

Pancreatitis crónica ¿Enfermedad rara o subdiagnosticada?

Carla Mancilla A, Marcela Planzer del C y Zoltán Berger F.

Resumen

En nuestro país la prevalencia de pancreatitis crónica es muy baja en comparación con otros países. Las causas de este hecho no se conocen y probablemente involucran factores genéticos y ambientales. A nivel internacional se han producido interesantes avances respecto a la presencia de mutaciones genéticas que condicionan un elevado riesgo de pancreatitis crónica. Esta realidad es desconocida en nuestro medio y representa un terreno de investigación a futuro. En esta revisión discutimos las posibles causas de la baja prevalencia de la enfermedad y actualizamos conceptos fisiopatológicos, de diagnóstico y tratamiento.

Summary

In Chile, prevalence of chronic pancreatitis is very low when compared with other countries. Reasons are unknown and may involve genetic and environmental factors. Recently, many advances have been made respect to genetic mutations that enhance the risk of chronic pancreatitis and represent a source for future investigation. The aim of this review is to discuss causes of low prevalence of the disease in Chile, summary genetic advances and up date concepts of pathology, diagnosis and treatment.

Servicio de
Gastroenterología,
HCUCh.

Correspondencia: Servicio de Gastroenterología Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Av. Santos Dumont 999
Fono: (56-2) 6788350
E-mail: carlitamancilla@yahoo.com
Santiago

Introducción

La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima, que es reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañada por atrofia y pérdida de la diferenciación de células acinares, con o sin calcificaciones.

Si bien el diagnóstico de las enfermedades del páncreas ha avanzado mucho en los últimos años, la pancreatitis crónica sigue siendo una patología subdiagnosticada en sus fases iniciales y enigmática por su patogenia incierta, evolución impredecible y tratamiento no claramente definido.⁽¹⁾

En Chile la PC es considerada una enfermedad rara. El año 2000 el Ministerio de Salud registra 46 egresos hospitalarios con diagnóstico de PC. En nuestro servicio estamos controlando 22 pacientes, cifra muy inferior a la de las enfermedades hepáticas o de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

En países desarrollados se estima una incidencia de 4 por 100.000 y prevalencia de 13 casos por 100.000 habitantes⁽²⁾, lo que significaría aproximadamente 2000 enfermos en Chile, un tercio de ellos en Santiago. La gran diferencia entre esta cifra y la realidad puede deberse a dos causas:

1. Una menor prevalencia real, cuya causa se desconoce.

Entre los factores que pueden explicar este fenómeno deben mencionarse características nutricionales de la población, ya que a nivel pancreático el elevado consumo de proteínas y grasas asociado al consumo crónico de alcohol favorece el desarrollo de PC. Por el contrario, la nutrición deficiente de sujetos alcohólicos- situación típica en Chile- facilita el desarrollo de daño hepático y no de PC. En efecto, un aumento en la prevalencia de PC fue observado en varios países Europeos desde los años 70, 15-20 años después de la estabilización postguerra⁽³⁾.

También es planteable la participación de factores genéticos, ya que no se conoce en Chile la prevalencia de las mutaciones genéticas que predisponen a la PC.

2. Una proporción muy alta de casos no diagnosticados.

- Más del 50% de los pacientes con PC presentan en su evolución brotes de reagudización, clínicamente muy similares a la pancreatitis aguda. Si estos pacientes no se estudian o no repiten el cuadro, quedan catalogados como pancreatitis aguda y no crónica.

- Si bien la insuficiencia endocrina se presenta en etapa avanzada, si no se acompaña de insuficiencia exocrina o de dolor, también se pierde del diagnóstico quedando el paciente catalogado sólo como diabético. En efecto hasta en un 76% de pacientes diabéticos se pueden encontrar alteraciones en la pancreatografía retrógrada.⁽⁴⁾

- Algunos pacientes se presentan con una masa pancreática y por lo tanto se diagnostican como cáncer de páncreas. La histología puede en estos casos confirmar PC y descartar lesión maligna.

El objetivo de esta revisión de la literatura es resumir los progresos de los últimos años, los nuevos conceptos fisiopatológicos y en términos prácticos, las posibilidades de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Causas y factores de riesgo

Clásicamente la principal causa de PC es el consumo crónico de alcohol en altas dosis. Sin embargo parece ser que en todos los enfermos confluyen más de un factor etiológico o de riesgo. Recientemente se ha descrito una serie de mutaciones que se traducen en una predisposición al desarrollo de pancreatitis aguda y crónica, lo que ha modificado el porcentaje de pacientes catalogados como idiopáticos.

Actualmente se sugiere un sistema de clasificación de la etiología de la PC que se resume en la sigla TIGAR-O.

T: Tóxico-Metabólico

Entre las causas tóxico-metabólicas el consumo de alcohol en grandes cantidades y por períodos prolongados es la causa más conocida. Estudios ya clásicos demuestran que el inicio de la PC es aproximadamente a los 17-20 años de consumir una dosis diaria de 150 g de alcohol ⁽⁵⁾. Sin embargo, sólo un 5-10 % de los bebedores de este nivel desarrolla una PC, por lo tanto, no sería el único factor causal ⁽⁶⁾. Por otra parte, no existe una dosis pancreatotóxica definida.

El consumo crónico de alcohol se asocia a la precipitación intraductal de proteínas, así como a un aumento de la actividad de tripsina, acompañada de una disminución de la secreción del inhibidor de la tripsina ⁽⁷⁾. Además el alcohol se metaboliza también en el páncreas, dañando directamente las membranas de las células pancreáticas e interfiere con la regulación neurohumoral de la secreción pancreática ⁽⁸⁾.

Por otro lado, la población de raza negra es mucho más susceptible al desarrollo de PC que de cirrosis hepática, por lo que debe considerarse como un grupo de riesgo ⁽⁹⁾.

El hábito tabáquico es otro factor de riesgo de PC alcohólica y actúa también como factor independiente ^(10,11).

La relación entre PC e hipercalcemia e hiperparatiroidismo está también aceptada como factor etiológico. Respecto a la hiperlipidemia, su relación es más clara con pancreatitis aguda.

Se incluye también entre las causas tóxico-metabólicas la insuficiencia renal crónica. En el 56% de autopsias de pacientes urémicos se encuentran alteraciones pancreáticas como ectasia ductal, fibrosis e inflamación intersticial, características de PC ⁽¹²⁾.

I: Idiopática

Se incluyen en esta categoría dos grupos: 1) entre los 15-30 años o de comienzo precoz, que se caracteriza por la presencia de dolor intenso, calcificaciones e insuficiencia exocrina y diabetes, 2) entre los 50-70 años, en quienes el dolor no es relevante ^(1,2).

Se incluye aquí también la llamada PC con "cambios mínimos", que se presenta en pacientes con intenso dolor abdominal en quienes los estudios de imágenes son equívocos y la histología muestra alteraciones inflamatorias y cambios ductales ⁽¹³⁾.

La pancreatitis tropical se presenta principalmente en Asia y Africa y se caracteriza por el desarrollo de dolor, insuficiencia exocrina, con o sin diabetes, asociados a extensas calcificaciones pancreáticas. En su génesis parecen participar más bien factores genéticos y con mucho menor importancia alimentarios ⁽²⁾.

G: Genética

Es aquí donde se han producido los mayores avances. La historia familiar y el inicio precoz de los síntomas sugieren un origen genético de la enfermedad.

Un grupo de mutaciones se traduce en la secreción de un tripsinógeno catiónico con tendencia a la autoactivación y /o dificultad en su degradación, acompañado o no de una disminución del inhibidor de la tripsina. Solo la minoría se manifiesta en la forma típica de PC hereditaria. Mutaciones menores pueden explicar la sensibilidad aumentada al alcohol.

Otro grupo de mutaciones se encuentra en el gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), que también puede acentuar un efecto conocido del alcohol, que es la hiperviscosidad del jugo pancreático.

- Desórdenes Autosómicos Dominantes

Mutación del Gen del Tripsinógeno Catiónico (PRSS 1).

El tripsinógeno catiónico es producido en abundancia en la célula acinar pancreática. En condiciones fisiológicas, es de suma importancia en la hidrólisis de proteínas ingeridas y en la activación de proenzimas. La activación prematura del tripsinógeno a tripsina juega un rol central en la patogenia de la pancreatitis aguda y eventualmente crónica, luego de sucesivos ataques. La mutación R122H ó N29I lleva a la pérdida de un sitio de inactivación de la tripsina ^(2,14). Esta mutación puede presentarse hasta en un 20% de los pacientes catalogados como PC idiopática. A su vez, el 80% de los portadores de alguna de estas mutaciones presenta al menos un episodio de pancreatitis aguda en su vida y la mitad de ellos progresa a PC ^(15,16).

- Desórdenes Autosómicos Recesivos

Mutación CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

Existe una amplia variedad de mutaciones en el gen del regulador transmembrana de la fibrosis quística. Así mismo, una variada gama de presentaciones clínicas, que van desde las alteraciones en el test del sudor, pasando por la PC aislada hasta el cuadro completo de fibrosis quística.

Mutación SPINK 1 (Secretory Protease Inhibitor Kazal type - 1).

SPINK 1 es el inhibidor de la tripsina. Ciertas mutaciones del gen codificador son relativamente comunes en la población general, alcanzando al 1-2% por lo que no actuarían como agentes causales sino disminuyendo el umbral para el desarrollo de PC ⁽¹⁷⁾.

A: Autoinmune

La PC en contexto inmunológico está claramente definida. Puede presentarse en forma aislada o en asociación con otras patologías como síndrome de Sjögren, cirrosis biliar prima-

ria, colangitis esclerosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa. En efecto, un 43% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tienen alteraciones en la pancreatografía retrógrada^(18,19). Un alto porcentaje de pacientes con PC autoinmune presenta anticuerpos antinucleares, antilactoferrina, anti anhidrasa carbónica y algunos, factor reumatoide positivo. Se ve también hipergamaglobulinemia, particularmente IgG-4 y predominio de respuesta T Helper-1 ⁽²⁰⁾.

Histológicamente se caracteriza por destrucción ductal, infiltración linfoplasmocitaria del parénquima y ausencia de calcificaciones. Tiene buena respuesta al tratamiento esteroideal.

R: Recurrente

También se ha postulado que sucesivos ataques de pancreatitis aguda, independiente de su etiología, pueden llevar a una recuperación incompleta del páncreas y a una PC ^(21,22). Esta teoría antigua, actualmente llamada "secuencia necrosis - fibrosis", ha cobrado gran importancia en los últimos años.

O: Obstructiva

Finalmente, la obstrucción del conducto pancreático lleva al desarrollo de PC y se puede ver en casos de obstrucción post-traumática, secuelas de pancreatitis aguda, tumores periampulares, pseudoquistes y disfunción del esfínter de Oddi ^(1,2). En pancreatitis obstructiva, la destrucción del parénquima y la fibrosis son difusas y proximales a la obstrucción. Solo excepcionalmente se calcifica. Si la causa de la obstrucción se resuelve, se puede esperar una recuperación incluso total, si el tiempo de evolución ha sido corto.

Evolución

La historia natural de la enfermedad se caracteriza por un curso crónico e irreversible al que

se añaden crisis agudas, por lo que en la histología es posible encontrar grados variables de edema, inflamación aguda y necrosis, sobre una base de cambios crónicos que incluyen fibrosis, inflamación y pérdida de tejido exocrino. A esto puede agregarse dilatación de los conductos, tapones proteicos y calcificaciones ⁽¹⁾.

El cuadro clínico de la PC se caracteriza principalmente por la presencia de dolor de muy difícil manejo, a lo que se agregan malabsorción y diabetes en la fase avanzada de la enfermedad.

La complicación más frecuente de la PC es la formación del pseudoquiste, que se presenta en el 10% de los pacientes, en general en el cuerpo y cola del páncreas.

La ascitis pancreática se produce por la ruptura de un conducto o pseudoquiste al peritoneo, que puede también invadir el espacio pleural. El diagnóstico se hace por el elevado contenido de amilasa de líquido extraído por paracentesis o pleurocentesis.

La obstrucción biliar o duodenal se presenta en 5-10% de los pacientes, principalmente aquellos con obstrucción del Wirsung.

Otras complicaciones menos frecuentes son la trombosis de vena esplénica y la formación de pseudoaneurismas.

Finalmente, el pronóstico de la PC es de un 30-50% de mortalidad a los 20 años de evolución, siendo la causa de muerte, frecuentemente, extrapancreática. El riesgo de cáncer de páncreas es mayor en estos pacientes ⁽¹⁾.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico.

Como ya sabemos, la enfermedad se caracteriza por una prolongada fase silente, iniciándose luego el cuadro clínico con ataques recurrentes de dolor abdominal alto, que puede

irradiarse a la espalda o escápula, generalmente post prandial precoz, asociándose a náuseas y vómitos. Luego el dolor se hace permanente. Según las observaciones del grupo de Amman, el dolor tiende a desaparecer en las fases más tardías con la destrucción progresiva del parénquima ("burned out pancreas")⁽²³⁾. Existe aproximadamente un 20% de pacientes que no presenta dolor en su evolución.

Con el tiempo aparece la esteatorrea con las consecuencias clínicas de la mala digestión: déficit nutricional, baja de peso. La insuficiencia endocrina generalmente se manifiesta en la fase tardía, cuando se ha destruido el 80-90% del parénquima.

Dentro de los exámenes generales la amilasa y lipasa suelen ser normales o más bien disminuidas, sólo durante los brotes agudos pueden elevarse levemente. Del mismo modo pueden encontrarse alteraciones discretas de las pruebas hepáticas.

Pruebas de Función Pancreáticas

En nuestro medio prácticamente no se realizan en forma rutinaria.

Entre estos tests se considera como el Gold Standard la medición cuantitativa de la secreción estimulada de bicarbonato y enzimas pancreáticas en el jugo duodenal, después de la inyección endovenosa de secretina, con o sin CCK (test de secretina, secretina - CCK) o de la ingestión de una comida standard (test de Lundh).

Otros exámenes que no requieren de intubación duodenal consisten en administrar vía oral ciertos sustratos que serán digeridos por las enzimas pancreáticas, para luego medir sus productos. Los dos más usados son la digestión del ácido N-benzoil-L-tirosil-p-aminobenzoico (bentiromida, NBT-PABA) que por acción de la quimotripsina genera ácido-p-aminobenzoico,

el cual se mide en orina. La administración de fluoresceína dilaurato (pancreolauril), por acción de las esterasas lipofílicas genera fluoresceína que también se mide en orina.

Respecto a la determinación de enzimas en deposiciones, es posible medir la actividad de la quimotripsina y también los niveles de elastasa fecal.

Ambas enzimas se encuentran significativamente disminuidas en pacientes con PC severa. La ventaja de la elastasa es su sensibilidad algo superior en casos moderados y que no se modifica durante el tratamiento con enzimas pancreáticas (24,25,26).

Todas las pruebas realizadas sin sondeo duodenal tienen una sensibilidad baja en las etapas iniciales de la enfermedad, que mejora al realizar varias de ellas (27).

En las etapas avanzadas, la medición de esteatorrea (cualitativa: esteatocrito; cuantitativa: Van de Kamer) ayuda en la etapificación y en la elección del tratamiento.

Diagnóstico Morfológico

El avance del diagnóstico por imágenes ha sido vertiginoso en las últimas dos décadas. Aunque el diagnóstico histológico todavía es de difícil acceso, la imagenología permite el diagnóstico morfológico en la mayoría de los casos.

Aún debemos considerar a la Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) como un examen de alta sensibilidad (90%) y especificidad (100%). Es capaz de detectar anomalías en las fases iniciales de la enfermedad en que se encuentran dilatación e irregularidades de los pequeños conductos, que luego progresan al Wirsung produciendo la imagen de "cadena de lagos". Más tarde aparecen quistes y calcificaciones.

Actualmente la Tomografía axial computada ha ganado mucho terreno, ya que se trata de

un examen no invasivo, capaz de visualizar las alteraciones de los conductos y del parénquima, pseudoquistes, calcificaciones y masas mayores de 1 cm. Su sensibilidad en detectar la PC en su etapa inicial sigue siendo inferior a la ERCP. Con el scanner helicoidal la resolución ha mejorado aún más y por ello debe considerarse como el examen de mejor rendimiento para detectar y descartar patología del páncreas.

La sensibilidad y especificidad del ultrasonido es inferior a los métodos señalados. Sin embargo, si el meteorismo -síntoma frecuente en PC- permite una visión satisfactoria del páncreas, se logra evaluar adecuadamente las alteraciones del parénquima y del Wirsung. Además es muy sensible en demostrar colecciones líquidas y complicaciones de la PC. La normalidad ecográfica del páncreas, descarta una PC avanzada. La ecotomografía es un examen no invasivo, barato y que puede repetirse sin limitaciones de riesgo ni costo.

La resolución y la sensibilidad del ultrasonido endoscópico (EUS) es mucho mayor, siendo capaz de detectar pequeñas irregularidades, alteraciones del parénquima, compatible con PC incipiente. Sin embargo, aún no se cuenta con estudios definitivos de especificidad. Todavía son pocos los centros experimentados en la técnica.

La RNM tiene una sensibilidad similar al TAC helicoidal. Sin embargo, tiene un papel creciente en el diagnóstico de PC por la posibilidad de realizar una colangiopancreatografía por RNM. Una particularidad del método es que su realización antes y después de la estimulación con secretina endovenosa, da información de la función exocrina del páncreas: una dilatación significativa del Wirsung post secretina acompañada de una disminución del llenado duodenal, demuestra la insuficiencia exocrina (28,29).

Tabla 1

Criterios Diagnósticos de Pancreatitis Crónica.

Diagnóstico definitivo
1. Presencia de cálculos pancreáticos en la Ecografía o TAC. 2. Dilatación irregular de las ramas del conducto pancreático distribuidas en parche o dilatación irregular del conducto principal y ramas, proximal a obstrucción del conducto (con cálculos o precipitados proteicos) en la ERCP. 3. Baja concentración de bicarbonato con baja concentración de enzimas o reducción del volumen secretado en el test de secretina. 4. Fibrosis interlobular con destrucción del parénquima exocrino en la histología. 5. Presencia de precipitados proteicos, cálculos pancreáticos, dilatación de los conductos, hiperplasia y metaplasia del epitelio ductal y formación de quistes.
Diagnóstico probable
1. Dilatación irregular de los conductos o deformidad pancreática en la ecografía o TAC. 2. Dilatación irregular del conducto principal aislada en la ERCP o defectos de llene que sugieren cálculos no calcificados. 3. Disminución de bicarbonato aislada o de la concentración de enzimas o del volumen en el test de secretina. Anormalidad simultánea del test de bentiromida y la medición de quimotripsina fecal. 4. Fibrosis intralobular aislada con alguno de los siguientes hallazgos: pérdida de tejido exocrino o islote de Langerhans o pseudoquistes.

Como se puede ver el diagnóstico de PC no es fácil, particularmente en las etapas iniciales - Para ello la Sociedad japonesa de Páncreas, propone los siguientes criterios diagnósticos (Tabla 1).

Sin embargo, como en todas las patologías lo ideal sería contar con un gold standard histológico⁽³⁰⁾. Actualmente la biopsia percutánea del páncreas guiada por ultrasonido o scanner tiene alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer de páncreas con una tasa de complicaciones <1%⁽³¹⁾. En el diagnóstico de PC la cuestión es más complicada por la alta posibilidad de caer en una zona no afectada ("sampling failure").

Ya existen centros, donde se realiza la biopsia de páncreas guiada por EUS sectorial, para confirmar el diagnóstico de PC. Según los resultados preliminares, el método es razonablemente seguro, con alta sensibilidad y especificidad (Whitcomb, comunicación personal).

El principal diagnóstico diferencial de la PC es con el cáncer de páncreas ya que el cuadro clínico puede ser muy similar. Elementos como la biopsia por punción, citología del cepillado y CA 19-9 pueden ser de utilidad.

Otros diagnósticos diferenciales menores son la enfermedad ulcerosa péptica, colelitiasis e intestino irritable.

Tratamiento

Manejo del dolor

El dolor es la principal manifestación de la PC. Su manejo puede llegar a ser en extremo difícil en algunos casos.

Ciertas medidas higiénicas como el cese del consumo de alcohol y la disminución de la ingesta de grasas pueden ser de ayuda. Respecto a los medicamentos hay que señalar que placebo tiene un 30% de eficacia.

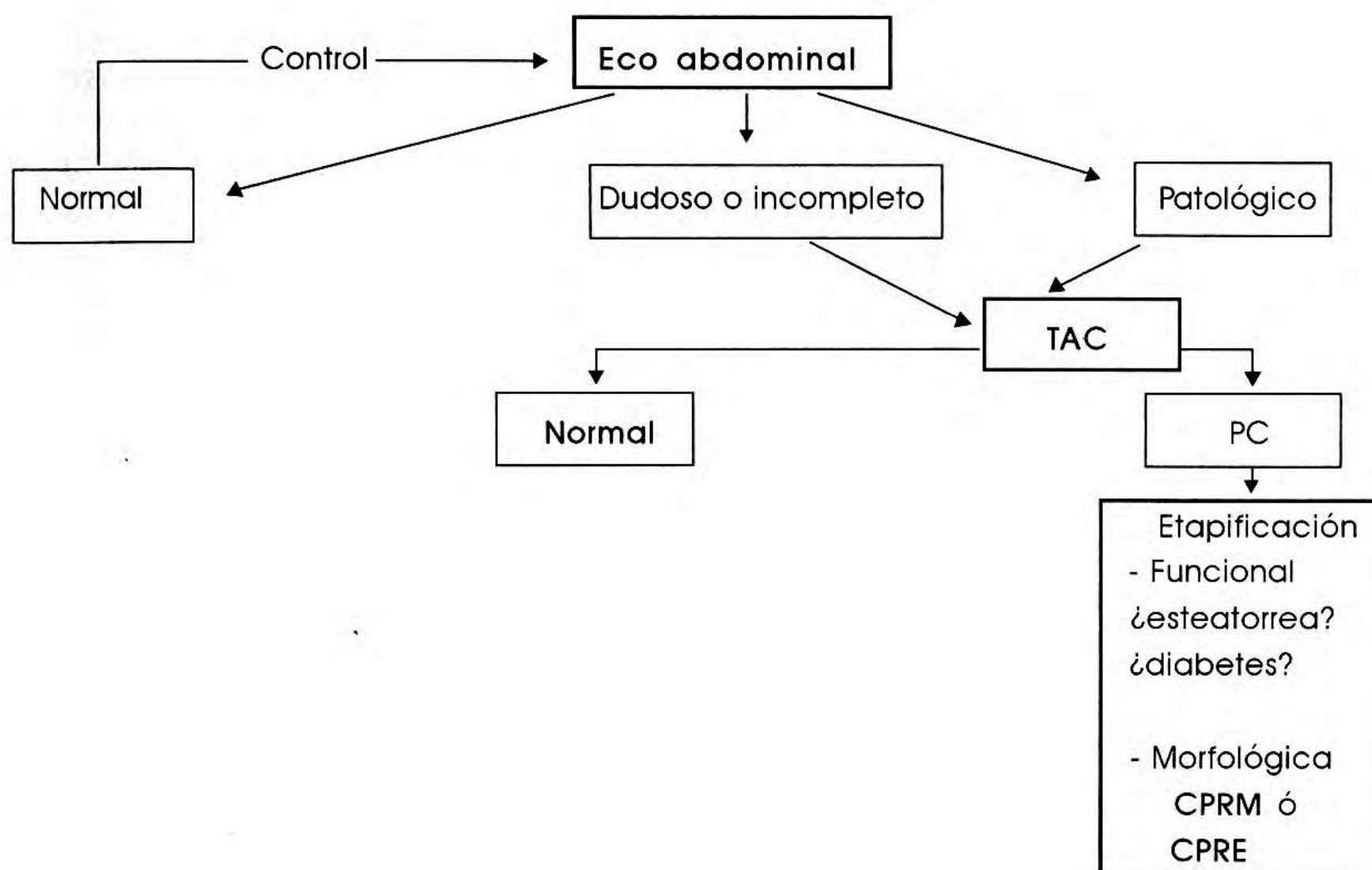


Figura 1: Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha clínica

El suplemento de enzimas pancreáticas en dosis alta (50.000 UI lipasa/comida) es un tratamiento prácticamente sin riesgos y puede disminuir el dolor por un mecanismo feedback duodeno-pancreático: la presencia de tripsina libre en el duodeno inhibe la secreción de CCK y por consiguiente, la secreción pancreática ("pancreatic rest").

En cuanto a la analgesia con narcóticos, estos generalmente se usan cuando las medidas anteriores no han dado resultados. No se debe sin embargo perder de vista el uso de analgésicos corrientes y antiespasmódicos. Los opiáceos son útiles en el control intrahospitalario de las crisis de dolor, pero algunos pacientes requieren el uso crónico y ambulatorio de ellos. En estos casos se pueden usar parches de liberación prolongada.

Estudios con octreotide usado por períodos mayores a 4 semanas y en altas dosis han mostrado algún beneficio ⁽³²⁾.

El bloqueo del plexo celíaco, se realiza con alcohol o esteroides, siendo estos más efectivos. La respuesta es buena en más del 50% de los pacientes y dura hasta 5-6 meses ⁽³³⁾.

Tratamiento endoscópico: La esfinterotomía sola no da resultados positivos. La colocación de endoprótesis se ha acompañado de buenos resultados en algunos pacientes, principalmente en aquellos que presentan una estenosis dominante ⁽³⁴⁾. El grupo de pacientes con buena respuesta, pero que recae, se considera como candidato a la cirugía. La extracción de cálculos con o sin litotripsia extracorpórea y la disolución de ellos con citrato a través de una sonda nasopancreática, ha producido mejoría del dolor por alrededor de dos años en al menos un 50% de los pacientes ^(35,36).

La descompresión quirúrgica con pancreatoyeyunostomía lateral (procedimiento de Puestow) tiene resultados en el 80% de los pacientes con dilatación significativa del Wirsung - La

resección del páncreas (distal o cefálica) es una buena alternativa en el tratamiento del dolor que no responde a otros métodos.

Manejo de la Malabsorción.

Como ya se ha dicho el principal y primer problema a este respecto es la malabsorción de grasas⁽³⁷⁾. Debe restringirse la ingesta de grasa a aproximadamente 20 gr/día. Debe suplementarse lipasa en una dosis de al menos 25-50.000 UI con cada comida. Su eficacia es mejor en presencia de bloqueo de la acidez gástrica y con el uso de microesferas y preparados con cubierta entérica⁽³⁸⁾. Con los preparados actuales el control adecuado de la esteatorrea es casi siempre posible, lo que se traduce en un estado nutricional satisfactorio de los pacientes.

Manejo de la Insuficiencia Endocrina

El manejo de la diabetes es en base a la suplementación de insulina. Sin embargo, debe tenerse presente que al disminuir también la secreción de glucagón y al no haber resistencia a la insulina, los requerimientos de insulina son menores y en general no sobrepasan las 40 U/día.

Finalmente, podemos decir que la PC es probablemente una enfermedad rara y subdiagnosticada en Chile. Sin embargo, con los cambios en los hábitos alimentarios, la migración poblacional y el avance en los métodos diagnósticos es esperable un aumento del número de pacientes conocidos.

Referencias

1. Steer M, Waxman I, Freedman S. *Chronic Pancreatitis. N Engl J Med* 1995; 332: 1482-90.
2. Etemad B, Whitcomb D. *Chronic pancreatitis: Diagnosis, Classification and New Genetic Developments. Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
3. Berger Z, Pap A. *Chronic Pancreatitis in Hungary. In: Pancreatitis. New data and geographical distribution. Eds: Sarles H, Johnson CD, Saunlère JF. Blackwell Scientific Publications Oxford 1991; 185-90.*
4. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU. *Chronic Pancreatitis and Diabetes Mellitus. Pancreatology* 2002; 2:30-3.
5. Durbec J, Sarles H. *Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. Digestion* 1978; 18: 337-50.
6. Gumaste W. *Alcoholic pancreatitis: unveiling the mystery. Gastroenterology* 1995; 108: 297-9.
7. Niebergall-Roth E, Harder H, Singer MV. *A review: acute and chronic effects of ethanol and alcoholic beverages on the pancreatic exocrine secretion in vivo and in vitro. Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1570-83.
8. Berger Z, Fehér E. *Degeneration of intrapancreatic nerve fibers after chronic alcohol administration in rats. International J Pancreatol* 1997; 21: 165-71.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Grover H, Gerber E, Korsten MA, Antunes MT et al. *Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol* 1999; 94: 790-4.
10. Talmini G, Bassi C, Falconi M, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, et al. *Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. Pancreas* 1996; 12: 131-7.
11. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa, Ogawa M, Ohno Y. *Cigarette smoking as a risk factor of chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Pancreas* 2000; 21: 109-14.
12. Avram MM. *High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. Nephron* 1977; 18: 68-71.

13. Walsh TN, Rode J, Theis BA, Russell RC.
Minimal change chronic pancreatitis. Gut 1992; 33: 1566-71.
14. Gorry MC, Gabbaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, et al.
Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113: 1063-8.
15. Creighton J, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Chamley R.
Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis (letter). Lancet 1999; 354: 42-3.
16. Whitcomb DC, Ulrich CD II.
Hereditary pancreatitis: new insights, new directions. Baillieres Clin Gastroenterol 1999; 13: 253-63.
17. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskil APJ, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J et al.
SPIN1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterology 2000; 119: 615-23.
18. Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S.
The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1983; 83: 1177-82.
19. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N.
Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 1991; 22: 387-95.
20. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al.
Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. Gastroenterology 2000; 118: 573-81.
21. Klöppel G, Maillet B.
The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992; 420: 1-4.
22. Bruin T, Tuzgol S, van Diermen D, Hoogerbrugge-van der Linden N, Brunzell JD, Hayden MR et al.
Recurrent pancreatitis and chylomicronemia in an extended Dutch kindred. J Lipid Res 1993; 34: 2109-19.
23. Amman RW, Akovbiantz A, Lariader F, Schueler G.
Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. Gastroenterology 1984; 86: 820-8.
24. Dominguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P.
Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1834-7.
25. Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP.
Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas 1996; 13: 226-30.
26. Loser C, Mollgaard A, Folsh UR.
Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580-6.
27. Pap A, Berger Z, Varró V.
Tubeless pancreatic function tests used in combination for screening of pancreatic disease. Acta Med Acad Sci Hung. 1986; 43: 39-43.
28. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C, et al.
Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. Radiology 2000; 214: 849-55.
29. Cappeliez O, Delhay M, Deviere J, LeMoine O, Metens T, Nicaise N, et al.
Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology 2000; 215: 358-64.
30. Clain JE, Pearson RK.
Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? Surg Clin North Am 1999; 79: 829-45.
31. Brandt KR, Charboneau JW, Stephens DH, Welch TJ, Goellner JR.
CT and US guided biopsy of the pancreas. Radiology 1993; 187: 99-104.
32. AGA Technical Review: Treatment of pain in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 765-76.
33. Leung JW, Aveling W, Bowen-Wright M.
Coeliac plexus block for pain control in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Gut 1982; 23: A451.

34. Smits ME, Badiga SM, Rauws EAJ, Tytgat GNJ, Huibregtse K.
Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. GastroIntest Endosc 1995; 42: 461-7.
35. Pap A, Topa L, Berger Z, Flautner L, Varró V.
Pain relief and functional recovery after endoscopic interventions for chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol Suppl 1998; 228: 98-106.
36. Kozarek RA, Traverso LW.
Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: an alternative to surgery? Dig Surg 1996; 13: 90-100.
37. Lamer P, Keller J.
Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. J Clin Gastroenterol 1999; 28: 3-10.
38. Toskes PP.
Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 1999; 1: 145-53.