

INFO prese dal Covelli.

PANCREAS

MALATTIE PANCREAS ESOCRINO.

PANCREATITE ACUTA

Le cause più frequenti(80%) degli episodi di pancreatite acuta sono date dalla calcolosi biliare e dall'assunzione cronica o acuta di alcool.

Sindrome causata da infiammazione acuta e autodigestione distruttiva del pancreas e dei tessuti peripancreatici, si manifesta con dolore e aumentata concentrazione di enzimi pancreatici in sangue e urine. Essa dipende dalla liberazione degli enzimi pancreatici attivi nel parenchima dell'organo. Il pancreas ha vari sistemi per evitare questo:

1. La produzione di enzimi sotto forma di zimogeni.

Calcolosi biliare. In caso di ostruzione dovuta a calcoli l'aumento di pressione conseguente causa una rottura dei piccoli duttuli pancreatici e diffusione degli enzimi nel parenchima, attivazione enzimatica e pancreatite.

Incontinenza dello sfintere di Oddi. In condizioni di ostacolato deflusso biliare, la bile mescolata a succo pancreatico, e talora anche duodenale, è forzata a rifluire nel dotto di Wirsung insieme all'enterochinasi, la quale può attivare gli zimogeni in sede inappropriata.

2. La presenza di molteplici inibitori delle proteasi; si trovano sia a livello locale sia in circolo e negli spazi retroperitoneali. Essi(ricordiamo PSTI,pancreatic secretori tripsin inhibitor e alfa2macroglobulina) sono prodotti da fegato, pancreas, nonché da macrofagi e fibroblasti. **Possano ridursi** in alcune circostanze, quali stati postoperatori, shock, intossicazione da farmaci o alcool.

3. La segregazione degli enzimi digestivi nello spazio citoplasmatico.

Questi però potrebbero essere attivati già all'interno delle cellule venendo in contatto con **enzimi lisosomali** capaci di proteolizzarli.

Altre cause di pancreatite, oltre a quelle citate sotto i meccanismi di difesa: -Traumi addominali;-Infezioni; -Disordini endocrino-metabolici (iperparatiroidismo, iperlipemia, emocromatosi, coma diabetico...); -Veleni, tossine, farmaci; -Ischemia; -Neoplasie,malformazioni; -**ereditarie**(tra queste è il caso di soffermarsi sulla **fibrosi cistica**)

FIBROSI CISTICA.

Malattia congenita dovuta a mutazioni del gene CFTR(Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator), localizzato sul cromosoma 7.

CFTR codifica per una **proteina canale del cloro**, che contiene due unità ripetute, ciascuna consistente in 6 regioni idrofobiche trans-membrana ad alfa-elica,e una

regione idrofilica detta NBF(Nucleotide Binding Fold), unite da una regione centrale regolatrice detta R.

Sono state individuate mutazioni lungo tutto il gene CFTR, ma la più frequente è una **delezione(DeltaF508)** di tre nucleotidi con perdita della fenilalanina in posizione 508,il che altera il processo di maturazione dell'intera proteina, degradata prima di raggiungere l'apparato di Golgi.

Le alterazioni delle funzioni di trasporto del cloro negli epitelii causano anomalie nelle **secrezioni mucose e sierose**: le secrezioni mucose che interessano pancreas, vie biliari, tratto respiratorio e digerente **sono troppo dense** e tendono a ristagnare e ostruire canali e dotti; **a livello pancreatico**, l'ostruzione è presente fin dalla vita fetale e causa **un'infiammazione periduttale** con fibrosi e perdita di funzione, e autodigestione per il ristagno degli enzimi nella ghiandola.

Eventi LOCALI.

Dal caso più lieve a quello più grave vi è edema(**pancreatite edematosa**), infiltrazione di neutrofili, suppurazione, necrosi tissutale estesa, necrosi vascolare ed emorragia(**pancreatite necrotico-emorragica**, causata soprattutto dall'azione della **fosfolipasi A2**, che a partire dalla lecitina forma la lisolecitina,tossica per le membrane cellulari di eritrociti e non solo;inoltre libera acido arachidonico, da cui si ottengono leucotrieni,prostaglandine e altri mediatori dell'infiammazione).

La necrosi delle cellule adipose vicino al pancreas(con eventuale saponificazione dei grassi rilasciati) indica la presenza di **lipasi attivata**.

La **tripsina e la chimotripsina** possono attivare:

-il sistema chinina-callicreina e portare alla liberazione di bradichinina, che causa vasodilatazione,edema e infiammazione;

-il complemento, fattori della coagulazione e plasmino, inducendo trombosi ed emorragia a livello ghiandolare.

Eventi SISTEMICI.

- 1.Sindrome da di stress respiratorio;
2. Insufficienza renale;
- 3.Ittero;
4. Shock ipovolemico;
5. Coagulazione intravascolare disseminata;
6. Necrosi di tessuto adiposo extra-addominale;
7. Insufficienza multiorgano.

Le complicanze sistemiche sono dovute soprattutto a liberazione da parte delle cellule infiammatorie di TNF, IL-1, IL-6 e IL-8.

PANCREATITE CRONICA.

Progressiva distruzione degli acini pancreatici, in presenza di una condizione flogistica e fibrotica irreversibile.

Nella forma "ricorrente" presenta episodi intermittenti acuti con intenso dolore addominale e severa insufficienza funzionale.

Più raramente ha decorso subdolo o asintomatico.

In oltre l' 80% dei casi il responsabile della malattia è l'**etilismo cronico**. Influiscono sulla sua comparsa però anche fattori **congeniti**(come la fibrosi cistica), **traumatici**,

autoimmuni, metabolici(ipercalcemia, malnutrizione) **anatomici**(ostruzioni duttali e malformazioni).

L'**alcool** causa un succo pancreatico vischioso, per un'anomala produzione di litostatine(proteine dei calcoli pancreatici)che, insieme al calcio, producono dei tappi che dopo precipitazione possono calcificare:

Infatti quando **le litostatine** sono idrolizzate da tripsina e catepsina B, si forma la litostatina H2/PSP-S1; essa si polimerizza in fibrille che formano la matrice per i **trombi proteici**.

Anche **lo stress ossidativo** potrebbe scatenare pancreatite cronica. Forse l'attivazione inadeguata degli enzimi del citocromo P450 pancreatico causa perossidazione lipidica per eccesso di ROS, conseguente deposito di lipidi e fibrosi.

TUMORI PANCREAS ESOCRINO.

I tumori benigni, rari, possono essere di origine epiteliale o connettivale.

Il carcinoma pancreatico, neoplasia maligna che porta a morte pressoché nel 100% dei casi, origina nel 90% dalle cellule duttali.

Il cancro del pancreas tende a diffondersi nei tessuti circostanti, causando dolore, e attraverso i vasi linfatici e sanguigni, dando metastasi a fegato e altri organi.

Una alimentazione ricca di frutta e vegetali, povera di grassi, senza fumare e bere, sembra avere un ruolo protettivo.

INSUFFICIENZA PANCREATICA.

Quando il pancreas è compromesso per il 90% come in corso di pancreatite cronica, fibrosi cistica, o neoplasia pancreatico, si ha una **sindrome da malassorbimento** di carboidrati, proteine e grassi a causa della ridotta attività di amilasi, tripsina e lipasi. Dato che le lipasi sono prodotte solo dal pancreas, la maldigestione lipidica è più evidente, con **steatorrea**, cioè emissione di grassi con le feci, che sono lucenti, untuose e maleodoranti, e di acidi biliari che l'organismo non riesce a degradare e sintomi legati al malassorbimento di vitamine liposolubili.

Le **cause** possono essere **primitive o secondarie**.

Le PRIMITIVE:

1. Diminuzione congenita della secrezione enzimatica.

Fibrosi cistica; emocromatosi; **sindrome di Schwachman**(dovuta a un gene autosomico recessivo, causa insufficienza pancreatico al 100% associata ad anemia, neutropenia e alterazioni ossee), con insorgenza già nei primi mesi di vita e risoluzione spontanea prima dei 4 anni in genere; altre malattie ereditarie; **deficit isolati degli enzimi pancreatici**(rari)

2. Diminuzione acquisita della secrezione enzimatica.

Pancreatite cronica; neoplasie pancreatiche; resezione pancreatico; grave malnutrizione proteica.

Le SECONDARIE:

Gastrinoma secernente gastrina, (con eccessiva produzione di acido gastrico, al punto che il bicarbonato pancreatico non riesce a tamponare l'acidità a livello del duodeno, gli enzimi, specialmente le lipasi, sono inattive a pH acido, e quindi c'è malassorbimento);

Ridotta produzione o liberazione di sali biliari necessari per la lipolisi.