

# GRAVE IPERTRIGLICERIDEMIA E RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA

**Chiara Trenti**

*U.O. Medicina I<sup>a</sup> - Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia*

## CASO CLINICO

*Un uomo cinese di 41 anni viene ricoverato per intenso dolore epigastrico a barra a esordio acuto. Gli esami biochimici eseguiti in PS sono compatibili con pancreatite acuta; alla TC addome si rileva disomogeneità della testa del pancreas con raccolta liquida adiacente estesa fino alla fascia renale. Non emerge colelitiasi agli esami strumentali, non vi è storia di assunzione alcolica in anamnesi, non assume terapie croniche. Si documenta una severa ipertrigliceridemia (1932 mg/dl) che appare come il più probabile agente eziologico.*

## DISCUSSIONE

L'ipertrigliceridemia è una rara ma ben documentata causa di pancreatite acuta, responsabile dell'1-4% dei casi. I livelli di trigliceridi che espongono a rischio di pancreatite acuta sono in genere superiori a 1000 mg/dl e valori superiori a 2000 mg/dl devono essere considerati e trattati come un'urgenza medica.

I trigliceridi presenti nel plasma sono in parte esogeni (originati dai grassi dietetici) trasportati nei chilomicroni, ed in parte endogeni (di sintesi epatica) trasportati nelle VLDL. Nei capillari dei muscoli e del tessuto adiposo le lipoproteine ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL) sono idrolizzate dalla lipasi lipoproteica (LPL) ad acidi grassi liberi.

## EZIOLOGIA

Le cause di ipertrigliceridemia si distinguono in primitive (genetiche) e secondarie, ma non di rado le cause genetiche e quelle acquisite si combinano e la definizione dell'eziologia si complica.

In genere livelli di trigliceridi superiori a 1000 mg/dl sono più tipici delle forme genetiche; quelle con i più alti livelli di trigliceridi sono l'iperchilomicronemia familiare da deficit di lipasi lipoproteica o di Apo C II e l'ipertrigliceridemia familiare.

### *Forme primitive*

#### *Deficit di lipasi lipoproteica*

Si tratta di una malattia autosomica recessiva rara (prevalenza 1:1 milione) secondaria a omozigosi per una mutazione che comporta deficit quantitativo grave di lipasi lipoproteica (enzima che idrolizza i trigliceridi trasportati in chilomicroni e VLDL ad acidi grassi liberi). Il blocco nel catabolismo dei chilomicroni ne condiziona l'accumulo nel

sangue a livelli molto elevati; tipicamente si rileva la presenza patologica di chilomicroni in circolo a 12-14 ore di distanza dal pasto o anche dopo diversi giorni di digiuno.

Il riscontro di un plasma lipemico dopo digiuno di 12 ore in un soggetto giovane è diagnostico di deficit di lipasi lipoproteica. Se lasciato in frigorifero per una notte il plasma si separa in due fasi, la superiore cremosa formata da chilomicroni, la sottostante limpida.

Dal punto di vista clinico reperti obiettivi possibili sono xantomi eruttivi cutanei nelle porzioni inferiori del tronco e sulla superficie estensoria degli arti (papule giallo-aranciate con alone eritematoso, espressione di accumuli cutanei di macrofagi ripieni di chilomicroni, epato-splenomegalia da accumulo di trigliceridi nel sistema reticolo-endoteliale, lipemia retinale (vasi retinici di aspetto bianco all'esame oftalmoscopico).

Spesso fin dall'età infantile vi è storia di episodi dolorosi addominali e di pancreatite acuta ricorrente. In questa condizione non è documentato un incremento del rischio cardiovascolare precoce.

### ***Deficit funzionale di lipasi lipoproteica (Deficit di apo C II)***

È dovuta a mancata attività di apo C II, cofattore essenziale della lipasi lipoproteica della quale condiziona un deficit funzionale. Questo porta ad accumulo di chilomicroni e VLDL. La concentrazione di trigliceridi nel plasma è molto elevata, dell'ordine di alcuni grammi. Clinicamente si esprime con episodi ricorrenti di pancreatite acuta, raramente con xantomi eruttivi.

### ***Ipertrigliceridemia familiare***

È una malattia a trasmissione autosomica dominante a fisiopatologia complessa, con prevalenza di 2-3/1000. È caratterizzata da ipertrigliceridemia da accumulo di VLDL (tipo IV di Frederickson) in un fenotipo meno grave, e da accumulo di VLDL e chilomicroni (tipo V) in una forma più severa.

I trigliceridi sono di norma compresi tra 200 e 500 mg/dl; tuttavia la concomitante presenza di altri fattori acquisiti quali diabete mellito, ipotiroidismo, eccessivo consumo di alcol o l'assunzione di contraccettivi orali, beta bloccanti, inibitori delle proteasi può amplificare l'ipertrigliceridemia fino a valori oltre 1000 mg/dl per contemporanea presenza in circolo di chilomicroni oltre che di VLDL. Questa forma più grave, sia che rappresenti l'esacerbazione di un fenotipo IV, sia che si presenti di per sé come tipo V, si associa a manifestazioni cliniche caratteristiche della iperchilomicronemia, con episodi di pancreatite acuta e xantomi eruttivi. Il rischio di coronaropatia precoce nel tipo V è significativo, ma si manifesta soprattutto in presenza di altri fattori di rischio come il fumo. L'espressione clinica è età dipendente, massima tra la quinta e la sesta decade di vita. Molti di questi pazienti sono obesi e hanno le caratteristiche cliniche della sindrome metabolica.

### ***Forme secondarie***

In molti casi (10-20%) l'incremento dei trigliceridi è secondario ad altre condizioni il cui riconoscimento e trattamento è il primo obiettivo per la correzione dell'alterazione lipidica. La principale è sicuramente il diabete mellito non controllato o non trattato: nel tipo I l'assenza di insulina riduce la capacità della lipasi lipoproteica di metabolizzare i

trigliceridi ad acidi grassi, nel tipo II l'insulinoresistenza determina aumentata produzione e ridotta clearance dei trigliceridi.

Le forme secondarie di ipertrigliceridemia comprendono poi scorrette abitudini alimentari (eccessivo consumo di alcol, dieta ad elevato contenuto di carboidrati), sindrome metabolica, gravidanza, obesità, ipotiroidismo, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, sindrome di Cushing, e assunzione di vari farmaci quali corticosteroidi, tiazidici, betabloccanti, tamoxifene, estrogeni e contraccettivi orali, ciclosporina, acido valproico, antipsicotici di seconda generazione, inibitori delle proteasi usati nella terapia dell'infezione da HIV.

## **PATOGENESI**

Il meccanismo mediante cui una severa ipertrigliceridemia precipita una pancreatite acuta non è conosciuto. In base ai modelli animali si ipotizza che la lipasi pancreatica idrolizzi l'eccesso di trigliceridi con accumulo di acidi grassi nel pancreas e conseguente danno ossidativo diretto alle cellule acidari e ai capillari pancreatici; l'ischemia che ne deriva determinerebbe un ambiente acido in grado di amplificare la tossicità degli acidi grassi. In alternativa l'iperviscosità secondaria all'eccesso di chilomicroni nei capillari pancreatici indurrebbe direttamente ischemia e danno infiammatorio alla ghiandola.

## **DIAGNOSI**

I criteri diagnostici clinici, bioumorali e strumentali sono gli stessi che si applicano per la pancreatite acuta in generale. Si sottolinea tuttavia che livelli di trigliceridi superiori a 500 mg/dl possono alterare il dosaggio delle amilasi causandone una falsa normalità. E' pertanto più sensibile e specifico il dosaggio delle lipasi per la diagnosi.

Anche se la presentazione clinica della pancreatite acuta è simile a quella sostenuta dalle altre eziologie, vi sono alcune caratteristiche del Paziente che devono indurre al sospetto di una sottostante ipertrigliceridemia: un diabete mellito scompensato è la principale, ma anche l'obesità, l'alcolismo, la gravidanza, altri episodi di pancreatite precedenti, una storia familiare di dislipidemia, l'assunzione di farmaci interferenti sul metabolismo lipidico. Se si confermano livelli di trigliceridi elevati occorre indagare la presenza di forme primitive o secondarie di ipertrigliceridemia. Di solito i pazienti che si presentano con pancreatite acuta e ipertigliceridemia hanno un preesistente difetto del metabolismo lipoproteico su cui si inserisce un fattore secondario precipitante.

## **TRATTAMENTO**

Si fonda sui principi base della terapia convenzionale di ogni altra forma di pancreatite acuta, con idratazione aggressiva, analgesia, e riposo gastro-intestinale. Il digiuno è fondamentale per interrompere l'apporto di chilomicroni derivati dalla dieta, e in genere entro 24-48 ore i livelli di trigliceridi si riducono rapidamente. Inoltre l'inizio di terapia infusiva con fluidi ipocalorici riduce anche la secrezione di VLDL dal fegato.

L'obiettivo terapeutico è di portare i livelli di trigliceridi al di sotto di 500 mg/dl.

Le esperienze con la plasmaferesi sono limitate. Può essere attuata se il Paziente non ha controindicazioni ed è emodinamicamente stabile. Deve essere iniziata entro 48 ore dalla

diagnosi e ripetuta in più sedute fino a portare i trigliceridi al di sotto dei 500 mg/dl. In realtà mancano a oggi dati rigorosi riguardo alle complicazioni e all'effetto su complicanze e mortalità.

Sono stati eseguiti piccoli studi (case report e case series) ma non trials randomizzati sull'impiego di insulina ed eparina nel trattamento della pancreatite acuta da ipertrigliceridemia. Il razionale si basa sul fatto che l'insulina è un attivatore della lipasi lipoproteica di cui sembra anche aumentare in vitro i livelli di RNA messaggero. L'eparina stimola invece il rilascio in circolo di lipasi lipoproteica dalle cellule endoteliali. Allo stato attuale non è giustificato l'uso routinario di eparina e di insulina. Nel diabetico e se la glicemia è superiore a 500 mg/dl occorre invece iniziare terapia con insulina ev al dosaggio di 0.1-0.3 U/Kg/ora, fino a che i trigliceridi non siano entro livelli di sicurezza.

Un farmaco ipolipemizzante può essere iniziato se tollerato dal paziente, in particolare un fibrato come prima scelta; una volta ripresa la dieta essa dovrà essere a basso apporto lipidico. Mantenendo i trigliceridi al di sotto di 1000 mg/dl in cronico si riduce il rischio di recidive.

## **CONCLUSIONI**

Il Paziente del caso clinico descritto viene posto a digiuno e trattato con abbondante idratazione ev: nelle prime 48 ore viene sottoposto a due sedute di plasamferesi con netta riduzione dei livelli di trigliceridi al di sotto di 500 mg/dl. Si posiziona sondino nasodigiunale per alimentazione enterale ipolipidica. Emerge un diabete mellito scompensato non noto in precedenza che viene trattato in modo intensivo con insulina.

La pancreatite acuta si risolve progressivamente ed il paziente viene rialimentato con dieta per diabetici ipolipidica; i trigliceridi si assestano su valori di circa 500 mg/dl. Dal punto di vista diagnostico l'orientamento è verso una forma genetica di dislipidemia, in particolare ipertrigliceridemia familiare amplificata dalla concomitante presenza di diabete mellito scompensato o meno verosimilmente iperchilomicronemia familiare. Il paziente viene dimesso con terapia insulinica e con la prospettiva di iniziare un fibrato in cronico per la prevenzione di ulteriori episodi di pancreatite acuta, in attesa di definire con precisione la diagnosi.