

# Pancreatitis, genes y autotrasplante de islotes; actualizaciones y nuevos horizontes

Pancreatitis, genes and islet cells auto transplant; updates and new horizons

Edgardo D. Rivera Rivera<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Miller School of Medicine, University of Miami . Miami, FL, EE UU.

Recibido: 29-3-2017

Aprobado: 8-4-2017

## RESUMEN

La pancreatitis es una inflamación del páncreas que puede progresar de una presentación aguda, a una presentación aguda recurrente y eventualmente a pancreatitis crónica, caracterizada por cambios morfológicos y formación de cicatriz los cuales son irreversibles. La entidad conocida como pancreatitis hereditaria ha sido reconocida en la literatura por años y ciertamente el hallazgo del gen PRSS1 en 1996 marcó el inicio de una era de descubrimientos genéticos asociados a dicha enfermedad. Desde entonces, múltiples genes han sido descritos como causa de pancreatitis hereditaria o modificadores de la enfermedad, entre los que se destacan el PRSS1, SPINK1, CFTR, CASR, CTSC, CLDN2 y CPA1 entre otros. La selección de pacientes a la que se le va a practicar los estudios genéticos correspondientes debe ser guiada por las recomendaciones de los expertos y debe cumplir con los criterios correspondientes. El tratamiento, una vez hecho el diagnóstico, debe ser adaptado en base a las necesidades particulares de cada paciente. Ciertamente, el advenimiento de la pancreatoclectomía total con auto trasplante, cuyo principal objetivo es aliviar el dolor ocasionado por la pancreatitis crónica a la vez que se reduce la severidad de la diabetes inducida por la pancreatoclectomía, es una alternativa atractiva en el tratamiento y manejo de pacientes con diagnóstico de pancreatitis hereditaria. Sin embargo, estrictos criterios y un manejo interdisciplinario son esenciales ya que éste es un procedimiento irreversible y tiene consecuencias médicas por el resto de la vida que todo paciente tiene que conocer y que a su vez, el equipo médico debe saber identificar y tratar a tiempo. Sin embargo, existen muchas áreas potenciales en este campo para investigaciones que sean mayores, mejores y a la vanguardia para lograr un mejor entendimiento y desarrollar potenciales curas para esta enfermedad.

**Palabras clave:** Pancreatitis; Genes; Islotes; Pancreatoclectomía (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

Pancreatitis is an inflammation of the pancreas that can progress from an acute presentation to an acute recurring presentation and eventually to chronic pancreatitis, which is characterized by irreversible morphological changes and scarring of the pancreas. The entity known as hereditary pancreatitis has been recognized in the literature for years and certainly the discovery of the PRSS1 gene in 1996 marked the beginning of a new era of genetic discoveries associated with the disease. Since then, multiple genes have been described as the causing agents of pancreatitis or disease modifiers, some of the most important ones being the PRSS1, SPINK1, CFTR, CASR, CTSC, CLDN2, and CPA1. The patient selection process for genetic testing should be guided by the current experts' recommendations and should meet specific corresponding criteria. Once the diagnosis has been made, treatment should be tailored to each patient's particular needs. Certainly, the advent of the total pancreatoclectomy with auto islet cell transplantation, which has the main goal to improve the pain caused by the chronic pancreatitis and simultaneously reduce the severity of the pancreatoclectomy induced diabetes, is an attractive alternative in the treatment and management of patient with a diagnosis of hereditary pancreatitis. However, strict criteria and an interdisciplinary management are essential since this surgery is irreversible and carries lifetime health consequences that all patients must be aware of and the medical team must be able to early recognize these and treat accordingly. However, there are many potential areas in this field for more, better and forefront research to be developed aiming for a better understanding of the disease process and for the development of a cure.

**Keywords:** Pancreatitis; Genes; Islet cells; Pancreatoclectomy (source: MeSH NLM).

## Introducción

La pancreatitis es una inflamación del páncreas que puede progresar de una presentación aguda (la duración es menos de 6 meses) a una presentación aguda recurrente (más de un episodio de pancreatitis aguda) a pancreatitis crónica (la duración es más de

6 meses). La pancreatitis aguda se caracteriza por la presencia de 2 de los siguientes 3 criterios; un episodio repentino de dolor epigástrico (usualmente severo), elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) por encima de tres veces su valor normal más alto y evidencia radiográfica de inflamación en el páncreas<sup>(1,2)</sup>. La pancreatitis crónica es una condición

inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos, en su mayoría irreversibles, los cuales ocasionan dolor y pérdida de la función pancreática permanentemente<sup>(3,4)</sup>. Dentro de la clasificación de pancreatitis crónica existen 2 subgrupos que merecen cierta distinción para propósitos de poder distinguirlos mejor; la pancreatitis familiar, la pancreatitis hereditaria y la pancreatitis esporádica idiopática.

La pancreatitis familiar se caracteriza por la presencia de pancreatitis causada por cualquier origen etiológico que afecta a miembros de una familia y cuya incidencia es mayor a la de la población en general. La causa puede ser genética o no genética y puede ser parte de un síndrome que afecte al páncreas<sup>(5)</sup>. A diferencia de la pancreatitis familiar (la cual puede tener explicaciones no genéticas) la pancreatitis hereditaria está caracterizada por episodios recurrentes de pancreatitis aguda la cual evoluciona a pancreatitis crónica, se asocia a insuficiencia tanto de la función exocrina como la endocrina y se vincula a un desorden genético<sup>(6-9)</sup>.

### Trasfondo histórico

La existencia de pancreatitis hereditaria como entidad patológica fue descrita por primera vez por Confort y Steinberg en 1952<sup>(10)</sup>. Los autores de éste artículo reportaron el pedigrí de una familia a través de 3 generaciones en la que 4 miembros presentaron con múltiples episodios de pancreatitis. Estos pacientes presentaron dicha clínica a edades entre 5-23 años y característicamente en la mayoría de los individuos el parénquima del páncreas estaba destruido. Luego en el año 1996, Le Bodic y colaboradores publicaron una genealogía la cual describe a una familia a través de 8 generaciones y 249 miembros afectados, nacidos entre los años de 1800 y 1993 con un patrón hereditario que sugería un modo de transmisión autosómico dominante<sup>(11)</sup>. No obstante, fue hasta más tarde ese mismo año cuando Whitcomb y colaboradores identificaron el primer defecto genético asociado a pancreatitis; el gen de tripsinógeno catiónico o PRSS1 por sus siglas en inglés<sup>(9,12)</sup>. Este significativo hallazgo abrió las puertas para que se investigaran y se identificaran nuevas mutaciones asociadas a pancreatitis hereditaria. En el año 2000 Witt y colaboradores descubrieron que un segundo gen, el inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1 o SPINK1, también estaba asociado a pancreatitis hereditaria<sup>(13)</sup>. Sin embargo, el progreso en el conocimiento y entendimiento del rol de los genes en el desarrollo de pancreatitis ha parecido ser más lento durante éstos últimos años, lo que refleja la complejidad y profundidad de éste problema<sup>(14)</sup>.

### Genes asociados con pancreatitis hereditaria

Hoy día se conocen decenas de genes que son causantes de pancreatitis, genes modificadores y

combinaciones genotípicas y fenotípicas que se han asociado al desarrollo de pancreatitis hereditaria y otros procesos que afectan al páncreas<sup>(15-19)</sup>. Para propósitos de ésta revisión de literatura sólo repasaremos aquellos genes que tienen mayor importancia en el desarrollo de pancreatitis hereditaria.

#### PRSS1

El gen PRSS1 codifica para tripsina 1, o también llamado tripsinógeno catiónico, es la isoforma predominante de tripsinógeno en los jugos pancreáticos humanos y que afecta la activación de otras enzimas digestivas en el páncreas<sup>(20,21)</sup>. En la mutación de PRSS1, lo que sucede es que se la tripsina se activa prematuramente o ésta es resistente a degradación, causando así la activación inapropiada de tripsina dentro del acino pancreático, desencadenando una reacción inflamatoria descontrolada que sobrecarga los mecanismos protectores del páncreas y resulta en pancreatitis. La variante heterocigótica del PRSS1 resulta a un modo de transmisión autosómico dominante de la pancreatitis hereditaria y se encuentra muy prevalentemente en las familias afectadas con dicha enfermedad<sup>(6,22-24)</sup>.

#### SPINK1

El inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1 o SPINK1 es una poderosa anti-proteasa y funciona como un inhibidor de la activación tripsina. Debido a que ésta anti proteasa es un factor de protección, la mutación que se asocia a la variante patogénica es precisamente una mutación en la que se disminuye la capacidad inhibitoria de la enzima resultando así en la predisposición para episodios de pancreatitis, típicamente luego de un primer episodio de pancreatitis. Al SPINK1 se le categoriza como un gen de susceptibilidad para pancreatitis crónica luego de una pancreatitis aguda y clínicamente se transmite de forma autosómica recesiva<sup>(5,13,25-29)</sup>.

#### CFTR

El regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés) es una proteína que regula el transporte de los iones de cloro y bicarbonato y en el páncreas regula el movimiento de dichos iones a través de la membrana luminal hacia el ducto pancreático. El CFTR es la molécula más importante para la secreción de fluido en las células del ducto pancreático y su función principal es la de secretar fluido con alto contenido de bicarbonato, lo cual remueve los zimógenos fuera del páncreas hacia el duodeno. Sin embargo, cuando hay una disfunción como la que hay presente en la mutación CFTR ésta remoción de zimógenos no se da, lo cual resulta en la activación del zimógeno dentro del ducto pancreático

causando así la digestión de tejido pancreático adyacente y por ende pancreatitis. Estas variantes en el CFTR están principalmente asociadas a patrones clínicos de pancreatitis aguda recurrente y a pancreatitis crónica <sup>(30-37)</sup>.

### Otros genes asociados y modificadores de pancreatitis

#### CASR

Este gen codifica para el receptor sensor de calcio, o CASR, el cual es un receptor en la membrana plasmática que detecta calcio y que de acuerdo a los niveles de calcio detectados regula ciertas actividades intracelulares. La variante de pérdida de función de CASR (CASR-) se asocia a la inhabilidad de detectar niveles elevados de calcio en el ducto pancreático, lo cual ocasiona que el canal CFTR abra. En presencia de altos niveles de calcio, éste estimula la activación de tripsinógeno y como consecuencia se promueve la degradación enzimática. La variante de ganancia de función de CASR (CASR+) se asocia a pancreatitis alcohólica. Cuando se combinan la presencia de alcohol con la variante CASR+, se produce hipercalcemia a nivel intracelular, lo cual activa al tripsinógeno e induce a su vez degradación celular pancreática por dichas enzimas <sup>(38-45)</sup>.

#### CTRC

El CTRC codifica para quimotripsina C, la cual es una enzima pancreática digestiva, que se encuentra en menor abundancia que la tripsina y que sirve para regular y degradar a la tripsina que se activa prematuramente dentro del páncreas. Como es de esperarse, éste es considerado también como un gen de susceptibilidad, ya que al tener expresión disminuida de éste factor protector del páncreas, el paciente está a mayor riesgo de pancreatitis. Usualmente para causar pancreatitis, esta variante se ve en combinación con otras variantes patológicas de CFTR o de SPINK1 <sup>(46-50)</sup>.

#### CLDN2

Este gen codifica para claudina-2, la cual es una proteína de la zónula occludens que sella el espacio entre células epiteliales. En el ducto pancreático la claudina-2 facilita el transporte de sodio y agua hacia el lumen. En la variante genética de CLDN2 ésta proteína está localizada anormalmente en las células acinares del páncreas en vez de en las células del ducto pancreático proximal. A su vez, esta mutación se ha asociado a pancreatitis alcohólica recurrente y no a pancreatitis aguda recurrente <sup>(5,51)</sup>.

#### CPA1

El gen CPA1 codifica para la carboxipeptidasa A1, la cual es la segunda enzima pancreática digestiva más abundante en el humano, luego de tripsinógeno. El

mecanismo de patología parece no estar relacionado a alcohol y se cree que envuelve un cambio en la manera en que la estructura de la proteína está conformada. Esto a su vez provoca que la proteína cambie su conformación de “doblada” a “desdoblada” ocasionando estrés en el retículo endoplásmico y desencadenando así la reacción inflamatoria que tiene como consecuencia el episodio de pancreatitis <sup>(20,52)</sup>.

### Estudios genéticos

Ciertamente, la genética ha surgido como un factor determinante en la evaluación y manejo de pancreatitis hereditaria <sup>(16)</sup>. Sin embargo, es importante señalar que no ha habido una correlación clara entre el tipo de mutación y la severidad con la que el paciente de pancreatitis hereditaria va a presentar <sup>(53)</sup>. Además, es importante tomar en consideración que el resultado de una prueba genética (ya sea positiva o negativa), se debe interpretar en el contexto completo del paciente y que existen factores tales como ambientales, metabólicos y epigenéticos que pueden afectar la manera en la que se debe intervenir <sup>(54)</sup>.

Existen criterios que han sido desarrollados para determinar a qué paciente se le deben realizar las pruebas genéticas para pancreatitis. Entre los criterios que se deben tener presentes se encuentran:

1. Episodios de pancreatitis sin explicación aparente durante la niñez.
2. Historial familiar de pancreatitis crónica idiopática, pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis en edad pediátrica sin una causa determinada.
3. Episodios de pancreatitis aguda recurrente que no tienen explicación o causa aparente.
4. Paciente que tenga familiares con mutaciones que sean conocidas y que se asocien con pancreatitis hereditaria.
5. Pancreatitis crónica idiopática que se manifiesta en pacientes menores de 25 años de edad.

La consejería genética antes y después de la prueba, así como la discusión en detalle acerca de los resultados y las consecuencias médicas de los mismos debe ser incluida como parte esencial en la visita del paciente y su familia. También el saber reconocer a qué paciente se le debe practicar la prueba genética para pancreatitis hereditaria es imperativo en el manejo de ésta condición <sup>(54-57)</sup>.

### Tratamiento

Los pilares del manejo de pancreatitis, ya sea aguda o crónica incluyen un buen control del dolor, apoyo nutricional con hidratación adecuada, tratamiento para la diabetes (si estuviera presente), suplementación con enzimas pancreáticas y el evitar factores ambientales que pudieran activar la cadena de inflamación que normalmente vemos con pancreatitis <sup>(56,58-61)</sup>.

Existen también varias alternativas de manejo y tratamiento para los pacientes que padecen de pancreatitis que van desde intervenciones endoscópicas hasta quirúrgicas. En el caso de las intervenciones endoscópicas, éstas se centran en mejorar el dolor por medio de la liberación de la obstrucción de los ductos pancreáticos <sup>(62)</sup>. Sin embargo, los pacientes que padecen de pancreatitis hereditaria presentan un reto particular, ya que los episodios de pancreatitis aguda eventualmente van a progresar hasta llegar a los cambios morfológicos y fisiológicos que definen la pancreatitis crónica y que a su vez predisponen al paciente a futuras complicaciones como lo son el riesgo a cáncer pancreático, diabetes, pérdida de la función exocrina, depresión y dolor crónico entre otras. Es precisamente esta población en la que la pancreatectomía total con auto trasplante de células de islote debe ser considerada entre las modalidades de tratamiento <sup>(56,63-35)</sup>.

### **Pancreatectomía total con auto trasplante de células de islote**

La pancreatectomía total con auto trasplante de células de islote (TPAIT) fue descrita originalmente en la literatura médica por Najarian *et al.* para finales de la década de 1970, cuando reportaron que habían autotrasplantado exitosamente células de islotes para prevenir diabetes post-operatoria en un paciente con pancreatectomía total <sup>(66)</sup>. Actualmente más de 20 centros en todo el mundo realizan dicho procedimiento.

El principal objetivo de la TPAIT es aliviar el dolor ocasionado por la pancreatitis crónica a la vez que se reduce la severidad de la diabetes inducida por la pancreatectomía. La técnica más comúnmente utilizada para aislar las células de islotes es el método Ricordi modificado. Las células son luego inyectadas al hígado a través de la vena portal teniendo precaución para evitar complicaciones por hipertensión portal. En una revisión sistemática reciente por Bramis *et al.*, se concluyó que el TPAIT es exitoso en términos de reducción del dolor en los pacientes de pancreatitis crónica a la vez que hubo una reducción significativa en la demanda de insulina diaria en pacientes que tuvieron un autotrasplante de células de islotes, en comparación con las personas que sólo tuvieron una pancreatectomía total <sup>(67-70)</sup>.

Según las guías establecidas por el comité conocido como "Pancreasfest" no se recomienda que pacientes con problemas como alcoholismo activo, uso de drogas ilícitas, o enfermedades psiquiátricas que puedan impedir el buen juicio del paciente para seguir las indicaciones del manejo médico se sometan al TPAIT. Del mismo modo, no se recomienda que pacientes con condiciones médicas como diabetes que sea

péptido-C negativo, diabetes tipo 1, trombosis de la vena portal, hipertensión portal, enfermedad hepática significativa, paciente de alto riesgo para enfermedad cardiopulmonar y/o cáncer de páncreas sean intervenidos con el procedimiento TPAIT <sup>(71)</sup>.

Actualmente, no hay un tiempo definido como idóneo para realizar el TPAIT; sin embargo, se deben considerar factores como la severidad, frecuencia, y la duración de los síntomas de dolor, así como los requisitos de narcóticos para controlar el dolor, la calidad de vida del paciente, la función residual de las células de islotes, el progreso de la enfermedad y la edad del paciente al momento de la evaluación. Esta evaluación del paciente antes de someterse a la TPAIT debe ser comprensiva y multidisciplinaria en donde también se revisen las alternativas y la probabilidad de éxito en términos de reducción de dolor, prevención o disminución de la diabetes post-operatoria además de proveer cuidado y consejería a largo plazo. Durante este tiempo también se debe confirmar el diagnóstico primario, el origen del dolor, se debe evaluar la masa de células betas pancreáticas, la patencia del sistema venoso portal, así como descartar enfermedad hepática y evaluar el estado de inmunización del paciente <sup>(71)</sup>.

El seguimiento de estos pacientes es por toda la vida y se deben realizar pruebas para monitorear el surgimiento de diabetes mellitus como lo son las pruebas de glucosa por el mismo paciente, glucosa en ayuna, hemoglobina glucosilada y nivel de péptido-C. El reemplazo de enzimas pancreáticas es mandatorio y a lo largo de toda la vida. El manejo del dolor es complejo, puede ser frustrante y debe estar a cargo de un experto que pueda ayudar a manejar los narcóticos para poder discontinuarlos de forma segura <sup>(72)</sup>.

Ciertamente, la TPAIT es una opción real y altamente recomendada por el consenso de expertos en la materia, específicamente para pacientes selectos con pancreatitis hereditaria, aunque todavía se continúan evaluando investigaciones nuevas, mejores y más a la vanguardia para lograr un mejor entendimiento de la enfermedad y poder desarrollar una cura.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, *et al.* Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
2. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2379-400.
3. Etamad B1, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120(3):682-707.

4. Hamoir C, Pepermans X, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Weynand B, Habyalimana JB, et al. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. *Digestion*. 2013;87(4):229-39.
5. LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101/>
6. Athwal T, Huang W, Mukherjee R, Latawiec D, Chvanov M, Clarke R, et al. Expression of human cationic trypsinogen (PRSS1) in murine acinar cells promotes pancreatitis and apoptotic cell death. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1165.
7. Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S, et al. Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatol*. 2001;1(5):439-43.
8. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):252-61.
9. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(1):8-15.
10. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21(1):54-63.
11. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(7):1504-10.
12. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14(2):141-5.
13. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25(2):213-6.
14. Whitcomb DC. Framework for interpretation of genetic variations in pancreatitis patients. *Front Physiol*. 2012;3:440.
15. Chen JM, Ferec C. Genetics and pathogenesis of chronic pancreatitis: the 2012 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(4):334-40.
16. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(5):467-74.
17. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med*. 2010;61:413-24.
18. Chen JM, Ferec C. Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:63-87.
19. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1557-73.
20. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):69-77.
21. Tzetis M, Kaliakatos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, Doudounakis S, Tsezou A, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet*. 2007;71(5):451-7.
22. Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2040-4.
23. Nathan JD, Romac J, Peng RY, Peyton M, Macdonald RJ, Liddle RA. Transgenic expression of pancreatic secretory trypsin inhibitor-I ameliorates secretagogue-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2005;128(3):717-27.
24. 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(5):675-81.
25. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):615-23.
26. Kereszturi E, Kiraly O, Sahin-Toth M. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2009;58(4):545-9.
27. Király O, Boulling A, Witt H, Le Maréchal C, Chen JM, Rosendahl J, et al. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Hum Mutat*. 2007;28(5):469-76.
28. Kiraly O, Wartmann T, Sahin-Toth M. Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation. *Gut*. 2007;56(10):1433-8.
29. Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C. Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis. *J Med Genet*. 2000;37(1):67-9.
30. Cohn JA. Reduced CFTR function and the pathobiology of idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S70-7.
31. Rosenberg MF, Kamis AB, Aleksandrov LA, Ford RC, Riordan JR. Purification and crystallization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *J Biol Chem*. 2004;279(37):39051-7.
32. Morinville V, Slivka A. Cystic fibrosis transmembrane regulator mutations and pancreatic disease: closing the gap between genotype and phenotype. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(2):240-2.
33. Casals T, Aparisi L, Martínez-Costa C, Giménez J, Ramos MD, Mora J, et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis? *Pancreas*. 2004;28(4):374-9.
34. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut*. 2003;52(8):1159-64.
35. Park HW, Nam JH, Kim JY, Namkung W, Yoon JS, Lee JS, et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub> and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology*. 2010;139(2):620-31.
36. Ravnik-Glavac M, Glavac D, di Sant' Agnese P, Chernick M, Dean M. Cystic fibrosis gene mutations detected in hereditary pancreatitis. *Pflugers Arch*. 1996;431(6 Suppl 2):R191-2.
37. Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R, et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):162-71.
38. Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat*. 2004;24(2):107-11.
39. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 1:13-7.
40. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(3):F485-99.
41. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Biasion R, Coviello D, Syren ML, et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int*. 2007;71(11):1155-62.
42. Bruce JI, Yang X, Ferguson CJ, Elliott AC, Steward MC, Case RM, et al. Molecular and functional identification of a Ca<sup>2+</sup> (polyvalent cation)-sensing receptor in rat pancreas. *J Biol Chem*. 1999;274(29):20561-8.
43. Felderbauer P, Hoffmann P, Einwächter H, Bulut K, Ansoerge N, Schmitz F, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol*. 2003;3:34.
44. Felderbauer P, Klein W, Bulut K, Ansoerge N, Dekomien G, Werner I, et al. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(3):343-8.

45. Baudry C, Rebours V, Houillier P, Hammel P, Ruzsniwski P, Levy P. Recurrent acute pancreatitis caused by association of a novel mutation of the calcium-sensing receptor gene and a heterozygous mutation of the SPINK1 gene. *Pancreas*. 2010;39(3):420-1.
46. Beer S, Zhou J, Szabó A, Keiles S, Chandak GR, Witt H, et al. Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk. *Gut*. 2013;62(11):1616-24.
47. Szmola R, Sahin-Toth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(27):11227-32.
48. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Oszvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008;40(1):78-82.
49. Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet*. 2008;123(1):83-91.
50. Chang MC, Chang YT, Wei SC, Liang PC, Jan IS, Su YN, et al. Association of novel chymotrypsin C gene variations and haplotypes in patients with chronic pancreatitis in Chinese in Taiwan. *Pancreatol*. 2009;9(3):287-92.
51. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1349-54.
52. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013;45(10):1216-20.
53. Awano H, Lee T, Yagi M, Masamune A, Kume K, Takeshima Y, et al. Childhood-onset hereditary pancreatitis with mutations in the CT gene and SPINK1 gene. *Pediatr Int*. 2013;55(5):646-9.
54. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1292-302.
55. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC; Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatol*. 2001;1(5):405-15.
56. Patel MR, Eppolito AL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(2):169-79.
57. Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):325-33, ix.
58. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97-103.
59. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994;23(4):743-52.
60. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):58-62.
61. Burton F, Alkaade S, Collins D, Muddana V, Slivka A, Brand RE, et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):149-59.
62. Coronel E, Czul F, Gelrud A. [Endoscopic management of the complications of pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):237-45.
63. Bellin MD, Carlson AM, Kobayashi T, Gruessner AC, Hering BJ, Moran A, et al. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):37-44.
64. Li ZS, Wang W, Liao Z, Zou DW, Jin ZD, Chen J, et al. A long-term follow-up study on endoscopic management of children and adolescents with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1884-92.
65. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(6):442-6.
66. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Goetz FC. Human islet autotransplantation following pancreatectomy. *Transplant Proc*. 1979;11(1):336-40.
67. Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, Bastin E, Burls A, Silva MA, et al. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2012;99(6):761-6.
68. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ, D'Alessio D, Choe KA, James LE, et al. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005;201(5):680-7.
69. Sutherland DE, Gruessner AC, Carlson AM, Blondet JJ, Balamurugan AN, Reigstad KF, et al. Islet autotransplant outcomes after total pancreatectomy: a contrast to islet allograft outcomes. *Transplantation*. 2008;86(12):1799-802.
70. Garcea G, Weaver J, Phillips J, Pollard CA, Ilouz SC, Webb MA, et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. *Pancreas*. 2009;38(1):1-7.
71. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, Slivka A, Clavel A, Humar A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol*. 2014;14(1):27-35.
72. Rivera E, Chugh A, Cordova J. Hereditary Pancreatitis. *Pediatric Annals*. 2016;45(2):e50-e53.

**Correspondencia:**

Edgardo D. Rivera Rivera

E-mail: eriverarivera@med.miami.edu