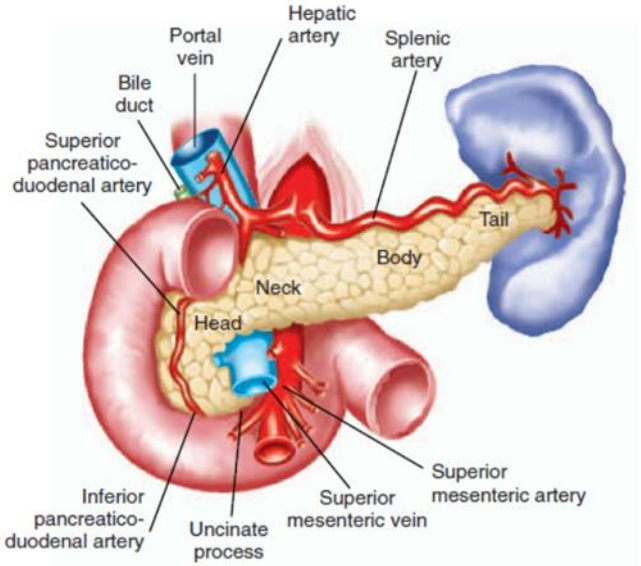
MUNI
MED

Poruchy exokrinní části pankreatu

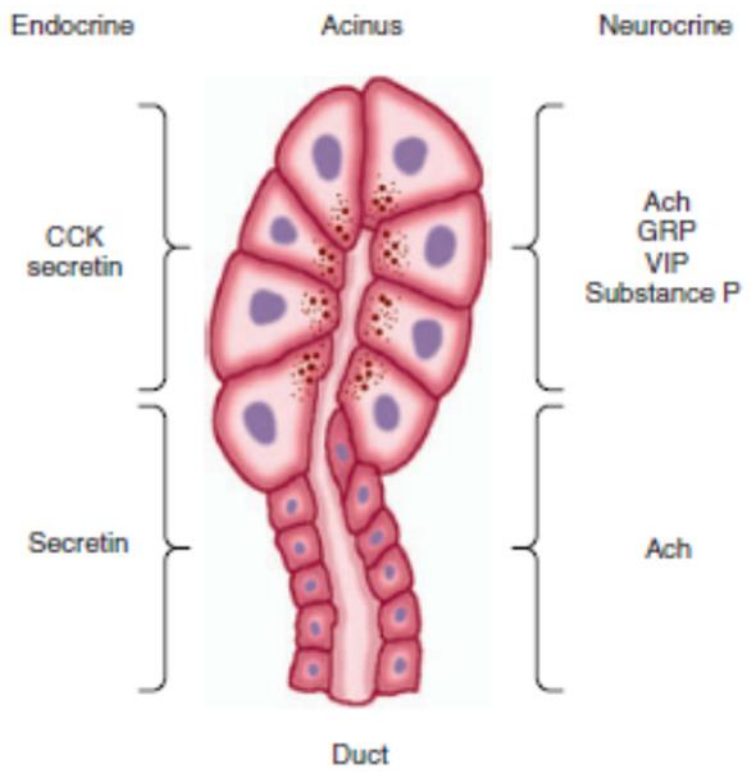
Ústav patologické fyziologie LF MU

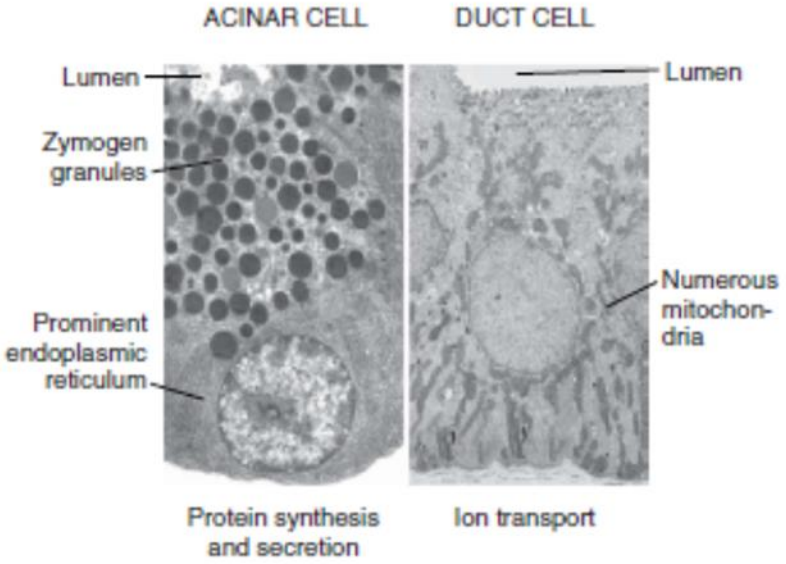
Pankreas

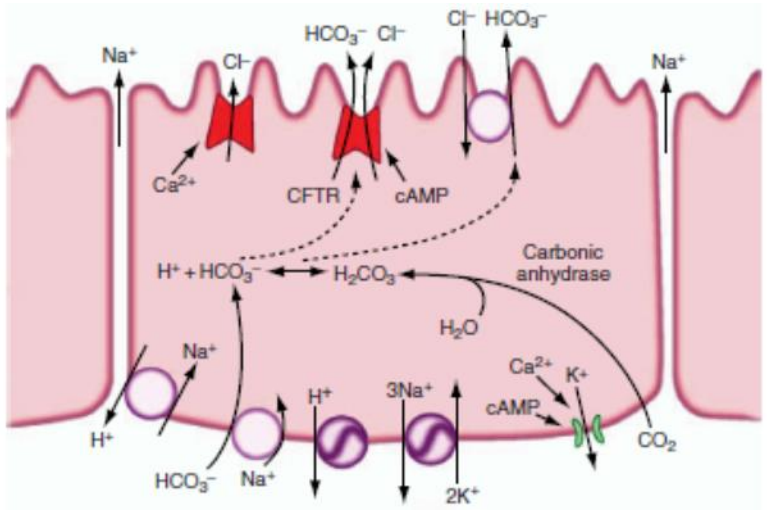
- endokrinní
  - inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatický polypeptid
- exokrinní
  - acinární buňky
    - produkují enzymy
  - buňky duktů
    - produkují alkalickou tekutinu
      - uplatňuje se CFTR
  - centroacinární buňky



Pankreas







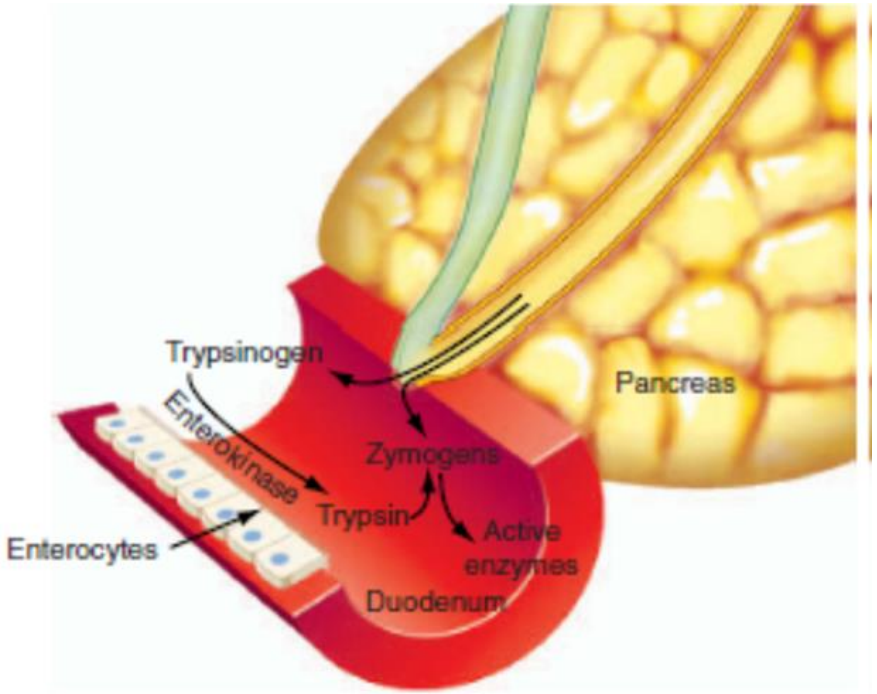
MUNI MED

Pankreatická šťáva

- sekret pankreatu obsahuje
  - K^+, Na^+, HCO_3^-, Mg^{2+}, Ca^{2+} a Cl^-
  - neaktivní enzymy
    - aktivovány enterokinázou
  - aktivní enzymy
  - inhibitor trypsinu

Table 56-1 Pancreatic Acinar Cell Secretory Products

Proenzymes*	Cationic trypsinogen
	Anionic trypsinogen
	Mesotrypsinogen
	Chymotrypsinogen (A, B)
	Kallireinogen
	Procarboxypeptidase A (1, 2)
	Procarboxypeptidase B (1, 2)
	Prophospholipase
	Proelastase
Enzymes	Amylase
	Carboxylesterase
	Sterol esterase
	Lipase
	DNase
	RNase

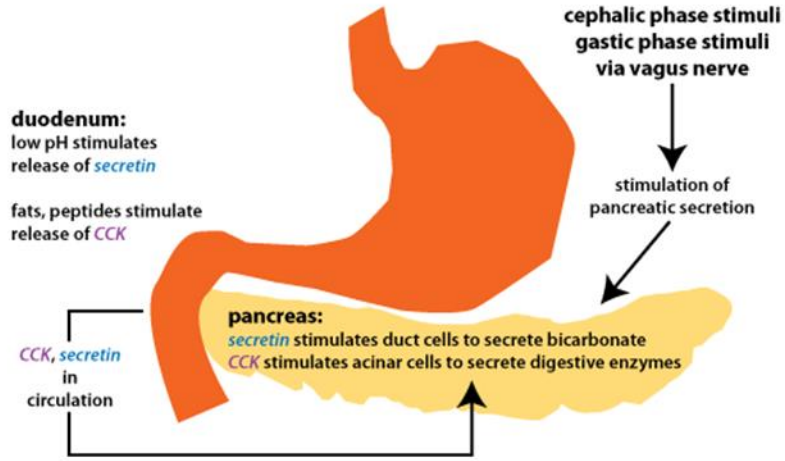


MUNI MED

Regulace pankreatické sekrece

- regulace sekrece
  - sekretin (S buňky v duodenu)
    - uvolnění tekutiny i enzymů
    - + inhibice uvolnění gastrinu
  - cholecystokinin, acetylcholin
    - AK a mastné kyseliny v duodenu
    - uvolnění enzymů
    - negativní zpětná vazba
  - pankreatický polypeptid
    - uvolněn po jídle
    - inhibice postprandiální pankreatické exokrinní sekrece

- změny sekrece
  - insuficience
    - pankreatitida, tumory
    - malnutrice



Testy sekretorické funkce pankreatu

- přímé metody
  - měření koncentrace pankreatických enzymů (chymotrypsin, elastáza) ve stolici
    - stanovení elastázy–1 metodou ELISA
- nepřímé metody
  - založené na podání substrátů pankreatických enzymů a detekci štěpných produktů vzniklých jejich trávením
    - sekretin–pankreozyminový test
      - je třeba zavést žaludeční sondu k odběru duodenálního sekretu před a po intravenózní stimulaci
- dechové testy
- zvýšení hladin α–amylázy a pankreatické lipázy v krvi signalizuje poškození pankreatu (např. akutní pankreatitidu)
  - z hlediska hodnocení exokrinní funkce nejsou tyto metody přínosné
- exokrinní pankreas má velkou funkční rezervu
  - maldigesce a malabsorpce až při redukci sekrece o 90 %

MUNI MED

Akutní pankreatitida

- akutní zánět pankreatu a autodigesce okolní tkáně
- projevy
  - bolest, nauzea, zvracení
  - horečka
- formy
  - lehká (80 % případů)
  - těžká (20 % případů)
    - mortalita 10 – 30 %
- průběh
  - většinou úprava funkce
  - vzácně přechod do chronicity
- diagnostika
  - bolest
  - ↑ sérová lipáza nebo amyláza
  - zobrazovací metody
- etiologie
  - žlučové kameny (40 %)
  - alkohol (30 %)
    - riziková je konzumace 75 g alkoholu denně po dobu 10 let u mužů a 40 g u žen
  - hypertriglyceridemie (2 – 5 %)
  - léky (< 5 %)
  - infekce (< 1 %)
  - chirurgické komplikace (5 – 10 %)
  - idiopatická (až 25 %)
- další rizikové faktory
  - kouření
  - toxiny
  - koexistující nemoc
    - T2DM, obezita

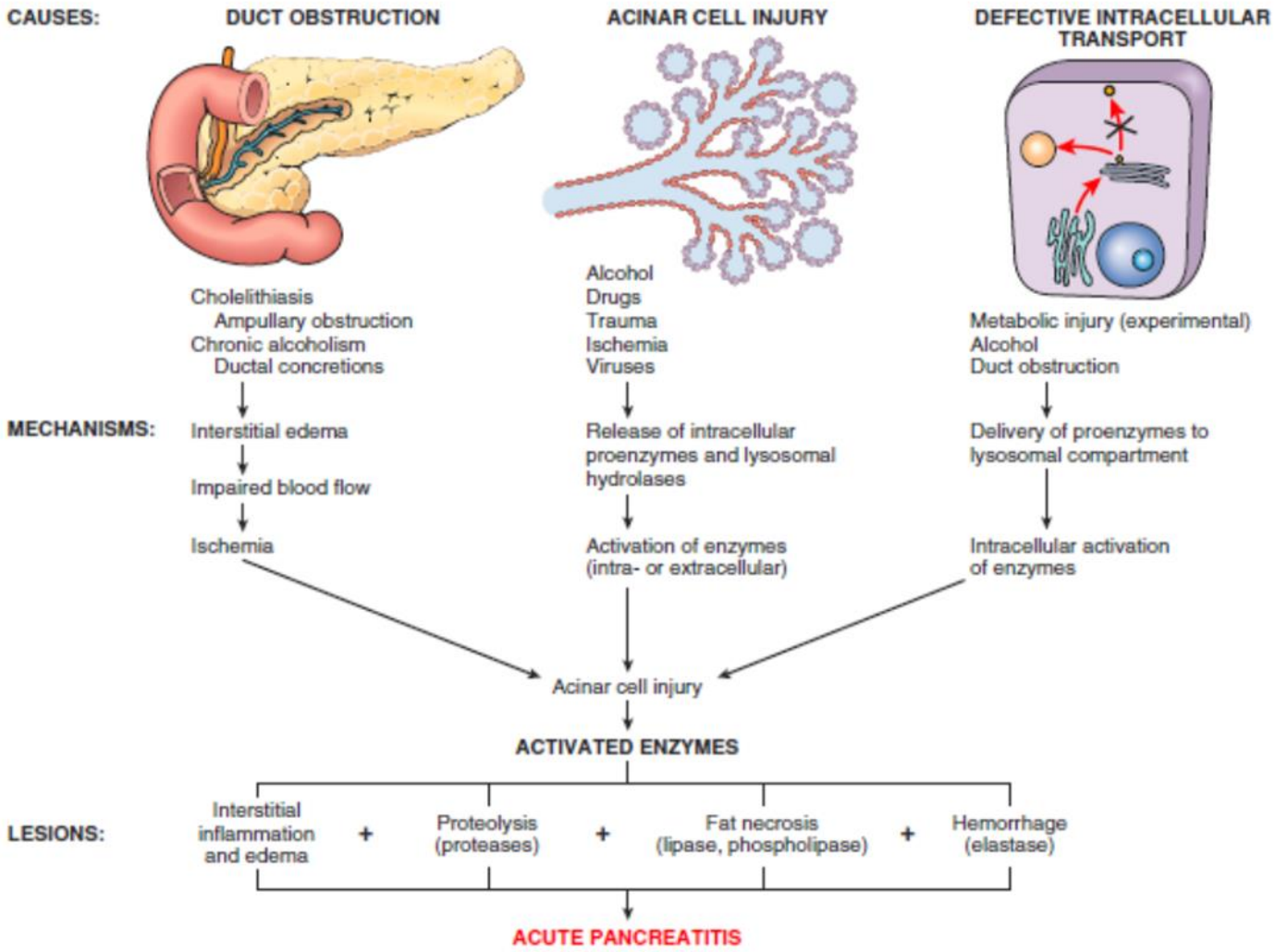
MUNI MED

Patogeneze akutní pankreatitidy

- aktivace pankreatických enzymů
  - trypsinogen
  - elastáza
    - krvácení
  - kalikrein
    - vazodilatace, ↑ permeabilita
    - bolest
  - lipolytické enzymy
    - fosfolipáza A2
      - lyzolecitin
- dále se uvolňují
  - prozánětlivé mediátory
  - proteiny akutní fáze
    - ochranný mechanizmus
      - komplexy s trypsinem

MUNI MED

Akutní pankreatitida



Chronická pankreatitida

- chronický zánět pankreatu
- příčiny
  - muži
    - alkohol (40 – 70 %)
    - kouření
      - „dose-dependent“
  - ženy
    - spíš idiopatická a obstrukční
- ireverzibilní
  - progrese a symptomy ovlivnitelné
- prevalence roste s věkem
  - u mladších se mohou uplatňovat genetické faktory

- důsledky
  - přestavba tkáně
  - bolest
  - dysfunkce endokrinního pankreatu
  - malabsorpce tuků
    - steatorea
  - zvýšené riziko karcinomu pankreatu
- rizikové faktory
  - genetika
    - autozomálně dominantní
      - mutace v genu pro trypsinogen
        - vznik trypsinu v acinárních buňkách
  - obstrukce
  - hyperkalcemie
  - hypertriglyceridemie
  - uremie

MUNI MED

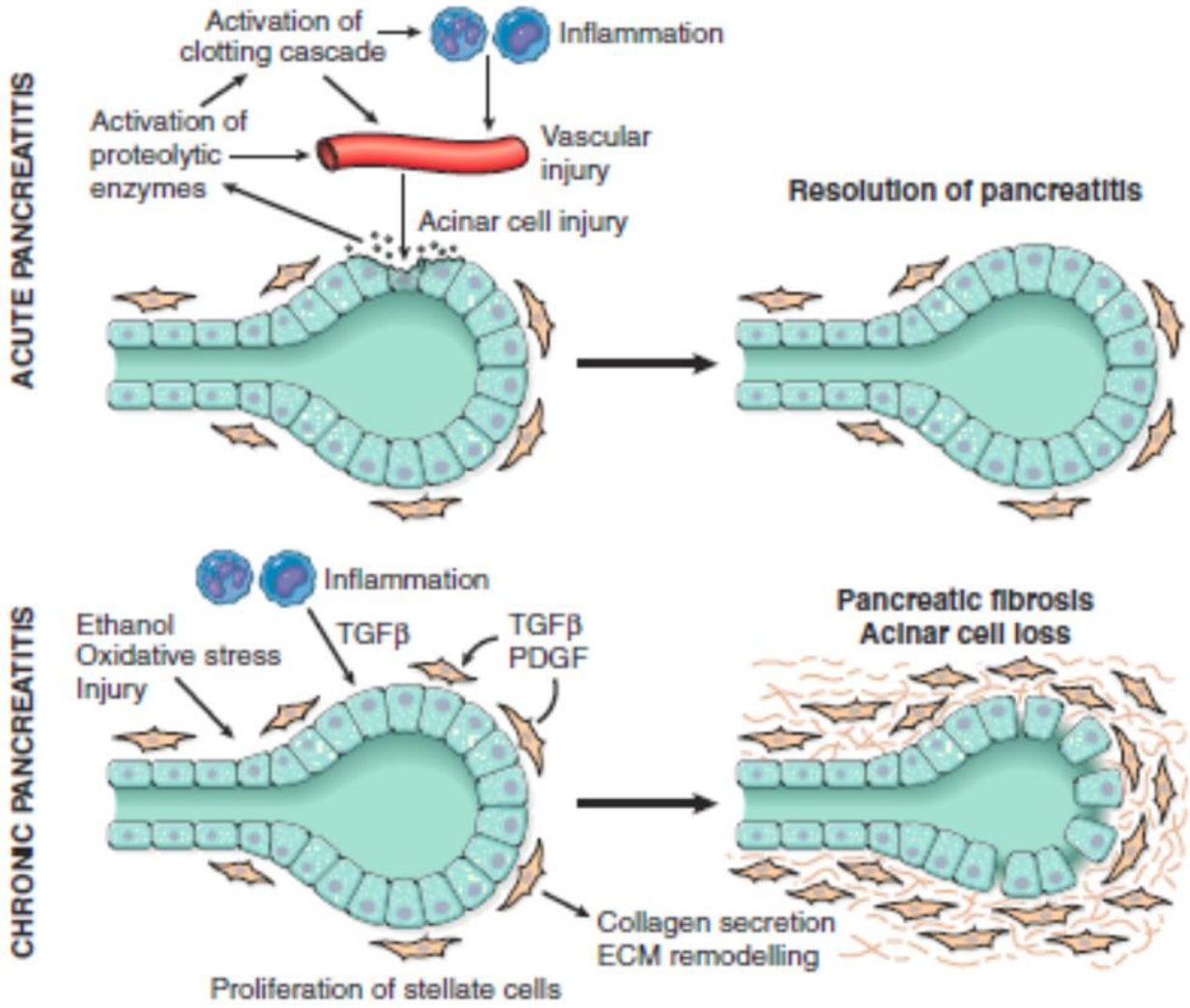
Chronická pankreatitida

- patogeneze
  - intracelulární aktivace pankreatických enzymů
  - přímý toxický efekt alkoholu a tabáku na acinární buňky
  - oxidační stres
    - peroxidace membránových lipidů
    - aktivace NF-κB
    - uvolnění cytokinů
  - proteinová zátka v duktech
- poškození je reverzibilní pouze v počátečním stadiu

- diagnóza
  - bolest
    - může chybět i u pokročilých změn
  - hubnutí
  - steatorea
  - min. 3-násobné zvýšení sérové aktivity amylázy nebo lipázy

MUNI MED

Akutní vs. chronická pankreatitida



MUNI MED

Insuficience pankreatu

- pokles sekrece pankreatického sekretu
  - není zajištěno normální trávení
- mírná nebo závažná
- symptomy
  - nadýmání, plynatost
  - steatorea, malnutrice
- dlouhá doba do klinické manifestace
  - velká funkční rezervní kapacita pankreatu

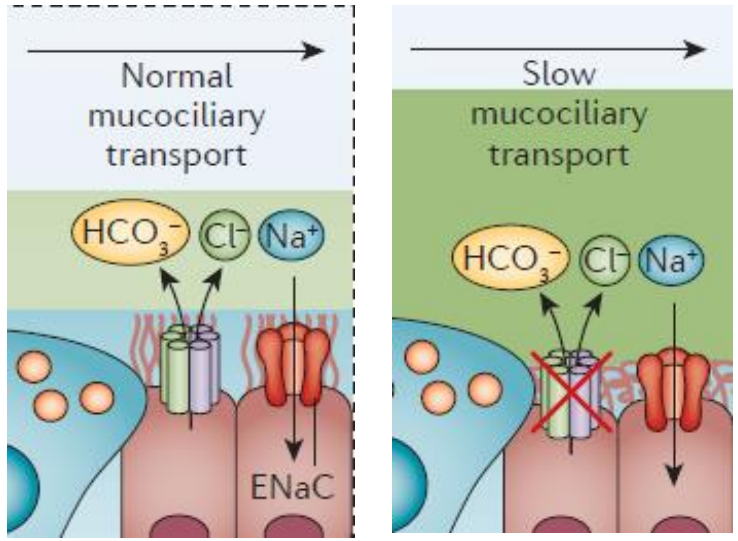
- histopatologie
  - fibróza
  - atrofie acinárního parenchymu
  - proteinová zátka v dutku
  - metaplazie epitelu duktů
  - lymfocytární infiltrace
- insuficience exokrinního pankreatu
  - pankreatogenní diabetes (typ 3c)
- léčba
  - substituce pankreatických enzymů
    - indikace
      - manifestní steatorea
        - ztráta > 15 g tuků ve stolici za den
      - progresivní hubnutí
      - průkaz exokrinní insuficience pankreatu
        - nelze u časných stadií

MUNI MED

Cystická fibróza

- autozomálně recesivní onemocnění
  - v ČR ročně 20 dětí
- porucha transportu chloridů přes membránu epiteliálních buněk
  - normálně zajišťuje protein CFTR
    - **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane Conductance **R**egulator
    - exprimován v dýchacích cestách, potních žlázách, slinivce, játrech, střevě
    - transport chloridů a bikarbonátu z buňky
  - podmíněna mutací v genu CFTR
    - více variant, nejčastější je delece fenylalaninu v pozici 508
      - tzv. paleolitická mutace
      - v ČR u 70 % pacientů
    - dysfunkce až absence CFTR

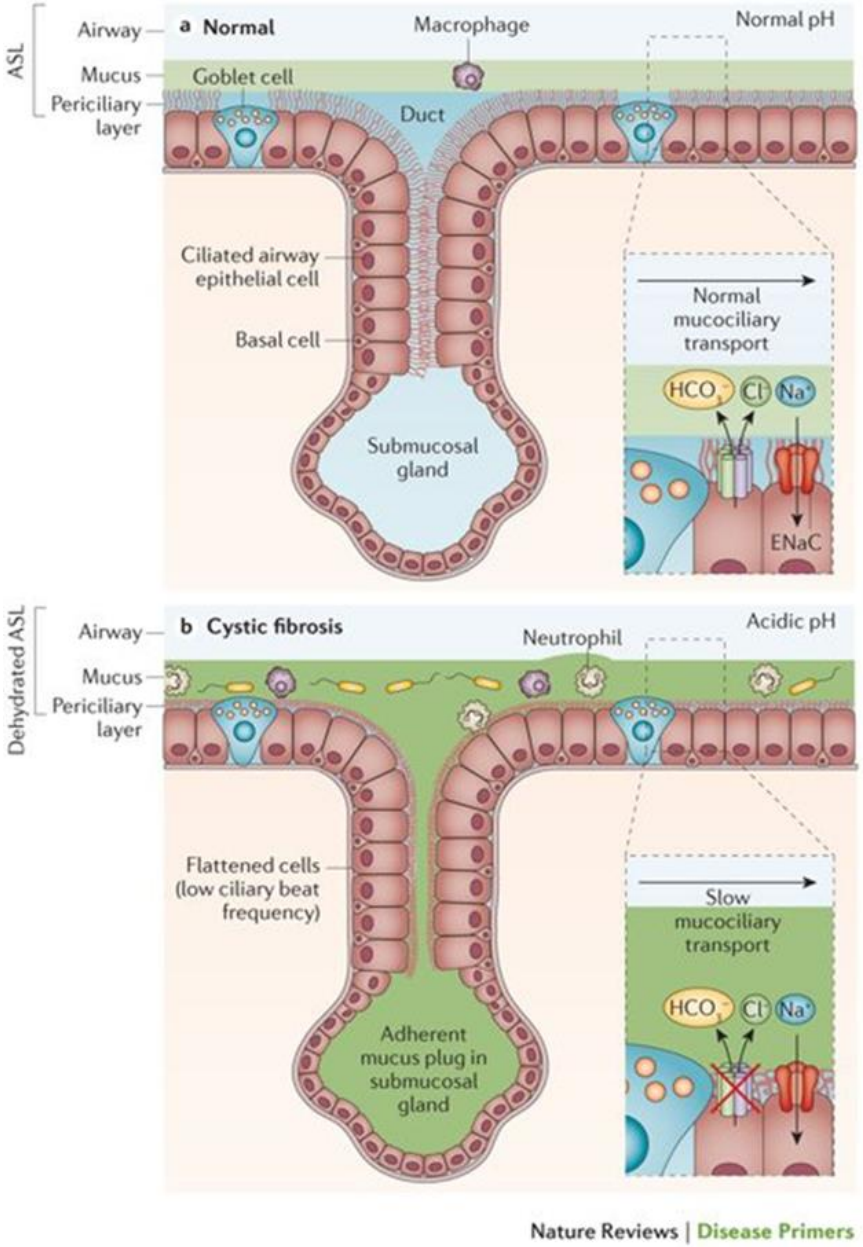
- patogeneze
  - porucha chloridového kanálu
    - snížená absorpce NaCl v potních žlázách
      - vysoká koncentrace chloridů v potu
    - v ostatních orgánech abnormálně vazký hlen
      - způsobeno nadměrnou absorpcí sodíku kanálem (ENaC), jehož činnost je za normálních podmínek tlumena CFTR



MUNI MED

Cystická fibróza

- důsledky
  - plíce
    - hustý hlen v dýchacích cestách
      - obstrukce, infekce
      - destrukce plicní tkáně
  - pankreas
    - insuficience zevní sekrece pankreatu
      - malabsorpce, poruchy výživy
  - játra
  - porucha vnitřního prostředí
    - vysoká koncentrace elektrolytů v potu
  - pohlavní soustava
- klinický obraz je variabilní
  - klasická forma
  - atypické formy

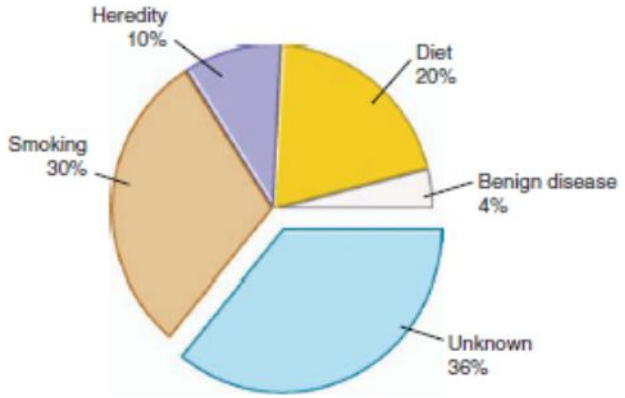


MUNI MED

Nádory pankreatu

- většinou adenokarcinom
- vzácněji neuroendokrinní nádory a acinární karcinomy
- 4. nejčastější příčina úmrtí na rakovinu
  - muži/ženy 2:1
- rizikové faktory
  - věk
  - T2DM, obezita, kouření
  - chronická pankreatitida
  - ↓ fyzická aktivita
  - výživa
    - saturované tuky, červené maso
    - ovoce a zelenina
    - alkohol

- špatná prognóza
  - diagnostikována pozdní stadia
    - nespecifické nebo žádné symptomy
    - chybí dobré markery
  - agresivní
  - brzy metastázy
  - rezistence k léčbě
  - celkové 5-leté přežití < 7 %



MUNI MED

Léčba pankreatické insuficience

- substituce pankreatických enzymů
  - indikace
    - manifestní steatorea
      - ztráta > 15 g tuků ve stolici za den
    - progresivní hubnutí
    - průkaz exokrinní insuficience pankreatu
      - nelze u časných stadií

MUNI MED