

©Borgis

*Karolina Wejnarska, Jarosław Kierkuś, Elwira Kołodziejczyk, Józef Ryżko, Grzegorz Oracz

Ocena przebiegu klinicznego przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci ze współwystępowaniem mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR*

The clinical course of chronic pancreatitis in children with the coincidence of mutations in the *CFTR* and *SPINK1* genes

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Józef Ryżko

Słowa kluczowe

zapalenie trzustki przewlekłe, dzieci, przebieg, mutacje genów

Key words

pancreatitis, chronic, children, course, gene mutations

Streszczenie

Wstęp. Przewlekłe zapalenie trzustki jest to choroba rozpoznawana u dzieci coraz częściej. Przyczyny PZT u dzieci są różnorodne, do najważniejszych należą m.in. mutacje w genach *PRSS1*, *SPINK1* i *CFTR*.

Cel pracy. Celem naszej pracy była ocena ciężkości przebiegu klinicznego PZT u dzieci ze współwystępowaniem mutacji genów *CFTR* i *SPINK1*.

Materiał i metody. Do badania włączono 208 dzieci z PZT hospitalizowanych w latach 1988-2012. Dane analizowano pod kątem wieku rozpoznania choroby, nasilenia zmian zapalnych ocenianych w skali Cambridge podczas ECPW oraz częstości interwencji zabiegowych – endoskopowych i chirurgicznych. Wszystkie dzieci miały przeprowadzoną analizę genów w kierunku mutacji predysponujących do zapalenia trzustki (*PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*).

Wyniki. Współwystępowanie mutacji genów *CFTR* i *SPINK1* stwierdzono u 9 dzieci (4,3%) (3 dziewczynki i 6 chłopców; ze średnią wieku 11,5 lat, od 6 do 15 lat). Współwystępowanie mutacji N34S/- i delF508/- wykryto u 3 pacjentów, mutacji N34S/- i IVS8-5T(TG)11/- u 5 dzieci oraz mutacji N34S/- i IVS3+2T>C/- i delF508/- u 1 pacjenta.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w wieku chorych podczas pierwszego epizodu zapalenia trzustki między badaną grupą pacjentów a pozostałymi chorymi (9 lat vs. 8,9 roku; NS). Nie stwierdzono różnicy w nasileniu zmian zapalnych ocenianych w skali Cambridge podczas badania ECPW (1,5° vs. 1,7°; NS), w częstości zabiegów terapeutycznych (endoskopowych i chirurgicznych) (38 vs. 35%; NS), protezowaniu przewodów trzustkowych (38 vs. 35%; NS) oraz częstości ESWL.

Wnioski. Przebieg kliniczny przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci ze współwystępowaniem mutacji genów *CFTR* i *SPINK1* nie różni się od przebiegu klinicznego choroby wywołanej innymi czynnikami etiologicznymi.

Summary

Introduction. The causes of chronic pancreatitis (CP) in children are varied. These include gene mutations, anatomic anomalies of the pancreatic duct and metabolic disorders.

Aim. The aim of our study was to evaluate the clinical severity of chronic pancreatitis in children with the coincidence of mutations in the *CFTR* gene and *SPINK1* gene.

Material and methods. 208 children with chronic pancreatitis were enrolled into the study. Data were analyzed for age at diagnosis, severity of inflammatory lesions assessed on a Cambridge scale during ERCP and the frequency of intervention treatment. All the children had carried out the analysis of *PRSS1*, *CFTR* and *SPINK1* gene mutations.

Results. The coincidence of mutations in *CFTR* and *SPINK1* genes was found in 9 children (4.3%). There was no significant difference in the age of the disease onset between the studied group and the rest of the patients (9 years vs. 8.9 years, NS). There was no difference in the severity of inflammatory lesions assessed on a Cambridge scale during ERCP (1.5 vs. 1.7, NS). The frequency of therapeutic procedures (endoscopic and surgical) (38 vs. 35%, NS), pancreatic duct stenting (38 vs. 35%, NS) and the frequency of ESWL were also similar in both groups of patients.

Conclusions. The clinical course of chronic pancreatitis in children with the coincidence of mutations in the *CFTR* and *SPINK1* genes does not differ from the clinical course of disease caused by other etiological factors.

Adres/address:

*Karolina Wejnarska
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii
i Zaburzeń Odżywiania
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
tel. +48 (22) 815-73-84
k.wejnarska@gmail.com

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest wśród populacji dziecięcej chorobą rzadką, o nieustalonej dotąd częstości występowania. Istotą choroby jest stopniowe niszczenie mięszu narządu przez postępujący proces zapalny oraz stopniowe zastępowanie go tkanką łączną. U dzieci jednak stosunkowo rzadko dochodzi do niewydolności funkcji zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej trzustki. Do upośledzenia trawienia składników odżywczych prowadzącego do zespołu złego wchłaniania i biegunki tłuszczowej dochodzi dopiero, gdy ponad 90% tkanki gruczołowej ulega zniszczeniu. Tak znaczne uszkodzenie narządu występuje zazwyczaj po wielu latach trwania choroby (5,6-13,1 roku), więc jest obserwowane raczej u pacjentów dorosłych. Funkcja wewnątrzwydzielnicza trzustki jest zachowana zazwyczaj dłużej od zewnątrzwydzielniczej, a co za tym idzie cukrzyca spowodowana PZT tym bardziej jest w pediatrii problemem rzadkim (1, 2).

Głównym objawem PZT zgłaszanym przez 95% pacjentów jest ból brzucha, szczególnie silny w okresach zaostrzeń. Bywa, że jest to jedyny prezentowany przez chorych objaw toczącego się procesu zapalnego. Jednak często towarzyszą mu wymioty (85%), nieco rzadziej niedrożność jelit (47%), gorączka (27%), żółtaczka (9%) czy nawet wstrząs opisywany u 7% pacjentów (3, 4).

Najczęstsze przyczyny PZT u dzieci znacznie różnią się od tych opisywanych wśród dorosłych. Do najważniejszych należą mutacje genetyczne, wady anatomiczne przewodu trzustkowego, zaburzenia gospodarki lipidowej i choroby dróg żółciowych (3, 5). Dość duża część PZT pozostaje nadal opisywana jako idiopatyczna – 30-40% (1), mimo że w ostatniej dekadzie rozwój diagnostyki molekularnej pozwolił na poznanie genetycznej etiologii choroby u znacznej liczby pacjentów. Przewlekłe zapalenie trzustki jest chorobą o bardzo zróżnicowanych przyczynach, które różnymi szlakami patomechanicznymi prowadzą do jednego obrazu klinicznego oraz histopatologicznego. Jak dowiedli już Shrikhande i wsp., poprzez ocenę histopatologiczną nie możemy dociec przyczyny PZT (6).

Do mutacji o potwierdzonym związku z chorobami trzustki należą m.in. mutacje w genach: *PRSS1* (ang. *cationic trypsinogen/serine protease 1*), *SPINK1* (ang. *serine protease inhibitor Kazal type 1*), *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), *CTRC* (ang. *chymotrypsin C*), *CPA1* (ang. *carboxypeptidase A1*) (7). Mutacja w genie *PRSS1* jest potwierdzoną przyczyną rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki (8, 9), w przeciwieństwie do genów *SPINK1* i *CFTR*, których mutacje według piśmiennictwa jedynie zwiększają ryzyko wystąpienia choroby.

Według niektórych autorów współwystępowanie mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* zwiększa zdecydowanie ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki u tych pacjentów nawet kilkaset razy (8, 10, 11). Brak jest jednak danych w piśmiennictwie na temat ciężkości przebiegu choroby u tych chorych.

CEL PRACY

Celem naszej pracy było porównanie przebiegu klinicznego przewlekłego zapalenia trzustki u pacjentów ze współwystępowaniem mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* z przebiegiem choroby u pacjentów z PZT o innej etiologii.

MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono 208 dzieci w wieku 1,6-18 lat (średnia wieku 10,8 roku) z PZT hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania IP-CZD w latach 1988-2012. Do kryteriów włączenia należały: wiek poniżej 18 roku życia, cechy przewlekłego zapalenia trzustki uwidocznione w badaniu obrazowym (MRCP, CT, ECPW lub USG) i/lub w badaniach służących ocenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki (trzydobowa ocena wydalania tłuszczów w kale, test oddechowy z triglicerydami znakowanymi izotopem węgla ¹³C, stężenie elastazy-1 w kale) oraz przynajmniej roczny okres obserwacji przebiegu choroby (od momentu pierwszego epizodu choroby).

U wszystkich pacjentów wykonano diagnostykę molekularną w kierunku mutacji genów związanych z przewlekłym zapaleniem trzustki:

- *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (MIM:219700) – mutacje ΔF508, del2,3 i poliT wariant w intronie 8 (IVS8-T), analiza eksonów 9, 10, 11 z zastosowaniem techniki sekwencjonowania DNA,
- *PRSS1* (ang. *cationic trypsinogen/serine protease 1*) (MIM:276000) – mutacje R122H, R122C, A16V, N29I, E79K, N29T, K23R, D22G, D19A, analiza eksonów 2 i 3 z zastosowaniem techniki sekwencjonowania DNA,
- *SPINK1* (ang. *serum protease inhibitor Kazal type 1*) (MIM 167790) – mutacje N34S, IVS3+2T > c, analiza eksonu 3 z zastosowaniem techniki sekwencjonowania DNA.

Analiza DNA była wykonana w latach 2002-2010 w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD, Warszawa oraz w latach 2011-2012 w Zakładzie Genetyki Genomed S.A., Warszawa.

Przebieg kliniczny analizowany był na podstawie następujących danych:

- wieku wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia trzustki,
- nasilenia zmian zapalnych w endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) w skali Cambridge. ECPW wykonano u 157 dzieci, co stanowi 75,5% badanej grupy,
- częstości leczenia zabiegowego (endoskopowego, litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową – ESWL, operacyjnego).

Istotność związku pomiędzy cechami kategorycznymi oceniana była przy pomocy testów z grupy chi². Porównując dane ciągłe, zastosowano test U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa (Statistica for Windows, wersja 5.0). Za poziom istotności statystycznej przyjęto p < 0,05.

WYNIKI

Mutacje genów związanych z zapaleniem trzustki stwierdzono u 89 dzieci (42,8%) i była to najczęstsza przyczyna PZT wśród badanej grupy pacjentów (ryc. 1).

Z badanych mutacji najpowszechniej występującymi okazały się mutacje w genie *SPINK1* wykryte u 42 (20,2%) dzieci. U części z nich opisano również dodatkowe czynniki sprzyjające wystąpieniu zapalenia trzustki, jak wady anatomiczne przewodu trzustkowego (9 dzieci), uraz jamy brzusznej w wywiadzie (5 dzieci), hipertriglicerydemię (3 dzieci) czy patologie dróg żółciowych (2 dzieci). Kolejnymi co do częstości występowania były mutacje w genie *CFTR*, które stwierdzono u 37 (17,8%) chorych. Również i w tej grupie pacjentów dość często występowały inne czynniki powodujące zapalenia trzustki (wady anatomiczne przewodu trzustkowego u 10, uraz jamy brzusznej u 4, patologie dróg żółciowych u 4 dzieci oraz hipertriglicerydemia u 2 chorych). Mutacje genu *PRSS1* stwierdzono u 22 (10,6%) pacjentów. W tej grupie chorych dodatkowe czynniki etiologiczne zapalenia trzustki występowały znacznie rzadziej (u 4 chorych wady anatomiczne przewodu trzustkowego).

U 22 (10,6%) pacjentów pomimo pozytywnego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób trzustki nie udało się jak dotychczas zidentyfikować mutacji predysponującej do zapalenia trzustki. Czwooro spośród tych dzieci spełniało kryteria rozpoznania wrodzonego zapalenia trzustki (ang. *hereditary pancreatitis*).

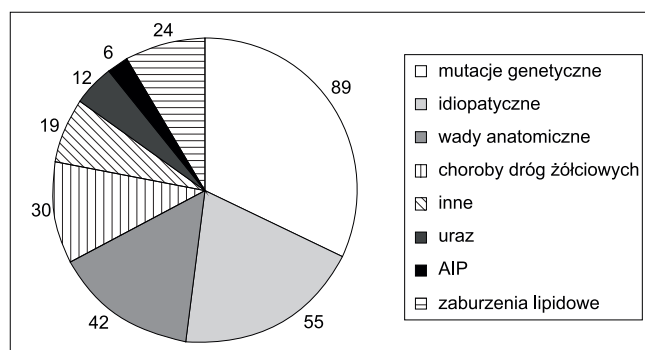
Współwystępowanie mutacji genów *CFTR* i *SPINK1* stwierdzono u 9 (4,3%) dzieci (3 dziewczynki i 6 chłopców; ze średnią wieku 11,5 roku, od 6 do 15 lat). Współwystępowanie mutacji N34S/- i delF508/- wykryto u 3 pacjentów, mutacji N34S/- i IVS8-5T(TG)11/- u 5 dzieci oraz mutacji N34S/- i IVS3+2T>C/- i delF508/- u 1 pacjenta. Szczegółowy rozkład wykrytych mutacji w danej grupie pacjentów przedstawia rycina 2.

U 1 chorego stwierdzono dodatkowy czynnik etiologiczny – wadę anatomiczną przewodu trzustkowego – trzustkę dwudzielną. U 3 chorych pierwszy epizod zapalenia był poprzedzony urazem jamy brzusznej. Wywiad rodzinny był pozytywny u 5 (55,6%) chorych.

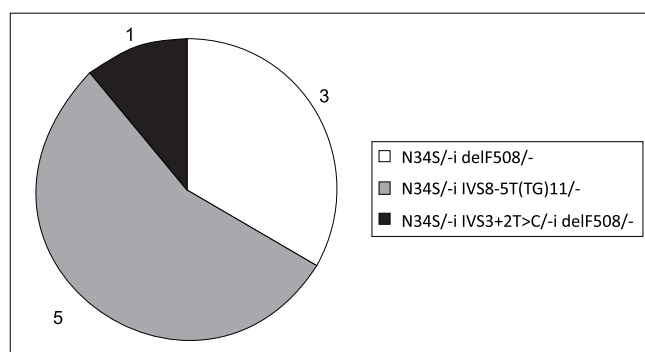
Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w wieku chorych podczas pierwszego epizodu zapalenia trzustki między badaną grupą pacjentów ze współwystępowaniem mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* a pozostałymi chorymi (9 lat vs. 8,9 roku; NS). Nasilenie zmian zapalnych ocenianych w skali Cambridge podczas badania ECPW również było podobne (1,5 vs. 1,7°; NS). Także zabiegi terapeutyczne endoskopowe i chirurgiczne (38 vs. 35%; NS) oraz protezowanie przewodów trzustkowych (38 vs. 35%; NS) w badanej grupie pacjentów były wykonywane z porównywalną częstością z pozostałymi chorymi.

DYSKUSJA

Częstość chorych z PZT i mutacjami genów obserwowana wśród naszych chorych (43%) pozostaje w zgodzie z większością dostępnych danych litera-



Ryc. 1. Przyczyny PZT w badanej grupie pacjentów.



Ryc. 2. Współwystępowanie mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* w badanej grupie pacjentów.

turowych (5, 12, 13), choć w badaniu amerykańskim Sultana i wsp. (14) aż u 79% pacjentów z ostrym nawracającym lub przewlekłym zapaleniem trzustki wykryto mutację w co najmniej jednym genie związanym z chorobami trzustki. Podobnie wysoką wartość opisano w chińskim badaniu Wanga i wsp., gdzie w grupie 75 dzieci z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem trzustki 70% chorych miało wykrytą mutację (15).

W prawidłowych warunkach istnieją mechanizmy chroniące przed przedwczesną aktywacją proteaz w trzustce. Należą do nich m.in. synteza trypsyny w formie nieaktywnej – trypsynogenu, produkcja inhibitora proteazy trypsynogenu Kazal typ 1 (białko kodowane przez gen *SPINK1*) czy sprawny odpływ płynu trzustkowego związany z prawidłowym transportem jonów przez błonę komórkową (kanały jonowe kodowane przez gen *CFTR*) (10).

Aktywacja trypsynogenu do aktywnej postaci enzymu, czyli trypsyny jest hamowana przez białko *SPINK1*. Utrata tej funkcji spowodowana przez mutację w genie *SPINK1* powoduje przedwczesną aktywację proenzymu w mięszu trzustki (16) i patofizjologiczne tego następstwa. Mutacja w omawianym genie po raz pierwszy została opisana przez Witta i wsp. w 2000 roku (17). Jest ona uznawana raczej za czynnik predysponujący do wystąpienia zapalenia trzustki (18-20) i do rozwinięcia choroby niezbędne jest zaistnienie dodatkowego czynnika, jak infekcja, uraz czy alkohol. Wśród zdrowej populacji mutacja *SPINK1* występuje z częstością 1-2%. Wśród chorych z idiopatycznym PZT piśmiennictwo

podaje wartości od 6,5 do niemal 45% (21). Rolę tej mutacji podkreślają dane pochodzące z badania grupy chorych dorosłych nadużywających alkoholu. Według danych z piśmiennictwa zapalenie trzustki występuje jedynie u 10% chorych z wywiadem regularnego spożywania alkoholu, a aż u 6% spośród tych pacjentów występuje mutacja w genie *SPINK1* (8, 22).

Związek mutacji genu *CFTR* z zapaleniem trzustki po raz pierwszy opisano w 1998 roku (23, 24). Mechanizm patofizjologiczny odpowiedzialny za rozwój PZT w przypadku mutacji genu *CFTR* nie jest do końca poznany. Najprawdopodobniej jest to związek kanałów jonowych kodowanych przez *CFTR* z produkcją wodorowęglanów soku trzustkowego (25). Podobnie jak mutacje w genie *SPINK1*, jest to czynnik jedynie predysponujący do zapalenia trzustki. Częstość występowania mutacji w genie *CFTR* u pacjentów z idiopatycznym przewlekłym zapaleniem trzustki wynosi od 13 do 37% (26) przy częstości populacyjnej 3-4% (11). Co ciekawe, jedynie 10-15% pacjentów z mukowiscydozą rozwija zapalenie trzustki, a u pacjentów z mutacją genu *CFTR* i przewlekłym zapaleniem trzustki nie występują objawy płucne (26, 27).

Poznawanie coraz to nowych genetycznych warunkowań wystąpienia chorób trzustki ma stanowić pomoc w ocenie ryzyka wystąpienia PZT, a co za tym idzie wcześniejszego rozpoznawania oraz efektywniejszego leczenia. Sądząc po znacznym odsetku idiopatycznego przewlekłego zapalenia trzustki, wiele na tym polu pozostaje jeszcze do zrobienia.

Przebieg kliniczny PZT u pacjentów z mutacjami w genie *SPINK1* był oceniany w szeregu badań. Wynika z nich, że choroba w tych grupach pacjentów ujawnia się znamienne statystycznie wcześniej niż u chorych z PZT o innej etiologii (28, 29). Jednak częstość hospitalizacji, interwencji chirurgicznych czy nasilenie zmian zapalnych ocenianych w skali Cambridge była porównywalna w obu grupach pacjentów (28). U chorych z mutacjami *CFTR* porównywano przebieg choroby z alkoholowym oraz idiopatycznym PZT, nie wykazując istotnych statystycznie różnic w przebiegu (15, 30).

Według piśmiennictwa współwystępowanie mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia trzustki 900-krotnie (8, 10, 11). Pierwsze doniesienia o tak dużym zwielokrotnieniu ryzyka pochodzą z pracy Noone'a i wsp. z 2001 roku. Badanie przeprowadzono na 39 dorosłych pacjentach z idiopatycznym przewlekłym zapaleniem trzustki (11). W pracy Schneider i wsp., gdzie opisano grupę 80 pacjentów z idiopatycznym przewlekłym zapaleniem trzustki, autorzy podają również uderzająco większe ryzyko wystąpienia choroby u nosicieli mutacji w obu ge-

nach (OR 84,4, 95%). Ponadto wykazano zróżnicowany wzrost ryzyka między poszczególnymi mutacjami w genie *CFTR* i najwyższy dotyczył mutacji *delf508*. Jeżeli chodzi o ocenę przebiegu choroby, cytowana praca podaje jedynie wcześniejszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia trzustki u heterozygot złożonych *SPINK1* i *CFTR* (25). Tak znaczące zwiększenie ryzyka nie wynika więc z prostego sumowania narażenia na wystąpienie PZT nosicieli mutacji poszczególnych genów. O prawdopodobnym zjawisku epistazy między genami *SPINK1* i *CFTR*, czyli wpływie jednego genu na ekspresję drugiego wspominali m.in. LaRush i Whitcomb (31) czy Schneider i wsp. (25).

Można by się więc spodziewać, że przebieg choroby w grupie chorych o tak dużym ryzyku zachorowania będzie wyjątkowo ciężki. Uzyskane przez nas wyniki nie potwierdzają tej tezy, wykazując, że przebieg kliniczny PZT u tych chorych nie różni się od przebiegu PZT związanego z innymi czynnikami etiologicznymi. Nie odnaleziono jednak danych literaturowych, które oceniałyby przebieg przewlekłego zapalenia trzustki w podobnej grupie badanej – chorych z zestawem mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR*. Wobec braku najczęstszych środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłego zapalenia trzustki (alkohol, palenie papierosów) wśród pacjentów pediatrycznych wydaje się, że jest to odpowiednia grupa chorych do oceny wpływu czynników genetycznych na choroby trzustki.

WNIOSKI

Praca autorów jako pierwsza ocenia przebieg PZT u dzieci, ze współwystępowaniem mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR*. Z przeprowadzonego badania wynika, że współwystępowanie mutacji w genach *SPINK1* i *CFTR* nie wpływa na przebieg kliniczny przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci i jest on porównywalny z przebiegiem choroby związanej z innymi czynnikami etiologicznymi. Należy jednak podkreślić, że niniejsze badanie zostało przeprowadzone na małej grupie pacjentów i uzyskane przez autorów wyniki powinny zostać potwierdzone w dużych, wieloośrodkowych badaniach. Nie będzie to jednak zadanie łatwe, ponieważ badany zestaw mutacji występuje bardzo rzadko. Prawdopodobnie jedynym sposobem wiarygodnej oceny przebiegu choroby u tego typu pacjentów z rzadkimi mutacjami są narodowe rejestry chorych z PZT związanym z mutacjami genów. Takie bazy istnieją już we Francji, Niemczech i Wielkiej Brytanii. Nasza Klinika planuje przy współudziale Klinik Gastroenterologii z całego kraju stworzenie również w naszym kraju tego typu rejestru.

PIŚMIENNICTWO

1. Nydegger A, Couper R, Oliver M: Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 499-509.
2. Oracz G: Przewlekłe zapalenie trzustki u dzieci – diagnostyka i leczenie. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 2012.
3. Oracz G: Przewlekłe zapalenie trzustki u dzieci. *Terapia* 2009; 17: 47-51.
4. Cichy W: Odrębności przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci. *Medical Science Review. Gastroenterologia*. Wyd. 3, 2006: 93-100.

5. Werlin S, Kugathasan S, Frautschy B: Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591-595.
6. Shrikhande SV, Martignoni ME, Shrikhande M et al.: Comparison of histological features and inflammatory cell reaction in alcoholic, idiopathic and tropical chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 1565-1572.
7. Witt H, Beer S, Rosendahl J et al.: Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013 Oct; 45(10): 1216-1220.
8. Braganza J, Lee S, McCloy R, McMahon M: Chronic Pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184-1197.
9. Gorry M, Garbbaizedeh D, Furey W et al.: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-1068.
10. Kandula L, Withcomb D, Lowe M: Genetic issues in pediatric pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 246-251.
11. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM et al.: Cystic Fibrosis Gene Mutations and Pancreatitis Risk: Relation to Epithelial Ion Transport and Trypsin Inhibitor Gene Mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1310-1319.
12. Witt H: Gene mutations in children with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 432-438.
13. Sobczyńska-Tomaszewska A, Bąk D, Oralewska B et al.: Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 299-306.
14. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N: Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Ped Gastroenterol Nut* 2012; 54: 645-650.
15. Wang W, Sun X-T, Weng X-L et al.: Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese pediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003150.
16. Lowe M: Pancreatitis. [W:] Wyllie R, Hyams J (eds.): *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Wyd. 4, Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011: 905-914.
17. Witt H, Luck W, Hennies H et al.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-215.
18. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
19. Chen JM, Ferec C: Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 63-87.
20. Ooi CY, Gonska T, Durie PR, Freedman SD: Genetic testing in pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2202-2206.
21. Pflutzer RH, Barmanda MM, Brunskill AP et al.: SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-623.
22. Witt H, Luck W, Backer M et al.: Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001; 285: 2716-2717.
23. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al.: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Eng J Med* 1998; 339: 653-658.
24. Sharer N, Schwarz M, Malone G et al.: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 229: 645-652.
25. Schneider A, LaRusch J, Sun X et al.: Combined Bicarbonate Conductance-Impairing Variants in CFTR and SPINK1 Are Associated with Chronic Pancreatitis in Patients without Cystic Fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 162-171.
26. Derikx M, Drenth J: Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 251-270.
27. Truninger K, Malik N, Amman R et al.: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2657-2661.
28. Schneider A, Barmanda M, Slivka J et al.: Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 mutations. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39: 903-904.
29. Pflutzer RH, Barmanda MM, Brunskill AP et al.: SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-623.
30. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al.: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Eng J Med* 1998; 339: 653-658.
31. LaRusch J, Whitcomb DC: Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 467-474.

otrzymano/received: 20.12.2013
 zaakceptowano/accepted: 06.02.2014