnosi di pancreatite può essere formulata quando coesistano aumenti di amilasemia e lipasemia.<sup>32</sup>

Nel cane, i livelli di immunoreattività tripsinosimile sono correlati alla diagnosi di pancreatite e ne rispecchia-

no la gravità.<sup>43,44</sup> Benché il tripsinogeno venga prodotto esclusivamente nel pancreas, il livello di immunoreattività tripsinosimile può innalzarsi in concomitanza con stati di insufficienza renale o ad epatopatie; inoltre, poiché aumenta e decresce prima che si innalzino i livelli degli enzimi pancreatici, il test è sensibile soltanto negli stadi precoci dell'affezione.<sup>43</sup>

L'esame che appare maggiormente utile è la misurazione delle attività proteasica e antiproteasica.<sup>5</sup> La tripsina libera viene legata dall'antitripsina alfa<sub>1</sub> e dalla macroglobulina alfa<sub>2</sub>. Le antiproteasi si legano alla tripsina sierica, che aumenta in corso di pancreatite, quindi vengono eliminate attraverso il sistema reticolo-endoteliale. I livelli di queste proteine nel siero e nel liquido peritoneale possono essere correlati alla diagnosi e alla gravità dell'affezione.<sup>45-47</sup> Nell'uomo, è stato sviluppato un metodo di dosaggio radioimmunologico dei complessi tripsina-antitripsina<sup>48</sup> che tuttavia non è ancora disponibile nel cane e nel gatto.

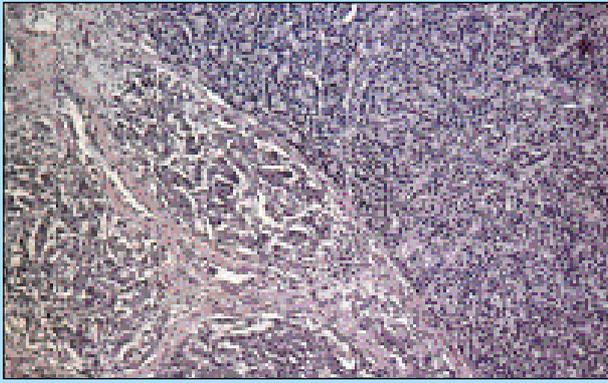
## TERAPIA

La terapia della pancreatite non ha subito modificazioni apprezzabili non essendo ancora stata del tutto chiarita la relativa patogenesi. I capisaldi del trattamento sono rappresentati dalla fluidoterapia e dalla sospensione dell'alimentazione per via orale.

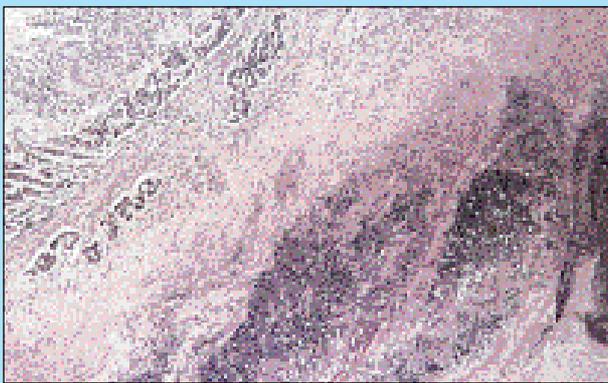
Una misura terapeutica essenziale consiste nel reintegrare i deficit idrici, soddisfare i continui fabbisogni e

**Tabella 1**  
Dati di laboratorio ottenuti in un gatto affetto da pancreatite

Parametro	Intervallo di riferimento	giorno		
		1	5	15
Amilasi	da 200 a 2556	2296	1924	1831
Lipasi	da 10 a 195	1071	822	748
Fosfatasi alcalina	da 10 a 180	32	64	127



**FIGURA 1** - Campione biptico prelevato durante l'intervento chirurgico in cui si rilevano adenomi pancreatici e fenomeni di iperplasia nodulare. (X100) (Per concessione di William L. Spangler, DVM, PhD, Central Veterinary Diagnostics, Inc, Sacramento, CA).



**FIGURA 2** - Campione istopatologico in cui si rileva uno stato diffuso di lipidosi epatica di entità moderata e un processo locale di peripancreatite con lesioni acinose proliferative in apparente evoluzione dall'iperplasia nodulare ad adenoma nodulare ad adenocarcinoma infiltrativo. (X 50) (Per concessione di William L. Spangler, DVM, PhD, Central Veterinary Diagnostics, Inc., Sacramento, CA).

contemporaneamente correggere gli squilibri elettrolitici. Mantenendo un ritmo di reidratazione standard (sulla base della superficie corporea) e valori di pressione venosa centrale compresi fra 5 e 8 mm/Hg, si garantisce al meglio la conservazione di uno stato di normovolemia e di pervietà del microcircolo. Prevenendo gli episodi ischemici a carico del pancreas è possibile attenuare la successiva catena di eventi. Le soluzioni colloidal contribuiscono a sostenere l'apporto ematico all'organo e a mantenere la pressione osmotica intravascolare. I destrani a basso peso molecolare migliorano la circolazione periferica, prevengono gli episodi trombotici e riducono la viscosità del sangue.<sup>1</sup> La velocità di somministrazione di queste soluzioni non deve superare i 5 ml/kg al giorno. Il flusso ematico pancreatico migliora grazie all'effetto di glucagone, vasopressina (5 unità ad intervalli di 6 ore)<sup>49</sup> ed eparina; tuttavia, l'efficacia di queste sostanze non è ancora stata determinata.

Il secondo caposaldo del trattamento prevede la riduzione al minimo delle secrezioni pancreatiche. Il digiuno impedisce che le proteine e i grassi stimolino la secrezione pancreatica indotta dalla colecistochinina. Mantenendo vuoto lo stomaco, viene inibita la secrezione di gastrina che rappresenta un ulteriore fattore di stimolazione della

secrezione pancreatica. A tale scopo, bisogna sospendere la somministrazione di alimento per via orale e ricorrere alla nutrizione attraverso sonda rino gastrica. Se l'assunzione di alimenti per via orale deve essere evitata per periodi di tempo superiori a 5 giorni oppure se il soggetto perde più del 10% del suo peso corporeo, bisogna adottare una via alternativa di integrazione calorica.

Nell'uomo, la somministrazione di una dieta semplice attraverso sonda digiunostomica non stimola la secrezione pancreatica,<sup>50</sup> mentre nel gatto non sono stati condotti studi che consentano di dimostrarlo. Pertanto, in questa specie, l'alimentazione parenterale totale rappresenta tutt'ora la via più sicura per impedire l'attività secretoria dell'organo. In gatti sani, il ricorso alla sola alimentazione parenterale per periodi prolungati (due settimane) è stata associata a stati di anemia e trombocitopenia e allo sviluppo di lipidosi<sup>51</sup>; la durata di questa procedura deve quindi essere limitata fino a quando non vengano fornite ulteriori indicazioni a riguardo.

## ALTRE MODALITÀ TERAPEUTICHE

Sia nel cane che nell'uomo sono stati presi in considerazione altri metodi per ridurre la secrezione pancreatica. Gli agenti anticolinergici inibiscono la sintesi e la secrezione degli enzimi ma favoriscono l'ileo che ne rende controverso l'uso. Il glucagone migliora il flusso ematico nel pancreas<sup>52,53</sup> e, al contempo, ne inibisce l'attività secretoria. La somatostatina non si è dimostrata efficace a tale scopo,<sup>10</sup> mentre non è ancora stato oggetto di studi l'uso dell'octreotide, un analogo della molecola precedente, dotato di azione più protratta e di maggiore capacità anti-secretoria.<sup>54</sup>

Nei soggetti affetti da pancreatite acuta, la somministrazione di plasma consente di fornire macroglobuline alfa-2 e antitripsina alfa-1, le cui riserve nell'ospite possono esaurirsi a causa di un eccesso di tripsina libera. L'aprotinina è un altro inibitore della tripsina di cui è stato valutato l'uso negli animali<sup>10</sup> e che risulta in grado di legare la tripsina libera e quindi di impedire l'attivazione del complemento e dei sistemi della chinina.<sup>55</sup>

Lo sviluppo di uno stato iperglicemico oppure di diabete mellito manifesto rende necessaria la somministrazione di insulina, la quale favorisce l'inibizione della lipoproteina lipasi.<sup>1</sup> Il ricorso alla terapia corticosteroidica rimane controverso, benché gli effetti antiinfiammatori e il miglioramento della stabilità di membrana indotti da questi farmaci ne suggeriscano l'utilità terapeutica. La meperidina cloridrato probabilmente rappresenta l'analgesico più sicuro poiché impedisce lo spasmo dello sfintere di Oddi sia nel cane<sup>4</sup> che nell'uomo<sup>7</sup> e potrebbe indurre un effetto analogo anche nel gatto.

Nei cani con pancreatite indotta sperimentalmente, il lavaggio peritoneale ha consentito di prolungare i tempi di sopravvivenza e di ridurre la morbilità.<sup>5,56,57</sup> Le sostanze presenti nel liquido ascitico (ad es. tripsina, istamina, prostaglandine, fattore di depressione miocardica e chinine) sono state messe in relazione a numerose conseguenze della pancreatite.<sup>1</sup> Appare chiaro che la loro rimozione comporta effetti favorevoli. Il lavaggio può essere effettuato utilizzando soluzioni elettrolitiche o dialisate riscaldate,

da infondere alla dose di 30 ml/kg fino ad ottenere un grado di distensione addominale che crei un certo disagio. Per favorire l'ulteriore accumulo dei mediatori infiammatori nel liquido di infusione, quest'ultimo deve essere allontanato dopo un periodo di tempo compreso fra mezz'ora e due ore. Se questa procedura viene ripetuta più volte, è necessario tenere sotto controllo lo stato metabolico ed elettrolitico del soggetto.

È consigliabile ricorrere a una profilassi antibiotica con prodotti ad ampio spettro allo scopo di prevenire l'invasione enterica di microrganismi anaerobi e Gram-negativi.<sup>1,58</sup> Gli studi effettuati hanno consentito di dimostrare che gli antibiotici riducono la gravità della pancreatite indotta sperimentalmente.<sup>59</sup> Costituiscono ottime scelte iniziali prodotti quali i sulfamidici potenziati, le penicilline e le cefalosporine. Inoltre, è opportuno applicare ulteriori misure terapeutiche per controllare il vomito, lo sviluppo di aritmie cardiache e l'edema polmonare.

L'intervento chirurgico si rende necessario in presenza di ittero ostruttivo, ostruzioni o perforazioni intestinali oppure ascessi pancreatici. Talvolta è richiesta la pancreatocomia parziale con rimozione di porzioni di tessuto necrotico. Questo tipo di intervento non è stato messo in stretta relazione con il rischio di pancreatite acuta a carico del segmento residuo.<sup>1</sup>

In futuro, gli aspetti terapeutici a cui rivolgere l'attenzione sono rappresentati da supporto nutrizionale più aggressivo, inibizione degli enzimi pancreatici, mantenimento del flusso ematico pancreatico, blocco di produzione dei radicali liberi dell'ossigeno e valutazione dei vantaggi forniti dal lavaggio peritoneale. Queste modalità derivano dalle attuali acquisizioni circa la patogenesi della pancreatite e si prefiggono di ridurre il tasso di mortalità e di apportare alcune innovazioni in ambito terapeutico.

## CASO CLINICO

Una gatta a pelo corto, di 16 anni di età, sterilizzata del peso di 7,4 kg venne portata alla visita per essere sottoposta a trattamento. L'animale risultava leggermente sovrappeso, era abbastanza vigile e con uno strato adiposo falciforme consistente.

Il gatto presentava conati di vomito ad insorgenza acuta subito dopo avere assunto un pasto normale. Il veterinario curante aveva formulato una diagnosi di pancreatite sulla base degli esiti dell'esame ematologico (Tab. 1, giorno 1). Il trattamento di supporto, composto da fluidoterapia per via sottocutanea, somministrazione di amoxicillina e sospensione dell'assunzione orale di alimento, non consentì di migliorare le condizioni del soggetto e pertanto venne richiesto un consulto.

La diagnosi di pancreatite, suggerita dagli esiti degli esami ematologici e biochimici e dai dati ottenuti da anamnesi e visita clinica, venne confermata attraverso l'esame ecografico e il lavaggio peritoneale. Queste due tecniche vennero utilizzate anche per controllare i progressi del soggetto.

La terapia iniziale prevedeva la somministrazione di soluzioni di Ringer lattato in dosaggio doppio rispetto alla dose di mantenimento, la sospensione dell'assunzione di alimento per via orale e la somministrazione di cefalotina.

Data la persistenza di segni di infiammazione pancreatica (Tab. 1, giorno 5), venne proseguita la terapia di supporto.

L'anoressia protratta e il precedente stato di obesità vennero considerati quali possibili cause di lipidosi epatica. Questa teoria venne confermata dagli esiti di un agoaspirato eseguito a livello epatico e dall'innalzamento precoce dei livelli di fosfatasi alcalina (Tab. 1, giorno 15). Prima di intraprendere un costoso programma di alimentazione per via esclusivamente parenterale, venne praticata una laparoscopia esplorativa al fine di confermare lo stato di lipidosi e la presenza di pancreatite e per escludere un eventuale adenocarcinoma pancreatico. I prelievi biotici eseguiti nel corso dell'intervento esplorativo misero in evidenza quadri di adenoma pancreatico, iperplasia adenomatosa e grave lipidosi epatica (Fig. 1). Successivamente, il gatto venne nutrito esclusivamente per via parenterale per un periodo di 9 giorni, nel corso del quale si osservò un miglioramento delle condizioni cliniche. Si procedette quindi alla somministrazione di cimetidina, insulina e meperidina cloridrato secondo necessità.

Dopo un giorno dalla sospensione dell'alimentazione per via parenterale, le condizioni del soggetto peggiorarono rapidamente e fu deciso di ricorrere all'eutanasia. Alla necropsia, l'aspetto del pancreas era rimasto immutato dal momento dell'intervento chirurgico e vennero riscontrate aderenze nella sede del prelievo biotico, processi di saponificazione localizzati e diffusi e lieve arrotondamento dei margini epatici. Vennero prelevati a caso alcuni campioni biotici da fegato e pancreas (Fig. 2). L'estensione del tessuto pancreatico normale o funzionale residuo era molto limitata.

## Note sull'autore

*Il Dr. Stewart è Diplomate dell'American College of Veterinary Internal Medicine ed è internista di Special Veterinary Services del Berkeley Dog and Cat Hospital a Berkeley, California.*

## Bibliografia

1. Strombeck DR, Guilford WG: Small Animal Gastroenterology, ed 2. Davis, CA, Stonegate Publishing Co, 1990.
2. Renner IG, Kinderknecht H, Valenzuela JE, et al: Studies of pure pancreatic secretion in chronic alcoholic subjects without pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 15:241-244, 1980.
3. Moriello KA, Bowen D, Meyer DJ: Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *JAVMA* 191: 695-696, 1987.
4. Schaer M: Acute pancreatitis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 13(12):1769-1781, 1991.
5. Hall JA, Macy DW: Acute canine pancreatitis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10(4):403-417, 1988.
6. Perrault JP, Greseth JLM, Tremaine WJ: 6-mercaptopurine therapy in selected cases of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 66:480-484, 1991.
7. Grendell JH, Egan J: Acute pancreatitis. Medical staff conference. *West J Med* 146:598-602, 1987.
8. Fittschon C, Bellamy JEC: Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs and cats without causing pancreatitis. *Can J Comp Med* 48:136-140, 1984.
9. Parrent J: Effects of dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dogs. *JAVMA* 180:743-746, 1982.
10. Steinberg WM, Schlesseman SE: Treatment of acute pancreatitis. Comparison of animal and human studies. *Gastroenterology* 93:1420-1427, 1987.

11. Sheldon WG: Pancreatic flukes (*Eurytrema procyonis*) in domestic cats. *JAVMA* 148:251-253, 1966.
12. Fox JN, Mosby JG, Vogler GA, et al: Pancreatic function in domestic cats with pancreatic fluke infestation. *JAVMA* 178:58-60, 1981.
13. Sherding RG: Feline infectious peritonitis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1(2):95-101, 1979.
14. Drazner FH: Pancreatitis: A pathophysiological approach. *Proc Annu Meet AAHA*:105-122, 1981.
15. Schaer M: Acute pancreatitis in the cat. *Proc 9th ACVIM Forum*:151-152, 1991.
16. Lendrum R, Walker G: Serum antibodies in human pancreatic disease. *Gut* 16:365-371, 1975.
17. Kleine LJ: Clinical and radiographic aspects of acute pancreatitis in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1(4): 295-299, 1980.
18. Jacobs RM, Murtaugh RJ, DeHoff D: Review of the clinico-pathologic findings of acute pancreatitis in the dog: Use of an experimental model. *JAAHA* 21:795-800, 1985.
19. Schaer M: A clinico-pathologic survey of acute pancreatitis in 30 dogs and 5 cats. *JAAHA* 15:681-687, 1979.
20. Anderson NV: Pancreatitis in dogs. *Vet Clin North Am* 2:79-97, 1972.
21. Whitney MS, Boon GD, Rebar AH, Ford RB: Effects of acute pancreatitis on circulating lipids in dogs. *Am J Vet Res* 148:1492-1497, 1987.
22. Farmer RG, Winkelman EI, Brown HB, et al: Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. *Am J Med* 54:161-165; 1973.
23. Geoks MC: Acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 103:86-100, 1985.
24. Davies M, Klimiuk PS, Adams PH, et al: Familial hypocalcaemic hypercalcaemia and acute pancreatitis. *Br Med J Clin Res* 282:1023-1025, 1981.
25. Snodgrass PJ: Pathophysiology of the pancreas, in *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, pp 922-923.
26. Castillo CF, Harringer W, Warsaw AL, et al: Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 324:382-390, 1991.
27. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital Case 20-1984. *N Engl J Med* 310:1310-1319, 1984.
28. Stanfey H, Bulkley GB, Cameron JL: The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 200:405-413, 1984.
29. Banks PA: Acute pancreatitis. *Gastroenterology* 61:382-397, 1971.
30. Schaer M: The perils of acute pancreatitis in the dog and cat. *Proc 9th ACVIM Forum*:1, 1991.
31. Murtaugh RJ: Acute pancreatitis: Diagnostic dilemmas. *Semin Vet Med Surg* 2:282-295, 1987.
32. Strombeck DR, Farver TF, Kaneko JJ Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *Am J Vet Res* 42:1966-1970, 1981.
33. Boyd TF, Traal EM, Byrre JJ Serum amylase levels in experimental intestinal obstruction. *J Surg Res* 1:128-131, 1961.
34. Hiatt N: Investigation of the role of the small intestine in the maintenance of the serum amylase level of the dog. *Ann Surg* 154:864-873, 1961.
35. Kitchell BE, Strombeck DR, Cullen J, Harrold D: Clinical and pathologic changes in experimental induced acute pancreatitis in cats. *Am J Vet Res* 47:1170-1173, 1986.
36. Hudson EB, Strombeck DR: Effects of functional nephrectomy on the disappearance rates of canine serum amylase and lipase. *Am J Vet Res* 39:1316-1321, 1978.
37. Fitzgerald O: Painless pancreatitis and other painless pancreatic disorders. *Clin Gastroenterol* 1:195-218, 1972.
38. O'Brian TR: *Radiographic Diagnosis in the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1978.
39. Clark LR, Jaffe MH, Choyle PL, et al: Pancreatic imaging. *Radiol Clin North Am* 23:489-501, 1985.
40. Pennick DG, Nyland TG, Kerr LY, Fisher PE: Ultrasonic evaluation of gastrointestinal diseases in small animals. *Vet Rad* 31(3):134-141, 1990.
41. Murtaugh RJ, Herring DS, Jacobs RM, DeHoff WD: Pancreatic ultrasonography in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *Vet Rad* 2(1):27-32, 1985.
42. Druker BJ, Mamon HJ, Roberts TM: Oncogenes, growth factors and signal transduction. *N Engl J Med* 321:1383-1391, 1989.
43. Simpson KW, Batt RM, McLean L, Morton DR: Circulating concentrations of trypsin like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs. *Am J Vet Res* 50:629-632, 1989.
44. Keller ET: High serum trypsin like immunoreactivity secondary to pancreatitis in a dog with exocrine pancreatic insufficiency. *JAVMA* 196:623-626, 1990.
45. Murtaugh RJ, Jacobs RM: Serum antiprotease concentrations in dogs with spontaneous and experimentally induced acute pancreatitis. *Am J Vet Res* 46:80-83, 1985.
46. Wendt P, Fritsch A, Schulz F, et al: Proteinases and inhibitors in plasma and peritoneal exudate in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterolog* 31:277-281, 1984.
47. Worthington KJ, Cuschieri A: Estimation of plasma esterolytic activity and its in vitro inhibition by proteinase inhibitors during acute pancreatitis in the human. *Br J Exp Pathol* 57:165-169, 1976.
48. Borgstrom A, Ohlsson K: A method of determination of immunoreactive trypsin complex with alpha one antitrypsin in human sera. *Scand J Clin Lab Invest* 44:381-386, 1984.
49. Schapiro H, Britt LG, Brooks J, et al: Acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Effect of vasopressin on survival times. *Am J Dig Dis* 19:1075-1078, 1977.
50. Ragins H, Levenson SM, Singer R, et al: Interjejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Am J Surg* 126:606-614, 1973.
51. Lippert AC, Faulkner JE, Evans AT, Mullaney TP: Total parenteral nutrition in clinically normal cats. *JAVMA* 194: 669-676, 1989.
52. London RE, Woods JH, Poulin TL, et al: Experimental pancreatitis treated with glucagon or lactated Ringer's solution. *Arch Surg* 109:1548, 1974.
53. LanKisch PG, Winckler, Bokermann M, et al: The influence of glucagon on acute experimental pancreatitis in the cat. *Scand J Gastroenterol* 9:725-729, 1974.
54. Lothrop CD: Octreotide treatment of canine and feline endocrine tumors. *Proc 9th ACVIM Forum*:755-758, 1991.
55. Tilquin BM, O'Connor TC, Hancotte-LaHage CM, et al: The effect of peritoneal dialysis with and without aprotinin on acute experimental pancreatitis in rats. *Int Surg* 75:174-178, 1990.
56. Rogers RE, Carey LC: Peritoneal lavage in experimental pancreatitis in dogs. *Am J Surg* 111:792-794, 1966.
57. Parks J, Gahring D, Greene RW: Peritoneal lavage for peritonitis and pancreatitis in twenty-two dogs. *JAAHA* 9:442-446, 1973.
58. Edwards D, Bauer MS, Walker MA, et al: Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *JAAHA* 26:189-198, 1990.
59. Schiller WR, Suriyapa C, Anderson MD: A review of experimental pancreatitis. *J Surg Res* 16:69-90, 1974.