

Pancreatitis hereditaria

J. Martínez Sempere y M. Pérez-Mateo

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis hereditaria (PH) es una rara enfermedad caracterizada por la aparición de episodios recurrentes de pancreatitis aguda que condicionan el desarrollo de una pancreatitis crónica en diversos miembros de una misma familia, afectando a 2 o más familiares de 2 o más generaciones. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante¹. Esta entidad debe ser diferenciada de la pancreatitis familiar, que es un término más genérico, y abarca a familias con una incidencia de pancreatitis en sus miembros superior a la esperada en la población normal. En este contexto, el término de pancreatitis idiopática o esporádica se aplica a sujetos con pancreatitis sin causa conocida (con una base genética o sin ella) diferenciándolos de individuos con una historia familiar de pancreatitis.

Se han descrito diversas mutaciones asociadas a la presencia de pancreatitis (tabla I). Aunque esta revisión se centrará básicamente en la PH, se tratarán de forma más resumida las características del resto de mutaciones.

La PH no es una entidad muy prevalente, pero ha suscitado un creciente interés debido a que el estudio de su fisiopatología ha permitido una mejor comprensión de aspectos moleculares de la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas.

MUTACIONES PRSS (SERÍN-PROTEÍNA 1)

En 1952 se describió la primera familia con PH². La aparición de nuevas familias ha permitido conocer el patrón hereditario autosómico dominante de la enfermedad, con una penetrancia cercana al 80% (es decir, el 20% de los portadores no están afectados) y una expresión variable^{3,4}. Actualmente se sabe que la enfermedad está extendida por todo el mundo, aunque no existen series publicadas en España.

Correspondencia: J. Martínez Sempere.
Servicio de Medicina Interna. Sección de Digestivo.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: martinez_juasem@gva.es

Recibido el 3-9-2003; aceptado para su publicación el 3-9-2003.

TABLA I. Tipos de mutaciones genéticas asociadas a pancreatitis

Tripsinógeno catiónico o PRSS1 (serín-proteína 1) PSTI o SPINK1 (inhibidor de la tripsina secretora pancreática) CFTR (regulador transmembrana de la fibrosis quística)

TABLA II. Principales mutaciones PRSS1

Mutación	Mecanismo de acción
R122H	Elimina el lugar donde se inicia la hidrólisis de la tripsina
N29I	Dificulta el acceso al lugar donde se inicia la hidrólisis de la tripsina
A16V	Altera el transporte intracelular del tripsinógeno y favorece su activación
D22G	Altera la estructura del tripsinógeno y el lugar de unión a PSTI
K23R	Altera la estructura del tripsinógeno y el lugar de unión a PSTI

En 1996 se identificó el gen de la PH en el brazo largo del cromosoma 7⁵⁻⁷. La mutación fue identificada en el gen que codifica el tripsinógeno catiónico, también conocido como *serín-proteína 1* (PRSS1)⁸. Desde entonces se han identificado varias mutaciones en este gen que están asociadas con la PH (tabla II).

Las principales mutaciones se localizan en el codón 29 (exón 2) y el 122 (exón 3). La mutación del codón 122 (aminoácido 117 en el sistema de nomenclatura antiguo) se debe a una sustitución de arginina (R) por otro aminoácido (histidina en la mayoría de los casos, que se denomina R122H), y es la mutación más frecuente en las familias afectas⁸. La segunda mutación en frecuencia es la N29I, consistente en la sustitución en el codón 29 (aminoácido 21 en el sistema de nomenclatura antiguo) de isoleucina por asparagina⁹.

Otras mutaciones menos frecuentes se localizan en los codones 16, 22 y 23 dentro del exón 2 del gen del tripsinógeno catiónico, y dan lugar a las sustituciones de aminoácidos A16V (sustitución de alanina por valina en el codón 16)¹⁰, D22G (sustitución de ácido aspártico por glicina en el codón 22)¹¹ y K23R (arginina por lisina en el codón 23)¹². Otras mutaciones descritas son: -28delTCC, L104P, R116C, C139F, N29T, R122C, P36R, G83E, K92N, V123M¹¹⁻¹⁸.

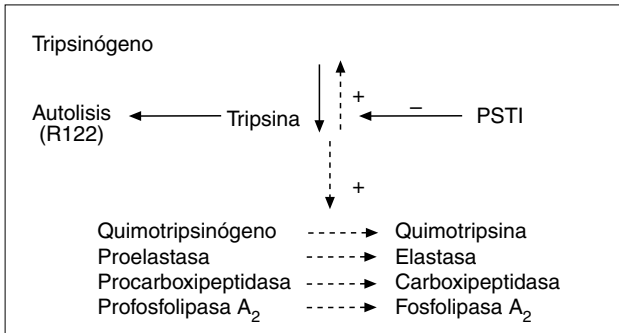


Fig. 1. Mecanismo de acción de los diversos tipos de mutaciones asociadas a pancreatitis. En condiciones normales se produce cierto grado de activación espontánea del tripsinógeno. La tripsina activada es inhibida en parte por PSTI y el resto se degrada a nivel del residuo R122. Cuando se produce una mutación a este nivel o en el inhibidor (PSTI), la tripsina inicia intracelularmente su propia activación y la del resto de proenzimas, lo que conduce a la autodigestión de la célula acinar.

En general, más del 50% de las familias estudiadas en Estados Unidos y en Europa son positivas para alguna de las mutaciones descritas^{19,20}. En el resto de las familias (pancreatitis familiar) no se han encontrado mutaciones de este gen, e incluso se han descrito algunas familias con evidencia de afectación de otros cromosomas^{21,22}. Por otra parte, alguna de las mutaciones se han encontrado en pacientes con pancreatitis idiopática^{10,11,13,23,24}. Por lo tanto, se necesitan más estudios genéticos en series amplias de familias con PH para conocer con exactitud la localización y las características de la alteración genética de esta enfermedad.

IMPORTANCIA DE LAS MUTACIONES. MECANISMO DE LA PANCREATITIS

El tripsinógeno es la proenzima más abundantemente sintetizada por el páncreas. Posee un importante papel en la digestión de los alimentos ingeridos. Normalmente, las enzimas pancreáticas (con la excepción de la amilasa y la lipasa) son excretadas desde la célula acinar a los conductos pancreáticos en forma de proenzimas. Cuando éstas alcanzan la luz intestinal, la enterocinasa presente en el borde de los enterocitos hidroliza al tripsinógeno separando el péptido de activación (TAP) de la tripsina. El paso de tripsinógeno a tripsina supone un cambio conformacional de la molécula que la estabiliza²⁵. Esta enzima, ya activa, es capaz de autoactivarse y activar a su vez al resto de proenzimas, preparándolas para una correcta acción digestiva sobre los alimentos²⁶.

El páncreas produce tres tipos de tripsinógeno: el tripsinógeno catiónico o PRSS1 (que es el más abundante), el tripsinógeno aniónico (que supone un 30% de la actividad de la tripsina), y el mesotripsinógeno (responsable de un 5% de la actividad de la tripsina)²⁷. No se han descrito mutaciones en estas 2 últimas formas de tripsinógeno²⁸.

En el páncreas, en condiciones normales, se produce un cierto grado de activación del tripsinógeno intracelular. La tripsina activada resultante es potencialmente capaz de

autoactivarse y activar al resto de proteasas, característica que se piensa que es el factor iniciador de la pancreatitis aguda²⁹. Para que ello no ocurra existen una serie de mecanismos protectores, entre los que se encuentran la síntesis conjunta con el tripsinógeno de un inhibidor de la tripsina secretora pancreática (*pancreatic secretory trypsin inhibitor* o PSTI) con capacidad para inactivar hasta un 20% de la tripsina activada²⁷, y la autólisis de la tripsina activada⁸ (fig. 1).

Las mutaciones que intervienen en la pancreatitis crónica pueden dividirse de acuerdo con su comportamiento funcional en 2 tipos: mutaciones con ganancia funcional (que resultan en un incremento en la autoactivación enzimática) y mutaciones con pérdida de función (que producen una disminución de la capacidad inhibitoria de alguna proteína, por ejemplo las mutaciones PSTI). En la PH predominan las mutaciones con ganancia funcional. El efecto neto de cada mutación depende del grado en que dicha mutación afecta a la función de la proteína codificada por el gen y de la coexistencia con mutaciones en otros genes (PRSS1 más PSTI; PSTI más CFTR...). Así, al igual que en la fibrosis quística, las mutaciones PRSS1 pueden ser leves o graves. Estas últimas se caracterizan por una elevada penetrancia, lo que facilita la autoactivación del tripsinógeno o bien la estabilidad de la molécula de tripsina (p. ej., R122H, N29I). Las mutaciones leves facilitan la autoactivación del tripsinógeno en menor grado, y precisan de la aparición de otros factores genéticos o ambientales para que se desarrolle la enfermedad.

En la actualidad, el mecanismo de acción de las diversas mutaciones no se ha demostrado en células acinares humanas aisladas ni en modelos experimentales. Sin embargo, suponen hipótesis atractivas, pues permiten mejorar el conocimiento de los mecanismos iniciales de la inflamación aguda pancreática, así como de la secuencia pancreatitis aguda → pancreatitis crónica → cáncer de páncreas.

La tripsina es una serín-proteína formada por dos dominios conectados por una cadena semiflexible que contiene una arginina en su porción más flexible (posición 122). Este aminoácido es el lugar por el que se produce la degradación de la tripsina durante su autólisis. En la mutación R122H se produce una sustitución de la arginina por histidina en esta posición. Por tanto, en la PH asociada a esta mutación el tripsinógeno mutado se comporta normalmente y se activa a tripsina que, sin embargo, es resistente a su degradación debido a la pérdida del lugar donde ésta se inicia (fig. 1). Se cree que la consecuencia de la mutación R122H se manifiesta solamente cuando ocurre alguna circunstancia en la que se produzca una activación excesiva del tripsinógeno que sature el poder inhibitor del PSTI²⁶.

En la mutación N29I, el mecanismo por el que se produce la pancreatitis no es tan evidente. Cuando se activa la tripsina a partir del tripsinógeno se produce un cambio en la conformación de la molécula¹⁹. Este cambio puede explicar por qué la tripsina es capaz de autoactivarse separando el TAP sin producir una hidrólisis en R122. Esta

mutación podría favorecer también una resistencia a la autólisis de la tripsina debido a una alteración en el cambio conformacional de su molécula²⁶.

Se cree que las mutaciones D22G y K23R favorecen la activación del tripsinógeno a tripsina al alterar la estructura terciaria del tripsinógeno y específicamente el lugar de unión del PSTI¹¹, y que la mutación A16V afecta al primer aminoácido de la molécula del tripsinógeno provocando una secreción modificada del mismo que favorece un transporte intracelular alterado y su activación intracelular¹⁰. Por su parte, la mutación -28delTCC ocurre en la región promotora del gen modificando la transcripción del tripsinógeno¹². Estas mutaciones tienen una penetrancia inferior, y por ello se suelen asociar a pacientes con pancreatitis crónica esporádica^{10,23}.

HISTORIA NATURAL DE LA PANCREATITIS HEREDITARIA

La PH es una enfermedad extendida por todo el mundo, aunque se desconoce su verdadera prevalencia. Se estima que en Estados Unidos existen cerca de 1.000 pacientes afectados³⁰. En general, el 80% de los sujetos con alguna de las mutaciones implicadas en esta enfermedad desarrolla síntomas a lo largo de su vida. Los síntomas de la PH suelen comenzar a los 10-12 años de edad, aunque pueden aparecer ya durante la infancia, y la mayoría de los pacientes están sintomáticos a los 20 años³¹. Se han descrito casos de inicio en sujetos de más de 30 años²⁶. Afecta por igual a varones y a mujeres.

La forma más frecuente de presentación es la pancreatitis aguda. Clínicamente es indistinguible de la pancreatitis aguda secundaria a otra etiología, y el paciente puede presentar las mismas complicaciones sistémicas o locales. Tras su recuperación, el paciente puede permanecer asintomático durante períodos prolongados, aunque tiende a sufrir episodios recurrentes de pancreatitis²⁶. La frecuencia de estos episodios es muy variable, pero parecen ir disminuyendo con el tiempo. En los sujetos con PH asociada a la mutación N29I, el comienzo de la pancreatitis es más tardío y ésta suele cursar de forma más leve^{9,32}, aunque otros autores no han confirmado este dato³³.

La pancreatitis crónica aparece en la mitad de los pacientes³¹. Se caracteriza por un daño permanente de la función pancreática, con aparición de mala digestión y diabetes mellitus, que pueden afectar hasta un 30-60% de los pacientes, siendo aun más frecuente la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono³⁴⁻³⁶. Cursa con fibrosis, dilatación de conductos, pseudoquistes y calcificaciones, al igual que en otras formas de pancreatitis crónica. Desde un punto de vista anatomopatológico, los hallazgos también son similares a los de la pancreatitis crónica calcificante asociada a otra causa, incluyendo fibrosis, cálculos y tapones proteicos en los conductos pancreáticos y atrofia glandular³⁷. Ningún hallazgo patológico es específico de la PH. La pancreatitis crónica parece ser el resultado final de los repetidos episodios de pancreatitis aguda; de hecho, la PH representa uno de

los modelos en el que la pancreatitis crónica parece surgir de episodios recurrentes de pancreatitis aguda mediante un proceso de necrosis-fibrosis o por un mecanismo estrictamente inflamatorio^{26,38}. Sin embargo, la pancreatitis crónica puede ser también la primera manifestación clínica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PH se basa en la existencia de una clínica apropiada, las alteraciones radiográficas y el reconocimiento de un patrón hereditario autosómico dominante o bien de alguna mutación PRSS³⁹. Los hallazgos radiológicos no diferencian la PH de otras formas de pancreatitis crónica. Mediante la ecografía o la tomografía computarizada (TC) se pueden apreciar conductos dilatados y cálculos. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) muestra la dilatación del conducto pancreático principal y sus ramas colaterales. Similares hallazgos pueden ser evidenciados por la ultrasonografía endoscópica (USE)⁴⁰. No hay datos suficientes sobre el comportamiento de las pruebas de función pancreática en estos pacientes.

Los tests genéticos están disponibles en algunos laboratorios, pero en la actualidad no se conocen todas las mutaciones asociadas a la PH. De ellos nos ocuparemos más adelante.

CÁNCER DE PÁNCREAS

La PH constituye un verdadero factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, la complicación más temida de la PH. Se estima que el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de páncreas por edad se inicia entre los 40 y los 50 años, y es del 40% a los 70 años, es decir, entre 50-70 veces mayor que en la población general⁴¹. Según algunos estudios⁴¹, este riesgo aumenta al 70% a los 70 años en los sujetos que heredan la enfermedad por vía paterna. Puesto que la PH no es causada por la alteración de un oncogén ni por un gen supresor tumoral, este elevado riesgo puede reflejar una prolongada duración de la pancreatitis crónica, puesto que la pancreatitis crónica parece suponer *per se* un factor predisponente para la aparición de cáncer de páncreas⁴². También puede constituir la base genética para la actuación de otros conocidos carcinógenos. Así, se ha comprobado que el consumo de tabaco supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de páncreas en sujetos con PH y disminuye la edad de aparición de la neoplasia en 20 años aproximadamente⁴³. Sin embargo, esta neoplasia puede desarrollarse en sujetos sin historia previa de pancreatitis. Ninguna de las mutaciones asociadas a la PH parece relacionarse con una mayor frecuencia de esta neoplasia⁴¹.

La gran mayoría de los tumores asociados a la PH son adenocarcinomas ductales, con un comportamiento biológico similar a los desarrollados en sujetos sin PH^{41,44-46}. En su prevención, puesto que el tabaco y la existencia

TABLA III. Indicaciones aceptadas para solicitud de test genético (PRSS1) en sujetos con pancreatitis

Niños
Pacientes con pancreatitis aguda o crónica e historia familiar sugestiva de PH o con familiares portadores de mutación PRSS1
Pacientes con pancreatitis crónica de origen no filiado
Adultos
Pacientes con pancreatitis aguda o crónica y antecedentes familiares de pancreatitis
Pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica de etiología no filiado
Sujetos que formen parte de protocolos de investigación (aprobados por comités éticos)

previa de pancreatitis crónica son factores de riesgo para la aparición de este tumor, es recomendable, además de insistir en la abstinencia de fumar, evitar factores que puedan favorecer la aparición de episodios de pancreatitis aguda (alcohol, hipertrigliceridemia, coledocolitiasis, alteraciones estructurales en conductos pancreáticos...) en un intento de retrasar el desarrollo de una pancreatitis crónica^{43,47}.

Aunque ningún estudio ha demostrado la utilidad clínica de ninguna de las técnicas de imagen disponibles en el cribado del cáncer de páncreas en un paciente con PH, recientemente se ha publicado una conferencia de consenso en la que se recomienda iniciar este cribado en pacientes con PH de más de 40 años de edad. Este estudio debería ser realizado idealmente de forma anual en centros con experiencia en enfermos con PH y dentro de un contexto de protocolos multicéntricos que evalúen la eficacia de la USE, de la TC helicoidal multifásica y de la resonancia magnética (RM) pancreática en coordinación con la obtención de muestras de plasma y suero para posteriores análisis. La utilización de la CPRE es controvertida, debido a su invasividad⁴⁷. El registro EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer), por su parte, propone la combinación de técnicas de imagen con análisis de mutaciones oncogénicas⁴⁸.

Una vez diagnosticado, el manejo del cáncer de páncreas asociado a la PH es similar al de la población general⁴⁹. Si el tumor es resecable, dado el riesgo de padecer en un futuro nuevas neoplasias es recomendable realizar una pancreatometomía total, aunque no hay estudios que demuestren la eficacia de esta actitud⁴⁷.

NORMAS ÉTICAS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO. SIGNIFICADO DE LOS TESTS GENÉTICOS

Actualmente es posible detectar mediante un análisis genético la presencia de mutaciones PRSS1. Para el paciente, esta determinación es sencilla, puesto que sólo supone la extracción de una muestra de sangre periférica en la que posteriormente se analizará el ADN. Sin embargo, debido a que la información obtenida puede tener importantes consecuencias en los seguros de vida o en los seguros médicos por el riesgo incrementado de padecer pancreatitis crónica y cáncer de páncreas que concierne al portador de la mutación, existen unas normas éticas a la

hora de indicar la determinación de estas mutaciones^{23,50} (tabla III). Por supuesto, antes de decidir la realización de un test genético es indispensable obtener el consentimiento informado del paciente (o de su tutor legal en caso de que se trate de un niño) tras haber aportado información precisa tanto de la enfermedad como del significado del resultado de la prueba. Se debe asegurar la confidencialidad de los resultados y procurar disponer de consejeros genéticos.

El significado del test genético depende de su resultado y del contexto en que se realice. Así, un resultado negativo no descarta la enfermedad, ya que, como se ha descrito, cerca de un 50% de pacientes con PH no son portadores de mutaciones actualmente identificadas⁵¹. Un resultado negativo en un sujeto perteneciente a una familia con una mutación conocida elimina el riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo, si en la familia no se ha identificado previamente una mutación, un test negativo en un sujeto asintomático se considera no informativo, ya que no se puede distinguir si esta persona está libre de riesgo genético o ha heredado una mutación diferente a las conocidas actualmente.

Por otra parte, un test positivo supone una toma de decisiones en la planificación de la descendencia (al heredarse de forma autosómica dominante existe un 50% de posibilidades de que un hijo herede la mutación), y hace recomendable evitar otros factores potencialmente nocivos para el páncreas como el tabaco o el alcohol. En un sujeto asintomático, un test positivo implica un riesgo incrementado de sufrir episodios de pancreatitis, probablemente con una disminución progresiva del riesgo con la edad.

En sujetos adultos el análisis genético se debe realizar en pacientes (es decir, individuos sintomáticos) con pancreatitis aguda o crónica y antecedentes de pancreatitis en familiares de primer o segundo grado. También en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica de causa desconocida, puesto que un porcentaje variable de ellos son portadores de alguna mutación PRSS1^{10,52,53}. Por último, se puede solicitar un test genético en sujetos incluidos en protocolos de investigación aprobados por comités éticos. Más discutida es la investigación de las mutaciones en familiares asintomáticos de un paciente con una determinada mutación. Se sabe que un 20% de los portadores de mutaciones PRSS1 no padecen la enfermedad. En este caso, parece razonable llevar a cabo la determinación en familiares de primer grado si el paciente es portador de la mutación y tiene un fenotipo compatible con la PH, siempre tras la aportación de una información exhaustiva de la enfermedad⁵⁰.

En el caso de que el sujeto a investigar sea un niño, el test genético está indicado en pacientes con pancreatitis crónica de origen no filiado. También si el niño padece una pancreatitis aguda o crónica y existe una historia familiar sugestiva de PH, o es familiar de un conocido portador de alguna mutación PRSS1. La determinación de mutaciones en niños con pancreatitis aguda idiopática o dolor abdominal recurrente es controvertida, así como su investigación prenatal^{23,50}. También se discute si un niño asintomático

tico debe ser sometido a un test genético, ya que en la actualidad no se dispone de ningún tratamiento preventivo beneficioso y la recomendación de evitar factores nocivos para el páncreas no justifica la indicación del test genético, ya que este tipo de consejos son aplicables a todos los niños⁵¹.

TRATAMIENTO

El manejo médico y quirúrgico de los episodios de pancreatitis aguda y de la pancreatitis crónica secundaria a la PH es similar al descrito para pancreatitis de otras etiologías. No es objeto de esta revisión detallar este manejo. No hay evidencia de que los cambios en los hábitos dietéticos (evitar grasas, ingesta frecuente de menor cantidad de alimentos) puedan evitar los episodios recurrentes de pancreatitis aguda. Es recomendable evitar tóxicos pancreáticos como el tabaco, el alcohol y algunos medicamentos, así como tratar adecuadamente alteraciones metabólicas tales como la hipertrigliceridemia y la hipercalcemia. Algunos autores han atribuido parte de los síntomas de la enfermedad a la existencia de una hipertonía del esfínter de Oddi secundaria a la existencia de una hipertripsinemia mantenida, sugiriendo que la realización de una esfinterotomía podría mejorar los síntomas^{9,54}. Al igual que en la pancreatitis crónica de otra etiología⁵⁵, también se han publicado algunos estudios con tratamiento antioxidante para disminuir el dolor asociado a la PH^{56,57}.

Existen distintas circunstancias que hacen de la PH una enfermedad atractiva para ensayar una terapia génica²⁶: se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante con alta penetrancia; el comienzo de la enfermedad es temprano; se conoce el gen responsable; las mutaciones del gen parecen ser escasas en número y son detectables; estas mutaciones se expresan únicamente en el páncreas. Sin embargo, también han surgido diversos problemas: se trata de mutaciones con ganancia de función, con lo que el gen mutado debe ser suprimido más que reemplazado en su función; la enfermedad se expresa de forma episódica, con amplios períodos asintomáticos; la expresión fenotípica es repentina e impredecible; el páncreas es un órgano relativamente inaccesible para la liberación de vectores virales o no virales. La terapia génica está actualmente en fase de desarrollo, pero parece el futuro del tratamiento de esta enfermedad.

MUTACIONES PSTI O SPINK1

El PSTI Kazal tipo 1 (SPINK1) es un péptido que inhibe específicamente a la tripsina mediante un bloqueo físico de su sitio activo. Se sintetiza en la célula acinar junto con el tripsinógeno, lo acompaña en el interior de los gránulos de zimógeno y actúa como un mecanismo defensivo de primera línea para contrarrestar la activación espontánea del tripsinógeno que en condiciones normales ocurre. El PSTI es capaz de inactivar únicamente hasta un 20% de la tripsina activada^{23,58}. En teoría, por tanto, alteraciones en su funcionamiento evitarían la inhibición de la tripsina, que podría así ejercer su acción activadora del tripsinógeno y otras proenzimas en el interior de la célula acinar, iniciando así el proceso inflamatorio de la pancreatitis (fig. 1).

Existen 2 mutaciones principales del gen que codifica esta proteína: N34S y P55S. Estas mutaciones tienen un patrón hereditario controvertido. Algunos investigadores sugieren una herencia autosómica dominante⁵⁹⁻⁶¹. El fenotipo de la enfermedad asociada a estas mutaciones es similar en sujetos homocigotos y heterocigotos^{60,61}.

Se han descrito mutaciones SPINK1 en un 4-43% de pacientes con pancreatitis crónica idiopática⁵⁹⁻⁶⁵. Esta amplia diferencia en la prevalencia de las mutaciones puede ser motivada por la inclusión en algunos estudios de pancreatitis crónicas juveniles y de comienzo tardío, ya que se ha comprobado que la frecuencia de las mutaciones es mayor en pacientes jóvenes^{61,63,66}. También se han encontrado mutaciones en pacientes con pancreatitis alcohólica^{62,64,67} y en pancreatitis crónica de otra etiología^{62,68,69}.

Por otra parte, estas mutaciones existen en sujetos con pancreatitis familiar (aunque la mutación no se transmite con la enfermedad)^{23,59-61} e incluso en PH, con la particularidad de que en los portadores de ambas mutaciones la enfermedad se manifiesta a edades más tempranas⁷⁰. En la población sana, la frecuencia de estas mutaciones es cercana a un 2%^{63,64}, más frecuente por tanto que la de la pancreatitis crónica idiopática. Por ello, se piensa que las mutaciones SPINK1 actúan como modificadores de la enfermedad más que como causantes de ella, quizá disminuyendo el dintel para que otros agentes etiológicos genéticos o ambientales sean capaces de iniciar la pancreatitis^{64,71}. Sirva como ejemplo de ello el caso de una paciente joven atendida en nuestro servicio con un lupus eritematoso sistémico y portadora de la mutación N34S que, tras varios episodios de pancreatitis aguda, ha desarrollado en pocos años una pancreatitis crónica calcificante⁷².

En la población sana, la frecuencia de estas mutaciones es cercana a un 2%^{63,64}, más frecuente por tanto que la de la pancreatitis crónica idiopática. Por ello, se piensa que las mutaciones SPINK1 actúan como modificadores de la enfermedad más que como causantes de ella, quizá disminuyendo el dintel para que otros agentes etiológicos genéticos o ambientales sean capaces de iniciar la pancreatitis^{64,71}. Sirva como ejemplo de ello el caso de una paciente joven atendida en nuestro servicio con un lupus eritematoso sistémico y portadora de la mutación N34S que, tras varios episodios de pancreatitis aguda, ha desarrollado en pocos años una pancreatitis crónica calcificante⁷².

MUTACIONES CFTR

La fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta de forma generalizada al transporte de cloro a través de las membranas produciendo secreciones deshidratadas. Mutaciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) son las responsables de la enfermedad al alterar la función de la proteína codificada por este gen, que está localizado en el brazo largo del cromosoma 7⁷³. Se han descrito más de 750 mutaciones del gen *CFTR*. Estas mutaciones se heredan con un patrón autosómico recesivo y se dividen en graves o leves según el grado de alteración funcional de la proteína codificada por el gen⁷⁴. El páncreas está afectado en un 85% de los casos y cursa con insuficiencia pancreática. Por tanto, la función pancreática es normal (suficiencia pancreática) hasta en un 15% de los pacientes con fibrosis quística. Estos últimos son portadores de una o 2 mutaciones leves^{75,76}.

En pacientes con pancreatitis crónica idiopática se han encontrado diversas mutaciones con una frecuencia que

oscila entre el 13 y el 43%, superior a la de la población general^{65,77-83}. En España, los resultados son discordantes. Así, mientras en un estudio no se encontró una asociación entre las 2 principales mutaciones CFTR ($\Delta F508$ y alelo5T) y la pancreatitis crónica⁸⁴, otros autores sí encontraron una frecuencia elevada de mutaciones CFTR en pacientes con esta enfermedad⁸⁵. El mecanismo por el que se produce la pancreatitis es desconocido. Se estima que se produce en un 2% de sujetos con fibrosis quística ya diagnosticada. Los episodios de pancreatitis ocurren casi exclusivamente en pacientes con suficiencia pancreática, aunque también se han descrito en sujetos con insuficiencia⁸⁶. El riesgo de padecer una pancreatitis parece incrementarse en sujetos con 2 mutaciones CFTR (sobre todo heterocigotos compuestos, es decir, portadores de una mutación grave y otra leve) y con una función de la proteína CFTR disminuida a nivel extrapancreático⁸³. Los episodios de pancreatitis aparecen en la adolescencia y en la juventud, y la existencia de mutaciones no parece influir en el curso de la enfermedad^{76,82}.

También se han descrito mutaciones CFTR en pacientes con pancreatitis crónica de causa conocida aunque con una menor prevalencia^{77,79,82}. Se han asociado con mutaciones PRSS1⁸⁷ y con mutaciones SPINK1⁸⁸. En este sentido, se ha comprobado que la combinación entre 2 mutaciones CFTR y la mutación N34S incrementa 900 veces el riesgo de desarrollar una pancreatitis⁸³.

Por lo tanto, el diagnóstico de fibrosis quística debe ser al menos considerado en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica sin causa evidente, sobre todo en niños y adultos jóvenes. En el momento actual no se sabe si la pancreatitis crónica asociada a mutaciones CFTR es una forma atípica de fibrosis quística (con un patrón hereditario también autosómico recesivo) o es una entidad independiente de ésta que forma parte de un proceso poligénico que incrementa el riesgo de padecer una pancreatitis^{83,87,88}. También se desconoce la razón por la que la mayoría de portadores de alguna mutación CFTR no desarrollan pancreatitis.

BIBLIOGRAFÍA

- Perrault J. Hereditary pancreatitis: historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000;84:519-29.
- Comfort MW, Steiberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
- Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1504-10.
- Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high risk haplotype. *Am J Gastroenterol* 1997;93:1113-6.
- Le Bodie I, Bignon JD, Raguene O, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996;5:549-54.
- Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110:1975-80.
- Pandya A, Blanton SH, Landa B, et al. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cm region on 7q. *Genomics* 1996;38:227-30.
- Withcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genet* 1996;14:141-5.
- Gorry MC, Gabbazadeh D, Furey W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1063-8.
- 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.
- Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, et al. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 2000;119:461-5.
- Ferec C, Raguene O, Salomon R, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *Med Genet* 1999;36:228-32.
- Teich N, Bauer N, Mössner J, Keim V. Mutational screening of patients with nonalcoholic chronic pancreatitis: identifications of further trypsinogen variants. *Am J Gastroenterol* 2002;97:341-6.
- Pfützer R, Myers E, Applebaum-Shapiro S, et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut* 2002;50:271-2.
- Le Marechal C, Bretagne JF, Raguene O, et al. Identification of a novel pancreatitis-missense mutation, R116C, in the human cationic trypsinogen gene (PRSS1). *Mol Genet Metab* 2001;74:342-4.
- Le Marechal C, Chen JM, Quere I, et al. Discrimination of three mutational events that result in a disruption of the R122 primary autolysis site of the human cationic trypsinogen gene (PRSS1) by denaturing high performance liquid chromatography. *BMC Genet* 2001;2:19.
- Ochi F, Fujii M, Sakai T, et al. A case of acute pancreatitis associated with cationic trypsinogen N29T mutation. *Pancreas* 2003;27:199-200.
- Simon P, Weiss FU, Sahin-Tóht M, et al. Hereditary pancreatitis cause by a novel PRSS1 mutation (Arg122→Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2002;277:5404-10.
- Howes N, Greenhalf W, Lerch MM, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with hereditary pancreatitis (HP) in Europe. 33rd European Pancreatic Club Meeting June 2001. *Pancreatol* 2001;1:189.
- Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH, et al. Hereditary pancreatitis in North America: The Pittsburgh-Midwest multicenter pancreatic group study. *Pancreatol* 2001;1:439-43.
- Bartness M, Aston CE, Barmada M, et al. Potential linkage of a pancreatitis associated gene to chromosome 12. *Pancreas* 1998;17:426.
- Dasouki M, Cogan J, Summar M, et al. Heterogeneity in hereditary pancreatitis. *Am J Med Genet* 1998;77:47-53.
- Witt H. Gene mutations in children with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2001;1:432-8.
- Simon P, Weiss FU. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis. *JAMA* 2002;288:2122.
- Hubbard S, Eisenmerger F, Thornton J. Modeling studies of the change in conformation required for cleavage of limited proteolytic sites. *Protein Sci* 1994;3:757-68.
- Whitcomb DC. The spectrum of complications of hereditary pancreatitis. Is this a model for future gene therapy? *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:525-41.
- Rinderknecht H. Pancreatic secretory enzymes. En: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al, editors. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993; p. 219-51.
- Chen JM, Audrezet MP, Mercier B, Quere I, Ferec C. Exclusion of anionic trypsinogen and mesotrypsinogen involvement in hereditary pancreatitis without cationic trypsinogen gene mutations. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:831-2.
- Mithofer P, Fernández-del-Castillo C, Rattner DW, et al. Subcellular kinetics of early trypsinogen activation in acute rodent pancreatitis. *Am J Physiol* 1998;274:G71-G9.
- Whitcomb DC. Acute pancreatitis: mechanisms of cell injury-genetics. En: Lankisch PG, DiMagno EP, editors. *Pancreatic Disease – State of the Art and Future Aspects of Research*. Berlin: Springer-Verlag, 1999; p. 3-13.
- Howes N, Greenhalf W, Lerch MM, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with hereditary pancreatitis in Europe. *Pancreatol* 2001;1:189.

32. Creighton JE, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley RM. Mutations of the trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87:170-5.
33. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mössner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001;111:622-6.
34. Guarner L. Pancreatitis hereditaria. En: Navarro, S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, 2002; p. 485-90.
35. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
36. Paolini O, Hastier P, Buckley M, et al. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1998;17:266-71.
37. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:743-52.
38. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-22.
39. Whitcomb DC. How to think about SPINK in pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1085-8.
40. Chari S, Di Magno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15:398-403.
41. Lowenfels AB, Mannonneuve P, Di Magno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6.
42. Lowenfels AB, Mannonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
43. Lowenfels AB, Mannonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, Di Magno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001;286:169-70.
44. Kern S. Molecular genetic alterations in ductal pancreatic adenocarcinomas. *Med Clin North Am* 2000;84:691-5.
45. Ulrich ChD. Growth factors, receptors, and molecular alterations in pancreatic cancer: Putting it all together. *Med Clin North Am* 2000;84:697-705.
46. Shi X, Friess H, Kleeff J, Ozawa F, Büchler MW. Pancreatic cancer: factors regulating tumor development, maintenance and metastasis. *Pancreatol* 2001;1:517-24.
47. Ulrich ChD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol* 2001;1:416-22.
48. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1-4.
49. Davis B, Lowy AM. Surgical management of hereditary pancreatic cancer. *Med Clin North Am* 2000;84:749-59.
50. Ellis I, Lerch M, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy. *Pancreatol* 2001;1:405-15.
51. Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing, counselling, laboratory and regulatory issues and the EURO-PAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am* 2000;84:575-88.
52. Creighton J, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley R. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis. *Lancet* 1999;354:42-3.
53. Truninger K, Köck J, Wirth HP, et al. Trypsinogen gene mutations in patients with chronic or recurrent acute pancreatitis. *Pancreas* 2001;22:18-23.
54. Choudari ChP, Nicki NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:66-71.
55. McCloy R. Chronic Pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy. *Digestion* 1998;59(Suppl 4):36-48.
56. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis* 2001;33:58-62.
57. Mathew P, Wyllie R, Van Lente F, et al. Antioxidants in hereditary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1558-62.
58. Rinderknecht H, Adham NF, Renner IG, et al. A possible zymogen self-destruct mechanism preventing pancreatic autolysis. *Int J Pancreatol* 1988;3:33-44.
59. Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, et al. Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2000;37:67-9.
60. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill APJ, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615-23.
61. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genet* 2000;25:213-6.
62. Drenth JPH, Te Morsche R, Jansen JBMJ. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50:687-92.
63. Truninger K, Witt H, Köck J, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1133-7.
64. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002;50:675-81.
65. Gaia E, Salacone P, Gallo M, et al. Germline mutations in CFTR and PSTI genes in chronic pancreatitis patients. *Dig Dis Sci* 2002;47:2416-21.
66. Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Raguene O, Quere I, Ferrec C. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1061-4.
67. Witt H, Luck W, Becker M. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001;285:2716-7.
68. Rossi L, Pfützer RL, Parrin S, et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh. A preliminary report. *Pancreatol* 2001;1:242-5.
69. Schneider A, Suman A, Rossi L, et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology* 2002;123:1026-30.
70. Pfützer RH, Myers E, Finch R, Applebaum-Shapiro S, Chensny L, Whitcomb DC. SPINK1 mutations modify phenotypic expression in hereditary pancreatitis caused by cationic trypsinogen (PRSS1) mutations R122H and N29I. *Gastroenterology* 2001;120:A33.
71. Pfützer RH, Whitcomb DC. SPINK1 mutations are associated with multiple phenotypes. *Pancreatol* 2001;1:457-60.
72. Penalva JC, Martínez J, Pascual E, et al. Chronic pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus in a young girl. *Pancreas* 2003;27:275-7.
73. Kerm B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
74. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;329:1308-13.
75. Choudari CP, Lehman GA, Sherman S. Pancreatitis and cystic fibrosis gene mutations. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:543-9.
76. Durmo C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Lap-Chee T. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857-64.
77. Choudari CP, Yu AC, Imperiale TF, et al. Significance of heterozygous cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations) in idiopathic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;114:A1818.
78. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:653-8.
79. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutation of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:645-52.
80. Gómez Lira M, Patuzzo C, Castellani C, Bovo P, Cavallini G, Mastella G, et al. CFTR and cationic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis and neonatal hypertrypsinemia. *Pancreatol* 2001;1:538-42.
81. Ockenga J, Stuhmann M, Ballmann M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2061-7.

82. Truninger K, Malik N, Ammann RW, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2657-61.
83. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatic risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001;121:1310-9.
84. Malats N, Casals T, Porta M, et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) $\Delta F508$ mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *Gut* 2001;48:70-4.
85. Casals T, Aparisi L, Martínez J, et al. Elevada frecuencia de mutaciones CFTR en pacientes con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:183-4.
86. Modolell I, Álvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001;22:395-9.
87. Grendell JH. Genetic factors in pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:105-9.
88. Audrezet MP, Chen JM, Le Maréchal, et al. Determination of the relative contribution of three genes – the cystic fibrosis transmembrane 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;10:100-6.