

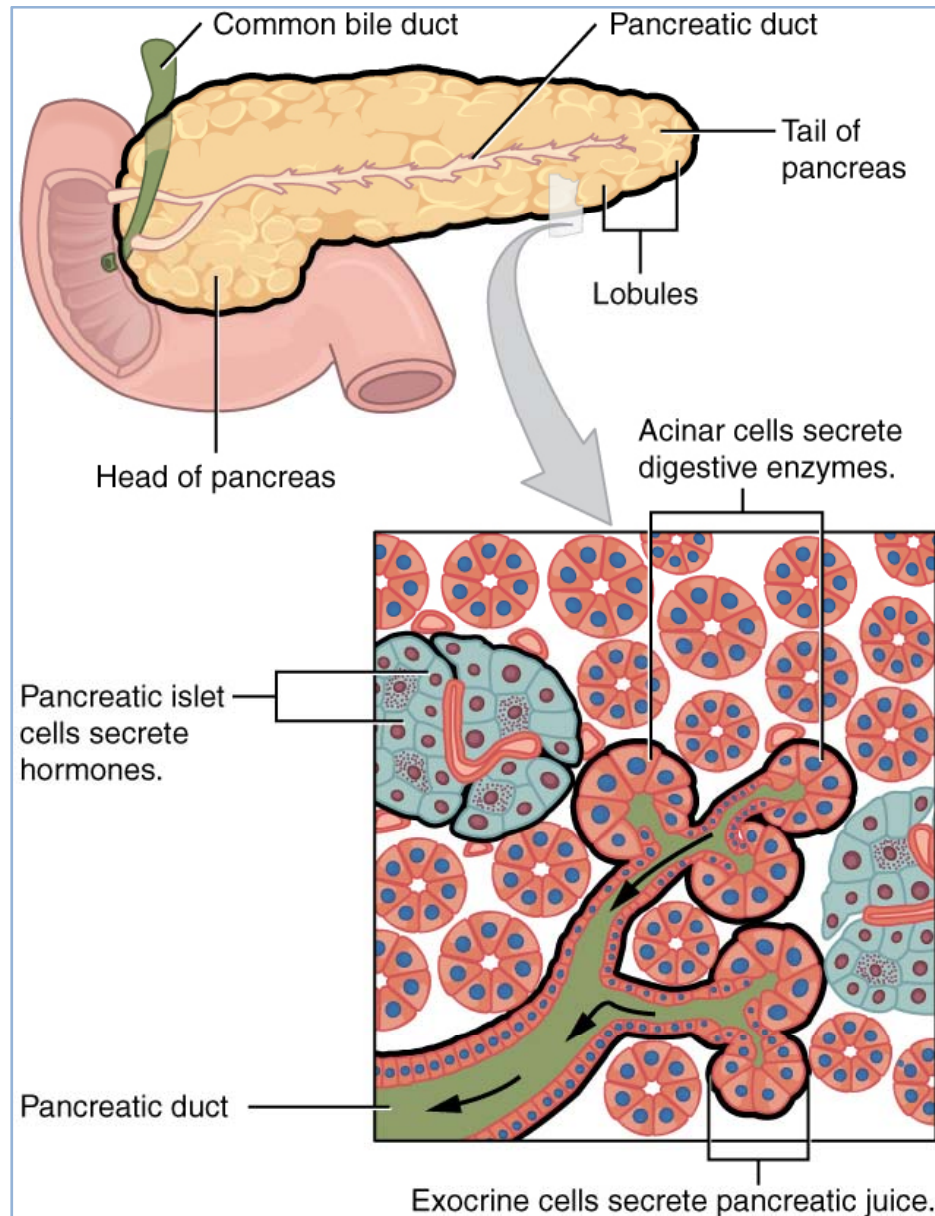
6to. Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica

Genética y Páncreas



Dra. Hilda Lande
Pediatra Gastroenteróloga Hospital Vilela Rosario

Páncreas: dos funciones principales





Enfermedades del páncreas exócrino afectadas por la genética

✘ Insuficiencia pancreática exócrina:

-**CFTR**: Fibrosis Quística

-**UBRI**: Sdme Johanson Blizzard , gran expresión en células acinares y grave destrucción pancreática intrauterina

-**SBDS**: Sdme Shwachman –Bodian-Diamond, insuficiencia pancreática mejora con la edad

-**mtDNA**: Pearson Marrow Pancreas Syndrome

-**IPFI** : Agenesia Pancreática

-**PNLIP**: Deficiencia Congénita de Lipasa

-**PRSS7**: Deficiencia Congénita de enteroquinasa

✘ **Pancreatitis**

✘ **Cáncer**

CFTR y función pancreática exócrina



- Fuerte **correlación genotipo/fenotipo**, conservando suficiente función pancreática con tan sólo 1 mutación leve (clase IV y V) en un alelo, **15%** de todos los FQ.
- Prevalencia de **pancreatitis** en FQ: **0,5% a 1,75%** y del **22%** en suficientes pancreáticos.

Pancreatitis is known to occur in some patients with cystic fibrosis (CF), but the prevalence, natural history, and genotypic basis are unclear. We examined a well-defined cohort of patients with CF to answer these questions.

METHODS:

Patients with CF were identified from a computerized database (1966-1996). Chart audit identified all patients with CF and pancreatitis.

RESULTS:

Among 1075 patients with CF, 937 (87%) were pancreatic insufficient at diagnosis, 28 (3%) were pancreatic sufficient but developed pancreatic insufficiency after diagnosis, and 110 (10%) have remained pancreatic sufficient. No patients with pancreatic insufficiency developed pancreatitis. Nineteen patients (17.3%) with pancreatic sufficiency experienced one or more attacks of pancreatitis. The mean age at diagnosis of pancreatitis was 22.7 +/- 10.3 years (range, 10-35 years), and pancreatitis was recognized before the diagnosis of CF in 6 patients (32%). The diagnosis of CF in pancreatic-sufficient patients, with and without pancreatitis, was established at a significantly older age than in those with pancreatic insufficiency ($P < 0.0001$). Genotyped patients with pancreatic insufficiency carried 2 severe mutant alleles. All genotyped patients with pancreatic sufficiency and pancreatitis carried at least one mild mutation. No specific genotype was predictive of pancreatitis.

CONCLUSIONS:

Patients with CF with pancreatic sufficiency carry at least one mild mutant allele and are at a significant risk of developing pancreatitis. Symptoms of pancreatitis may precede the diagnosis of CF. Pancreatitis is associated with an otherwise mild CF phenotype.

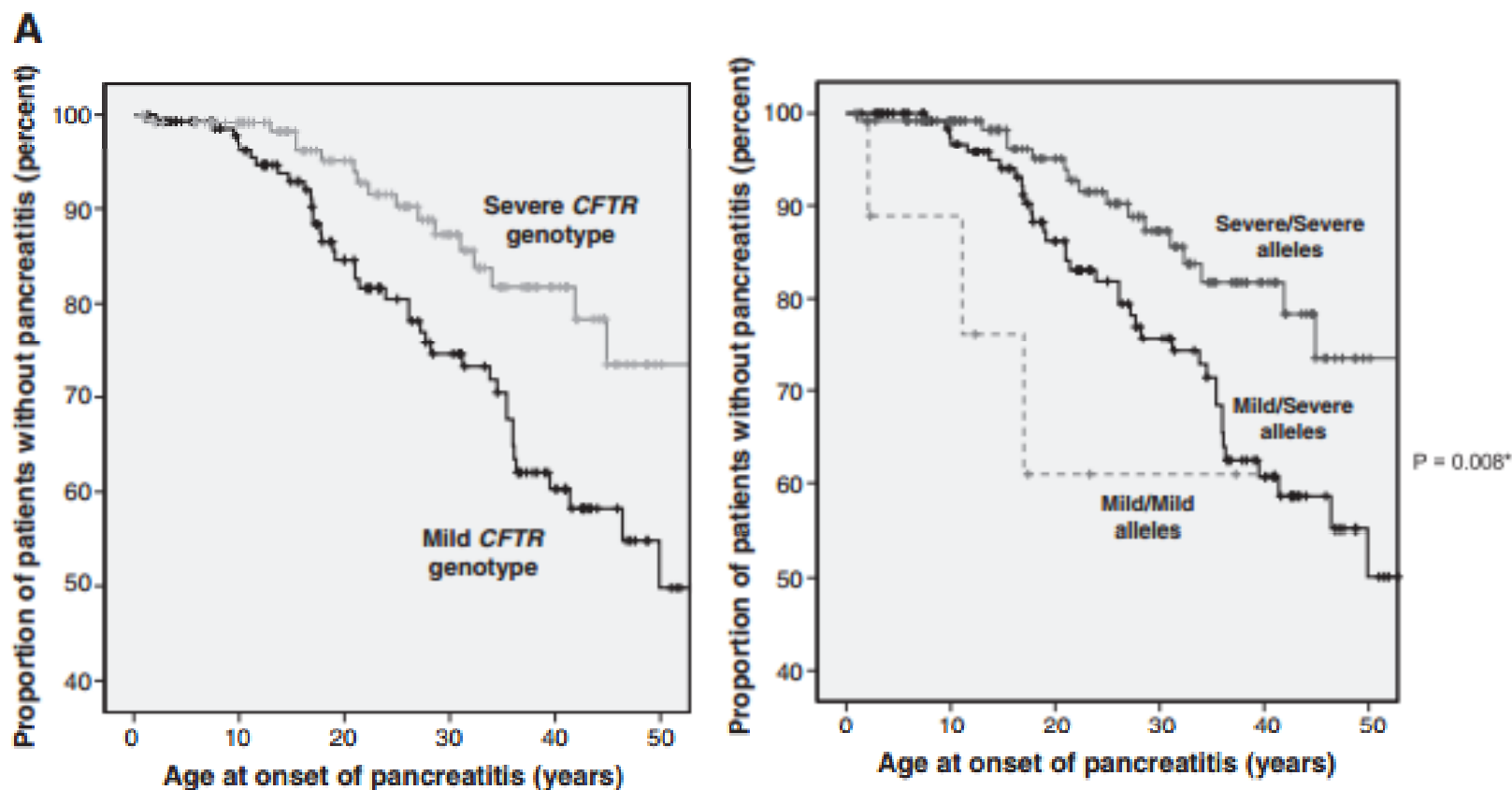
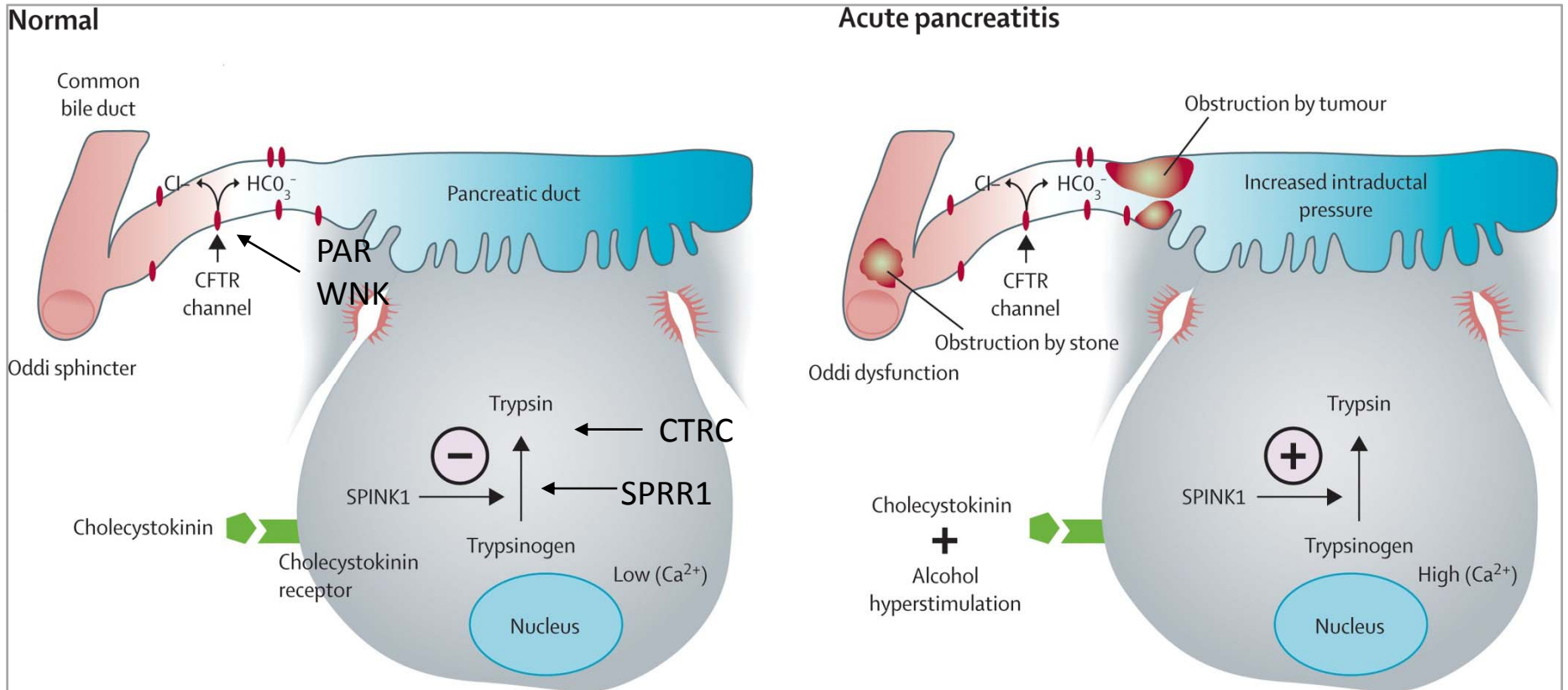


Fig. 2. Survival curves comparing time to pancreatitis in patients grouped according to severity of *CFTR* genotype. (A) Kaplan-Meier estimate of the proportion of pancreatic sufficient CF patients who have not developed pancreatitis through to the age of 50 years for mild and severe *CFTR* genotype groups. (B) Kaplan-Meier estimate of the proportion of pancreatic sufficient CF patients who have not developed pancreatitis through to the age of 50 years stratified according to the severity of both *CFTR* alleles. Adapted from Ooi et al. [19].

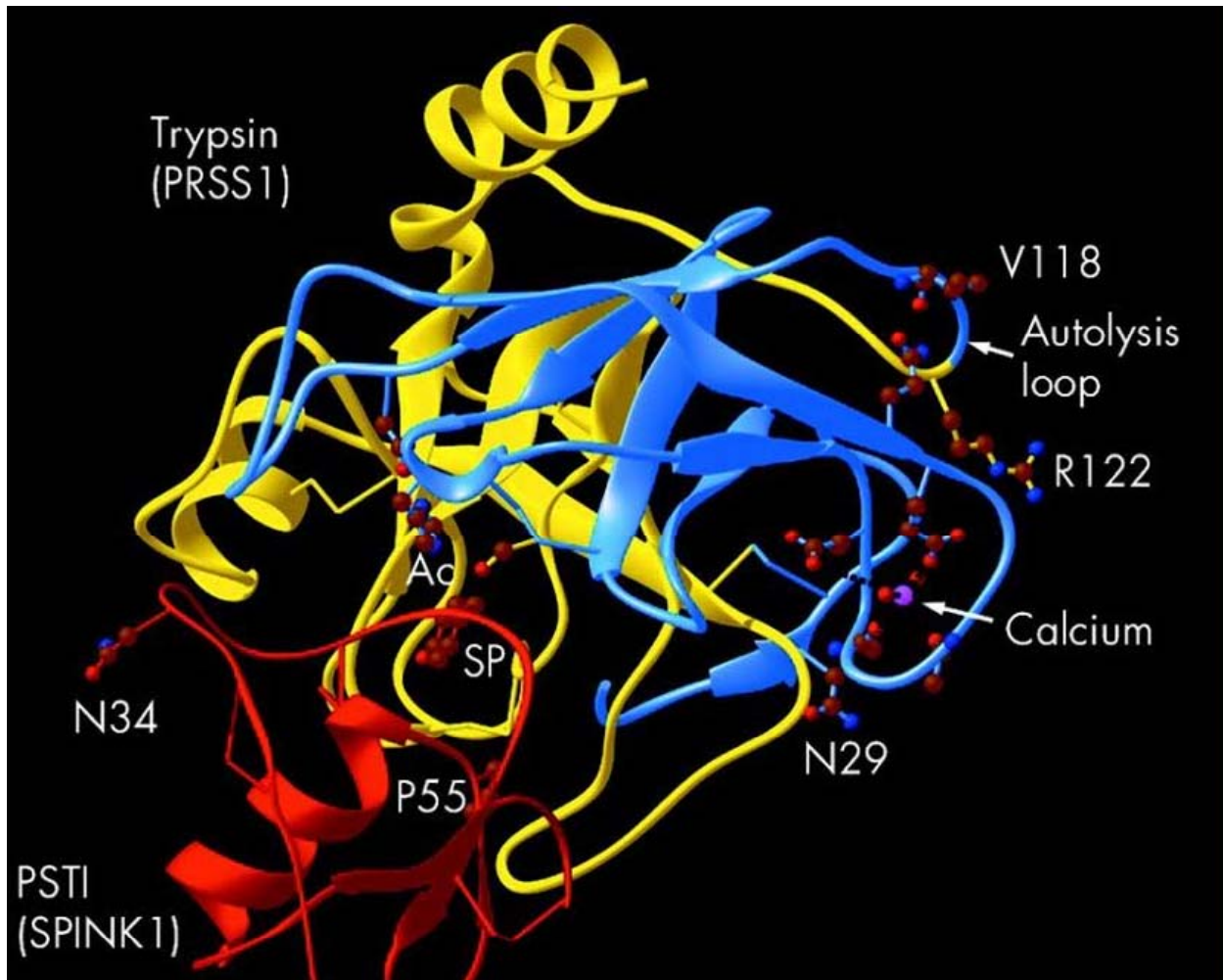
CFTR y PANCREATITIS

- Mutaciones específicas del CFTR, ejm variante **R75Q, L997F**.
- Riesgo de pancreatitis aumenta cuando se suma patología ductal al tejido pancreático acinar aún suficiente
- Presencia de 2 mutaciones “mild” del CFTR o diversas combinaciones con otros genes , como SPINK1 o PRSS1 o CTRC.

Unidad funcional páncreas exócrino

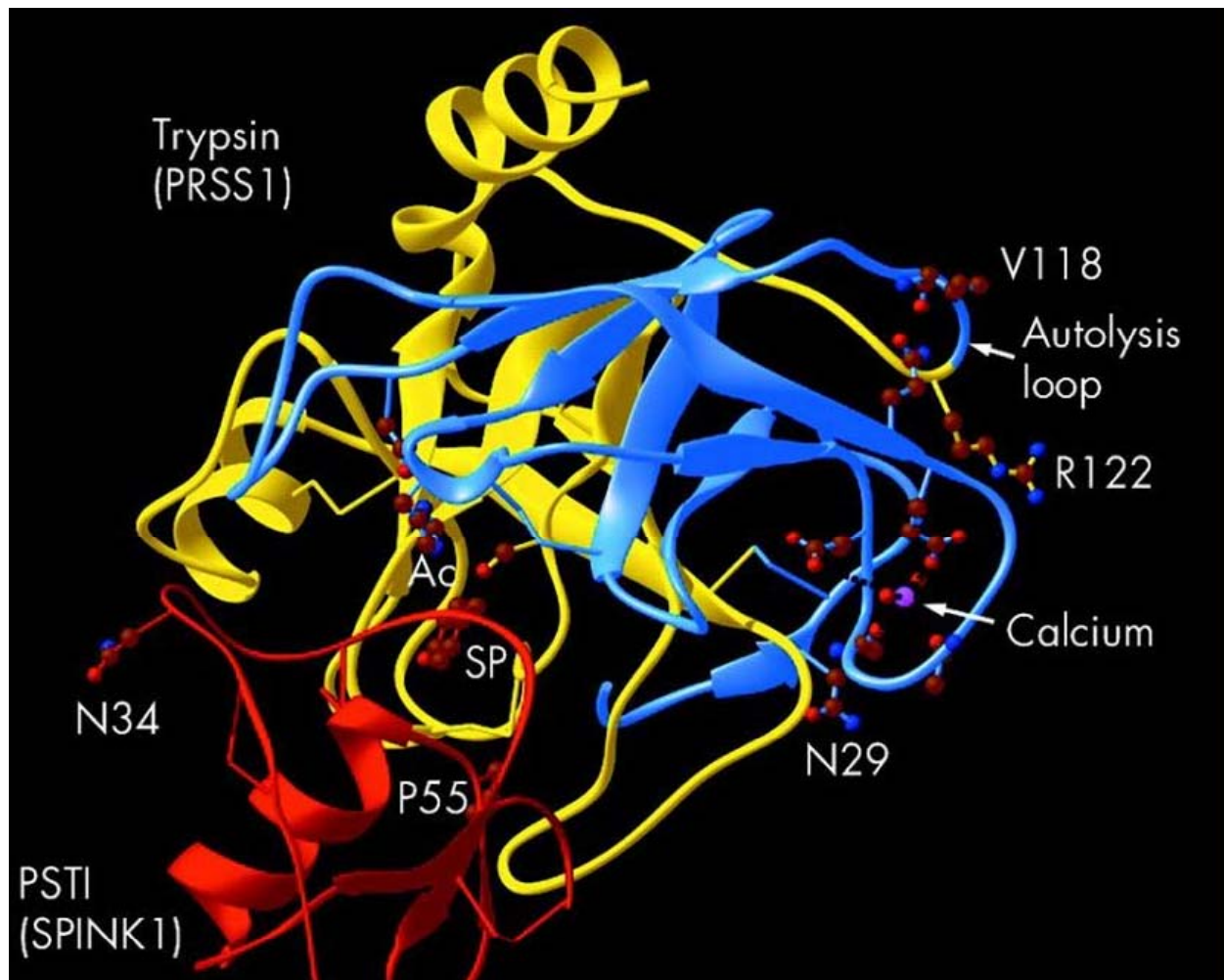


PRSS1 gen (tripsinógeno catiónico)



- Autosómica dominante con 80% de penetrancia, 80%: mutaciones pR112H y pN291
- “gain of Function”
- 1er episodio en edades más tempranas

SPINK1 (serine proteasa inhibitor Kazal type 1)



- Potente inhibidor de actividad intrapancreática de la TRIPSINA.
- 1-3% de la población, gen modificador que actúa como factor predisponente.
- Mutación R34S es la más frecuente.

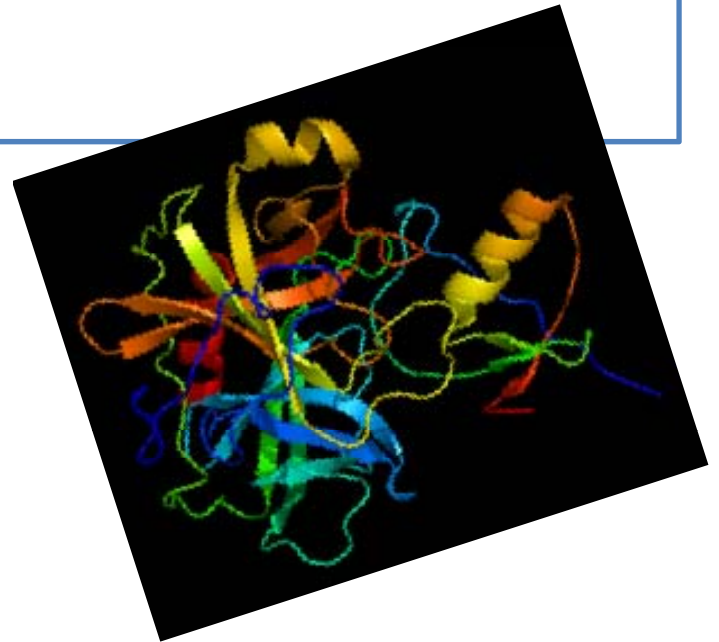
CTRC (chymotrypsin C)

- Evita autodigestión pancreática , catalizando rápida degradación de la tripsina.
- **G60G**, mutación más frecuente asociada a la progresión de PAR a PC en fumadores.

CTRC gene polymorphism (p.G60=; c.180 C > T) in acute pancreatitis. [Koziel 1](#), [Gluszek S2,3](#), [Kowalik A4](#), [Chlopek M4](#). BMC Gastroen 2017 jan 17.

Otros genes

- **CLDN2**
- **CASR** (calcium-sensing receptor)
- **CEL-MODY** (carboxyl ester lipasa)
- **CPA1** (carboxypeptidasaA1)



INSPPIRE Group : International Study Group of Pediatrics Pancreatitis In search for a cuRE

Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices

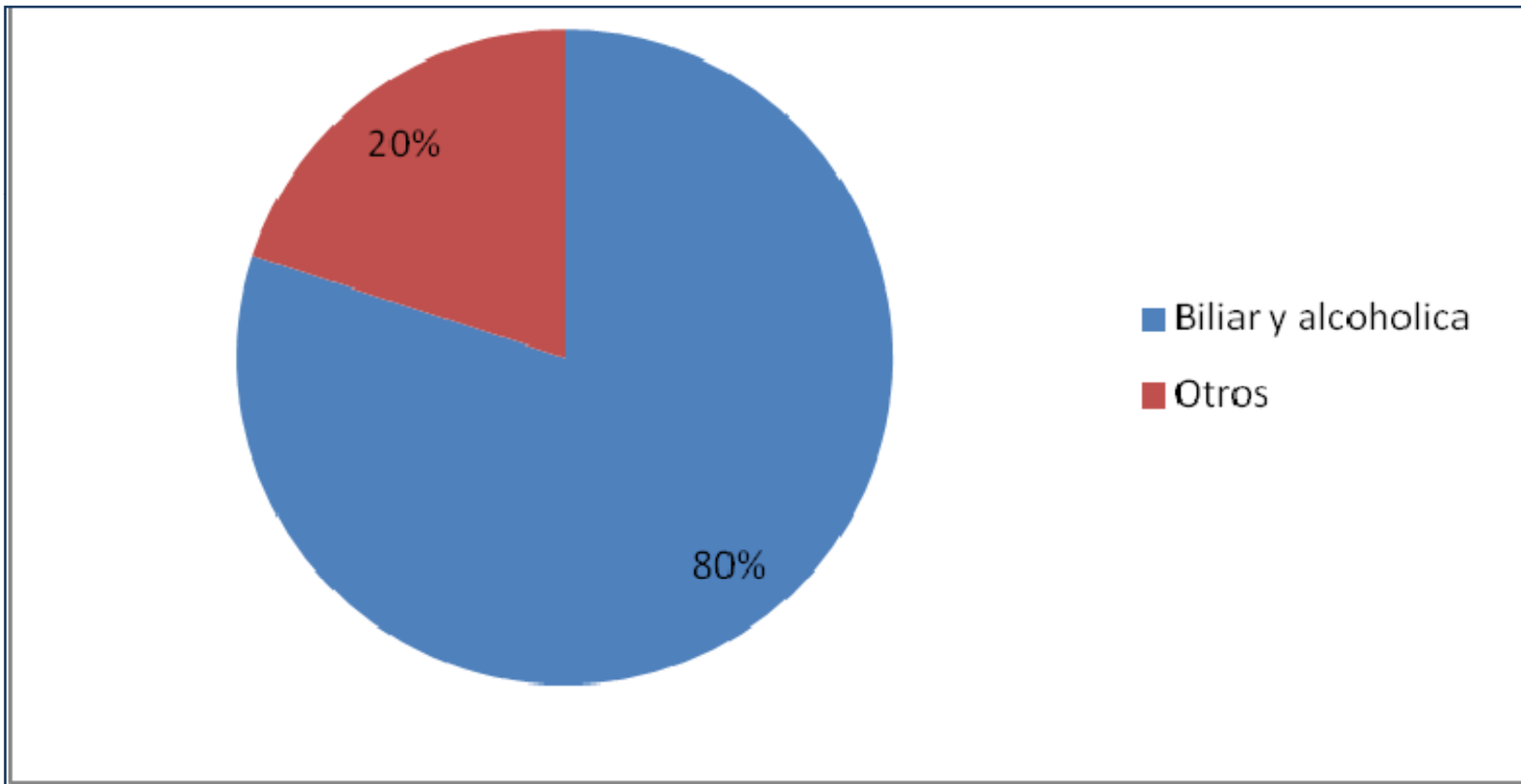
Veronique D. Morinville, y Sohail Z. Husain, z Harrison Bai, § Bradley Barth, jjRabea Alhosh, Peter R. Durie, # Steven D. Freedman, Ryan Himes, y Mark E. Lowe, yyJohn Pohl, zzSteven Werlin, §§Michael Wilschanski, jjAliye Uc, on Behalf of the INSPPIRE Group

JPGN Volume 55, Number 3, September 2012

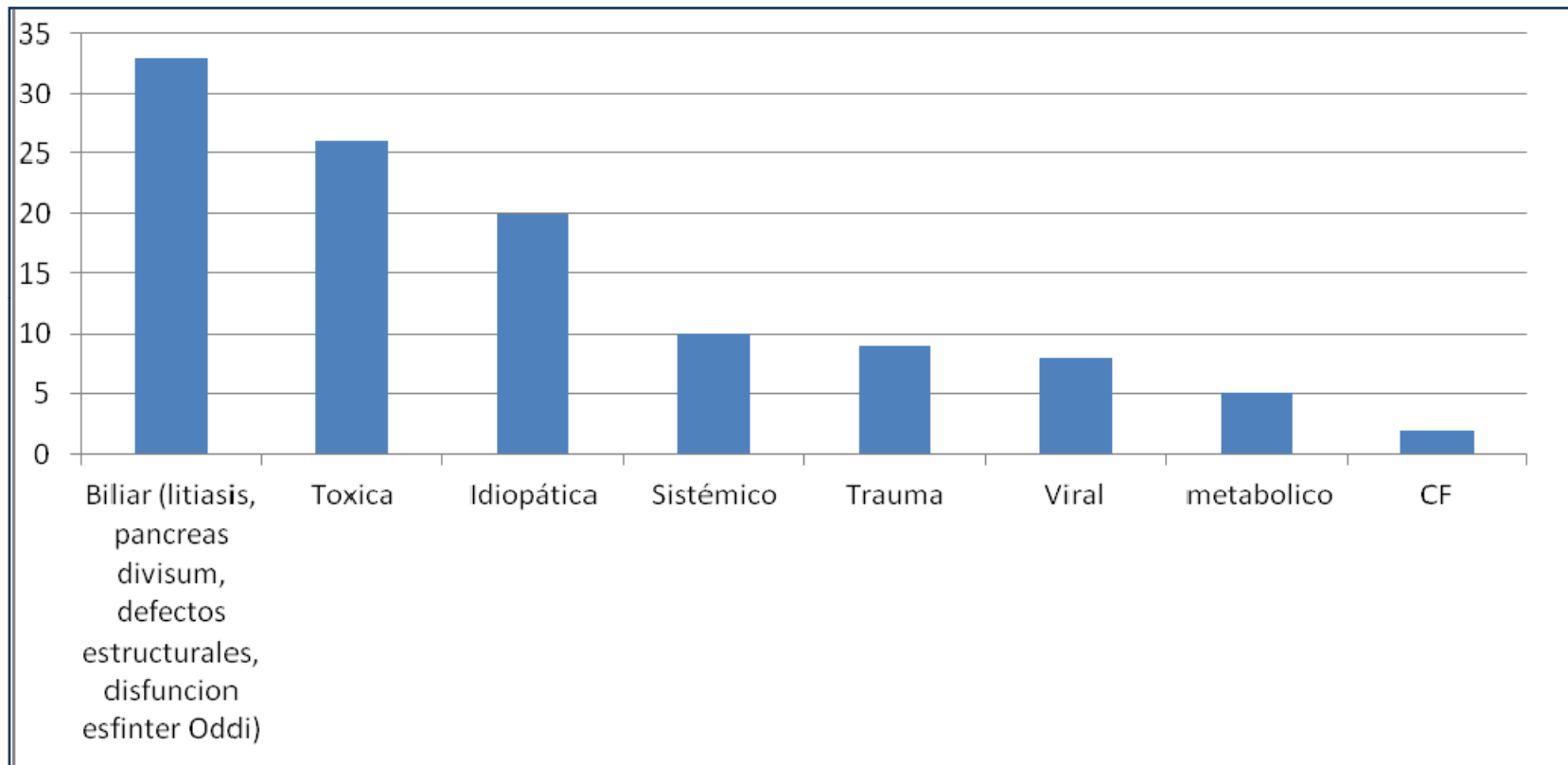
Pancreatitis aguda

- **Incidencia creciente:** 3,6 -13,2 cada 100.000 niños (adultos 6-45 cada 100.000).
- **Diagnóstico** con **2** de los sgtes criterios.
 - **Clínica:** dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos.
 - **Laboratorio:** amilasa sérica y/o lipasa con niveles superiores en 3 veces al cut-off.
 - **Imagenología:** ecografía y/o TAC con edema, hemorragia o necrosis pancreática.

Etiologías Pancreatitis Aguda en Adultos



Etiologías Pancreatitis Aguda en Infancia



JPGN Volume 61, Number 1, July 2015

Pancreatitis Aguda Recurrente

2 o más episodios de Pancreatitis Aguda con:

- Resolución completa del dolor > a 1 mes, o completa normalización de amilasa/lipasa entre episodios.
- Recuperación histológica.

Pancreatitis crónica

Incidencia

- Aumenta con la edad: 0,5% cada 100.000 niños,
- En adultos es 4-9 veces mayor.

Etiología

- **Genética** en 67% de los casos de PC, la mitad con mutaciones en gen PRSS1.
- Anomalías congénitas obstructivas en 33%, principalmente **PANCREAS DIVISUM**.

J. pediatrics, abril 2016

NUEVO PARADIGMA en el abordaje de enfermedades complejas

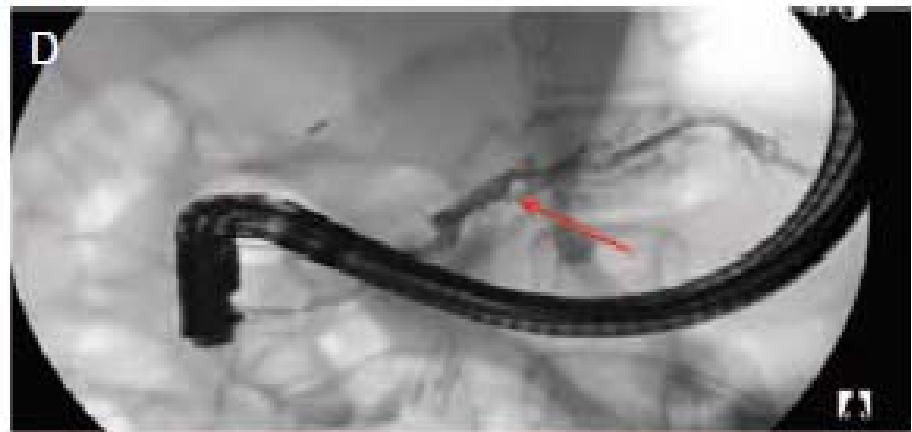
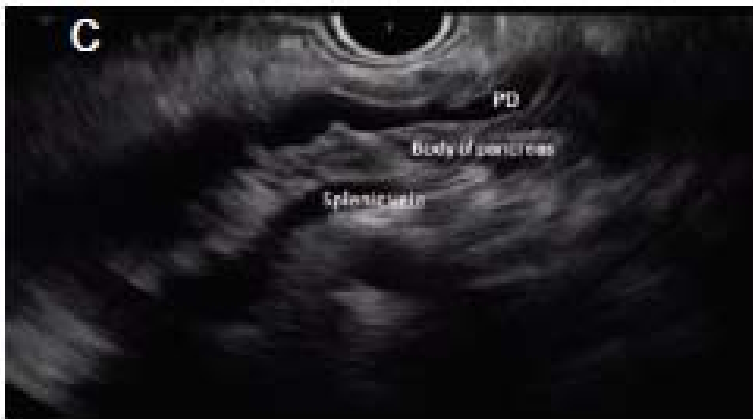
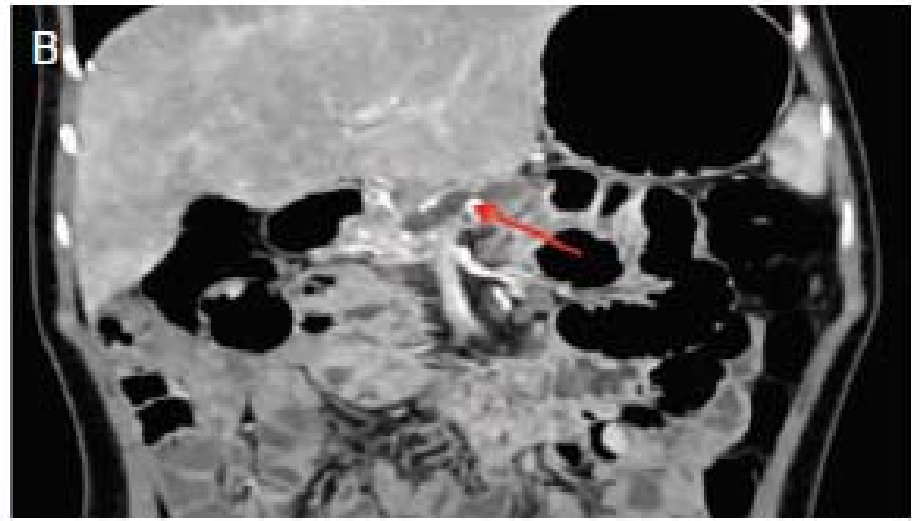
Interacción dinámica entre

- ✚ factores genéticos
- ✚ metabólicos
- ✚ medioambientales
- ✚ epigenéticos

Permiten intervención en estadíos tempranos de la enfermedad

Pancreatitis crónica

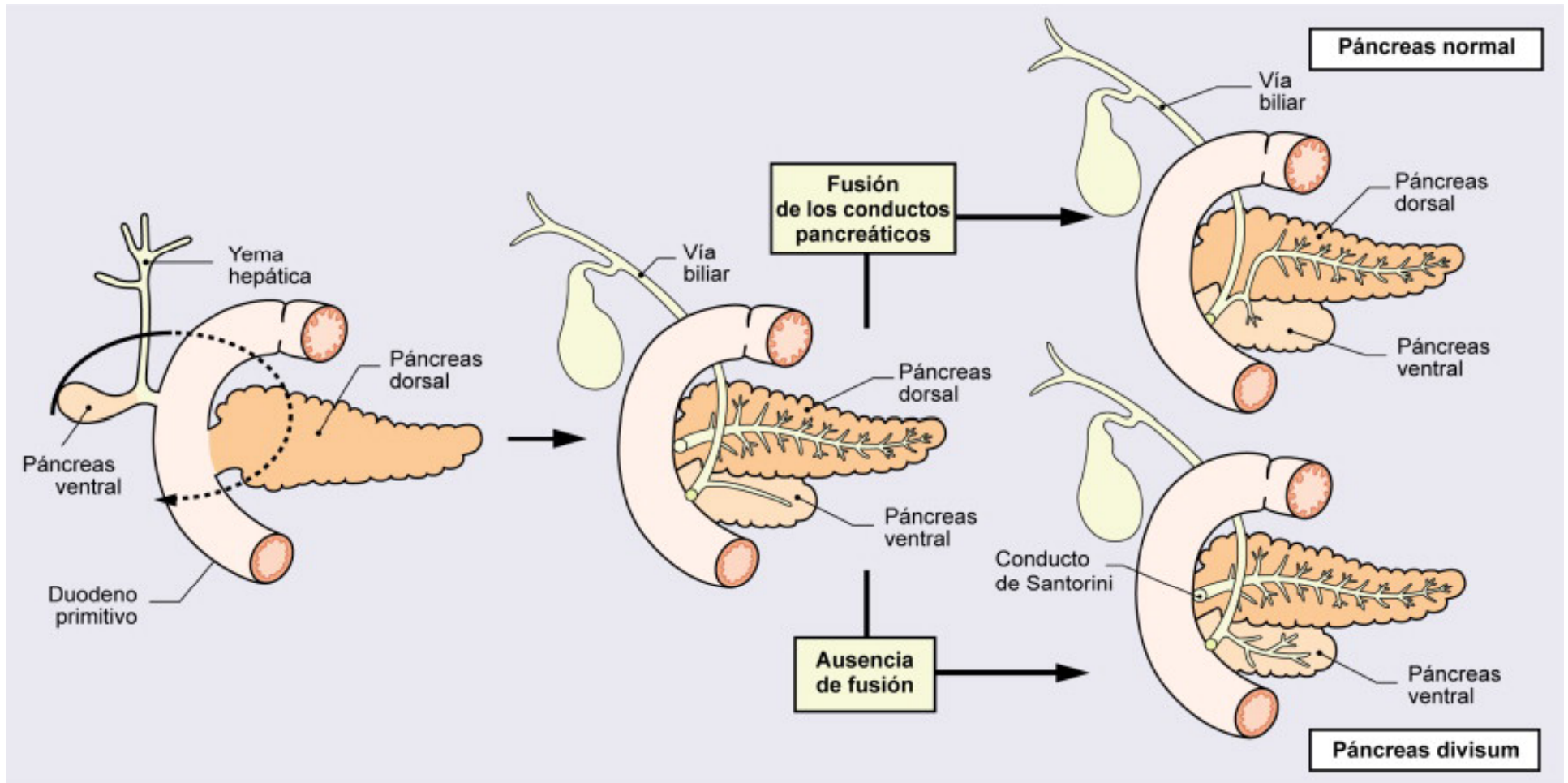
- Inflamación recurrente o continua del páncreas que lleva a la destrucción de ambos tejidos exócrino y endócrino, con la consiguiente EPI y Diabetes, más dolor crónico de intensidad variable, frecuentemente intratable, gran deterioro de calidad de vida.
- Cambios ductales (irregularidad y distorsión de ductos que progresan a estricturas, dilataciones y calcificaciones) y cambios parenquimatosos (ecoestructura heterogénea, agrandamientos focales, contorno irregular, cavidades, calcificaciones).



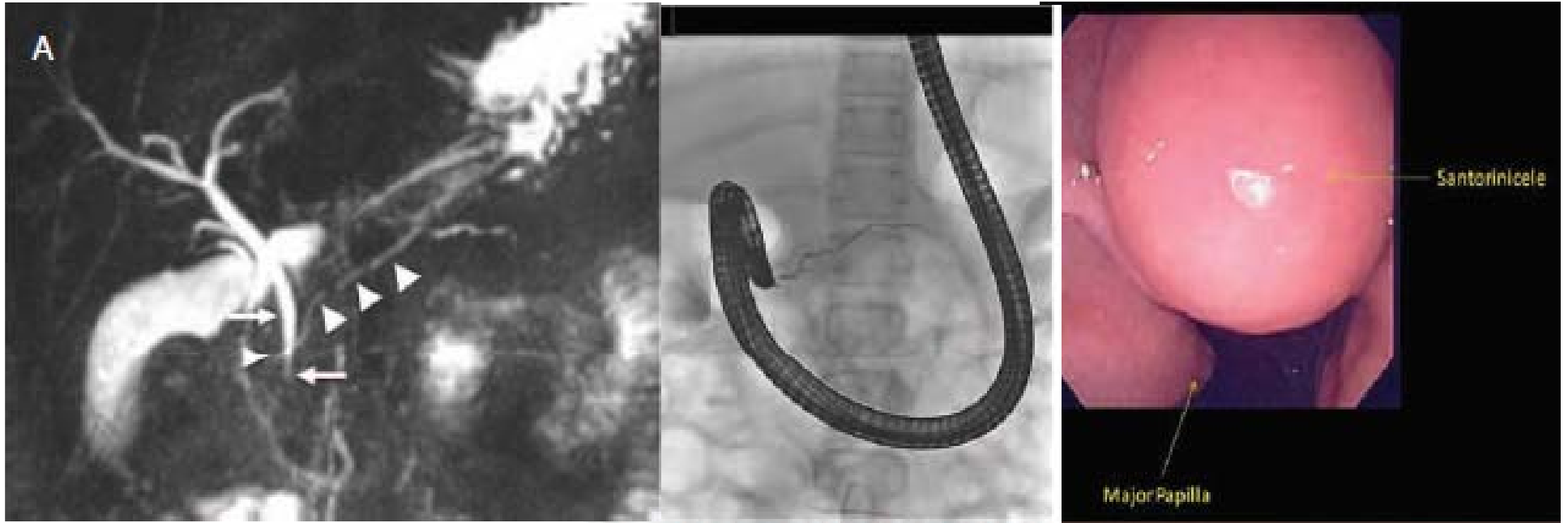
Tom K. Lin, yDavid M. Troendle, zDaniel B. Wallihan, yBradley Barth, §Victor L. Fox,

JPGN Volume 64, Number 3, March 2017

Páncreas divisum



Páncreas divisum



ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children

Suggested plan for investigating pancreatitis in children

Single episode of acute pancreatitis without positive family history

- Confirm diagnosis with measurement of amylase/lipase (note lipase assay is more specific; amylase levels fall rapidly and nonpancreatic amylase may confound result) - Look for potentially causal agents
- Drugs
- Alcohol
- Hypertriglyceridemia
- Hypercalcemia
- Viral agents
- Abdominal ultrasound scan to review anatomy and assess for gallstones

Single episode of pancreatitis with positive family history of chronic or recurrent pancreatitis

- Screen for genetic mutations (CFTR, SPINK1, CTSC, and PRSS1)
- Consider connective tissue disease and autoimmune disease
- Imaging for analysis of anatomical variants and complications (MRCP and US)

Conclusiones

- ✚ Existe fuerte correlación genotipo con fenotipo pancreático en Fibrosis Quística.
- ✚ La portación de alelos FQ clases IV/V (“mild”) determina la presencia de suficiente función pancreática con el consiguiente riesgo de desarrollar pancreatitis.
- ✚ Pancreatitis aguda en FQ puede anteceder al diagnóstico en regiones donde no se dispone de screening neonatal.

Conclusiones

- + Gran aporte de la genética al conocimiento de formas hereditarias de pancreatitis que pueden debutar en edades muy tempranas.
- + El hallazgo cada vez mayor de mutaciones en diversos genes intervinientes en la función acinar y ductal han permitido disminuir el % de idiopáticos.
- + La detección precoz de mutaciones genéticas permite, a través de la intervención sobre los otros factores, modificar el curso de la evolución a la pancreatitis crónica.



MUCHAS GRACIAS