

Edward C. Klatt

Robbins e Cotran

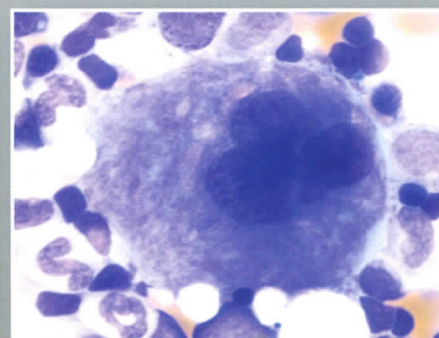
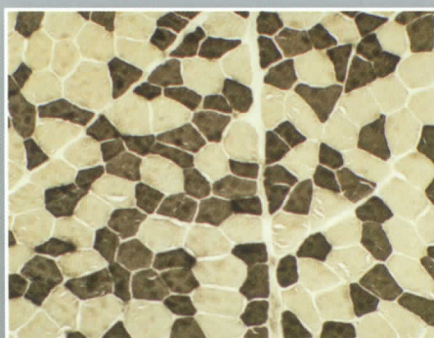
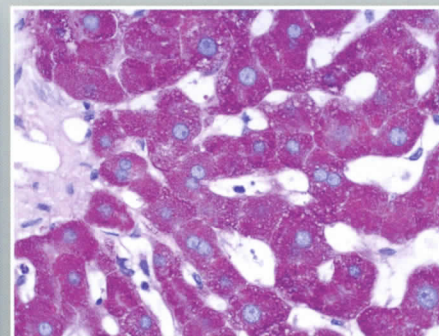
ATLANTE

DI ANATOMIA

PATOLOGICA

TERZA EDIZIONE

A cura di
Manila Antonelli
Sofia Asioli
Clara Gerosa
Antonino Giulio Giannone
Lorena Losi
Francesca Maletta
Caterina Marchiò
Andrea Marzullo
Roberta Mazzucchelli
Moira Ragazzi
Alberto Righi
Luisella Righi
Stefania Rizzo
Lucia Salvatorelli
Raffaella Santi
Angela Santoro
Silvia Uccella



CAPITOLO

9

Il pancreas



Figura 9-1 Pancreas normale, immagine macroscopica

In condizioni normali, il pancreas di un individuo adulto pesa 85-90 g e presenta regioni indistinte, quali una testa adiacente al duodeno (una piccola porzione del duodeno appare nell'immagine a sinistra), un corpo e una coda (a destra); è di colore marrone chiaro e ha struttura lobulata. Il tessuto adiposo e i linfonodi adiacenti sono strettamente accostati. La massa pancreatica è costituita per il 99% da parenchima acinoso, che produce enzimi digestivi e bicarbonato, e per il restante 1% dalle isole di Langerhans. Da un punto di vista embriologico, il pancreas ha origine da un abbozzo endodermico dorsale più grande e un abbozzo endodermico ventrale più piccolo, sviluppatasi dal duodeno; gli abbozzi si fondono insieme ai rispettivi dotti di Wirsung e di Santorini che da essi derivano. Il dotto pancreatico percorre l'intera lunghezza del pancreas per aprirsi nel duodeno a livello dell'ampolla di Vater.

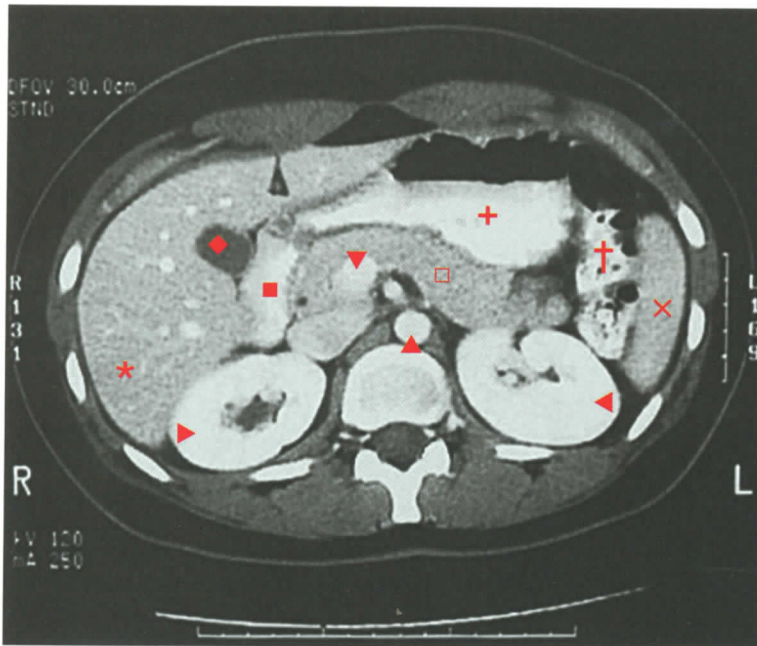


Figura 9-2 Pancreas normale, TC

Questa è una normale TC addominale con mezzo di contrasto a livello di L1, che mostra la parte superiore dell'addome con il fegato (*), la colecisti (◊), lo stomaco (+), il duodeno (■), il pancreas (□), il colon (†), la milza (X), la vena porta, la vena cava inferiore (▼), il rene destro (▷), il rene sinistro (◁) e l'aorta (▲). Da un punto di vista embriologico, il pancreas deriva dalla fusione degli abbozzi dorsale e ventrale formati da estroflessioni dell'intestino primitivo. La mancata fusione può causare pancreas *divisum*, con tessuto pancreatico esocrino che drena nel duodeno attraverso un dotto di Santorini più grande e un dotto di Wirsung più piccolo, che normalmente forma la papilla di Vater. Molto più rara è la fusione anomala degli abbozzi dorsale e ventrale per formare un pancreas anulare che circonda il duodeno e può produrre ostruzione intestinale. L'ectopia pancreatica nella mucosa del tratto gastrointestinale è comune (2% della popolazione), ma si tratta di un riscontro occasionale, in quanto il diametro della massa di tessuto è solitamente inferiore a 1 cm.

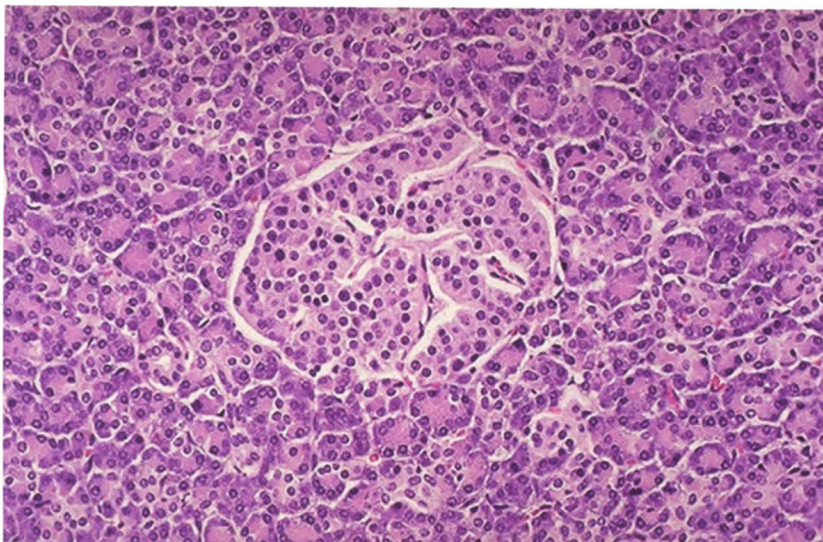


Figura 9-3 Pancreas normale, immagine microscopica

Il pancreas esocrino normale è composto da acini che secernono enzimi, quali i proenzimi fosfolipasi A e B, tripsina, chimotripsina ed elastasi, sotto l'influenza della colecistochinina. Questi proenzimi richiedono la loro attivazione nell'intestino. Amilasi e lipasi sono secreti come enzimi attivi. La secretina innesca il rilascio di bicarbonato e acqua dalle cellule duttali. Il pancreas produce circa 2 litri di liquido al giorno, che defluiscono nel duodeno. Sparse nel tessuto esocrino, si riscontrano le isole di Langerhans con funzione endocrina; una di queste è mostrata al centro dell'immagine. Piccoli capillari all'interno dell'isola ricevono gli ormoni prodotti dalle cellule α (glucagone), dalle cellule β (insulina) e dalle cellule δ (somatostatina) dell'isola.

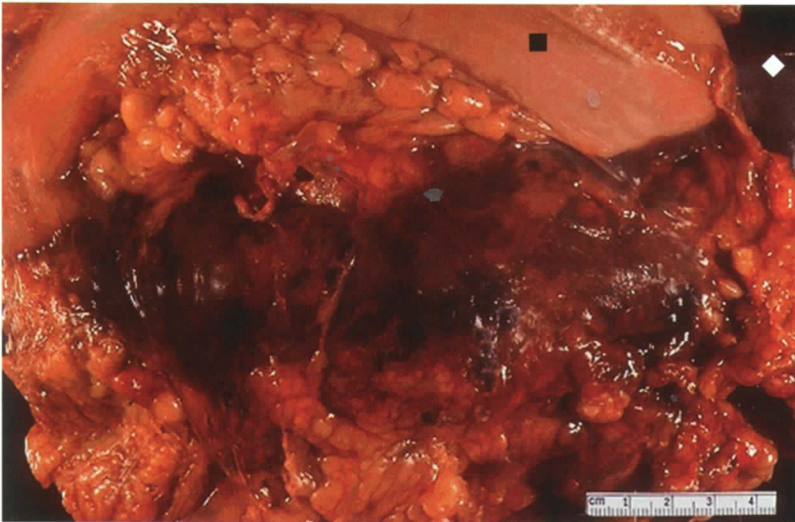


Figura 9-4 Pancreatite acuta, immagine macroscopica

All'autopsia, lo stomaco (■) è rovesciato superiormente e la milza (◆) è visibile in alto a destra. Il pancreas è rigonfio e non mostra il tipico colore marroncino o la struttura lobulata. La necrosi emorragica si evidenzia, invece, sotto forma di aree di colore rosso-nero. In genere, le lipasi e amilasi sieriche sono elevate. Diversi meccanismi sono implicati nell'innescare l'attivazione intrapancreatica della tripsina e di altri proenzimi che causano l'infiammazione. I meccanismi comprendono ostruzione del dotto pancreatico (la causa più comune, in genere, per compressione da parte di calcoli biliari), lesione delle cellule acinose (tipica delle infezioni virali) e trasporto intracellulare difettoso dei proenzimi delle cellule acinose. La pancreatite alcol-indotta si può sviluppare attraverso tutti e tre questi meccanismi.

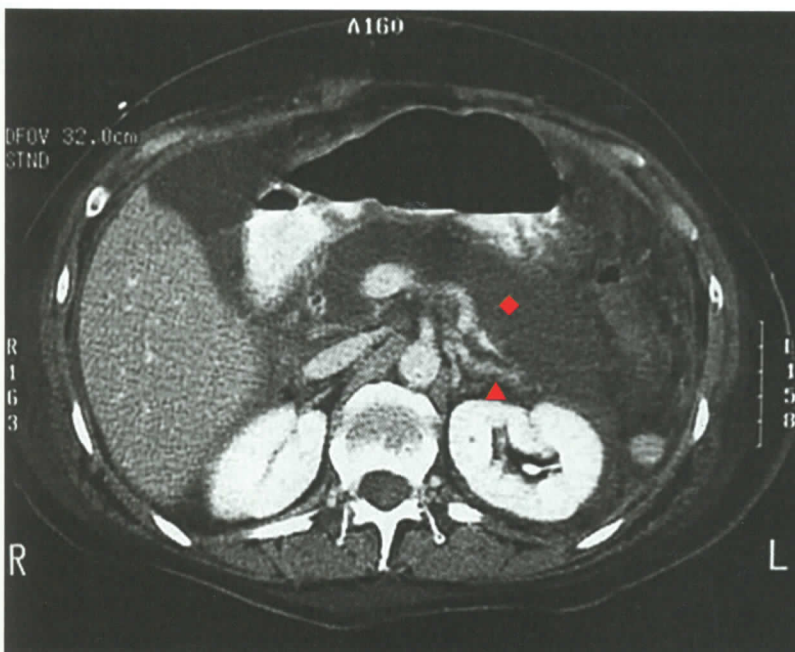


Figura 9-5 Pancreatite acuta, TC

Questa TC addominale con mezzo di contrasto rivela ridotta attenuazione di un pancreas rigonfio (◆) a causa di edema, emorragia e steatonecrosi. In questo caso, si può vedere, come conseguenza dell'infiammazione, la trombosi della vena splenica (▲). La pancreatite è una situazione di emergenza caratterizzata da addome acuto. I pazienti presentano dolore addominale acuto e ileo paralitico. Il decorso clinico può essere complicato da coagulazione intravascolare disseminata, shock e infezione batterica secondaria con sepsi. Depositi bianco-gessosi di steatonecrosi possono coinvolgere il pancreas e il tessuto adiposo all'interno dell'addome e causare ipocalcemia. Può essere presente un versamento intraperitoneale (ascite).

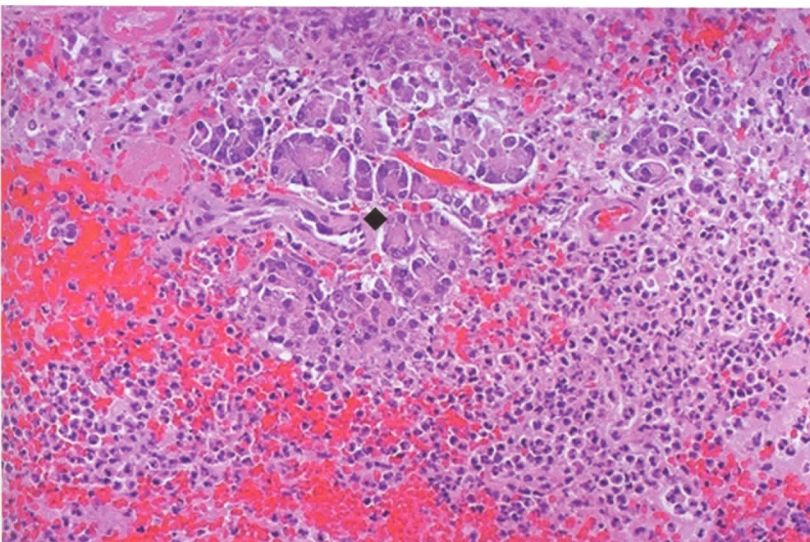


Figura 9-6 Pancreatite acuta, immagine microscopica

Nell'immagine si può vedere infiammazione acuta con necrosi ed emorragia insieme ad acini pancreatici residui (◆). Il danno coinvolge principalmente le cellule acinose, ma sono interessati anche i vasi; in caso di lesioni gravi ed estese possono essere distrutte anche le isole di Langerhans. Cause meno comuni di pancreatite includono ipertrigliceridemia (in genere >500 mg/dl), ipercalcemia, trauma e farmaci come azatioprina, didanosina, pentamidina, acido valproico, oppiacei e diuretici tiazidici. Nel 10-20% dei casi, non si riesce a identificare la causa scatenante.



Figura 9-7 Steatonecrosi, immagine macroscopica

In questa sezione longitudinale, nel pancreas sono visibili focolai bruno-giallastri di steatonecrosi (▲). In questo caso di pancreatite acuta lieve si osserva edema ed assenza di emorragia. Il rilascio di enzimi dal pancreas esocrino porta ad autodistruzione. L'attivazione della tripsina innesca una cascata di attivazione di altri proenzimi, quali proelastasi e profosfolipasi, che distruggono gli adipociti e il parenchima pancreatico. Il rilascio di tripsina attiva anche la precalliecreina che coinvolge il sistema delle chinine, con trombosi e danni vascolari.

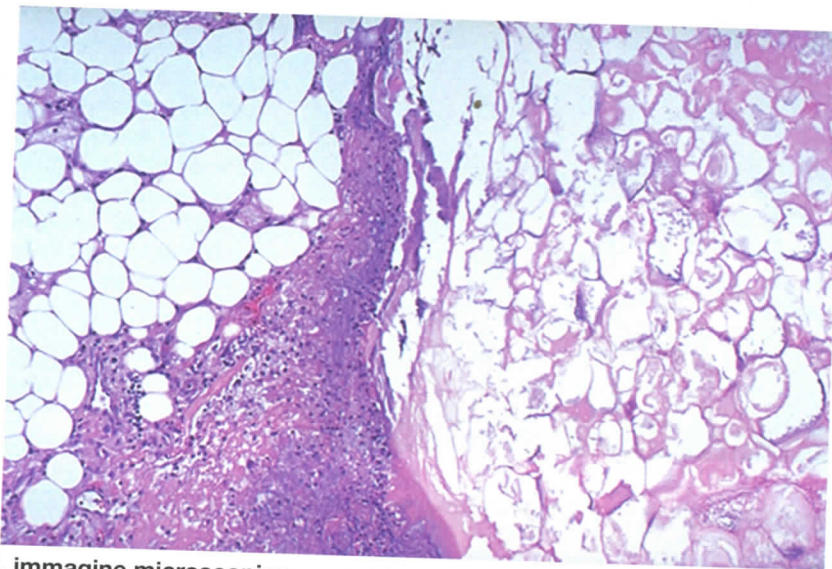


Figura 9-8 Steatonecrosi, immagine microscopica

Gli adipociti hanno perso i loro nuclei e il citoplasma ha un aspetto rosa granulare, più pronunciato a destra. La pancreatite ereditaria, rara malattia autosomica dominante, deriva da mutazioni nel gene *PRSS1*, con guadagno di funzione e conseguente attivazione anomala della tripsina. Un'altra rara mutazione ereditaria di tipo autosomico recessivo, che interessa il gene *SPINK1*, riduce l'inibizione dell'attività della tripsina e causa pancreatite. Queste forme ereditarie di pancreatite hanno spesso un decorso cronico e recidivante, e presentano un rischio maggiore di sviluppare un adenocarcinoma pancreatico.

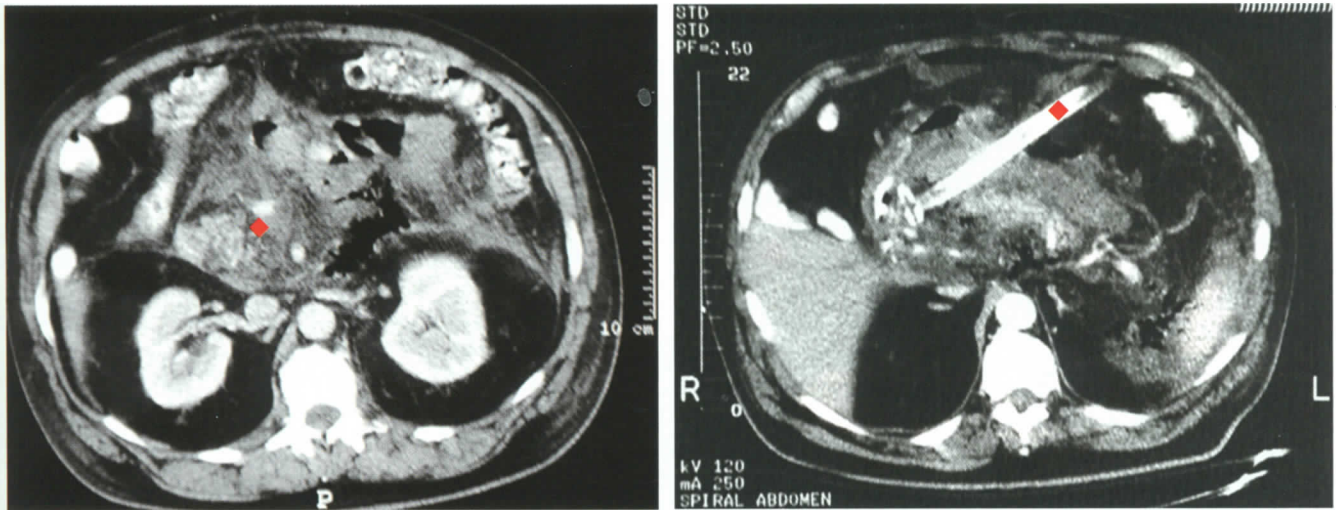


Figure 9-9 e 9-10 Flemmone pancreatico, TC

In questa TC addominale senza mezzo di contrasto, è presente un flemmone, sotto forma di una massa rigonfia e infiammata (◆) nella regione del pancreas. Questa complicanza si può verificare in presenza di pancreatite acuta persistente. L'infezione di un flemmone provoca un ascesso pancreatico. Nel riquadro di destra, si può vedere il posizionamento di un drenaggio (◆) dopo laparotomia, con sbrigliamento dell'ascesso.

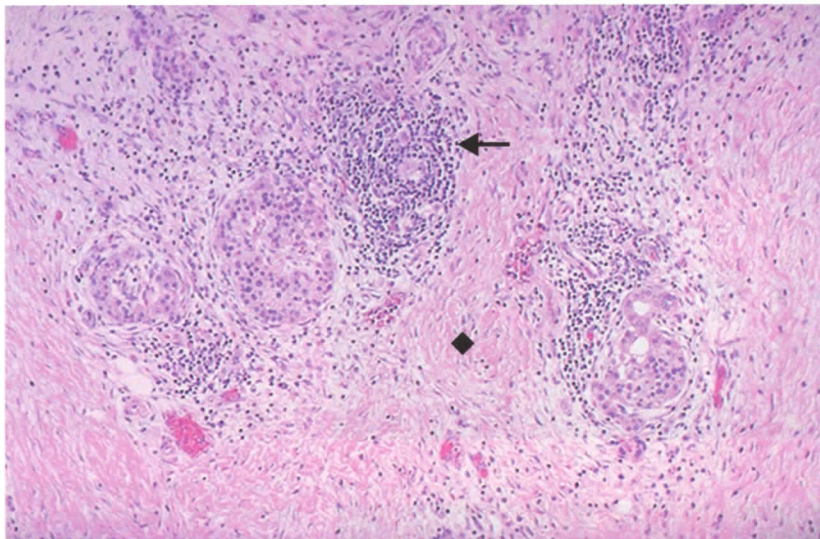


Figura 9-11 Pancreatite cronica, immagine microscopica

Nell'immagine, si osserva uno sparso infiltrato flogistico cronico (←) all'interno di uno stroma ricco di collagene (◆), con assenza di acini, ma alcune isole di Langerhans residue. L'abuso cronico di alcol è una causa comune di questa patologia, che si verifica in genere dopo ripetuti attacchi di pancreatite acuta, da lieve a moderata. In circa il 40% dei casi non si identifica nessuna causa specifica. A seconda della quantità di parenchima funzionale residuo, si può manifestare insufficienza pancreatica con malassorbimento e steatorrea e, sebbene la maggior parte delle isole di Langerhans sia in genere risparmiata, la loro perdita può eventualmente causare diabete mellito. Soggetti eterozigoti composti, con diverse mutazioni del gene *CFTR*, possono sviluppare pancreatite cronica.

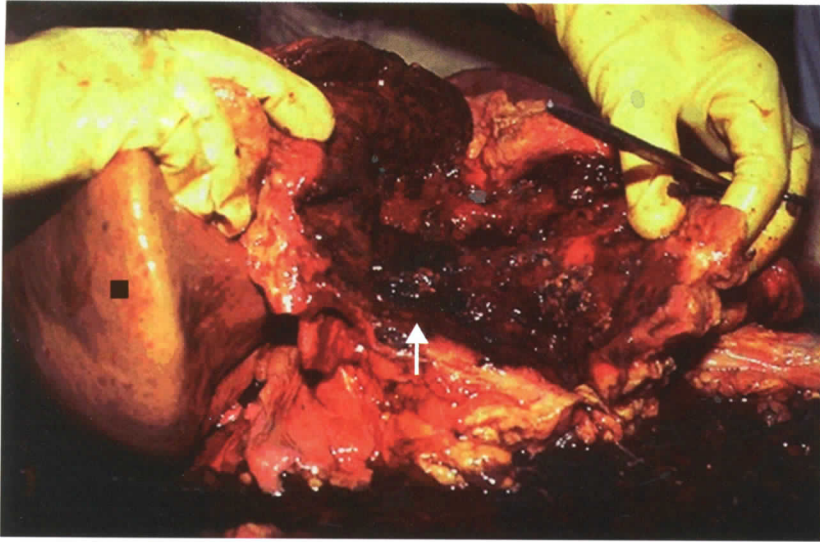


Figura 9-12 Pseudocisti pancreatica, immagine macroscopica

All'autopsia, questa struttura è difficilmente riconoscibile come pancreas, dal momento che si è formata una grande pseudocisti (↑), che viene mostrata aperta nell'immagine. Il fegato giallastro (■) con bordo smussato visibile a sinistra è compatibile con steatosi da abuso di alcol. Questa pseudocisti presenta una superficie interna irregolare, di colore da marrone a nero. Una pseudocisti è un'area localizzata di necrosi colliquativa, delimitata da tessuto di granulazione. Sia macroscopicamente sia radiograficamente essa si presenta come una struttura cistica, simile a un flemmone del pancreas (che appare come una massa), e può diventare secondariamente infetta formando un ascesso pancreatico.

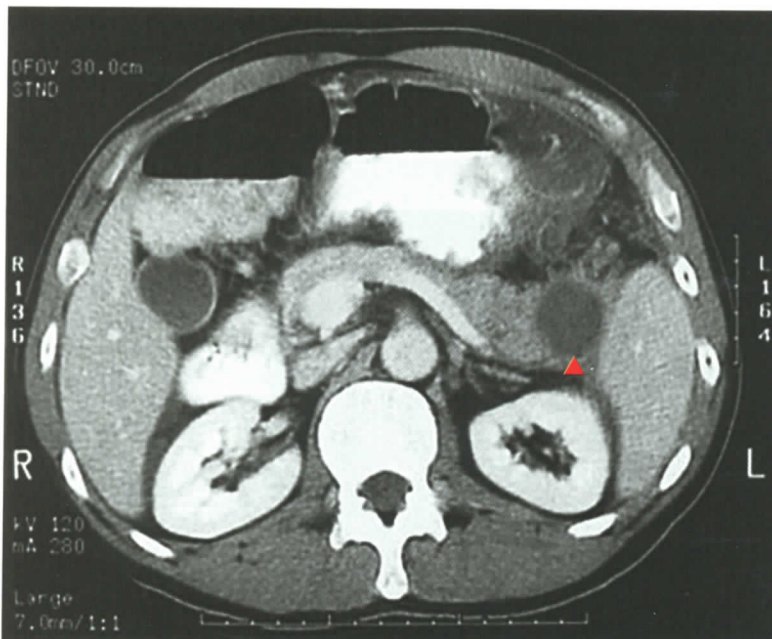


Figura 9-13 Pseudocisti pancreatica, TC

Alla TC con mezzo di contrasto, questa pseudocisti (▲) mostra scarsa attenuazione nel suo centro necrotico. Questa lesione si trova nella coda del pancreas accanto alla milza. La maggior parte delle pseudocisti coinvolge la borsa omentale. Quella mostrata nell'immagine è piccola, ma alcune possono raggiungere i 30 cm di diametro. L'infiammazione con versamento di liquido si estende all'omento adiacente vicino allo stomaco, nella regione della borsa omentale. Una pseudocisti è una complicanza seria della pancreatite, in quanto si possono verificare emorragia, peritonite e sepsi. Alcune pseudocisti si possono risolvere; quelle che persistono possono essere trattate con drenaggio.

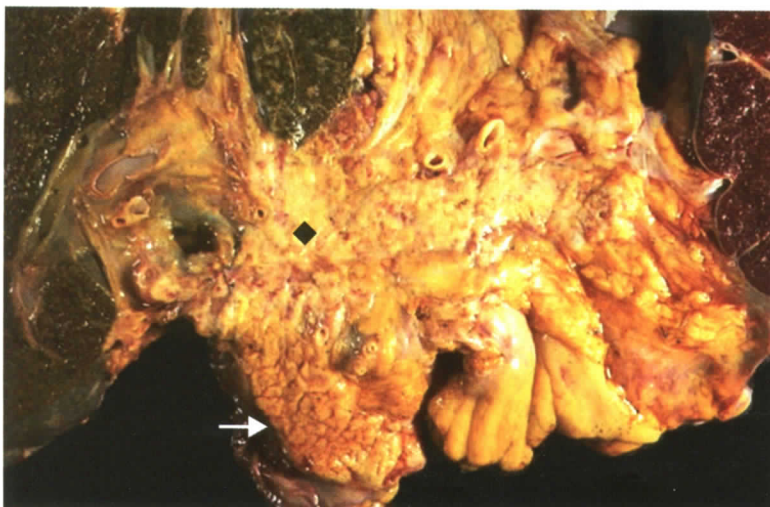


Figura 9-14 Adenocarcinoma, immagine macroscopica

Questa lesione a margini irregolari (◆) con insorgenza nel pancreas è molto ampia e risparmia solo il processo uncinato (→) al centro in basso a sinistra. Circa il 60% degli adenocarcinomi coinvolge la testa del pancreas causando ittero, evidenziato dal colore verde del fegato visibile a sinistra dopo fissazione in formalina e provocato da ostruzione del tratto biliare e conseguente iperbilirubinemia diretta. Il tumore invade l'ilo epatico e nel fegato sono presenti piccole metastasi parenchimali di colore brunastro. Il cancro del pancreas rappresenta la quarta causa di morte per neoplasia più frequente negli Stati Uniti. Pochi casi sono diagnosticati precocemente, pertanto la prognosi tipica è sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5%. Un dolore costante e fastidioso può essere il sintomo di presentazione iniziale, quando il cancro compare nella regione del corpo o della coda.

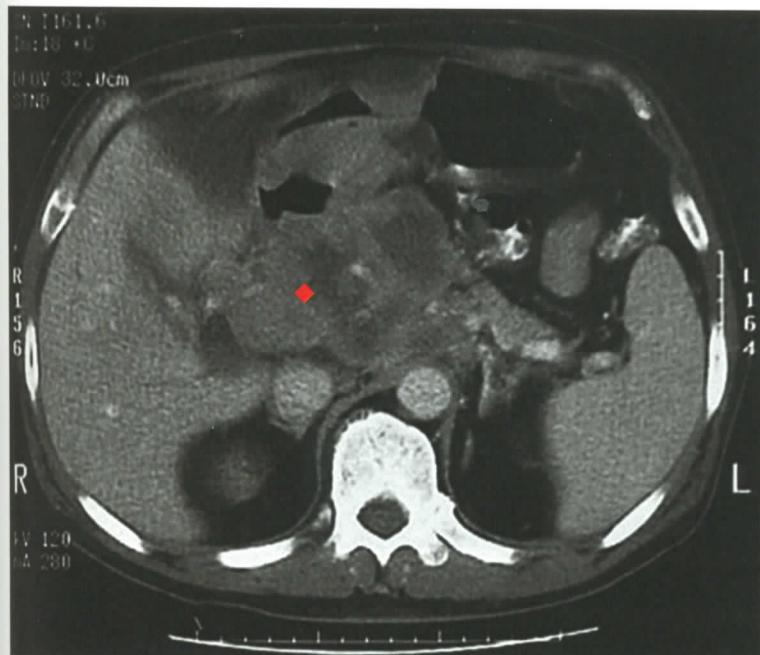


Figura 9-15 Adenocarcinoma, TC

Questa grande massa irregolare (◆) interessa la testa e il corpo del pancreas, ed infiltra l'ilo epatico. La maggior parte degli adenocarcinomi pancreatici ha infiltrato le strutture circostanti o ha già dato metastasi al momento della diagnosi. L'oncogene *KRAS* e i geni oncosoppressori *CDKN2A*, *TP53* e *SMAD4* sono frequentemente mutati in questa neoplasia. Più dell'80% dei casi si verifica in individui di età superiore ai 60 anni. Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio, così come la pancreatite cronica e il diabete mellito. Fattori di rischio meno comuni includono la sindrome di Peutz-Jeghers e la pancreatite ereditaria. Indipendentemente dalla causa, i segni clinici comprendono dolore addominale, anoressia, ittero e calo ponderale. La sindrome di Trousseau, una condizione di ipercoagulabilità con trombosi arteriose o venose, si verifica nel 10% dei casi.

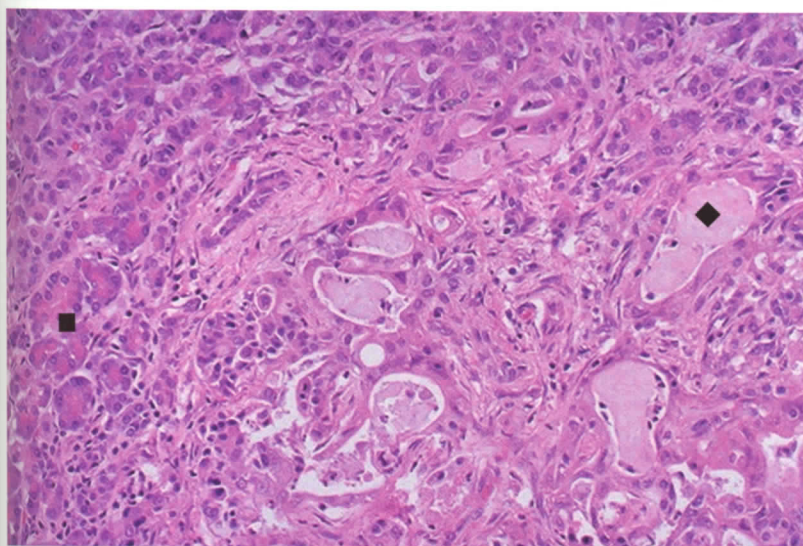


Figura 9-16 Adenocarcinoma, immagine microscopica

Questa neoplasia pancreaticca è moderatamente differenziata, mostrando la formazione di ghiandole di forma irregolare, (◆) con produzione di mucina intracitoplasmatica, e accumulo di mucina nei lumi ghiandolari. Queste neoplasie presentano spesso desmoplasia significativa (produzione di uno stroma ricco di collagene). In alto a sinistra si osserva un'area di pancreas normale residuo (■). Gli adenocarcinomi infiltrano localmente e sono difficili da resecare perché sono invariabilmente diagnosticati in una fase tardiva. L'invasione perineurale è comune ed è responsabile del dolore costante, caratteristico di questo tipo di cancro. Un marcatore sierologico, anche se non specifico del cancro del pancreas, è l'antigene CA19-9.

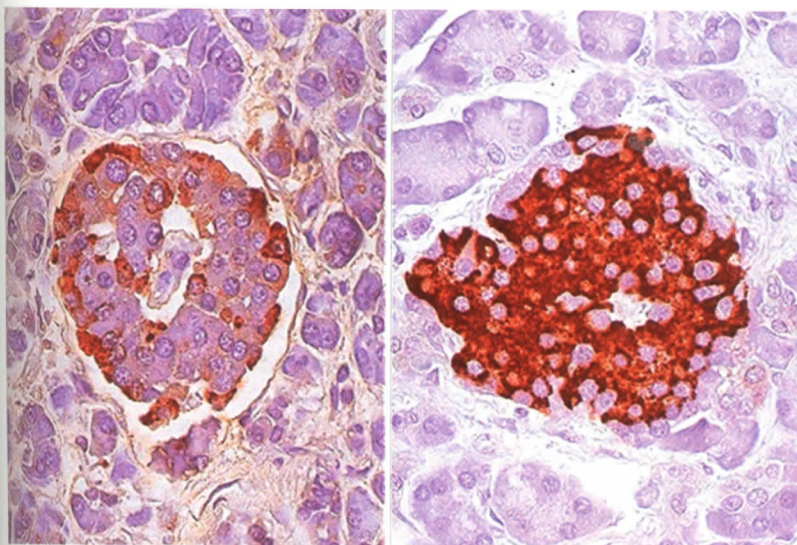


Figura 9-17 Isola di Langerhans normale, immagini microscopiche

La funzione endocrina del pancreas è svolta dalle isole di Langerhans sparse all'interno del parenchima, ma concentrate maggiormente nella coda. Con le colorazioni immunostochimiche mostrate nell'immagine, un'isola contiene cellule β che secernono insulina (*riquadro di sinistra*), cellule α che secernono glucagone (*riquadro di destra*) e cellule δ non colorate che secernono somatostatina. Gli ormoni sono immessi direttamente nel circolo sanguigno. Poiché sono numerosi gli ormoni antagonisti dell'insulina, una riduzione della produzione di glucagone o somatostatina dalle isole ha conseguenza clinica poco rilevante.

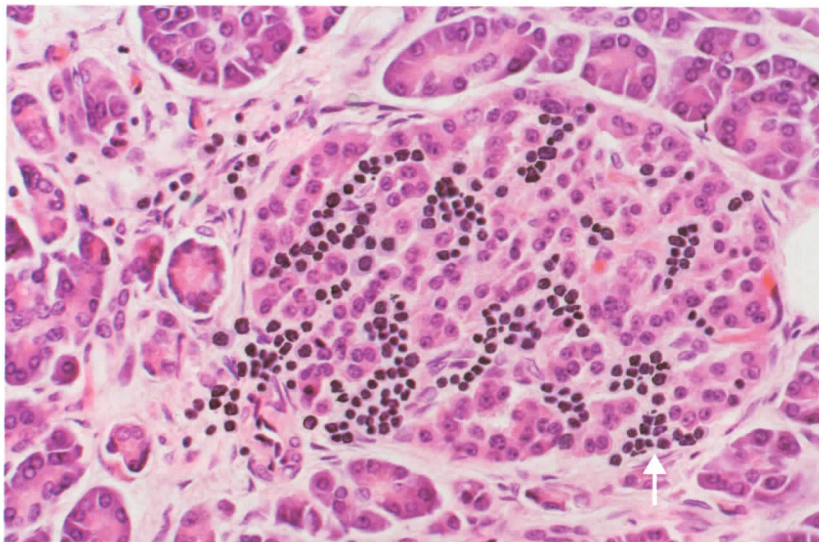


Figura 9-18 Insulite, immagine microscopica

Anche se si riesce ad evidenziare raramente, l'insulite (infiammazione delle isole) è il segno distintivo del diabete mellito di tipo 1; questa si verifica prima dell'inizio dei segni clinici. Si noti l'infiltrato linfocitario (↑) in questa isola. Una suscettibilità genetica, associata ad agenti virali o tossici che danneggiano le cellule dell'isola, culmina in una reazione autoimmune con distruzione delle isole e successiva insorgenza di diabete di tipo 1. Indicatori della natura autoimmune del diabete di tipo 1 sono l'autoanticorpo contro l'insulina, l'acido glutammico decarbossilasi (GAD65) e l'antigene delle cellule delle isole (IA-2). Le isole sono quasi assenti nel momento in cui il diabete si evidenzia con iperglicemia, poliuria, polidipsia e polifagia, ed assenza quasi assoluta di insulina circolante. La mancanza di insulina provoca catabolismo dei tessuti adiposo e muscolare, con conseguente acidosi metabolica (chetoacidosi) e atrofia muscolare.

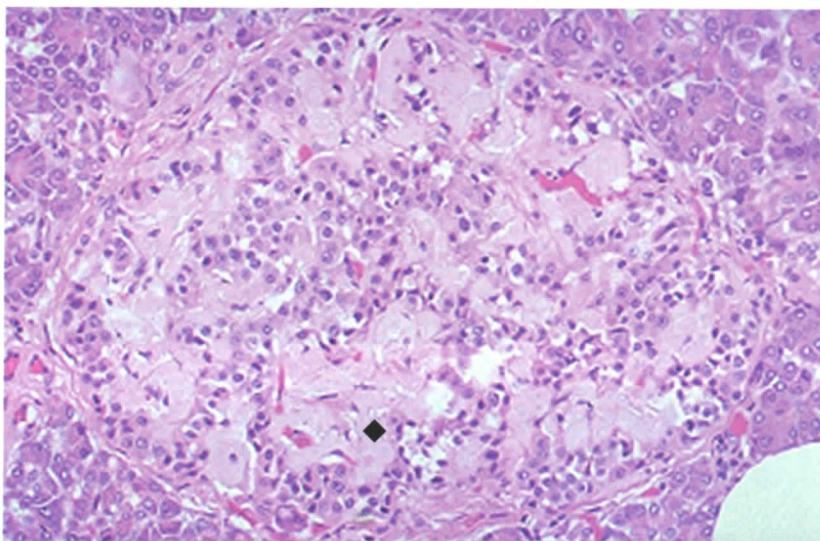


Figura 9-19 Deposito di amiloide nelle isole, immagine microscopica

Questa isola di Langerhans mostra materiale ialino rosa (◆) (con deposito di amiloide) intorno a molte delle sue cellule. Si tratta di una forma di amiloidosi localizzata. L'amiloide deriva dall'amilina, una proteina secreta insieme all'insulina. Questo aspetto istologico è tipico in pazienti con diabete mellito di tipo 2, che hanno relativa carenza di insulina, ma in cui le isole sono ancora presenti. Si possono verificare alterazioni nella secrezione dell'insulina dalle cellule β o resistenza periferica all'insulina. La disfunzione delle cellule β insulari determina diminuzione di insulina e secrezione di polipeptide amiloide insulare (amilina). I pazienti con diabete di tipo 2 sono per la maggior parte obesi. Non tutti i pazienti diabetici di tipo 2 presentano amiloide nelle isole; il ruolo dell'amiloide nella patogenesi della malattia è poco chiaro.

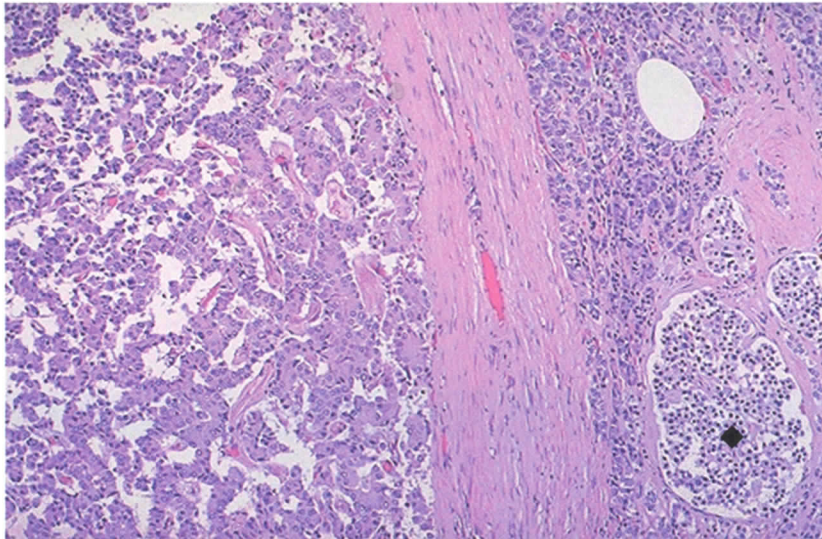


Figura 9-20 Tumore neuroendocrino pancreatico, immagine microscopica

Il tumore neuroendocrino pancreatico (PanNET), precedentemente chiamato *adenoma delle cellule insulari*, evidenziato sulla sinistra, si contrappone al pancreas normale con isole (◆), a destra. I due sono separati da una capsula di tessuto connettivo ricco di collagene. Simili ai tumori carcinoidi che insorgono nel tratto gastrointestinale, i PanNET sono neoplasie endocrine, in grado di secernere numerosi ormoni. Le neoplasie delle cellule β (che producono insulina) sono le più comuni e l'insulina circolante in eccesso causa ipoglicemia con conseguente confusione mentale, debolezza e persino convulsioni. Tuttavia, i sintomi possono manifestarsi episodicamente, e il tumore può essere piuttosto piccolo, rendendo la diagnosi più difficile. I tumori delle cellule G (che producono gastrina) sono il secondo tumore più comune e possono dar luogo alla sindrome di Zollinger-Ellison (ipersecrezione gastrica che causa ulcere peptiche gastriche, duodenali e digiunali). I livelli serici di gastrina in tali pazienti sono generalmente almeno cinque volte più elevati del normale.

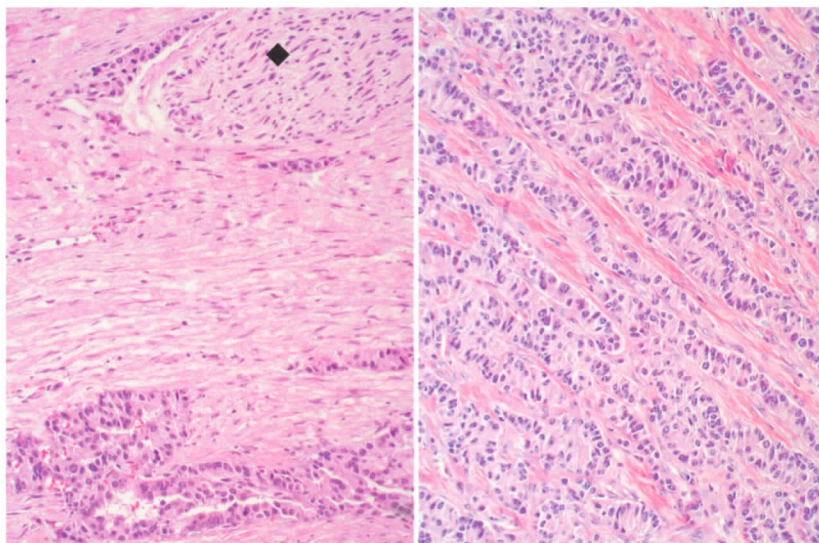


Figura 9-21 Tumore neuroendocrino pancreatico, immagini microscopiche

Nel riquadro di destra, sono presenti nidi e cordoni di cellule che infiltrano lo stroma, ma le atipie cellulari non sono marcate. Nel riquadro di sinistra, le cellule neoplastiche stanno infiltrando un nervo periferico (◆) e lo stroma, segno indubbio di malignità. La maggior parte dei PanNET costituiti da cellule α (che producono glucagone) sono maligni ma rari, e si manifestano con una sindrome clinica di lieve diabete mellito e una dermatite diffusa peculiare, nota come *eritema migrante necrotico*. La maggior parte dei casi dà metastasi a distanza, in particolare al fegato.

I tumori costituiti da cellule δ (che producono somatostatina) sono molto rari e causano diarrea, steatorrea e diabete mellito; per la maggior parte sono maligni. Più raramente, i PanNET possono produrre ormone adrenocorticotropo, che causa sindrome di Cushing, o serotonina, che causa sindrome da carcinoide. Può inoltre essere prodotto polipeptide intestinale vasoattivo e dare origine alla sindrome di Verner-Morrison con diarrea acquosa, ipocaliemia e acloridria. I PanNET possono essere parte di una condizione patologica autosomica dominante, nota come *sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo I* (MEN I). Oltre ai PanNET, questi pazienti possono avere iperplasia o adenomi dell'ipofisi e delle ghiandole paratiroidi, e manifestare vari disturbi clinici a seconda del tessuto iperfunzionante. I tumori delle cellule insulari di solito producono insulina o gastrina.

