

La pancreatite autoimmune

L. Frulloni, C. Scattolini, I. Vantini

Cattedra di Gastroenterologia, Università di Verona

Riassunto

La pancreatite autoimmune è una malattia infiammatoria del pancreas di recente definizione che si caratterizza sul piano istologico per la presenza di infiammazione a localizzazione periduttale, infiltrato di tipo linfoplasmacellulare, fibrosi periduttale ed atrofia acinare, con coinvolgimento vascolare e talvolta con estensione peripancreatica. Altra caratteristica patologica è la presenza di infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive, il cui significato clinico è ancora da definire. La presentazione clinica-morfologica può essere quella di una pancreatite acuta o cronica, con aspetto radiologico di coinvolgimento diffuso del pancreas, o di una massa pancreatica, che pone problematiche di diagnosi differenziale con una neoplasia pancreaticca (adenocarcinoma). La pancreatite autoimmune si associa con altre malattie di tipo autoimmunitario, più frequentemente del tratto

gastrointestinale, ma anche sistemico.

Nelle forme focali l'iter diagnostico prevede un agoaspirato della lesione, al fine di escludere una patologia neoplastica. La diagnosi di pancreatite autoimmune su un reperto citologico od istologico non è semplice, necessita di un patologo esperto e si ottiene solo in una percentuale relativamente bassa di casi. Pertanto, in presenza di un quadro clinico, di reperti istologici suggestivi e di un quadro radiologico suggestivo di pancreatite autoimmune, un trattamento con steroidi (prednisolone 1 mg/kg/die) è indicato e rappresenta un criterio diagnostico. In presenza di malattia diffusa, l'iter diagnostico dopo la radiologia prevede un trattamento steroideo, agli stessi dosaggi consigliati per la forma focale di malattia. L'impiego dello steroide si associa frequentemente con diabete che richiede generalmente un trattamento insulinico.

Summary

Autoimmune pancreatitis

Autoimmune pancreatitis is a newly described inflammatory disease histologically characterised by the presence of periductal inflammation, lymphoplasmacytic infiltration, periductal or storiform fibrosis and acinar atrophy, associated with vascular involvement and sometimes extrapancreatic involvement. IgG4 positive plasma cells may be also found by immunochemistry tests in pancreatic specimens. Autoimmune pancreatitis may be associated with other autoimmune diseases of the gastrointestinal tract, or with autoimmune sy-

stemic diseases. The clinical-morphological presentation could be both pancreatitis, with diffuse involvement of the gland, or pancreatic mass mimicking tumour. Fine needle aspiration biopsy or cytology is strongly suggested in focal forms to exclude cancer. The diagnosis of autoimmune pancreatitis could be a challenge to cytology or histology and requires expert pathologists. The disease responds quickly to steroid therapy and this may represent a criterion for the diagnosis. Steroids may imply the onset of diabetes that may need the use of insulin in the period treatment.

La classificazione della pancreatite cronica rappresenta da sempre un problema di difficile soluzione. Numerosi sono stati i sistemi classificativi utilizzati, tutti imperniati sulla presunzione di poter ricondurre tutte le patologie pancreatiche ad un unico meccanismo patogenetico. La più largamente usata è stata la Classificazione di Marsiglia del 1963, rivista poi nel 1984¹ e nel 1988². Il concetto alla base di queste classificazione è il ruolo eziopatogenetico dell'alcol, fattore epidemiologicamente associato alla malattia, almeno nei paesi occidentali³⁻⁸.

Tuttavia, con il passare del tempo e con l'ausilio di sempre più sofisticate metodiche di imaging e di biologia molecolare, sembra emergere che la pancreatite cronica non sia una singola malattia, ma piuttosto l'insieme di numerose malattie, differenti tra di loro sul piano eziopatogenetico, ma agenti tutte con un unico meccanismo di azione: l'ostruzione sul sistema duttale del pancreas⁹. L'alcol in questa nuova concezione di malattia non riveste più un ruolo eziologico in senso stretto, forse con la sola eccezione della pancreatite cronica associata a distrofia cistica della parete duodenale¹⁰⁻¹⁴, ma, assieme al fumo, esso rappresenta un potente fattore aggravante la malattia e litogenetico^{15,16}. Esso sarebbe cioè in grado di amplificare i fenomeni infiammatori e fibrotici secondari ad ostruzione duttale, come dimostrato dalla pancreatite cronica sperimentale, ma non di determinare la malattia^{17,18}.

Tra le varie entità nosografiche che sono state identi-

ficcate all'interno del gruppo delle pancreatiti croniche, su un piano clinico, radiologico e/o con metodiche di biologia molecolare, riportate nella Tabella I, la pancreatite autoimmune rappresenta quella di maggior interesse clinico. Come per altre "nuove" malattie pancreatiche, sono stati impiegati numerosi termini per questa patologia, quali ad esempio *primary chronic pancreatitis*⁹, *non alcoholic duct destructive chronic pancreatitis*¹⁹, *sclerosing pancreato-cholangitis*^{20,21}, *granulomatous pancreatitis*^{22,23}, *sclerosing pancreatitis*²⁴, *lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis*²⁵, *idiopathic fibrosing pancreatitis*²⁶. Anche la *pancreatite eosinofila* segnalata da autori francesi rientra probabilmente in questo ambito^{27,28}.

Il termine oramai universalmente impiegato per identificare questo tipo di malattia è pancreatite autoimmune. Introdotto da autori giapponesi alla metà degli anni '90²⁹, è stato scelto probabilmente per la rapida e drammatica risposta di queste forme alla terapia steroidea³⁰⁻³⁵.

La pancreatite autoimmune si caratterizza sul piano istologico per caratteristiche del tutto peculiari che la differenziano da tutte le altre malattie infiammatorie croniche del pancreas (Fig. 1). E' infatti possibile trovare aspetti di infiammazione a localizzazione periduttale, con infiltrato di tipo linfoplasmacellulare (I>B) spesso non uniformemente coinvolgente il pancreas, di fibrosi periduttale e/o di tipo storiforme, che porta a obliterazione duttale con atrofia acinare secondaria a monte, di coinvolgimento vascolare sia arterioso che

Tabella I. Possibili cause di pancreatite cronica.

Disfunzioni sfintere di Oddi (SOD) ± litiasi o microlitiasi biliare (sludge):	organiche funzionali miste
Anomalie congenite	pancreas divisum pancreas anulare anomalie della giunzione bilio-pancreatica altro
Distrofia cistica della parete duodenale ¹⁰⁻¹⁴	variante solida variante cistica
Autoimmune ⁴³⁻⁴⁵	
Mutazioni Geniche	CFTR ⁴⁶⁻⁴⁹ SPINK1 ⁵⁰⁻⁵⁵ PRSS1 ^{51, 56-60} altre (non identificate)
Neoplasie (a lenta crescita):	benigne maligne
Esiti di pancreatite acuta (necrotizzante)	
Altro:	iperparatiroidismo farmaci dislipidemia veleno di scorpione insetticidi (organofosfati)
Sconosciuta	

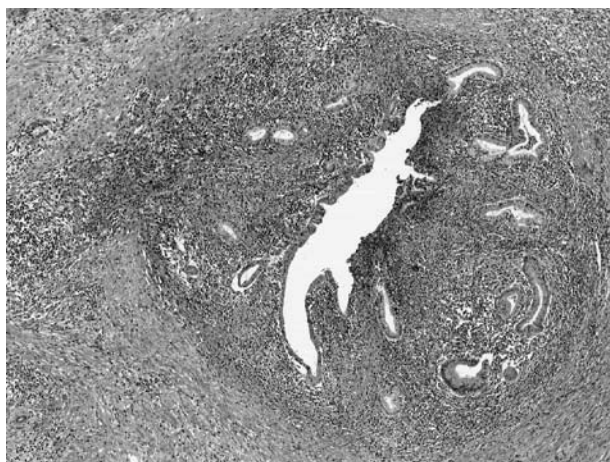


Figura 1. Reperto istologico su pezzo operatorio di pancreatite autoimmune: presenza di infiltrazione linfoplasmacellulare a localizzazione periduttale.

venoso e, in alcuni casi, anche di estensione peripancreatica^{36,37}. Altre caratteristiche patologiche peculiari della pancreatite autoimmune sono la presenza di *granulocytic epithelial lesions*³⁶, con aggressione delle cellule duttali pancreatiche, che identificano un sottogruppo di pazienti più giovani, che rispondono meglio alla terapia steroidea e che non recidivano, e di infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive, il cui significato clinico è ancora da definire.

La presentazione clinica può essere come quella di una pancreatite acuta o cronica, con aspetto radiologico di coinvolgimento diffuso del pancreas, ed ingrandimento diffuso della ghiandola (aspetto *sausage-like*) che appare inoltre ipodensa, cioè ipoperfuso, dopo somministrazione di mezzo di contrasto sia alla RM che alla TC addome (Fig. 2). In circa la metà dei casi tuttavia, l'aspetto radiologico è quello di una massa pancreatica, che viene posta in diagnosi differenziale con una neoplasia pancreatica (adenocarcinoma).

La pancreatite autoimmune è una malattia probabilmente rara nelle pancreatiti acute (<1%) e non infrequente nelle pancreatiti croniche (3-5%), mentre rappresenta fino al 10% delle masse sottoposte a resezione chirurgica nel sospetto di neoplasia pancreatica³⁸. Tali frequenze sono probabilmente sottostimate, sia per la mancata conoscenza della malattia che per la difficoltà nel diagnosticarla, dal momento che in letteratura non esiste ancora accordo sui criteri diagnostici e che non è stato ancora identificato un marcatore sierico di malattia.

La pancreatite autoimmune si associa con altre malattie di tipo autoimmunitario, più frequentemente del tratto gastrointestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa, colangite sclerosante primitiva, cirrosi biliare primitiva, sindrome di Sjögren), ma anche di tipo sistemico (connettiviti, LES, uveiti autoimmuni, tiroidite autoimmune), in almeno il 40% dei pazienti. Tali patolo-

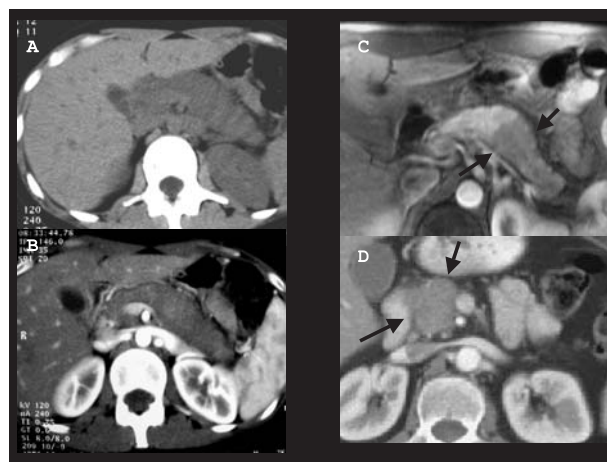


Figura 2. Reperti radiologici di pancreatite autoimmune. Forma diffusa di malattia alla TC Addome (A e B); la ghiandola pancreatica risulta diffusamente ipodensa dopo somministrazione di mezzo di contrasto (B). Forma focale simulante una neoplasia pancreatica della coda (C) o della testa pancreatica (D) (frecce).

gie possono anche presentarsi in forma subclinica e pertanto dovrebbero essere ricercate anche in assenza di segni/sintomi clinici manifesti.

Sul piano epidemiologico, la malattia può colpire sia soggetti giovani che di età avanzata, generalmente sono assenti i fattori epidemiologicamente associati alle malattie infiammatorie del pancreas (litiasi biliare, abuso etilico e tabagico), ed esiste una leggera prevalenza del sesso maschile.

Clinicamente la malattia può presentarsi sottoforma di pancreatite o di sospetta neoplasia pancreatica (*mass-forming pancreatitis*). Nel primo caso il sintomo cardine è rappresentato dal dolore di tipo pancreatico, che tuttavia può anche essere non tipico, ed il quadro morfologico (radiologico) più frequente può essere sovrapponibile a quello di una pancreatite acuta di tipo lieve-edematoso. Nel secondo caso, al contrario, la sintomatologia è più subdola, con sintomi del tutto aspecifici e, in alcuni casi purtroppo non rari, la malattia può esordire clinicamente con ittero improvviso senza dolore, ponendo importanti problemi differenziali con l'adenocarcinoma del pancreas. Questo è il motivo per il quale spesso questi pazienti vengono sottoposti a duodeno-cefalo-pancreasectomia nella convinzione di essere in presenza di una neoplasia pancreatica e la diagnosi viene quindi effettuata *"a posteriori"* sul pezzo operatorio.

Su un piano diagnostico, la malattia dovrebbe essere sospettata nelle forme diffuse in assenza dei fattori associati alla pancreatite, quindi in particolare nelle forme idiopatiche. Al contrario, nelle forme focali, la malattia dovrebbe essere sospettata in pazienti di giovane età, con storia di malattia/e autoimmune/i, senza segni di coinvolgimento vascolare a dispetto della di-

mensione della massa >3 cm, con bassi livelli di CA 19-9 e con segni radiologici suggestivi di pancreatite autoimmune^{31,39-43}.

In quest'ultimo caso, tuttavia, merita di essere stressato il fatto che di fronte ad una lesione focale pancreaticata, la probabilità di essere in presenza di un adenocarcinoma pancreatico è molto alta (90%) e che, pertanto, bisogna prestare attenzione prima di porre una diagnosi di pancreatite autoimmune. Un ritardo nell'indicazione ad un intervento chirurgico può infatti pregiudicare un approccio demolitivo della lesione, per comparsa successiva di metastasi o di coinvolgimento vascolare.

L'iter diagnostico, proprio per queste ragioni, è pertanto molto delicato per le forme focali di malattia. Un agoaspirato della lesione è in questi pazienti assolutamente mandatorio, al fine di escludere una lesione neoplastica, tenendo presente che reperti citologici od istologici negativi non devono far escludere in maniera assoluta la possibilità di essere di fronte ad una neoplasia pancreaticata. La diagnosi di pancreatite autoimmune su un reperto citologico od istologico non è semplice, necessita di un patologo esperto e si ottiene solo in una percentuale relativamente bassa di casi. Pertanto, in presenza di un quadro clinico, di reperti istologici suggestivi e di un quadro radiologico suggestivo di pancreatite autoimmune, un trattamento con steroidi (prednisolone 1 mg/kg/die) è indicato e rappresenta un criterio diagnostico. Il dosaggio viene successivamente scalato di 5 mg alla settimana fino alla sospensione. Nei pazienti trattati con steroidi è necessario un controllo radiologico dopo 2-3 settimane con la stessa tecnica di imaging utilizzata prima dell'inizio del trattamento. La risposta attesa è di una risoluzione del quadro focale pancreatico, del miglioramento dei sintomi/segni clinici di malattia (in particolare dell'ittero), con miglioramento anche del quadro bioumorale, con normalizzazione della bilirubinemia e del CA 19-9. Una mancata o non completa risposta alla terapia steroidea impone una indicazione assoluta all'intervento chirurgico.

In presenza di una malattia diffusa, l'iter diagnostico dopo la radiologia prevede un trattamento steroideo, agli stessi dosaggi consigliati per la forma focale di malattia. In queste forme, anche se la diagnosi differenziale è più "tranquilla", è indicata l'esecuzione di un agoaspirato pancreatico nel sospetto di linfoma pancreatico, evenienza peraltro rara, o un *brushing* del coledoco nel sospetto di un colangio-carcinoma.

L'impiego dello steroide si associa frequentemente con diabete che richiede generalmente un trattamento insulinico. Un controllo attento delle glicemie, soprattutto post-prandiali, è necessario, dal momento che la risoluzione del quadro infiammatorio pancreatico steroideo-indotto, insieme alla riduzione del dosaggio dello steroide, generalmente implica un miglioramento del diabete e, di conseguenza, una riduzione del dosaggio insulinico.

Bibliografia

1. Sarles H. Revised classification of pancreatitis-Marseille 1984. *Dig Dis Sci* 1985; 30:573-4.
2. Sarles H. [Classification and definition of pancreatitis. Marseille-Rome 1988]. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 857-9.
3. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880-9.
4. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:S226-30.
5. Dani R, Mott CB, Guarita DR, Nogueira CE. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. *Pancreas* 1990; 5:474-8.
6. Goh KL. Chronic pancreatitis: aetiology, epidemiology and clinical presentation. *Med J Malaysia* 2005; 60 Suppl B: 94-8.
7. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatol* 2002; 2:469-77.
8. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:90-5.
9. Cavallini G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic ducts? A new pathogenetic hypothesis. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25:391-6.
10. Flejou JF, Potet F, Molas G, Bernades P, Amouyal P, Fekete F. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognised entity. *Gut* 1993; 34:343-7.
11. Glaser M, Roskar Z, Skalicky M, Krajnc I. Cystic dystrophy of the duodenal wall in a heterotopic pancreas. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:1013-6.
12. Jouannaud V, Coutarel P, Tossou H, Butel J, Vitte RL, Skinazi F, et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall associated with chronic alcoholic pancreatitis. Clinical features, diagnostic procedures and therapeutic management in a retrospective multicenter series of 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:580-6.
13. Procacci C, Graziani R, Zamboni G, Cavallini G, Pederzoli P, Guarise A, et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall: radiologic findings. *Radiology* 1997; 205:741-7.
14. Rubay R, Bonnet D, Gohy P, Laka A, Deltour D. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall: medical and surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1999; 99: 87-91.
15. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54:510-4.
16. Cavallini G, Talamini G, Vaona B, Bovo P, Filippini M, Rigo L, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9:42-6.
17. Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118:780-94.
18. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic

- pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27:316-20.
19. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchart F, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41:263-8.
 20. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354:43-4.
 21. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:518-22.
 22. Sturmer J, Becker V. Granulomatous pancreatitis-granulomas in chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 410:327-38.
 23. Essop AR, Posen J, Segal I, Pantanowitz D. Isolated granulomatous pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 61-4.
 24. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344:732-8.
 25. Ajisaka H, Fujita H, Kaji M, Maeda K, Yabushita K, Konishi K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreato-cholangitis successfully treated by pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:522-6.
 26. Nve E, Ribe D, Navines J, Villanueva MJ, Franch G, Torrecilla A, et al. Idiopathic fibrosing pancreatitis associated with ulcerative colitis. *HPB (Oxford)* 2006; 8:153-5.
 27. Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK, et al. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 334-42.
 28. Barthet M, Hastier P, Buckley MJ, Bernard JP, Sastre B, Baroni JL, et al. Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia: EUS and ERCP findings-is nonsurgical diagnosis possible? *Pancreas* 1998; 17:419-22.
 29. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1561-8.
 30. Araki J, Tsujimoto F, Ohta T, Nakajima Y. Natural course of autoimmune pancreatitis without steroid therapy showing hypoechoic masses in the uncinate process and tail of the pancreas on ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1063-7.
 31. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2417-25.
 32. Czako L, Hegykozi E, Palinkas A, Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1810-2.
 33. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56:1650-2.
 34. Hong SP, Park SW, Chung JP, Chung JB, Kang JK, Kim J, et al. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Yonsei Med J* 2003; 44:534-8.
 35. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1458-68.
 36. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445:552-63.
 37. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27:14-9.
 38. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2670-6.
 39. Lee H, Lee JK, Kang SS, Choi D, Jang KT, Kim JH, et al. Is there any clinical or radiologic feature as a preoperative marker for differentiating mass-forming pancreatitis from early-stage pancreatic adenocarcinoma? *Hepatogastroenterology* 2007; 54:2134-40.
 40. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2006; 53:953-6.
 41. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, Matsubayashi R, Hayashida K, Arita Y. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:880-3.
 42. Yang DH, Kim KW, Kim TK, Park SH, Kim SH, Kim MH, et al. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in 20 patients. *Abdom Imaging* 2006; 31:94-102.
 43. Procacci C, Carbognin G, Biasiutti C, Frulloni L, Bicego E, Spoto E, et al. Autoimmune pancreatitis: possibilities of CT characterization. *Pancreatology* 2001; 1:246-53.
 44. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51:1-4.
 45. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27:1-13.
 46. Frulloni L, Castellani C, Bovo P, Vaona B, Calore B, Liani C, et al. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis* 2003; 35:179-85.
 47. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:653-8.
 48. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:645-52.
 49. Truninger K, Malik N, Ammann RW, Muellhaupt B, Seifert B, Muller HJ, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2657-61.
 50. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123:1020-5.
 51. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39:347-51.
 52. Le Marechal C, Chen JM, Le Gall C, Plessis G, Chipponi J, Chuzhanova NA, et al. Two novel severe mutations in the

- pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) cause familial and/or hereditary pancreatitis. *Hum Mutat* 2004; 23:205.
53. Rossi L, Pfutzer RH, Parvin S, Ali L, Sattar S, Kahn AK, et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh. A preliminary report. *Pancreatology* 2001; 1:242-5.
54. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002; 50:675-81.
55. Witt H, Luck W, Becker M, Bohmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *Jama* 2001; 285: 2716-7.
56. Chen JM, Le Marechal C, Lucas D, Raguenes O, Ferec C. "Loss of function" mutations in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) may act as a protective factor against pancreatitis. *Mol Genet Metab* 2003; 79:67-70.
57. Le Marechal C, Bretagne JF, Raguenes O, Quere I, Chen JM, Ferec C. Identification of a novel pancreatitis-associated missense mutation, R116C, in the human cationic trypsinogen gene (PRSS1). *Mol Genet Metab* 2001; 74: 342-4.
58. Perri F, Piepoli A, Stanziale P, Merla A, Zelante L, Andriulli A. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:687-92.
59. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, Parry M, Nayler O, Lenfers B, et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 → Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2002; 277:5404-10.
60. Pfutzer R, Myers E, Applebaum-Shapiro S, Finch R, Ellis I, Neoptolemos J, et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut* 2002; 50:271-2.