



Raccomandazioni dell'Associazione Tecnico Scientifica – S.I.T.La.B.

N.001/23

**IL LABORATORIO NELLA GESTIONE DELLA PANCREATITE: FATTORI
PROGNOSTICI E PREDITTIVI DI SEVERITÀ**

Bomba S. (Chieti), Del Fine P. (Chieti), Palumbieri V. (Termoli)

Rev. 1.0

SITLaB news

Publicato: 09 gennaio 2023

Copyright: © SITLaB

Abstract

Introduzione: La pancreatite acuta è un disturbo infiammatorio del pancreas esocrino associato a lesioni tissutali e necrosi. **Obiettivo:** Questo studio mira a valutare quali siano i principali fattori prognostici e predittivi di severità per la pancreatite acuta, ponendo principalmente l'attenzione sulla rilevazione sierica di calcio, IL-6, PCR e azotemia. **Materiali e metodi:** Sono stati ricercati quotidianamente nel sistema informatico di laboratorio pazienti provenienti dal Pronto Soccorso che presentassero amilasi totale e lipasi elevate, con l'ulteriore ricerca e analisi di calcio, IL-6, PCR e azotemia. **Risultati:** Lo studio ha preso in esame 67 pazienti, di cui 39 sono stati classificati secondo i criteri di Ranson; da qui sono stati condotti test relative alle medie dei vari parametri presi in esame, analisi delle curve ROC e studi di correlazione. **Conclusioni:** È emersa l'importanza dell'IL-6 come possibile fattore sia prognostico che predittivo di severità per la pancreatite acuta a differenza di PCR, calcio, azotemia, amilasi e lipasi da utilizzare principalmente come fattori diagnostici per pancreatite.

Parole chiavi: pancreatite, acuta, amilasi, lipasi, PCR, IL-6, calcio, azotemia.

Introduzione

La pancreatite è l'instaurarsi di un processo infiammatorio a carico del pancreas, la quale causa una morbilità e una mortalità significative in tutto il mondo. [1]

La pancreatite acuta (PA) è definita come un attacco infiammatorio acuto del pancreas con un'insorgenza improvvisa dei sintomi, la quale si traduce in una completa risoluzione della morfologia tissutale, della fisiologia e dei sintomi stessi. Se l'infiammazione persiste, provoca un danno strutturale permanente caratterizzato da fibrosi e stenosi duttale con diminuzione irreversibile della funzione pancreatiche esocrina ed endocrina, definita pancreatite cronica (PC). [2, 3]

La diagnosi clinica di pancreatite è compiuta attraverso indagini radiologiche ed esami ematochimici come amilasi, lipasi, emocromo con formula, sodiemia, potassiemia, creatinina, glicemia, calcemia, azotemia (BUN), transaminasi, bilirubina totale, proteina C reattiva (PCR), lattato deidrogenasi, emogas ed emocultura nel sospetto di sepsi. In aggiunta a questi, si possono effettuare esami diretti e indiretti per la funzionalità del pancreas esocrino ed endocrino che permettono un miglior inquadramento clinico del paziente.

Il ruolo del laboratorio è così di fondamentale importanza per sostenere il sospetto clinico e per consentire il monitoraggio del processo flogistico. [4]

L'obiettivo che si pone in questo studio è quello di andare a valutare quali siano i principali fattori prognostici e predittivi di severità per la pancreatite acuta. La ricerca si è concentrata principalmente sulla rilevazione sierica di calcio, interleuchina-6 (IL-6), PCR e BUN, con revisione del ruolo di

amilasi e lipasi nella pancreatite; al fine di utilizzare tutti questi nuovi possibili fattori come markers primari nei pazienti in ingresso al Pronto Soccorso con sospetto di pancreatite, oltre ai sopracitati esami di routine.

Materiali e Metodi

Presso l'U.O.C. di Patologia Clinica del presidio ospedaliero "SS. ANNUNZIATA" di Chieti, sono stati estrapolati dal sistema informatico di laboratorio 67 pazienti, 41 uomini (61%) e 26 donne (39%) con un'età media di 69,86 anni (range: 14-100, mediana 73), provenienti dal Pronto Soccorso che presentassero amilasi totale e lipasi elevate. Ulteriormente sono stati esaminati tutti gli esami di laboratorio al quale ogni singolo paziente è stato sottoposto, prestando particolare attenzione ad esami come PCR, calcio, BUN e IL-6. In assenza di questi esami ematochimici, si è provveduto ad analizzarli tramite aliquote di siero provenienti dal campione primario, attraverso la strumentazione Architect Abbott ci16200 e Beckman Access.

Risultati

Ai 67 pazienti presi in esame è stato applicato come sistema di punteggio i Criteri di Ranson: età >55anni, leucociti >16000/mm³, glicemia >200 mg/dL, GOT >250 U/L, LDH >350 U/L, per identificare il grado di severità della PA. L'esecuzione della media aritmetica ai suddetti dati ha evidenziato una diagnosi di pancreatite del 90% lieve, con 24 uomini (68,57%) e 11 donne (31,42%) ed età media 71,37; del 10% severa, con 3 uomini (75%) e 1 donna (25%) ed età media 78 (Figura 1). I restanti 28 casi non sono stati classificati in pancreatite lieve o severa a causa della mancanza di alcuni dati utili che permettono di applicare i Criteri di Ranson.

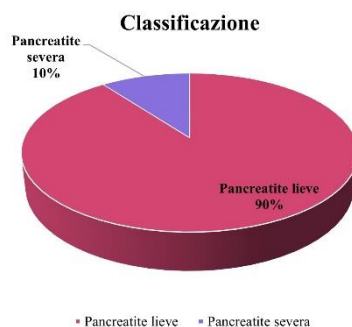


Figura 1. Classificazione pazienti per pancreatite lieve e severa secondo i Criteri di Ranson.

Il test sulle medie relative ai valori di amilasi e lipasi tra pazienti con PA lieve e severa, non ha dimostrato differenze statisticamente significative per l'amilasi: $407,9 \pm 639,9$ U/L vs $478,5 \pm 380,4$

U/L ($p=0,06$) (Figura 2); mentre differenze statisticamente significative per la lipasi: $294,9 \pm 355,7$ U/L vs $617,0 \pm 478,9$ U/L ($p=0,03$) (Figura 3).

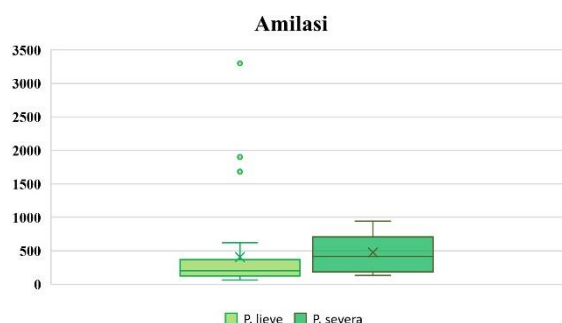


Figura 2. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di amilasemia tra i pazienti affetti da pancreatite lieve e severa.

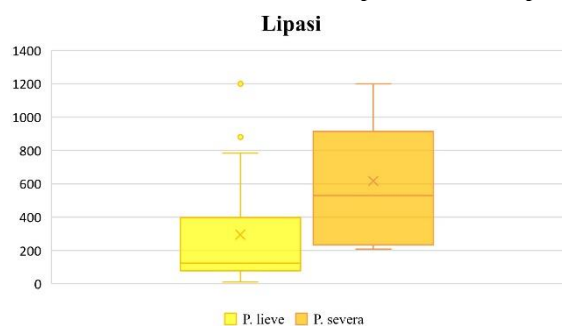


Figura 3. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di lipasemia tra i pazienti affetti da pancreatite lieve e severa.

Per selezionare i soggetti aventi una maggiore probabilità di essere affetti da PA, è stato eseguito il test dell'amilasi tenendo conto di un cut-off >300 U/L, dai quali risultati si può evincere una specificità e una sensibilità del test pari al 100%, VPP uguale al 100% e una curva AUC pari a 1 (Figura 4).

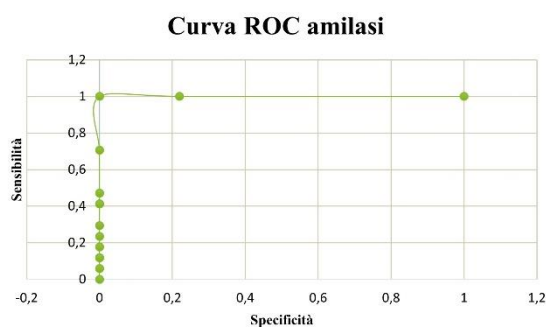


Figura 4. Curva ROC amilasi.

Lo stesso procedimento è stato attuato anche per il test della lipasi considerando un cut-off >234 U/L con una sensibilità e specificità al 100%, VPP uguale al 100% e una curva AUC pari a 1 (Figura 5).

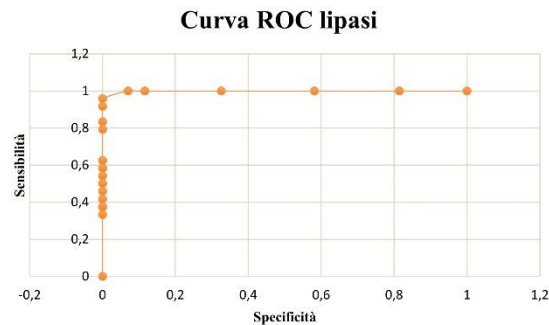


Figura 5. Curva ROC lipasi.

La distribuzione dei valori di PCR non mostra una netta differenza tra i gruppi PA lieve e severa (PA lieve: $51,79 \pm 58,6$ mg/dL vs PA severa $73,5 \pm 117,2$ mg/dL; $p=0,02$) (Figura 6).

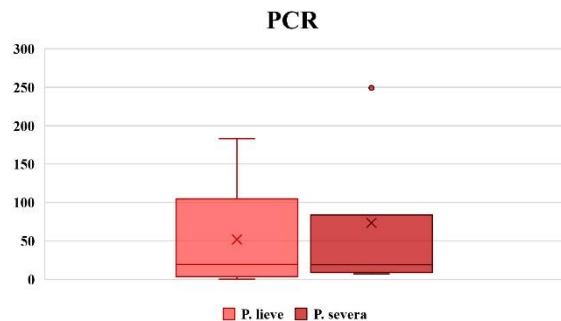


Figura 6. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di PCR tra i pazienti affetti da PA lieve e severa.

Per valutare l'accuratezza dei singoli parametri ematochimici presi in esame come possibili test diagnostici, è stato effettuato uno studio della curva ROC, considerando un cut-off ottimale e studiando le rispettive sensibilità e specificità. L'analisi della PCR come possibile test diagnostico ha permesso di identificare un valore ottimale di cut-off >5 mg/dL, corrispondente a una sensibilità del 80% nell'identificare pazienti affetti da pancreatite e una specificità del 40% per escludere questa patologia (VPP uguale a 52% e AUC pari a 0,75) (Figura 7).

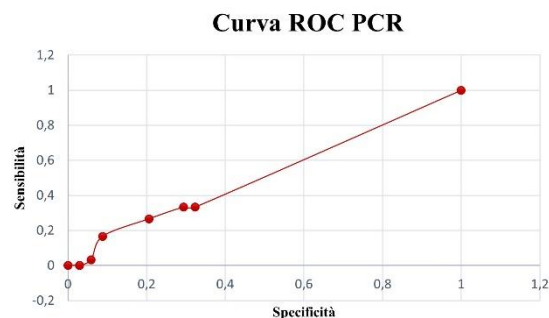


Figura 7. Curva ROC PCR.

La stessa analisi è stata effettuata per l'IL-6. Il test sulle medie relative ai valori di IL-6 tra pazienti con PA lieve e severa, ha dimostrato differenze statisticamente significative (PA lieve: $117,7 \pm 330,1$ pg/mL vs PA severa $588,1 \pm 745,1$ pg/mL; $p=0,000001$) (Figura 8).

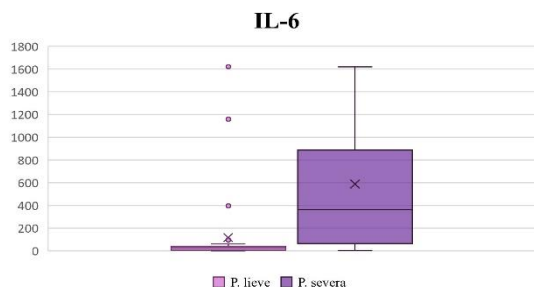


Figura 8. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di IL-6 tra i pazienti affetti da PA lieve e severa.

Considerando un valore soglia $>6,4$ pg/mL, il test presenta un valore di sensibilità pari al 87% e una specificità pari al 35%, VPP uguale a 52% e AUC pari a 0,92 (Figura 9).

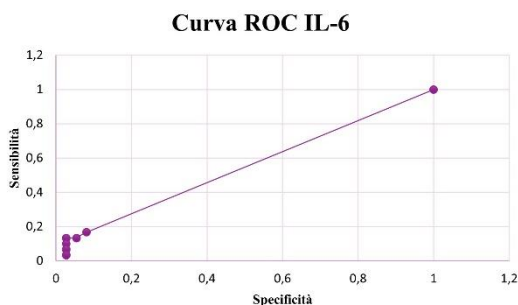


Figura 9. Curva ROC IL-6.

Poi, tenendo conto quanto riportato in letteratura, si è provveduto ad analizzare la correlazione IL-6/PCR (Figura 10) e IL-6/lipasi (Figura 11). Da quest'analisi è stata confermata una forte correlazione tra i parametri in entrambi i casi (IL-6/PCR: $R^2 = 0,89$ e $r = 0,94$; IL-6/lipasi: $R^2 = 0,90$ e $r = 0,94$).

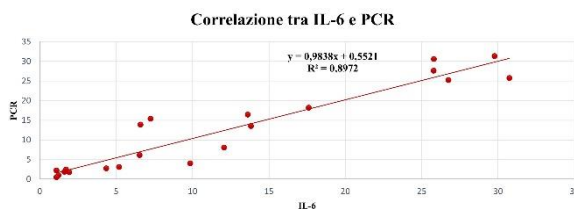


Figura 10. Grafico a dispersione per raffigurazione di correlazione tra IL-6 e PCR.

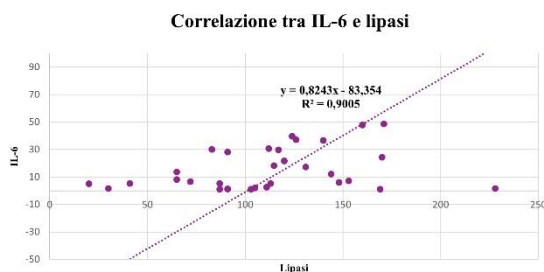


Figura 11. Grafico a dispersione per raffigurazione di correlazione tra IL-6 e lipasi.

Il test sulle medie relative ai valori di calcio e BUN tra pazienti con PA lieve e severa, ha dimostrato differenze statisticamente significative per il calcio: $9,08 \pm 0,90$ mg/dL vs $9,17 \pm 0,23$ mg/dL ($p=0,38$) (Figura 12); mentre non si dimostrato differenze statisticamente significative per l'azotemia $77,42 \pm 72,84$ mg/dL vs $67,25 \pm 52,05$ mg/dL ($p=0,66$) (Figura 13).

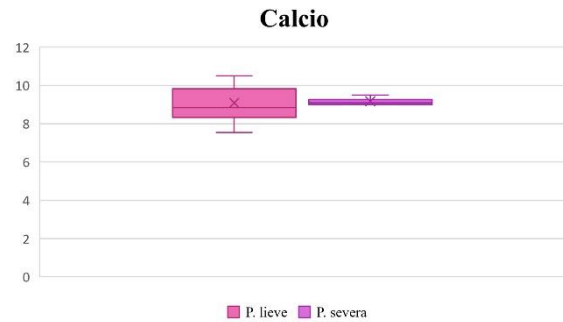


Figura 12. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di calcio tra i pazienti affetti da PA lieve e severa.

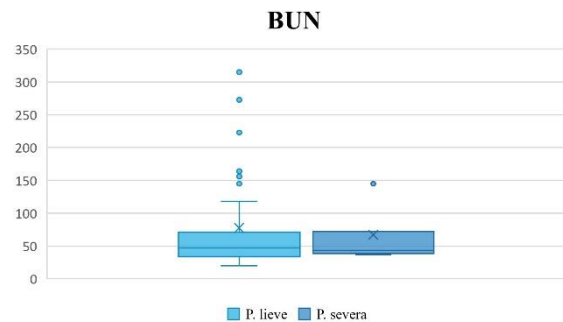


Figura 13. Box plot. Confronto delle distribuzioni dei valori di BUN tra i pazienti affetti da PA lieve e severa.

L'analisi del calcio, come probabile test diagnostico, ha permesso di evidenziare che un cut-off <8 mg/dL ha una sensibilità del 7% ma un'elevata specificità del 92%, VPP 40% e AUC pari a 0,62 (Figura 14).

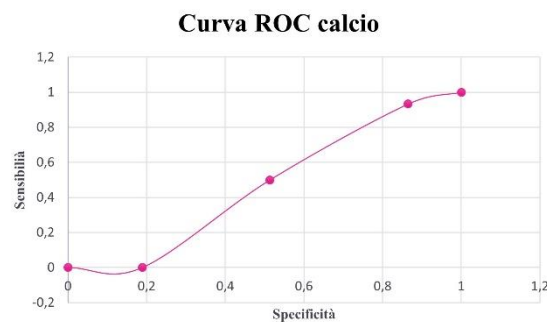


Figura 14. Curva ROC calcio.

Mentre il test dell'azotemia come plausibile test diagnostico con cut-off >45 mg/dL, come indicato dalla Classificazione di Atlanta, ha una sensibilità del 43% e una specificità del 51%, VPP 42% e AUC pari a 0,75 (Figura 15).

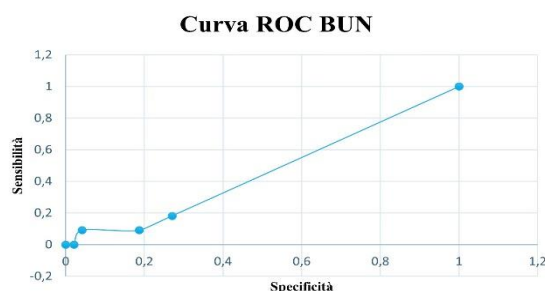


Figura 15. Curva ROC BUN.

Discussione

L'obiettivo della ricerca è stato quello di evidenziare gli indici prognostici e predittivi più affidabili nella valutazione del grado di severità della pancreatite acuta (PA). L'analisi è stata attuata ai fattori comunemente utilizzati nella pratica clinica, come amilasi e lipasi. Inoltre, si è voluto indagare su nuovi parametri e markers come calcio, azotemia (BUN), proteina c reattiva (PCR) e interleuchina 6 (IL-6) da prendere in considerazione per effettuare la valutazione di PA al momento del ricovero.

Lo studio ha preso in esame 67 pazienti provenienti dal pronto soccorso con sospetto di PA. Utilizzando i criteri di Ranson, età >55anni, leucociti >16000/mm³, glicemia >200 mg/dL, GOT >250 U/L, LDH >350 U/L, è stato possibile evidenziare come l'incidenza di pancreatite acuta lieve sia superiore a quella severa.

Proseguendo gli studi sui parametri ordinariamente impiegati nella pratica clinica, si è dimostrato che l'amilasi è un parametro con un valore diagnostico ma non tanto prognostico, a causa di un p-value=0,06. Invece, in accordo a quanto riportato in letteratura, la lipasi con p-value=0,03 ha una maggiore sensibilità e specificità rispetto all'amilasi sia all'inizio che alla fine del decorso della malattia. [5]

Inoltre, è stato eseguito uno studio sulle curve ROC di amilasi e lipasi per misurare l'accuratezza dei test diagnostici. Per identificare il valore del test, che massimizza la differenza tra veri positivi e falsi positivi, è stato preso in riferimento il primo criterio della Classificazione di Atlanta per sospetto di pancreatite acuta: amilasi sierica e/o lipasi superiore a tre volte il limite superiore del normale [6]. In questo modo, considerando il limite superiore fisiologico dell'amilasi pari a 100 U/L, si è posto un cut-off >300 U/L; mentre per la lipasi avendo un limite superiore fisiologico pari a 78 U/L, si è applicato un cut-off >234 U/L. In entrambi i casi i risultati hanno dimostrato un test diagnostico con il 100% di sensibilità e specificità e un valore di AUC pari 1.

Per i 39 pazienti classificati secondo i Criteri di Ranson è stata eseguita anche un'analisi di distribuzione dei parametri PCR, IL-6, calcio e BUN. Per la PCR si può dimostrare il suo valore diagnostico ma non predittivo di severità a causa della sovrapposibilità della distanza interquartile e della mediana dei due gruppi PA lieve e severa, con un leggero discostamento delle medie. Nell'IL-

6, al contrario, si è evidenziata tra i due gruppi PA lieve e severa una grande variabilità, con distribuzioni asimmetriche positive in entrambi i casi, ma con un'ampiezza maggiore per i soggetti con PA severa. Questo porta ad affermare che l'IL-6 è un mediatore responsabile della sintesi delle proteine in fase acuta e che aumenta all'aumentare della lesione tissutale. [7] Grazie anche all'analisi di correlazione applicata tra IL-6 e lipasi, si può ipotizzare per l'IL-6 un ruolo sia prognostico che predittivo di severità per la PA.

L'esame del calcio ha dimostrato quanto esso possa essere un fattore diagnostico ma non prognostico di severità a causa di alcuna differenza di media tra i gruppi di PA lieve e severa; allo stesso tempo si è dimostrato come i dati si distribuiscano nello stesso range interquartile, indipendentemente dalla severità della patologia. L'azotemia invece non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi PA lieve e severa ($p=0,66$).

L'indagine su PCR, IL-6, calcio e BUN come possibili nuovi marker per diagnosi di pancreatite, è stata condotta prendendo in esame la suddivisione dei pazienti in positivi e negativi secondo il test di amilasi e/o lipasi tre volte al limite superiore fisiologico. Tramite tale considerazione, sono state costruite le curve ROC rispettive di ogni test diagnostico ed è stata appurata la sensibilità e la specificità dei singoli cut-off, alcuni dei quali descritti nella Classificazione di Atlanta. A questo punto è stato effettuato il calcolo dei valori predittivi positivi (VPP). Per ogni singolo VPP si può notare che per tutti quanti i test diagnostici, nonostante il test abbia dato esito positivo, la probabilità che il paziente sia realmente malato è tra il 40 e il 52%. La causa è dovuta ad una prevalenza della malattia nella popolazione presa in esame del 40%, un valore abbastanza alto da far considerare questi test diagnostici utili per scopi diagnostici.

Conclusioni

Da queste analisi si è concluso che amilasi, PCR, calcio e azotemia non sono risultati ottimi markers prognostici di severità per la pancreatite, ma principalmente test a scopo diagnostico. Dall'altro canto la lipasi risulta essere un buon test diagnostico e prognostico, evidenziando una maggior significatività e specificità del test della lipasi verso la PA a differenza dell'amilasi.

Infine, l'IL-6 potrebbe considerarsi un potenziale fattore prognostico di severità per la pancreatite, in quanto permette di poter prevedere l'esito della patologia presentando valori molto alti in soggetti con PA severa. Infatti, si è dimostrata una forte correlazione tra lipasi e IL-6, a dimostrazione del fatto che all'aumentare del danno a livello pancreatico, aumentano sia la produzione di enzimi pancreatici che i mediatori coinvolti nella risposta infiammatoria. Constatando anche l'induzione di IL-6 per il rilascio di proteine infiammatorie come la PCR.

Bibliografia

- [1] X. W. F. B. Y. & J. B. Zhan, «Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis.,» *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, vol. 313(3), p. G343–G355, 2016.
- [2] M. H. & T. H. & K. H. & C. M. H. & M. W. Büchler, «Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment,» *Langenbeck's Archives of Surgery*, vol. 406, pp. 521-535, 2020.
- [3] G. P. C. V. M. Hamza Ashraf, «A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management,» *Cureus*, vol. 13(11), 2021.
- [4] D. C. P. C. Carlo Cametti, PDTA MALATTIE GASTROENTEROLOGICHE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA PANCREATITE ACUTA, A.Re.S.S. Piemonte, 2009.
- [5] C.-I. K. Hyung-Chul Oh, «Low Serum Pancreatic Amylase and Lipase Values Are Simple and Useful Predictors to Diagnose Chronic Pancreatitis,» *Gut and Liver*, vol. 11, pp. 878-883, 2017.
- [6] T. L. B. C. D. H. G. Peter A Banks, «Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus,» *BMJ JOURNALS*, vol. 62, pp. 102-111, 2012.
- [7] A. H. a. C. M. P. JEAN-LOUIS FROSSARD, «New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans,» *Critical Care Perspective*, vol. 164, pp. 162-170, 2001.