

Enfermedad inflamatoria del páncreas por autoagresión enzimática: un modelo excepcional de «crinofagia» glandular

P. Sánchez-Fayos Calabuig, M. Jesús Martín Relloso, Agustina González Guirado y Juan Carlos Porres Cubero

Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

RESUMEN

El páncreas exocrino es una estructura funcionalmente peligrosa por estar expuesta a la autoagresión digestiva de sus enzimas más agresivas (proteasas, etc.), a pesar de adoptar medidas de autoprotección, como la síntesis de algunas de estas enzimas en forma de zimógenos inactivos (tripsinógeno, etc.). Se revisa la enfermedad inflamatoria del páncreas, realizando un análisis separado de sus formas clásicas de presentación: las pancreatitis aguda (PA) y crónica (PC). Hay un consenso general de que el acontecimiento patogénico inicial de la PA es la activación intraacinar del tripsinógeno a tripsina, seguida de la del resto de proenzimas, lo que origina un modelo insólito de inflamación autofágica. Por el contrario, no hay acuerdo sobre el evento patogénico inicial de la PC (¿lesión tóxico-metabólica, estrés oxidativo, hipertensión ductal, etc.?), aunque en una parte de los casos parece evidente una secuencia patogénica de «necrosis-fibrosis» desde episodios reiterados de PA. Se comentan las áreas etiopatogénicas compartidas por ambos procesos que justifican algunos intentos recientes de globalización patogénica. Todo ello invitaría a situar ambas formas clásicas de pancreatitis dentro del perímetro conceptual de una «enfermedad inflamatoria pancreática por autoagresión enzimática».

INFLAMMATORY PANCREATIC DISEASE DUE TO ENZYME AUTODIGESTION: AN EXCEPTIONAL MODEL OF GLANDULAR CRINOPHAGY

The exocrine pancreas is a functionally dangerous structure since it is exposed to digestion by its most aggressive enzymes (proteases, etc) despite self-protective measures such as the synthesis of some of these enzymes in the form of inactive zymogens (trypsinogen, etc.). We review inflammatory pancreatic disease by separately analyzing its classical forms of onset: acute and chronic pancreatitis (AP and CP).

There is general consensus that the initial pathogenic event in AP is intraacinar activation of trypsinogen into trypsin, followed by that of the remaining proenzymes, giving rise to an unusual model of autophagic inflammation. In contrast, consensus is lacking on the initial pathogenic event in CP (toxic-metabolic lesion, oxidative stress, ductal hypertension, etc.), although in some cases a «necrosis-fibrosis» sequence due to recurrent episodes of AP seems evident.

The pathogenic features shared by both forms of the disease and which justify some recent attempts to formulate an overall explanation of the pathogenesis of pancreatitis are discussed. Such an explanation would place both forms of pancreatitis within the conceptual framework of an «inflammatory pancreatic disease due to enzyme autodigestion».

EL PÁNCREAS EXOCRINO: UNA ESTRUCTURA GLANDULAR FUNCIONALMENTE PELIGROSA

El páncreas es un órgano único en nuestra economía. Y lo es por su insólita bivalencia funcional, ya que cobija, en el mismo lecho parenquimatoso, estructuras acinoductales, que ocupan el 85% de su volumen, propias de una

glándula exocrina, en íntima convivencia con pequeños islotes celulares, que apenas representan el 2% de dicho volumen, propios de una glándula endocrina. A las primeras competen importantes quehaceres digestivos, como a continuación recordaremos, mientras que los segundos son protagonistas privilegiados del metabolismo del glucógeno y la glucosa, a través de las hormonas glucagón e insulina, segregadas por las células alfa y beta de los islotes de Langerhans, respectivamente¹.

Concretándonos en el páncreas exocrino, conviene recordar que esta glándula ha asumido una gran responsabilidad funcional al acumular una parte muy importante de la reserva enzimática con capacidad digestiva de los seres humanos^{2,3}. De tal manera, cerca del 80% de la actividad

Correspondencia: Dra. P. Sánchez-Fayos.
Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: Palomasanchezfayos@wanadoo.es

Recibido el 6-11-2006; aceptado para su publicación el 10-11-2006.

lipolítica, un 60% de las posibilidades proteolíticas y un 40% de la capacidad glucolítica presente en el tubo digestivo lo aportan la vertiente exocrina del páncreas. Esta función digestiva está facilitada por la secreción simultánea, por parte de las células canaliculares, de cantidades adecuadas de agua y bicarbonato que proporcionan al jugo pancreático un aspecto transparente y ligeramente alcalino.

Todo este poder digestivo lo acumula una glándula hundida en las profundidades del retroperitoneo epigástrico, sin cápsula protectora, peligrosamente asociada al conducto biliar terminal, bastante vulnerable a tóxicos exógenos y endógenos, e incluso expuesta a la posible auto-agresión digestiva de sus enzimas más corrosivas.

Sin embargo, parece como si, en algún momento de su desarrollo, la naturaleza se hubiese «asustado» del poder autodestructivo de las actividades enzimáticas ubicadas en esta glándula y hubiese tomado medidas prudentes de autoprotección, para lo cual ha puesto en marcha algunos dispositivos de seguridad³⁻⁵.

En primer lugar, se ha establecido que las enzimas más peligrosas (las proteasas y alguna otra más) se segreguen al duodeno en forma de proenzimas inactivas o zimógenos. Esto es lo que ocurre con la tripsina, la quimiotripsina, la elastasa, las carboxipeptidasas y la fosfolipasa A2. Todas ellas segregadas como tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasas y profosfolipasa A2, respectivamente. En esta zona del intestino delgado, la endopeptidasa intestinal, conocida como enterocinasa, situada en el cepillo de las células epiteliales, activa el paso del tripsinógeno a tripsina, y esta última, después de autocatalizar su propia generación, produce una activación en cascada del resto de las proenzimas pancreáticas. Todo esto se produce normalmente en la luz intestinal, lejos del frágil parénquima pancreático.

En segundo lugar, las células acinares del páncreas exocrino sintetizan un «péptido inhibidor de la tripsina» (serina proteasa, Kazal 1) al que «colocalizan» junto al tripsinógeno en los gránulos de los zimógenos, situados en aquellas células. Dado que este inhibidor actúa combiniéndose estequiométricamente con la molécula de tripsina, y hay un desequilibrio ponderal frente a ésta de 1:5; esto quiere decir que aquel péptido sólo es capaz de neutralizar como máximo un 20% de dicha molécula. Otro mecanismo de defensa es la capacidad de autólisis de la propia tripsina prematuramente activada y la lisis e inactivación de ésta por la mesotripsina y la denominada enzima Y. Una labor parecida realizan, de manera más discreta, algunas antiproteasas inespecíficas, como la alfa-1-antitripsina y la alfa-2-macroglobulina, situadas en el intersticio pancreático.

En tercer lugar, por si fuera necesario, las propias estructuras del páncreas endocrino dedican un 5% de sus elementos celulares (las llamadas células delta de los islotes de Langerhans) a la síntesis de una hormona, la somatostatina, que actúa como inhibidora de la secreción enzimática del páncreas exocrino.

Con el correcto funcionamiento de estos 3 dispositivos se intenta, y normalmente se logra, evitar la autodigestión

pancreática por parte de su propia carga enzimática («crinofagia»). Pero esto no siempre ocurre así, y se conocen 2 formas de enfermedad inflamatoria –las pancreatitis agudas y al menos una parte de las pancreatitis crónicas– que, en alguna medida, guardan relación patogénica con la estructura funcionalmente peligrosa con que la naturaleza ha dotado a este órgano singular⁶.

De las divergencias, y sobre todo de las coincidencias, entre estas 2 variantes de inflamación pancreática vamos a intentar hablar en esta revisión.

PANCREATITIS AGUDA: UN MODELO INSÓLITO DE INFLAMACIÓN AUTOFÁGICA

La forma más llamativa y mejor conocida de inflamación de este órgano es el cuadro anatomoclínico conocido como pancreatitis aguda (PA)⁷⁻¹⁰. Se trata de un proceso relativamente frecuente, ya que su incidencia, en nuestro ambiente, supera posiblemente los 35 casos por 100.000 habitantes al año, en sujetos de ambos sexos, entre los 30 y 50 años de edad.

La PA surge bajo la inducción de una amplia diversidad de circunstancias etiológicas¹¹, entre las que destacan, por su frecuencia, la migración intracoledociana de cálculos o microcálculos y el abuso del alcohol (responsables entre ambas de más del 75% de los casos), junto a otras más raras, como la hiperlipidemia, la hipercalcemia, diversas drogas, los traumatismos abdominales, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, las formas hereditarias y bastantes casos de etiología desconocida (formas idiopáticas).

La PA se presenta con la clínica recortada de un abdomen agudo o subagudo de instauración rápida, con dolor epigástrico penetrante, acompañado de náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia, leucocitosis y elevación de los valores séricos de enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, etc.)^{8,9,11}. El sustrato histopatológico de las formas de baja agresividad (el 75-80% de los casos) está caracterizado por imágenes de congestión vascular y edema intersticial, a las que puede sumarse lesiones microscópicas de necrosis parenquimatosa, asociadas a veces a un punteado superficial de necrosis grasa. A esta variante, de pronóstico generalmente leve, se conoce como PA intersticial^{11,12}.

Por el contrario, en las formas más agresivas (el 20-25% de los casos) destaca la presencia de áreas macroscópicas, focales o difusas, de necrosis parenquimatosa que afecta claramente a la grasa peripancreática, por lo que recibe la denominación de PA necrosante¹³. En ambas formas de PA destaca un infiltrado leucocitario de fagocitos «profesionales», formado inicialmente por neutrófilos polimorfonucleares muy abundantes a los que acompañan más tarde algunos monocitos que se transforman en macrófagos residentes^{11,12}.

Las formas necrosantes más agresivas pueden sufrir graves complicaciones locales (infección de las áreas necróticas, absceso pancreático, pseudoquistes, etc.) o sistémicas (shock hipovolémico, sepsis, insuficiencia renal o respiratoria, coagulopatía de consumo, etc.), que oscure-

cen el pronóstico y conducen, en algunos casos, a un fracaso multiorgánico fatal. Un 10-20% de los pacientes con una forma grave de PA fallecen^{7,8,11}.

Es un misterio la razón por la que sólo un 3-7% de los pacientes con colelitiasis y un 10% de los alcohólicos terminan desarrollando una PA, y también es un enigma la razón por la que, ante una misma «carga etiológica» unos individuos desarrollan una forma intersticial mientras que otros presentan una forma necrosante. Todo ello habla a favor de la oscura complejidad de la etiología de este proceso.

Desde hace años, se ha llegado a la conclusión, relativamente unánime, de que el acontecimiento patogénico central de la PA es la activación intraacinar y, por tanto, ectópica y prematura, del tripsinógeno a tripsina¹⁴⁻¹⁶. Este hecho pone en marcha, después de superar los mecanismos normales de control, la activación en cascada del resto de proenzimas. El efecto potencialmente autoagresivo de este acontecimiento inicial y básico de las PA es fácilmente imaginable si recordamos que la tripsina, la quimotripsina y la carboxipeptidasas son capaces de degradar las estructuras proteicas que encuentran en el parénquima pancreático; la elastasa lesiona el tejido conectivo y la pared vascular y la fosfolipasa A2 (por ser una lecitinasa) ataca las membranas de las organelas celulares y deteriora, a distancia, el surfactante pulmonar, al digerir la lecitina que forma parte de él. Pero las cosas no terminan aquí, ya que esta autoagresión enzimática, que provoca la rotura de organelas, del citosqueleto y de las conexiones intercelulares, origina la liberación y la dispersión de otras enzimas activas (lipasa, amilasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, etc.) que contribuyen a cerrar el círculo de autoagresión enzimática de esta insólita «crinofagia», lo que caracteriza el evento patogénico inicial de la PA, cuya consecuencia más llamativa es la necrosis microscópica o macroscópica del páncreas.

En estos últimos años, se ha ido acumulando una cierta evidencia experimental de que, aparte de la muerte acinar por necrosis, parece que en la PA se da también una muerte celular por hiperapoptosis, es decir, por potenciación de la muerte celular programada^{17,18}. Apoya esta idea el hecho de encontrar, en varios modelos de PA experimental, una hiperexpresión de los genes proapoptóticos de la familia Bcl-2, reguladora de este tipo de muerte celular, y un incremento de la actividad de una familia de proteasas, las caspasas, moléculas ejecutoras de la apoptosis. Por otra parte, los datos aportados por varios modelos experimentales de PA indican que la su gravedad guarda relación directa con la extensión de la muerte celular por necrosis y una relación inversa con la extensión de la apoptosis¹⁹.

Aunque no se conoce con seguridad cuál es el mecanismo esencial de la activación intraacinar del tripsinógeno, como evento patogénico crucial de la PA, son varios los posibles caminos involucrados en él, que en modo alguno se excluyen entre sí^{15-17,20-22}.

En primer lugar, esta activación podría correr a cargo de alguna de las hidrolasas, como la catépsina B, inicialmente localizadas en las vesículas lisosómicas independientes, de la misma manera que lo están las proenzimas en

los gránulos de los zimógenos. Por alguna razón desconocida, el impacto lesivo de las circunstancias etiológicas sobre las células acinares «colocalizaría» ambas familias enzimáticas (hidrolasas y proenzimas) en vacuolas intraacinares comunes, lo que propiciaría la acción hidrolítica de la catépsina B sobre el tripsinógeno, y con ello su activación.

Otros autores creen que el tripsinógeno humano, por su propia naturaleza, tiene la tendencia a «autoactivarse», sobre todo cuando la concentración de calcio citosólico intraacinar tiende a elevarse bajo la estimulación de los factores etiológicos que inducen la PA²³⁻²⁵. La disminución de la actividad de los inhibidores fisiológicos de la tripsina, por alguna razón genética o extragenética, facilitaría también esta activación.

Sea como fuese, el mecanismo interno de esta activación y liberación prematura y ectópica de enzimas peligrosas, así como sus consecuencias directas de muerte celular necrótica y/o apoptótica, inicia una compleja cadena de acontecimientos fisiopatológicos. Estos acontecimientos prolongan, agrandan y/o extienden el daño patogénico inicial y terminan por dibujar las lesiones histopatológicas (locales o a distancia) y explican el cuadro clínico-biológico de este proceso^{11,15,17,26-28}.

Entre estos acontecimientos fisiopatológicos hay que destacar: *a*) quimioatracción local de polimorfonucleares y monocitos, transformándose estos últimos en macrófagos residentes; *b*) la secreción por parte de estas células de numerosas moléculas bioactivas proinflamatorias y antiinflamatorias, como las interleucinas (IL) 1, 6, 8 y 10, la proteína quimiotáctica monocitaria (MCP-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor activador de las plaquetas (PAF), la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), etc.; *c*) la formación, a partir de dicho infiltrado celular de radicales libres de oxígeno (anión superóxido, radical hidroxilo, etc.) protagonistas, en parte, del estrés oxidativo con capacidad lesional; *d*) la agresión a la microcirculación responsable del edema intersticial, de la creación de un «tercer espacio» hídrico y de la hipovolemia potencial; *e*) la translocación bacteriana desde el intestino y, por tanto, el riesgo de complicaciones infecciosas locales o sistémicas, y *f*) la activación de diferentes cascadas enzimáticas (como la del complemento, la calicreína-cinina y las de coagulación-fibrinólisis), etc.

Todos estos acontecimientos ponen en marcha, en los casos más agresivos, una auténtica «respuesta inflamatoria sistémica», es decir, una especie de diseminación metastática de la inflamación, capaz de originar un fallo multiorgánico que recuerda al que ocurre en los pacientes politraumatizados o en los grandes quemados²⁰.

PANCREATITIS CRÓNICA: LOS CAMINOS CONVERGENTES HACIA LA FIBROSIS ATROFIANTE

La segunda forma de enfermedad inflamatoria del páncreas es la que conocemos como pancreatitis crónica (PC) y la pregunta obligada, cuando hablamos de ella en compara-

ción con su hermana nosológica, la PA, es si estamos ante «otra cosa» diferente de ésta o si, por el contrario, se trata de «más de lo mismo», aunque de forma superpuesta, que conduce hacia una atrofia glandular posfibrótica.

La primer impresión cuando consideramos superficialmente el perfil clínico-biológico de la PC es que estamos evidentemente ante «otra cosa» y, por ello, no extraña que, en los tratados de patología digestiva clásica, ambas entidades ocupen capítulos separados^{29,33}.

La PC es un proceso cuya incidencia, en nuestro ambiente, podría girar en torno a los 8-9 casos por cada 100.000 habitantes al año, y surge también bajo el impacto etiológico de numerosos factores predisponentes, aunque en la gran mayoría de los pacientes (70-80%) es el alcoholismo inveterado la circunstancia inductora más llamativa, apoyada por ciertos modificadores ambientales, como el tabaquismo, la infección por el virus *Coxsackie* y la ingestión de dietas ricas en grasa y proteínas^{31,34,38}. Sin embargo, más del 95% de los sujetos que abusan claramente del alcohol nunca desarrolla una PC³². Por el contrario, la mayoría de los casos de PC no relacionados con el alcohol se consideran como etiología desconocida (formas idiopáticas), aunque cada vez se tiene más evidencia del papel que algunos factores genéticos desempeñan en su realización.

La PC se presenta clínicamente con un síntoma que sólo está ausente en el 5% de los casos, el dolor abdominal de localización epigástrica, continuo, opresivo y horadante. Con el paso del tiempo, surgen las manifestaciones propias de la insuficiencia exocrina (esteatorrea) y endocrina (diabetes mellitus).

En una proporción significativa de pacientes, este cuadro crónico y progresivo se ve precedido, en sus comienzos, de crisis más o menos claras de PA recurrente^{31,33,34}.

El sustrato histopatológico de la PC está formado por un infiltrado celular propio de los procesos inflamatorios crónicos (linfocitos, plasmocitos y macrófagos), de distribución parcheada, con lesiones estructurales en forma de fibrosis, calcificaciones y distorsión ductal y, finalmente, atrofia del parénquima exocrino y endocrino^{12,31}.

A diferencia de lo que ocurrió desde hace años para la PA, no hay en la actualidad un claro consenso sobre el evento patogénico que pone en marcha la realización de una PC, desde el impulso inductor de una o más circunstancias etiológicas (casi siempre el alcoholismo crónico, junto con otros factores ambientales y/o genéticos). Así, a lo largo de los últimos 25 años, se han presentado diversas hipótesis patogénicas que trataremos de resumir³⁹⁻⁴¹.

A finales de los años setenta se propuso la teoría «tóxico-metabólica», según la cual el alcohol actuaría como un tóxico de las células acinares a través de un cambio de su metabolismo, lo que provocaría una degeneración y una necrosis celular seguida de inflamación y fibrosis intersticial reactiva^{39,42}. De hecho, esta teoría establece una similitud con la secuencia «esteatosis-cirrosis» que este tóxico provoca en el hígado. Sin negar la posibilidad de que el alcohol o sus derivados puedan dañar las células acinares a través de una peroxidación de lípidos de membrana o de un incremento en la secreción de tripsinógeno que rompa

la relación con el inhibidor de la tripsina, no hay evidencia de una esteatosis pancreática alcohólica previa al desarrollo de la fibrosis.

A principios de los años ochenta, se propuso la llamada teoría del «estrés oxidativo», según la cual la PC alcohólica sería un accidente secundario a la detoxificación enzimática llevada a cabo por el hígado sobre el alcohol. Los radicales libres de oxígeno y los productos de peroxidación de lípidos eliminados por la bilis llegarían al páncreas a través de un hipotético reflujo al conducto pancreático, lo que provocaría una lesión acinar, inflamación local y fibrosis^{40,43}. Sin negar tampoco el efecto lesivo del estrés oxidativo sobre el parénquima pancreático, es poco verosímil que los productos tóxicos le lleguen a éste desde un improbable reflujo biliar. Lo más razonable es pensar que la generación de radicales libres de oxígeno procedan del propio daño que provoca el alcohol en las células acinares y/o del propio infiltrado leucocitario periacinar que éste provoca. En todo caso, es poco probable que este «estrés oxidativo» sea un evento patogénico inicial de la PC, y lo más seguro es que se trate de un acontecimiento patocrónico intermedio⁴⁴ en la cadena de eventos fisiopatológicos, favorecida en los pacientes alcohólicos por una cierta carencia de micronutrientes antioxidantes (selenio, metionina, vitaminas C y E).

A principios de los años noventa, Sarles⁴⁵ defendió enérgicamente la radical diferencia patogénica de las variantes clínicas de pancreatitis. Así, frente a los que desde los años sesenta defendían la idea de que la PC era resultante de episodios repetidos de PA⁴⁶ en la llamada hipótesis de la secuencia «necrosis-fibrosis», este autor defendió como teoría patogénica de la PC alcohólica la hipótesis de la «obstrucción ductal»^{39,40}. Según esta teoría, la PC tendría un comienzo intraductal y no intraacinar como la PA, y lo haría a través de un doble hecho biológico: por una parte, la hipersecreción de un jugo pancreático rico en proteínas y, por otra, la eliminación de un jugo pobre en agua y bicarbonato. Estos 2 hechos combinados favorecerían la sedimentación intraductal de material proteínico que crearía tapones canalculares propicios de la calcificación y, con ello, la formación de cálculos pancreáticos. De esta manera, se lesionaría el epitelio canalicular y provocaría ulceraciones, cicatrizaciones, obstrucciones e isquemia parenquimatosas, lesionando el complejo acino-ductal y originando la inflamación celular crónica, la fibrosis y la atrofia glandular.

Aunque la teoría de la «obstrucción ductal» se ha defendido ampliamente, hay hechos que siembran dudas razonables sobre el papel patogénico crucial de los tapones proteicos y de los cálculos pancreáticos, ya que no se encontraron en todos los casos de PC alcohólica y, sobre todo, no parecen estar presentes en las fases iniciales del proceso⁴⁷, por lo que podrían ser eventos acompañantes de la fibrosis, aunque no es seguro que sean responsables de ella.

También a principios de los años noventa, se planteó una nueva hipótesis patogénica, según la cual, al menos algunos casos de PC podrían ser enfermedades de «patogenia autoinmune»^{48,49}, en la que la autoagresión inmunológica

se dirigiría contra antígenos del epitelio ductal, lo que provocaría su destrucción, infiltración linfocitaria y fibrosis reactiva. En alguna ocasión, se han sugerido que incluso en las PC alcohólicas este agente tóxico podría alterar los antígenos ductales haciéndolos «extraños» al sistema inmunitario propio^{41,50,51}.

La patogenia autoinmunitaria ha sido avalada por hechos, como su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias (colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria o síndrome de Sjögren), el parecido histopatológico con la colangitis esclerosante primaria, el hallazgo, en algunos pacientes, de autoanticuerpos frente a las carbónico-anhidrasas I y II (enzimas presentes en el epitelio ductal) u otros tipos de autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso, antilactoferrina, etc.) y la detección, en la mayoría de ellos, de una hipergammaglobulinemia de tipo G4^{39,52-55}. Para algunos autores, la PC autoinmunitaria forma parte de un espectro de enfermedades esclerosantes multiorgánicas relacionadas con una IgG4 autoagresiva⁵⁶.

Aunque la fibrosis periacinar es el «marcador biológico» más característico de la PC, hay que decir que en el último decenio es cuando se han dado pasos importantes en la comprensión celular y molecular de la fibrogénesis en este proceso^{28,39,40}.

Un descubrimiento crucial ha sido vislumbrar el papel de las llamadas células estrelladas pancreáticas en la fibrosis de la PC, como el que desempeñan en la fibrosis hepática. Estas células intersticiales están presentes tanto en el páncreas de la rata como en el del ser humano, son ricas en gotas lipídicas citoplasmáticas y almacenan vitamina A⁵⁷⁻⁵⁹. En situación quiescente, tienen forma triangular y se sitúan junto a los capilares sanguíneos. Cuando son activados, se transforman en células similares a miofibroblastos, y emigran a las áreas periacinarias. En este momento pierden sus gotas lipídicas y pasan a sintetizar y segregar localmente colágeno de tipo I y III, fibronectina y laminina⁶⁰⁻⁶². Hay una clara evidencia del papel central de estas células estrelladas, después de ser activadas, en la elaboración del componente fibroso de la PC^{59,60}.

Entre los agentes capaces de activar las células estrelladas pancreáticas se encuentra el alcohol y sus derivados, el «estrés oxidativo», sea cual sea su origen, la isquemia tisular secundaria a la hipertensión ductal u a otra causa y, sobre todo, una serie de citocinas segregadas por el infiltrado inflamatorio de la PA (IL-1, IL-6, TNF- α , PAF, TGF- β , etc.)^{26,27,39,62-66}.

Entre estas biomoléculas, el TGF- β es el que ha recibido mayor atención en tanto «mediador» fundamental de la fibrosis de la PC, como parece serlo de la fibrogénesis hepática, pulmonar o renal. Y esto es así, en la medida que se ha encontrado hiperexpresión de éste en las áreas fibróticas del páncreas humano afectado de PC⁶⁷⁻⁶⁹.

Con sospecha fundada del crucial papel de las llamadas células estrelladas del páncreas en la realización de la PC, se ha propuesto otro aspecto patogénico donde parece realizarse un evento crucial para explicar este proceso, la fibrogénesis amputante, a la que se puede llegar por más de un camino^{28,39,59}.

ÁREAS ETIOPATOGÉNICAS COMPARTIDAS POR AMBAS FORMAS DE INFLAMACIÓN PANCREÁTICA

Aunque el perfil clinicobiológico de la PA es, a primera vista, muy diferente al de la PC, cuando se profundiza en su conocimiento se comprueba que ambas situaciones disfrutan de áreas etiopatogénicas compartidas, por lo que es posible establecer «puentes de unión» entre las crisis esporádicas o recurrentes de la primera y el camino lento y progresivo hacia la fibrosis atrofiante de la segunda. De hecho, una y otra están más cerca entre sí de lo que parecen indicar sus respectivas denominaciones^{21,28}.

Así, en primer lugar, hay una clara coincidencia etiológica entre ambas, desde el momento en que un 35-40% de las PA y un 70-80% de las PC inciden en sujetos afectados de alcoholismo inveterado. Esta coincidencia etiológica se da también con otras circunstancias etiológicas (metabólicas y hereditarias) mucho menos frecuentes. En vista de estas asociaciones, es difícil afirmar que nada tengan que ver unas con otras desde el punto de vista patogénico^{11,31}.

Aunque no es frecuente disponer de material biopsico pancreático de sujetos afectados de una PC, hay alguna evidencia puntual de la coexistencia, en un mismo paciente, de hechos histopatológicos de PA (edema y necrosis acinar) junto a otros de PC (fibrosis glandular), lo que apoya una secuencia «necrosis-fibrosis», al menos en algunos casos^{31,70}.

La hipótesis de la secuencia «necrosis-fibrosis» en la realización de la PC ha recibido un amplio respaldo de un estudio prospectivo sobre la historia natural de un grupo de 254 pacientes, después del primer episodio de PA alcohólica, en la que se comprueba que las posibilidades de que estos pacientes desarrollasen una PC fueron tanto mayores cuanto más frecuentes y más graves hubiesen sido los siguientes episodios de PA^{47,71}.

El TGF- β , citocina activadora por excelencia de las células estrelladas pancreáticas, segregada por los macrófagos residentes, es un «marcador» de la fibrosis en la PC. Pero, a su vez, puede considerarse como un puente de unión molecular entre la PA y la PC, ya que se segrega en la fase inflamatoria de la PA (junto a la IL-1, IL-6, TNF- α , PAF, etc.), y durante su evolución se comporta como un mediador de la «remodelación» de la matriz extracelular, al menos en las PA experimentales, para después pasar a ser un «promotor» de la fibrosis característica de la PC^{26,28,39,68,69}.

Otro apoyo a favor de la asociación patogénica entre PA y PC parte del desarrollo de algunos modelos murinos de PC, en los que se comprobó que la provocación de ataques triviales y repetidos de PA induce una clara fibrogénesis pancreática⁷².

Por último, el apoyo masivo a las ideas que estamos comentando en este capítulo llegó desde el análisis genético-molecular y evolutivo de las llamadas pancreatitis hereditarias y de las PC idiopáticas⁷³⁻⁷⁵.

Se sabe que un 1% de las PC se engloban dentro del término de pancreatitis hereditarias, procesos descritos en la mayoría de los individuos de ciertas familias que presen-

tan una mutación del gen que codifica la síntesis del tripsinógeno catiónico (serina proteasa 1)^{76,77}. Conviene recordar que el tripsinógeno catiónico es la forma molecular más abundante de esta proenzima sintetizada por las células acinares (el 60%). Los síntomas de esta pancreatitis hereditaria suelen aparecer antes de los 20 años de edad, en forma de crisis agudas o subagudas redundantes que, poco a poco, adoptan el comportamiento «solapado» de las PC. La tripsina mutante que sintetizan estos individuos es mucho más resistente de lo normal a su degradación preventiva por autólisis, hecho que facilita, de alguna manera, la autoagresión pancreática a través de la activación intraacinar redundante de las otras proenzimas. Así se gestaría, a través de «pequeños golpes» de PA, una secuencia patogénica tipo «necrosis-fibrosis» que terminaría dibujando el cuadro histopatológico de la PC hereditaria.

También se ha descubierto, en los últimos años, que entre los pacientes afectados de una PC idiopática, el número de casos que muestran mutaciones de algún alelo del gen que codifica la síntesis del «péptido inhibidor de la tripsina pancreática» (serina proteasa, Kazal 1) es sensiblemente superior al de la población normal (el 25 frente al 2%)⁷⁸⁻⁸⁰. Algo parecido se halla en la llamada PC tropical⁸¹. Esta molécula, como recordábamos en un artículo anterior, se sintetiza por las células acinares del páncreas al lado del tripsinógeno, y es «colocalizada» en él, en los gránulos de los zimógenos en aquellas células; es capaz de neutralizar hasta el 20% de la tripsina prematuramente generada. Es posible que la mutación de un gen que codifica una proteína inhibidora de la tripsina, sintetizada por las células acinares baje el «umbral de seguridad» frente a otros factores genéticos o ambientales y propicie la autodigestión enzimática y, por tanto, la secuencia «necrosis-fibrosis» en la patogenia de algunas PC aparentemente idiopáticas⁸². A través de un mecanismo parecido, se podría explicar la PC que se ha comunicado en algún paciente afectado de un defecto congénito en alfa-1-antitripsina.

UN INTENTO DE GLOBALIZACIÓN PATOGENICA

Hemos visto, en el capítulo anterior, que muchos datos apoyan la secuencia «necrosis-fibrosis» como hipótesis patogénica de la PC y, por tanto, se aproxima en su realización a la PA. Sin embargo, hay que reconocer que un número significativo de sujetos afectados de alcoholismo y algunos casos de pancreatitis hereditaria parecen progresar hacia una PC sin evidencia clinicobiológica de que hayan presentado una clara necrosis pancreática.

Por otra parte, resulta evidente que algún papel deben desempeñar en la realización de una PC los hechos enumerados en las otras teorías patogénicas («tóxico-metabólica», «estrés oxidativo» e «hipertensión ductal», sin contar con la «patogenia autoinmunitaria» de algunos casos)^{39,40}. Además, en los últimos años ha quedado bastante claro el papel protagonista que ejercen en la fibrogénesis las células estrelladas del páncreas activadas por diversos estímulo-

los, entre ellos el TGF- β , que se comporta como «molécula puente» entre las formas aguda y crónica de inflamación pancreática^{59,67,69}.

Todas estas realidades condujeron a Whitcomb, en la Universidad de Pittsburg (Estados Unidos), a formular una nueva hipótesis para explicar la patogenia de la PC intentando encajar dichas realidades en un esquema secuencial en el que se considerase la PA como «evento centinela de la PC»^{39,41,75}.

Esta hipótesis defiende que las células acinares de los sujetos con riesgo (genético o ambiental) de presentar una inflamación pancreática pueden sufrir, con mayor facilidad que el resto de la población, las consecuencias del alcohol y sus derivados tóxicos o de otros factores etiológicos lesivos. Esto irrogaría un primer episodio de PA («el evento centinela»), a veces subclínico, a través de una activación incontrolada del tripsinógeno acinar. Esta activación prematura y ectópica no siempre conlleva lesiones necróticas, pero suele tener suficiente entidad como para provocar una citoatracción leucocitaria (polimorfonucleares neutrófilos y monocitos que rápidamente se transforman en macrófagos residentes). Como hemos descrito anteriormente, este infiltrado celular segrega toda una serie de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, PAF, TNF- α , TGF- β , etc.) que no sólo garantizan la lesión inflamatoria de «la PA centinela» sino que se comportan como una «señal de aviso» de lo que puede ocurrir (la PC), siempre y cuando persista la circunstancia etiológica inductora (predisposición genética, alcoholismo, etc.), sobre todo si ésta es capaz de provocar ataques recurrentes de PA.

Aquellas citocinas, y entre ellas muy fundamentalmente el TGF- β , atraen y activan a las células estrelladas del páncreas, en la fase tardía de la PA, actuando como remodeladoras del parénquima lesionado por el evento agudo y, a su vez, pondrían en marcha la lenta fibrogénesis que caracteriza la PC, al estimular la síntesis y la secreción de colágeno por su parte. Esta fibrogénesis, como vimos en un capítulo anterior, se estimula también por el mismo alcohol o sus derivados tóxicos, por otros eventos metabólicos (hipercalcemia, etc.), por el «estrés oxidativo», sea cual sea su origen, por la isquemia secundaria a la hipertensión ductal o a otra causa, por la agresión autoinmune, etc.^{33,39,41,73}.

En esta teoría patogénica de la PC se da una crucial importancia a 2 acontecimientos biológicos separados en el tiempo pero encadenados en su secuencia operativa. En primer lugar, a un «evento inicial» que es un primer episodio de PA, con su activación intraacinar de proenzimas autoagresivas, que no siempre provoca una clara lesión necrótica, que a veces es redundante, pero que siempre ejerce un «efecto llamada» sobre los fagocitos circulantes secretores de citocinas, inicialmente proinflamatorias y finalmente profibróticas. En segundo lugar, a un «evento realizador» que en esencia es una activación multifactorial de las células estrelladas pancreáticas que se convierten en protagonistas de la fibrogénesis amputante que caracteriza el perfil histopatológico de la PC⁵⁹. En esta activación parece que el TGF- β (segregado por los macrófagos residentes) desempeña

un papel de «puente molecular» entre la «PA centinela» y la marcha inexorable hacia la PC, si persisten las circunstancias agresivas que pusieron en riesgo a este órgano, vulnerable a toda clase de tóxicos exógenos y a su propia carga enzimática^{67,69}.

COMENTARIOS FINALES

A lo largo de este trabajo hemos intentado realizar una revisión crítica de la enfermedad inflamatoria del páncreas, desarrollada desde la base de una estructura funcionalmente peligrosa del páncreas exocrino. Y lo hemos hecho arrancando desde un enfoque diferenciado de sus 2 formas clásicas de presentación: la PA frente a la PC.

Hemos buscado y encontrado, en un esfuerzo convergente, coincidencias etiopatogénicas significativas entre ambas formas clínicas, lo que las aproxima cada vez más.

Como consecuencia de todo ello, una cosa parece evidente, y es que la separación patogénica entre PA y PC es cada vez más imprecisa y difícil de establecer, desde el momento que ambas parten de circunstancias etiológicas parecidas y que los mismos mecanismos de «reparación» de la lesión tisular de una PA forman parte de los eventos de «realización» de una PC³³.

Esta evolución del pensamiento invita a englobar tentativamente ambas formas clásicas de pancreatitis, PA y PC, dentro del perímetro conceptual de una «enfermedad inflamatoria pancreática por autoagresión enzimática», que con frecuencia se expresa como un modelo excepcional de «crinofagia» glandular^{20,28,39}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bockman DE. Histology and fine structure of the páncreas. En: Beger HG, Warshaw AL, Buchler NW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, et al, editors. The pancreas. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1998. p. 19-26.
2. Landkisch PG, Lembecke B, Wengen G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion*. 1986;35:175-81.
3. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28 Suppl 2:3-9.
4. Pandol SJ. Pancreatic physiology and secretory testing. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 871-80.
5. Sánchez-Bernal C, San Roman García JL, López Rodríguez MA, Calvo Andres JJ. Fisiología y bioquímica del páncreas. En: Navarro S, Pérez Mateo M, Guarner L, editores. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J y C Ediciones Médicas; 2002. p. 11-34.
6. Sarles H. Definition and classification of pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6:470-7.
7. Steinberg W, Tenner KA. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994;330:1198-210.
8. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol Monogr*. 2005;3:59-65.
9. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:2142-50.
10. Pandol SJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:481-6.
11. Di Magno EP, Chari S. Acute pancreatitis. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 913-41.
12. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1990;8:659-70.
13. Bacon TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 1999;340:1412-7.
14. Whitcomb DC. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:770-2.
15. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Bailliere's Clin Gastroenterol*. 1999;13:227-40.
16. Halangh W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:717-31.
17. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5:132-44.
18. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol*. 2004;286:189-96.
19. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A. Relationship between severity, necrosis and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol*. 1995;269:1295-304.
20. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1:356-62.
21. Narause S. Molecular pathophysiology of pancreatitis. *Intern Med*. 2003;42:288-9.
22. Halangh W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, Roth W, Ruthenberger M, Reinheckel T, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest*. 2000;106:773-82.
23. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionized calcium the trigger for acute pancreatitis. *Lancet*. 1995;346:1016-9.
24. Raraty M, Ward J, Edemeli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependant enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:13126-31.
25. Kruger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol*. 2000;157:43-50.
26. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol*. 2000;190:117-25.
27. Norman J, Franz M, Riker A. Rapid elevation of proinflammatory cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. *Surf Forum*. 1994;45:148-60.
28. Vaquero-Raya EC, Molero-Richard X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:473-84.
29. Steer MI, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1995;332:1482-90.
30. Mergener K, Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 1997;350:1379-88.
31. Forsmark CE. Chronic pancreatitis. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 943-69.
32. Hanck C, Whitcomb DC. Alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:751-65.
33. Molero X. Pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol Monogr*. 2005;3:66-71.
34. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
35. Miyake H, Harada H, Kunichika K. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2:378-87.
36. Talami G, Bassi C, Falconi M. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996;12:131-7.
37. Jerrells TR, Chapman N, Clemens DL. Animal model of alcoholic pancreatitis: role of viral infections. *Pancreas*. 2003;27:301-4.
38. Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. En: Beger H, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P, editors. Chronic pancreatitis. Heidelberg: Springer-Verlag; 1990. p. 8-15.
39. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2256-70.

40. Oruc N, Whitcomb DC. Theories mechanisms and models of alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:733-50.
41. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:544-54.
42. Bordalo O, Goncalves D, Noronha M. Newer concept for the pathogenesis of choric pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1977; 68:278-85.
43. Braganza JM. Pancreatic disease: a casualty of hepatic «detoxification». *Lancet.* 1983;2:1000-2.
44. Sidhu SS, Tandon RK. The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Postgrad Med.* 1995;71:67-70.
45. Sarles H. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut.* 1990;31: 629-32.
46. Confort NW, Gambrell EE, Baggentoss AH. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1968;54:760-5.
47. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology.* 1996;11:224-31.
48. Cavallini G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic duct?: a new pathogenic hypothesis. *Ital J Gastroenterol.* 1993;25:400-7.
49. Cavallini G, Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis. A concealed relationship. *J Pancreas.* 2001;2:61-8.
50. Ectors N, Mailliet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut.* 1997;41:263-8.
51. Hunger RE, Mueller C, Graggen K. Cytotoxic cells are activated in cellular infiltrates of alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1997;112:1656-63.
52. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL. Sclerosing colangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg.* 1984;147:822-6.
53. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K. Identification of auto-antibodies to a pancreatic antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas.* 1994;9: 374-83.
54. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology.* 1996;110: 1579-86.
55. Kulling D, Tresch S, Renner E. Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastrointest. Endosc.* 2003;57:118-20.
56. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol.* 2005;6:132-7.
57. Bachem MG, Schneider E, Grob H. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology.* 1998;115:421-32.
58. Apte MV, Haber PS, Applegate TL. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation and culture. *Gut.* 1998;43:128-33.
59. Wells RG, Crawford JM. Pancreatic stellate cells: the new stars in chronic pancreatitis? *Gastroenterology.* 1998;115:491-3.
60. Haber P, Keogh G, Apte M. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol.* 1999;155:1087-95.
61. Schmid-Hotsas A, Gross HJ, Menke A. Lipopolysaccharide-activated macrophages stimulate the sintesis of collagen type I and fibronectin in cultured pancreatic stellate cells. *Am J Pathol.* 1999;155:1749-58.
62. Casini A, Galli A, Pignalosa P. Collagen type I synthesized by pancreatic periacinar stellate cells co-localized with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis. *J Pathol.* 2000;192:81-9.
63. Apte MV, Phillips PA; Fahmy RG. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2000;118:780-94.
64. Suda K, Shiotsu H, Nakamura T. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:2006-71.
65. Saurer L, Rober P, Schaffner T. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;118:356-67.
66. Pitchumoni CS, Glasser M, Saran RM. Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics without clinical pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1984;79:382.
67. Van Laethem JL, Deviere J, Resibois A. Localization of transforming growth factor beta 1 and its latents binding protein in human chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1995;108:1873-81.
68. Van Laethem JL, Robberecht P, Resibois A. Transforming growth factor beta 1 promotes development of fibrosis after repeated courses of acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 1996;11:576-82.
69. Shiozaki M, Takeda Y, Morikawa H. Role of tissue transforming growth factor beta 1 pancreatic fibrosis. *Gastroenterology.* 1998;114:498.
70. Kloppel G, Mailliet B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterology.* 1991;38:408-12.
71. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut.* 1994;35:552-6.
72. Neuschwander-Tetri BA, Burton FR, Presti ME. Repetitive self-limited acute pancreatitis induces pancreatic fibrogenesis in the mouse. *Dig Dis Sci.* 2000;45:665-72.
73. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut.* 1999;45:317-22.
74. Perrault J. Hereditary pancreatitis. Historical perspectives. *Med Clin North Am.* 2000;84:519-29.
75. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: a model for understanding the genetic basis of acute and chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2001;1:565-70.
76. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14: 141-5.
77. Howes N, Greenhalf W, Stocken DD, Neoptolemos JP. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:767-87.
78. Witt H, Luck W, Hennies HC. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25:213-21.
79. Schneider A. Serine protease inhibitor Kazal type 1 mutations and pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004;33:789-806.
80. Kume K, Masamune A, Mizutamary H. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK-1) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatol.* 2005;5:354-60.
81. Bhatia M, Choudhuri G, Sikora SS. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK-1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology.* 2002;123:1020-9.
82. Ohmuraya M, Hirota M, Araki M. Autophagic cell death of pancreatic acinar cells in serine protease inhibitor kazal 3 deficient mice. *Gastroenterology.* 2005;129:696-705.