

Semeiotica del pancreas

RIASSUNTO

In questo capitolo saranno trattati i principali aspetti di semeiotica fisica, funzionale e strumentale del pancreas e delle patologie associate. Al termine di questo capitolo, lo studente sarà in possesso tutti gli strumenti utili per una corretta identificazione e valutazione delle più frequenti patologie pancreatiche.

SEMEIOTICA FUNZIONALE

Il pancreas ha una duplice funzione: esocrina ed endocrina.

Funzione esocrina

Costituisce l'80-85% dell'organo. L'unità funzionale del pancreas esocrino è composta da un acino e dal canalicolo che lo drena: l'acino ha la funzione di produrre enzimi digestivi in forma inattiva, per poi riversarli, sotto l'influenza di determinati stimoli fisiologici, nel duodeno; giunti in questa sede, tali enzimi vengono attivati da altre proteine e possono finalmente svolgere la loro azione chimica. I vari enzimi digestivi prodotti dal pancreas danno origine al cosiddetto succo pancreatico (succo chiaro, incolore, isotonic con il plasma, alcalino, ricco in acqua, elettroliti (bicarbonato in particolare), la cui funzione principale è quella di portare l'ambiente duodenale a un pH ottimale (6,8) per l'attività degli enzimi. Il volume giornaliero di succo pancreatico è quantificabile in circa 1500-3000 cc.

Gli enzimi proteolitici sono riassunti nella **Tabella 24.1**.

Le **amilasi** hanno la funzione di digerire gli amidi e il glicogeno contenuti negli alimenti in una miscela di zuccheri semplici (disaccaridi, maltosio, glucosio) che verrà poi assorbita a livello della mucosa intestinale. Le amilasi vengono secrete dal pancreas e dalle ghiandole salivari: l'amilasi salivare inizia la digestione nella bocca e può costituire una porzione importante della digestione degli amidi e del glicogeno; l'azione dell'amilasi salivare e pancreatico è di idrolizzare i legami 1,4 glicoside dell'amido e del glicogeno a livello della giunzione tra C1 e ossigeno.

Tabella 24.1 - Enzimi pancreatici.

1) <i>Proteasi:</i> <ul style="list-style-type: none">- endopeptidasi (tripsina, chimotripsina, elastasi, collagenasi)- esopeptidasi (carbossi-peptidasi A e B, leucina)- ribonucleasi e desossiribonucleasi
2) <i>Esterasi:</i> <ul style="list-style-type: none">- lipasi- fosfolipasi A e B- colesterolo-esterasi- lipo-proteinlipasi
3) <i>Glucosidasi:</i> <ul style="list-style-type: none">alfa-amilasi

Le **lipasi**, coadiuvate dalla bile e dagli enzimi colipasi, catalizzano l'idrolisi dei trigliceridi, scindendoli nelle loro componenti più elementari (glicerolo ed acidi grassi). Il pancreas secerne tre tipi di lipasi: lipasi (o lipasi dei trigliceridi), fosfolipasi A2 e carbossil-esterasi. Diversamente dall'amilasi, la fonte di gran lunga più importante di tali lipasi è il pancreas. La lipasi idrolizza una molecola di trigliceride, si lega all'interfaccia olio-acqua della gocciolina di trigliceride, dove agisce idrolizzando il trigliceride stesso in due molecole di acidi grassi e un monogliceride con l'acido grasso esterificato in glicerolo in posizione 2. La fosfolipasi A2 catalizza l'idrolisi del legame esterico degli acidi grassi in posizione 2 della fosfatidilcolina: questa scissione porta alla formazione di acidi grassi liberi e lisofosfatidilcolina. La carbossilesterasi ha un'ampia specificità e scinde gli esteri del colesterolo, quelli delle vitamine liposolubili, i trigliceridi, i digliceridi e i monogliceridi.

Le **proteasi** vengono attivate nel duodeno. Le forme attivate comprendono tripsina, chimotripsina ed elastasi. Queste sono endopeptidasi che idrolizzano i legami peptidici presenti all'interno delle strutture proteiche, frammentandole nei singoli aminoacidi che le compongono.

Le **ribonucleasi** e **desossiribonucleasi** demoliscono, rispettivamente, gli acidi ribonucleici (RNA) e desossiribonucleici (DNA).

Gli enzimi pancreatici, che potrebbero potenzialmente digerire il pancreas stesso, sono depositati sotto forma di precursori inattivi. I proteolitici, in particolare, sono sintetizzati come proenzimi, i quali saranno attivati nel lume intestinale dalle enterochinasi dell'orletto a spazzola: le enterochinasi attivano il tripsinogeno in tripsina, rimuovendo (per idrolisi) un frammento N-terminale della molecola, e questa a sua volta agisce attivando gli altri proenzimi, ad eccezione delle amilasi e delle lipasi (che vengono secrete già in forma attiva).

Il succo pancreatico, prodotto con un meccanismo attivo di scambio cloro/bicarbonato, è secreto continuamente con picchi post-prandiali. La secrezione è regolata, con meccanismo a feed-back, da numerosi entero-ormoni, in particolare **secretina** e **colecistochinina-pancreozimina**, prodotti da cellule neuroendocrine della mucosa duodenale e rilasciati nel flusso sanguigno quando il chimo gastrico raggiunge il duodeno. La colecistochinina-pancreozimina (CCK) interviene quando in duodeno giungono lipidi e proteine ed ha diverse funzioni: a) aumenta la secrezione esocrina del pancreas, stimolando la secrezione di enzimi dagli acini pancreatici; b) si oppone alla gastrina, inibendo la secrezione gastrica di acido cloridrico; c) stimola la contrazione della colecisti, facendo sí che la bile defluisca in duodeno. La secretina, rilasciata quando il pH duodenale è inferiore a 4,5, attiva lo scambio Cl/HCO_3 a livello delle cellule dei duttuli, stimolando la produzione di succo alcalino e

permettendo l'azione degli enzimi. Altri due entero-ormoni sono: la **gastrina**, meno potente ma con attività simile alla colecistochinina; il **VIP**, dagli effetti simili a quelli della secretina.

In condizioni basali la secrezione del pancreas è abbastanza bassa e rappresenta il 2-15% di quella massimale. Il modello di secrezione è analogo a quello gastrico: una modesta produzione di succo pancreatico ricco di enzimi è caratteristica della *fase cefalica*; il mediatore è il vago e ne sono responsabili stimoli quali l'odore e il sapore dei cibi, l'assunzione del pasto, la masticazione e l'ipoglicemia. L'ingresso degli alimenti nello stomaco (*fase gastrica*) provoca incremento della secrezione pancreatica attraverso un duplice meccanismo: stimolazione del vago e un aumento della liberazione di gastrina. Il massimo della produzione esocrina del pancreas si ha comunque nella *fase intestinale*, con l'ingresso nel duodeno di acido, aminoacidi e acidi grassi. In questa fase la secrezione di succo pancreatico raggiunge il 70% delle proprie capacità ed è stimolata dalla secretina e dalla colecistochinina.

In alcune situazioni patologiche la quantità di enzimi pancreatici a livello duodenale può essere molto ridotta, con conseguente maldigestione degli alimenti e loro ridotto assorbimento. Questa situazione determina **steatorrea**, espressione di maldigestione dei grassi, e **azotorrea** (emissione di feci cretacee commiste a fibre carnee non digerite). Alla base dell'insufficienza pancreatica esocrina ci possono essere numerose cause che provocano il danno ghiandolare secondo due meccanismi d'azione: a) ostruzione del dotto di Wirsung (tumori, pseudocisti, stenosi benigne); b) riduzione delle unità secernenti (necrosi massiva del parenchima pancreatico, come avviene in caso di pancreatite acuta, o sclero-atrofia del parenchima pancreatico, come è possibile riscontrare in caso di pancreatite cronica). Nel primo caso la capacità di sintetizzare adeguate quantità di enzimi digestivi appare conservata ma, a causa dell'ostruzione, questi non arrivano in duodeno. Nel secondo caso, la distruzione di tessuto ghiandolare secernente fa sì che il secreto pancreatico arrivi normalmente a livello duodenale, ma con una notevole riduzione di contenuto enzimatico. Comunque, indipendentemente dalla causa, per avere fenomeni di maldigestione la quantità di enzimi a livello duodenale deve diminuire di circa il 90%. La maldigestione degli amidi (**amilorrea**) è molto rara, dato che gli amidi vengono scissi anche dall'amilasi salivare. La cattiva digestione, oltre ai fenomeni già descritti, provoca anche un difettoso assorbimento degli alimenti, che si manifesta a livello clinico con perdita di peso (in presenza di normale apporto calorico).

Le *indagini funzionali*, utili nella quantificazione dell'insufficienza pancreatica, si dividono in due categorie:

- a) indagini che valutano la funzione esocrina del pancreas;
- b) indagini in grado di individuare una patologia necrotico-flogistica.

I test che valutano la funzionalità esocrina del pancreas possono essere diretti e indiretti. I test diretti consistono nell'analisi del succo pancreatico, raccolto con un sondino duodenale, dopo una stimolazione endovenosa di secretina in quantità di 1 U/Kg. Nei test indiretti, la stimolazione pancreatica viene effettuata tramite un pasto (lunch) composto da 15 g di olio vegetale e 40 g di destrosio in un volume di 330 mL che provoca, da parte del duodeno, la liberazione di secretina e colecistochinina (il test presuppone, quindi, una normale funzionalità endocrina del duodeno).

I test abili nel rilevare una patologia necrotico-flogistica includono il dosaggio degli enzimi pancreatici nel siero e nelle urine, di base e dopo stimolazione. La determinazione dell'amilasemia è il test più usato nella pratica clinica per evidenziare un danno della ghiandola pancreatica, in quanto tutte le flogosi dell'organo possono provocare, in varia misura, un innalzamento dei livelli dell'enzima. I valori più elevati di amilasemia si ritrovano in corso di pancreatite acuta, anche se questi non sono correlabili con l'entità del danno parenchimale; anche in caso di patologia neoplastica, possono essere presenti valori elevati di amilasemia, a

causa di fenomeni secondari di flogosi peri-tumorale e di ostruzione duttale. Da sottolineare che le amilasi possono avere un'origine extra-pancreatica (parotide, intestino, salpinge, rene, polmone): un suo incremento nel siero si può, quindi, riscontrare in corso di numerose altre condizioni patologiche (ostruzione intestinale, salpingite, coledoco-litiasi, parotite, insufficienza renale). Per differenziare l'amilasi pancreatica da quella salivare e da quella proveniente da altri organi, è necessaria la valutazione degli isoenzimi. Il dosaggio delle amilasi può essere eseguito anche nelle urine, ma non offre alcun vantaggio rispetto alla determinazione sierica. L'aumento della lipasi nel siero, in corso di pancreatite acuta, è più tardivo ma persiste più a lungo. L'amilasi può essere stimata nel siero anche dopo stimolazione con secretina, pancreozimina, ceruleina o vago-mimetici: in condizioni fisiologiche, la stimolazione non provoca aumento dell'amilasemia; si verifica, invece, se è presente un'ostruzione duttale che condiziona un rigurgito in circolo di enzimi (come, per esempio, avviene in caso di pancreatite cronica).

Funzione endocrina

La componente endocrina, localizzata principalmente a livello di coda e corpo, è costituita da aggregati di cellule (insule di Langherans) secernenti più ormoni, prodotti da cellule differenti, che ricoprono un ruolo di primo piano nel controllo del metabolismo degli zuccheri, dei grassi e delle proteine. Le insule sono in diretto contatto con le cellule degli acini che le circondano e con i capillari ematici: tale struttura anatomica rende capaci le cellule che producono gli ormoni di interagire in modo stretto con le cellule che producono le principali secrezioni digestive, partecipando nella regolazione della funzione pancreatica esocrina e nel metabolismo dei nutrienti assorbiti (asse insulo-acinare). La porzione endocrina del pancreas, costituita dalle isole del Langehrans, produce due ormoni importantissimi per regolare il livello di glucosio nel sangue:

- a) **insulina**: viene prodotta dalle cellule beta (che rappresentano, quantitativamente, circa 3/4 delle isole del Langehrans);
- b) **glucagone**: viene prodotto dalle cellule alfa (che rappresentano il 20% della massa complessiva degli isolotti del Langehrans).

Oltre alle cellule alfa e alle cellule beta vi sono poi le cellule PP che rappresentano il 10-35% del volume insulare e secernono **polipeptide pancreatico**, e le cellule D (le meno abbondanti, costituendo circa il 5% delle insule) che secernono **somatostatina**.

AUTOVALUTAZIONE

1. **Il segno di Cullen è patognomonico di quale delle seguenti patologie:**
 - a. colecistite acuta
 - b. pancreatite acuta edematosa
 - c. pancreatite acuta necrotico-emorragica
 - d. colecistite cronica

2. **Quale delle seguenti affermazioni meglio descrive il dolore della pancreatite acuta:**
 - a. dolore in ipocondrio destro, irradiantesi posteriormente
 - b. dolore epigastrico, associato a bruciore retrosternale
 - c. dolore mesogastrico, irradiantesi a barra posteriormente
 - d. nessuna delle precedenti

3. **Da quali cellule è prodotta l'insulina?**
 - a. cellule alfa
 - b. cellule beta
 - c. cellule PP
 - d. cellule D

4. **Qual è l'indagine diagnostica più appropriata per lo staging di una neoplasia del pancreas:**
 - a. ecografia
 - b. TC addome con mdc
 - c. RM addome con pose colangiografiche
 - d. PET-FDG

Risposte esatte: 1/c – 2/c – 3/b – 4/b

BIBLIOGRAFIA

- Wright WF. Cullen sign and Grey Turner sign revisited. *J Am Osteopath Assoc* 2016;116:398-401.
- O'Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. *Radiol Clin North Am* 2014;52:757-77
- Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2014;20:7864-77.
- Yamaguchi K, Okusuka T, Shimizu K, Euruse J, Ito Y, Hanada K, Shimosegawa T, Okazaki K, Committee for revision of clinical guidelines for pancreatic cancer of the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2017;46:595-604.
- The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.