

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

Dziedziczne zapalenie trzustki

Hereditary pancreatitis

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

Słowa kluczowe

dziedziczne zapalenie trzustki, przebieg, *PRSS1*, rak trzustki

Key words

hereditary pancreatitis, course, *PRSS1*, pancreatic cancer

Streszczenie

Dziedziczne zapalenie trzustki jest chorobą rzadką, o autosomalnym dominującym mechanizmie dziedziczenia z około 80% penetracją. Po raz pierwszy zostało opisane w 1952 roku przez Comforta oraz Steinberga, natomiast w 1996 roku zostało powiązane przez Whitcoma i wsp. z mutacją genu trypsynogenu *PRSS1*. Za najczęściej występujące mutacje uważa się R122H oraz N29I, które stanowią około 90% wykrywanych mutacji. W przypadku Europy Środkowej, w tym Polski, drugą pod względem częstości występowania, po R122H, jest mutacja R122C. Charakterystyczny dla dziedzicznego zapalenia trzustki jest wczesny początek objawów – około 10 roku życia. Przebieg choroby jest zróżnicowany. Z piśmiennictwa wynika, że dziedziczne zapalenie trzustki przez długie lata może przebiegać łagodnie, jednak z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do rozwoju ciężkich powikłań przewlekłego zapalenia trzustki, takich jak niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza oraz rak trzustki. Leczenie dziedzicznego zapalenia trzustki nie różni się od leczenia przewlekłego zapalenia trzustki o innej etiologii i polega na leczeniu objawów choroby oraz unikaniu czynników mogących wywołać zaostrzenie. Często niezbędne jest leczenie zabiegowe – endoskopowe i/lub chirurgiczne. Około 50-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka trzustki u pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki sprawia, że chorzy ci powinni być objęci czujnym nadzorem onkologicznym i według zaleceń mieć wykonywane regularne, raz do roku, badania – EUS oraz marker CA 19-9 – już od 40 roku życia. Konieczna jest również edukacja pacjentów co do unikania używek, szczególnie palenia papierosów, które, jak wykazały badania, jest czynnikiem najbardziej zwiększającym ryzyko wystąpienia raka trzustki. Rak trzustki istotnie zwiększa śmiertelność u pacjentów z HP.

Summary

Hereditary pancreatitis is a rare autosomal dominant disorder with a penetrance of approximately 80%. HP was first described in 1952 by Comfort and Steinberg, and in 1996 associated with *PRSS1* gene mutation by Whitcomb et al. The most frequent mutations of *PRSS1* gene are R122H and N29I, which constitute about 90% of the mutations encountered. In Central Europe the second most common mutation after R122H is R122C. Characteristic for hereditary pancreatitis is an early onset of the disease, with median age 10 years. The studies revealed that the clinical course of HP may be mild for many years, but with great probability it leads to severe complications of chronic pancreatitis, such as endocrine and exocrine insufficiency and pancreatic cancer. Treatment of hereditary pancreatitis involves pain management, preventing acute attacks, treatment of maldigestion/malnutrition, diabetes mellitus and local organ complications. Endoscopic and surgical interventions are often needed. Risk of the pancreatic cancer is about 50-fold increased. Therefore, HP patients should strongly avoid environmental risk factors for PC, especially smoking. Pancreatic cancer substantially increases mortality in patients with hereditary pancreatitis. According to the recommendations, HP patients after 40 years of age should have performed EUS and CA 19-9 marker level once a year.

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

Dziedziczne zapalenie trzustki (ang. *hereditary pancreatitis* – HP) jest chorobą rzadką, o nieustalonej dokładnie częstości występowania. Dane z piśmien-

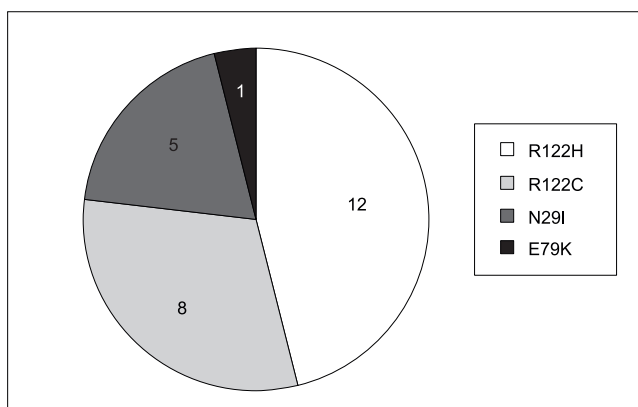
nictwa są zróżnicowane, oceniając częstość tej choroby od 0,3 na 100 000 w populacji francuskiej (1) do 1% pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) w badaniu duńskim (2). Po raz pierwszy zostało ono

opisane w 1952 roku przez Comforta oraz Steinberga, którzy zauważyli, że w pewnych rodzinach choroby trzustki występują z większą częstością niż w ogólnej populacji oraz zasugerowali ich genetyczne podłoże (3). Teoria ta została potwierdzona w 1996 roku przez Whitcomba i wsp., którzy odkryli mutację genu trypsynogenu *PRSS1* (ang. *cationic trypsinogen/serine protease 1*) zlokalizowaną na długim ramieniu chromosomu 7, otwierając tym samym rozdział diagnostyki molekularnej w chorobach trzustki, który do dziś nie jest zamknięty (4). Dziedziczne zapalenie trzustki, choć często przebiega łagodnie, to po wielu latach trwania choroby u większości pacjentów prowadzi do poważnych powikłań, takich jak niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, cukrzyca czy do najpoważniejszego – raka trzustki, którego ryzyko u chorych z HP jest 50-krotnie wyższe niż ryzyko populacyjne.

ETIOLOGIA

Według dzisiejszej wiedzy, dziedziczne zapalenie trzustki jest opisywane jako choroba o autosomalnym dominującym mechanizmie dziedziczenia z około 80% penetracją (5). Jednak piśmiennictwo podaje wartości od 40% w hiszpańskiej pracy de las Heras-Castano i wsp., do ponad 90% w badaniu Reboursa i wsp. (1, 6). Być może nieznanne czynniki środowiskowe czy genetyczne mają wpływ na różnorodność penetracji genu w różnych populacjach, jednak mechanizm ich działania nie jest jeszcze poznany.

Pierwszą opisaną w 1996 roku mutacją genu *PRSS1* była R122H (7), w kolejnych latach sukcesywnie opisywano następne – A16V, D22G, K23R, N29I, N29T, R122C, E79K (8-13). Obecnie za najczęściej występujące uważa się R122H oraz N29I, które według Reboursa i wsp. stanowią około 90% wykrywanych mutacji (1). W przypadku Europy Środkowej, w tym Polski, drugą pod względem częstości mutacją w genie *PRSS1*, po R122H, jest mutacja R122C. Jest to mutacja dość często obserwowana w Polsce, na terenie Niemiec i w Szwecji (14). Częstość mutacji w genie *PRSS1* wśród pacjentów hospitalizowanych w naszej Klinice przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Rozkład mutacji w genie *PRSS1* u chorych z rodzinnym zapaleniem trzustki hospitalizowanych w CZD.

Mutacja genu kationowego trypsynogenu *PRSS1* jest uznana za bezpośredni czynnik sprawczy wystąpienia zapalenia trzustki, w przeciwieństwie do innych mutacji genowych związanych z chorobami trzustki – SPINK1 (ang. *serine protease inhibitor Kazal type 1*), CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), CTSC (ang. *chymotrypsin C*) czy CPA1 (ang. *carboxypeptidase A1*), które są jedynie czynnikami predysponującymi do PZT (15-20).

Mechanizm, w jakim mutacje w genie *PRSS1* prowadzą do zapalenia trzustki, był przedmiotem wielu badań. Wydaje się, że kluczowa jest przedwczesna aktywacja kationowego trypsynogenu w przewodach wyprowadzających, co prowadzi do samotrąwienia narządu oraz postępującego stanu zapalnego i włóknienia (13, 21). Ustalono również związek mutacji genu *PRSS1* ze zmienioną regulacją aktywacji trypsynogenu zależną od chymotrypsyny C (22).

Wpływ czynników środowiskowych na rozwinięcie oraz przebieg dziedzicznego zapalenia trzustki był wielokrotnie badany i jest dotąd nieustalony. Wydaje się, że wbrew wcześniejszym podejrzeniom, używki takie jak papierosy czy alkohol nie rzutują na ciężkość przebiegu dziedzicznego zapalenia trzustki (16). Jednak bezspornie udowodniono, że palenie papierosów u chorych z HP powoduje wzrost ryzyka zachorowania na raka trzustki (23).

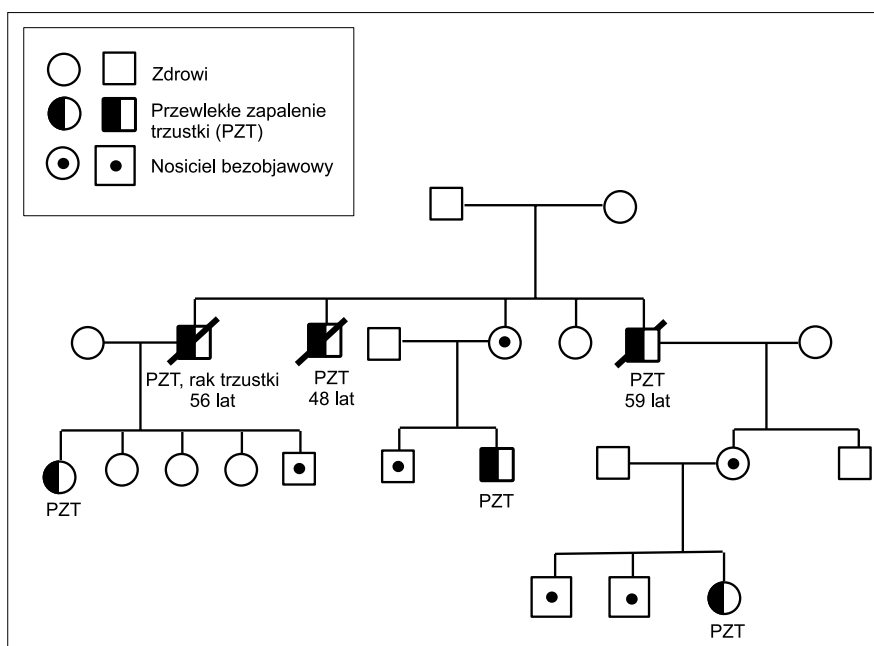
ROZPOZNIANIE

Kryteria rozpoznania HP zmieniały się w ciągu ostatnich dekad. Obecnie obowiązujące zostały zdefiniowane przez EUROPAC (The European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer). W przypadku braku genetycznie potwierdzonej mutacji w genie *PRSS1*, by rozpoznać dziedziczne zapalenie trzustki konieczne jest wystąpienie ostrego nawracającego zapalenia trzustki i/lub przewlekłego zapalenia trzustki o nieznannej etiologii u dwóch krewnych pierwszego stopnia lub trzech (lub więcej) krewnych drugiego stopnia w dwóch lub więcej pokoleniach. U chorych z potwierdzoną mutacją genu *PRSS1* oraz obrazem klinicznym przewlekłego zapalenia trzustki rozpoznanie HP jest oczywiste. U pacjentów, którzy nie spełniają podanych kryteriów, a więcej niż jeden członek ich rodziny w tym samym pokoleniu choruje na PZT, rozpoznajemy rodzinne przewlekłe zapalenie trzustki (16). Według zaleceń Polskiego Klubu Trzustkowego chorzy z pozytywnym wywiadem rodzinnym HP powinni mieć wykonane badania genetyczne (24).

U znacznego odsetka chorych z HP wywiad rodzinny jest bardzo obciążony. Drzewo genealogiczne typowej rodziny z HP przedstawia rycina 2.

PRZEBIEG KLINICZNY

Przebieg kliniczny dziedzicznego zapalenia trzustki jest zróżnicowany. Zazwyczaj choroba rozpoczyna się jako ostre zapalenie trzustki, następnie poprzez ostre nawracające zapalenie trzustki, które jest uważane za stadium przejściowe choroby, rozwija się do przewlekłego zapalenia trzustki z typowymi, utrwalonymi zmianami w badaniach obrazowych i niekiedy



Ryc. 2. Drzewo genealogiczne rodziny z mutacją R122C w genie *PRSS1*.

nieprawidłowymi wynikami testów oceniających wydolność narządu (25). Obraz kliniczny choroby oraz zmiany histopatologiczne w narządzie nie pozwalają na rozróżnienie jej czynnika etiologicznego (26). Historia naturalna dziedzicznego zapalenia trzustki oraz związek genotypu z fenotypem opisywane były w kilku pracach opartych na dużych grupach chorych i całych rodzin dotkniętych mutacją w genie *PRSS1* (1, 2, 16, 23, 27).

W pracy Howesa i wsp. przeanalizowano dane pacjentów z rejestru EUROPAC, który objął 418 osób ze 112 rodzin, pochodzących z 14 krajów europejskich (16). W tym miejscu podkreślić należy znaczenie podobnych krajowych czy międzynarodowych rejestrów, które poprzez gromadzenie danych o tej rzadkiej chorobie pozwalają znaleźć odpowiedzi na pytania o przebieg choroby, relację genotypu z manifestacją kliniczną czy częstość występowania największego zagrożenia w HP – raka trzustki.

Wśród pacjentów z EUROPAC najczęściej wykrywalnymi mutacjami w genie *PRSS1* były R122H oraz N29I. Cytowana praca miała na celu ocenę relacji fenotyp-genotyp, więc przebieg PZT porównywany był pomiędzy chorymi z poszczególnymi mutacjami genu *PRSS1*. Przeciętny wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby wyniósł 10 i 14 lat odpowiednio dla mutacji R122H i N29I. U pacjentów o początku choroby > 10 r.ż. używki takie jak alkohol czy papierosy nie wpływały na wcześniejsze rozwinięcie objawów. Pacjenci z mutacją N29I wymagali mniejszej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń w porównaniu do tych z R122H. Jednak to właśnie grupa chorych z N29I istotnie wcześniej wymagała interwencji zabiegowych z powodu przewlekłego bólu (16).

Zagrożenie wystąpieniem niewydolności zewnątrzwydzielniczej w HP jest duże i w wieku lat 70 wynosi aż 60,2%. Cukrzycę do tego wieku rozwinąć może aż 68,6% pacjentów. Dla kontrastu zagrożenie zewnątrz-

wydzielniczą niewydolnością trzustki dla idiopatycznego czy alkoholowego PZT wynosi odpowiednio 44 i 48%. Cukrzyca zaś w idiopatycznym zapaleniu trzustki występuje jeszcze rzadziej – u 32%, a w alkoholowym PZT – u 38% badanych. Jednak zwraca uwagę fakt, że choć niewydolność narządu występuje u większości chorych z HP, to upłynąć musi znacznie więcej czasu od początku choroby do wyczerpania rezerwy trzustki, w porównaniu do PZT o innej etiologii. Do upośledzenia zewnątrzwydzielniczej funkcji w dziedzicznym zapaleniu trzustki upłynąć musi średnio 53 lata od początku choroby, w idiopatycznym czy alkoholowym przewlekłym zapaleniu trzustki jest to 26,3 i 16,9 roku. Cukrzyca zaś w HP rozwija się średnio po 53 latach trwania choroby, zaś w idiopatycznym i alkoholowym PZT po odpowiednio 27,5 i 19,8 roku. Rodzaj mutacji i płeć pozostawały bez wpływu na wiek wystąpienia niewydolności. Znacznie niższe niż idiopatycznym oraz alkoholowym PZT okazało się ryzyko interwencji zabiegowej. Jeżeli chodzi o zagrożenie wystąpieniem nowotworu trzustki, to w badanej grupie pacjentów ryzyko było znikome do 50 r.ż., jednak gwałtownie wzrastało w kolejnych latach trwania choroby, osiągając wartość 40% (16).

W pracy Reboursa i wsp. średni wiek wystąpienia pierwszych objawów to 10 lat. Autorzy podkreślili niepokojąco długi czas, który upływał między pierwszym epizodem choroby a postawieniem odpowiedniego rozpoznania – średnio aż 9 lat. Ciekawą obserwacją autorów była też różnica wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby w zależności od linii dziedziczenia mutacji – średnio o 5 lat wcześniej choroba manifestowała się u pacjentów, którzy odziedziczyli mutację od matki. Niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą rozpoznawano w uśrednionym wieku odpowiednio 29 i 38 lat. Nie opisano różnicy w przebiegu klinicznym w zależności od statusu genetycznego pacjenta (1).

Badanie Keima i wsp. wykazało podobny wiek pierwszych objawów (około 10 r.ż.) oraz nie uwidoczniło różnic w przebiegu klinicznym choroby między pacjentami z mutacją R122H a N29I. Autorzy zaobserwowali zaś dwa szczyty zachorowań – około 6 r.ż., a następnie między 18 a 24 r.ż. (27).

W grupie 208 polskich dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki opisanej przez Oracza, aż u 10,6% chorych wykryto mutację *PRSS1*. Średni wiek pierwszego epizodu zapalenia trzustki wśród tych pacjentów wynosił 7,9 roku. Przebieg dziedzicznego zapalenia trzustki okazał się cięższy niż PZT o innej etiologii – zmiany zapalne oceniane w skali Cambridge podczas badania ECPW (endoskopowej cholangiopankreatografia wstecznej) były bardziej nasilone. Dzieci te częściej wymagały protezowania przewodu trzustkowego oraz zabiegów ESWL (litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową) (14).

LECZENIE

Leczenie dziedzicznego zapalenia trzustki nie różni się od leczenia przewlekłego zapalenia trzustki o innej etiologii. Polega na leczeniu objawów choroby, takich jak przewlekły ból (choć u dzieci dolegliwości bólowe w PZT występują znacznie rzadziej niż u dorosłych), niewydolność zewnątrzwydzielnicza czy cukrzyca. Wczesna edukacja pacjenta dotycząca odpowiedniej diety oraz unikania używek jest również bardzo istotna i może przyczynić się do zmniejszenia ilości zaostrzeń.

Ciekawych danych o leczeniu zabiegowym – endoskopowym oraz chirurgicznym – dostarczyła praca Ceppy i wsp., którzy analizowali dane 87 chorych z rozpoznaniem dziedzicznego zapalenia trzustki (28). Głównym wskazaniem do leczenia interwencyjnego były dolegliwości bólowe niereagujące na leczenie farmakologiczne. Aż 98% badanej grupy miało wykonany zabieg endoskopowy, w tym najczęściej było to protezowanie przewodu trzustkowego (82%), sfinkterotomia (72%) oraz usuwanie złożeń z przewodu trzustkowego (49%). Interwencji chirurgicznej potrzebowało 32% chorych i były to również często zabiegi drenujące, jak i resekcje. Pierwszy zabieg endoskopowy był skuteczny u około połowy chorych, ale po trzech zabiegach skuteczność osiągała już 90%. Między kolejnymi endoskopiami upływało średnio 2-3 lata. Zabiegi chirurgiczne przyniosły dobry efekt u 79% pacjentów i utrzymywał się on średnio aż 9 lat. Następnie 64% chorych wymagało interwencji endoskopowej (28).

Wybór rodzaju zabiegu chirurgicznego – drenaż czy resekcja – zawsze uzależniony jest od całości obrazu klinicznego i polega na wyważeniu czy chęć utrzymania czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej narządu, czy też redukcja zagrożenia rakiem trzustki jest u danego pacjenta istotniejsza. Bardziej zaawansowany wiek chorego, ze względu na rosnące z wiekiem ryzyko raka trzustki, może być przesłanką do bardziej radykalnych operacji. Wartość metody całkowitej resekcji trzustki z autotransplantacją wysp trzustkowych jest w leczeniu HP jeszcze nieustalona i wymaga dalszych badań. Leczenie endoskopowe wydaje się bezpieczniejsze, mniej

obciążające dla pacjenta, choć jak pokazują wyniki cytowanej pracy, bardzo często musi być przeprowadzane wielokrotnie – średnio 2,8 procedur endoskopowych wykonywano u jednego pacjenta (28). Nie istnieje niestety algorytm, który ułatwiłby podejmowanie decyzji leczniczych u chorych z dziedzicznym zapaleniem trzustki i każdy musi być potraktowany bardzo indywidualnie.

RAK TRZUSTKI

Największym zagrożeniem dla pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki jest znaczny wzrost ryzyka zachorowania na raka trzustki (PC). Przewlekłe zapalenie trzustki, bez względu na etiologię, jest czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu trzustki. W przypadku alkoholowego przewlekłego zapalenia trzustki SIR wynosi 16-27, jednak u chorych z dziedzicznym zapaleniem trzustki ryzyko to jest nawet 87 razy większe niż populacyjne (SIR 87) (29-31). Zagrożenie nowotworem narasta wraz z wiekiem pacjenta – u dzieci i młodych dorosłych jest znikome, jednak około 50 r.ż. gwałtownie rośnie i w wieku lat 80 już około 40% pacjentów z HP może zachorować na raka trzustki (16). Według cytowanych już Howesa oraz Lowenfelsa (16, 23) najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju raka trzustki u pacjentów z HP było palenie papierosów oraz dziedziczne mutacje genu *PRSS1* ze strony ojca. Jednak w badaniu francuskim z 2008 roku autorzy wykazali, że sposób dziedziczenia, płęć czy rodzaj mutacji w genie *PRSS1* nie zwiększają ryzyka rozwoju raka. Potwierdzono zaś, że bezsprzecznym czynnikiem ryzyka jest nikotynizm (31). Bardzo wyraźnie podkreśla to średni wiek wystąpienia raka trzustki – wśród niepalących pacjentów z HP to około 71 lat, zaś u palących papierosy 57 lat (16). Czynnikiem ryzyka okazała się również cukrzyca, jednak mechanizm wpływu jest nieznan (31). Późniejszy wiek rozpoznania dziedzicznego zapalenia trzustki również wiązał się z wyższym ryzykiem raka trzustki, jednak może wynikać to z większej świadomości pacjentów z rozpoznaniem HP, unikania używek oraz nadzoru onkologicznego. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań (31). W badanej grupie francuskich pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki rak trzustki był przyczyną aż 42% zgonów (31). Choć, co ciekawe, w pracy tego samego autora, która oceniała śmiertelność wśród chorych z HP, wykazano brak bezpośredniego wpływu palenia papierosów na wcześniejszy wiek zgonu. Podobnie płęć oraz rodzaj mutacji genu *PRSS1* czy obecność cukrzycy pozostawały bez wpływu. Jedynie rozwiniecie raka trzustki powodowało wyraźny wzrost śmiertelności w badanej grupie chorych. Pomijając pacjentów z rakiem, śmiertelność wśród osób chorujących na dziedziczne zapalenie trzustki jest na poziomie populacyjnym (32).

Dlatego też u chorych z HP niezbędny jest szczególny nadzór onkologiczny. Już w 2001 roku międzynarodowy konsensus zalecił wykonywanie corocznych badań obrazowych u chorych z mutacją genu *PRSS1* powyżej 40 r.ż. (33). Według aktualnie obowiązujących rekomendacji Grupy Roboczej Konsultanta

Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego, u chorych z HP zaleca się wykonywanie EUS (echoendoskopię przezprzełykową) oraz oznaczenie markera CA 19-9 w surowicy raz do roku, począwszy od 40 roku życia (24). Dopuszcza się również inne metody obrazowania, jak spiralną wielorzędową TK czy MRI/MRCP, jeżeli zalecone metody są w danym ośrodku niedostępne (33).

PODSUMOWANIE

Dziedziczne zapalenie trzustki jest chorobą rzadką i przez wiele lat może przebiegać łagodnie. Jednak ze względu na bardzo duże ryzyko wystąpienia powikłań takich jak niewydolność narządu czy rak oraz wysokie prawdopodobieństwo konieczności interwencji zabiegowych (zarówno endoskopowych,

jak i chirurgicznych) jest poważnym wyzwaniem dla świata medycznego. Wczesny wiek początku choroby oraz znaczne opóźnienie w postawieniu rozpoznania podkreślają rolę pediatrów w procesie diagnostyczno-leczyńskim. Stawiane przez pacjentów pytania o długofalowe konsekwencje choroby oraz rokowanie wymagają ciągłego poszerzania wiedzy na temat dziedzicznego zapalenia trzustki, co byłoby niemożliwe bez gromadzenia oraz analizowania szczegółowych danych klinicznych pacjentów. Dlatego tak istotną rolę spełniają krajowe oraz międzynarodowe rejestry chorych z HP. Ze względu na istotne zagrożenie rakiem trzustki, kluczowe jest wczesne rozpoznawanie HP oraz odpowiednia opieka nad pacjentami, włącznie z czujnym nadzorem onkologicznym.

P I Ś M I E N N I C T W O

1. Rebours V, Bourton-Ruault M, Schnee M et al.: The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97-103.
2. Joergensen MT, Brusgaard K, Cruger DG et al.: Genetic, epidemiological and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1876-1883.
3. Comfort MW, Steinberg AG: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
4. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE et al.: A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110: 1975-1980.
5. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T et al.: An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1504-1510.
6. de las Heras-Castano G, Castro-Senosiain B, Fontalba A et al.: Hereditary pancreatitis: clinical features and inheritance characteristics of the R122C mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in six Spanish families. *JOP* 2009; 10: 249-255.
7. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145.
8. Gorry MC, Gabbaizadeh D, Furey W et al.: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-1068.
9. Teich N, Mossner J, Keim V: Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis. *Hum Mutat* 1998; 12: 39-43.
10. Ferec C, Raguene O, Salomon R et al.: Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999; 36: 228-232.
11. 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: 7-10.
12. Pflutzer RH, Myers E, Applebaum-Shapiro S et al.: Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 271-272.
13. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M 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: 5404-5410.
14. Oracz G: Przewlekłe zapalenie trzustki u dzieci – diagnostyka i leczenie. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 2012.
15. Braganza J, Lee S, McCloy R, McMahon M: Chronic Pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184-1197.
16. Howes N, Lerch M, Greenhalf W et al.: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-261.
17. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
18. Ooi CY, Gonska T, Durie PR, Freedman SD: Genetic testing in pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2202-2206.
19. Rosendahl J, Witt H, Szmola R et al.: Chymotrypsin C (CTRC) alterations that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40: 78-82.
20. Witt H, Beer S, Rosendahl J et al.: Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 1216-1220.
21. Sahin-Toth M, Toth M: Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 286-289.
22. Szabo A, Sahin-Toth M: Increased Activation of Hereditary Pancreatitis-Human Cationic Trypsinogen Mutants in Presence of Chymotrypsin C. *J Biol Chem* 2012; 287: 20701-20710.
23. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimango EP et al.: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
24. Zuk K, Czkwianianc E, Degowska M et al.: Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przeegl Gastroenterol* 2011; 6: 339-352.
25. Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 131-145.
26. 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.
27. Keim V, Bauer N, Teich N et al.: Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111: 622-626.
28. Ceppa EP, Pitt HA, Hunter JL et al.: Hereditary pancreatitis: endoscopic and surgical management. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 847-857.
29. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Endg J Med* 1993; 328: 1433-1437.
30. Malka D, Hammel P, Maire F et al.: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852.
31. Rebours V, Bourton-Ruault M, Schnee M et al.: Risk of pancreatic carcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 111-119.
32. Rebours V, Bourton-Ruault M, Jooste V et al.: Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2312-2317.
33. Ulrich CD: Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Pancreatic Cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol* 2001; 1: 416-422.