

Hereditarni pankreatitis

Hereditary pancreatitis

Lojze M. Šmid, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 22. 2. 2008, sprejeto 28. 3. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (1): 22–7

Ključne besede: kationski tripsinogen, pankreatitis, rak trebušne slinavke

Key words: cationic trypsinogen, pancreatitis, pancreatic cancer

Izvleček

Hereditarni pankreatitis (HP) je redka, avtosomsko dominantno dedna bolezen, ki se razvije pri 8 od 10 nosilcev gena zanjo. Družinsko pojavljanje kroničnega pankreatitisa sta leta 1952 prva opisala Comfort in Steinberg. Štiri desetletja kasneje so bolezen povezali z mutacijo gena za kationski tripsinogen R122H, ki še vedno velja za njegov najpogostejši vzrok. Opisanih je še nekaj drugih, s HP povezanih mutacij kationskega tripsinogena (N21I, A16V, D22G in K23R), zaviralca serinskih proteaz Kazal tipa 1 (N34S) in anionskega tripsinogena. HP se začne kot ponavljajoči se akutni pankreatitis, ki s časom preide v kroničnega. Klinična slika sama se od tiste pri pankreatitisu drugih vzrokov razlikuje le v starosti bolnikov, saj se bolezen začne že v otroštvu. Tudi diagnostika, razen genetskih preiskav, in pristop k zdravljenju, se pri HP ne razlikuje od diagnostike pri drugih vrstah pankreatitisa. Prepoznavna bolezen je pomembna predvsem zaradi njene tesne povezave z rakom trebušne slinavke. Ta kratek pregled podaja definicijo HP, povzema patogenezo bolezen, njen potek, opisuje povezavo HP z rakom trebušne slinavke ter možnosti za sekundarno preventivo adenokarcinoma pankreasa pri bolnikih s HP.

Abstract

Hereditary pancreatitis (HP) is a rare, autosomal dominant disease with approximately 80 percent penetrance. Familial occurrence of chronic pancreatitis was first described by Comfort and Steinberg in 1952. Four decades later, cationic trypsinogen gene mutation R122H was identified as the most frequent cause of HP. Other mutations of cationic trypsinogen gene (N21I, A16V, D22G and K23R), serine protease inhibitor Kazal type 1 gene (N34S), and anionic trypsinogene gene are also associated with HP. The disease starts as a recurrent acute pancreatitis and progresses to chronic pancreatitis. The clinical presentation is no different from that of pancreatitis of more common causes, except for its early onset, which most often occurs in childhood. Identification of patients with HP is important because of their high risk for development of pancreatic adenocarcinoma. This short review defines HP and describes its pathogenesis, disease course, and its association with pancreatic cancer.

Lojze M. Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Akutni pankreatitis je pogosta bolezen trebušne slinavke (incidenca 50 na 100.000). Zanj je značilna pasasta bolečina pod rebrnima lokoma in porast serumske koncentracije pankreasnih encimov. Najpogosteje (v 80 %) povzročita bolezen obstrukcija žolčevoda zaradi žolčnih kamnov ali toksično delovanje alkohola. Drugi pomembni, a redkejši vzroki so presnovni (hiperlipidemija, hiperkalcemija), infekcijski, avtoimunski in iatrogeni. Hereditarni pankreatitis (HP) se začne kot ponavljajoči se akutni pankreatitis, ki s časom napreduje v kronično obliko (1).

Osnovna značilnost kroničnega pankreatitisa je, da za razliko od akutnega, trajno okvari trebušno slinavko. Posledica okvare je upad eksokrinega in endokrinega delovanja žleze. V zahodni družbi je alkohol najpogostejši vzročni dejavnik kroničnega pankreatitisa, precej redkejši je idopatski pankreatitis. Med ostalimi vzroki so še avtoimunska bolezen trebušne slinavke, hiperparatiroidizem, hiperlipidemija, obstrukcija pankreasnega voda, poškodba, trojski pankreatitis in *pankreas divisum*. Četudi so vsi bolniki s kroničnim pankreatitisom bolj ogroženi z rakom trebušne slinavke, pa med njimi močno izstopajo bolniki s HP. Za rakom trebušne slinavke namreč zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim HP (2).

Rak trebušne slinavke je bil v Sloveniji leta 2004 ugotovljen pri 259 ljudeh in je bil s približno 2,5 % deseti najpogostejši rak pri nas (3). Kar 85–90 % bolnikov ima neresektabilen tumor že ob njegovem odkritju, a tudi pri bolnikih po radikalni resekciji je petletno preživetje le 10–24-odstotno (4). Ob tako neugodnem poteku bolezni same sta pomembna prepoznavna in spremljanje ogroženih skupin, kot so bolniki s HP, z namenom preprečevanja, zgodnje prepoznave in še pravočasnega zdravljenja raka trebušne slinavke.

DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

HP je klasična avtosomsko dominantno dedna bolezen z 80-odstotno penetranco. Vzorec dedovanja ni vedno jaseen zaradi nepopolne penetrance, variabilne ekspre-

sije in obstoja raznih vzročnih mutacij (5). Nekateri o HP govorijo že, kadar ni jasnega vzroka pankreatitisa in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnjenim kroničnim pankreatitisom (6). Strožja je definicija, ki jo uporablja evropski register dednega pankreatitisa in družinskega raka trebušne slinavke (EUROPAC (7)). Bolnik s HP naj bi imel vsaj dva sorodnika prvega kolena ali tri sorodnike drugega kolena dveh ali več generacij s kroničnim pankreatitisom nepojasnjenega vzroka. Zaradi različnih kliničnih opredelitev bolezni je otežena medsebojna primerjava rezultatov raziskav, enotna definicija bolezni pa bi omogočila tudi jasno epidemiološko opredelitev HP.

Incidenca kroničnega pankreatitisa katere koli etiologije v Evropi je ocenjena na 3,5 do 10 bolnikov na 100.000 prebivalcev (8). Zanimiv je podatek, da je Rebours s sodelavci (9) – z namenom preučiti povezavo med HP in rakom trebušne slinavke – zbral podatke o bolnikih s HP velike večine (84 %) gastroenterologov v Franciji in vseh relevantnih francoskih laboratorijev za humano genetiko; v svoji raziskavi so tako zajeli 200 bolnikov (Francija je imela tega leta 61 milijonov prebivalcev (10)). To število je skladno z oceno, da je bolnikov s HP med vsemi, ki imajo kronični pankreatitis, med enim in dvema odstotkoma (11, 7).

PATOGENEZA

Pankreasni prebavni encimi so v obliki neaktivnih prekurzorjev (kot sta kationski in anionski tripsinogen) shranjeni v zimogenih granulah acinarnih celic. V normalnih razmerah je njihova aktivacija skrbno nadzorovana – do nje privede šele delovanje enterokinaze v dvanajstniku. V acinarnih celicah je tako na tripsinogen vezan zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 (SPINK1), ki ustavlja razgradnjo tripsinogena v tripsin. Že nastali tripsin pa razgrajuje samega sebe in s tem zmanjša lastno delovanje na druge prebavne encime. Nepravilnosti v zgradbi tripsinogena in delovanju SPINK1 vodijo do neravnovesja med dejavniki, ki aktivacijo tripsina zavirajo, in tistimi, ki jo vzpodbujajo, in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke (12).

Kationski tripsinogen – PRSS1

Mutacije gena za kationski tripsinogen (PRSS1) so najpomembnejši vzrok HP. Najpogostejša med njimi, R122H (13), povzroči odpornost tripsina na razgradnjo samega sebe (avtoproteolizo), kar prepreči delovanje omenjenega pomembnega varnostnega mehanizma za odstranjevanje prezgodaj aktiviranega tripsina v acinarnih celicah (14). Druga najpogostejša mutacija, N21I, spremeni prostorsko zgradbo tripsinogena in s tem zniža njegovo afiniteto za proteazni zaviralec SPINK1, kar pospeši spontano pretvorbo tripsinogena v tripsin (15). Ostale, mnogo redkejšje mutacije PRSS1 (A16V, D22G in K23R) vplivajo na mesto cepitve signalnega peptida med nastankom tripsinogena in povzročijo bodisi njegovo napačno usmerjanje skozi celične predelke ali pa po spremembi konformacije molekule pospešijo njegovo aktivacijo (16).

Zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 – SPINK1

Kronični pankreatitis je povezan tudi z mutacijo gena N34S za SPINK1 (17); največkrat so bolniki homozigoti za mutirani alel in zato velja ta mutacija za recisivno (18). Družinske obremenjenosti pri teh bolnikih pogosto ni; mutacijo N34S so tako našli kar pri 43 % bolnikov z idiopatskim kroničnim pankreatitisom z zgodnjim nastopom bolezni (19). Zanimivo je, da je relativno pogosta tudi pri bolnikih z alkoholnim (20) in trojskim (21) kroničnim pankreatitisom in očitno je predispozicija za razvoj bolezni ob delovanju dodatnih škodljivih dejavnikov.

S cistično fibrozo povezana transmembranska regulatorna beljakovina

Opisana je tudi povezava med kroničnim pankreatitisom in mutacijami s cistično fibrozo povezane transmembranske regulatorne beljakovine (CTRF (22)). Povezava ni presenetljiva, saj se v sklopu cistične fibroze pri 1–2 % bolnikov pojavi tudi kronični pankreatitis (23). Po drugi strani naj bi bila med bolniki s kroničnim pankreatitisom skoraj tretjina nosilcev vsaj ene od mutacij CTRF, pri nekaterih pa so hkrati našli tudi mutacijo gena za kationski tripsinogen ali SPINK1 (24, 25).

Dejavniki okolja

Poleg podedovanih dejavnikov na razvoj HP vpliva tudi okolje. V zanimivi raziskavi so Amann in sodelavci (26) preučevali pare enojajčnih dvojčkov s HP. Od sedmih preučevanih parov so kronični pankreatitis obeh dvojčkov opisali le pri štirih parih. Trije bolniki z izraženim pankreatitisom so imeli zdrave brate dvojčke (oz. sestre dvojčice), dejavnikov okolja, ki bi utegnili vplivati na razvoj bolezni, pa ta raziskava ni opredelila. Nanje sta posredno pokazali dve drugi.

HP se pojavlja pogosteje v dveh starostnih obdobjih, s prvim vrhom okoli osmega leta starosti in drugim med 18. in 24. letom; nastop bolezni v zgodnji odrasli dobi tako časovno sovпада s začetkom uživanja alkohola (27, 28). Med bolniki s kasnejšim nastopom HP pa je bilo v eni od raziskav tudi več kadičev kot v asimptomatski skupini (28). Predpostavki o škodljivem učinku alkohola in kajenja pri razvoju HP sicer nista statistično potrjeni, a sta skladni z znano vlogo alkohola pri nastanku kroničnega pankreatitisa in spoznanji o hujšem poteku alkoholnega ali idiopatskega kroničnega pankreatitisa pri bolnikih, ki kadijo (29, 30).

POTEK BOLEZNI

HP se začne s ponavljajočimi se epizodami akutnega pankreatitisa, navadno v otroštvu ali mladosti, lahko pa se prvič pojavi celo v poznejši odrasli dobi (14). Potek akutnih epizod se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa drugih vzrokov. Bolnik lahko občuti le ponavljajoče se nenadne bolečine v epigastriju (6). Navadno imajo bolniki dve do štiri ponovitve letno, redko pride ob njih do zapletov, kot so nekroze, tromboza vranične vene (31), nastanek psevdocist (32) ali celo do smrti (33).

Tudi kronični pankreatitis, ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega kroničnega pankreatitisa pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih (34); le psevdociste so pri HP nekoliko pogostejša najdba (35). Raziskava EUROPAC je kumulativno

tveganje za razvoj eksokrine insuficience trebušne slinavke pri bolnikih s HP ocenila na 8,4 % pri 20 letih in 60,2 % pri 70 letih, za nastop endokrine insuficience z diabetesom pa na 4,4 % pri 20 letih in 47,6 % pri 50 letih (7).

GENETSKE PREISKAVE

Identifikacija mutacij, ki so povezane z HP, in vse večja dostopnost genetskih preiskav omogočata določanje genov, ki povzročajo HP, pri bolnikih tudi pri vsakdanjem kliničnem delu. Smernice mednarodnega združenja za pankreatologijo (IAP (36)) svetujejo uporabo genetskega testiranja pri kliničnem delu le pri simptomatskih bolnikih, ki po seznanitvi s preiskavo vanjo privolijo in za katere velja, da prebolevajo bodisi epizodo rekurentnega akutnega pankreatitisa, kateremu ni mogoče pripisati vzroka, bodisi nepojasnen (idiopatski) kronični pankreatitis in imajo (oziroma so imeli) med bližnjimi sorodniki bolnika z nepojasnenim pankreatitsom. Pri otrocih je menda smiselno genetske preiskave opraviti že ob prvi epizodi pankreatitisa neznane etiologije, kot tudi pri družinsko obremenjenih otrocih s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu. Glede na to, da genetsko testiranje asimptomatskih otrok tudi v primeru pozitivnega rezultata nima praktičnih posledic, ga smernice odsvetujejo.

Preiskovancem, pri katerih laboratorijski testi potrdijo mutacijo, je treba pojasniti izvid, poudariti nepredvidljivost poteka HP in zakonitosti njegovega dedovanja. Povedati jim je treba, da so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke, in jim ponuditi strategijo, s katero bi poskusili ogroženost zmanjšati oz. raka vsaj zgodaj odkriti in zdraviti.

HEREDITARNI PANKREATITIS IN RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Kronični pankreatitis katerega koli vzroka zveča ogroženost z rakom trebušne slinavke (37). Najverjetnejši mehanizem je progresivna akumulacija mutacij ob stalni celični regeneraciji v okolju vnetnega odziva ob pogostih poškodbah ded-

nine (38). Kot sta pokazali dve epidemiološki raziskavi povezave kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke, se v skupini bolnikov s kroničnim pankreatitisom rak pojavlja med 3,8- in 16,5-krat pogosteje kot v celotni populaciji (39). Navedeni raziskavi pa med preučevanimi bolniki nista vključevali tistih s HP.

Povezavo HP z rakom pankreasa so prvič opisali ob preučevanju kohorte 246 bolnikov s HP s srednjo dobo sledenja 14 let. Med bolniki je raziskava odkrila 8 bolnikov z rakom trebušne slinavke, kar je pomenilo 53-krat večjo incidenco od tiste v celotni populaciji. Rezultate sta potrdili ameriška (2) in nedavna francoska (9) študija. Slednja kumulativno tveganje bolnikov s HP za adenokarcinom pankreasa pri 50 in 75 letih ocenjuje na 11 % in 49 % za moške in 8 % ter 55 % za ženske. V raziskavi so pomembno pogosteje raka odkrili pri bolnikih s sladkorno boleznijo in kadilcih. Ocenjujejo (40), da pri bolnikih s HP kajenje celo podvoji ogroženost z rakom trebušne slinavke.

IAP je pred sedmimi leti sprejela smernice za preprečevanje raka trebušne slinavke pri bolnikih s HP in za njihovo presejanje ter zdravljenje (41). Priporočila za preprečevanje nastanka raka trebušne slinavke so usmerjena v zmanjševanje dejavnikov tveganja, kar pomeni v prvi vrsti odsvetovanje kajenja. Zmanjšanje pogostosti epizod akutnega pankreatitisa upočasnjuje napredovanje HP (42). Bolniki naj bi zato ne uživali alkohola in se izogibali jemanju zdravil, ki lahko povzročijo akutni pankreatitis. Presejanje za zgodnje odkrivanje raka pankreasa bi moralo biti omogočeno vsem bolnikom s HP, starejšim od 40 let, in naj bi po priporočilih obsegalo endoskopsko ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrastnega sredstva ali magnetnoresonančno (MR) tomografijo z MR holangiopankreatikografijo (MRCP). Zdravljenje bolnikov s HP in rakom trebušne slinavke naj bi potekalo tako, kot teče pri bolnikih, ki HP nimajo, razen pri kirurškem posegu, kjer je svetovana odstranitev celotnega organa, da bi v preostalem tkivu trebušne slinavke kasneje ne prišlo do metahronnega karcinoma.

ZAKLJUČEK

Hereditarni pankreatitis je redka bolezen, raziskovanje katere je prineslo nekaj pomembnih spoznanj o patogenezi in patofiziologiji akutnega in kroničnega pankreatitisa. Hkrati njegovo prepoznavanje omogoča opredelitev in skrbno spremljanje skupine bolnikov, ki so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21 (1): 54–63.
2. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201–9.
3. Primic-Žakelj M. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
4. DiMagna EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1999; 117 (6): 1464–84.
5. Teich N, Mossner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 115–30.
6. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
7. 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.
8. Kloppel G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21 (4): 227–36.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 111–9.
10. [cited 2008 4.2.2008]; Available from: http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age3.htm.
11. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S113–31.
12. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82 (974): 775–8.
13. 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.
14. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
15. Gorry MC, Gabbai Z, Furey W, Gates LK, Jr., Preston RA, Aston CE, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1063–8.
16. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117 (1): 7–10.
17. 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.
18. Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M, Ogawa M. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2003; 38 (4): 365–70.
19. Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (5): 1133–7.
20. 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 (21): 2716–7.
21. 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 (5): 347–51.
22. 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 (10): 645–52.
23. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 86–95.
24. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, Ruzsniwski P, Robaszekiewicz M, Raguene O, et al. Determination of the relative contribution of three genes—the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene—to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (2): 100–6.
25. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121 (6): 1310–9.
26. Amann ST, Gates LK, Aston CE, Pandya A, Whitcomb DC. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins. *Gut* 2001; 48 (4): 542–7.
27. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 1978; 15 (3): 189–201.

28. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111 (8): 622–6.
29. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21 (2): 115–9.
30. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000; 21 (2): 109–14.
31. McElroy R, Christiansen PA. Hereditary pancreatitis in a kinship associated with portal vein thrombosis. *Am J Med* 1972; 52 (2): 228–41.
32. Fried AM, Selke AC. Pseudocyst formation in hereditary pancreatitis. *J Pediatr* 1978; 93 (6): 950–3.
33. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK, Jr., Ulrich CD, Martin SP, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSC). *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (7): 1113–6.
34. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (1): 1–4.
35. Paolini O, Hastier P, Buckley M, Maes B, Demarquay JF, Staccini P, et al. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: A study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17 (3): 266–71.
36. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: Guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1 (5): 405–15.
37. Whitcomb DC. Inflammation and cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287 (2): G315–9.
38. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 65–73.
39. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyren O, Gridley G, Adami HO, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (8): 625–7.
40. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286 (2): 169–70.
41. Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: Consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology* 2001; 1 (5): 416–22.
42. Gates LK Jr. Preventive strategies and therapeutic options for hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84 (3): 589–95.