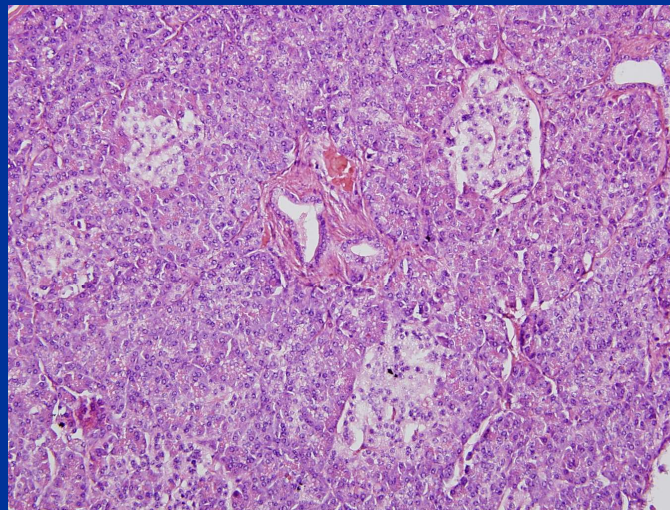


Patologie pankreatu

Markéta Hermanová



Osnova přednášky:

- Kongenitální abnormity a cystická pankreatofibróza
- Pankreatitidy
 - Akutní
 - Chronické
- Pseudocysty a pravé cysty pankreatu
- Nádory pankreatu

Kongenitální abnormity:

- **Pancreas annulare** (obkružuje duodenum, porucha migrace ventrálního základu)
 - zvýšené riziko pankreatitidy
 - asociace s Downovým syndromem
 - stenóza duodena
- **Pancreas divisum** (nesplynutí ventrálního a dorsálního základu)
 - recidivující pankreatitidy
- **Heterotopie pankreatu (akcesorní, aberantní pankreas)**
 - stěna žaludku, duodena, jejunu (Saltykův karcinoid) Meckelův divertikl, ...

Cystická pankreatofibróza (mukoviscidóza)

- Produkce abnormálně viskózních sekretů exokrinních žláz
- V 80 % postižení pankreatu
- Incidence 1 na 1500-4000 živě narozených dětí
- AR; 7q31-32, CFTR gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – protein chloridového kanálu
- Porucha transportu iontů přes membránu epiteliálních buněk
- Akumulace hlenu v malých duktech, jejich dilatace, atrofie exokrinního pankreatu a fibrotizace

Akutní pankreatitida – etiologické faktory

80 % akutních pankreatitid asociováno s alkoholismem a onemocněním žlučových cest

■ **Metabolické**

- Alkohol
- Hyperlipoproteinémie (typ I a V)
- Hyperkalcémie (hyperparatyreoidismus)
- Léky
- Genetika

■ **Mechanické**

- Obstrukce (litiáza), spasmy
- Iatrogenní poškození (ERCP, perioperační)

■ **Vaskulární, ischemické**

- Šok, trombózy, embolie
- vaskulitida – polyarteriitis nodosa

■ **Infekční**

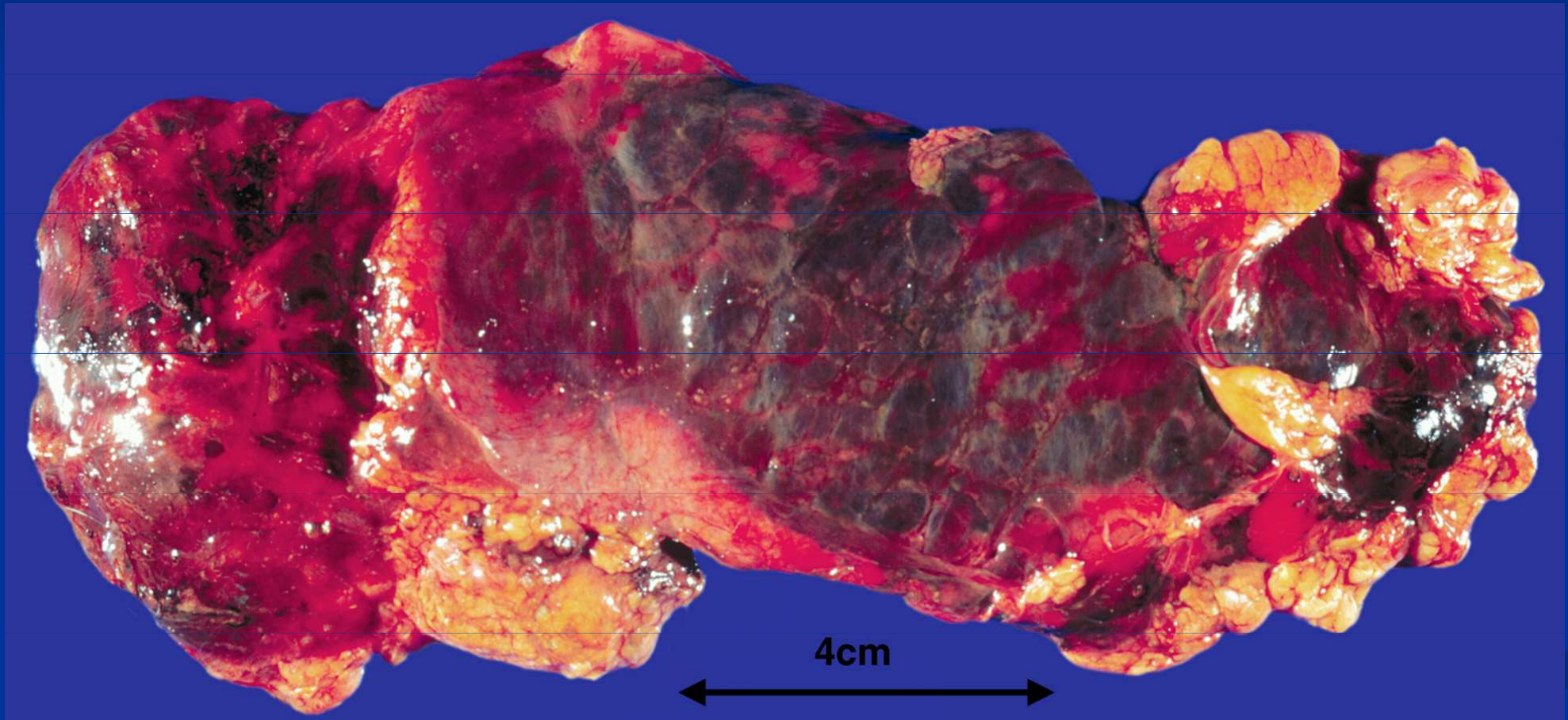
- Splaničky
- Coxsackieviry
- Mycoplasma pneumoniae

Mechanismy aktivace pankreatických enzymů -

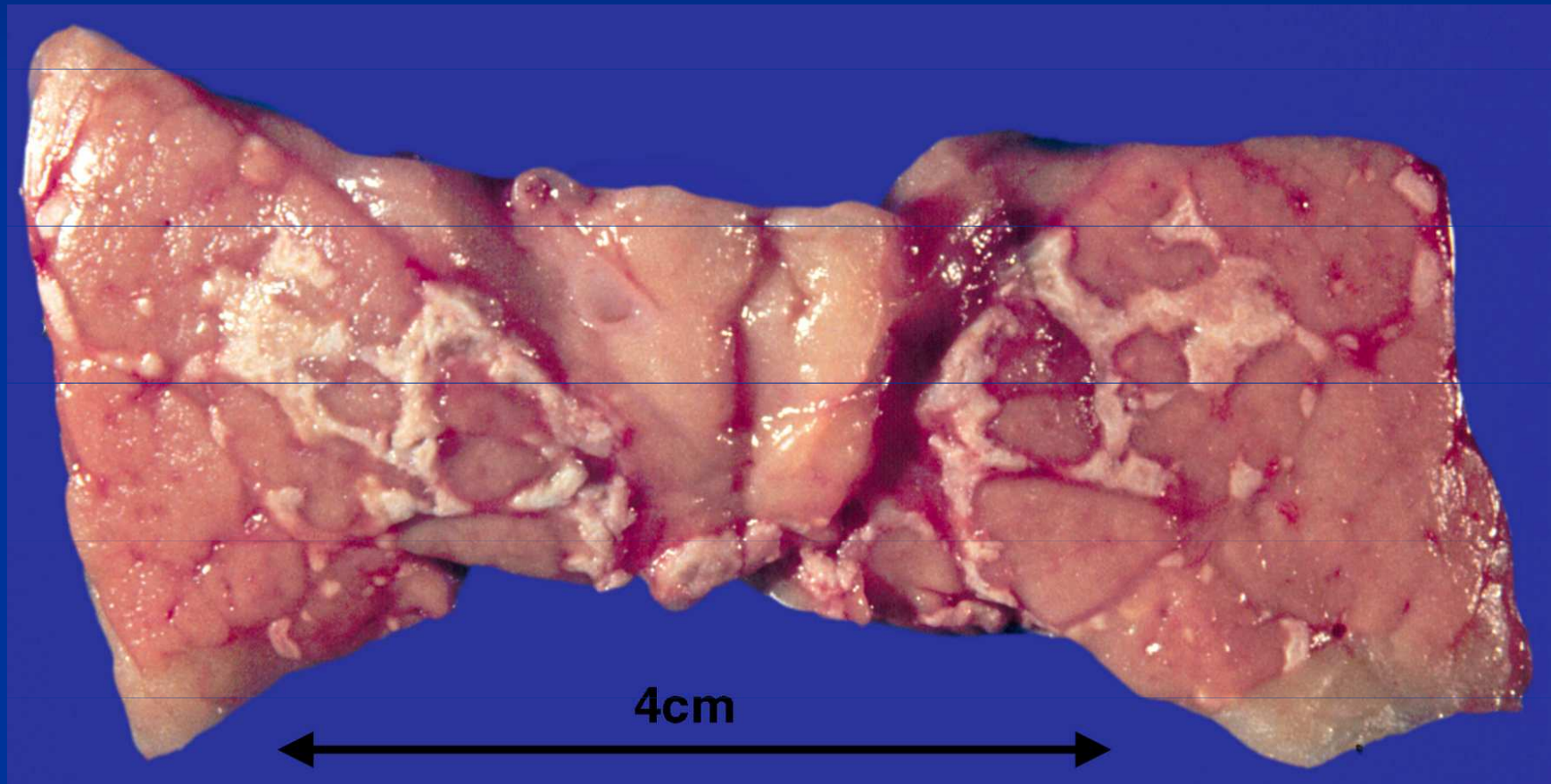
- Aktivace pankreatických enzymů při biliopankreatickém a duodenálním refluxu při obstrukci duktů
- Poškození buněk acinů (alkohol, viry, léky,...)
- Porucha intracelulárního transportu proenzymů s následnou intracelulární aktivace lysosomálními hydrolázami

Autodigestce pankreatické tkáně.

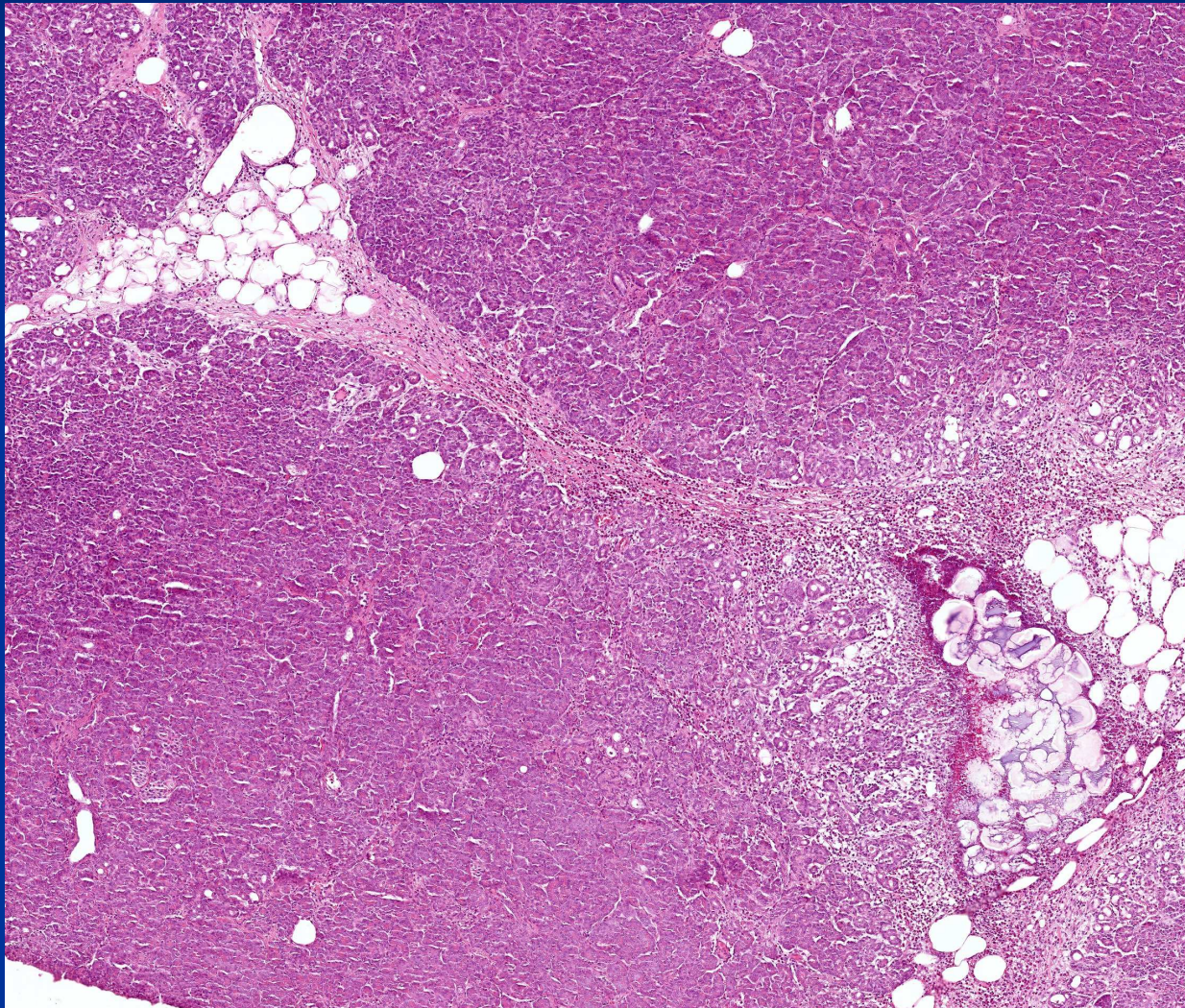
Akutní nekrotizující pankreatitida



Nekrotizující pankreatitida



Akutní nekrotizující pankreatitida



Klinický náález

- Bolest v epigastriu, zvracení – náhlá příhoda břišní
- DIK
- Šok, multiorgánové selhání, ARDS, selhání ledvin
- Elevace sérových amyláz a lipáz, hypokalcémie
- Infekční komplikace
- pseudocysty

Morfologie

- Serózní až hemoragický exsudát v dutině peritoneální
- Zduření a edém pankreatu
- Ložiskové nekrózy, kolikvace, hemoragie
- Balserovy nekrózy tukové tkáně

Nekrózy tukové tkáně omenta



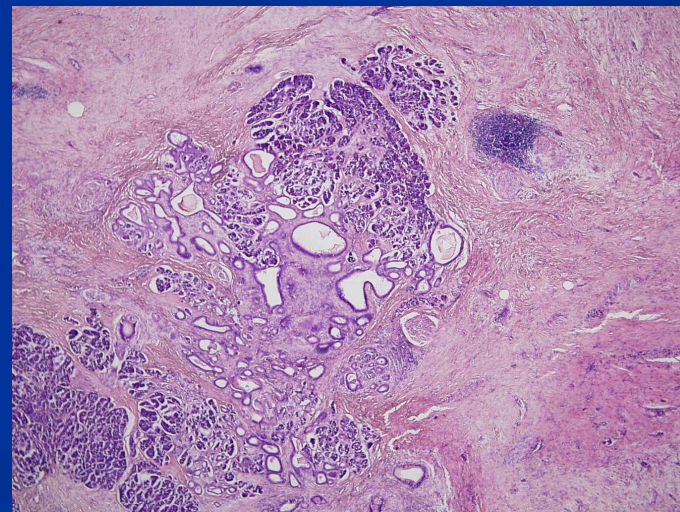
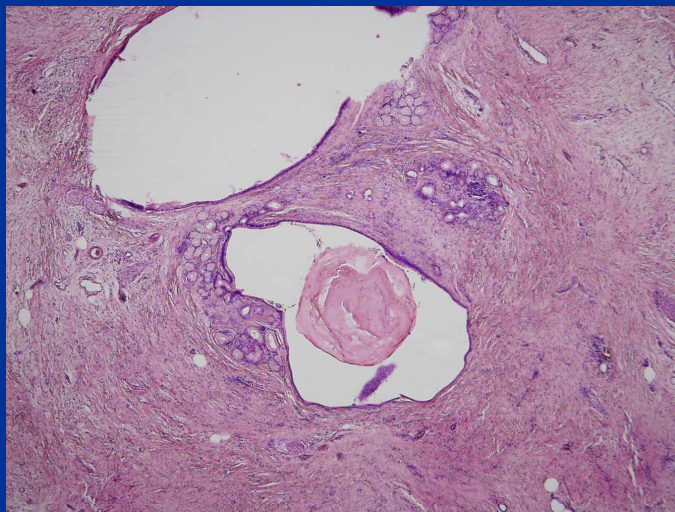
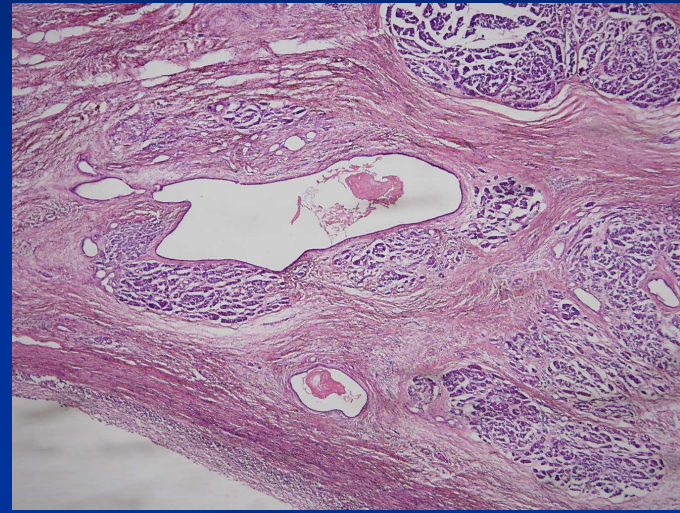
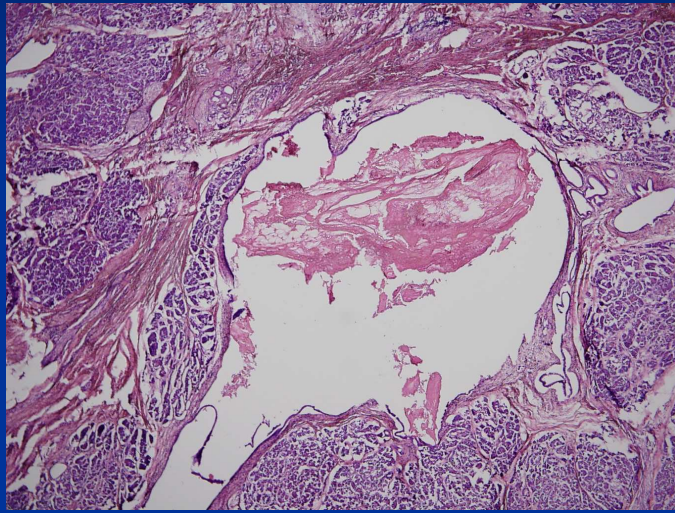
Chronická pankreatitida

- **Alkoholická chronická pankreatitida (ACP)**
- **Hereditární pankreatitida (HP)**
- **Autoimunní pankreatitida (AIP)**
- **Obstrukční chronická pankreatitida (OCP)**
- **Idiopatická chronická pankreatitida**

Alkoholická pankreatitida

- Chronická kalcifikující pankreatitida
- Fibrotizace pankreatu perilobulární, méně intralobulární; difúzní či fokální
- Přítomnost autodigestivních nekrot a postmalatických pseudocyst
- Dilatace vývodů, vývody nepravidelné
- Inspisace sekretu ve vývodech, kalcifikace
- Hyperplazie a metaplazie duktálního epitelu
- Zvýšené riziko rozvoje karcinomu pankreatu

Chronická alkoholická pankreatitida



Hereditární pankreatitida

- Mutace v genech PRSS1 (cationic trypsinogen gene), SPINK1 (PSTI – pancreatic secretory trypsin inhibitor), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) - AD
- Intrapankreatická aktivace zymogenů trypsinem či změny pH pankreatického sekretu vyústí v autodigesci pankreatické tkáně
- Fibróza perilobulární, periduktální, méně intralobulární; difúzní či fokální
- Dilatace ductů, inspisace sekretu v luminech ductů i kalcifikace, hyperplazie, metaplazie a dysplazie ductálního epitelu
- 50-70x zvýšené riziko vzniku pankreatického karcinomu

Autoimunní pankreatitida

- onemocnění dospělých, výjimečně ve 2. a 3. dekádě
- predominance mužů
- imituje klinicky a radiologicky karcinom pankreatu
- asociace s jinými autoimunními chorobami
- RF, pANCA, anti-SMA, MA, ANA, anti-TG, protilátky proti mikrosomům, laktoferinu a „carbonic anhydrase II“

Klinické známky AIP

- obstrukční ikterus
- vágní bolesti břicha
- zobrazovací metody – difúzní či fokální zvětšení pankreatu
- ERCP – difúzně iregulární hlavní pankreatický vývod se strikturami a striktury ductus choledochus
- klinická odpověď na imunosupresivní terapii

Histologické známky AIP

- Periduktální lymfoplazmocyární infiltrát
- Periduktální fibróza a obstrukce ductů
- Obliterativní flebitida
- Inter i intralobulární zánětlivý infiltrát a fibrotizace, atrofie acinů
- Perineurální zánětlivá infiltrace
- Periduktální granulomy
- Inflamatorní pseudotumor

Obstrukční pankreatitida

- difúzní perilobulární a intralobulární fibróza
- dilatace ductů bez obstrukce, nepravidelností a známek destrukce ductálního epitelu
- bez známek inspisace sekretu v luminech ductů a kalcifikací
- hyperplazie ductálního epitelu
- nekrózy a pseudocysty nepřítomny

Cysty pankreatu

■ Kongenitální cysty

- solitární
- vícečetné tzv. pankreatická cystická dysplazie (polycystické choroby, syndrom von Hippel-Lindau)
- dermoidní (zralé diferencované teratomy)

■ Benigní lymfoepiteliální cysta

■ Mucinózní nenádorová cysta (benigní mucinózní cystadenom?)

■ Paraampulární cysta stěny duodena (v heterotopii pankreatu)

■ Enterogenní cysta

■ Retenční cysta

■ Endometriální cysta - endometrióza

■ **Parazitární cysty** (*Ecchinococcus granulosus*)

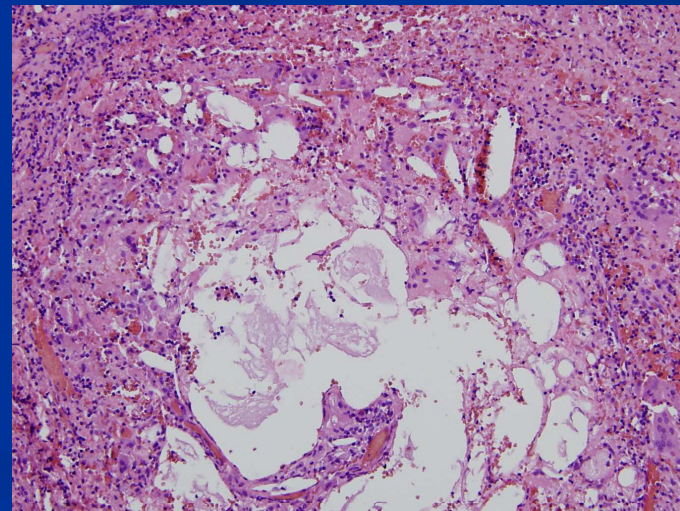
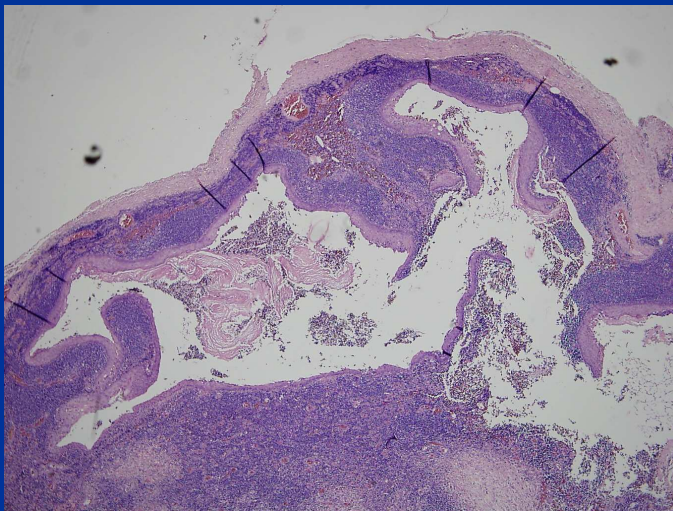
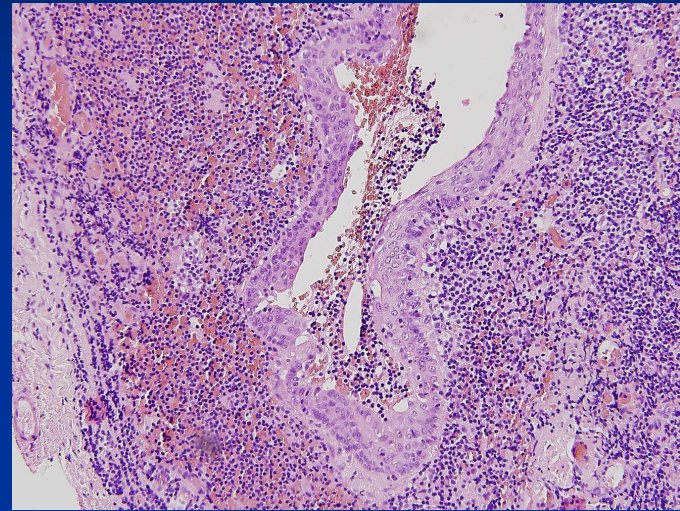
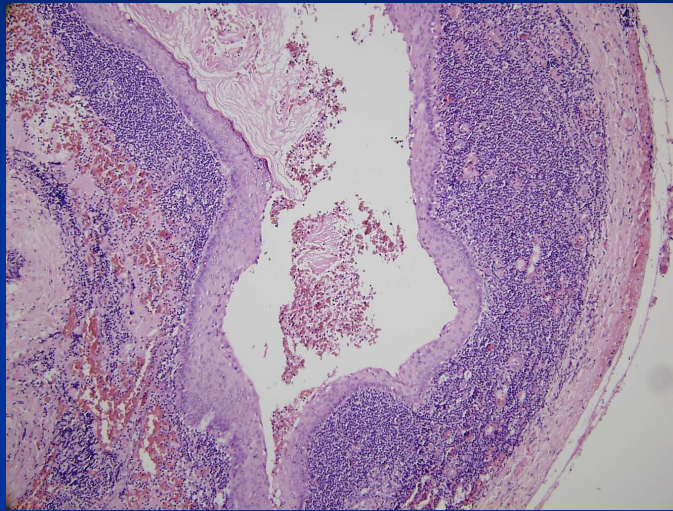
■ **Pseudocysty**

- asociované s pankreatitidou

- následek traumatu

- **Abscesy**

Benigní lymfoepiteliální cysta pankreatu



Nádory pankreatu

- Epiteliální
- Neepiteliální
- Sekundární - metastatické

Epiteliální nádory pankreatu 1.

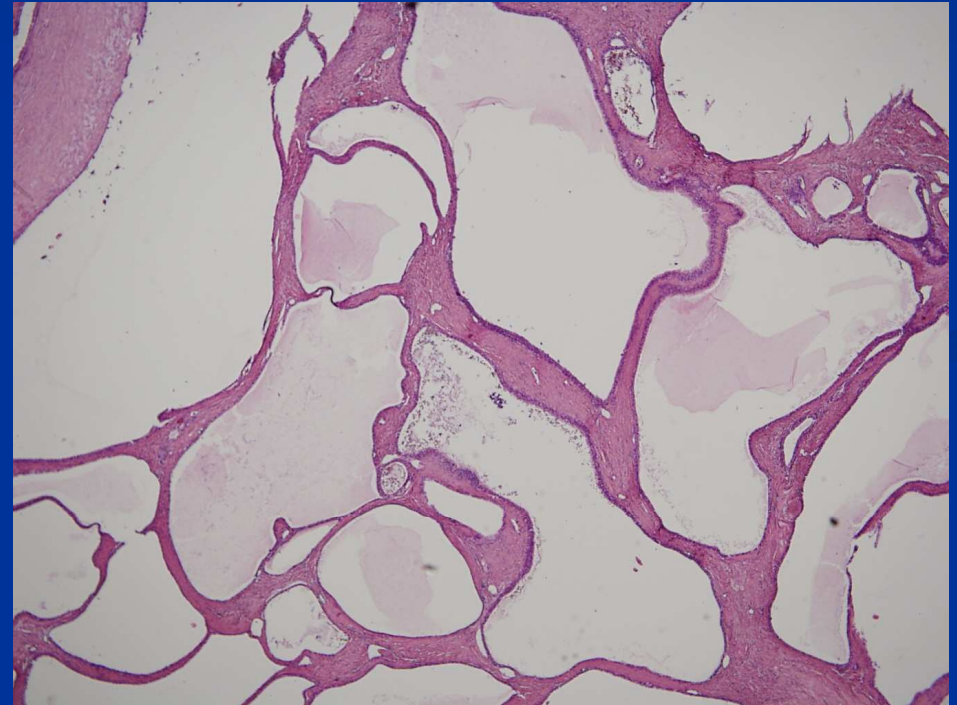
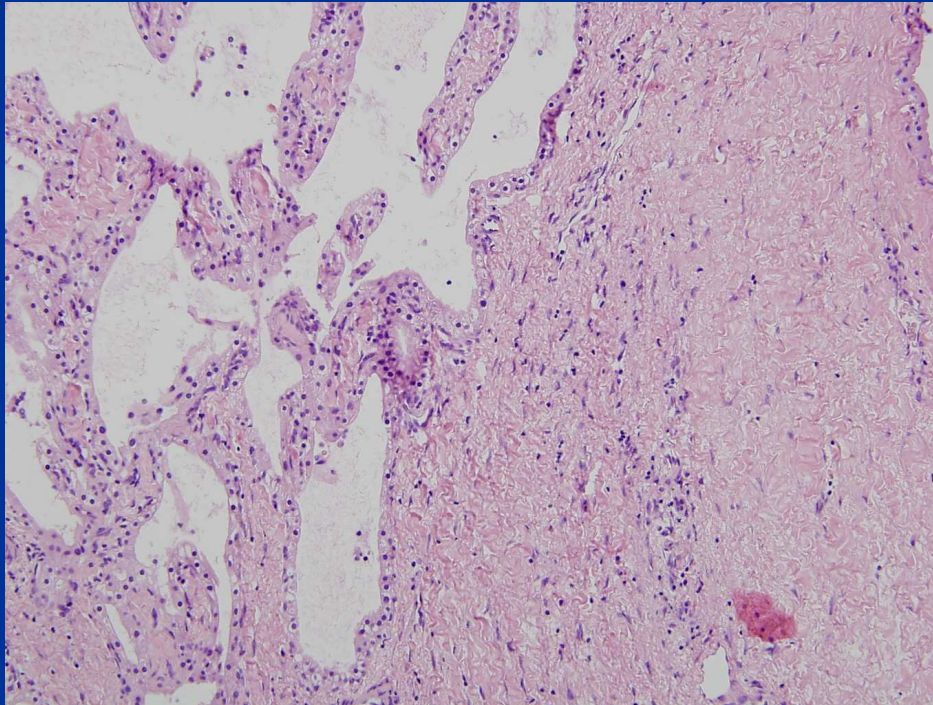
A. Benigní

- serózní cystadenom (mikrocystický a oligocystický)
- mucinózní cystadenom
- intraduktální papilární mucinózní adenom
- zralý teratom

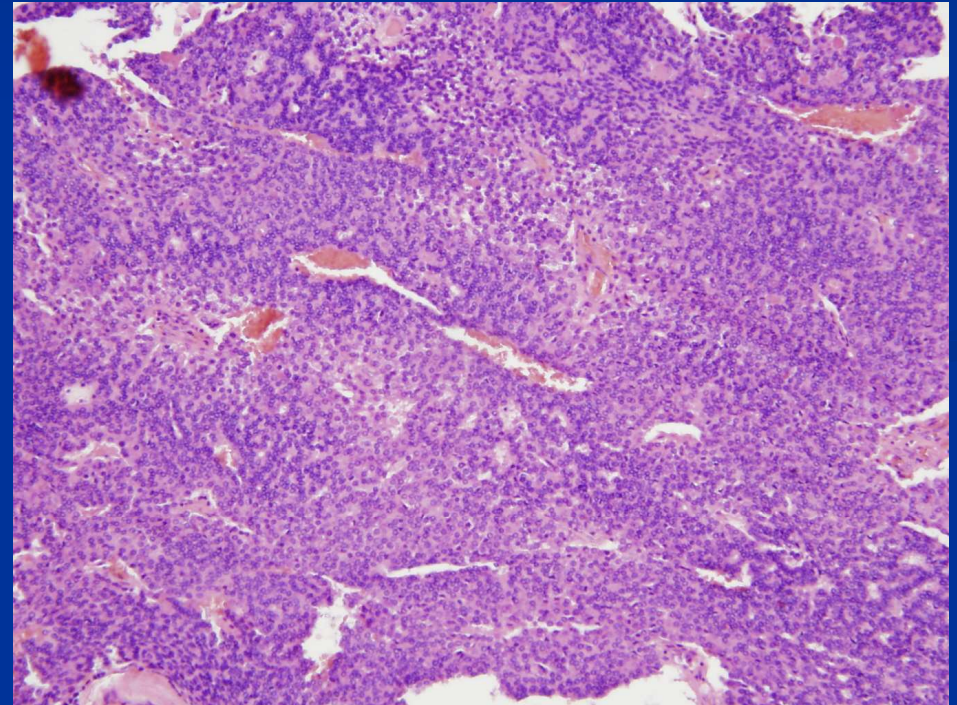
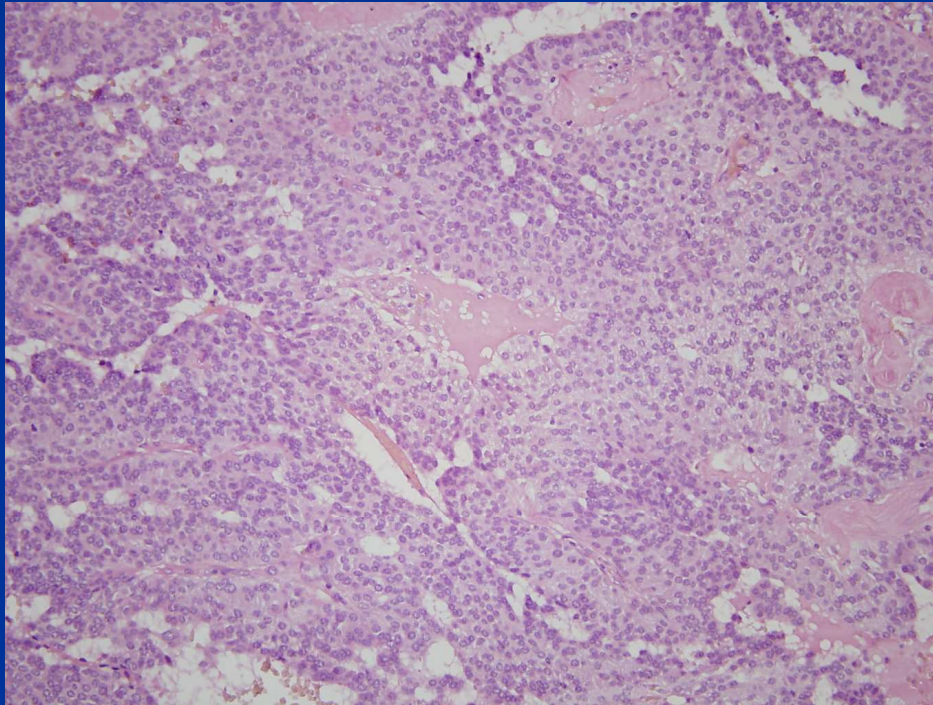
B. Nejistého biologického chování (hraniční malignity)

- mucinózní cystická neoplazie s mírnou dysplazií
- intraduktální papilární mucinózní neoplazie s mírnou dysplazií
- solidní pseudopapilární tumor pankreatu

Serózní mikro- a oligocystický adenom



Solidní pseudopapilární tumor pankreatu



Epiteliální nádory pankreatu 2.

C. Maligní

- duktální adenokarcinom
 - mucinózní necystický karcinom
 - karcinom z buněk pečetního prstene
 - adenoskvamózní karcinom
 - nediferencovaný (anaplastický) karcinom
 - nediferencovaný karcinom s osteoklastoidními obrovskými buňkami
 - smíšený karcinom z duktálních a endokrinních buněk
- serózní cystadenokarcinom
- mucinózní cystadenokarcinom
 - neinvazivní
 - invazivní
- intraduktální papilární mucinózní karcinom
 - neinvazivní
 - invazivní

Karcinom z acinárních buněk

- cystadenokarcinom z acinárních buněk
 - smíšený karcinom z acinárních a endokrinních buněk

Pankreatoblastom

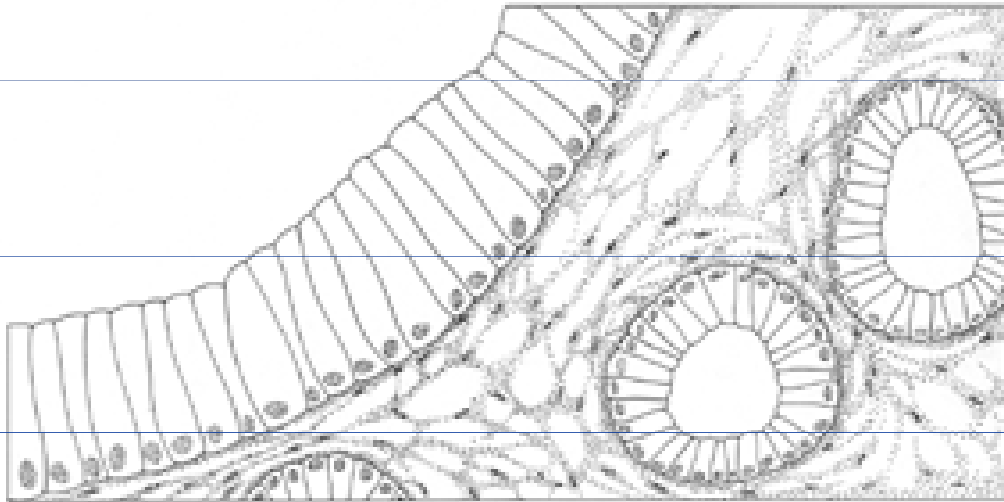
Solidní pseudopapilární karcinom

Prekurzorové léze pankreatického duktální adenokarcinomu:

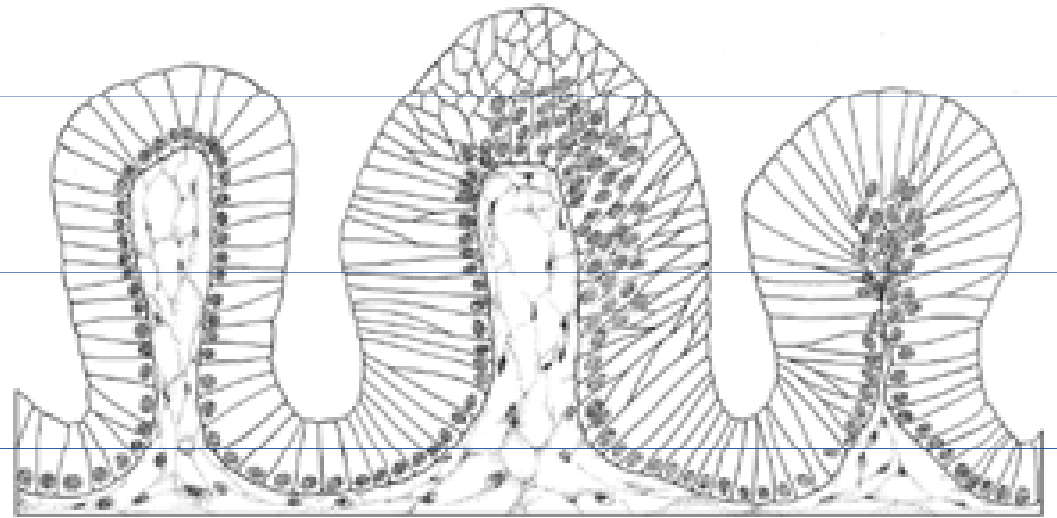
- mucinózní cysticka neoplazie
 - intraduktální papilární mucinózní neoplazie
 - pankreatická intraepiteliální neoplazie (PanIN)
- Onkogeneze pankreatického duktálního adenokarcinomu je mnohostupňový proces charakterizovaný progresí z normálního duktálního epitelu přes spektrum PanIN lézí v invazivní duktální adenokarcinom jako výsledek sekvence genetických alterací.

- Aktivace onkogenu K-ras (aktivující bodové mutace v kodonu 12 protoonkogenu K-ras)
- Overexprese HER-2/neu
- Inaktivace tumor supresorových genů (p16, p53, DPC4, BRCA2)

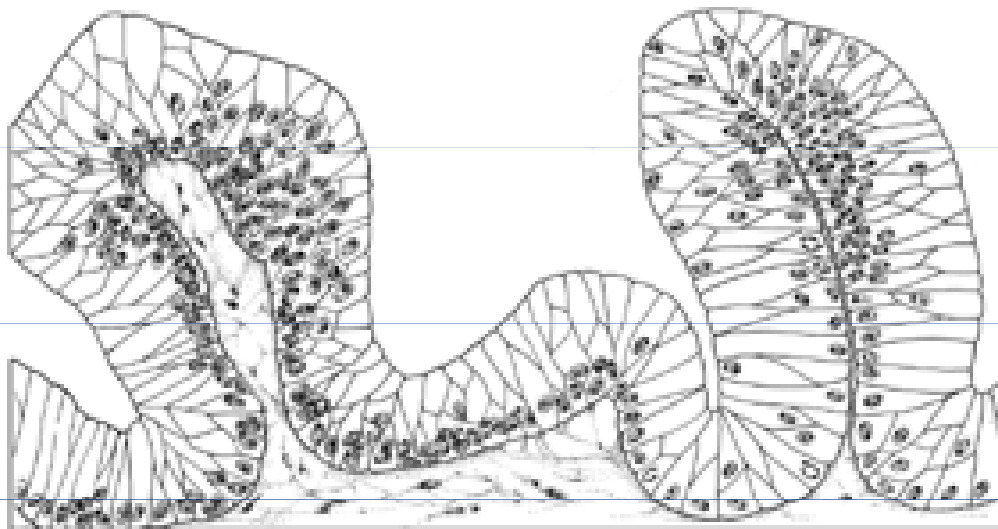
PanIN-1A



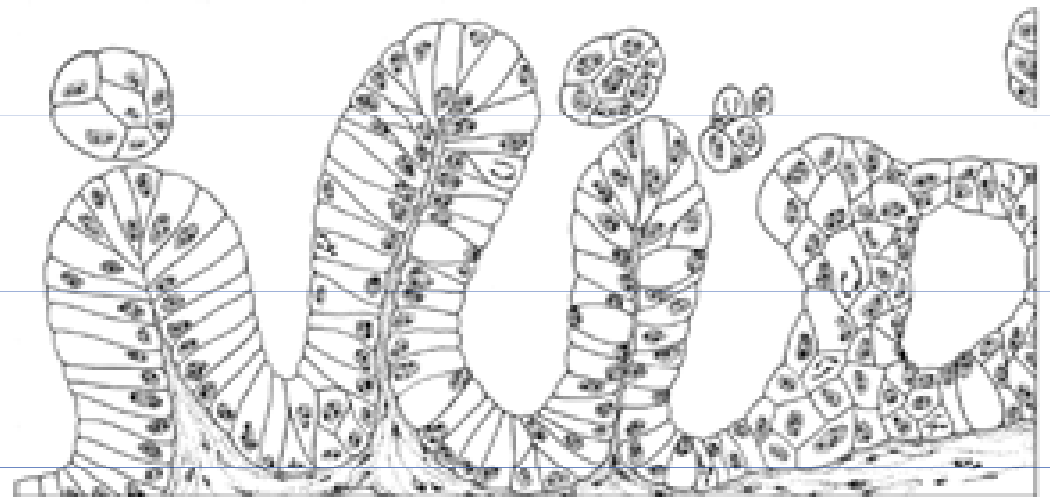
PanIN-1B



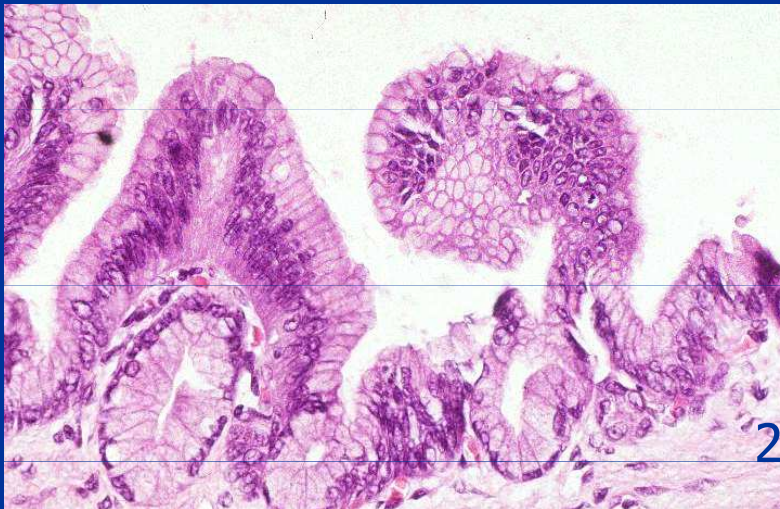
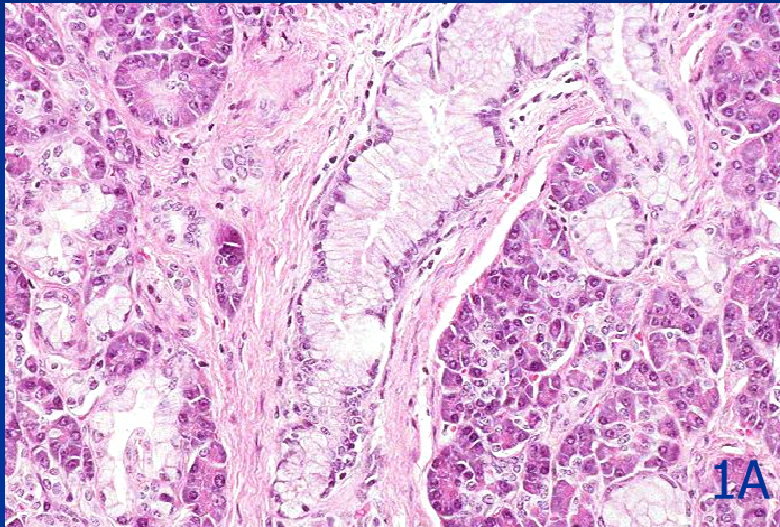
PanIN-2



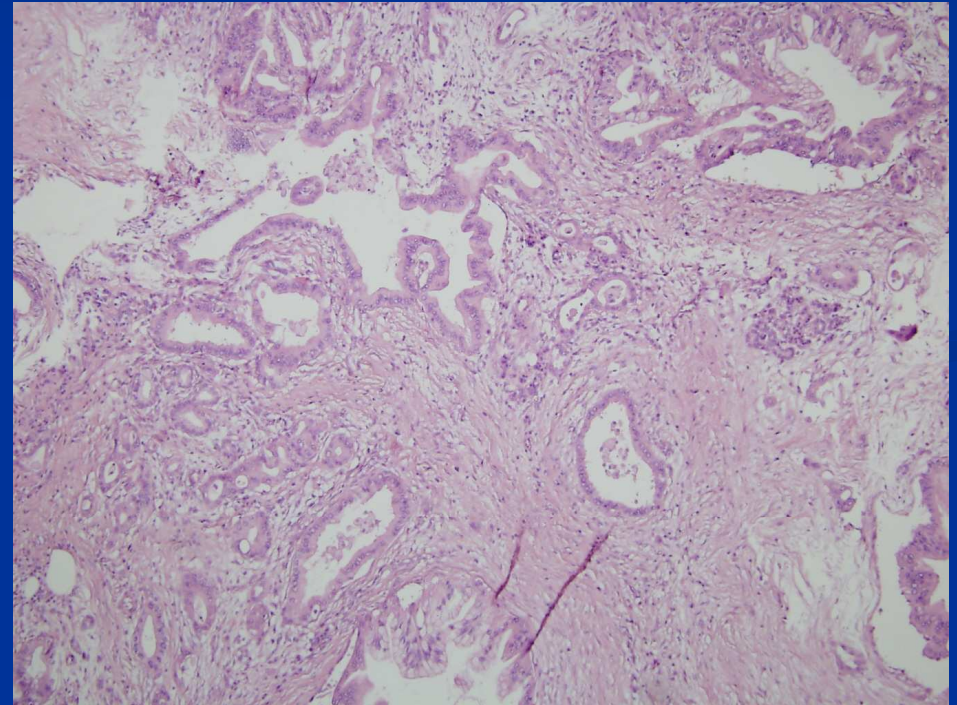
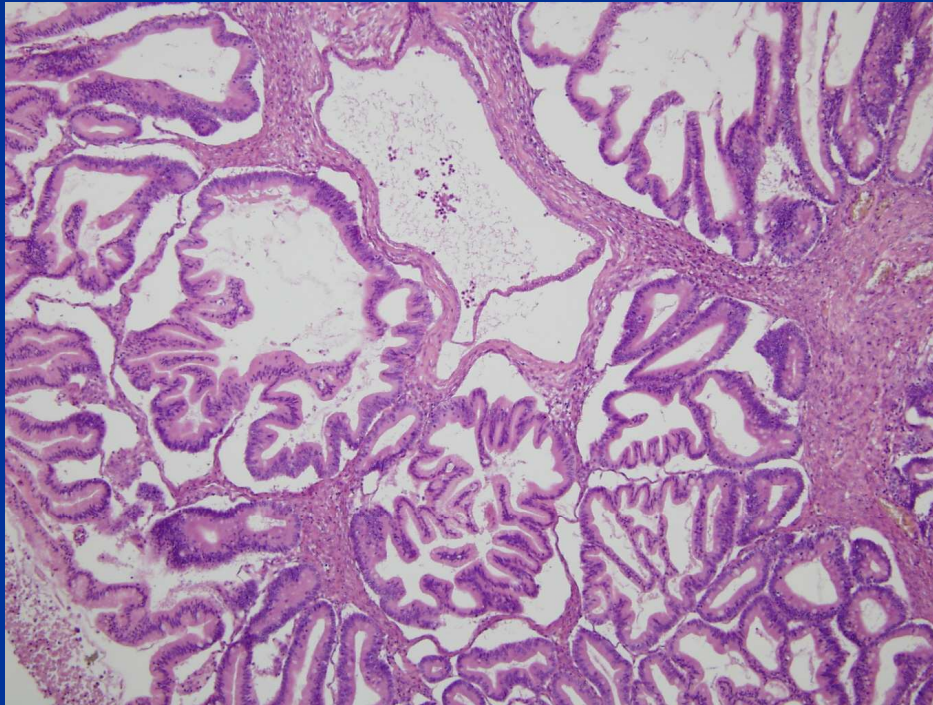
PanIN-3



PanIN léze: low grade vs high grade



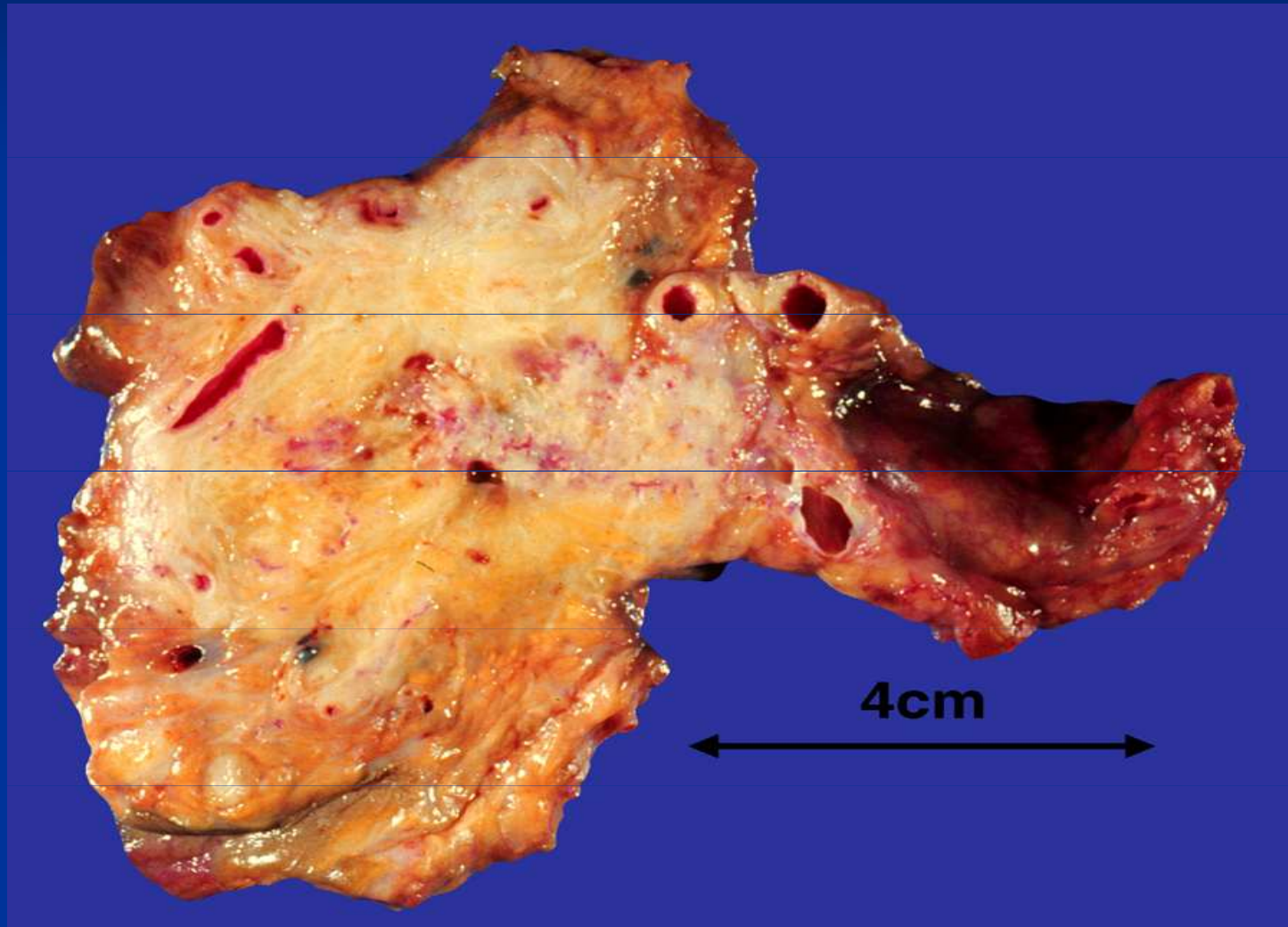
Mucinózní cystická neoplazie a duktální adenokarcinom



Duktální adenokarcinom

- 85 – 90 % pankreatických tumorů
- 2. nejčastější malignita GIT
- 5. nejčastější příčina úmrtí na onkologická onemocnění
- Incidence se prakticky rovná mortalitě
- Starší dospělí (6. -8. decénium)

Karcinom hlavy pankreatu



Rizikové faktory

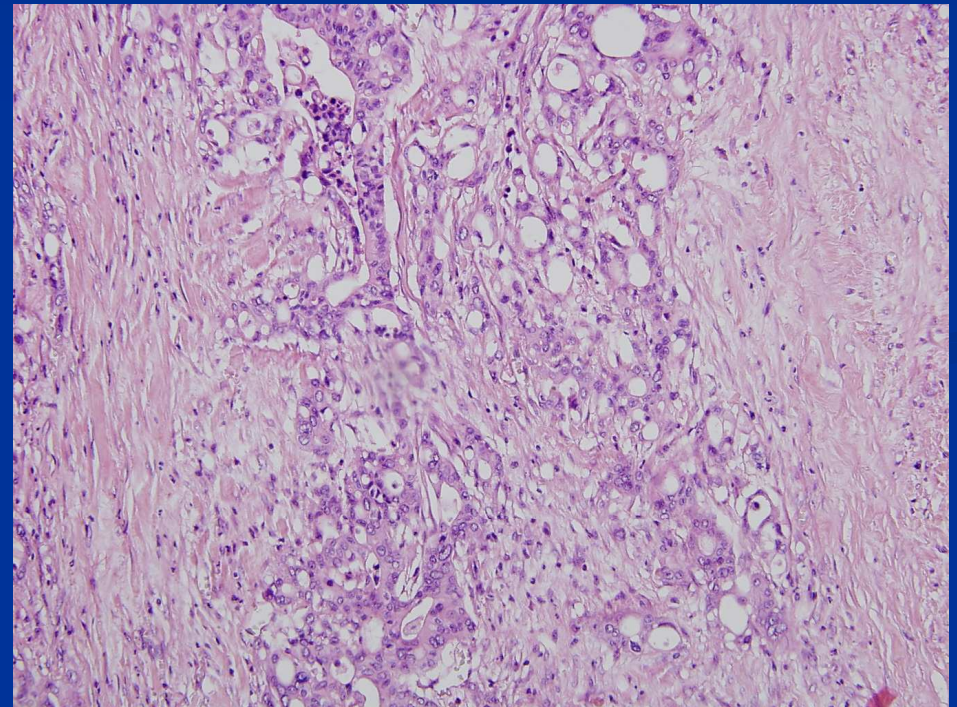
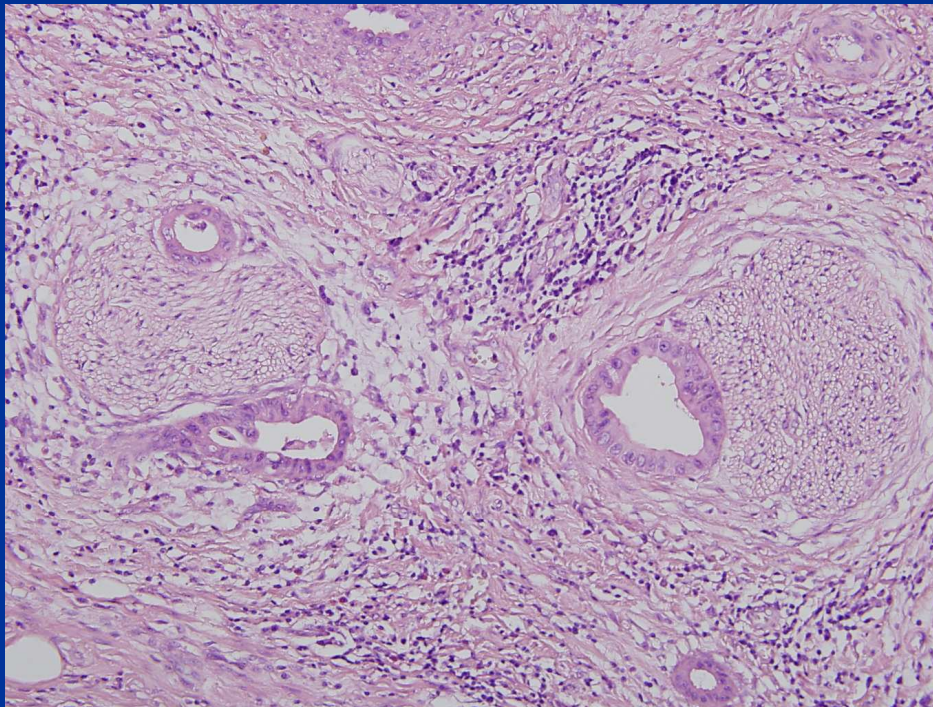
- Kouření cigaret
- Alkohol
- Chronická pankreatitida
- Profesionální expozice některým chemikáliím, radiace
- Dieta
- Diabetes mellitus

Klinické příznaky

- Lokalizace v hlavě pankreatu
- Bolest břicha, ztráta hmotnosti, žloutenka, pruritus, diabetes mellitus
- Migrující tromboflebitida
- Příznaky vyplývající z metastáz a postižení okolních orgánů
- Onkomarkery (CA 19-9, CEA,...)

- Metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin
- Hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech
- Karcinomatóza peritonea
- Perineurální propagace

Duktální adenokarcinom a perineurální propagace

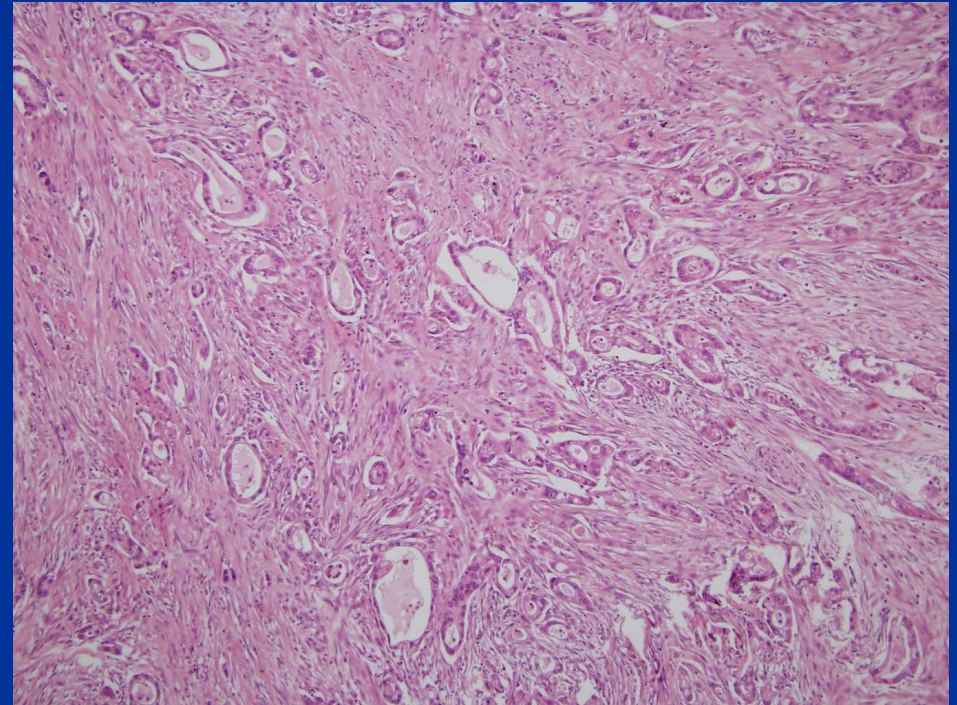
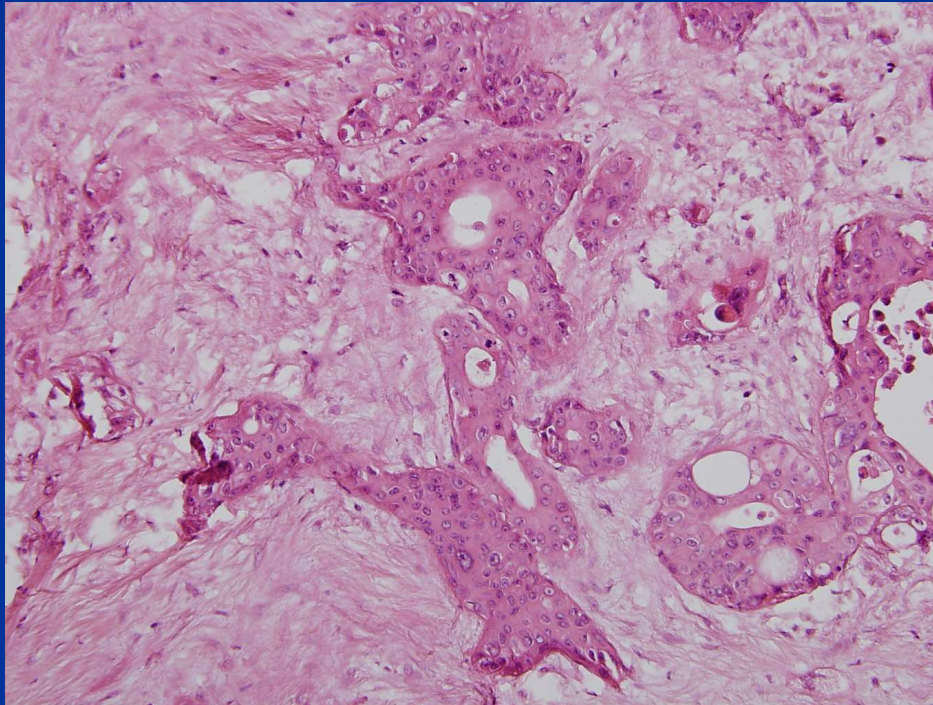


Stupně diferenciacie

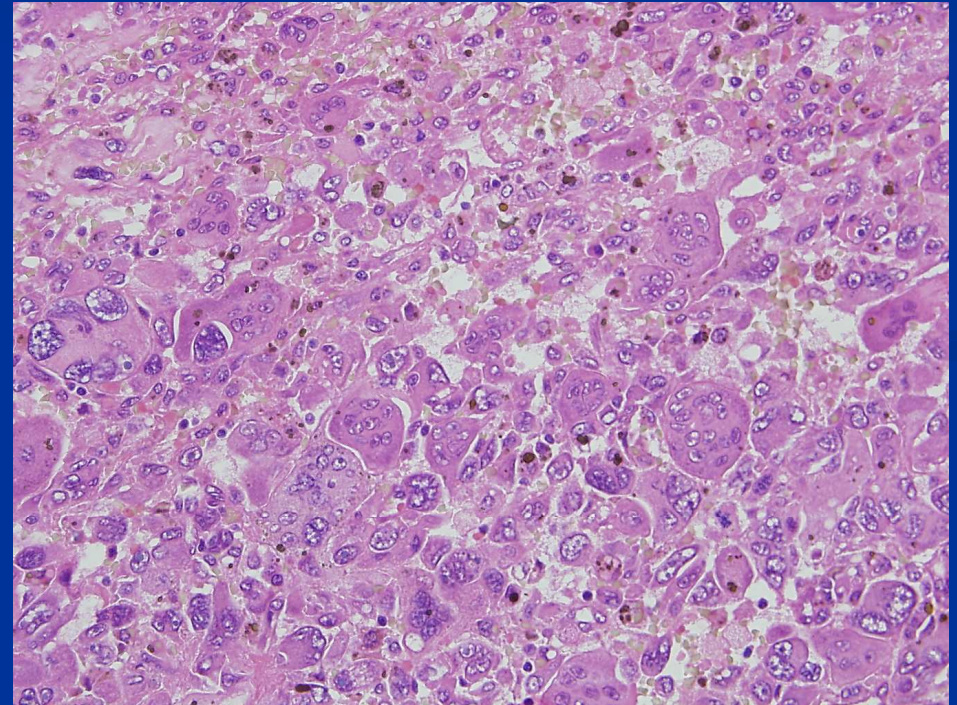
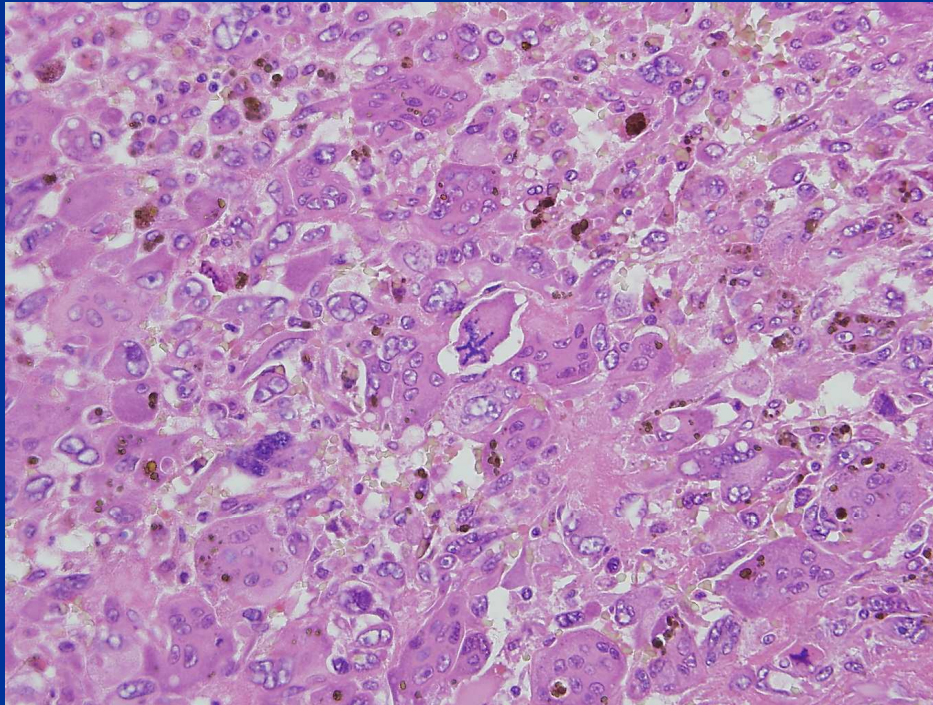
- Gradus 1: dobře diferencovaný
- Gradus 2: středně diferencovaný
- Gradus 3: nízce diferencovaný

- Diferenciální diagnóza: chronická pankreatitida!

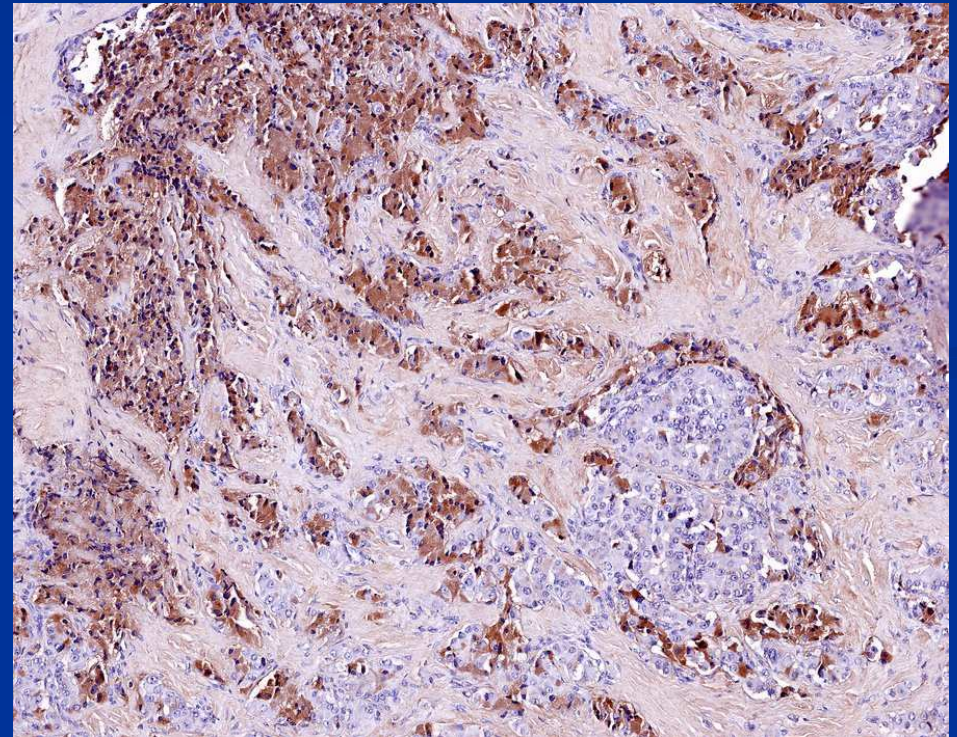
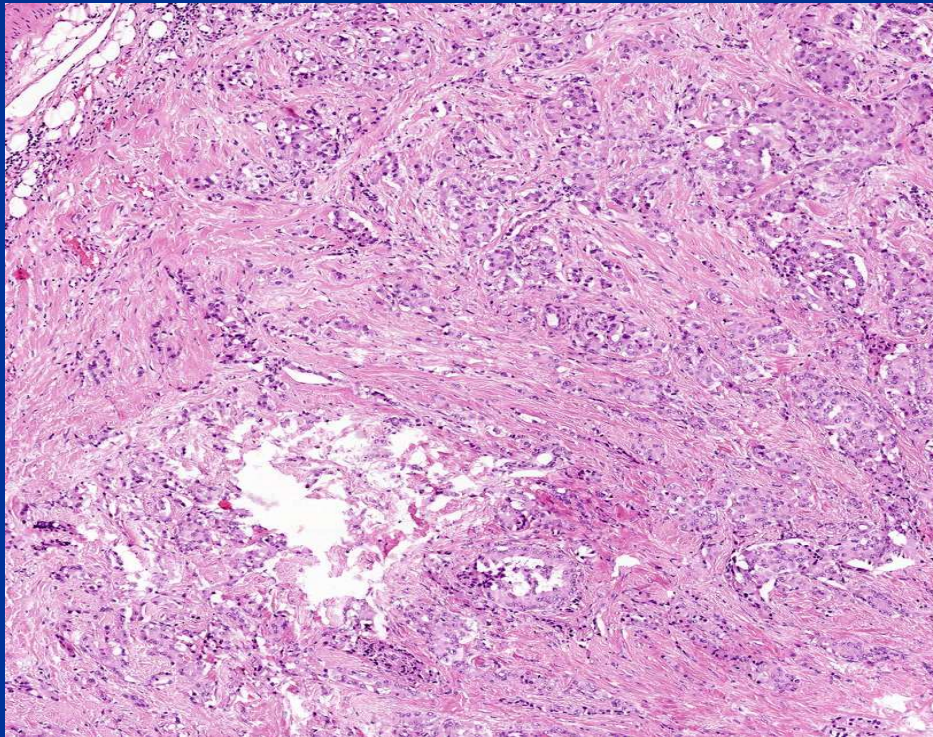
Adenoskvamózní karcinom a adenokarcinom



**Nediferencovaný karcinom s
osteoklastoidními obrovskými buňkami
(osteoclast like giant cell tumor)**



Karcinom z acinárních buněk, trypsin+

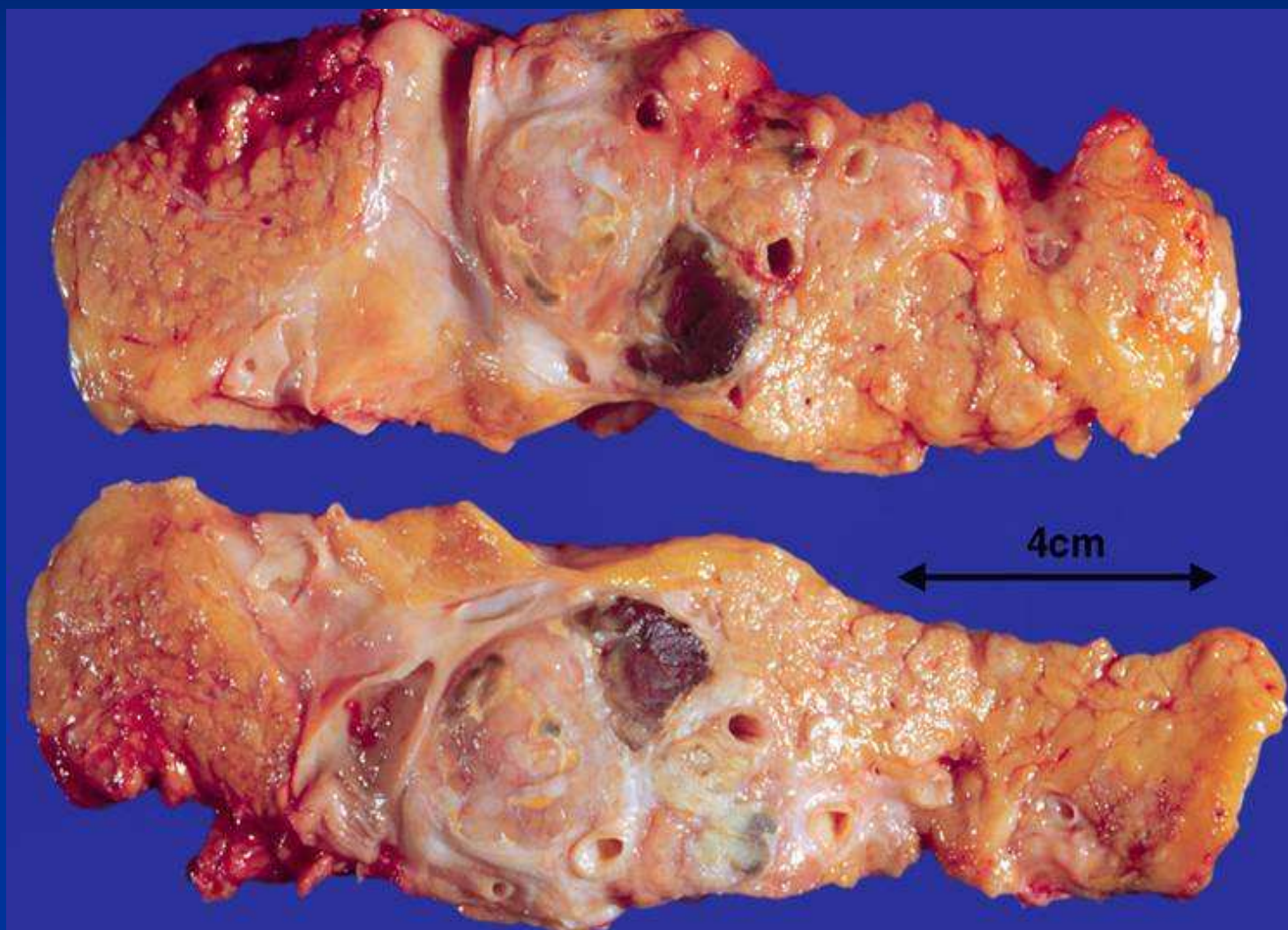


Tumory endokrinního pankreatu (pankreatické neuroendokrinní tumory, APUDomy, „islet cell tumor“)

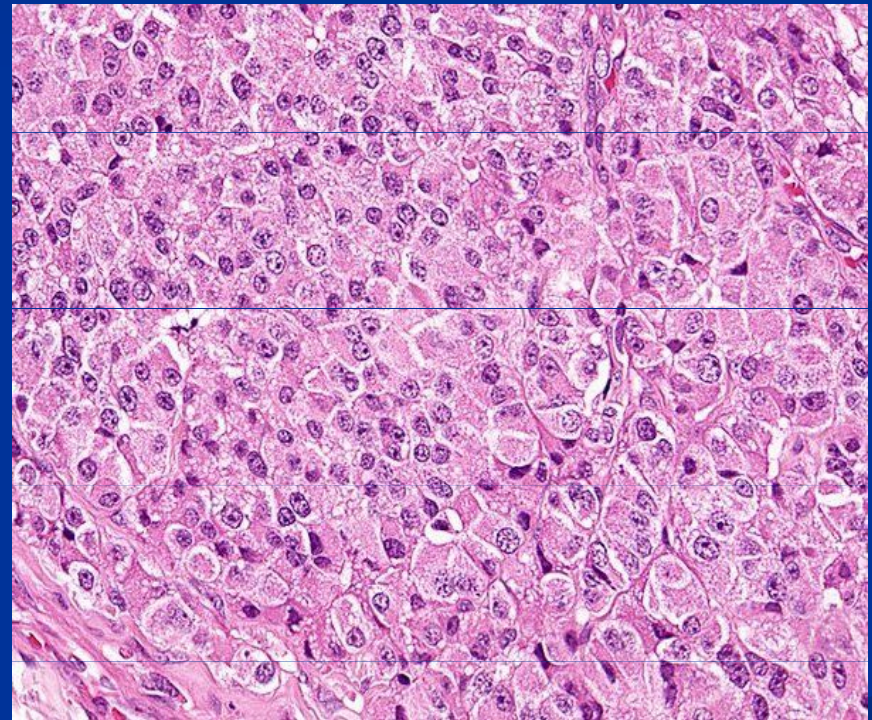
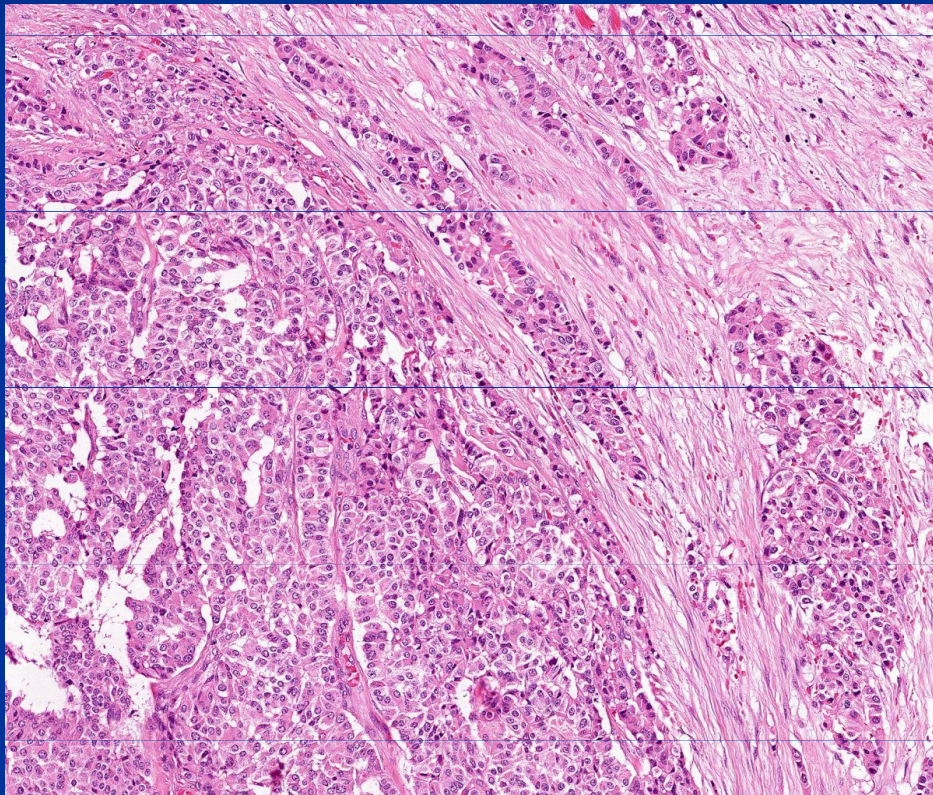
- 1 – 2 % pankreatických tumorů
- 3.-6. decénium, F=M

- Dobře diferencované endokrinní tumory
- Dobře diferencované endokrinní karcinomy
- Nízce diferencovaný endokrinní karcinom – malobuněčný karcinom
- Smíšený exokrinní-endokrinní karcinom

Tumor endokrinního pankreatu.



Tumor endokrinního pankreatu.



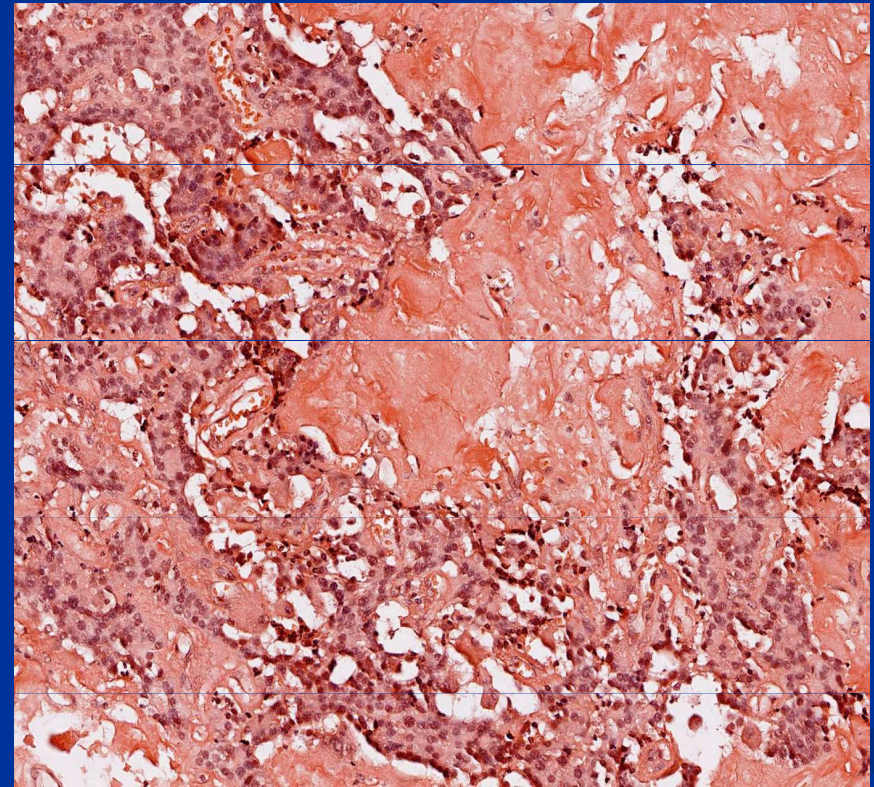
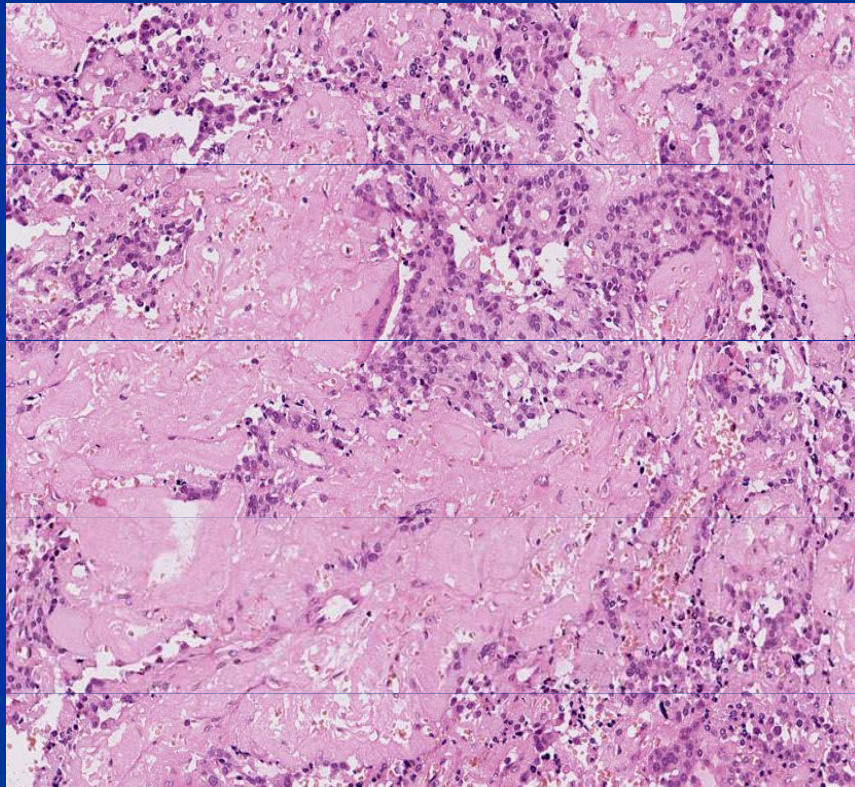
Funkční (hormonální aktivní)

- insulinom
- glukagonom
- somatostatinom
- gastrinom
- VIPom
- serotonin secernující tumor
- jiné – secernující ektopické hormony (ACTH, calcitonin,...)

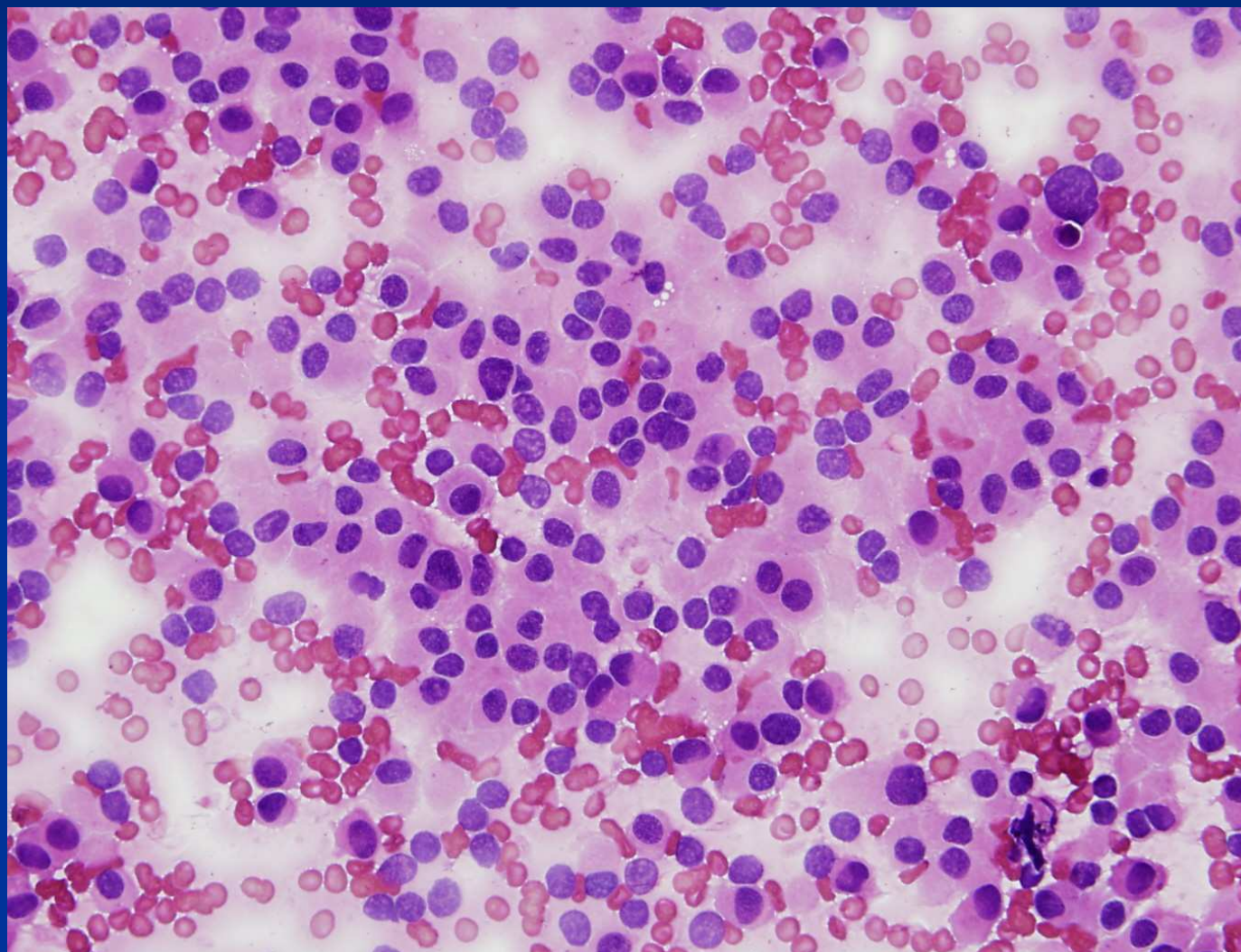
Ne-funkční (klinicky němé bez asociace s příslušným hormonálním syndromem)

Pozn. tumory menší než 0,5 cm – **mikroadenomy** –
zpravidla klinicky němé

Depozita amyloidu v insulinomu.



FNAB – cytologie nádoru endokrinního pankreatu.



Děkuji za pozornost.