



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ»

**ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ  
ΔΙΑΜΑΡΤΙΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ**

**ΚΥΜΠΟΥΡΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ**  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αθήνα, Ιούνιος 2018

## **Τριμελής επιτροπή**

1. Καθηγητής Π. Σκανδαλάκης, επιβλέπων
2. Αν. Καθηγητής Β. Πρωτογέρου
3. Επικ. Καθηγήτρια Μ. Πιάγκου

# Περιεχόμενα

A. Πρόλογος

B. Ευχαριστίες

Γ. Περίληψη

Δ. Abstract

E. Εισαγωγή

E.1. Ιστορική αναδρομή

E.2 Βασική ανατομία

E.3. Βασική εμβρυολογία

E.3.1. Ανάπτυξη του ραχιαίου και του κοιλιακού παγκρεατικού εκβλαστήματος

E.4 Συγγενείς διαμαρτίες – ανατομικές παραλλαγές

E.4.1. Παραλλαγές στην πορεία – διαμόρφωση των παγκρεατικών πόρων

E.4.2. Δισχιδές πάγκρεας (pancreas divisum)

E.4.3. Δακτυλιοειδές πάγκρεας

E.4.4. Πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος (pancreas bifidum – fish tail pancreas)

E.4.5. Παγκρεατική αγενεσία – υποπλασία

E.4.6. Έκτοπο πάγκρεας

E.4.7. Επικουρικός παγκρεατικός λοβός

ΣΤ. Μέθοδος

Z. Αποτελέσματα

Z.1. Δισχιδές πάγκρεας (pancreas divisum)

Z.2. Δακτυλιοειδές πάγκρεας

Z.3. Έκτοπος πάγκρεας

Z.4. Διαμαρτίες – παραλλαγές στη διαμόρφωση – πορεία των παγκρεατικών πόρων

Z.4.1. Έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή

Z.4.2. Ansa pancreatica

Z.5. Παγκρεατική αγενεσία – υποπλασία

Z.6. Επικουρικός παγκρεατικός λοβός

Z.7. Πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος (pancreas bifidum – fish tail pancreas)

H. Συζήτηση

Θ. Βιβλιογραφία

## **A. Πρόλογος**

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Χειρουργική Ανατομία». Νιώθω ιδιαίτερα χαρούμενος, αλλά και συγκινημένος ταυτόχρονα, που η όμορφη αυτή διαδρομή έφτασε στο τέλος της, αφού πέραν των ιδιαίτερα χρήσιμων και διδακτικών μαθημάτων, τα οποία παρακολούθησα, έλαβα αρκετή εμπιστοσύνη αλλά και κίνητρα από τους καθηγητές μου για να ασχοληθώ και να μελετήσω ιδιαίτέρως τις ανατομικές παραλλαγές των παγκρεατικών πόρων. Πρόκειται για ένα μεγάλο κομμάτι της ανατομίας και της εμβρυογένεσης του παγκρέατος, ενώ οι βιβλιογραφικές αναφορές στο θέμα είναι πραγματικά αμέτρητες. Με αρκετό κόπο και υπομονή προσπάθησα να συγκεντρώσω τα πιο πρόσφατα, σημαντικά και επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα ώστε να τα περιλάβω στην παρούσα ανασκόπηση. Το συγκεκριμένο θέμα θεωρώ ότι πολύ συχνά παραβλέπεται ή και αγνοείται από μεγάλη μερίδα κλινικών ιατρών, ενώ όπως αποδεικνύεται και από τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης, οι παραλλαγές των παγκρεατικών πόρων είναι η βάση για την εκδήλωση πολλών συμπτωμάτων και νοσολογικών οντοτήτων.

## **B. Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και να συγχαρώ τον επιβλέποντα την εργασία μου Καθηγητή κο. Παναγιώτη Σκανδαλάκη για την πρωτοποριακή πρωτοβουλία θέσπισης του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Χειρουργική Ανατομία» και εύχομαι η προσπάθεια αυτή να βρει εφαρμογή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης όλων των ιατρών που ασχολούνται με χειρουργικές ειδικότητες. Επίσης θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση του για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον κο Φιλίππου Γενικό Χειρουργό, χωρίς του οποίου τη συνεισφορά και τη βοήθεια δε θα μπορούσα να περατώσω την παρούσα εργασία. Τέλος, θα ήθελα να αναφέρω τις ευχαριστίες μου προς τη σύζυγό μου Τζιγκουνάκη Κατερίνα, της οποίας η συμβολή και υποστήριξη στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής ήταν ανεκτίμητη. Η προσπάθεια αυτή αφιερώνεται σε αυτήν και το γιο μου Γιάννη.

## Γ. Περίληψη

Οι συγγενείς διαμαρτίες και οι ανατομικές παραλλαγές των παγκρεατικών πόρων χωρίζονται γενικά σε τρεις κατηγορίες: α) σε παραλλαγές οφειλόμενες στη διαδικασία συγχώνευσης των δύο παγκρεατικών εκβλαστημάτων, β) παραλλαγές οφειλόμενες στη μετανάστευση παγκρεατικού παρεγχύματος και γ) παραλλαγές ενδοπαγκρεατικής διαμόρφωσης – πορείας των παγκρεατικών πόρων (διπλασιασμός κ.α.). Συχνά είναι ασυμπτωματικές και η ανάδειξή τους προκύπτει ως τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικές εξετάσεις ασθενών που διερευνώνται για κάποια άσχετη αιτία. Ως εκ τούτου είναι πρακτικά αδύνατος ο ακριβής υπολογισμός της επίπτωσής τους στο γενικό πληθυσμό. Παρ'όλα αυτά, τέτοιου είδους παραλλαγές απαντώνται κατά τη διαγνωστική διαδικασία αρκετών ασθενών με χολοπαγκρεατικές νόσους.

Μετά από την ανασκόπηση της ογκώδους βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι κάποιες από αυτές τις παραλλαγές – διαμαρτίες συνδέονται ευθέως με την ανάπτυξη νοσηρών οντοτήτων του παγκρεατοχολικού συστήματος και η ύπαρξή τους αποτελεί αφ'εαυτώ αιτία ανάπτυξης των νόσων αυτών. Κάποιες άλλες παραλλαγές αποτελούν ισχυρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νόσων, των οποίων όμως η εμφάνιση φαίνεται να προκαλείται με την ταυτόχρονη παρουσία γονιδιακών μεταλλάξεων. Από την άλλη, συγκεκριμένες παραλλαγές κατατάσσονται ως αθώες, αφού ο κίνδυνος ανάπτυξης χολοπαγκρεατικών νόσων στους ασθενείς αυτούς δε φαίνεται να διαφέρει με το γενικό πληθυσμό.

Τέλος, σημαντικό στοιχείο είναι η απουσία ενός κοινώς αποδεκτού συστήματος ταξινόμησης και κατηγοριοποίησης συγγενών διαμαρτιών και παραλλαγών των παγκρεατικών πόρων, που θα βοηθούσε στην καλύτερη καταγραφή δεδομένων και στην πιο ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με τη συσχέτιση τους με τις χολοπαγκρεατικές νόσους.

## **Δ. Abstract**

Congenital anomalies and anatomic variants of the pancreatic ductal system are generally divided into three groups: a) caused during the fusion process of the two pancreatic buds (fusion-related), b) caused by migration of the pancreatic tissue (migration related) and c) variants of intrapancreatic ducts configuration – course (i.e. duplication).

Most of the times, such conditions are asymptomatic and they are detected incidentally, during diagnostic evaluation of patients with unrelated conditions. As a result, the precise incidence of them cannot be estimated in the general population. However, these conditions tend to be recognized in many patients suffering from pancreaticobiliary diseases.

After a thorough review of the extended medical literature on the topic, it stands out that some of these congenital anomalies and anatomic variants are directly connected to certain pancreaticobiliary diseases. Not only that, but their existence solely can be the cause of the manifestation of such diseases. Other anomalies – variants seem to be significant risk factors for the development of pancreaticobiliary diseases, but only if certain genetic mutations exist. On the other hand, there are a few anatomic variants that are considered ‘innocent’ and do not predispose to certain conditions, compared to general population.

As a conclusion, it is very important to highlight the fact that there is no generally accepted and followed system of classification for such anatomic abnormalities concerning the pancreatic ducts. As a result, the data about these patients are heterogenous, leading many times to inaccurate or ambiguous results about the correlation with pancreaticobiliary pathology.

# Ε. Εισαγωγή

## Ε.1. Ιστορική αναδρομή

Η λέξη πάγκρεας προέρχεται από τις λέξεις παν- που σημαίνει όλον και κρέας, δηλαδή σάρκα. Η ετυμολογία της είναι αρχαία ελληνική. **9**

Ο Ερίστρατος (310-250 ΠΧ) ήταν ο πρώτος που ανέφερε το παγκρεας στα γραπτά του. Το 1532, ο David Edwards, ο οποίος ήταν ο πρώτος που έγραψε βιβλίο ανατομίας στα αγγλικά, πρότεινε το πάγκρεας ως φυσική υποστήριξη στα ευαίσθητα και λεπτοτοιχωματικά λεμφαγγεία. Ο Βεσάλιος το 1543 ανέφερε το όργανο χρησιμοποιώντας το ελληνικό του όνομα, χωρίς να επεκταθεί περαιτέρω. **1** Τα σκίτσα του, τα οποία είχαν ως σκοπό την ανάδειξη του παγκρέατος δεν ήταν ιδιαιτέρως καταληπτά. Ο Wirsung, το 1642 περιέγραψε τον κύριο παγκρεατικό πόρο και του έδωσε το όνομά του. **2** Ο ίδιος εδραίωσε την αδενική φύση του παγκρέατος.

Ο Bidloo το 1685, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την ένωση του κοινού χοληδόχου πόρου με τον παγκρεατικό πόρο **3**. Η διέγερση του αυλού (ampulla) και η προέκταση της στο δωδεκαδάκτυλο (θηλή-papilla), αναφέρθηκαν πρώτα από τον Bidloo και στη συνέχεια από τον Vater το 1720. Ο Santorini το 1724 **4** περιέγραψε το μείζον και έλασσον δωδεκαδακτυλικό φύμα, ως μείζον και έλασσον οζίδιο, αντίστοιχα. Το 1889, σχεδόν κατά λάθος, οι von Mering και Minkowski ανακάλυψαν ότι σκύλοι οι οποίοι είχαν υποστεί παγκρεατεκτομή γίνονταν διαβητικοί.

Ως συμπέρασμα, το σάκχαρο του αίματος ελέγχεται από κάποια ουσία η οποία εκκρίνεται από το πάγκρεας. Γεγονός που επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια από τον Langerhans **5** το 1869, οπότε και ανακαλύφθηκε ότι πηγή αυτής της ουσίας είναι ο νησιδιακός (islet) ιστός του παγκρέατος. Ο De Meyer το 1909 ονόμασε αυτήν την υποθετική ορμόμη ινσουλίνη **6**, την οποία δεν κατάφερε να απομονώσει, έως ότου αυτό συνέβη από τους Banting και Best **7** το 1922.



## **E.2. Βασική ανατομία**

Το πάγκρεας προέρχεται από το εμβρυολογικό ενδόδερμα και αποτελείται μορφολογικά από δύο διακριτούς ιστούς, το εξωκρινές και το ενδοκρινές πάγκρεας. Το εξωκρινές πάγκρεας παράγει ένζυμα που βοηθούν στην πέψη ενώ το ενδοκρινές πάγκρεας παράγει μεταβολικά ενεργείς ορμόνες.

Αυτοί οι δύο ιστοί συνυπάρχουν στο πάγκρεας παρά τη διαφορετική τους μορφολογία και λειτουργία. Το ενδοκρινές πάγκρεας το οποίο καταλαμβάνει μόνο το 2% του όγκου του ενήλικου παγκρέατος, οργανώνεται στα νησίδια του Langerhans και αποτελείται από 5 διαφορετικούς υποπληθυσμούς κυττάρων, a,b,d,e και pp κύτταρα τα οποία παράγουν γλυκαγόνη, ινσουλίνη, σωματοστατίνη, γκρελίνη και παγκρεατικό πολυπεπίδια, αντιστοίχως. Ο εξωκρινικός ιστός του παγκρέατος από την άλλη, αποτελεί το 98% του συνολικού όγκου του οργάνου και αποτελείται από κυψελιδικά και επιθηλιακά κύτταρα των πόρων **9**

Το ανθρώπινο πάγκρεας είναι ένα επίμηκες, κωνικό όργανο με μαλακή υφή το οποίο βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, κατατασσόμενο στα δευτερογενώς οπισθοπεριτοναϊκά όργανα. Χωρίζεται σε τέσσερις ανατομικές περιοχές, την κεφαλή, τον αυχένα, το σώμα και την ουρά, με την αγκιστροειδή απόφυση να αποτελεί λοβώδη προεκβολή της κεφαλής προς τα κάτω.

Η κεφαλή του παγκρέατος βρίσκεται σε άμεση επαφή με την αγκύλη της 2<sup>ης</sup> μοίρας του δωδεκαδακτύλου και το υπόλοιπο όργανο εκτείνεται μέχρι την πύλη του σπλήνα. Το μέσο μέγεθος του ενήλικου παγκρέατος είναι 12-15 εκατοστά. Τα ένζυμα της πέψης (θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, λιπάση, αμυλάση) και τα διττανθρακικά εκκρίνονται από τον εξωκρινικό κυψελιδικό ιστό. Οι κυψελίδες είναι η συνάθροιση των κυψελιδικών κυττάρων στο τελικό τμήμα των πόρων, οι οποίες κατά συνέχεια παροχετεύουν σε κεντρικότερα τοποθετημένους κυψελιδικούς χώρους και συνδέονται με μικροσκοπικά δίκτυα σωληνωδών δικτύων πόρων.

Αυτά τα δίκτυα πόρων συνδεόμενα μεταξύ τους σχηματίζουν τον κύριο παγκρεατικό

πόρο του Wirsung και τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο του Santorini. Ο κύριος παγκρεατικός πόρος εκβάλλει και παροχετεύει εντός του δωδεκαδακτύλου μέσω της μείζονος δωδεκαδακτυλικής θηλής (majorduodenalpapilla), ενώ ο ελάσσων παγκρεατικός πόρος μέσω της ελάσσονος δωδεκαδακτυλικής θηλής. Σε κάποιες περιπτώσεις ο κύριος παγκρεατικός πόρος μπορεί να έχει έναν επιπρόσθετο επικουρικό πόρο, ο οποίος προέρχεται από την εγγύς μοίρα του πόρου του Santorini. Ο πόρος αυτός παροχετεύει την αγκιστροειδή απόφυση και το κατώτερο τμήμα της κεφαλής.

Ατελής συγχώνευση των ραχιαίων και κοιλιακών συστημάτων πόρων έχουν ως αποτέλεσμα ανατομικές παραλλαγές – διαμαρτίες, όπως το δισχιδές πάγκρεας, το οποίο είναι και η πιο συχνή ανατομική παραλλαγή του παγκρεατικού συστήματος πόρων. Πιθανό κώλυμα στον κύριο παγκρεατικό πόρο, έχει ως αποτέλεσμα τη στάση – λίμναση παγκρεατικών ενζύμων εντός του παγκρέατος. Τα ένζυμα αυτά μπορεί να ενεργοποιηθούν προκαλώντας αυτόλυση του παγκρεατικού ιστού, δηλαδή παγκρεατίτιδα.

Οι ενδοκρινείς ορμόνες παράγονται στα νησίδια του Langerhans, τα οποία είναι διασκορπισμένα στον παγκρεατικό ιστό με την αναλογία νησιδίων/όγκο οργάνου να είναι μεγαλύτερη στην ουρά από ό,τι στην κεφαλή. Οι ορμόνες αυτές μεταφέρονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω ενός δικτύου τριχοειδών αγγείων τα οποία εισβάλλουν στα νησίδια **10**.

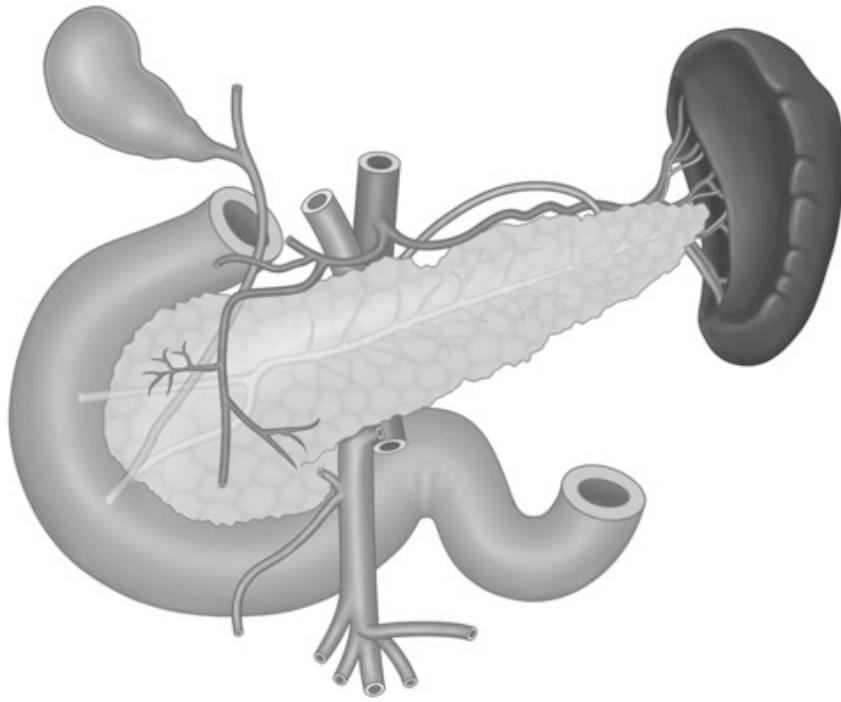
Η κατανομή των ενδοκρινικών κυττάρων στα νησίδια εξαρτάται από το είδος. Για παράδειγμα, στα τρωκτικά, ο πυρήνας του νησιδίου καταλαμβάνεται από τα b-κύτταρα, τα οποία περιστοιχίζονται από ένα δακτύλιο α κυττάρων, ενώ στους ανθρώπους και τις μαιμούδες, όλα τα ενδοκρινικά κύτταρα αναμιγνύονται μεταξύ τους **11**. Στα νησίδια υπάρχουν επίσης και μη ενδοκρινικά κύτταρα, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, νευρώνες, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και ινοβλάστες.

Η πολύ καλή γνώση της τοπογραφικής ανατομίας του παγκρέατος και των ιστών – οργάνων που το περιβάλλουν κρίνεται απαραίτητη και επιτακτική στις χειρουργικές παρεμβάσεις στην περιοχή. Η κεφαλή του παγκρέατος βρίσκεται μπροστά από την κάτω κοίλη φλέβα, τη δεξιά νεφρική αρτηρία, τις νεφρικές φλέβες και τα άνω μεσεντέρια αγγεία, ενώ η αγκιστροειδής απόφυση βρίσκεται πίσω από τα άνω μεσεντέρια αγγεία. Ο αυχένος του παγκρέατος βρίσκεται σε στενή – άμεση επαφή με την πυλαία φλέβα επιπολής στων σπονδυλικών σωμάτων O1 και O2. Σε αυτήν την περιοχή ενώνεται η σπληνική με την άνω μεσεντέρια φλέβα για να σχηματιστεί η πυλαία φλέβα.

Η σπληνική φλέβα δέχεται την κάτω μεσεντέριο φλέβα κοντά στην ουρά του παγκρέατος. Ένα αμβλύ τραύμα με προσθιοπίσθια εκτόνωση δυνάμεων, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό του παγκρεατικού ιστού όπως επίσης και του συστήματος των πόρων του. Ο κοινός χοληδόχος πόρος πορεύεται σε ένα βαθύ κοίλωμα – κοίτη στην οπίσθια επιφάνεια της κεφαλής του παγκρέατος έως ότου ενωθεί με τον κύριο παγκρεατικό πόρο στη λήκυθο του Vater μέσα στο παγκρεατικό παρέγχυμα. Το στομάχι βρίσκεται εμπροσθίως του σώματος και της ουράς του παγκρέατος, ενώ η αορτή, το αριστερό επινεφρίδιο και ο αριστερός νεφρός βρίσκονται όπισθεν του σώματος. Η ουρά βρίσκεται στην πύλη του σπληνός, με τη σπληνική αρτηρία η οποία είναι συχνά οφιοειδής, να πορεύεται στο ανώτερο χείλος του παγκρέατος.

Η κύρια παροχή αίματος στο πάγκρεας προκύπτει από πολλαπλούς κλάδους που προκύπτουν από την κοιλιακή αρτηρία και την άνω μεσεντέριο αρτηρία, οι οποίοι σχηματίζουν τόξα μέσα στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Η σπληνική και η κοινή ηπατική αρτηρία προκύπτουν από την κοιλιακή αρτηρία. Η ραχιαία και μείζων παγκρεατική αρτηρία είναι κλάδοι της σπληνικής αρτηρίας ενώ η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία είναι κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας. Κλάδοι της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, η οποία διχάζεται μετά την έκφυσή της είναι η πρόσθια άνω και η οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Το τόξο αυτό που σχηματίζεται αναστομώνεται με το τόξο που σχηματίζεται από την πρόσθια κάτω και οπίσθια κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία, οι οποίες προκύπτουν από την άνω μεσεντέριο αρτηρία.

Η φλεβική αποχέτευση του παγκρέατος γίνεται κυρίως μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας. Η κεφαλή και ο αυχένας αποχετεύουν κυρίως μέσω της άνω και κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής φλέβας, ενώ το σώμα και η ουρά μέσω της σπληνικής φλέβας.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των ανατομικών σχέσεων του παγκρέατος με περιβάλλουσες ανατομικές δομές.

Η κεφαλή του παγκρέατος βρίσκεται μπροστά από την κάτω κοίλη φλέβα και την άνω μεσεντερική φλέβα, ενώ η αγκιστροειδής απόφυση βρίσκεται όπισθεν της άνω μεσεντερικής φλέβας. Το στομάχι βρίσκεται μπροστά από το πάγκρεας, ενώ η αορτή το αριστερό επινεφρίδιο και ο αριστερός νεφρός βρίσκονται οπισθίως του σώματος του παγκρέατος.

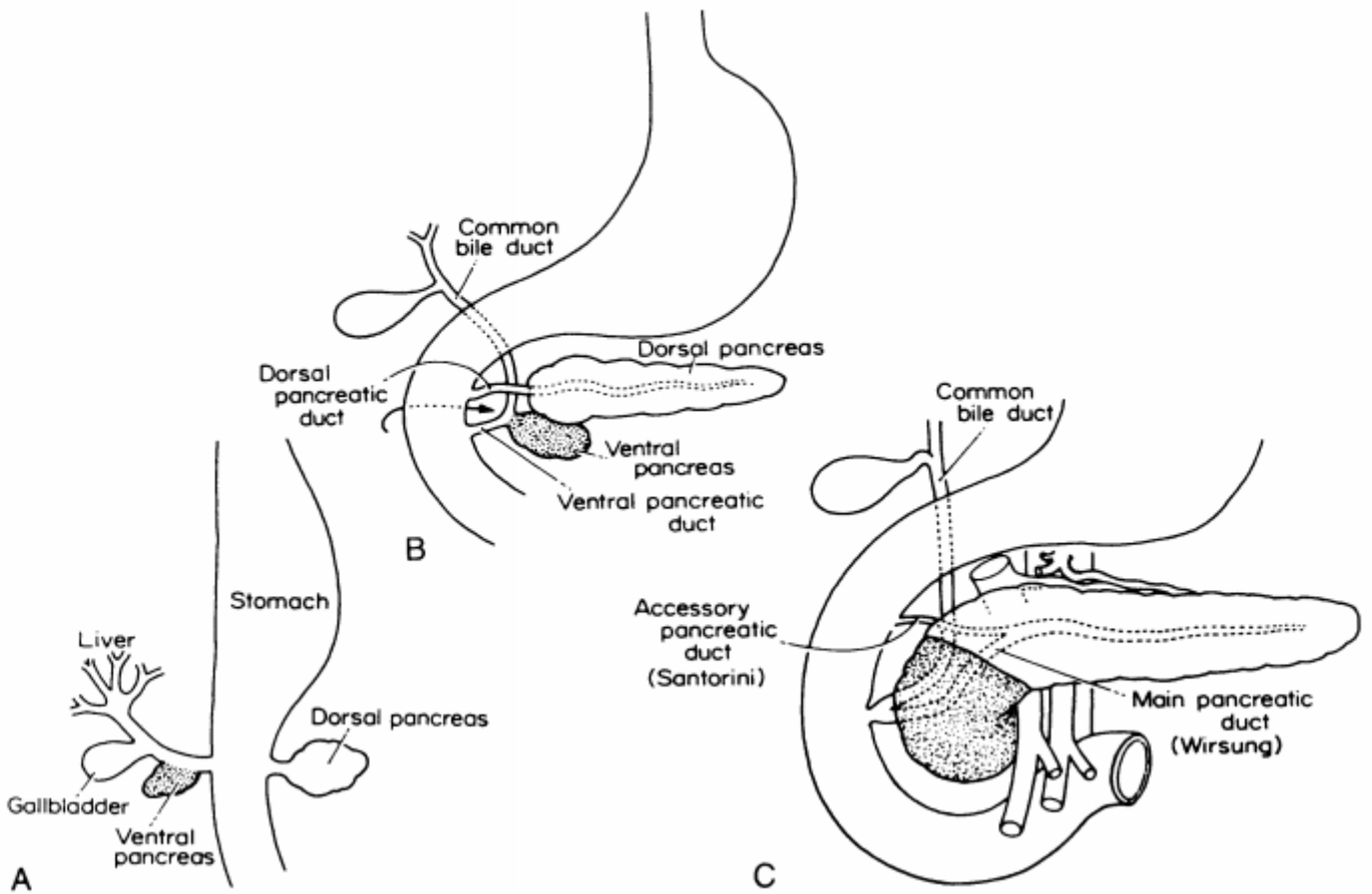
Η ουρά τοποθετείται στην πύλη του σπληνός, με τη σπληνική αρτηρία να διαδράμει στο άνω χείλος του παγκρέατος. Η κύρια αρτηριακή άρδευση του παγκρέατος προκύπτει από την κοιλιακή αρτηρία και την άνω μεσεντερική αρτηρία, με την άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία να διαδράμει εμπροσθίως της κεφαλής του παγκρέατος.

Η εννεύρωση του παγκρέατος προσφέρεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο και από τα σπλαχνικά κοιλιακά νεύρα. Η λεμφική αποχέτευση του παγκρέατος γίνεται σε πολλές διαφορετικές ομάδες λεμφαδένων. Το σώμα και η ουρά παροχετεύουν κυρίως στους παγκρεατοσπληνικούς λεμφαδένες, ενώ η κεφαλή και ο αυχένας παροχετεύουν πιο ευρέως σε λεμφαδένες κατά μήκος της άνω μεσεντερικής αρτηρίας, της ηπατικής αρτηρίας και των παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αρτηριών.

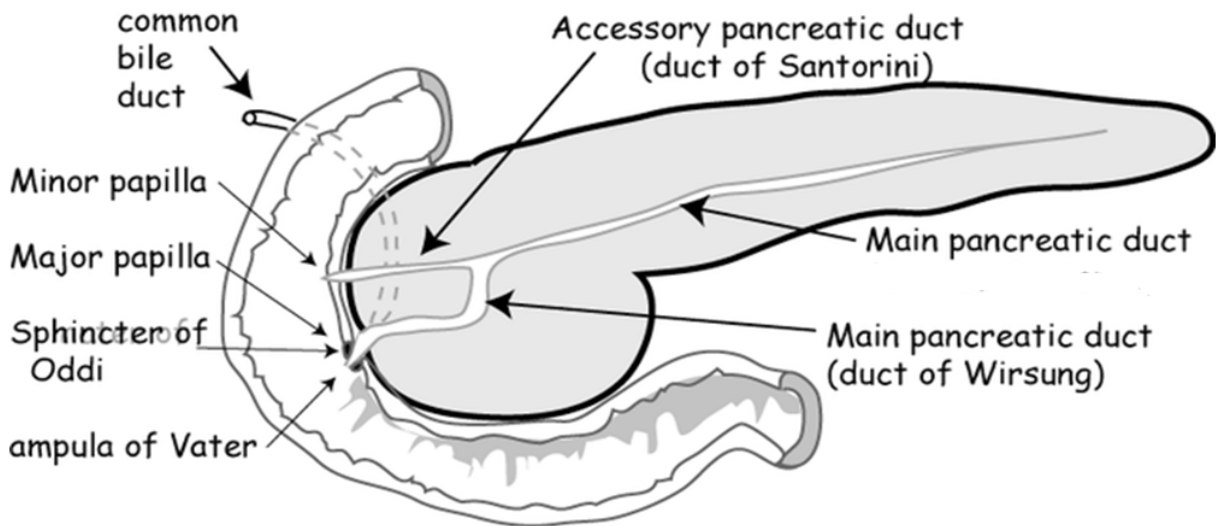
### **E.3. Βασική εμβρυολογία παγκρέατος**

Ο δεκάλογος της εμβρυογένεσης του παγκρέατος (εικ 2,εικ 4.) έχοντας υπόψιν τα δύο παγκρεατικά εκβλαστήματα, ραχιαίο και κοιλιακό, έχει ως εξής: **8**

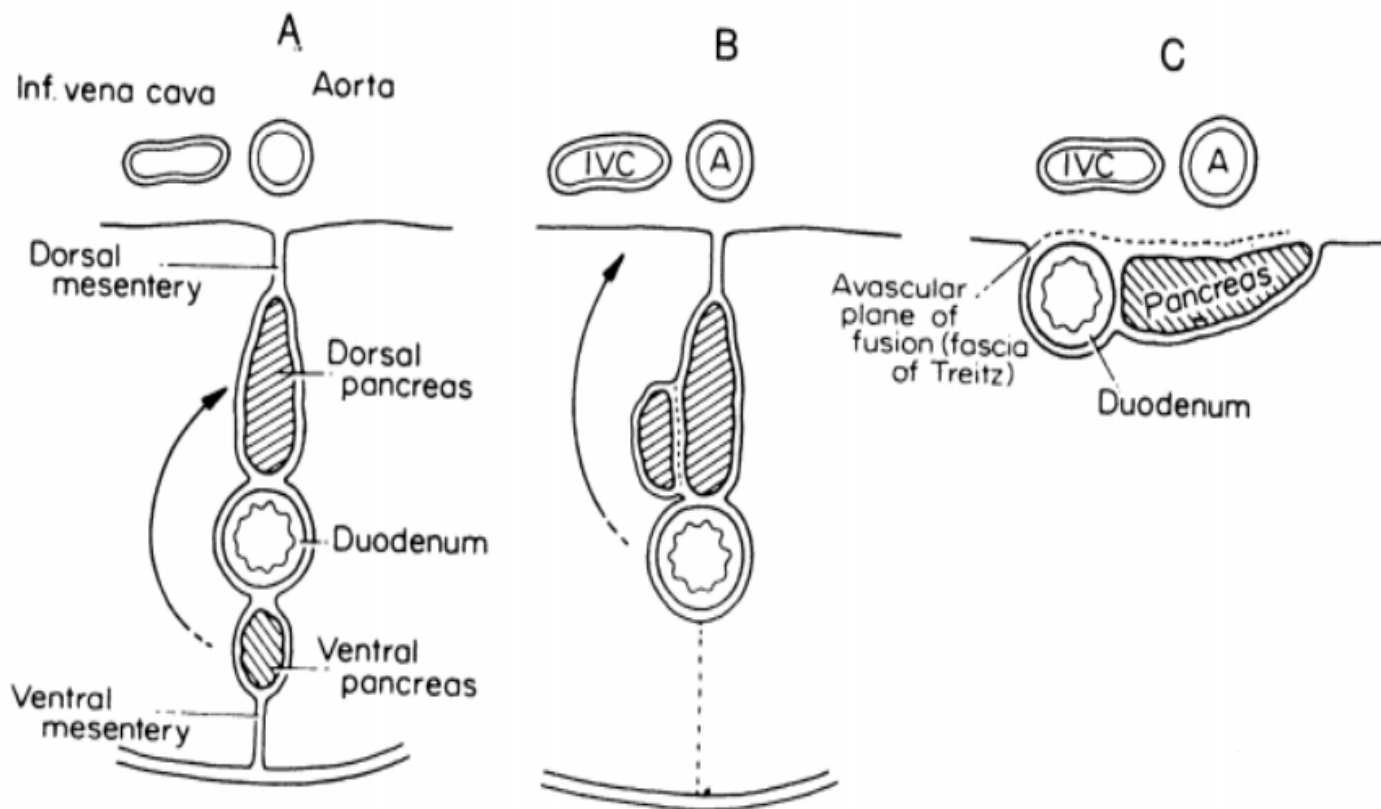
- 1. Στο τέλος της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας, την 26<sup>η</sup> ημέρα, το ραχιαίο παγκρεατικό εκβλάστημα προβάλλει από τη ραχιαία επιφάνεια του δωδεκαδακτύλου**
- 2. Το κοιλιακό εκβλάστημα εμφανίζεται λίγο αργότερα, την 32<sup>η</sup> ημέρα, από τη βάση του ηπατικού εκκολπώματος**
- 3. Η επαφή μεταξύ των δύο εκβλαστημάτων συμβαίνει περίπου στις 37 ημέρες και η συγχώνευση – σύντηξη λαμβάνει χώρα στο τέλος της έκτης εβδομάδας**
- 4. Το κοιλιακό εκβλάστημα είναι τμήμα της κεφαλής και της αγκιστροειδούς απόφυσης**
- 5. Με τη συγχώνευση των δύο εκβλαστημάτων, οι δύο πόροι αναστομώνονται**
- 6. Ο πόρος του Wirsung σχηματίζεται από τον πόρο του κοιλιακού παγκρέατος και την άπω μοίρα του πόρου του ραχιαίου παγκρέατος (σχηματισμός κύριου παγκρεατικού πόρου)**
- 7. Ο πόρος του Santorini είναι ο εγγύς πόρος του ραχιαίου παγκρέατος**
- 8. Τα εκκριτικά βοτρυά – κυψελίδες εμφανίζονται περίπου στον τρίτο μήνα**
- 9. Τα νησίδια του Langerhans προκύπτουν από τις κυψελίδες επίσης στο τέλος του τρίτου μήνα περίπου**
- 10. Σημαντικοί σταθμοί στην ανάπτυξη: Η στροφή και η συγχώνευση των παγκρεατικών εκβλαστημάτων είναι τα μόνα σημαντικά μορφολογικά γεγονότα. Ατελής στροφή του κοιλιακού εκβλαστήματος την 5<sup>η</sup> εβδομάδα έχει ως αποτέλεσμα το δακτυλιοειδές πάγκρεας. Η συγχώνευση την 7<sup>η</sup> εβδομάδα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση πολλών και διαφορετικών μοτίβων στη διαμόρφωση των παγκρεατικών πόρων.**



Εικόνα 2. Φυσιολογική εμβρυολογική ανάπτυξη παγκρέατος (Skandalakis LJ, Rowe JS Jr, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. Surg Clin North Am.)



Εικόνα 3 . Συνήθης διάταξη παγκρεατικών πόρων στο πάγκρεας μετά τη γέννηση



Εικόνα 4. Στροφή δωδεκαδακτύλου – συγχώνευση των δύο εκβλαστημάτων (Skandalakis LJ, Rowe JS Jr, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. Surg Clin North Am.)

Το εμβρυϊκό πάγκρεας έχει αποδειχθεί ότι περνάει από **τρεις φάσεις** ανάπτυξης **12**.

Η **πρώτη φάση** έχει να κάνει με μία αδιαφοροποίητη κατάσταση, όπου το ενδόδερμα εγκοιλώνεται για να ξεκινήσει η μορφογένεση του παγκρέατος. Τα γονίδια της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης είναι τα μόνα που εκφράζονται σε αυτό το στάδιο.**13** Το **επόμενο στάδιο** αφορά στη μορφογένεση επιθηλιακών κλάδων - δικτύων με ταυτόχρονη εμφάνιση αρχέγονων πόρων. Αυτή η φάση περιλαμβάνει το διαχωρισμό των αρχέγονων νησιδίων, τα οποία αρχίζουν να διαφοροποιούνται και να χάνουν την προσκόλλησή τους στη βασική μεμβράνη. **14** Το **τρίτο** και τελευταίο **στάδιο** ξεκινά με το σχηματισμό κυψελιδικών κυττάρων στις κορυφές των πορικών σχηματισμών, με ταυτόχρονη ανάπτυξη ζυμογόνων κοκκίων τα οποία περιέχουν ένζυμα. Συνήθως, τα κυψελιδικά κύτταρα ξεκινούν την έκκριση ενζύμων λίγο μετά τη γέννηση. **12,15**

Η οργανογένεση του παγκρέατος ξεκινά με τον τοπικό προσδιορισμό του αρχέγονου και αδιαφοροποίητου προσθίου εντέρου με τη βοήθεια του μεταγραφικού παράγοντα pancreatic και duodenal homeobox 1 (Pdx1), οι οποίοι σηματοδοτούν το προ-πανκρεατικό ενδόδερμα και με τον παγκρεατικό μεταγραφικό παράγοντα (PTF1a). Και οι δύο μεταγραφικοί παράγοντες εκφράζονται σε πολυδύναμα αρχέγονα παγκρεατικά κύτταρα. **16** Η πρώτη εμφάνιση του παγκρέατος γίνεται αντιληπτή μορφολογικά σαν μια μεσεγγυματική συμπύκνωση στο επίπεδο του δωδεκαδακτυλικού κολπώματος, άνω του στομάχου στη ραχιαία επιφάνεια του σωλήνα του προσθίου εντέρου την εμβρυϊκή ημέρα 9 στα ποντίκια.

Όλα τα κύτταρα που εκφράζουν τον Pdx1 και τον PTF1a στο ενδόδερμα, τελικά θα οδηγήσουν σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του ενήλικου παγκρέατος, τα οποία περιλαμβάνουν ενδοκρινικά, κυψελιδικά και κύτταρα των πόρων. **9**

Περίπου την ημέρα 9.5 μετά τη σύλληψη στα ποντίκια και την 26<sup>η</sup> ημέρα στον άνθρωπο, το ραχιαίο εκβλάστημα ξεκινά να εγκολπώνεται στο περιβάλλον μεσέγγυμα, ενώ διατηρεί αυλική επικοινωνία με το γαστρεντερικό σωλήνα. **17**

Περίπου 12 ώρες μετά στα ποντίκια και έξι ημέρες μετά από την εγκόλπωση του ραχιαίου εκβλαστήματος στον άνθρωπο, το κοιλιακό εκβλάστημα αρχίζει να κάνει την εμφάνιση του. Η στροφή του 12δακτύλου θα φέρει τον κοιλιακό λοβό ραχιαία, με αποτέλεσμα τη συγχώνευσή του με το ραχιαίο εκβλάστημα (Αυτό το γεγονός αντιστοιχεί περίπου στην 6<sup>η</sup> με 7<sup>η</sup> εβδομάδα από τη σύλληψη στον άνθρωπο ή στις ημέρες E12-E13 στα ποντίκια) συνεισφέροντας στο σχηματισμό της αγκιστροειδούς απόφυσης και του κατώτερου τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος, ενώ το υπόλοιπο πάγκρες προέρχεται από το ραχιαίο παγκρεατικό εκβλάστημα.

Ο κοιλιακός παγκρεατικός πόρος στο σύνολο του και το άνω τμήμα του ραχιαίου παγκρεατικού πόρου συγχωνεύονται για να σχηματίσουν τον κύριο παγκρεατικό πόρο του Wirsung. Το υπόλοιπο εγγύς τμήμα του ραχιαίου παγκρεατικού πόρου είτε αποφράσσεται,



είτε παραμένει σαν ένα μικρός επικουρικός παγκρεατικός πόρος, οπόρος του Santorini **18**  
Αυτή η συγχώνευση των δύο εκβλαστημάτων ακολουθείται από μια επιμήκυνση της περιοχής του στελέχους τους παγκρεατικού εκβλαστήματος (προπομπός του κύριου παγκρεατικού πόρου) και από μια μορφογένεσης διακλάδισης του κορυφαίου τμήματος του εκβλαστήματος.

Σε αντίθεση με τη συνηθισμένα μοτίβα μορφογένεσης διακλάδισης που παρατηρούνται στους νεφρούς, τους πνεύμονες και τους σιελογόνους αδένες, στα οποία η διαδικασία διακλάδισης γίνεται στις 90°, το πάγκρεας αναπτύσσεται με ένα μοτίβο διακλάδισης με οξεία γωνία, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό ή "έξωση" του μεσεγχυματικού ιστού που βρίσκεται ανάμεσα σε κλαδίσκους επιθηλίου, οι οποίοι βρίσκονται σε στενή γεινίαση. Αυτή η "έξωση" του μεσεγχύματος μπορεί να επηρεάσει τις επιθηλιο-μεσεγχυματικές αλληλεπιδράσεις και τη σειρά των διαφοροποιούμενων κυττάρων.

Κατόπιν, το πάγκρεας δέχεται μείζονα ενίσχυση του ενδοκρινικού πληθυσμού κυττάρων του μέσω δύο διακριτών κυμάτων διαφοροποίησης που αφορά στα επιθηλιακά κύτταρα του παγκρέατος κατά την εμβρυογένεση. Ένα πρώιμο πρωτογενές κύμα (στάδιο E13.5 στα ποντίκια), το οποίο ακολουθείται από ένα δεύτερο όψιμο κύμα (E13.5-E16.5 στα ποντίκια) **9**.

Κατά τη διάρκεια ενός αντίστοιχου χρονικού παραθύρου κατά την εμβρυογένεση, οι προπομποί του εξωκρινούς παγκρέατος υποβάλλονται σε εκθετική αύξηση της μορφογένεσης διακλάδισης και στη διαφοροποίηση των κυψελιδικών κυττάρων.

### **E.3.1. Ανάπτυξη του ραχιαίου και του κοιλιακού παγκρεατικού εκβλαστήματος**

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ενώ η μορφολογική ανάπτυξη του κοιλιακού και ραχιαίου εκβλαστήματος είναι παρόμοιες ως διαδικασίες, διαφέρουν τρανταχτά σε μοριακό επίπεδο, με διαφορετικές σειρές αποδείξεων μεταξύ των δύο παγκρεατικών στοιχείων, με τη νωτιαία χορδή να φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο. Το Sonic hedgehog (Shh), το οποίο είναι ένα δυναμικό μεσοκυττάριο μόριο μοτιβοποίησης, εκφράζεται καθ'όλο το μήκος του

προσθίου εντέρου, ενώ στο ενδόδερμα από όπου θα προκύψει το πάγκρεας, η έκφρασή του αναστέλλεται.

Αυτή η αναστολή έκφρασης του Shh φαίνεται να είναι αναγκαία για την ανάπτυξη του ραχιαίου παγκρέατος, επιτρέποντας την έκφραση γονιδίων ειδικών για το πάγκρεας, μεταξύ των οποίων *rdx1* και ινσουλίνης.

Διαγραφή της νωτιαίας χορδής σε καλλιέργειες εμβρύων όρνιθας οδηγεί σε έκτοπη ενεργοποίηση και έκφραση του Shh εντός του παγκρεατικού ενδοδέρματος με απώτερο αποτέλεσμα την αποτυχία σχηματισμού και μορφογένεσης του παγκρέατος.<sup>19</sup> Επίσης, ο εμβρυϊκός προπομπός του παγκρέατος (pancreatic anlage) παραμένει σε επαφή με τη νωτιαία χορδή στα ποντίκια μέχρι η διπλή ραχιαία αορτή να συγχωνευτεί στη μέση γραμμή. (E8) Ο activin –bB (μέλος της οικογένειας των μετατρεπικών παραγόντων ανάπτυξης b) και ο FGF2 (παράγων ανάπτυξης ινοβλάστης) μιμούνται τη δραστηριότητα της νωτιαίας χορδής ώστε να επάγουν τα παγκρεατικά γονίδια. <sup>19</sup> Σε πλήρη αντίθεση με το ραχιαίο εκβλάστημα, η έκφραση γονιδίων στα κοιλιακά αρχέγονα παγκρεατικά κύτταρα δεν επηρεάζεται με την απομάκρυνση της νωτιαίας χορδής<sup>20</sup>

Φαίνεται ότι η ανάπτυξη του κοιλιακού παγκρεατικού εκβλαστήματος ελέγχεται από σήματα που αφορούν στο υπερκείμενο καρδιακό μεσέγγυμα, το οποίο επίσης παράγει προ-ηπατικά σήματα (FGFs) για να επάγει το σχηματισμό του ήπατος. Η απουσία τέτοιων προ-ηπατικών FGF σημάτων σε περιοχές καρδιακού μεσεγγύματος θα οδηγήσουν το ενδόδερμα να διαφοροποιηθεί σε κοιλιακό πάγκρεας, από προεπιλογή. <sup>21</sup> Όταν ενδόδερμα από την κοιλιακή μοίρα του προσθίου εντέρου καλλιεργείται με απουσία καρδιακού μεσοδέρματος ή FGF, αδυνατεί να ενεργοποιήσει γονίδια ειδικά για το ήπαρ, ακόμα και αν ο *rdx1* καταφέρνει να εκφράζεται. Το καρδιακό μεσόδερμα, μέσω των FGF, επάγει την ανάπτυξη του ήπατος από το κοιλιακό ενδόδερμα και ταυτόχρονα αναστέλλει την ανάπτυξη του παγκρέατος <sup>21</sup>.

Περαιτέρω διαφορές μεταξύ του ραχιαίου και κοιλιακού παγκρέατος τονίζονται στο *Hlx9* υβριδικό ποντίκι. Όταν μπλοκάρεται στα ποντίκια η έκφραση τογονιδίου *Hlx9*, το οποίο εκφράζεται προσωρινά από το ενδόδερμα της περιοχής των αρχέγονων παγκρεατικών κυττάρων, μπλοκάρεται η ανάπτυξη μόνο του ραχιαίου παγκρέατος. <sup>22</sup> Ο *Hex* είναι ένας πρώιμος σηματοδότης του πρόσθιου ενδοδέρματος <sup>23</sup> και εκφράζεται την ημέρα E7.0 στα

κύτταρα από τα οποία τελικά θα προκύψουν το κοιλιακό πάγκρεας και το ήπαρ.

Σε υβριδικά έμβρυα ποντικών, όπου *ohex* έχει απενεργοποιηθεί παρατηρείται ειδική αστοχία στην ανάπτυξη του κοιλιακού παγκρέατος, με το αντίστοιχο ραχιαίο να αναπτύσσεται φυσιολογικά. **24** Αυτά τα παραδείγματα υπογραμμίζουν τους σημαντικά διαφορετικούς μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του ραχιαίου και του κοιλιακού παγκρέατος.

## **E.4. Συγγενείς διαμαρτίες – ανατομικές παραλλαγές**

Οι συγγενείς διαμαρτίες και οι φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές του παγκρέατος και των παγκρεατικών πόρων μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστες μέχρι την ενήλικη ζωή, όπου συνήθως ανακαλύπτονται κατά τη διερεύνηση ενός συμπτωματικού ασθενούς.

Σε ενήλικους ασθενείς με εμμένοντα και ανεξήγητα συμπτώματα, όπως επιγαστρικό άλγος, ναυτία και έμετος που οφείλονται σε υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας ή απόφραξη γαστρικής εξόδου, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα αναπτυξιακής ανωμαλίας-διαμαρτίας του παγκρέατος και το σύστημα των παγκρεατικών πόρων πρέπει να αποτελεί αντικείμενο σχολαστικής απεικόνισης. Οι ανατομικές παραλλαγές και οι αναπτυξιακές διαμαρτίες του παγκρέατος και των παγκρεατικών πόρων περιλαμβάνουν:

### **1) ποικιλότητα στην πορεία του κύριου παγκρεατικού πόρου**

- i) καθοδική**
- ii) σιγμοειδής,**

- iii) οριζόντια
  - iv) πορεία η οποία σχηματίζει θηλιά
- 
- 2) ποικιλότητα στη διαμόρφωση του παγκρεατικού πόρου
    - i) δισχιδής διαμόρφωση με επικρατή πόρο του Wirsung
    - ii) επικρατής πόρος του Santorini χωρίς pancreas divisum,
    - iii) απουσία πόρου του Santorini
    - iv) ansa pancreatica
  
  - 3) διαμαρτίες – ανωμαλίες διπλασιασμού παγκρεατικού πόρου (π.χ. pancreas bifidum – πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος)
  
  - 4) ανώμαλη - έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή
  
  - 5) pancreas divisum
  
  - 6) δακτυλιοειδές πάγκρεας
  
  - 7) έκτοπο πάγκρεας
  
  - 8) παγκρεατική αγενεσία
  
  - 9) υποπλασία ραχιαίου παγκρέατος
  
  - 10) επικουρικός παγκρεατικός λοβός

Η γνώση αυτών των ανατομικών ιδιοτήτων μπορεί να βοηθήσει στον προγραμματισμό πολύπλοκων επεμβάσεων στην περιοχή και στην αποφυγή τραυματισμού ευαίσθητων πορικών δομών.

## **Ε.4.1. Παραλλαγές στην πορεία των παγκρεατικών πόρων**

Γενικά, η κατάταξη των παραλλαγών στην πορεία των παγκρεατικών πόρων είναι σχετικά ασαφής στη βιβλιογραφία. Παρ'όλα αυτά, γενικά κατατάσσονται σε διαμαρτίες α) σχετιζόμενες με τη συγχώνευση των παγκρεατικών εκβλαστημάτων (pancreas divisum), β) διαμαρτίες σχετιζόμενες με τη μετανάστευση του παγκρεατικού παρεγχύματος (annular pancreas, ectopic pancreas) και γ) σε διαμαρτίες σχετιζόμενες με διπλασιασμό πόρων (παραλλαγές στον αριθμό ή την πορεία). Η πορεία του κύριου παγκρεατικού πόρου διαφέρει από άτομο σε άτομο και στο 50% των περιπτώσεων έχει καθοδική πορεία. Άλλες πορείες είναι η σιγμοειδής, η καθοδική, η κατακόρυφη, αλλά και πορείες που σχηματίζουν θηλιές, όπως ο ελικοειδής κύριος παγκρεατικός πόρος (meandering main pancreatic duct – MMPD) (εικόνα 6.). Ο ελικοειδής κύριος παγκρεατικός πόρος περιλαμβάνει ένα σύστημα πόρων οι οποίοι σχηματίζουν ένα ανάστροφο z και θηλιές. Τέτοιου είδους σπάνιες ανατομικές παραλλαγές ανιχνεύονται κατά την εξέταση των παγκρεατικών πόρων με ERCP ή MRCP. Η ακριβής επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. **25**

Ο σχηματισμός των πόρων του παγκρέατος αφορά στο 60% σε μια διπλή διαμόρφωση με επικρατή πόρο του Wirsung.

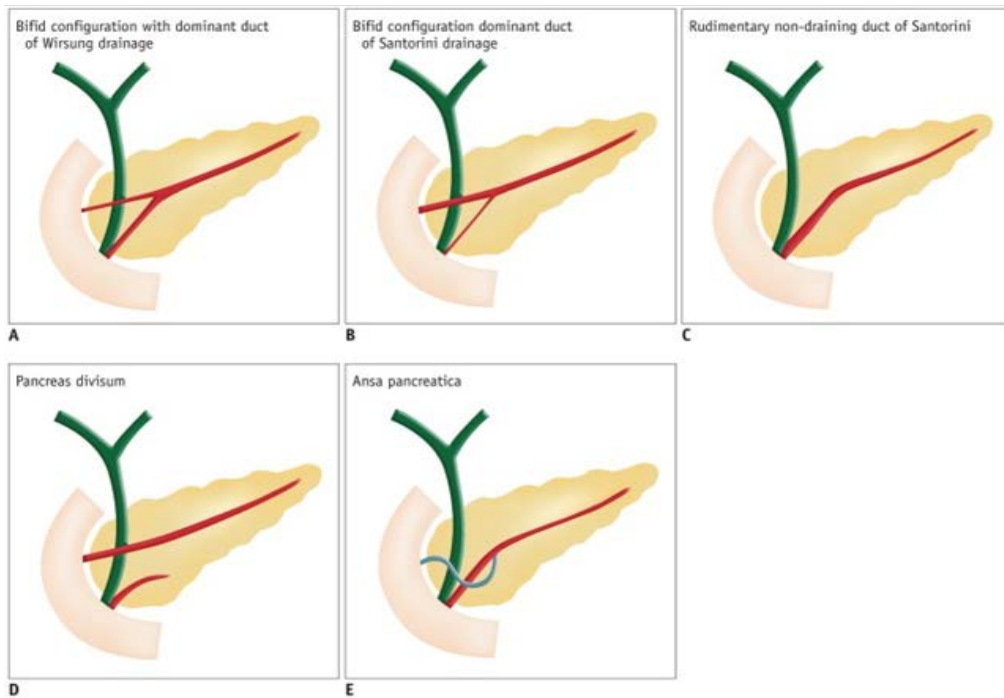
Πιο σπάνιες διαμορφώσεις αφορούν σε απουσία του πόρου του Santorini (30%), επικρατή πόρο του Santorini χωρίς pancreas divisum και την ansa pancreatica. **26**

Ο Dawson και ο Langman ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την ansa pancreatica το 1961. **27** Σε αυτήν την παραλλαγή των παγκρεατικών πόρων, ο επικουρικός πόρος αποφράσσεται στη συμβολή του με τον πόρο του κοιλιακού εκβλαστήματος, και τη θέση του παίρνει μια επιπρόσθετη κοίλη επικοινωνία μεταξύ των ραχιαίων και κοιλιακών πορικών συστημάτων στην κεφαλή του παγκρέατος.

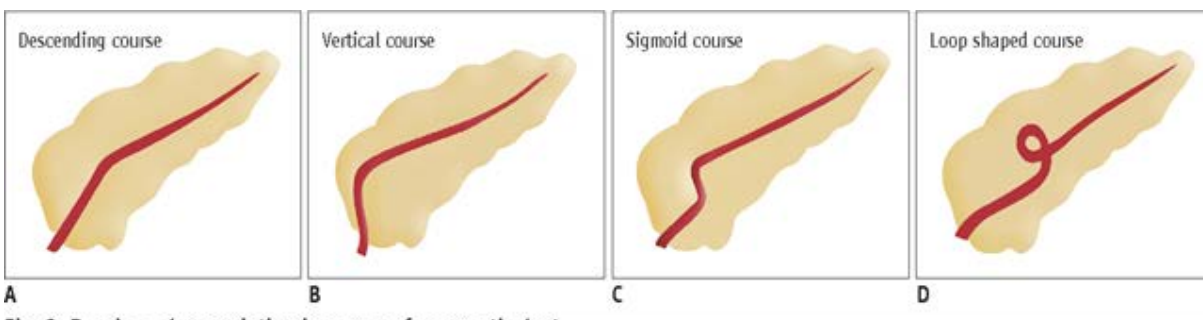
Αυτός ο επιπρόσθετος πόρος προκύπτει από τον κοιλιακό πόρο, διαδράμει προς την ουραία μοίρα της κεφαλής του παγκρέατος για να περάσει όπισθεν του κύριου παγκρεατικού πόρου και να καταλήξει στο ή κοντά στο έλασσον δωδεκαδακτυλικό φύμα, έχοντας διαγράψει μια πορεία ανάστροφου s.

Οι διαμαρτίες διπλασιασμού του κύριου παγκρεατικού πόρου δεν αποτελούν σπάνια ευρήματα fig 6. Οι κυστικές διευρύνσεις των τελικών μοιρών των πόρων του Wirsung και του Santorini ονομάζονται αντιστοίχως Wirsung-ο-κήλη και Santorin-ο-κήλη.**26**

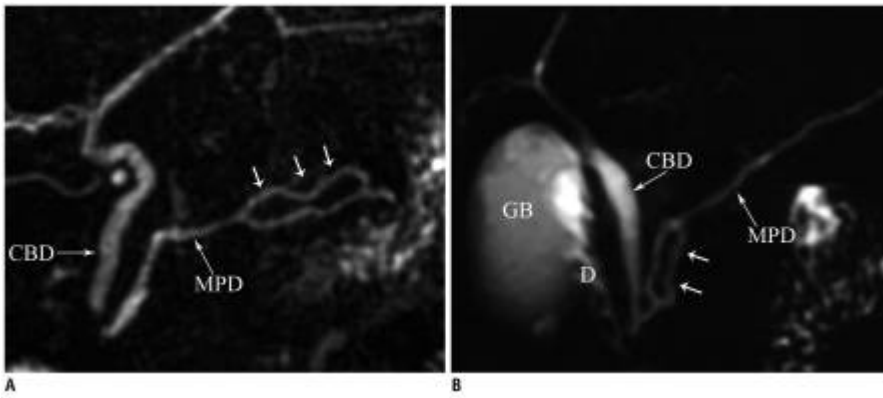
Η ανώμαλη – έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή χαρακτηρίζεται από τη συγχώνευση του παγκρεατικού πόρου και του κοινού χοληδόχου πόρου εκτός του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου, εντός του παγκρεατικού παρεγχύματος, σχηματίζοντας ένα κοινό κανάλι (>15mm) fig.. Αυτή η διαμαρτία συχνά σχετίζεται με σχηματισμό κύστης χοληδόχου πόρου και την ανάπτυξη καρκινώματος των χοληφόρων. **28**



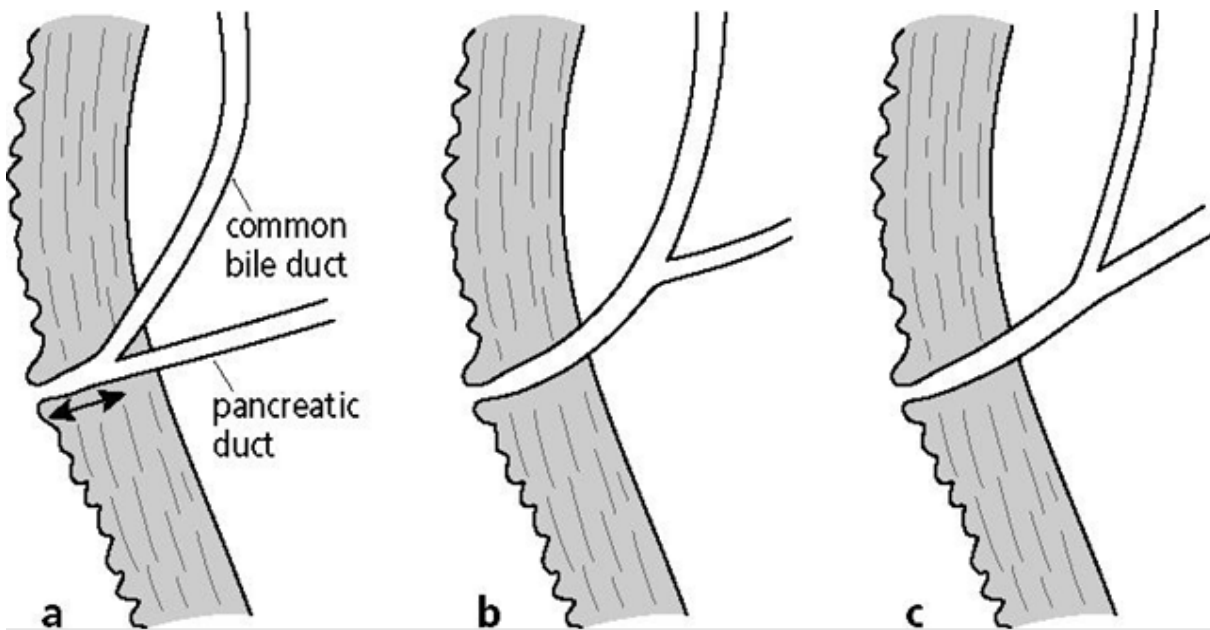
Εικόνα. 5 Σχηματική απεικόνιση της ποικιλότητας στη διαμόρφωση των παγκρεατικών  
 (Α) Διπλή διαμόρφωση με επικρατή πόρο του Wirsung, (Β) διπλή διαμόρφωση με επικρατή  
 πόρο του Santorini χωρίς pancreas divisum, (C) στοιχειώδης μη λειτουργικός πόρος του  
 Santorini (D) pancreas divisum, (E) ansa pancreatica (Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö.  
 Congenital Variants and Anomalies of the Pancreas and Pancreatic Duct: Imaging by Magnetic Resonance  
 Cholangiopancreaticography and Multidetector Computed Tomography. *Korean Journal of Radiology*)



Εικόνα. 6 Παραλλαγές στην πορεία του κύριου παγκρεατικού πόρου  
 (Α) Καθοδική (Β) κατακόρυφη (C) σιγμοειδής (D) με διαμόρφωση αγκύλης(ελικοειδής)  
 (Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital Variants and Anomalies of the Pancreas  
 and Pancreatic Duct: Imaging by Magnetic Resonance Cholangiopancreaticography and Multidetector  
 Computed Tomography. *Korean Journal of Radiology*)



Εικόνα. 7 Διπλασιασμός παγκρεατικού πόρου, εικόνες από MRCP (Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital Variants and Anomalies of the Pancreas and Pancreatic Duct: Imaging by Magnetic Resonance Cholangiopancreatography and Multidetector Computed Tomography. *Korean Journal of Radiology*)



Εικ. 8 Έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή



## E.4.2. Pancreas Divisum – δισχιδές πάγκρεας

Το pancreas divisum είναι η πιο συχνή συγγενής παγκρεατική διαμαρτία, με την επίλωσή της να φτάνει στο 10% στο γενικό πληθυσμό **29-31**. Η συχνότητα με την οποία απαντάται στην ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγειογραφία (ERCP), εξαρτάται από τον αριθμό των ασθενών με παγκρεατίτιδα στο μελετούμενο πληθυσμό και από την τεχνική αρτιότητα της χολαγειογραφίας.

Σε μια αναδρομική μελέτη με 1825 επιτυχημένες ERCP, το pancreas divisum ανιχνεύτηκε στο 7.5% των ασθενών **32**. Ο επιπολασμός του pancreas divisum ήταν αισθητά υψηλότερος σε ασθενείς με ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα συγκρινόμενος με τον πληθυσμό ελέγχου (50% έναντι 4%)

Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη με 809 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP, το pancreasdivisum ήταν πολύ πιο συχνό σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν άλλες νόσους χοληφόρων ή ασαφές κοιλιακό άλγος (9% έναντι 2%)

Το πάγκρεας σχηματίζεται από τη συγχώνευση του κοιλιακού και του ραχιαίου παγκρεατικού εκβλαστήματος, τα οποία σχηματίζονται στο πρόσθιο έντερο. **33** Το κοιλιακό σύστημα επίσης αποτελεί την απαρχή όλου του χοληφόρου δένδρου. Περίπου την 7<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής, το κοιλιακό πάγκρεας περιστρέφεται οπισθίως του δωδεκαδακτύλου και τοποθετείται κάτωθεν της κεφαλικής μοίρας του ραχιαίου παγκρέατος. Το κοιλιακό εκβλαστημα θα εξελιχθεί στο κάτω τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος και την αγκιστροειδή απόφυση, ενώ το ραχιαίο πάγκρεας στο σώμα και την ουρά.

Το κοιλιακό πάγκρεας αντιπροσωπεύει το 2-20% του συνολικού όγκου του παγκρέατος. Η συγχώνευση των πορικών συστημάτων των δύο εκβλαστημάτων γεννά τον κύριο παγκρεατικό πόρο. Ο επικουρικός πόρος του Santorini, ο οποίος συχνά παραμένει λειτουργικός, προέρχεται από τον ραχιαίο κοιλιακό πόρο, εγγύς του σημείου συγχώνευσης. Πλήρης συγχώνευση συμβαίνει στο 90% των ατόμων, με παραλλαγές ύστερα, οι οποίες έχουν κυρίως να κάνουν με τη βατότητα του επικουρικού πόρου. Αδυναμία συγχώνευσης των δύο παγκρεατικών εκβλαστημάτων οδηγεί σε δισχιδές πάγκρεας.

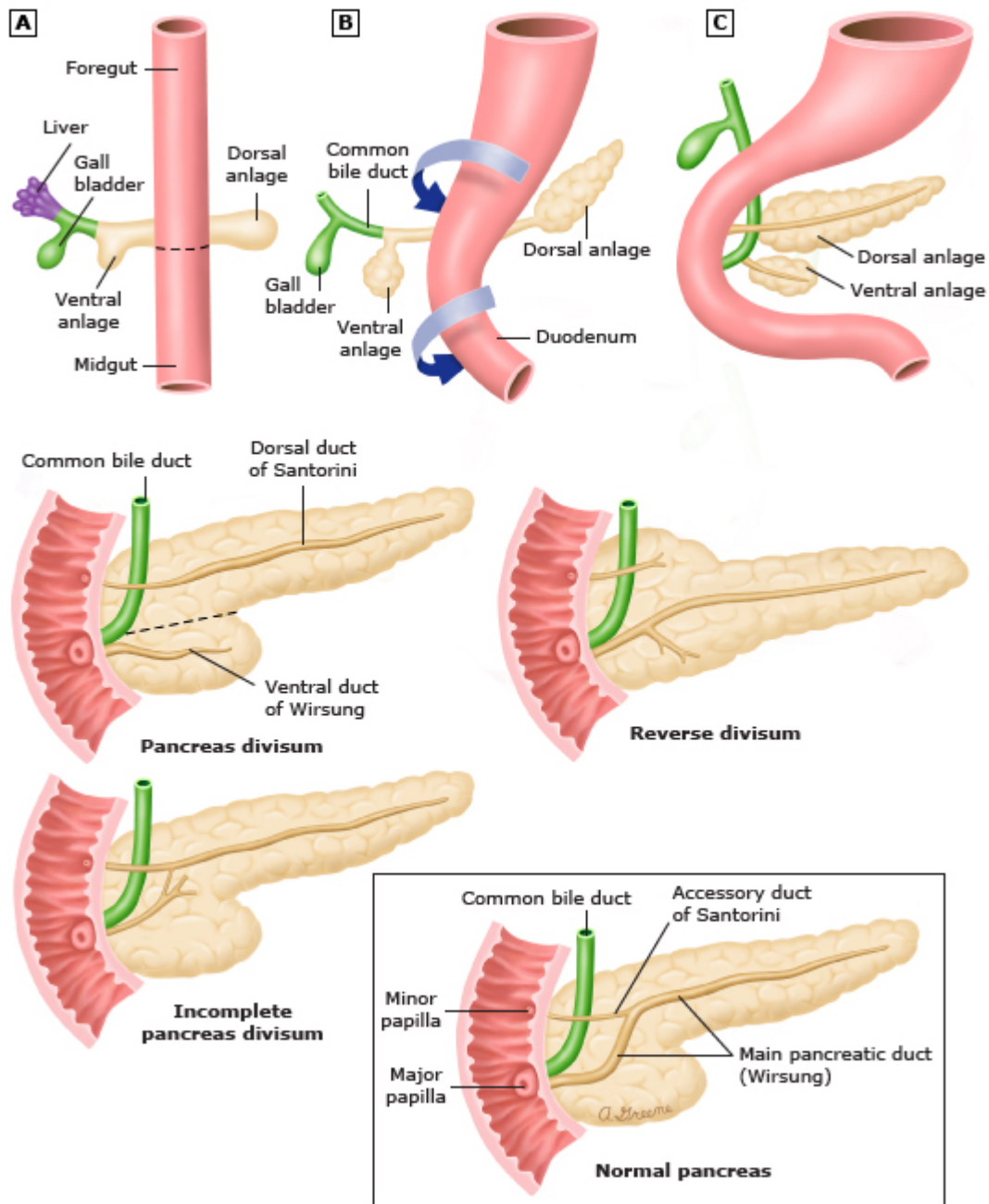
**Υπότυποι:** Υπάρχουν τρεις υπότυποι του δισχιδούς παγκρέατος (εικόνα 9.)

**1) κλασσικό (τέλειο) δισχιδές πάγκρεας** - η ανατομία του κλασσικού pancreas divisum αποτελείται από έναν μικρό κοιλιακό πόρο, ο οποίος παροχετεύει μέσω του μείζονος φύματος και από έναν μεγαλύτερο ραχιαίο πόρο ο οποίος παροχετεύει μέσω του μικρότερου ελάσσονος φύματος.

Σε κάποιες περιπτώσεις όλο το παγκρεατικό σύστημα πόρων παροχετεύει μέσω του ραχιαίου πόρου στο έλασσον φύμα. Από μελέτες βασισμένες σε νεκροτομικό υλικό, το 70% των ανθρώπων με pancreas divisum έχουν τον κλασσικό τύπο

**2) Ατελές δισχιδές πάγκρεας** - σε άτομα με ατελές δισχιδές πάγκρεας, ένας μικρός κλάδος του κοιλιακού παγκρεατικού πόρου επικοινωνεί με το ραχιαίο πόρο. Η επίπτωση του σε άτομα με pancreas divisum είναι περίπου 15% **34-36**. Παρ'όλα αυτά, οι κλινικές εκδηλώσεις, προεκτάσεις και προβληματισμοί είναι ταίδια με τον κλασσικό τύπο δισχιδούς παγκρέατος. Η μονη διαφορά είναι ότι είναι πιθανό να επιτευχθεί από ασθενής μέχρι και τέλεια απεικόνιση του ραχιαίου πόρου στην ERCP, όταν αυτή συνοδεύεται από δυναμική έγχυση σκιαγραφικού μέσω του μείζονος φύματος.

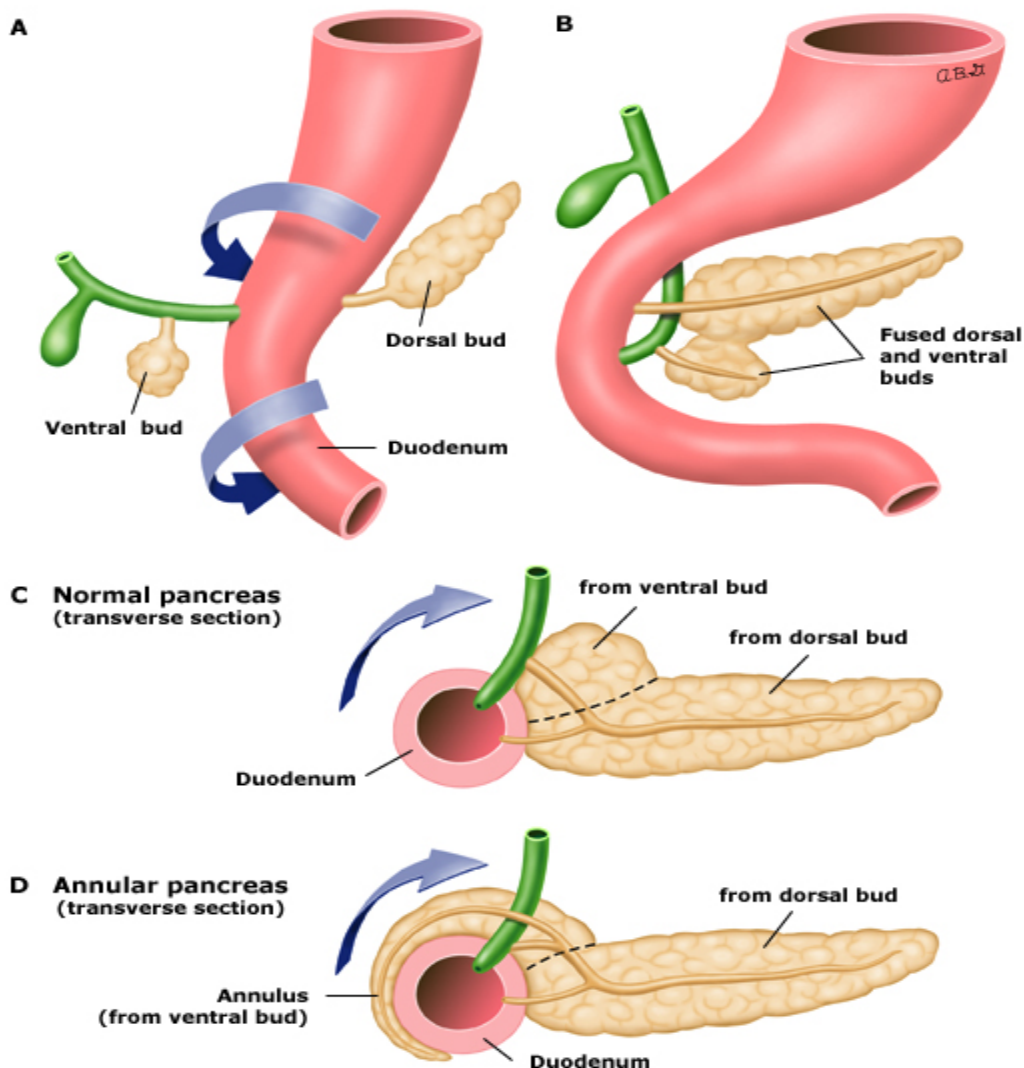
**3) Ανάστροφο δισχιδές πάγκρεας** – το ανάστροφο δισχιδές πάγκρεας μπορεί να συμβεί κατά την παρουσία ενός απομονωμένου τμήματος ραχιαίου παγκρέατος. Στο ανάστροφο δισχιδές πάγκρεας, ο επικουρικός πόρος του Santorini δε συνδέεται με το γόνυ του κύριου παγκρεατικού πόρου και ως εκ τούτου μπορεί να υποδυθεί κακοήθη απόφραξη. Η φυσιολογική σημασία αυτής της παραλλαγής είναι ότι απουσιάζει η βαλβίδα υπερβολικής ροής από το σύστημα του κύριου παγκρεατικού πόρου. Ως αποτέλεσμα, ένας λίθος σφηνωμένος στο φύμα του Vater, το πιθανότερο, θα προκαλέσει πιο βαριά παγκρεατίτιδα, συγκρινόμενη με παγκρεατίτιδες που οφείλονται στο δισχιδές πάγκρεας γενικά.



Εικόνα. 9 Το πάγκρεας αναπτύσσεται από δύο δομικά στοιχεία των οποίων οι πόροι είναι σε συνάφεια με τον κοινό χοληδόχο πόρο. Το ένα στοιχείο βρίσκεται ραχιαία και το άλλο κοιλιακά του γαστρεντερικού σωλήνα, πριν τη στροφή του τελευταίου. Η περιστροφή φέρνει σε επαφή αυτά τα δύο στοιχεία με διαφορετικούς πόρους. Ο πόρος του ραχιαίου τμήματος, ο οποίος είναι και μεγαλύτερος, συγχωνεύεται με τον πόρο του κοιλιακού στοιχείου και μαζί με τον κοινό χοληδόχο πόρο εισβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο. Στο pancreas divisum τα δύο στοιχεία παραμένουν διακριτά, με διαφορετικούς (ασυγχωνευτούς) πόρους. (Evan L Fogel, MD Stuart Sherman, MD Pancreas divisum: Clinical manifestations and diagnosis UpToDate 2018)

### Ε.4.3. Δακτυλιοειδές πάγκρεας

Ο ακριβής επιπολασμός του δακτυλιοειδούς παγκρέατος δεν είναι σαφής, αφού πολλά άτομα με δακτυλιοειδές πάγκρεας είναι ασυμπτωματικά. Σε σειρές βασισμένες σε νεκροτομικό υλικό, όπου συνέβαινε παρασκευή του δωδεκαδακτύλου, ο επιπολασμός του δακτυλιοειδούς παγκρέατος φάνηκε να είναι 5-15 άτομα ανά 100.000 ενηλίκους. **37-39** Το δακτυλιοειδές πάγκρεας έχει συνδεθεί με πολυδράμνιο κατά την κύηση και συγγενείς διαμαρτίες όπως οισοφαγική και δωδεκαδακτυλική ατρησία, ατρησία πρωκτού και εκκόλπωμα Meckel. Έχει επίσης συνδεθεί με το σύνδρομο Down.



Εικόνα 10. Εμβρυογένεση δακτυλιοειδούς παγκρέατος (Chandrashekhar Thukral, MD, PhD Steven D Freedman, MD, PhD Annular pancreas UpToDate 2017)

Το πάγκρεας αναπτύσσεται από ένα ραχιαίο και ένα κοιλιακό εκβλάστημα, τα οποία αρχικά φαίνονται ως εγκολπώσεις του προσθίου εντέρου, περίπου την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής. Λόγω εκλεκτικής επέκτασης – ανάπτυξης του δωδεκαδακτύλου περίπου την 7<sup>η</sup> εβδομάδα, το κοιλιακό εκβλάστημα κάνει στροφή μαζί με το έντερο, περνώντας πίσω από το δωδεκαδάκτυλο, από τα δεξιά προς τα αριστερά και τελικά συγχωνεύεται με το ραχιαίο εκβλάστημα.

Το κοιλιακό εκβλάστημα δημιουργεί το κατώτερο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος και την αγκιστροειδή απόφυση, ενώ το ραχιαίο το σώμα και την ουρά. Η συγχώνευση των πορικών συστημάτων οδηγεί στη δημιουργία του κύριου παγκρεατικού πόρου. Ο επικουρικός παγκρεατικός πόρος, ο οποίος είναι συχνά παρών, προκύπτει από το ραχιαίο πόρο, εγγύς του σημείου συγχώνευσης.

Το δακτυλιοειδές πάγκρεας προκύπτει από την αποτυχία του κοιλιακού εκβλαστήματος να περιστραφεί, με αποτέλεσμα την περικάλυψη του δωδεκαδακτύλου. Τρεις είναι οι κύριες θεωρίες που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ανάπτυξη του δακτυλιοειδούς παγκρέατος:

- 1) Προσκόλληση του κοιλιακού εκβλαστήματος στο τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου, με αποτέλεσμα την παραμονή του στη θέση του και την περικύκλωση του δωδεκαδακτύλου. (θεωρία του Lecco) **40**
- 2) Παραμονή και μεγέθυνση της αριστερής μοίρας του κοιλιακού εκβλαστήματος (θεωρία του Baldwin) **41**
- 3) Υπερτροφία και συγχώνευση του κοιλιακού και ραχιαίου εκβλαστήματος πριν την περιστροφή του εντέρου, με αποτέλεσμα την πλήρη περικύκλωση του δωδεκαδακτύλου **42**

Σε άτομα με δακτυλιοειδές πάγκρεας, η στεφάνη αποτελείται συνήθως από

παγκρεατικό ιστό ο οποίος ``αγκαλιάζει`` τη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Εικόνα . Μερικές φορές, η περικύκλωση του δωδεκαδακτύλου είναι ατελής, αφήνοντας το πρόσθιο τοίχωμα του εντέρου ελεύθερο και ανεμπόδιο. Η παγκρεατική ταινία συνήθως περιπλέκεται με το μυικό τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις που οι δύο δομές είναι ανεξάρτητες.

Ο κοιλιακός πόρος συνήθως πορεύεται οπισθίως για να σθναντήσει τον κύριο πόρο στα αριστερά. Εκτός αυτού, ο κοιλιακός πόρος μπορεί επίσης να πορεύεται εμπροσθίως του δωδεκαδακτύλου από τα δεξιά προς τα αριστερά ή μπορεί να υπάρχουν πολλοί μικροί πόροι οι οποίοι παροχετεύουν κατευθείαν στο έντερο. **42,43** Σχεδόν το ένα τρίτο, έως και τα μισά άτομα των ασθενών με δακτυλιοειδές πάγκρεας, έχουν και δισχιδές πάγκρεας.

Η παθογένεση της παγκρεατίτιδας σε άτομα με δακτυλιοειδές πάγκρεας παραμένει ασαφής. Μία κλινική υπόθεση αφορά στην παρουσία ίνωσης η οποία οδηγεί σε μερική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου στην κεφαλή του παγκρέατος.

Η παγκρεατική ίνωση σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας συνήθως περιορίζεται στη στεφάνη παγκρεατικού ιστού και στο τμήμα της κεφαλής που έρχεται σε επαφή με αυτήν, ενώ το σώμα και η ουρά παραμένουν ανεπηρέαστα. **44,45** Τα πεπτικά έλκη σε ασθενείς με δακτυλιοειδές πάγκρεας είναι συχνά οπισθοβολβικά. Η απόφραξη που μπορεί να παρατηρηθεί οφείλεται σε ίνωση και ούλωση του δωδεκαδακτύλου λόγω επαναλαμβανόμενων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ή πεπτικών ελκών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αποφρακτικός ίκτερος, ως αποτέλεσμα οιδήματος και ίνωσης στην κεφαλή του παγκρέατος. **46-48**

## ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Η κατάταξη του δακτυλιοειδούς παγκρέατος με βάση την ανατομική κατανομή του παγκρεατικού παρεγχύματος γύρω από το δωδεκαδάκτυλο είναι η εξής **49**:

- 1) Πλήρες δακτυλιοειδές πάγκρεας** – το παγκρεατικό παρέγχυμα ή ο δακτυλιοειδής

πόρος περιβάλλουν πλήρως το δωδεκαδάκτυλο.

- 2) **Ατελές δακτυλιοειδές πάγκρεας** – η στεφάνη παγκρεατικού ιστού δεν περιβάλλει το δωδεκαδάκτυλο πλήρως, αλλά επεκτείνεται προθιοπλαγίως ή οπισθοπλαγίως του 12δακτύλου ή προσθίως ή οποισθίως αυτού.

Με βάση τη θέση όπου παροχετεύει ο δακτυλιοειδής πόρος, η κατάταξη του δακτυλιοειδούς παγκρέατος γίνεται σε έξι υποτύπους. Από αυτούς ο τύπος I και ο τύπος II είναι οι πιο κοινοί.

**50**

- 1) **Τύπος I** – Ο δακτυλιοειδής πόρος παροχετεύει άμεσα στον κύριο παγκρεατικό πόρο
- 2) **Τύπος II**- Ο πόρος του Wirsung περιβάλλει το δωδεκαδάκτυλο αλλά παροχετεύει στο μείζον φύμα του Vater
- 3) **Τύπος III** – Ο δακτυλιοειδής πόρος παροχετεύει στον κοινό χοληδόχο πόρο, στη ραχιαία του επιφάνεια
- 4) **Τύπος IV** – Ο δακτυλιοειδής πόρος παροχετεύει στον κοινό χοληδόχο πόρο ανεξαρτήτως του πόρου του Wirsung
- 5) **Τύπος V** - Ο δακτυλιοειδής πόρος παροχετεύει στον πόρο του Santorini, από μπροστά
- 6) **Τύπος VI**–Ο δακτυλιοειδής πόρος παροχετεύει στον πόρο του Santorini με αστοχία στη συγχώνευση

## **E.4.4. Pancreas bifidum – πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος**

Είναι μία σπάνια ανατομική διαμαρτία παρόμοια με το δισχιδές πάγκρεας, κατά την οποία διαμορφώνεται ένα σύστημα διπλών πόρων. Είναι μια σπάνια ανατομική παραλλαγή με μόνο λίγες περιπτώσεις δημοσιευμένες στη βιβλιογραφία και η ακριβής επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό είναι πρακτικά άγνωστη<sup>51</sup> Σε μία μελέτη βασισμένη στα ευρήματα ERCP, με ασθενείς με ανατομικές παραλλαγές διπλασιασμού των πόρων του παγκρέατος, τα άτομα που είχαν pancreas bifidum, βρέθηκαν να είναι λιγότερα από 1% του συνόλου. <sup>52</sup>Το πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος θεωρείται ότι προκαλείται από την αποτυχία του κοιλιακού παγκρεατικού εκβλαστήματος να υποστρέψει.

Το κοιλιακό παγκρεατικό εκβλάστημα αποτελεί την πλειοψηφία του ενήλικου παγκρεατικού αδένα. Κατά τη διάρκεια της παγκρεατικής ανάπτυξης το κοιλιακό εκβλάστημα έχει αρχικά δύο λοβούς με δύο πρώιμους πόρους. Ο ένας λοβός τείνει να υπερισχύει, ενώ ο άλλος τείνει να υποστρέψει και να δημιουργεί τελικά την αγκιστροειδή απόφυση. Το πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος προκύπτει από αποτυχία υποστροφής του ενός από τους δύο λοβούς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός διπλού κύριου παγκρεατικού πόρου με μία κοιλιακή και μια ραχιαία ουρά. <sup>51</sup>

## **E.4.5. Παγκρεατική αγενεσία – υποπλασία**

Η αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος είναι μία ιδιαιτέρως σπάνια συγγενής διαμαρτία του παγκρέατος. Ενώ η πλήρης αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος απαντάται εξαιρετικά σπάνια, η μερική αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος πιστεύεται ότι είναι πιο συχνή από την



αγενεσία του κοιλιακού παγκρέατος.

Προκαλείται από την αποτυχία του ραχιαίου παγκρεατικού εκβλαστήματος να δημιουργήσει το σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Η πλήρης ραχιαία αγενεσία μπορεί να εκδηλωθεί ως μια βραχεία, στρογγυλή κεφαλή παγκρεατικού ιστού σε συνάφεια με το δωδεκαδάκτυλο, με ταυτόχρονη απουσία αυχένα, σώματος και ουράς. Ο πόρος του Santorini και η ελάσσων παγκρεατική θηλη (φύμα) επίσης απουσιάζουν.

Στη μερική ραχιαία αγενεσία το μέγεθος του παγκρεατικού αδένου ποικίλλει, ενώ διακρίνεται ένα υπόλειμμα πόρου του Santorini και το έλασσον φύμα υφίσταται.

## **E.4.6. Έκτοπο πάγκρεας**

Το έκτοπο πάγκρεας αναφέρεται επίσης ως παγκρεατική ετεροτοπία, ετερότοπο πάγκρεας ή επικουρικό πάγκρεας. **54** Χαρακτηρίζεται από παγκρεατικό ιστό ο οποίος δεν έχει αγγειακή ή ανατομική επικοινωνία με το σώμα του παγκρέατος, αλλά παρ'όλα αυτά φέρει ιστολογικά χαρακτηριστικά ανάπτυξης παγκρεατικών κυψελίδων, ανάπτυξης πόρων και νησιδίων του Langerhans, με ανεξάρτητη αιματική παροχή και σύστημα πόρων **55,56,57**

Το έκτοπο πάγκρεας είναι σχετικά σπάνια κατάσταση με την επίπτωσή του να φτάνει το 0.2% σε λαπαροτομίες **58,59** και το 0.5% - 13.7% σε μελέτες βασισμένες σε νεκροτομικό υλικό. **60**

Πολλαπλές θεωρίες έχουν αναδείξει την εμβρυολογική προέλευση αυτής της σπάνιας κατάστασης. Μία από αυτές εμπλέκει την παραμονή της εγκόλπωσης του δωδεκαδακτύλου, η οποία είναι μία διαδικασία της φυσιολογικής ανάπτυξης του παγκρέατος. Αυτό το υπόλειμμα μπορεί να μεταναστεύσει στον αναπτυσσόμενο γαστρεντερικό σωλήνα και ως αποτέλεσμα ο έκτοπος παγκρεατικός ιστός μπορεί να βρεθεί σε πολλές και διάφορες θέσεις. **61** Μία άλλη

θεωρία προτείνει ως πιθανή αιτιολογία την παγκρεατική μεταπλασία του ενδοδερμικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο.**61**

Έκτοπος παγκρεατικός ιστός μπορεί να βρεθεί σε διάφορες ανατομικές θέσεις όπως το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο, η νήστιδα, η χοληδόχος κύστη, ο οισοφάγος, ο κοινός χοληδόχος πόρος, ο σπλήνας, το μεσεντέριο, το μεσοθωράκιο και οι σάλπιγγες. Το στομάχι είναι η πιο συχνή εντόπιση έκτοπου παγκρεατικού ιστού (25-38%) **61**, με το παγκρεατικό υπόλοιπο να βρίσκεται πιο συχνά στον υποβλεννογόνο (75% των περιπτώσεων), αλλά και κάποιες φορές μέσα στις μυϊκές στιβάδες του στομάχου ή τον ορογόνο. **62**

Με βάση την ταξινόμηση του Heinrich το 1909 αλλά και την επακόλουθη τροποποίηση από τους Gasper και Fuentes το 1973, υπάρχουν τέσσερις τύποι παγκρεατικής ετεροτοπίας, οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι: **63**

- 1) Τύπος 1 - τυπικός παγκρεατικός ιστός με κυψελίδες, πόρους και νησίδια παρόμοια με το φυσιολογικό πάγκρεας
- 2) Τύπος 2 (τύπου καναλιού) – παρουσία μόνο παγκρεατικών πόρων
- 3) Τύπος 3 (εξωκρινές πάγκρεας) – παρουσία μόνο κυψελιδικών πόρων
- 4) Τύπος 4 (ενδοκρινές πάγκρεας) – παρουσία μόνο νησιδίων

#### **E.4.7. Επικουρικός παγκρεατικός λοβός**

Ο επικουρικός παγκρεατικός λοβός είναι μια πολύ σπάνια ανατομική παραλλαγή και χαρακτηρίζεται από έναν επιπρόσθετο λοβό, ο οποίος εξορμάται από τον παγκρεατικό αδένα και έχει ένα δικό του έκτοπο πόρο. Ο επικουρικός λοβός μπορεί να είναι βραχύς ή μακρύς, με ευρεία ή στενή επικοινωνία με τον κύριο παγκρεατικό αδένα.

# ΣΤ. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη συσχέτιση των ανατομικών παραλλαγών και των συγγενών διαμαρτιών των παγκρεατικών πόρων με χολοπαγκρεατικές νόσους. Η αναζήτηση των εργασιών που περιελήφθησαν στην ανασκόπηση βρέθηκαν μέσω της βάσεως δεδομένων του Pubmed. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: <<anatomic variants>>, <<congenital anomalies>>, <<pancreatic ducts>>, <<pancreaticobiliary diseases>>. Ο αριθμός των εργασιών που βρέθηκαν ήταν υπέρογκος, οπότε αναγκαστικά δόθηκε έμφαση σε συστηματικές μεταanalύσεις, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, προοπτικές μελέτες και αναδρομικές μελέτες με μεγάλο αριθμό περιστατικών.

Οι προοπτικές μελέτες που αφορούν στο θέμα είναι εξαιρετικά περιορισμένες, ενώ το μεγαλύτερο μειονέκτημα των περισσότερων εργασιών, ειδικά αυτών που αφορούσαν σε σπάνιες παραλλαγές, ήταν το πολύ μικρό δείγμα ασθενών. Με αυτές τις συνθήκες, έγινε και αναφορά σε κάποιες δημοσιεύσεις περιστατικών και της αντιμετώπισης τους. Η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετωπίστηκε, η οποία αποτελεί πιθανόν και το μεγαλύτερο μειονέκτημα αυτής της ανασκόπησης, είναι ότι δεν εντοπίστηκε ένα κοινώς αποδεκτό σύστημα κατηγοριοποίησης – ταξινόμησης διαμαρτιών και ανατομικών παραλλαγών του παγκρέατος, με αποτέλεσμα μια οντότητα να θεωρείται από ένα συγγραφέα φυσιολογική ανατομική παραλλαγή, ενώ για άλλον να αποτελεί νοσολογική οντότητα.

Επίσης, λόγω του ότι κάποιες παραλλαγές και διαμαρτίες είναι πολύ συχνές ενώ άλλες εξαιρετικά σπάνιες, δόθηκε και η ανάλογη βαρύτητα και έκταση στην ανάπτυξη του εκάστοτε θέματος. Η τελική αξιολόγηση των εργασιών είχε ως αποτέλεσμα τη χρησιμοποίηση περίπου 200 άρθρων για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

# Z. Αποτελέσματα

## Z.1. Δισχιδές πάγκρεας

Η παθογένεση στην παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με pancreas divisum – Από τη στιγμή που τα περισσότερα άτομα με δισχιδές πάγκρεας είναι ασυμπτωματικά, υπάρχει μία μεγάλη επιστημονική συζήτηση για το κατά πόσο το δισχιδές πάγκρεας σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση της παγκρεατίτιδας **64-69**. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται ότι υπάρχει μια υποκατηγορία ατόμων με δισχιδές πάγκρεας, τα οποία αντιμετωπίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας, η οποία σε πρώτη ανάγνωση χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.

Σε αυτούς τους ασθενείς, το άνοιγμα του ελάσσονος φύματος είναι τόσο μικρό που η αυξημένη ενδοπαγκρεατική πίεση στο ραχιαίο πόρο κατά τη δυναμική έκκριση του παγκρεατικού χυμού, μπορεί να προκαλέσει ανεπαρκή παροχέτευση, διάταση του πόρου και σε κάποια περιστατικά παγκρεατίτιδα. **70-74** Σε συγκεκριμένες μελέτες έχει επίσης αποδειχθεί ότι έστω και μικρές αυξήσεις στην ενδοπορική πίεση κάνει το πάγκρεας πιο ευάλωτο σε αλλοιώσεις από το αλκοόλ, το τραύμα ή και φάρμακα. **75**

Σε αυτές τις περιπτώσεις η γενεσιουργός αιτία της παγκρεατίτιδας θεωρείται ότι είναι η στένωση του ελάσσονος φύματος, παρά το δισχιδές πάγκρεας αυτό καθ'εαυτό. Αυτή η κλινική κατάσταση ονομάζεται σύνδρομο επικρατούς ραχιαίου πόρου. **76,77** Διαφορετικές μελέτες βασισμένες σε γενετικό υλικό έχουν αναδείξει ότι ασθενείς με δισχιδές πάγκρεας οι οποίοι πάσχουν από παγκρεατίτιδα, έχουν στο γονιδίωμά τους τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο της παραγωγής της πρωτεΐνης CFTR της κυστικής ίνωσης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η αιτιολογία της παγκρεατίτιδας σε τέτοιους ασθενείς είναι μάλλον πολυπαραγοντική. **78,79**

**Συσχέτιση με χολοπαγκρεατικές διαμαρτίες-** Το δισχιδές πάγκρεας έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να σχετίζεται και να συνυπάρχει με άλλες χολοπαγκρεατικές αναπτυξιακές διαταραχές

Περίπου το ένα τρίτο έως και τα μισά άτομα με δακτυλιοειδές πάγκρεας έχουν επίσης δισχιδές πάγκρεας. Είναι ένα αποτέλεσμα συνύπαρξης αστοχιών τόσο στη στροφή του εντέρου όσο και στη συγχώνευση των δύο παγκρεατικών εκβλαστημάτων **80-84**

Σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με δισχιδές πάγκρεας έχει φανεί ότι έχουν δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, με αυξημένες πιέσεις να καταγράφονται σε μανομετρίες **85-87**

Το δισχιδές πάγκρεας μπορεί επίσης να συνδέεται με μερική αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος **88-89**

Σπανίως, το δισχιδές πάγκρεας μπορεί να σχετίζεται με μία εστιακή κυστική διάταση του τελικού τμήματος του πόρου του Santorini, η οποία αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως Santorinocele (Σαντορινοκήλη) **96**

Πάνω από το 95% των ατόμων με δισχιδές πάγκρεας είναι ασυμπτωματικά. Έχει εκτιμηθεί ότι λιγότερο από το 5% των ασθενών με pancreas divisum αναπτύσσουν συμπτώματα ή κάποια παθολογία. Οι πιο πολλοί συμπτωματικοί ασθενείς έχουν σπάνιες κρίσεις τύπου κωλικού χοληφόρων ή αναπτύσσουν ήπια οξεία παγκρεατίτιδα. παρ'όλα αυτά, μία υποκατηγορία ασθενών έχουν υποτροπιάζοντα επεισόδια τύπου κωλικού χοληφόρων, νοσούν από βαριά οξεία παγκρεατίτιδα ή και χρόνια παγκρεατίτιδα που συνοδεύεται από πτώση της ποιότητας ζωής, λόγω του μη υφίόμενου κοιλιακού άλγους. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί παγκρεατική ανεπάρκεια, όπως επίσης και επιπλοκές που συνδέονται με την παγκρεατίτιδα( πχ ψευδοκύστεις, θρόμβωση πυλαίας κ.α.) **90-95**

Η διάγνωση του δισχιδούς παγκρέατος τεκμηριώνεται με απεικονιστικές μεθόδους. Συχνά ανακαλύπτεται τυχαία σε απεικονίσεις κοιλίας (αξονική τομογραφία ή μαγνητική παγκρεατοχολαγγειογραφία- MRCP) σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν μη σχετικά συμπτώματα. Παρ'όλα αυτά, θα πρέπει να υποπτευόμαστε το δισχιδές πάγκρεας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η MRCP είναι η εξέταση εκλογής, αφού απεικονίζει την αποτυχία συγχώνευσης του κοιλιακού και του ραχιαίου συστήματος πόρων.

## Z.2. Δακτυλιοειδές πάγκρεας

Ο Tiedemann ήταν ο πρώτος που περιέγραψε αυτή τη συγγενή διαμαρτία το 1818 και αργότερα ονομάστηκε "δακτυλιοειδές πάγκρεας" από τον Ecker το 1862<sup>106</sup>

Σχεδόν τα δύο τρίτα των ατόμων με δακτυλιοειδές πάγκρεας είναι ασυμπτωματικά. Η ηλικία στην οποία ξεκινούν τα συμπτώματα σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της στένωσης του δωδεκαδακτύλου. **97** Περισσότερα από τα δύο τρίτα των παιδιών παρουσιάζουν κατά τη νεογνική ηλικία, δυσανεξία στην τροφή, εμέτους και κοιλιακή διάταση. **98** Ενδεχομένως να παρουσιάσουν και σύνδρομο απόφραξης γαστρικής εξόδου. Τις περισσότερες των περιπτώσεων, η στεφάνη παγκρεατικού παρεγχύματος βρίσκεται σε περιοχή προ του φύματος του Vater και ως αποτέλεσμα οι έμετοι που παρατηρούνται δεν είναι χολώδεις **99**.

Οι περισσότεροι ενήλικοι παρουσιάζουν συμπτώματα στην ηλικία μεταξύ των 20 και των 50 ετών **100**. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν χρόνια κοιλιακό πόνο χωρίς σαφή αιτιολογία, μετεωρισμό μετά την τροφή, ναυτία και εμέτους. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού από έλκος πεπτικού, οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα και σπανίως ίκτερο οφειλόμενο σε πίεση του χοληδόχου πόρου. **100-103**

Σε μία αναδρομική μελέτη που αφορούσε 22 ασθενείς με δακτυλιοειδές πάγκρεας και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση σε βάθος περίπου δώδεκα ετών **104**, ανεδείχθη ότι το δακτυλιοειδές πάγκρεας σχετίζεται με πολυδράμιο και ως εκ τούτου και την προωρότητα.

Επίσης υπάρχει συσχέτιση με την τρισωμία 21, η οποία σχετίζεται και με ατρησία δωδεκαδακτύλου ανεξαρτήτως αιτιολογίας.

Άλλες διαμαρτίες που φαίνονται να σχετίζονται με το δακτυλιοειδές πάγκρεας είναι συγγενείς καρδιοπάθειες, οισοφαγική ατρησία, ατελής στροφή γαστρεντερικού σωλήνα, ορθοπρωκτικές δυσμορφίες, ελλείμματα στη σπονδυλική χορδή, διαμαρτίες στο ουροποιητικό σύστημα και ατρησία χοληφόρων. **105**

### **Z.3. Έκτοπος παγκρεατικός ιστός**

Ο έκτοπος παγκρεατικός ιστός ,ή ετερότοπο πάγκρεας, περιγράφηκε το 1727 όταν και βρέθηκε εντός ενός εκκολώματος στον ειλεό. **107** Ο έκτοπος παγκρεατικός ιστός φαίνεται να έχει ως απαρχή τη στροφή του προσθίου εντέρου, όταν τμήματα ιστού διαχωρίζονται από το κυρίως σώμα του οργάνου και εναποτίθενται σε έκτοπες θέσεις. **108,109** Είναι μια σχετικά σπάνια αλλοίωση που μπορεί να βρεθεί ανεξαρτήτως ηλικίας και βρίσκεται ανάλογα με τη μελέτη στο 2-15% των νεκροτομών. **110**

Το 25% - 40% των περιπτώσεων παρατηρείται στο στομάχι και πιο συχνά στο μείζον τόξο στην περιοχή του άντρου.**111** Επίσης έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις όπου ο παγκρεατικός ιστός βρέθηκε εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, όχι μόνο στα κοίλα όργανα , αλλά και στο επίπλουν, το μεσεντέριο και το σπλήνα **112-114**

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες περιπτώσεις έκτοπου παγκρεατικού ιστού είναι τυχαία ευρήματα, χωρίς κάποια κλινική σημασία ή ένδειξη **115**, οι συμπτωματικές επιπλεγμένες περιπτώσεις αφορούν τη δημιουργία έλκους, αιμορραγία και απόφραξη, ειδικά απόφραξη γαστρικής εξόδου στα παιδιά..**116** Επίσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας **117,118**, όπως και κακοήθους εξαλλαγής **111,119**

Ο Nakaoa και συνάδελφοι του ανέφεραν μία επίπτωση καρκινικής εξαλλαγής της τάξης του 12,7% σε σειρές τους με ετεροτοπίες παγκρέατος. **109** Η πλειοψηφία των καρκινωμάτων που προκύπτουν επί εδάφους ετερότοπου παγκρεατικού ιστού είναι αδενοκαρκινώματα ή αμετάπλαστοι όγκοι. **111,119** Παρ'όλα αυτά, έχουν παρατηρηθεί και πιο σπάνια παγκρεατικά νεοπλάσματα όπως θηλώδη κυσταδενοκαρκινώματα **120**, κυψελιδοί όγκοι **121** και θηλώδη νεοπλάσματα. **122**

Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία αρκετές περιπτώσεις που αφορούν οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα με επιπλοκές όπως ψευδοκύστεις και αιμορραγική νέκρωση **117,123**, περιπτώσεις που αφορούν σε ειλεό λεπτού εντέρου **124** , αλλά και περιπτώσεις κυστικής δυστροφίας του τοιχώματος του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, οι οποίες έπρεπε να αντιμετωπιστούν με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. **125**

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι τα αδενοκαρκινώματα που αναπτύσσονται επί εδάφους ετερότοπου παγκρεατικού ιστού έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα αυτόχθονα αντίστοιχα νεοπλάσματα. **126** Μία εξήγηση ίσως είναι ότι τα πρώτα δίνουν πολύ πιο γρήγορα συμπτώματα λόγω εντόπισης.

Η διάγνωση του ετερότοπου παγκρεατικού ιστού προεγχειρητικά είναι πολύ σπάνια. Μόνο ασθενείς με βλάβες μεγαλύτερες των δύο εκατοστών σε διάμετρο μπορεί να έχουν κάποιου είδους χρόνιο σύμπτωμα . **127,128** Μολονότι τα συμπτώματα φαίνεται να εξαρτώνται από την εντόπιση, τα πιο συχνά από αυτά είναι το επιγαστρικό άλγος (77%), κοιλιακός μετεωρισμός με αίσθημα πληρότητας (30%), διάρροιες, ναυτία, κοιλιακές κράμπες, απώλεια βάρους και ελαιώδη κόπρανα. **107,128,129**

Συχνά στην ενδοσκόπηση αναδεικνύεται μια προπέτεια υποβλεννογονίου καλυπτόμενη από φυσιολογικό βλεννογόνο, γεγονός που κάνει δύσκολη τη λήψη βιοψιών σε φάση ρουτίνας. **115** Δυστυχώς πολλές φορές, η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών είναι μη διαγνωστικές. **115,128**

Η αξονική τομογραφία φαίνεται να έχει χαμηλή ευαισθησία και ως εκ τούτου διαγνωστική αξία. **127** Αυτές οι βλάβες ετερότοπου παγκρεατικού ιστού αποτελούν μεγάλη διαγνωστική πρόκληση και συχνά κάποιος δεν μπορεί να τις διαχωρίσει ενδοσκοπικά από στρωματικούς όγκους γαστρεντερικού, λειομύματα, αδενωματούδεις πολύποδες, πεπτικά έλκη, μεταστατική νόσο ή ακόμα και πρωτοπαθή καρκινώματα του στομάχου. **112,128,130**

Αυτός είναι ο λόγος που η ιστολογική εξέταση είναι υποχρεωτική για να διαχωρίσει κάποιος τον ετερότοπο παγκρεατικό ιστό από άλλες βλάβες και ειδικά τις κακοήθειες, ούτως ώστε να φτάσει στη σωστή διάγνωση. **127,131** Χειρουργικές επεμβάσεις περιορισμένου και τοπικού χαρακτήρα ενδείκνυνται για ασθενείς με παγκρεατική ετεροτοπία, αφού μπορούν να βοηθήσουν τόσο στη διάγνωση μέσω ιστολογικής, όσο και στην απάλυνση έως και εξάλειψη των συμπτωμάτων. **128**

Σε περιπτώσεις που ανευρίσκονται τέτοιες βλάβες και είναι ασυμπτωματικές, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά με το ανάλογο follow up. **128**

Σε περίπτωση που υπάρχουν συμπτώματα, η πλήρης χειρουργική εξαίρεση μπορεί να επιτευχθεί είτε με ανοιχτό χειρουργείο είτε ενδοσκοπικά. **126**

Παρ'όλο που η κλινική σημασία του ετερότοπου παγκρεατικού ιστού είναι αντικείμενο συζήτησης, η κατάσταση αυτή μπορεί να επιφέρει σημαντικές επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να χρειαστούν άμεση χειρουργική παρέμβαση. Το έκτοπο πάγκρεας φαίνεται



να έχει τις ίδιες λειτουργίες με το ορθότοπο πάγκρεας και δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι υφίσταται και τις ανάλογες παθοφυσιολογικές αλλαγές.

## **Z.4. Διαμαρτίες – παραλλαγές στη διαμόρφωση - πορεία των παγκρεατικών πόρων**

Παρά το γεγονός ότι συγκεκριμένες παραλλαγές στην πορεία των παγκρεατικών πόρων είναι πολύ καλά περιγεγραμμένες και μελετημένες, δε φαίνεται να υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο σύστημα κατάταξης για διαμορφώσεις των παγκρεατικών πόρων, πέρα από το δισχιδές πάγκρεας.

Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που αφορούσε 582 ασθενείς στην Κορέα **132** και αφορούσε μελέτη των παγκρεατικών πόρων κατά τη διάρκεια ERCP, επιχειρήθηκε να ερευνηθεί η συσχέτιση των διαφορετικών παραλλαγών των παγκρεατικών πόρων με τις χολοπαγκρεατικές νόσους. Η μελέτη αυτή βασίστηκε στην κατάταξη των παγκρεατικών πορικών μοτίβων, όπως αυτή προτάθηκε από τον Stolte και συναδέλφους. **133** Εκτός αυτού, οι συγγραφείς προσπάθησαν να ερευνήσουν τη συσχέτιση αυτών των παραλλαγών με τις χολοπαγκρεατικές νόσους αλλά και τις επιπλοκές κατά ή μετά την ERCP.



Εικόνα 11. Κατάταξη του παγκρεατικού συστήματος πόρων κατά Stolte. Στους τύπους A και B, ο πόρος του Wirsung αποτελούσε τον κύριο παγκρεατικό πόρο, ενώ στον τύπο C ο πόρος του Wirsung δεν ήταν ο επικρατής παγκρεατικός πόρος. Στον τύπο A, ο πόρος του Santorini ήταν είτε αποφραγμένος είτε απών. Ο πόρος του Santorini στον τύπο B είναι ένας επικουρικός παγκρεατικός πόρος, ο οποίος καταλήγει στην ελάσσονα θηλή του δωδεκαδακτύλου. Εάν το σύστημα των παγκρεατικών πόρων δεν μπορούσε να καταταχθεί σε κάποια από τις τρεις πρώτες κατηγορίες, κατατασσόταν στην τέταρτη (Τύπος D) (Bang S, Suh JH, Park BK, Park SW, Song SY, Chung JB. The Relationship of Anatomic Variation of Pancreatic Ductal System and Pancreaticobiliary Diseases. *Yonsei Medical Journal*. 2006)

Στη μελέτη αυτή δε φάνηκε να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση κάποιας ανατομικής παραλλαγής με χολοπαγκρεατικές νόσους, όπως επίσης δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους διαμόρφωσης των παγκρεατικών πόρων. Φάνηκε ότι η χοληδοχολιθίαση, το χολαγγειοκαρκίνωμα, η οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα αλλά ο καρκίνος του παγκρέατος είχαν αντίστοιχη επίπτωση

μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ασθενών.

Η διαφορά που ανεδείχθη ήταν στις επιπλοκές οι οποίες σχετίζονται με μια επεμβατική μέθοδο όπως η ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP). Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με τύπο παγκρεατικών πόρων C και D, η αμυλασαιμία μετά την προγραμματισμένη παρέμβαση ήταν πολύ πιο συχνή και μάλιστα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, συγκρίνοντας με τα άλλα δύο γκρουπ.

## **Z.4.1. Έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή**

Η έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή αφορά σε σύνδεση του κύριου παγκρεατικού πόρου με τον κοινό χοληδόχο πόρο, μακριά από το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου, με ένα κοινό κανάλι, μεγαλύτερο των 12-15 χιλιοστών να σχηματίζεται εντός της παγκρεατικής κεφαλής. Ο ακριβής ορισμός της έκτοπης χολοπαγκρεατικής συμβολής διαφέρει ανάμεσα στις εργασίες διάφορων ερευνητών. **142,143,146**

Ο ορισμός αυτός αναθεωρήθηκε από την Ιαπωνική Ομάδα Μελέτης για την Έκτοπη Χολοπαγκρεατική Συμβολή το 1994.

Η έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή επιτρέπει την παλινδρόμηση παγκρεατικού χυμού εντός του χοληδόχου πόρου ή χολής εντός του παγκρεατικού πόρου. Τα πρωτεολυτικά παγκρεατικά ένζυμα και η φσφολιπάση A2 τα οποία παλινδρομούν, ενεργοποιούνται εντός του χοληδόχου πόρου. **134**

Αυτά τα ενεργοποιημένα ένζυμα και η λυσοφασφατιδυλοχολίνη, η οποία παράγεται από τη φωσφολιπάση A2 ενδέχεται να επάγουν την ανάπτυξη νεοπλασμάτων της χοληφόρου οδού. Αυτή είναι μία πιθανή παθοφυσιολογική διαδικασία η οποία έχει προταθεί. **134,135**

Παρά το γεγονός ότι η υδροστατική πίεση εντός του παγκρεατικού πόρου είναι συνήθως υψηλότερη από ό,τι εντός του χοληδόχου πόρου **136**, η χολή μπορεί μερικές φορές σε περιπτώσεις έκτοπης χολοπαγκρεατικής συμβολής να παλινδρομεί εντός του παγκρεατικού πόρου. Τέτοιες περιπτώσεις είναι η στάση της χολής σε συνύπαρξη κύστεως του χοληδόχου πόρου και η χολαγγειίτιδα, όπου εξ ορισμού οι πιέσεις εντός χοληδόχου πόρου είναι αυξημένες.

Η παλινδρομούσα χολή μπορεί να ενεργοποιήσει παγκρεατικά ένζυμα και ειδικά τη φωσφολιπάση A2, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία παγκρεατίτιδα **137**

Η επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας σε άτομα με αυτή την κατάσταση έχει αναφερθεί να βρίσκεται στο 17%-68%.**138-141** Η αντιμετώπιση εκλογής για τη βαριά οξεία

παγκρεατίτιδα που προκαλείται από έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή είναι η συντηρητική αγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όπως και στις σοβαρές παγκρεατίτιδες άλλης αιτιολογίας. Επίσης, η αποσυμφόρηση του χολοπαγκρεατικού συστήματος πόρων με διαδερμική διηπατική παρακέντηση ή η ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή μπορούν να βοηθήσουν στα περιστατικά όπου η παγκρεατίτιδα προκλήθηκε από στάση χολής στο κοινό κανάλι ή παλινδρόσηση χολής εντός του παγκρεατικού πόρου.

Η συσχέτιση της έκτοπης χολοπαγκρεατικής συμβολής με τις κύστεις χοληδόχου πόρου περιγράφηκε πρώτα το 1906. **147** Το 1973 ο Babbitt και συνάδελφοι πρότειναν την έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή σαν την αιτιολογία για το σχηματισμό κύστεων χοληδόχου πόρου. **148** Σε συνέχεια με αυτές τις μελέτες, το χολαγγειοκαρκίνωμα και ο καρκίνος χοληδόχου κύστεως σχετίστηκαν με την έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή. **143,147**

Ο Kimura και συνάδελφοι μελέτησαν 54 ασθενείς με έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή και βρήκαν ότι 49 (75.4%) είχαν μόνο κύστη χοληδόχου πόρου, οι 11(16.9%) είχαν μόνο καρκίνο χοληδόχου κύστεως και σε 5 ασθενείς(7,7%) συνηπήρχαν κύστη χοληδόχου πόρου και καρκίνος χοληδόχου κύστεως. **142**

Κατέληξαν στο ότι η επίπτωση του καρκίνου χοληδόχου κύστεως σε αυτές τις 65 περιπτώσεις με έκτοπη χολοπαγκρεατική ήταν 25,4%, συγκρινόμενο με το 1,9% επίπτωσης καρκίνου χοληδόχου κύστεως σε 635 ασθενείς με φυσιολογική χολοπαγκρεατική συμβολή.

Αφού χώρισαν την ανατομία της έκτοπης χολοπαγκρεατικής συμβολής σε δύο ομάδες (τύπος 1, ο παγκρεατικός πόρος εκβάλλει στον κοινό χοληδόχο πόρο, τύπος 2, ο χοληδόχος πόρος εκβάλλει στον παγκρεατικό) ,κατέληξαν ότι οι ασθενείς που είχαν τον τύπο 1 συμβολής, ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου χοληδόχου κύστεως.

Ο Misra και συνάδελφοι ανέλυσαν films από ERCP ασθενών με χολοπαγκρεατικές νόσους και βρήκαν ότι η έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή (την οποία όρισαν ως κοινό κανάλι >8 χιλιοστά) βρισκόταν πολύ πιο συχνά (38% έναντι 3%) σε ασθενείς με καρκίνο χοληδόχου κύστεως σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από κακοήθεια της περιοχής. **149**

Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τον Wang και συναδέλφους οι οποίοι ανέδειξαν σε μελέτη τους ότι το 62,5% των ασθενών με καρκίνο χοληδόχου κύστεως και το 33,3% με καρκίνο χοληδόχου πόρου, είχαν ανώμαλη χολοπαγκρεατική συμβολή.

Κάποιες μελέτες έχουν προτείνει ότι υπάρχουν συγκεκριμένες γοιδιακές μεταλλάξεις σε ασθενείς με έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την καρκινική εξαλλαγή. Ο Matsubara και συνάδελφοι **151** βρήκαν αύξηση στις μεταλλάξεις του

γονιδίου p53, απώλεια της ετεροζυγωτίας και υπερέκφραση των πρωτεϊνών του p53 στο επιθήλιο του χοληφόρου δένδρου 27 ασθενών με έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή.

Ο Nakayama και συνάδελφοι βρήκα αποκλίσεις στο γονίδιο p53 και μία υψηλή συχνότητα απώλειας του αλληλόμορφου. **152** Στη μελέτη του Yamato και συναδέλφων **153** ανευρέθη επίμονη και υψηλή παραγωγή πρωτεΐνης βλεννώδους πυρήνα, μέσω της υπερέκφρασης του γονιδίου MUC1 και υψηλή δραστηριότητα μετανάστευσης κυττάρων στο επιθήλιο χοληδόχου κύστεως σε ασθενείς με έκτοπη χολοπαγκρεατική συμβολή.

## Z.4.2. Ansa pancreatica

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες ανατομικές, ακτινολογικές αλλά και κλινικές μελέτες που να μελετούν τη συσχέτιση ανάμεσα στις ανατομικές παραλλαγές των παγκρεατικών πόρων και τις χολοπαγκρεατικές νόσους, αλλά μόνο μία **154** επικεντρώνεται στην ansa pancreatica, με βάση τη γνώση των συγγραφέων μιας ανασκόπησης της βιβλιογραφίας αναφορικά με το θέμα. **155** Οι κλινικές μελέτες βασίζονται σε εικόνες από ERCP και MRCP ασθενών με χολοπαγκρεατικές νόσους.

Σε μία αναδρομική μελέτη βασισμένη σε τουρκικό πληθυσμό, έγινε η προσπάθεια συσχέτισης παραλλαγών στην ανατομία των παγκρεατικών πόρων ασθενών με χολοπαγκρεατικές νόσους ή υποψία αυτών, με την τροποποιημένη για MRCP κατάταξη της χρόνιας παγκρεατίτιδας από το Cambridge. **156** Στα αποτελέσματα, η ansa pancreatica φάνηκε να συνδέεται και ίσως να μπορεί να θεωρηθεί ως σχετικός παράγων για την έναρξη της οξείας παγκρεατίτιδας. **157**

Η ansa pancreatica έχει επίσης συνδεθεί μέσω δημοσίευσης περιστατικών με ιδιοπαθή οξεία παγκρεατίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα και παγκρεατική νέκρωση με σαφώς αφορισόμενο τοίχωμα. **155** Έχει επίσης προταθεί από μελέτη ότι περίπου το 7% των ασθενών με ansa pancreatica θα παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας στη ζωή τους.

Το 2016 έγινε η πρώτη προσπάθεια να εκτιμηθεί με ακρίβεια η επίπτωση της ansa pancreatica στο γενικό πληθυσμό αλλά και να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτισή της με την παγκρεατίτιδα, με μία αναδρομική μελέτη βασισμένη σε έναν ιαπωνικό πληθυσμό 663 ατόμων. Η μελέτη αυτή ήταν βασισμένη σε εικόνες MRCP και κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα για τους ασθενείς. Η επίπτωση της ansa pancreatica βρέθηκε να είναι 0.85% στην ομάδα των υγιών ατόμων, 1,81% σε ασθενείς με ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας και 11,1% σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα οξεία παγκρεατίτιδα.

Σε αυτή τη μελέτη επιβεβαιώθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ansa pancreatica και της υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας.

Επίσης βρέθηκε ότι η ansa pancreatica είναι πιο συχνή σε ασθενείς με αλκοολικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα, χωρίς να μπορεί να στοιχειοθετηθεί απόλυτη συσχέτιση.

## **Z.5. Παγκρεατική αγενεσία – υποπλασία**

Η πλήρης αγενεσία του παγκρέατος είναι μία πάρα πολύ σπάνια συγγενής διαταραχή, η οποία συνδέεται με μόνιμο σακχαρώδη διαβήτη και σοβαρό σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Αυτή η κατάσταση καθυστερεί πάρα πολύ την ενδομήτρια ανάπτυξη και είναι τις περισσότερες φορές μοιραία για το έμβρυο. **157-158**

Στους ανθρώπους, η μερική αγενεσία του κοιλιακού παγκρέατος είναι πάρα πολύ σπάνια και οι αναφορές σε αυτήν στη βιβλιογραφία είναι πραγματικά ελάχιστες. **159**

Η πιθανή σύνδεση της αγενεσίας του κοιλιακού παγκρέατος με το σακχαρώδη διαβήτη, ούτε είναι γνωστή ούτε έχει δημοσιευθεί κάπου. **160**

Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δημοσιεύτηκε το 2009, από ένα σύνολο 53 ατόμων με περιγεγραμμένη αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος, οι 28 (53%) είχαν υπεργλυκαιμία, οι 16 δεν είχαν υψηλό σάκχαρο, ενώ για τους υπόλοιπους 9 τα επίπεδα γλυκόζης δεν ήταν γνωστά.

Ο σακχαρώδης διαβήτης περιέχει μία ομάδα μεταβολικών νοσημάτων τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας έκκρισης ινσουλίνης ή στην ανάπτυξη αντίστασης από τον οργανισμό στη δράση της. Η

παθοφυσιολογική οδός για την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 είναι η μείωση στη μάζα των β κυττάρων.

Το 1911 έγινε η πρώτη περιγραφή και δημοσίευση της αγενεσίας του ραχιαίου παγκρέατος σαν εύρημα από νεκροτομή. Από ό,τι φαίνεται κανείς δεν ανέφερε ή συνέδεσε το σακχαρώδη διαβήτη τότε με αυτήν την παγκρεατική διαμαρτία. **161**

Αυτό ήταν περίπου δέκα χρόνια πριν ο Banting και ο Best να ανακαλύψουν την ινσουλίνη το 1921.

Σήμερα είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των νησιδίων του Langerhans βρίσκεται στην ουρά του παγκρέατος και ότι τα β κύτταρα του ραχιαίου παγκρέατος απαντούν καλύτερα στα ερεθίσματα από τη γλυκόζη **162,163**

Ως εκ τούτου, η αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος μπορεί να προκαλέσει σακχαρώδη διαβήτη. Σε μία οικογένεια με αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος παρατηρούνται εκσεσημασμένα ελλείμματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης από το ήπαρ, ακόμα και σε τέκνα που δεν πάσχουν από διαβήτη.

Παρατηρείται σε τέτοιες περιπτώσεις ένας ελαττωμένος δείκτης παραγωγής ινσουλίνης τόσο στα διαβητικά, όσο και στα υγιή μέλη της οικογένειας. Αυτό το γεγονός μπορεί να συνδεθεί με τη μειωμένη μάζα των β κυττάρων και μπορεί να οδηγεί στη δυσανεξία στη γλυκόζη και τελικά να προκαλέσει διαβήτη **164**

Η ανάπτυξη διαβήτη μετά από μία χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του παγκρέατος είναι ευθέως ανάλογη με τη μάζα οργάνου που αφαιρείται και εξαρτάται από το τμήμα του παγκρέατος που αφαιρείται.

Από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική ή υφολική παγκρεατεκτομή, όλοι θα αναπτύξουν διαβήτη και σχεδόν το 75% θα χρειστούν θεραπεία με ινσουλίνη. Η άπω παγκρεατεκτομή με αφαίρεση του σώματος και της ουράς του παγκρέατος επιφέρει διαβήτη σε ποσοστό >80% των ασθενών. **165**

Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι η ελαττωμένη μάζα των β κυττάρων μετά από παγκρεατεκτομή, όπως συμβαίνει και στην αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος, προδιαθέτει στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Παρά το γεγονός ότι έχουν δημοσιευθεί κάποιες πολλά υποσχόμενες νέες προσεγγίσεις στη θεραπευτική αυτών των ασθενών, οι προσπάθειες για να δημιουργηθούν σειρές από ανθρώπινα β κύτταρα στέφθηκαν από περιορισμένη επιτυχία.

Η δυνατότητα αντιγραφής των ανθρώπινων β κυττάρων είναι πολύ μικρότερη από αυτή που αφορά τα β κύτταρα τρωκτικών,**166** όπως έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα in vivo και ex vivo. Λίγα στοιχεία είναι γνωστά για τη δυνατότητα των ανθρώπινων β κυττάρων να αναγεννηθούν ή να δημιουργηθούν εκ νέου, όπως συμβαίνει πχ με το ήπαρ. **167** Παρόλα αυτά, είναι γνωστό ότι στο σακχαρώδη διαβήτη η μάζα των β κυττάρων μειώνεται λόγω απόπτωσης **168** και φαίνεται ότι η ελαττωμένη μάζα β κυττάρων και η αδυναμία τους για πολλαπλασιασμό και αναγέννηση μετά από χειρουργικές επεμβάσεις και σε περιπτώσεις αγενεσίας του ραχιαίου παγκρέατος μπορεί να προκαλέσει διαβήτη στους ανάλογους ασθενείς.

Επιγαστρικό άλγος παρτηρείται σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών με αγενεσία ραχιαίου παγκρέατος. Παρά το γεγονός ότι ο πόνος σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συνδέεται με άλλες νοσηρές καταστάσεις όπως, παγκρεατίτιδα, μάζα παγκρέατος, διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια, απόφραξη δωδεκαδακτύλου και δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτία του άλγους παραμένει άγνωστη.

Η παγκρεατίτιδα συχνά συνδέεται με την αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος και περιγράφεται περίπου στο 30% των ασθενών. Είναι ακόμη ασαφές αν πραγματικά υπάρχει ουσιαστική συσχέτιση της ραχιαίας αγενεσίας του παγκρέατος με την παγκρεατίτιδα ή αν ανευρίσκεται η αγενεσία ως αποτέλεσμα των πολλών απεικονιστικών εξετάσεων στις οποίες οφείλει να υποβληθεί ένας ασθενής με παγκρεατίτιδα.

Τα συστήματα περιγραφής των παγκρεατικών πόρων τόσο σε νεκροτομικές μελέτες όσο και σε απεικονιστικές μεθόδους διαφέρουν πάρα πολύ μεταξύ τους και συνήθως βγαίνει διάγνωση χωρίς να ταυτοποιηθεί το σύστημα των πόρων του παγκρέατος. Περίπου στο 25% των περιπτώσεων περιγράφεται μεγεθυμένη η κεφαλή του παγκρέατος, πιθανόν λόγω αντισταθμιστικής υπερτροφίας, ενώ σε άλλους ασθενείς περιγράφεται η κεφαλή του παγκρέατος ως φυσιολογικού μεγέθους ή ακόμα και ατροφική.

Η πολυσπληγία που κάποιες φορές συνοδεύει την αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος, συχνά συνδέεται με διαμαρτίες της καρδιάς, των πνευμόνων, του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η πολυσπληγία συνυπάρχει με διάφορες διαμαρτίες των ενδοκοιλιακών οργάνων και είναι πιθανό ο σπλήνας να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στη φυσιολογική εμβρυολογική ανάπτυξη των οργάνων του ραχιαίου μεσογαστρίου.



Διαμαρτίες της κάτω κοίλης φλέβας , εμπροσθοδωδεκαδακτυλική πυλαία φλέβα, ατελής στροφή του εντέρου, αναστροφή οργάνων, δωδεκαδακτυλική ατρησία, ατρησία χοληφόρων και άλλες δυσμορφίες έχουν περιγραφεί ως συνυπάρχουσες καταστάσεις. **169,170**

Σε μία αναδρομική μελέτη ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση παγκρέατος σε ένα εξειδικευμένο κέντρο, σε βάθος πενταετίας, προτείνεται μία συσχέτιση μεταξύ της τριάδας ραχιαία αγενεσία παγκρέατος, παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος και μη αλκοολικής χρόνιας λιθιασικής παγκρεατίτιδας. **171**

Από ότι φαίνεται, διαταραχές στα μονοπάτια σηματοδότησης του ρετινοϊκού οξέος (Raldh) και του hedgehog (Hh), τα οποία παίζουν κύριο ρόλο στην ανάπτυξη της ραχιαίας αγενεσίας του παγκρέατος, εμπλέκονται τόσο στην ανάπτυξη του πορογενούς αδενοκαρκινώματος, όσο και στην παθοφυσιολογία της μη αλκοολικής παγκρεατίτιδας.

## **Z.6. Επικουρικός παγκρεατικός λοβός**

Η παρουσία επικουρικού παγκρεατικού λοβού αφ'εαυτώ δε φαίνεται να προκαλεί κάποια συμπτώματα και η διάγνωση του συμβαίνει τυχαία κατά τη διερεύνηση κοιλιακού άλγους άλλης αιτιολογίας. Παρ'όλα αυτά, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές περιστατικών όπου ο επικουρικός παγκρεατικός λοβός συνοδεύεται από γαστρικές κύστεις διπλασιασμού.

Σε ανάλυση των περίπου 25 περιστατικών της βιβλιογραφίας, όπου συνυπήρχαν γαστρικός και παγκρεατικός διπλασιασμός φάνηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών ανήκει στο γυναικείο φύλο (>65%). Επιπλέον η συγγενής διαμαρτία διαγνώστηκε σε ηλικία μικρότερη των δώδεκα ετών σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Το κοινό χαρακτηριστικό σε όλους τους ασθενείς ήταν η παρουσία υποτροπιάζοντος κοιλιακού άλγους.

Μετά από ανατομική μελέτη των περιστατικών προέκυψε ότι ο γαστρικός διπλασιασμός συνδεόταν με τον κύριο παγκρεατικό πόρο στο 78% των ασθενών , ενώ δέκα ασθενείς υπεβλήθησαν σε πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις μέχρι την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων **172**

Αν και είναι πολύ σπάνια αυτά τα περιστατικά, η θεραπεία μπορεί να είναι οριστική, μέσω χειρουργείου, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η βέλτιστη χειρουργική θεραπεία

είναι η αφαίρεση της κύστης διπλασιασμού με συρραφή του ελλείμματος στον παγκρεατικό πόρο. 172

## **Z.7. Πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος (pancreas bifidum)**

Το λεγόμενο πάγκρεας δίκην ουράς ιχθύος είναι εξαιρετικά σπάνιο και οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι ελάχιστες. Απεικονίζεται κατά τη διάρκεια της ERCP ή σε films μαγνητικής τομογραφίας με παγκρεατογραφία ως μία έκτοπη και καλοήθης διακλάδιση του κύριου παγκρεατικού πόρου. Σε αντίθεση με το πολύ πιο συχνό pancreas divisum, το οποίο πιστεύεται ότι προκαλεί ή βρίσκεται πίσω από την παθοφυσιολογία του κοιλιακού άλγους, το fishtail pancreas δε φαίνεται να προκαλεί αντίστοιχα συμπτώματα.

Σε μία μελέτη με 650 ασθενείς 173 με ανατομικές παραλλαγές διπλασιασμού των παγκρεατικών πόρων, όπως αυτές διεγνώσθησαν κατά την ERCP, μόνο 6 ασθενείς είχαν pancreas bifidum. Σε κάποιες αναφορές περιστατικών έχει περιγραφεί διπλή παγκρεατονηστιδική αναστόμωση κατά τη διάρκεια επέμβασης κατά Traverso-Longmire για κακοήθεια της κεφαλής του παγκρέατος. Όπως και να έχει, δεν μπορεί να στοιχειοθετηθεί σύνδεση αυτής της ανατομικής παραλλαγής με άλλες νοσηρές καταστάσεις.

# Η. Συζήτηση

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η παρουσία δισχιδούς παγκρέατος εξαρτάται ή βασίζεται σε υποκείμενες γενετικές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς. Για να διαχωριστεί ή να συζευχθεί η παρουσία του δισχιδούς παγκρέατος από τις μεταλλάξεις του CFTR θα πρέπει να εξεταστούν ασυμπτωματικοί ασθενείς που φέρουν τις μεταλλάξεις με MRCP, διαδικασία που είναι πραγματικά πολύ δύσκολη. Ο Choudari και συνάδελφοι βρήκαν ένα ποσοστό μεταλλάξεων στο CFTR 22%, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με pancreas divisum. **174**

Σε άλλη μελέτη **175** η παρουσία του δισχιδούς παγκρέατος ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια SPINK1 και PRSS1, σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Δεν υπάρχει κάποια επιβεβαιωμένη υπόθεση που να αποδεικνύει ότι τέτοιες μεταλλάξεις που έχουν επίδραση στην παγκρεατική φυσιολογία, μπορούν να αυξάνουν τη συχνότητα του δισχιδούς παγκρέατος. Η αυξημένη συχνότητα του δισχιδούς σε αυτές της ομάδες ήταν μη αναμενόμενη.

Οι κλινικές συνέπειες του δισχιδούς παγκρέατος παραμένουν ιδιαίτερας αμφισβητήσιμες. Κάποιοι συγγραφείς θεωρούν το δισχιδές πάγκρεας μία μη παθολογική ανατομική παραλλαγή των παγκρεατικών πόρων, χωρίς αιτιολογική σύνδεση με χολοπαγκρεατικές νόσους και ειδικά την παγκρεατίτιδα. Άλλοι συγγραφείς έχουν ακριβώς την αντίθετη άποψη. Στην πρόσφατη μελέτη NASP2, το δισχιδές πάγκρεας εισήχθη στη λίστα με τις πιθανές αιτίες της οξείας υποτροπιάζουσας και της χρόνιας παγκρεατίτιδας. **176**

Ο κύριος λόγος για τον οποίο το δισχιδές πάγκρεας μπορεί να προδιαθέτει σε παγκρεατίτιδα είναι το ότι το ραχιαίο πάγκρεας παροχετεύει μέσω της ελάσσονος δωδεκαδακτυλικής θηλής, της οποίας η διάμετρος μπορεί να είναι πολύ μικρή για να επιτρέψει επαρκή ποσότητα παγκρεατικών εκκρίσεων να φτάσει στο δωδεκαδάκτυλο.

Ως αποτέλεσμα, επάγεται η ενδοπαγκρεατική ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων **177**

Τα επιχειρήματα των υπέρμαχων μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ δισχιδούς παγκρέατος και παγκρεατίτιδας βασίζονται σε επιδημιολογικά, μορφολογικά, μανομετρικά και θεραπευτικά δεδομένα. Η συχνότητα του του δισχιδούς παγκρέατος ποικίλλει από 5-10% σε νεκροτομικό υλικό. **178,179**

Σε μελέτες βασισμένες στην ERCP ασθενών με παγκρεατίτιδα, η συχνότητα βρίσκεται μεταξύ 2,7 και 50%. **180-182** Σε κάποιες μελέτες η συχνότητα φάνηκε να είναι ιδιαιτέρως αυξημένη σε ασθενείς με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα και χρόνια παγκρεατίτιδα **180,183,184** σε σύγκριση με πληθυσμούς ελέγχου. Στην αντίθετη πλευρά, αρκετές σειρές δεν έχουν δείξει διαφορά στην επίπτωση δισχιδούς παγκρέατος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. **185,186**

Σε αυτές τις παλαιότερες μελέτες, η διαγνωστική διαδικασία για την αιτία της παγκρεατίτιδας συχνά ήταν ατελής. Πολλές αιτίες παγκρεατίτιδας βρέθηκαν και περιγράφησαν σχετικά πρόσφατα. Πολλές περιπτώσεις ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδας αποδόθηκαν κατά λάθος στο δισχιδές πάγκρεας, αφού η πραγματική αιτία είτε δεν ψάχτηκε επαρκώς ή δεν ήταν τότε γνωστή.

Σε μία χειρουργική μελέτη που αφορούσε σφικτηροπλαστική ή σφικτηροτομή της ελάσσονος θηλής, χωρίς πληθυσμό ελέγχου, ανεδείχθη ένα ποσοστό περίπου 50% μείωσης των επεισοδίων παγκρεατίτιδας, σε ένα follow up για τουλάχιστον δύο χρόνια. **187** Τα αποτελέσματα μελετών βασισμένα σε ενδοσκοπήσεις δεν είναι πια πειστικά, αφού επίσης δε βασίζονται σε πληθυσμούς ελέγχου ή βασίζονται σε στοιχεία βάσεως δεδομένων. Οι συγγραφείς αυτών των μελετών συνιστούν την ενδοσκοπική θεραπεία ως αποδοτική σε ασθενείς χωρίς αλλοιώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας στον πόρο του ραχιαίου παγκρέατος και σε αυτούς με οξεία υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. **188,189** Η απουσία δεδομένων ελέγχου καθιστά αυτές τις συστάσεις αμφιλεγόμενες.

Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ δισχιδούς παγκρέατος και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Σε προαναφερθείσα μελέτη **175**, η συχνότητα του δισχιδούς παγκρέατος δεν ήταν διαφορετική σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με άτομα χωρίς χολοπαγκρεατική νόσο (5 έναντι 7%), δεδομένα που αποδεικνύουν ότι το δισχιδές πάγκρεας δεν αποτελεί αφ'εαυτού αιτία παγκρεατίτιδας. Η συχνότητα δεν ήταν διαφορετική και σε ασθενείς με αλκοολική παγκρεατίτιδα, υποδεικνύοντας ότι δε χρειάζεται κάποιου είδους ανατομική παραλλαγή για την πυροδότηση παγκρεατίτιδας σε αλκοολικούς ασθενείς.

Οι μεταλλάξεις στο CFTR θεωρούνται η αιτία ή έστω ένας προδιαθεσικός παράγοντας για υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας ή χρόνια παγκρεατίτιδα. **190** Ο μηχανισμός που

ενοχοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η αύξηση του ιξώδους των παγκρεατικών εκκρίσεων σε συνδυασμό με μία υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού, γεγονός που οδηγεί σε απόφραξη των πόρων.**191** Χρειάζεται η ανάδειξη συμπαράγοντων για να εξηγηθεί το γεγονός ότι μόνο κάποια άτομα με μεταλλάξεις νοσούν τελικά από παγκρεατίτιδα. Ένας τέτοιος βασικός συμπαράγοντας φαίνεται να είναι το δισχιδές πάγκρεας, το οποίο σε συνδυασμό με την αύξηση του ιξώδους του παγκρεατικού χυμού οδηγεί στην κλινική εκδήλωση.

Σε μία αναδρομική μελέτη βασισμένη σε ERCP ασθενών με ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα, το δισχιδές πάγκρεας βρέθηκε στο 30% των ασθενών με μεταλλάξεις CFTR και στο 20% ασθενών χωρίς μεταλλάξεις. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο κίνδυνος ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδας ήταν δώδεκα φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με δισχιδές πάγκρεας και μεταλλάξεις CFTR από ό,τι σε ασθενείς με δισχιδές πάγκρεας χωρίς μεταλλάξεις στο CFTR. Παρ'όλα αυτά, η συχνότητα των μεταλλάξεων ήταν ίδια στο γκρουπ με την ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα και στο γκρουπ με το δισχιδές πάγκρεας. **174**

Σε μια άλλη πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα, έγιναν απ'ευθείας μετρήσεις της δραστηριότητας του CFTR στο ρινικό βλεννογόνο 19 ασθενών με υποτροπιάζουσα/χρόνια παγκρεατίτιδα και pancreas divisum, 69 υγιών ατόμων και 95 ασθενών με κυστική ίνωση. Οι τιμές δραστηριότητας της CFTR στο γκρουπ με χρόνια/υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα και pancreas divisum βρέθηκαν να είναι περίπου στο μέσο των μετρήσεων των 2 άλλων γκρουπ. Οι ασθενείς της ομάδας με παγκρεατίτιδα δε μελετήθηκαν γονιδιακά, αλλά είναι ενδιαφέρον ότι 2 από τους 19 ασθενείς είχαν συγγενή απουσία του σπερματικού πόρου αμφοτερόπλευρα, μία κατάσταση που συχνά συνδέεται με μεταλλάξεις στο CFTR. **193**

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια PRSS1 και SPINK1, αλλά είναι λιγότερο εντυπωσιακά. Σε μία μελέτη από τον Garg και συναδέλφους **194**, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα/χρόνια παγκρεατίτιδα και δισχιδές πάγκρεας είχαν μεταλλάξεις στο SPINK1 σε ποσοστό περίπου 40%, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό όπου το ποσοστό ήταν περίπου 2%

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα αυτά τα αποτελέσματα, το δισχιδές πάγκρεας φαίνεται να είναι ένας συμπαράγοντας που προδιαθέτε σε οξεία υποτροπιάζουσα/χρόνια παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις. Για να ενισχυθεί αυτή η πρόταση, θα πρέπει να ελέγχονται γονιδιακά ασυμπτωματικοί ασθενείς, κάτι που είναι από πολύ δύσκολο έως πρακτικά αδύνατο. Είναι γνωστό ότι γίνεται τέτοιος έλεγχος στο πλαίσιο προγεννητικού

ελέγχου σε γονείς με παράγοντες κινδύνου, αλλά δεν είναι δυνατό όλοι αυτοί να υποβάλλονται και σε MRCP.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν το όφελος ενδοσκοπικής ή χειρουργικής θεραπείας στην περιοχή της ελάσσονος δωδεκαδακτυλικής θηλής σε ασθενείς με δισχιδές πάγκρεας, ανεξαρτήτως του αν είναι φορείς γονιδιακών μεταλλάξεων και επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποσαφηνίζουν το ρόλο αυτών των παρεμβάσεων σε ασθενείς με δισχιδές πάγκρεας και σχετικές γονιδιακές μεταλλάξεις.

Ως επίλογος, το pancreas divisum δεν μπορεί να θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη οξείας υποτροπιάζουσας ή χρόνιας παγκρεατίτιδας. Η διερεύνηση της ταυτόχρονης παρουσίας μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών στο CFTR και δισχιδούς παγκρέατος ίσως εξηγήσει γιατί μόνο ένα κλάσμα των ατόμων αυτών νοσούν τελικά από παγκρεατίτιδα.

Όσον αφορά το δακτυλιοειδές πάγκρεας, παρά τις διαφορετικές θεωρίες που έχουν προταθεί για την ανάπτυξή του, δε φαίνεται να υπάρχει οριστική συμφωνία μεταξύ των ερευνητών για τους ακριβείς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνισή του. Μοριακές μελέτες έχουν αναδείξει υψηλά επίπτωση δακτυλιοειδούς παγκρέατος σε ποντίκια που φέρουν μεταλλάξεις στο μονοπάτι σηματοδότησης του hedgehog.**195,196** Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν υβριδικά ποντίκια για να αποδειχθεί ότι η στεφάνη παγκρεατικού ιστού στο δακτυλιοειδές πάγκρεας προέρχεται αποκλειστικά από το κοιλιακό παγκρεατικό εκβλάστημα. **195**

Εκτός αυτών, ο Jarikji και συνάδελφοι έδειξαν ότι η υπερέκφραση του γονιδίου tm4sf3 (διαμεμβρανική πρωτεΐνη 4 υπερουκογένειας 3) προάγει την εμφάνιση δακτυλιοειδούς παγκρέατος σε γυρίνους του είδους *Xenopus laevis*. **197** Υπάρχουν λίγες αναφορές σε περιστατικά όπου το δακτυλιοειδές πάγκρεας ακολουθεί οικογενειακή κατανομή, γεγονός που υποστηρίζει ότι σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει μια επικρατής (αυτοσωμική ή φυλοσύνδετη) διαδικασία κληρονομησης **198,199**

Γενικά, η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι χειρουργική, αλλά ακόμα παραμένει μία διαδικασία η οποία δεν είναι άμοιρη επιπλοκών. Αρκετοί χειρουργοί τώρα πια προτιμούν επεμβάσεις παρακάμψεων του δωδεκαδακτύλου (πχ γαστρονηστιδοστομία, δωδεκαδακτυλονηστιδοστομία) **200**, λόγω της μεγάλης θνησιμότητας που επιφέρει μία επέμβαση εκτομής του παγκρεατικού ιστού en block με το δωδεκαδάκτυλο. **201**

Σε σχέση με τον επικουρικό παγκρεατικό ιστό, οι συνήθεις απεικονιστικές εξετάσεις δε βοηθούν στην ανίχνευσή του και η διάγνωση του είναι συνήθως τυχαίο γεγονός κατά την ενδοσκόπηση ή το χειρουργείο. Μακροσκοπικά οι αλλοιώσεις αυτές μιμούνται άλλες παθολογίες και είναι πολύ δύσκολη η διάκρισή τους. Είναι αναγκαία η ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών μεθόδων ενδοσκόπησης του λεπτού εντέρου αλλά και η βελτίωση του τρόπου λήψης υλικού για βιοψία μέσω ενδοσκόπησης, αφού πολλά περιστατικά με έκτοπο ιστό στον ειλεό διαφεύγουν της εντεροσκόπησης με κάψουλα και αρκετά υλικά προς βιοψία είναι ακατάλληλα ή ψευδώς αρνητικά.

Όπως και να έχει, σε μια λαπαροτομία, η τυχαία αναγνώριση παγκρεατικού ιστού θα πρέπει να συνοδεύεται από εκτομή αυτής. Μία σχετικά ανεπίπλεκτη επέμβαση μπορεί να γλιτώσει τον ασθενή από ένα επείγον μελλοντικό χειρουργείο με σαφώς μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Οι παραλλαγές στην πορεία - διαμόρφωση των παγκρεατικών πόρων, οι οποίες δεν κατατάσσονται σε παραλλαγές οφειλόμενες στην αποτυχία πλήρους συγχώνευσης των παγκρεατικών εκβλαστημάτων, σε διαταραχές μετανάστευσης παγκρεατικού ιστού ή της στροφής του δωδεκαδακτύλου είναι πάρα πολλές και υποεκτιμημένες, με την έννοια ότι ο υγιής πληθυσμός δεν υποβάλλεται σε δοκιμασίες σκιαγράφησης του συστήματος των παγκρεατικών πόρων.

Είναι πιθανόν η ποικιλία στη διαμόρφωση να είναι ακόμα μεγαλύτερη από την ήδη περιγεγραμμένη, κάτι που δεν μπορεί πρακτικά να αποδειχθεί. Αποτελεί γεγονός ότι δεν υπάρχει ένα ενιαίο και κοινώς αποδεκτό σύστημα καταγραφής και ταξινόμησης των παραλλαγών αυτών, κάτι που θα μπορούσε να θεωρηθεί ανεπίτρεπτο ειδικά στην εποχή όπου απολαμβάνουμε εξετάσεις, επεμβατικές ή μη, πολύ υψηλής ευκρίνειας και διαγνωστικής αξίας.

Καταλαβαίνει κανείς ότι είναι εξαιρετικά κοστοβόρο και πρακτικά αδύνατο να υποβάλλει κανείς υγιή άτομα σε απεικονιστικές μεθόδους σκιαγράφησης των παγκρεατικών πόρων. Παρ' όλα αυτά πρέπει να τονιστεί η ανάγκη σχεδιασμού και εκτέλεσης μεγάλων προοπτικών μελετών οι οποίες σαν στόχο θα έχουν ένα κοινώς αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης των παραλλαγών στην πορεία και διαμόρφωση των παγκρεατικών πόρων αλλά και στον όσο πιο ακριβή καθορισμό της επίπτωσης αυτών στο γενικό πληθυσμό.

Κατά τη διάρκεια των 100 τελευταίων χρόνων υπάρχουν μόνο λίγες κλινικές αναφορές στην ιατρική βιβλιογραφία που να περιγράφουν την αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος. Ως εκ τούτου θα πρέπει να υπάρχει κλινική υποψία σε συνδυασμό με τον κατάλληλο διαγνωστικό αλγόριθμο προκειμένου αυτή να ανιχνευθεί. Σε ασθενείς με πλήρη αγενεσία του ραχιαίου παγκρέατος, το ραχιαίο σύστημα πόρων, το σώμα και η ουρά του παγκρέατος λείπουν. Σε μερική αγενεσία, η ελάσσων δωδεκαδακτυλική θηλή, το τελικό άκρο του επικουρικού πόρου του Santorini ή και το παγκρεατικό σώμα είναι παρόντα. **202** Παρά το γεγονός ότι η μάζα του παγκρεατικού αδένα μπορεί να καθοριστεί με την αξονική τομογραφία **203**, η διάγνωση της ραχιαίας αγενεσίας του παγκρέατος είναι εξαιρετικά δύσκολη και αμφίβολη χωρίς την απόδειξη απουσίας του ραχιαίου παγκρεατικού πόρου, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω ERCP ή MRCP.

Εξ' αιτίας αυτής της δυσκολίας αλλά και της διχογνωμίας κατά την ερμηνεία δυναμικών ή στατικών εικόνων παγκρεατογραφίας, έχουν προταθεί διάφοροι όροι για να περιγράψουν αυτή τη συγγενή διαμαρτία, όπως αγενεσία, υποπλασία και βραχύ πάγκρεας. Περισσότερες μελέτες βασισμένες σε οικογενειακούς πληθυσμούς, με εξελιγμένες τεχνολογικά μεθόδους απεικόνισης, χρειάζονται ούτως ώστε να ερευνηθεί το παγκρεατικό σύστημα πόρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά όταν ακολουθείται ένα οικογενειακό μοτίβο κατανομής.

Σε μία εποχή όπου τα μηχανήματα απεικόνισης είναι εξελιγμένα και ακριβή όσο ποτέ άλλοτε, είναι ανάγκη να εκπαιδευτούν και να εξειδικευτούν ακτινολόγοι στην ερμηνεία παγκρεατογραφιών και στη διάγνωση ανατομικών παραλλαγών και συγγενών διαμαρτιών του παγκρέατος. Συμβαίνει πολλές φορές στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική, ασθενείς να μην υποβάλλονται σε πλήρεις απεικονιστικούς ελέγχους, π.χ. στο πλαίσιο παγκρεατίτιδας, με αποτέλεσμα να μην αναδεικνύεται το πιθανό ανατομικό υπόστρωμα τέτοιων ασθενών.

Ειδικά σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ή κοιλιακού – επιγαστρικού άλγους αγνώστου αιτιολογίας, οι παραλλαγές του παγκρέατος θα πρέπει να βρίσκονται υψηλά στην κλινική υποψία. Είναι επιβεβλημένο για τους κλινικούς ιατρούς να γνωρίζουν τις ανατομικές παραλλαγές του παγκρέατος, αλλά και τη συσχέτισή τους με την παθοφυσιολογία και την εμφάνιση των χολοπαγκρεατικών νόσων. Προφανώς η εξέλιξη αυτή θα πρέπει να προκύψει μέσω αναθεώρησης και τελειοποίησης των κατευθυντήριων οδηγιών για συγκεκριμένες νόσους και συνυπάρχουσες καταστάσεις.



Αυτονόητη είναι και η εκπαίδευση των νέων χειρουργών στις παραλλαγές της ανατομίας, αφού η εκτενής και λεπτομερειακή γνώση της ανατομίας είναι το πιο πολύτιμο όπλο στη φαρέτρα του χειρουργού ώστε να αναγνωρίσει και να επέμβει στην υποκείμενη κατάσταση που προκαλεί συμπτώματα, παράσχοντας την ενδεδειγμένη και όσο γίνεται άμοιρη επιπλοκών αποκατάσταση.

Δεν είναι λίγα τα παραδείγματα νόσων των οποίων το μοριακό υπόβαθρο είναι λεπτομερώς ερευνημένο, αλλά την ίδια στιγμή, η ανατομική βάση συγκεκριμένων νόσων είναι στην καλύτερη περίπτωση υποτιμημένη ή μη προβλεβλημένη έως και ανεξερεύνητη. Οι γονιδιακοί μηχανισμοί των ασθενειών είναι αντικείμενο εκτενών και πολυδάπανων μελετών, την ίδια στιγμή που η ανατομία θεωρείται από κάποιους μια κορεσμένη επιστήμη. Η εξέλιξη της επιστήμης της ανατομίας σε συνδυασμό με την ακτινο-ανατομία, έχουν να μας προσφέρουν πολλά δεδομένα ακόμα. Διότι παρά το γεγονός ότι ανήκουμε στο ίδιο είδος, κανείς δεν είναι ακριβές αντίγραφο του άλλου, με τις αποδείξεις στο πεδίο της ιατρικής να είναι άπειρες.

# Θ. Βιβλιογραφία

1. Vesalius A: De Humani Corporis Fabrica Libri Septum. Basileae, 1542
2. Wirsung G: Figura ductus cujusdam cum multiplicibus suis ramulus noviter in Pancreatae Inventis in Diversis Corporibus Humanis. Padua, 1642
3. Bidloo G: Anatomia Humani Corporis. Amstelodami, 1685
4. Santorini JD: Anatomici summi, septemdecim tabulae quas nunc primum edit atque explicat. Parmae ex Regia Typographia, 1775
5. Langerhans P: Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse. Berlin, G Lange, 1869
6. de Meyer J: Action de la secretion interne du pancreas sur differents organes et en particulier sur la secretion renals. Arch di Fisiol:96, 1909
7. Banting FG, Best CH: The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 7:251, 1922
8. Lee John Skandalakis MD, FACS Joseph S. Rowe Jr MD Stephen W. Gray PhD John E. Skandalakis MD, PhD, FACS Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas Surgical Clinics of North America Volume 73, Issue 4, August 1993, Pages 661-697
9. Gittes GK. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. Dev Biol. 2009;326:4–35.
10. Gray S. Russo K Gray's anatomy, Ill. Woodstock: Dramatic Publishing; 2008.
11. Kim A, Miller K, Jo J, et al. Islet architecture: a comparative study. Islets. 2009;1:129–36.

12. Gittes GK, Galante PE, Hanahan D, et al. Lineage-specific morphogenesis in the developing pancreas: role of mesenchymal factors. *Development*. 1996;122:439–447
13. Gittes GK, Rutter WJ. Onset of cell-specific gene expression in the developing mouse pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:1128–32
14. Argent BE, Githens S, Kalser S, et al. The pancreatic duct cell. *Pancreas*. 1992;7:403–19
15. Kolacek S, Puntis JW, Lloyd DR, et al. Ontogeny of pancreatic exocrine function. *Arch Dis Child*. 1990;65:178–81
16. Moore-Scott BA, Opoka R, Lin SC, et al. Identification of molecular markers that are expressed in discrete anterior-posterior domains of the endoderm from the gastrula stage to mid-gestation. *Dev Dyn*. 2007;236:1997–2003.
17. Pictet RL, Clark WR, Williams RH, et al. An ultrastructural analysis of the developing embryonic pancreas. *Dev Biol*. 1972;29:436–67.
18. Sadler TW, Langman J. *Langman's medical embryology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
19. Hebrok M, Kim SK, Melton DA. Notochord repression of endodermal Sonic hedgehog permits pancreas development. *Genes Dev*. 1998;12:1705–13
20. Kim SK, Hebrok M, Melton DA. Notochord to endoderm signaling is required for pancreas development. *Development*. 1997;124:4243–52 (Cambridge, England)
21. Deutsch G, Jung J, Zheng M, et al. A bipotential precursor population for pancreas and liver within the embryonic endoderm. *Development* 2001;128:871–81 (Cambridge, England)
22. Li H, Arber S, Jessell TM, et al. Selective agenesis of the dorsal pancreas in mice lacking homeobox gene *Hlxb9*. *Nat Genet*. 1999;23:67–70
23. Thomas PQ, Brown A, Beddington RS. Hex: a homeobox gene revealing peri-implantation asymmetry in the mouse embryo and an early transient marker of endothelial cell precursors. *Development* 1998;125:85–94 (Cambridge, England).
24. Bort R, Martinez-Barbera JP, Beddington RS, et al. Hex homeobox gene-dependent tissue positioning is required for organogenesis of the ventral pancreas. *Development* 2004;131:797–806 (Cambridge, England).

25. Itoh S, Ikeda M, Ota T, Satake H, Takai K, Ishigaki T. Assessment of the pancreatic and intrapancreatic bile ducts using 0.5-mm collimation and multiplanar reformatted images in multislice CT. *Eur Radiol.* 2003;13:277–285
26. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics.* 2006;26:715–731
27. An anatomical-radiological study on the pancreatic duct pattern in man.  
Dawson W, Langman J. *Anat Rec* 1961; 139:59-68
28. Cha SW, Park MS, Kim KW, Byun JH, Yu JS, Kim MJ, et al. Choledochal cyst and anomalous pancreaticobiliary ductal union in adults: radiological spectrum and complications. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:17–22
29. Smanio T. Proposed nomenclature and classification of the human pancreatic ducts and duodenal papillae. Study based on 200 post mortems. *Int Surg* 1969; 52:125.
30. Stimec B, Bulajić M, Korneti V, et al. Ductal morphometry of ventral pancreas in pancreas divisum. Comparison between clinical and anatomical results. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28:76.
31. Bülow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *Eur Radiol* 2014; 24:3142.
32. Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990; 5:248.
33. Kozu T, Suda K, Toki F. Pancreatic development and anatomical variation. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5:1.
34. Benage D, McHenry R, Hawes RH, et al. Minor papilla cannulation and dorsal ductography in pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:553.
35. Moreira VF, Meroño E, Ledo L, et al. Incomplete pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:104.
36. Ng JW, Wong MK, Huang J, Chan YT. Incomplete pancreas divisum associated with abnormal junction of pancreaticobiliary duct system. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:105.
37. Ravitch MM. The pancreas in infants and children. *Surg Clin North Am* 1975; 55:377.
38. Theodorides T. [annular pancreas]. *J Chir (Paris)* 1964; 87:445.

39. Ravitch MM, Woods AC Jr. Annular pancreas. *Ann Surg* 1950; 132:1116.
40. Laughlin EH, Keown ME, Jackson JE. Heterotopic pancreas obstructing the ampulla of Vater. *Arch Surg* 1983; 118:979.
41. Baldwin W. A specimen of annular pancreas. *Anat Rec* 1910; 4:299.
42. Hill ID, Lebenthal E. Congenital abnormalities of the exocrine pancreas. In: *Pancreas: Pathology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed, Go VL, Dimagno EP, Gardner JD, et al (Eds), Raven Press, New York 1993. p.1029.
43. Lin SZ. Annular pancreas. Etiology, classification and diagnostic imaging. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102:368.
44. Cunha JE, de Lima MS, Jukemura J, et al. Unusual clinical presentation of annular pancreas in the adult. *Pancreatology* 2005; 5:81.
45. Gilinsky NH, Lewis JW, Flueck JA, Fried AM. Annular pancreas associated with diffuse chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:681.
46. Baggott BB, Long WB. Annular pancreas as a cause of extrahepatic biliary obstruction. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:224.
47. Green JD, Fieber SS, Buniak B. Annular pancreas with dilated biliary and pancreatic ducts. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:467.
48. Shan YS, Sy ED, Lin PW. Annular pancreas with obstructive jaundice: beware of underlying neoplasm. *Pancreas* 2002; 25:314.
49. Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL, et al. Annular pancreas in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:455.
50. Yogi Y, Shibue T, Hashimoto S. Annular pancreas detected in adults, diagnosed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography: report of four cases. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22:92.
51. Atif Zaheer, Elliot K. Fishman, Meredith E. Pittman, Ralph H. Hruban. *Pancreatic Imaging*. (2017)

52. Uomo G, Manes G, D'Anna L, Laccetti M, Di Gaeta S, Rabitti PG. Fusion and duplication variants of pancreatic duct system. Clinical and pancreatographic evaluation. (1995) *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 17 (1): 23-8.
53. Odgers PN. Some Observations on the Development of the Ventral Pancreas in Man. (1930) *Journal of anatomy*. 65 (Pt 1): 1-7.
54. Kim J Y, Lee J M, Kim K W. et al. Ectopic pancreas: CT findings with emphasis on differentiation from small gastrointestinal stromal tumor and leiomyoma. *Radiology*. 2009;252(1):92–100.
55. Cullen J J, Weydert C, Hinkhouse M M. et al. The role of manganese superoxide dismutase in the growth of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(6):1297–1303.
56. Ozcan C, Celik A, Güçlü C, Balik E. A rare cause of gastric outlet obstruction in the newborn: pyloric ectopic pancreas. *J Pediatr Surg*. 2002;37(1):119–120.
57. Hsu S D, Chan D C, Hsieh H F, Chen T W, Yu J C, Chou S J. Ectopic pancreas presenting as ampulla of Vater tumor. *Am J Surg*. 2008;195(4):498–500.
58. Laurent T, Fournier D, Doenz F, Karaaslan T, Wassmer F A. Complex lesion of the gastric wall: an unusual presentation of ectopic pancreas. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(7):438–441
59. Ura H, Denno R, Hirata K, Saeki A, Hirata K, Natori H. Carcinoma arising from ectopic pancreas in the stomach: endosonographic detection of malignant change. *J Clin Ultrasound*. 1998;26(5):265–268.
60. Mulholland K C, Wallace W D, Epanomeritakis E, Hall S R. Pseudocyst formation in gastric ectopic pancreas. *JOP*. 2004;5(6):498–501
61. Chandan V S, Wang W. Pancreatic heterotopia in the gastric antrum. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(1):111–112.
62. Owen D A. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. The stomach. In: *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed; pp. 1436–1437.
63. Gaspar Fuentes A, Campos Tarrech J M, Fernández Burgui J L. et al. [Pancreatic ectopias] *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1973;39(3):255–268.

64. Burtin P, Person B, Charneau J, Boyer J. Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? *Endoscopy* 1991; 23:55.
65. Carr-Locke DL. Pancreas divisum: the controversy goes on? *Endoscopy* 1991; 23:88.
66. Cotton PB. Pancreas divisum--curiosity or culprit? *Gastroenterology* 1985; 89:1431.
67. Delhaye M, Cremer M. Clinical significance of pancreas divisum. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55:306.
68. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* 1985; 89:951.
69. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, et al. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas* 2007; 34:21.
70. Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990; 5:248.
71. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5:145.
72. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21:105.
73. Gregg JA. Pancreas divisum: its association with pancreatitis. *Am J Surg* 1977; 134:539.
74. Krueger KJ, Wootton FT 3rd, Cunningham JT, Hoffman BJ. Unexpected anomalies of the common bile and pancreatic ducts. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1492.
75. Lowes JR, Rode J, Lees WR, et al. Obstructive pancreatitis: unusual causes of chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75:1129.
76. Madura JA. Pancreas divisum: stenosis of the dorsally dominant pancreatic duct. A surgically correctable lesion. *Am J Surg* 1986; 151:742.
77. Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, Flavin-Warshaw B. Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). *Am J Surg* 1990; 159:59.

78. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1557.
79. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:311.
80. Lehman GA, O'Connor KW. Coexistence of annular pancreas and pancreas divisum--ERCP diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1985; 31:25
81. England RE, Newcomer MK, Leung JW, Cotton PB. Case report: annular pancreas divisum--a report of two cases and review of the literature. *Br J Radiol* 1995; 68:324.
82. Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL, et al. Annular pancreas in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:455.
83. Zyromski NJ, Sandoval JA, Pitt HA, et al. Annular pancreas: dramatic differences between children and adults. *J Am Coll Surg* 2008; 206:1019
84. Fogel EL, Zyromski NJ, McHenry L, et al. Annular pancreas in the adult: experience at a large pancreatobiliary endoscopy center. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:308A.
85. Madura JA. Pancreas divisum: stenosis of the dorsally dominant pancreatic duct. A surgically correctable lesion. *Am J Surg* 1986; 151:742.
86. Madura JA, Fiore AC, O'Connor KW, et al. Pancreas divisum. Detection and management. *Am Surg* 1985; 51:353.
87. Gregg JA. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi. In: *ERCP: Diagnostic and Therapeutic Applications*, Jacobson IM (Ed), Elsevier Science, New York 1989. p.139.
88. Lehman GA, Kopecky KK, Rogge JD. Partial pancreatic agenesis combined with pancreas divisum and duodenum reflexum. *Gastrointest Endosc* 1987; 33:445.
89. Wildling R, Schnedl WJ, Reisinger EC, et al. Agenesis of the dorsal pancreas in a woman with diabetes mellitus and in both of her sons. *Gastroenterology* 1993; 104:1182.
90. Foley TR, McGarrity TJ. Transient changes of dorsal pancreatic duct in acute pancreatitis associated with pancreas divisum. *Dig Dis Sci* 1990; 35:793.
91. Browder W, Gravois E, Vega P, Ertan A. Obstructing pseudocyst of the duct of Santorini in pancreas divisum. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:258.



92. Cobb BW, Meyer KK, Cotton PB. Recurrent pseudocysts and pancreatitis after trauma: a complication of pancreas divisum. *Surgery* 1985; 97:626.
93. Robert JY, Bretagne JF, Raoul JL, et al. Recurrent cholangitis caused by the migration of pancreatic calculi associated with pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:452.
94. Simmons TC, Henderson DR, Gletten F. Pancreatic abscess associated with pancreas divisum. *J Natl Med Assoc* 1988; 80:453.
95. Vázquez-Iglesias JL, Durana JA, Yañez J, et al. Santorinorrhage: hemosuccus pancreaticus in pancreas divisum. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:876.
96. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics*. 2006;26:715–731
97. Cunha JE, de Lima MS, Jukemura J, et al. Unusual clinical presentation of annular pancreas in the adult. *Pancreatology* 2005; 5:81.
98. Kiernan PD, ReMine SG, Kiernan PC, ReMine WH. Annular pancreas: May Clinic experience from 1957 to 1976 with review of the literature. *Arch Surg* 1980; 115:46.
99. Jimenez JC, Emil S, Podnos Y, Nguyen N. Annular pancreas in children: a recent decade's experience. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1654.
100. Urayama S, Kozarek R, Ball T, et al. Presentation and treatment of annular pancreas in an adult population. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:995.
101. Chen YC, Yeh CN, Tseng JH. Symptomatic adult annular pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:446.
102. England RE, Newcomer MK, Leung JW, Cotton PB. Case report: annular pancreas divisum--a report of two cases and review of the literature. *Br J Radiol* 1995; 68:324.
103. Maker V, Gerzenshtein J, Lerner T. Annular pancreas in the adult: two case reports and review of more than a century of literature. *Am Surg* 2003; 69:404.
104. Yigiter, Murat et al. "Annular Pancreas in Children: A Decade of Experience." *The Eurasian Journal of Medicine* 42.3 (2010): 116–119. PMC.Web. 12 June 2018.

105. Cragan JD, Martin ML, Moore CA. Descriptive epidemiology of small intestinal atresia in Atlanta, Georgia. *Teratology*. 1993;48:441
106. Kiernan P.D., ReMine S.G., Kiernan P.C. Annular pancreas. *Arch. Surg.* 1980;115:46–50
107. G. Elfbing, J. Hastbacka Pancreatic heterotopia and its clinical importance *Acta Chir Scand*, 130 (1965), pp. 593-602
108. J.J. Barbosa, M.B. Dockerty, J.M. Waugh Pancreatic heterotopia. Review of the literature and reports of 41 authenticated surgical cases of which 25 were clinically significant *Surg Gynecol Obstet*, 83 (1946), pp. 527-542
109. T. Nakao, K. Yanoh, A. Itoh Aberrant pancreas in Japan Review of the literature and report of 12 surgical cases, *Med J Osaka University* (1980) p. 57–63
110. R. Jaffee The pancreas J.S. Wigglesworth, D.B. Singer (Eds.), *Textbook of fetal and perinatal pathology*, vol. 2, Blackwell Scientific, Boston, Massachusetts (1991), pp. 1021-1055
111. D.M. Hickman, C.F. Frey, J.W. Carson Adenocarcinoma arising in gastric heterotopic pancreas *West J Med*, 135 (1981), pp. 57-62
112. P.R. Perillo, G.R. Zukerman, B.A. Shatz Aberrant pancreas and leiomyoma of the stomach. Indistinguishable radiologic and endoscopic features *Gastrointest Endosc*, 23 (1977), pp. 162-163
113. U. Felici ‘The sign of the duct’ in radiologically diagnosis of aberrant pancreas, *abstracted Radiology*, 81 (1963), p. 539
114. B.M. Chapmann, W.F. Vogel, T.P. Schomaker Massive gastric haemorrhage associated with aberrant pancreas in the stomach *Gastroenterology*, 8 (1947), pp. 367-374
115. E.C. Lai, R.K. Tompkins Heterotopic pancreas: review of a 26 year experience *Am J Surg*, 151 (1986), pp. 697-700
116. J.R. DeBord, J.D. Majarakis, L.M. Nyhus An unusual case of heterotopic pancreas of the stomach *Am J Surg*, 141 (1981), pp. 269-273

117. P.H. Green, P.J. Barratt, J.P. Percy, V.H. Cumberland, W.R. Middleton Acute pancreatitis occurring in gastric aberrant tissue *Dig Dis*, 22 (1977), pp. 734-740
118. H. Erberich, S. Handt, C. Mittermayer, L. Tietze Simultaneous appearance of an adenomyoma and pancreatic heterotopia of the stomach *Virchows Arch*, 436 (2000), pp. 172-174
119. M. Halkie, P. Nordback Soft tissue images. Malignant degeneration of heterotopic pancreas *Can J Surg*, 44 (2001), p. 407
120. P.J. Nisar, A.M. Zuitonu, D.N. Lobo Heterotopic pancreas in the spleen with malignant degeneration to mucinous cystadenocarcinoma *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14 (2002), pp. 793-796
121. H.R. Makhlof, J.L. Almeida, L.H. Sobin Carcinoma in jejunal pancreatic heterotopia *Arch Pathol Lab Med*, 123 (1999), pp. 707-711
122. O. Ishikawa, S. Ishiguro, H. Ohhigashi, Y. Sasaki, T. Yasuda, S. Imaoka, et al. Solid and papillary neoplasm arising from an ectopic pancreas in the mesocolon *Am J Gastroenterol*, 85 (1990), pp. 597-601
123. M. Claudon, A.L. Verain, M.A. Bigard, P. Boissel, P. Poisson, J. Floquet, et al. Cyst formation in gastric heterotopic pancreas: report of 2 cases *Radiology*, 169 (1988), pp. 659-660
124. J. Moen, E. Mack Small bowel obstruction caused by heterotopic pancreas in an adult *Am Surg*, 55 (1989), pp. 503-504
125. J.F. Fléjou, F. Potet, G. Molas, P. Bernades, P. Amouyal, F. Fékété Cystic dystrophy of the gastric and the duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognised entity *Gut*, 34 (1993), pp. 343-347
126. C.F. Eisenberger, A. Gocht, W.T. Knoefel, C.B. Busch, M. Peiper, A. Kutup, et al. Heterotopic pancreas – clinical presentation and pathology with review of the literature *Hepato Gastroenterol*, 51 (2004), pp. 854-858
127. C.P. Armstrong, P.M. King, J.M. Dickson, I.B. Macleod The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract *Br J Surg*, 68 (1981), pp. 364-387

128. C.Y. Hsia, C.W. Wu, W.Y. Lui Heterotopic pancreas: a difficult diagnosis *J Clin Gastroenterol*, 28 (1999), pp. 144-147
129. R.V. Dolan, W.H. ReMine, M.B. Dockerty The fate of heterotopic pancreatic tissue *Arch Surg*, 109 (1974), pp. 762-765
130. K. Tanigawa, S. Yamashita, H. Tezuka, S. Morita, T. Ohtsubo, R. Maeda Diagnostic difficulty in a case of heterotopic pancreatic tissue of the ileum *Am J Gastroenterol*, 88 (1993), pp. 451-453
131. J. Stachura, J.W. Konturek, K. Urbanczyk, J. Bogdal, T. Mach, W. Domschke Endoscopic and histological appearance of pancreatic metaplasia in the human gastric mucosa: a preliminary report on a recently recognised new type of gastric mucosal metaplasia
132. Bang S, Suh JH, Park BK, Park SW, Song SY, Chung JB. The Relationship of Anatomic Variation of Pancreatic Ductal System and Pancreaticobiliary Diseases. *Yonsei Medical Journal*. 2006;47(2):243-248.
133. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Gross anatomy. In: Cubilla AL, Fitzgerald PJ, editors. *Tumors of the exocrine pancreas*. 2nd series, Fascicle 19. Washington, DC: Armed forces institute of pathology; 1984. p.31-52.
134. Shimada K, Yanagisawa J, Nakayama F. Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology* 1991;13:438-44.
135. Hanada K, Masaki I, Fujii K, Tsuchida A, Hirata M, Ishimaru S, et al. Pathology and cellular kinetics of gallbladder with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1007-11.
136. Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, Nakayama F. The presence of a positive pressure gradient from pancreatic duct to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic microtransducer manometry: clue to pancreaticobiliary reflux. *Endoscopy* 1982;14:45-7.
137. Nakamura T, Okada A, Higaki J, Tojo H, Okamoto M. Pancreaticobiliary maljunction-associated pancreatitis: an experimental study on the activation of pancreatic phospholipase A2. *World J Surg* 1996;20:543-50.

138. Okada A, Higaki J, Nakamura T, Fukui Y, Kamata S. Pancreatitis associated with choledochal cyst and other anomalies in childhood. *Br J Surg* 1995;82:829-32
139. Kato O, Hattori K, Suzuki T, Tachino F, Yuasa T. Clinical significance of anomalous pancreaticobiliary union. *Gastrointest Endosc* 1983;29:94-8.
140. Chijiwa K, Tanaka M. Surgical strategy for patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction without choledochal cyst. *Int Surg* 1995;80:215-7.
141. Stain SC, Guthrie CR, Yellin AE, Donovan A. Choledochal cyst in the adult. *Ann Surg* 1995;222:128-33.
142. Kimura K, Ohto M, Saisho H, Unozawa T, Tsuchiya Y, Morita M, Ebara M, Matsutani S, Okuda K. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985;89:1258–1265.
143. Kinoshita H, Nagata E, Hirohashi K, Sakai K, Kobayashi Y. Carcinoma of the gallbladder with an anomalous connection between the choledochus and the pancreatic duct. Report of 10 cases and review of the literature in Japan. *Cancer* 1984;54:762–769
144. Misra SP, Dwivedi M. Pancreaticobiliary ductal union. *Gut* 1990;31:1144- 1149.
145. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG. Surgical anatomy of the pancreaticobiliary ductal system. *Arch Surg* 1962;84:229–246.
146. Kato O, Hattori K, Suzuki T, Tachino F, Yuasa T. Clinical significance of anomalous pancreaticobiliary union. *Gastrointest Endosc* 1983;29:94–98.
147. Mori K, Nagakawa T, Ohta T, Nakano T, Kayahara M, Kanno M, Ueno K, Izumi R, Miyazaki I. Association between gallbladder cancer and anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system. *Hepatogastroenterology* 1993;40:56–60.
148. Babbitt DP, Starshak RJ, Clemett AR. Choledochal cyst: a concept of etiology. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973;119:57–62.
149. Misra SP, Gulati P, Thorat VK, Vij JC, Anand BS. Pancreaticobiliary ductal union in biliary diseases. An endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Gastroenterology* 1989;96:907–912.
150. Wang HP, Wu MS, Lin CC, Chang LY, Kao AW, Wang HH, Lin JT. Pancreaticobiliary diseases associated with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastrointest Endosc* 1998;48:184–189.

151. Matsubara T, Funabiki T, Jinno O, Sakurai Y, Hasegawa S, Imazu H, et al. P53 gene mutations and overexpression of p53 product in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:286-93.
152. Nakayama K, Konno M, Kanzaki A, Morikawa T, Miyashita H, Fujioka T, et al. Allelotype analysis of gallbladder carcinoma associated with anomalous junction of pancreaticobiliary duct. *Cancer Letters* 2001;166:135-41.
153. Yamato T, Kurumaya H, Ohama K, Yamamichi N, Watanabe Y, Harada K, et al. Frequent expression of mucin core protein MUC1 in non-neoplastic gallbladder mucosa from patients with pancreaticobiliary maljunction. *Liver* 1999;19:281-7.
154. Hayashi T.Y., Gonoï W., Yoshikawa T., Hayashi N., Ohtomo K. (2016) Ansa pancreatica as a predisposing factor for recurrent acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 22: 8940-8948.
155. Kypouris S., Filippou D., Skandalakis P. Ansa Pancreatica, a review of the literature (accepted for publication in the *Italian Journal of Anatomy and Embryology* 2018)
156. Choueiri N.E., Balci N.C., Alkaade S., Burton F.R. (2010) Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 12: 114-120.
157. Ashraf A, Abdullatif H, Hardin W, Moates JM (2005) Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis. *Pediatr Diabetes* 6:239–243
158. Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A (2005) Pancreatic agenesis as a cause for neonatal diabetes mellitus. *Klin Padiatr* 217:76–81.
159. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Ishiwata J, Okamoto A (1999) Hypoplasia of ventral pancreas shows a threadlike pancreatic duct. *Pancreas* 18:214–215.
160. Schnedl WJ1, Piswanger-Soelkner C, Wallner SJ, Reittner P, Krause R, Lipp RW, Hohmeier HE. Agenesis of the dorsal pancreas and associated diseases. *Dig Dis Sci.* 2009 Mar;54(3):481-7.
161. Heiberg KA (1911) Ein Fall von fehlender Cauda pancreatis (bei einem Diabetiker). *Centralbl Allg Pathol Patholog Anat* 22:676–677

162. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC (1983) Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 24:366–371.
163. Wittingen J, Frey CF (1974) Islet concentration in the head, body, tail and uncinata process of the pancreas. *Ann Surg* 179:412–414.
164. Stingl H, Schnedl WJ, Krssak M, Bernroider E, Bischof MG, Lahousen T et al (2002) Reduction of hepatic glycogen synthesis and breakdown in patients with agenesis of the dorsal pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4678–4685
165. Slezak LA, Andersen DK (2001) Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg* 25:452–460.
166. Hohmeier HE, Newgard CB (2004) Cell lines derived from pancreatic islets. *Mol Cell Endocrinol* 228:121–128.
167. Bonner-Weir S, Weir GC (2005) New sources of pancreatic b-cells. *Nat Biotechnol* 23:857–861.
168. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S et al (2007) Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 23:234–238.
169. Herman TE, Siegel MJ (1991) Polysplenia syndrome with congenital short pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 156:799–800
170. Soler R, Rodriguez E, Comesana ML, Pombo F, Marini M (1992) Agenesis of the dorsal pancreas with polysplenia syndrome: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 16:921–923.
171. Rittenhouse DW, Kennedy EP, Mascaro AA, et al. The Novel Triad of Dorsal Agenesis of the Pancreas with Concurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Nonalcoholic Chronic Calcific Pancreatitis: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011;15(9):1643-1649.
172. Christians KK, Pappas S, Pilgrim C, et al. Duplicate pancreas meets gastric duplication cyst: a tale of two anomalies. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:735–9.

173. Uomo G, Manes G, D'Anna L, Laccetti M, Di Gaeta S, Rabitti PG. Fusion and duplication variants of pancreatic duct system: clinical and pancreatographic evaluation. *Int J Pancreatol* 1995; 17:23–28
174. Choudari CP , Imperiale TF , Sherman S et al. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene . *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 :1358 – 63
175. Bertin C1, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, Maire F, Hammel P, Vilgrain V, Ruszniewski P, Lévy P. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):311-7
176. Whitcomb DC , Yadav D , Adam S et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) . *Pancreatology* 2008 ; 8 : 520 – 31 .
177. Warshaw AL , Richter JM , Schapiro RH . The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum . *Ann Surg* 1983 ; 198 : 443 – 52 .
178. Stimec B , Bulajic M , Tatic S et al. Unusual variants of the tributaries of the main pancreatic duct revealed by postmortem and endoscopic pancreatography . *Ann Anat* 1996 ; 178 : 169 – 71 .
179. MacCarty RL , Stephens DH , Brown AL Jr et al. Retrograde pancreatography in autopsy specimens . *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975 ; 123 : 359 – 66
180. Bernard JP , Sahel J , Giovannini M et al. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases . *Pancreas* 1990 ; 5 : 248 – 54
181. Morgan DE , Logan K , Baron TH et al. Pancreas divisum: implications for diagnostic and therapeutic pancreatography . *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 173 : 193 – 8 .
182. Cotton PB .Pancreas divisum – curiosity or culprit? *Gastroenterology* 1985 9 : 1431 – 5 .
183. Cotton PB . Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis . *Gut* 1980 ; 21 : 105 – 14
184. Kruse A . Pancreas divisum . *Schweiz Rundsch Med Prax* 1981 ; 70 : 2064 – 7



185. Delhaye M , Engelholm L , Cremer M . Pancreas divisum: controversial clinical significance . *Dig Dis* 1988 ; 6 : 30 – 9 .
186. Delhaye M , Cremer M . Clinical significance of pancreas divisum . *Acta Gastroenterol Belg* 1992 ; 55 : 306 – 13
187. Bradley EL III , Stephan RN . Accessory duct sphincteroplasty is preferred for long-term prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with pancreas divisum . *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 :65 – 70 .
188. Chacko LN , Chen YK , Shah RJ . Clinical outcomes and nonendoscopic interventions after minor papilla endotherapy in patients with symptomatic pancreas divisum . *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 667 – 73 .
189. Borak GD , Romagnuolo J , Alsolaiman M et al. Long-term clinical outcomes after endoscopic minor papilla therapy in symptomatic patients with pancreas divisum . *Pancreas* 2009 ; 38 : 903 – 6
190. Cohn JA , Friedman KJ , Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis . *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 653 – 8
191. Tabary O , Zahm JM , Hinnrasky J et al. Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro . *Am J Pathol* 1998 ; 153 : 921 – 30 .
192. Alazmi WM , Fogel EL , Schmidt S et al. ERCP findings in idiopathic pancreatitis: patients who are cystic fibrosis gene positive and negative . *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 234 – 9 .
193. Gelrud A , Sheth S , Banerjee S et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis . *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1557 – 62
194. Garg PK , Khajuria R , Kabra M et al. Association of SPINK1 gene mutation and CFTR gene polymorphisms in patients with pancreas divisum presenting with idiopathic pancreatitis . *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 : 848 – 52 .
195. Hebrok, M., Kim, S.K., St. Jacques, B., McMahon, A.P., Melton, D.A., 2000. Regulation of pancreas development by hedgehog signaling. *Development* 127, 4905–4913

196. Ramalho-Santos, M., Melton, D.A., McMahon, A.P., 2000. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. *Development* 127, 2763–2772.
197. Jarikji, Z., Horb, L.D., Shariff, F., Mandato, C.A., Cho, K.W., Horb, M.E., 2009. The tetraspanin Tm4sf3 is localized to the ventral pancreas and regulates fusion of the dorsal and ventral pancreatic buds. *Development* 136,1791–1800
198. Mac Fadyen, U.M., Young, I.D., 1987. Annular pancreas in a mother and son. *Am. J. Med. Genet.* 27, 987–989.
199. Montgomery, R.C., Poindexter, M.H., Hall, G.H., Leigh, J.E., 1971. Report of a case of annular pancreas of the newborn in two consecutive siblings. *Pediatrics* 48, 148–149
200. Lloyd-Jones, W., Mountain, J.C., Kenneth, W.W., 1972. Annular pancreas in the adult. *Ann. Surg.* 176, 163–170.
201. Maker, V., Gerzanhtein, J., Lerner, T., 2003. Annular pancreas in the adult: two case reports and review of more than a century of literature. *Am. Surg.* 69, 404–410.
202. Schnedl WJ, Reisinger EC, Schreiber F, Pieber TR, Lipp RW, Krejs GJ (1995) Complete and partial agenesis of the dorsal pancreas within one family. *Gastrointest Endosc* 42:485–487.
203. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA et al (2007) Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 20:933–942.

## Σύντομο Βιογραφικό

Ο Σωτήρης Κυμπούρης γεννήθηκε το 1983 στην Αθήνα. Έζησε και μεγάλωσε στο Άργος, ενώ αποφοίτησε από το 1<sup>ο</sup> Λύκειο της περιοχής του το 2001. Φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, στο Ηράκλειο, έως το 2008, όταν και αποφοίτησε με βαθμό λίαν καλώς. Στη συνέχεια εργάστηκε ως άμισθος-εθελοντής βοηθός στη Χειρουργική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Άργους για συνολικά εννέα μήνες. Τη στρατιωτική του θητεία την εκπλήρωσε στο Πολεμικό Ναυτικό, όντας για έντεκα μήνες δίοπος – ιατρός, βοηθός της Χειρουργικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης στη Σούδα Χανίων. Κατ'όπιν, διετέλεσε αγροτικός ιατρός για 12 μήνες στο Κέντρο Υγείας Κανδάνου Χανίων, υπεύθυνος για το Περιφερειακό Ιατρείο Στροβλών. Για ένα διάστημα το Μάρτιο και τον Απρίλιο του 2012 διετέλεσε έμμισθος βοηθός στη Χειρουργική Κλινική του νοσοκομείου Ashford and St Peter's, στο Surrey του Λονδίνου. Από το Σεπτέμβριο του 2012 έως και σήμερα είναι ειδικευόμενος Χειρουργικής στο Χειρουργικό Τμήμα του ΓΝΑ Ιπποκράτειου. Έχει συμμετοχή με εργασίες και ομιλίες σε αρκετά ελληνικά συνέδρια, ενώ είναι και συγγραφέας κάποιων ξενόγλωσσων εργασιών. Είναι έγγαμος, πατέρας ενός παιδιού και διαμένει στο Χαλάνδρι Αττικής.