

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina 2011/2012



Pancreatite Crónica Alcoólica – da Fisiopatologia ao Diagnóstico.

Vanessa Susana da Cunha Alves da Silva Alejos

Orientador:
Professor Doutor F. Castro Poças

Médico, Assistente Hospitalar Graduado de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto / Hospital de Santo António. Responsável pelo Sector de Ultra-Sons do Serviço de Gastroenterologia do CHP / HSA. Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto.

Artigo de Revisão Bibliográfica

Pancreatite Crónica Alcoólica – da Fisiopatologia ao Diagnóstico.

Vanessa Susana da Cunha Alves da Silva Alejos¹

¹ Aluna do 6º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço: Rua S. João de Deus, edf. Foral nº51, 4760-162, V.N. de Famalicão
E-mail: alejos.vanessa@hotmail.com
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto.



Índice

Resumo/Abstract	2
Introdução	3
Revisão	
Mecanismos Fisiopatológicos.....	4
Evento Sentinela/Suscetibilidade Individual.....	9
Histologia.....	14
Diagnóstico.....	16
Conclusões	31
Bibliografia	34



Resumo

A pancreatite crónica é uma patologia pautada por dano progressivo e irreversível do pâncreas, cuja degradação compromete permanentemente as funções endócrina e exócrina. Com o aumento do consumo de álcool *per capita* em todo o mundo e sendo este agente a principal causa etiológica da pancreatite crónica sabe-se que a incidência e morbilidade, bem como os custos relacionados com a doença, têm vindo a aumentar de forma significativa. Tendo em conta a importância crescente desta patologia na sociedade actual são objectivos deste trabalho a revisão e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como os avanços diagnósticos disponíveis.

Palavras Chave: Pancreatite Crónica, Álcool, Fibrose Pancreática, Suscetibilidade Individual, Diagnóstico, Ecoendoscopia, Testes Funcionais.

Abstract

Chronic pancreatitis is a disease ruled by progressive and irreversible damage of the pancreas whose deterioration causes impairment of both exocrine and endocrine functions of the organ. Increased alcohol consumption all over the world which is the main etiology of chronic pancreatitis has raised the incidence of this condition as well as associated morbidity and mortality. Also the costs directly and indirectly related with this pathology have been increasing accordingly and represent a significant amount to the society. Due to the great importance of chronic pancreatitis at the present time the main goals of this review are: comprehension of the underlying mechanisms of the disease and to get close with recent developments on diagnostic modalities.

Keywords: Chronic Pancreatitis, Alcohol, Pancreatic Fibrosis, Individual Susceptibility, Diagnosis, Endoscopic Ultrasound, Functional Tests.



Introdução

A pancreatite crónica é uma doença inflamatória que atinge o pâncreas e causa alterações estruturais irreversíveis havendo substituição do parênquima por tecido fibrótico. Esta destruição da normal constituição e organização do tecido pancreático leva ao comprometimento permanente das funções a seu cargo.

As formas de apresentação clínica variam amplamente. Vão desde a elevação das enzimas hepáticas até mal nutrição e esteatorreia. No entanto, a dor abdominal é o sintoma dominante na maioria dos doentes, ocorrendo como manifestação inicial em até 80% dos casos de pancreatite crónica de etiologia alcoólica¹. Desta forma a história natural da doença é caracterizada por perda progressiva, normalmente da função exócrina seguida da função endócrina e aparecimento de dor crónica, de forma intermitente ou constante, com início no epigastro mas que irradia em banda até à região dorsal infraescapular^{2, 3}. A dor piora com a ingestão de alimentos e é de tal forma intensa que se torna incapacitante e leva os doentes à dependência de analgésicos opióides^{2, 4}.

Atualmente ainda não se encontra definida com exatidão qual a prevalência ou incidência desta doença, pois não existem grandes estudos epidemiológicos direcionados nesse sentido⁴. No entanto, pela comparação de alguns dados disponíveis, podemos afirmar que tanto a prevalência como a incidência têm vindo a aumentar globalmente e de forma significativa ao longo dos últimos 30 anos³⁻⁵. Na Europa estima-se uma incidência aproximada que varia de 6 a 10 por cada 100.000 habitantes e valores de prevalência entre 26 e 30 por cada 100.000 habitantes^{2, 3, 6-8}. Também nos Estados Unidos e no Japão em estudos realizados por O'Sullivan e Otsuki respetivamente, se verifica esta tendência^{9, 10}.

A forte associação entre a pancreatite crónica e o consumo excessivo de álcool já é conhecida desde 1878 quando Friedrich a catalogou como “drunkard's pancreas”¹¹. O álcool estabelece-se como o principal fator de risco e etiologia mais provável em até 80% dos casos de pancreatite crónica^{12, 13}. Assim, talvez o aumento no consumo de bebidas alcoólicas a nível mundial possa parcialmente explicar os valores em ascensão da incidência e prevalência da pancreatite crónica. Mas outra parte deste aumento pode também ser explicada com base nos recentes avanços tecnológicos na área do diagnóstico permitindo uma deteção mais apurada da doença⁵.



A pancreatite crônica alcoólica é diagnosticada em média na faixa etária dos 40 anos, principalmente em doentes do sexo masculino¹². A grande incapacidade física que esta patologia implica em cidadãos previamente ativos na sociedade e diminuição significativa na sua esperança média de vida com uma mortalidade que alcança os 50% aos 25 anos de evolução da doença, bem como os custos para a saúde com ela consumidos (analgesia, suplementos vitamínicos, insulinoterapia, aumento do número e duração das hospitalizações) produzem um grande impacto socioeconómico nas populações^{4, 14}. Estes valores não estão ainda traduzidos em números, no entanto devem ser direcionados esforços na tentativa de quantificar o impacto desta patologia. Deve também ser desenvolvida uma forte prevenção primária evitando as drásticas consequências associadas a esta doença¹⁵.

Mecanismos Fisiopatológicos:

Mesmo tratando-se do fator de risco mais bem reconhecido em associação com a pancreatite crônica, os mecanismos exatos pelos quais o álcool causa lesões irreversíveis ao nível do tecido pancreático são, ainda hoje, mal compreendidos^{2, 12}.

As primeiras teorias desenvolvidas para explicar a toxicidade do álcool atribuíam maior importância aos seus efeitos ao nível dos grandes ductos pancreáticos e às alterações da motilidade do esfíncter de Oddi¹⁶. Resultados contraditórios foram encontrados nestas investigações. Contudo, atualmente estudos em modelos animais parecem sustentar a ideia de que o álcool exerce um efeito espasmogénico no esfíncter de Oddi^{17,18}. Seguidamente postulou-se que os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento desta patologia são devidos aos efeitos do álcool sobre duas enzimas do suco pancreático, a litostatina e a glicoproteína GP2, cujas alterações promovem o aumento da viscosidade das secreções pancreáticas e consequentemente a obstrução dos pequenos ductos¹⁹.

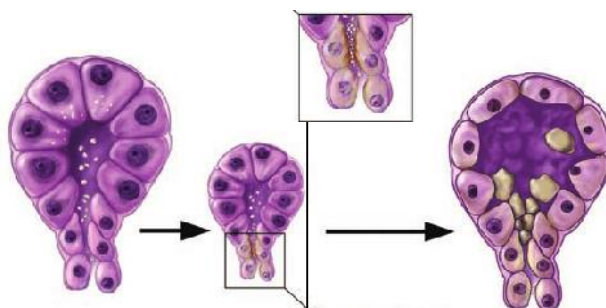


Figura 1. Teoria da obstrução ductal. Fluidos litogénicos levam à formação de agregados protéicos, formação de cálculos pancreáticos com conseqüente ulceração e inflamação. A inflamação epitelial e destruição celular promovem a atrofia celular e fibrose do órgão.

Adaptado de: Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2256–2270



Não está comprovado que estas alterações não sejam consequência em vez da causa de pancreatite crónica alcoólica.

Tendo em conta as respostas imperfeitas deixadas pelas primeiras hipóteses, nos últimos anos os esforços na investigação deixaram de estar focalizados nas células ductais para se concentrarem nos efeitos do álcool ao nível da própria célula acinar^{17, 20, 21}. Assim, esta célula, responsável pela produção de diversas proenzimas digestivas e lisossomais, adquiriu um papel muito relevante nos mecanismos moleculares da pancreatite crónica alcoólica¹⁶.

Capaz de metabolizar o álcool através de duas vias distintas, oxidativa e não oxidativa¹⁹, a célula acinar sofre durante este processo alterações estruturais importantes que em última instância cursam com: instabilidade membranar dos organelos celulares, acúmulo citoplasmático do conteúdo enzimático e consequentemente com contacto inapropriado entre enzimas digestivas e lisossomais. Estes acontecimentos patológicos resultam em ativação precoce das proenzimas digestivas no interior do parênquima e autodigestão do órgão²⁰.

Os metabolitos tóxicos são os principais responsáveis pelos danos resultantes da degradação pancreática do álcool¹⁶. Da via oxidativa derivam as espécies reactivas de oxigénio e o acetaldeído, e da via não oxidativa derivam os ácidos gordos de etiléster^{22, 23}. Está comprovado que a via oxidativa é a via predominante no metabolismo hepático do álcool contudo a menor produção de ácidos gordos de etiléster não pode ser desvalorizada uma vez que esta pequena quantidade é suficiente para causar lesão celular²⁴.

O acetaldeído tem capacidade de diminuir a secreção enzimática (por exocitose apical), de duas formas distintas: dificulta a ligação do secretagogo colcistocinina aos seus receptores na célula e altera a estrutura microtubular citoplasmática condutora das vesículas²⁵.

As espécies reativas de oxigénio atuam a nível membranar provocando a desestabilização dos organelos. Encontra-se também em investigação o seu papel nas vias do cálcio e da colcistocinina^{21, 26, 27}.

O aumento do cálcio intracelular, um segundo mensageiro importante para a célula, motivado pela produção de espécies reativas de oxigénio bem como a sua acumulação no citoplasma atingindo concentrações elevadas durante períodos



significativos de tempo culminam no dano mitocôndrial e apoptose celular bem como na ativação intracelular das protéases pancreáticas e necrose dos tecidos ²⁷⁻³⁰.

Diversos estudos em modelos animais comprovaram os efeitos deletérios dos ácidos gordos de etiléster nas células acinares ^{31, 32}. Não está definido um único mecanismo essencial pelo qual estes metabolitos causem dano celular. Talvez não um mas sim um conjunto de mecanismos que têm vindo a ser comprovados recentemente respondam pelos efeitos dos ácidos gordos de etiléster: interação direta com a membrana, desestabilização dos lisossomas por ação dos colesterilésteres, ativação de fatores de transcrição e produção de citocinas inflamatórias, lesão das mitocôndrias e alteração da homeostasia do cálcio.

Outro componente de importância crescente na fisiopatologia da pancreatite crónica é a célula estelar, que à semelhança da célula estelar do fígado, se encontra diretamente implicada no desenvolvimento de fibrose ³³.

A célula estelar pancreática fisiologicamente existe na sua forma inativa, com presença de agregados de vitamina A e lípidos no seu interior ³⁴. Quando ativada perde as suas reservas de vitamina A e torna-se produtora de proteínas da matriz extracelular (colagénio, fibronectina e laminina) bem como enzimas capazes de degradar esta matriz ³⁵.

A ativação das células estelares é mediada por diversas vias que implicam diretamente o álcool e seus metabolitos ou resultam indiretamente dos efeitos destes componentes por causarem necrose e inflamação do pâncreas com libertação de diversas citocinas ²¹.

O stress oxidativo resultante da degradação do álcool, pela aldeidodesidrogenase, em acetaldeído e espécies reativas de oxigénio é uma das principais vias de ativação conhecidas, tanto que estudos em modelos animais mostraram o efeito protetor do antioxidante vitamina E na prevenção da ativação da célula estelar ³⁶⁻³⁸. Também algumas citocinas proinflamatórias libertadas durante a lesão hepática pelo álcool (IL8, IL1, IL6, fator de crescimento do tecido conjuntivo, factor de necrose tumoral, fator de crescimento derivado das plaquetas, proteína quimiotática dos monócitos e TGF- β) são capazes de ativação celular e promover fibrose no pâncreas ^{22, 39, 40}.



De particular interesse nesta área é o facto da própria célula estelar produzir, após ativação, citocinas inflamatórias, que, de forma autócrina, perpetuam a ativação celular para além do dano imediato ^{41, 42}.

Outra linha de pensamento prende-se com a perda do efeito inibitório da activação celular por degradação das reservas de vitamina A (característica essencial das células quiescentes). À semelhança do que acontece no fígado com a mesma enzima, acredita-se que a aldeídesidrogenase, estimulada pela presença do álcool, seja capaz de degradar quer o próprio etanol quer a vitamina A e desta forma promover a ativação da célula ⁴³.

A hiperestimulação das células estelares promove um desequilíbrio entre a produção e degradação da matriz extracelular, com ganho para a produção e consequente aparecimento de fibrose pancreática. Como resultado deste processo inicia-se um ciclo vicioso em que mais fibrose causa isquemia de novas células acinares com perpetuação da inflamação e nova resposta fibrótica anti-inflamatória.

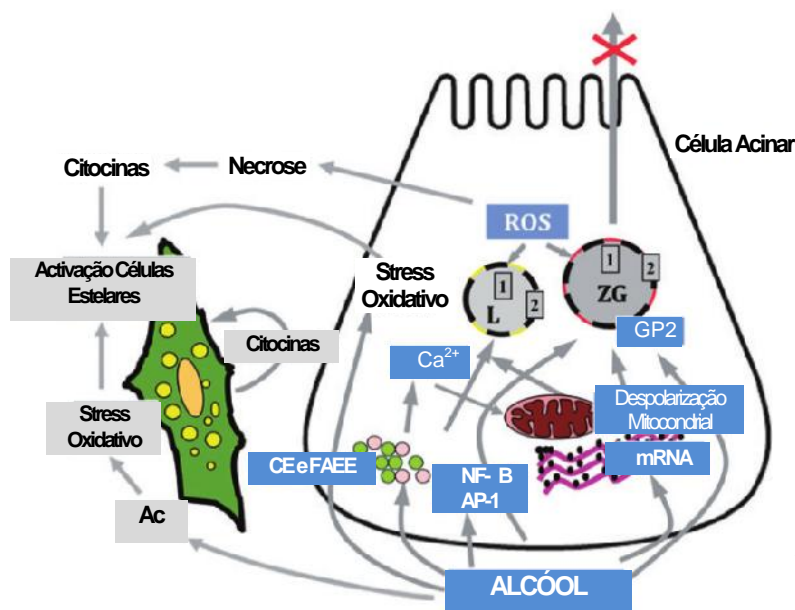


Figura 2. Conceito atual da patogénese na pancreatite crónica alcoólica .

Na figura estão representados os efeitos diretos e indiretos do álcool nas células pancreáticas e o resultado destes efeitos nos mecanismos celulares.

Adaptado de: Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1816-26.

Posto isto, podemos afirmar que existem duas grandes linhas de pensamento. A primeira baseada no estudo histológico do pâncreas defendendo que os efeitos adversos do álcool advêm do depósito aumentado de proteínas nos ductos com consequentes estenoses, obstruções, fibrose e calcificações. A segunda, mais dirigida para as alterações moleculares e efeitos tóxicos do álcool e seus metabolitos ao nível das células acinares, defende que a depleção de ATP, a perda de regulação das vias do cálcio, a superprodução de mediadores inflamatórios e a libertação de espécies



reactivas de oxigénio levam à activação prematura das enzimas pancreáticas, destruição do órgão e finalmente à resposta fibrótica compensatória.

Qualquer um destes modelos explicativos desenvolve premissas que não são mutuamente exclusivas, mas que por vezes se tornam contraditórias. Ao mesmo tempo, nenhuma destas hipóteses desenvolvidas é capaz, por si só, de explicar inteiramente os efeitos e manifestações tão diversos desta patologia. Por isso podemos concluir que não apenas um mas sim diversos mecanismos se encontram na base da pancreatite crónica alcoólica. Difícil é afirmar qual se declara como evento inicial.

Hoje em dia, tendo em conta os diferentes mecanismos acima explicados, acredita-se que um evento inicial ou o acontecimento de episódios repetidos de inflamação e necrose promovem a infiltração permanente de células inflamatórias, a ativação das células pancreáticas estelares e a formação de fibrose. Esta é a hipótese de necrose-fibrose.

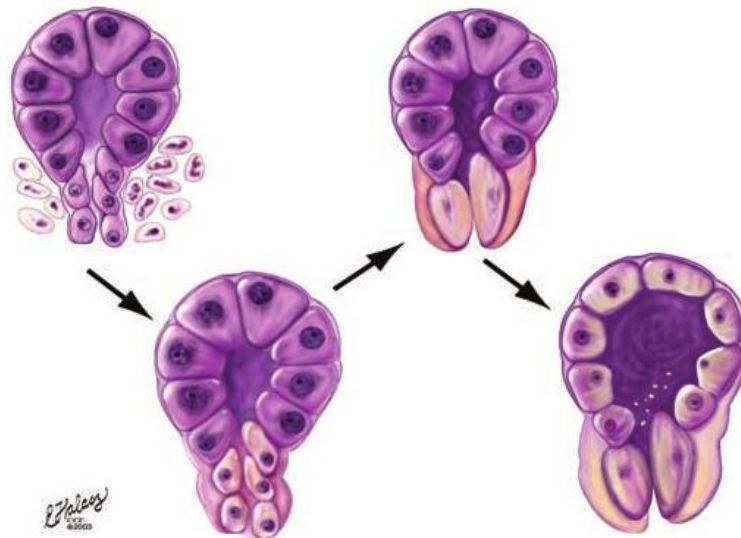


Figura 3. Teoria da necrose-fibrose. Episódios agudos de pancreatite provocam inflamação e infiltrados celulares nas áreas peri-ductais, a fase aguda do processo de cura envolve deposição de fibras de colagénio. A compressão extrínseca pelas fibras de colagénio obstrui o complexo acinar. Esta obstrução causa novo ciclo inflamatório e atrofia celular com formação de novas fibras de colagénio.

Retirado de: Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2256–2270



De acordo com a hipótese fibrose-necrose está a noção atual de que a pancreatite aguda e crónica não são entidades completamente distintas (muitas das suas características coincidem) estas, pelo contrário, podem ser consideradas diferentes espectros da mesma doença.

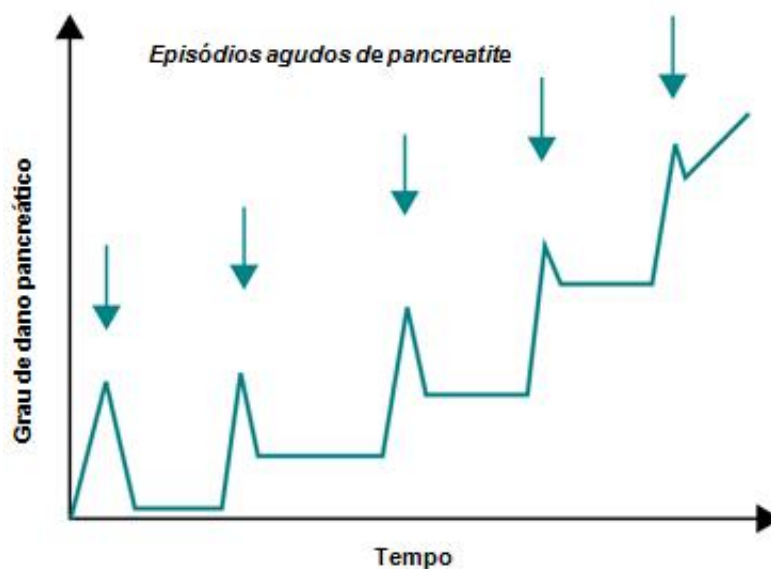


Figura 4. Modelo da Hipótese Necrose-Fibrose. O diagrama ilustra a evolução temporal de um doente com pancreatite segundo a teoria de necrose-fibrose. A pancreatite alcoólica inicia episódios de necro-inflamação que com ataques agudos recorrentes levam a acumulação de danos residuais e eventuais mudanças irreversíveis.

Adaptado de: Apte MV, Wilson JS. Alcohol induced pancreatic injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:593-612.

Evento sentinela/Suscetibilidade Individual:

Comprovadamente o álcool e seus metabolitos têm efeitos nocivos diretos e indiretos no pâncreas, mas paradoxalmente apenas cerca de 10% dos alcoólicos pesados desenvolvem pancreatite crónica. Este facto indica que o álcool isoladamente não é o responsável máximo pelo desenvolvimento da pancreatite crónica alcoólica^{33, 44}. Por este motivo, os últimos esforços têm sido direcionados na procura de um fator coadjuvante ou predisponente que potencie os efeitos deste tóxico e explique a discrepância entre a percentagem de alcoólicos pesados e a percentagem de alcoólicos pesados com pancreatite crónica ou mesmo o facto de nem todos os alcoólicos pesados sofrerem de pancreatite crónica¹².



Têm sido vários os candidatos a factores predisponentes propostos para estudo, como se pode verificar na tabela 1.

Tabela 1 – Susceptibilidade individual à pancreatite alcoólica

Factor	Associação	Referência
Padrão de consumo de álcool Tipo de Bebida	Não	Wilson <i>et al</i> , 1985
	Não	Wilson <i>et al</i> , 1985
	Sim	Nakamura <i>et al</i> , 2002
Dieta Tabagismo	Não	Wilson <i>et al</i> , 1984
	Sim	Lowenfels <i>et al</i> , 1987
Obesidade	Não	Haber <i>et al</i> , 1993
	Sim	Law <i>et al</i> , 2010
	Sim	Ammann <i>et al</i> , 2010
Factores Genéticos:		
HLA	Não	Wilson <i>et al</i> , 1984
	Sim	Obiol <i>et al</i> , 2001
Deficiência α 1-anti-tripsina	Não	Haber <i>et al</i> , 1993
Genótipo da Fibrose Cística	Não	Norton <i>et al</i> , 1994
Polimorfismos do gene P4502E1	Não	Frenzer <i>et al</i> , 2002
Genótipo ADH	Não	Frenzer <i>et al</i> , 2002
Mutações do Tripsinogénio	Sim	Witt <i>et al</i> , 2006
Mutações SPINK	Sim	Witt <i>et al</i> , 2001
	Não	Schneider <i>et al</i> , 2002
Mutações das enzimas		
Glutathiona-S-Transferase	Não	Frenzer <i>et al</i> , 2002
UDP-glucoronil Transferase	Sim	Ockenga <i>et al</i> , 2003
Polimorfismos enzima ester colesteril lipase	Sim	Miyasaka <i>et al</i> , 2005

Adaptado de: Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:593-612.

Alguns estudos sugeriam que uma dieta rica em gorduras e proteínas poderiam favorecer a lesão das células acinares⁴⁵. Sabe-se hoje, que ao contrário do que se pensava, os estados de mal nutrição que se verificam frequentemente nos doentes alcoólicos (essencialmente deficiências de macro e micro nutrientes como zinco e selénio), esses sim favorecem o dano pancreático, isto porque várias metaloproteínas (superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase) são de extrema importância na destoxificação do pâncreas aquando da produção de radicais livres⁴⁵. No entanto nenhuma relação direta foi encontrada entre uma dieta específica e o desenvolvimento de pancreatite crónica⁴⁵.



Outro fator que tem adquirido cada vez mais importância é o tabaco. O consumo de tabaco está geralmente associado ao consumo de álcool por este motivo tem sido difícil identificar o primeiro como fator independente no desenvolvimento de pancreatite crónica. No entanto há um estudo recente que defende esta premissa⁴⁶ e vários outros estudos que demonstraram os efeitos do tabaco como facilitador da progressão da doença (inibe a secreção pancreática, altas doses de nicotina aumentam a produção enzimática ao nível das células acinares, fumadores desenvolvem mais rapidamente cálculos pancreáticos)⁴⁷.

Em investigação encontra-se ainda o papel das infeções bacterianas como fator despoletante ou sensibilizador para o surgimento de pancreatite também por ativação das células estelares. Estudos recentes mostram que os lipopolissacarídeos da parede de algumas bactérias têm capacidade de ativar as células estelares e inibir os seus mecanismos de apoptose e atuam de forma sinérgica com o álcool^{28, 41, 42}. Encontra-se bem estabelecido que por aumento da permeabilidade no trato gastrointestinal há translocação de bactérias gram negativas (nomeadamente E.coli) nos alcoólicos. Esta translocação bacteriana juntamente com a menor atividade das células de Kupffer no fígado promove uma endotoxemia elevada nos doentes com consumos excessivos de álcool. Já existem modelos animais que demonstram como o aumento de LPS no sangue pode provocar dano acinar e progressão para doença crónica com aparecimento de fibrose⁴².

Para além dos co-fatores ambientais também têm sido muito estudados possíveis co-fatores genéticos que atribuam uma sensibilidade individual e facilitem os mecanismos lesionais do álcool.

Dentro dos fatores genéticos aqueles mais estudados estão associadas aos seguintes genes: gene inibidor pancreático da secreção de tripsina (SPINK I), gene do tripsinogénio catiónico (PRSS), gene regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), genes que codificam enzimas responsáveis pela metabolização do álcool (álcool desidrogenase - ADH, aldeído desidrogenase - ALDH e citocromo P450E1 – CYP2E1) e antigénios do locus HLA^{12, 19, 20, 25}.

O gene SPINK I codifica uma proteína inibidora da atividade da tripsina. Produzida nas células acinares é capaz de reverter cerca de 20% da atividade da tripsina prematuramente ativada e por este motivo representa uma das principais linhas de defesa do pâncreas à autodigestão. Vários investigadores têm dedicado os seus esforços no sentido de identificar mutações deste gene claramente associadas ao



desenvolvimento de pancreatite crónica⁴⁸⁻⁵¹. A mutação N34S no exão 3 deste gene ocorre com uma frequência superior nos alcoólicos com pancreatite crónica do que a que se verifica nos grupos controlo e recentemente uma meta-análise realizada por Aoun confirma que esta mutação se encontra fortemente relacionada com o aparecimento de pancreatite crónica idiopática, tropical e alcoólica⁵⁰. No entanto, o papel exacto desta mutação na fisiopatologia da doença não se encontra bem estabelecido até porque a percentagem de alcoólicos com pancreatite crónica que se apresenta com esta mutação é baixa. Outras mutações deste gene (P55S, M1T, L14P) também foram alvo de estudo, sem resultados significativos⁵². Assim as variações no gene SPINK I, apesar de necessários mais estudos com amostras de maiores dimensões, não parecem ter um papel preponderante no desenvolvimento da patologia apesar de poderem alterar o seu curso natural favorecendo um aparecimento antecipado em idades mais jovens¹².

O gene do tripsinogénio catiónico foi alvo de interesse e estudo no âmbito da pancreatite crónica alcoólica pois pensava-se, que à semelhança do seu papel no aparecimento da pancreatite hereditária, pudesse ser um fator predisponente no desenvolvimento da pancreatite alcoólica (tendo ambas um *background* comum), o que não se veio a verificar¹².

O bom funcionamento do CFTR é fundamental para a manutenção do pH alcalino nos ductos pancreáticos e normal esvaziamento dos mesmos para o duodeno. Esta proteína que se encontra na superfície epitelial dos ductos funciona como um canal de cloro e também como responsável pela secreção de bicarbonato do suco pancreático. Tendo em conta a função fisiológica que resulta da expressão deste gene, foi colocada a hipótese de que mutações neste gene pudessem ser responsáveis pelo desenvolvimento de pancreatite crónica, uma vez que o mau funcionamento desta proteína poderia provocar alterações na secreção do suco pancreático, torna-lo mais espesso e favorecer a ativação precoce das enzimas pancreáticas no interior do órgão. Vários estudos tentaram comprovar a associação entre uma mutação deste gene e a doença mas em nenhum se verificou esta hipótese⁵³⁻⁵⁶, excluindo a hipótese de que este seria o mecanismo facilitador do desenvolvimento da doença.

Pelo seu papel bem estabelecido, é legítimo questionar se fenótipos das enzimas ADH, ALDH e CYP2E1 com aumento ou diminuição das suas atividades e consequentemente influenciando o metabolismo do etanol possam, em contexto de pancreatite, promover suscetibilidade ao dano induzido nas células acinares pelo álcool.



Apesar de algumas tendências encontradas em estudos de diferentes autores quanto aos polimorfismos na ADH a maioria dos estudos são inconclusivos⁵⁷ (devido a amostras pequenas não significativas) ou contraditórios (Kimura no Japão e Frenzer na Austrália não encontraram nenhuma correlação entre os polimorfismos da ADH⁵⁸,⁵⁹ e pancreatite alcoólica já Maruyama também no Japão afirma existir risco acrescido de pancreatite crónica alcoólica em fenótipos de ADH⁶⁰).

No que se refere aos polimorfismos da ALDH um estudo em doentes chineses encontrou uma frequência significativamente mais elevada do tipo ALDH2*1 em doentes alcoólicos do que em doentes não alcoólicos, no entanto esta relação não se associa a qualquer diferença quanto à existência de pancreatite crónica alcoólica²⁵.

Também no que respeita aos polimorfismos do CYP2E não foi encontrada uma relação clara entre os diferentes polimorfismos e o desenvolvimento de pancreatite crónica alcoólica.

Mais recentemente novos candidatos continuam em investigação. De grande interesse atual são os polimorfismos no gene da enzima carboxil ester lípase (CEL), responsável pela produção de ácidos gordos de etil éster. Um estudo desenvolvido por Miyasaka confirmou uma associação promissora entre o risco de desenvolvimento de pancreatite crónica alcoólica e um polimorfismo da CEL (polimorfismo VNTR)⁶¹. A tradução fisiopatológica deste polimorfismo ainda não se encontra completamente esclarecida, mas acredita-se que tenha influência na estabilização enzimática e secreção pancreática promovendo desta forma o desenvolvimento da patologia⁶¹.

Outro candidato recente é o gene para o recetor sensitivo do cálcio (CASR). Sabe-se que a hipercalcemia está associada ao desenvolvimento de pancreatite crónica alcoólica através da ativação do tripsinogénio e estabilização da tripsina⁶². O gene CASR tem um papel importante na homeostasia do cálcio tendo sido identificado tanto nas células acinares como nas células ductais⁶³. Foi identificada uma relação entre o polimorfismo deste gene (R990G) e doença pancreática em doentes com consumos excessivos de álcool, mas estudos mais aprofundados são precisos para esclarecer o papel destas mutações no desenvolvimento de pancreatite crónica alcoólica⁶⁴.

Por último as enzimas com propriedades antioxidantes como a glutathione-S-transferase, UDP glucoronil transferase e a superóxido dismutase conferem proteção contra os efeitos dos radicais livres e por este motivo também mutações destas enzimas podem conferir suscetibilidade aos danos resultantes do metabolismo do



álcool e favorecer o desenvolvimento de pancreatite crónica alcoólica. Contudo, também para estas enzimas são necessárias mais investigações para obter conclusões claras acerca do seu papel na doença⁶⁵⁻⁶⁷.

Histologia:

Apesar das diferentes etiologias causadoras de pancreatite crónica as alterações histológicas do órgão que traduzem a presença de doença são similares.

Como já foi referido anteriormente, hoje em dia acredita-se que a pancreatite crónica resulte de episódios repetidos de inflamação ligeira a moderada com substituição progressiva do parênquima por tecido fibroso. Assim sendo, o diagnóstico preciso e definitivo desta patologia só pode ser feito através da biópsia ou após excisão cirúrgica. Todavia, devido aos riscos e complicações da biópsia (que será abordada na secção seguinte) é controversa e na maioria das vezes desencorajada a sua realização.

Na pancreatite crónica o pâncreas é transformado num órgão densamente fibrótico com extensa atrofia das glândulas exócrinas. Infiltrados inflamatórios crónicos em redor dos lóbulos e ductos encontram-se normalmente presentes e também são visíveis agregados proteicos no interior dos ductos que muitas vezes calcificam e provocam a obstrução dos mesmos (figura 6a e 6b). De uma forma geral a glândula torna-se endurecida com múltiplas dilatações dos ductos.

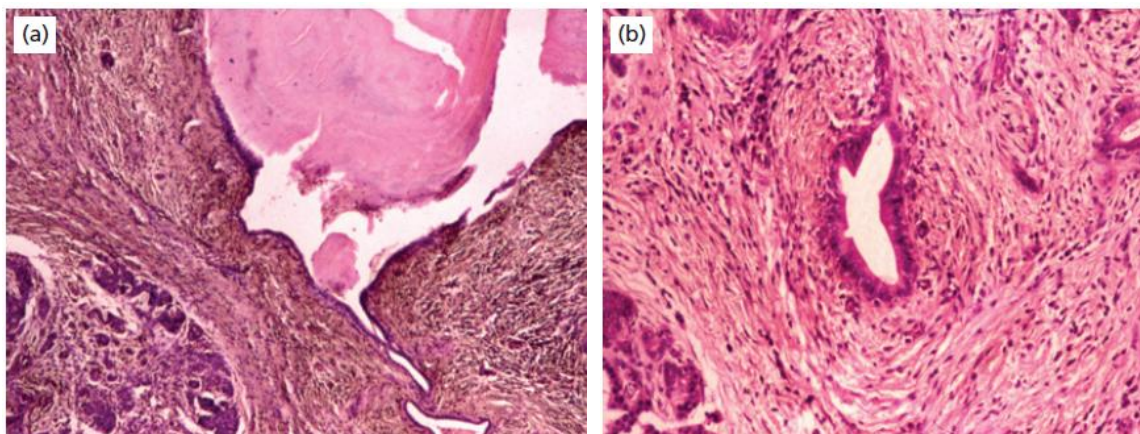


Figura 5. Pancreatite crónica alcoólica histologia. Na imagem (a) são visíveis aglomerados de proteínas no interior do ducto, na imagem (b) está presente fibrose peri-ductal com infiltrado inflamatório ligeiro.

Retirado de: Beger HG. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub., 2008.



Em fases precoces (figura 6) a fibrose é focal e vai-se tornando difusa ou generalizada com o progredir da doença (figura 7). Assim que as células acinares vão sendo destruídas pela inflamação e substituídas pela fibrose começa também a disfunção exócrina e os sintomas a ela associados. Por outro lado as ilhotas de Langerhans são geralmente poupadas até fases muito avançadas da doença.

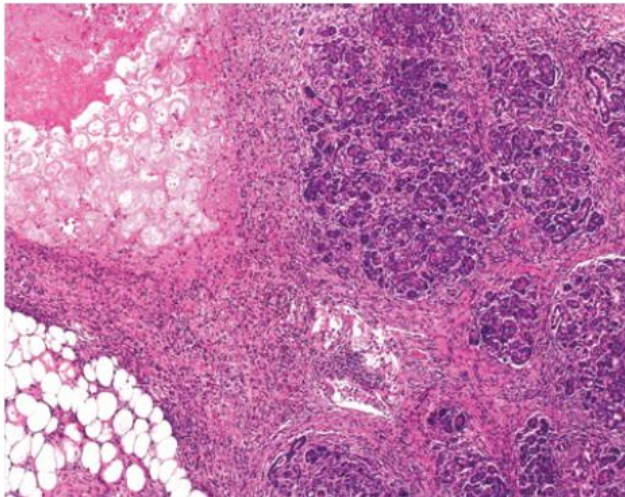


Figura 6. Pancreatite Crónica alcoólica precoce. A imagem mostra tecido pancreático com áreas de necrose gorda resultante da auto-digestão enzimática (lado esquerdo) e áreas de fibrose peri-lobular.

Retirado de: Beger HG. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub., 2008.

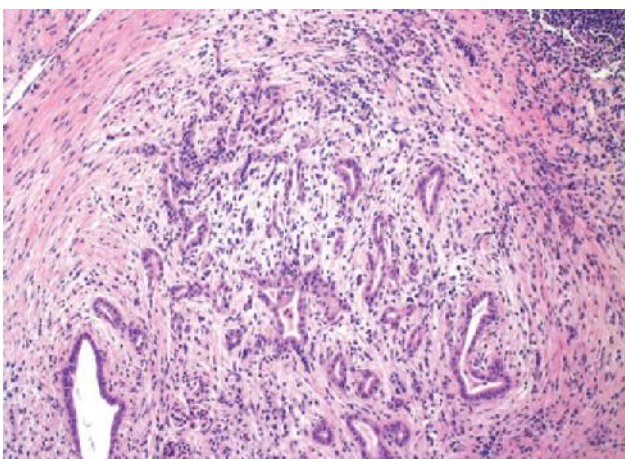


Figura 7. Pancreatite crónica em estado avançado. Na imagem identifica-se extensa fibrose peri e intralobular substituindo a maior parte do tecido pancreático normal.

Retirado de: Beger HG. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub., 2008.

Nas áreas de fibrose são identificáveis as células de estelares (responsáveis pela deposição de colagénio), linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Podem também estar presentes zonas de necrose gorda por auto-digestão do órgão bem como pseudocistos (áreas liquefeitas de necrose envoltas por tecido fibrótico e não por um verdadeiro epitélio).

A principal distinção entre pancreatite aguda e crónica é se o órgão se encontrava previamente saudável ou cronicamente deteriorado antes do episódio em questão⁶⁸.



Diagnóstico:

Nas últimas décadas têm surgido avanços tecnológicos significativos ao nível dos meios auxiliares de diagnóstico, permitindo uma deteção mais precoce e apurada desta patologia. No entanto não existe, dentro de todas as hipóteses ao dispor dos clínicos, um único teste suficientemente preciso que seja capaz de substituir os restantes em qualquer fase de progressão da doença.

A muitos destes novos testes faltam estudos confiáveis que determinem os seus valores de sensibilidade e especificidade. Para poder determinar os referidos valores é necessário a existência de um teste diagnóstico *gold standard* com o qual seja possível comparar os novos resultados obtidos. O gold standard deve ser um teste, que com alto grau de certeza, permita identificar a presença ou não da doença. Para a pancreatite crónica esse teste é a própria biópsia com histologia. Os riscos inerentes à biópsia pancreática são muito elevados. Por outro lado como as alterações associadas à pancreatite crónica não se distribuem uniformemente pelo órgão a biópsia pode não ser representativa e para além destes fatores também a constatação de que em alguns casos as alterações degenerativas da idade podem não se distinguir das alterações precoces na pancreatite crónica levam a que a realização da mesma seja desencorajada.

Como não existe um gold standard e as técnicas mais avançadas continuam em desenvolvimento, o diagnóstico da pancreatite crónica precoce torna-se um grande desafio dependente das manifestações clínicas e aplicação de um conjunto de diversos procedimentos diagnósticos.

Dentro destes procedimentos disponíveis encontram-se os exames estruturais ou de imagem e os testes de função pancreática (exócrina e endócrina).

Os testes de função exócrina, que podem ser de dois tipos (diretos e indiretos), avaliam a capacidade que o pâncreas mantém para produzir níveis suficientes de enzimas digestivas e bicarbonato⁶⁹.

A avaliação direta ou invasiva implica entubação duodenal, uma vez que a medição das enzimas pancreáticas e do bicarbonato produzidos, requer amostras do suco que é libertado no duodeno. Para esta avaliação é utilizado o teste de estimulação com as hormonas entéricas secretina e colcistocinina que apresenta valores aceitáveis de sensibilidade e especificidade (75% a 95%)⁷⁰. Apesar dos bons resultados obtidos



com este teste as desvantagens que se lhe encontram associadas são significativas. Trata-se de um teste invasivo, mal tolerado pelo doente, dispendioso, demorado e que pela sua complexidade só se encontra disponível em alguns centros especializados de gastroenterologia ⁶⁹.

Os testes indiretos ou não invasivos consistem na avaliação da capacidade digestiva da glândula ou na medição das enzimas eliminadas nas fezes. São testes facilmente tolerados pelos doentes e de execução técnica simples, por este motivo também se encontram mais disponíveis nas unidades de saúde ²¹. Contudo, estes meios auxiliares de diagnóstico apresentam valores muito baixos quer para a sensibilidade quer para a especificidade, sendo confiáveis apenas em fases muito avançadas da doença ⁷¹.

A quantificação da gordura fecal é um bom exame para detetar a mal digestão/absorção de gorduras, no entanto não tem especificidade para a pancreatite crónica, podendo ser positivo também em outras doenças do aparelho digestivo (como por exemplo doença celíaca e doença de Crohn).

O teste da atividade fecal da quimiotripsina é um teste em que os falsos positivos são muito comuns e por esse motivo não deve ser considerada para determinar rotineiramente a função exócrina do pâncreas ⁷². Por outro lado a sua aplicabilidade pode ser interessante na avaliação da resposta à terapêutica enzimática de substituição ⁷³.

A medição da concentração da elastase fecal pode ser obtida apenas com uma simples amostra de fezes com a técnica de ELISA, ao contrário dos testes anteriormente referidos que requerem grande colaboração por parte dos doentes na obtenção da amostra para análise ⁶⁹. Sendo um teste de fácil aplicação na rotina clínica pode ser utilizado como primeiro passo na avaliação de doentes com alta suspeita de pancreatite, mas a sua sensibilidade continua baixa em casos de doença em estado precoce.

Existem também testes respiratórios (com administração de substratos radiomarcados) e testes serológicos. Os primeiros são usados essencialmente em investigação e ainda não têm um papel definido no diagnóstico quer pelo seu custo, quer pela sua falta de standardização ⁷⁰. Os segundos, como são os valores de amilase e lípase séricas, não têm qualquer aplicação no diagnóstico ou



acompanhamento da pancreatite crônica ⁷⁴. Os valores elevados de lipase ou amilase no sangue apenas são úteis para detecção de ataques agudos de pancreatite ⁷⁰.

A incidência de disfunção endócrina em casos de pancreatite crônica também aumenta ao longo do tempo. Cerca de 20% dos doentes com pancreatite crônica alcoólica sofrem de diabetes ao fim de 6 anos de progressão da doença, número que aumenta para 50% quando o número de anos sobe para 10 ⁷⁵⁻⁷⁷. Tendo em conta estes dados é necessário, não tanto para diagnóstico mas sim para seguimento e controlo, avaliar a função endócrina do pâncreas através dos valores de glicemia, hemoglobina glicosilada e tolerância oral à glicose ^{62, 78}.

Pelas próprias dificuldades inerentes aos testes e em grande parte pela otimização e desenvolvimento de novas técnicas de imagem com resultados tão bons ou melhores, os testes de função exócrina do pâncreas possuem uma aplicabilidade diagnóstica limitada na atualidade ^{70, 79}.

Assim várias técnicas de imagem têm sido propostas para detecção precoce da pancreatite crônica: raio-X, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia endoscópica (USE), colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), ressonância magnética (RM) e colangiopancreatografia por ressonância (CPRM). Para além do diagnóstico os exames imagiológicos podem detetar complicações da doença e ajudar a determinar o seu grau de gravidade.

As técnicas de raio-X, ultrassonografia abdominal e a tomografia computadorizada standard são muito pouco sensíveis, capazes de detetar apenas os estados mais avançados da doença e por isso pouco utilizadas para o diagnóstico precoce da pancreatite crônica.

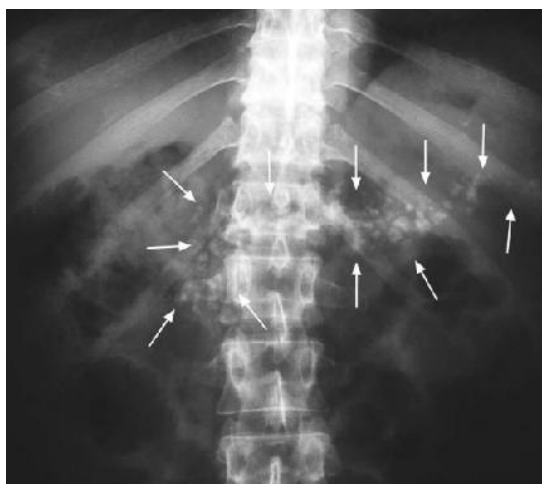


Figura 7. Raio-X abdominal em doente com pancreatite crônica. Verificam-se inúmeras calcificações pancreáticas multifocais.

Retirado de: Babu V. Chronic Calcific Pancreatitis. New England Journal of Medicine 2007;356:e24.



Uma TC normal é muitas vezes encontrada em doentes com pancreatite crónica ligeira a moderada. No entanto, o aprimoramento da técnica (TC em espiral com múltiplos detetores de scanner e injeção de contraste com captação de imagens na fase venosa e arterial) faz com que este método de imagem seja útil na deteção das complicações da pancreatite crónica ⁸⁰ (cistos, pseudocistos, pseudoaneurismas arteriais, trombose da veia esplénica e obstrução ou dilatação biliar) ⁸¹ bem como na distinção entre esta patologia e o carcinoma do pâncreas ⁸². As desvantagens inerentes a esta técnica são as seguintes: radiação ionizante, nefropatia induzida por contraste e impossibilidade de ser realizada em doentes com alergia ao contraste ⁸³.

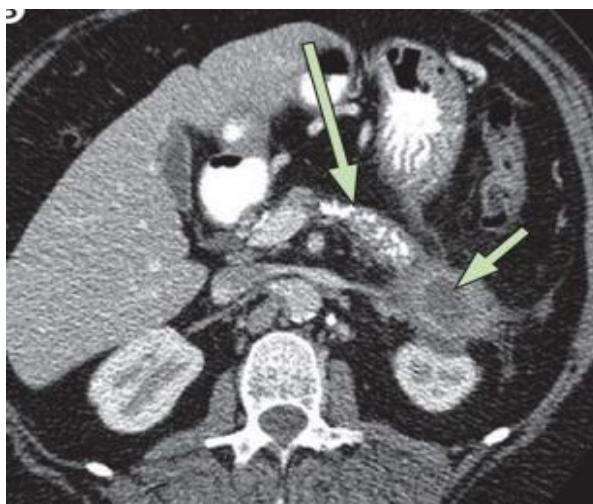


Figura 9. Tomografia computadorizada com multidetectores. A imagem mostra calcificações num pâncreas atrófico (seta grande) juntamente com um pseudocisto volumoso (seta pequena).

Retirado de: Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al. Chronic pancreatitis. Lancet 2011;377:1184-97.

A CPRE, técnica que combina a endoscopia com a fluoroscopia, é um exame auxiliar de diagnóstico considerado durante muito tempo como sendo o mais eficaz no diagnóstico da pancreatite crónica ^{83, 84}. Consiste na cateterização do ducto pancreático principal com a posterior injeção de contraste. Através deste procedimento é possível visualizar alterações morfológicas do ducto pancreático principal e seus ramos potencialmente relacionadas com a pancreatite crónica ⁸⁵, nomeadamente: dilatações, estenoses, irregularidades no contorno dos ductos, cistos e cavidades. Para além do diagnóstico também pode ser feita uma classificação de gravidade tendo por base a classificação de Cambridge (tabela 2) ⁸⁶.

**Tabela 2 – Critérios de Cambridge para Pancreatite Crónica**

Estádio	Achados típicos na CPRE
Cambridge 1 (Normal)	Visualização de todo o sistema ductal com preenchimento uniforme das ramificações sem opacificação acinar, com ducto normal e ramificações normais.
Cambridge 2 (Equivoco)	Ducto principal normal 1-3 ramificações anormais
Cambridge 3 (Ligeira)	Ducto principal normal >3 ramificações anormais
Cambridge 4 (Moderado)	Ducto principal dilatado e irregular >3 ramificações anormais Quistos pequenos (<10 mm)
Cambridge 5 (Severo)	Quistos com tamanho >10 mm Ducto principal grosseiramente irregular Cálculos intraductais Estenoses Obstrução com dilatação severa

Adaptado: Hernandez LV, Catalano MF. EUS in the diagnosis of early-stage chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 24(2010)243e249

Vários estudos demonstraram altos valores de sensibilidade e especificidade para a CPRE (sensibilidade 70% a 90% e especificidade 80 a 100%)⁶². De facto, até há poucos anos, a CPRE constituía a principal alternativa para o diagnóstico desta patologia sendo o método mais validado. Por outro lado não se trata de um método inócuo e tem complicações importantes, tais como hemorragia, perfuração, infeção, problemas cardiopulmonares e pancreatite aguda podem ocorrer numa taxa de até 10%^{83, 85, 87}. A ocorrência destas complicações pode culminar na morte de até 0,5% dos casos⁸³. Para além dos acontecimentos adversos significativos a CPRE é um exame que requer grande experiência por parte do executante, dispendioso e que apresenta grande variabilidade e algum grau de subjetividade entre os executantes da técnica⁸³. Por estes motivos a CPRE tem sido suplantada progressivamente por novos métodos menos invasivos, como a ultrassonografia endoscópica e a colangioressonância, no diagnóstico e o seu papel neste momento se encontra mais direcionado para as intervenções terapêuticas^{21, 70}.

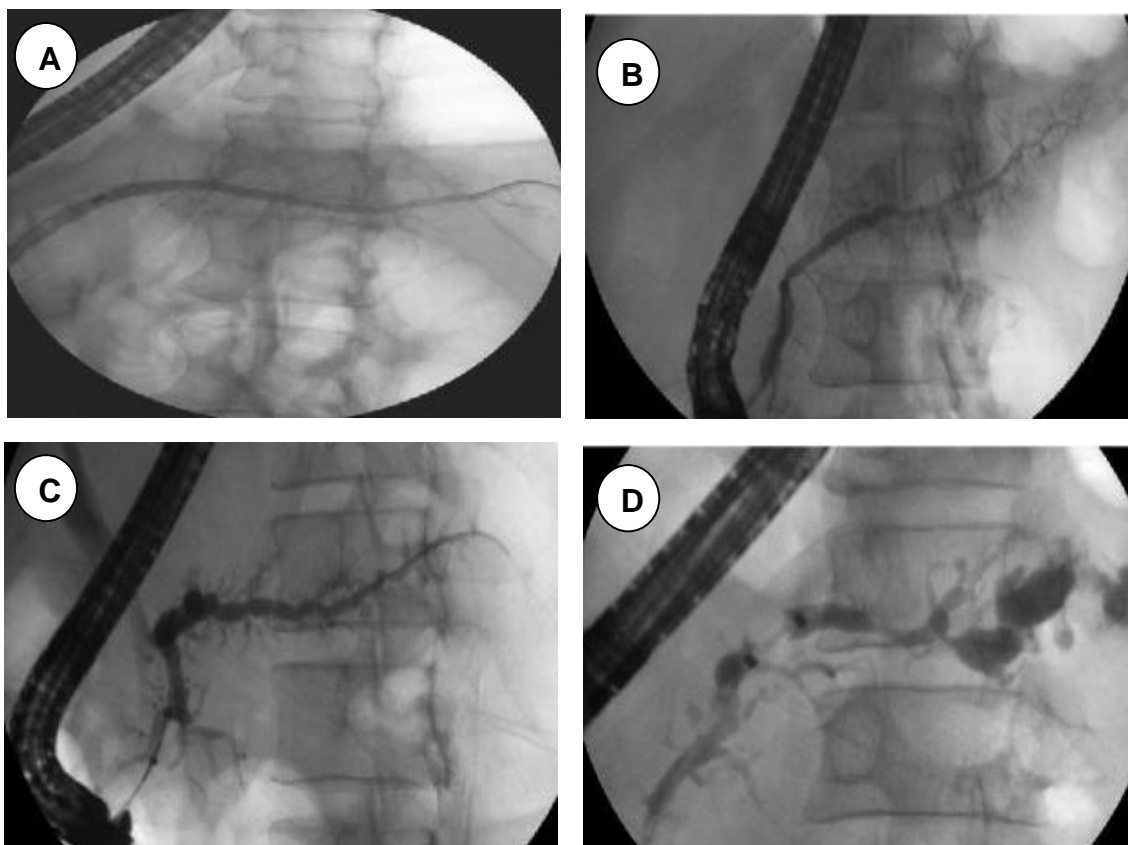


Figura 10. Imagens obtidas por CPRE. As imagens mostram doentes com pancreatite crónica em diferentes graus na classificação de Cambridge. Imagem A doente classe II de Cambridge com ducto principal normal e menos de 3 ramificações suspeitas. Imagem B doente classe III de Cambridge com ducto principal de contornos ligeiramente irregulares e mais de 3 ramificações sugestivas de anormalidade. Imagem C doente classe IV de Cambridge com ducto pancreático principal dilatado e inúmeras ramificações irregulares. Imagem D, doente classe V de Cambridge com ducto principal dilatado, estenoses marcadas e saculações.

Retirado de: Mullady DK, Early D. Endoscopic methods for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009;11:19-25.

Como já referido anteriormente, a ultrassonografia abdominal tem pouco valor diagnóstico devido à sua baixa sensibilidade e impedimentos anatómicos, pois o pâncreas é um órgão retroperitoneal e a interposição de ansas intestinais com gás no seu interior dificulta a visualização completa do mesmo. Por este motivo, foi desenvolvida a ultrassonografia endoscópica, que permite a visualização de todo o parênquima e dos ductos pancreáticos^{88, 89}.

Os critérios diagnósticos ecoendoscópicos assentam nas alterações morfológicas que podem ser encontradas quer a nível dos ductos pancreáticos quer a nível do parênquima. Várias propostas têm surgido no sentido de especificar quais e quantas destas alterações devem estar presentes para afirmar com segurança a presença da doença. Contudo não se chegou ainda a um acordo.



Mantêm-se algumas dificuldades em estabelecer um algoritmo diagnóstico com critérios bem definidos e aceites por todos os grupos de investigação. Os estudos comparativos da sensibilidade e especificidade com a CPRE, para demonstrar a validade da ecoendoscopia, não ajudam a dissipar estas dificuldades porque a CPRE não permite avaliar alterações do parênquima, logo também não permita através da comparação estabelecer critérios adequados ao parênquima. Por outro lado os diferentes investigadores também atribuíram distintos graus de importância aos achados encontrados o que dificulta a comparação dos resultados apresentados.

Outras desvantagens deste exame são a grande variabilidade inter-operador e intra-operador verificadas e a necessidade de formação especializada na técnica, com uma curva de aprendizagem importante por parte do profissional de saúde⁹⁰⁻⁹².

O último consenso relativo aos critérios necessários para estabelecer o diagnóstico foi designado de classificação de Rosemont⁹³. Esta classificação baseou-se na experiência de autoridades na matéria e na evidência encontrada até então. No entanto carece de validação e são necessários estudos que confirmem estas recomendações.

Segundo a classificação de Rosemont as alterações patológicas associados aos ductos são: cálculos no ducto pancreático principal, contorno irregular do ducto pancreático principal, ramos secundários do ducto pancreático principal dilatados, dilatação do ducto pancreático principal e hiperecogenicidade das margens do ducto pancreático principal. Destes é critério major A a existência de cálculos no ducto pancreático principal e os restantes são critérios minor⁹³.



Figura 12. Imagem de ecoendoscopia, visível ducto pancreático dilatado e com marcada irregularidade nos seus contornos.

Retirado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1251-1261.



Figura 13. Imagem de ecoendoscopia, visível ducto pancreático dilatado com cálculo e respectivo cone de sombra no seu interior.

Retirado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1251-1261.

Relativamente ao parênquima são alterações patológicas as seguintes: focos de hiperecogenicidade com sombra, focos de hiperecogenicidade sem sombra, lobularidade em favos de mel, lobularidade simples e pseudocistos. Focos de hiperecogenicidade com sombra é critério major A, lobularidade em favos de mel é critério major B e os restantes são considerados critérios minor ⁹³.



Figura 14. Imagem de ecoendoscopia, vivível pseudocisto pancreático comunicante com o ducto pancreático principal.

Retirado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1251-1261.



Figura 15. Imagem de ecoendoscopia, visíveis alterações do parênquima em padrão de favo de mel.

Retirado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification.

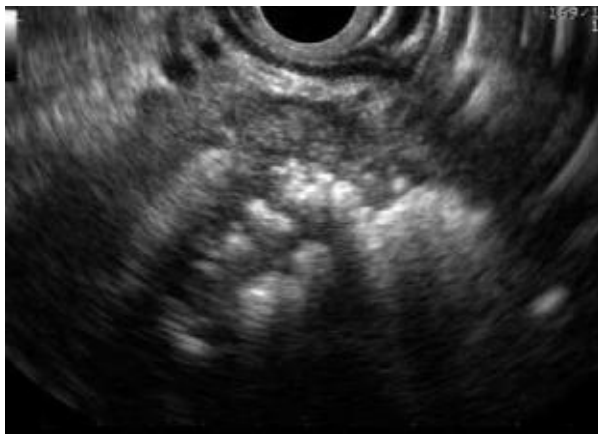


Figura 16. Imagem de ecoendoscopia, visíveis extensas calcificações do parênquima pancreático.

Retirado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1251-1261.

Assim a conjugação dos diferentes critérios explicados permite classificar os achados em determinado doente conforme ilustrado na tabela 3.

Tabela 3 – Classificação de Rosemont	
I. Consistente com Pancreatite Crónica	<ul style="list-style-type: none"> A. 1 critério major A + \geq 3 critérios minor B. 1 critério major A + 1 critério major B C. 2 critérios major A
II. Sugestivo de Pancreatite Crónica	<ul style="list-style-type: none"> A. 1 critério major A + $<$3 critérios minor B. 1 critério major B + \geq 3 critérios minor C. \geq 5 critérios minor
III. Indeterminado para Pancreatite Crónica	<ul style="list-style-type: none"> A. 3 a 4 critérios minor, sem critérios major B. critérios major B \pm $<$3 critérios minor
IV. Normal	\leq 2 critérios minor, sem critérios major
Adaptado de: Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> 2009;69:1251-1261.	

Ainda dentro desta técnica existe uma nova modalidade que se encontra em estudo para aplicação ao diagnóstico da pancreatite crónica, trata-se da análise digital da imagem (ADI). Através de operações matemáticas o objetivo desta modalidade é, por extração de dados quantitativos de imagens digitais melhorar a imagem corrigindo defeitos de aquisição ou realçando detalhes de interesse e desta forma facilitar a visualização da imagem. De uma forma geral a ADI permite retirar das imagens



digitais informações com significado patológico de forma sistemática e por computador.

O grande objetivo será criar um programa baseado na capacidade de interpretação do córtex visual humano que permita avaliar com precisão, através dos algoritmos matemáticos, grandes quantidades de dados (pixéis) nas imagens digitais da ecoendoscopia (escala de cinzentos) e seja capaz de caracterizar o tecido em questão distinguindo um pâncreas normal dos casos de pancreatite crónica focal e de uma lesão tumoral (muitas vezes em associação com lesões de pancreatite). Esta modalidade nestes moldes vai possibilitar eliminar a variabilidade inter e intra-observador e quantificar pequenas alterações de uma forma mais sistemática e segura ⁹⁴. Um programa simples, altamente reprodutível e validado não foi ainda desenvolvido para esta aplicação mas quando isto for feito a EUS com análise digital será certamente uma grande arma diagnóstica para esta patologia.

Assim a ultrassonografia endoscópica é cada vez mais reconhecida como sendo um método minimamente invasivo que produz imagens de boa resolução no diagnóstico da pancreatite crónica com menor risco de morbidade e mortalidade que a CPRE, com a possibilidade de avaliar de uma forma fiável o parênquima.

A elastografia ecoendoscópica é uma nova aplicação na área da ecoendoscopia que parece ser capaz de diferenciar tecido normal de tecido fibroso e de tecido maligno.

Esta capacidade da elastografia baseia-se nas diferentes propriedades de deformação dos tecidos consoante a sua composição e conseqüente rigidez. Para tal a elastografia é obtida por ultrassonografia com aplicação de ligeiras pressões sobre o tecido em questão e subseqüente avaliação de imagens antes e depois da aplicação destas forças.

No entanto, as áreas onde serão exercidas estas pressões (áreas de interesse) deverão ser cuidadosamente escolhidas pelo operador e devem incluir a lesão e tecido circundante de características aparentemente normais em quantidade suficiente, pois o sistema calcula os diferentes graus de elasticidade tendo como referência a média de resiliência dos tecidos dentro da área escolhida. Após estes cálculos são construídas imagens em que a diferentes graus de elasticidade são atribuídas cores também diferentes.



Geralmente a rigidez aumentada e heterogénea correlaciona-se melhor com malignidade enquanto lesões com elasticidade muito homogénea normalmente representam benignidade.

O pâncreas normal assume nas imagens de elastografia uma cor verde uniformemente distribuída o que representa rigidez intermédia.

Um padrão em favo de mel na elastografia sugere com um grau significativo de segurança presença de pancreatite crónica⁹⁵. Contudo, em alguns casos de pancreatite crónica os tecidos apresentam uma rigidez aumentada difícil de distinguir da rigidez apresentada por certos tumores, provavelmente devido à sua semelhante composição fibrótica⁹⁶.



Figura 16. Elastografia pancreática. Na imagem é detectada alguma rigidez anormal do tecido pancreático representada pela cor azul dispersa (devido à fibrose em doente com pancreatite crónica)

Retirado de: Saftoiu A, Cazacu SM. Gastroenterology Department, University of Medicine and Pharmacy Craiova, Roménia. EUS Atlas- endoscopic ultrasound atlas. [última actualização Outubro 2011; citado Junho 2012]. Disponível em: http://www.eusatlas.ro/page-148-Pancreas_Chronic+pancreatitis.html

Por outro lado as principais lacunas desta técnica são: a impossibilidade de controlar rigorosamente as pressões exercidas sobre os tecidos (que devem ser ligeiras), a impossibilidade actual de eliminar completamente os artefactos exercidos pelos movimentos respiratórios, cardíacos e peristalse, a presença de estruturas vizinhas com graus de elasticidade muito diferentes daquele dos tecidos em estudo (que muitas vezes não se podem manter fora da área de interesse) e a variabilidade inter-operator baseada essencialmente nas diferentes escolhas das áreas de interesse⁹⁷.

Desta forma a elastografia apresenta-se como uma técnica promissora na avaliação diagnóstica e no fornecimento de informação adicional à ecoendoscopia minimizando



em alguns casos a necessidade de realizar aspiração com agulha fina (muitas vezes inconclusivas). No entanto, esta técnica aplicada ao diagnóstico de pancreatite crónica carece de estudos randomizados e estatisticamente significativos que melhor possam definir a sua aplicabilidade e ajudem a estabelecer critérios universalmente aceites.

Uma das técnicas que também tem evoluído no diagnóstico de pancreatite crónica é a ressonância magnética ⁸³. O investimento nesta técnica justifica-se pelo facto de possibilitar a avaliação simultânea do parênquima e ductos pancreáticos de forma não invasiva e sem a utilização de contrastes ou radiação ionizante. Os artefactos causados pela peristalse intestinal, movimentos respiratórios e batimentos cardíacos são agora minimizados pelo menor tempo de aquisição e ruído nas imagens ⁸³.

As principais alterações do parênquima pancreático são visíveis com maior acurácia na ponderação T1 devido à riqueza do órgão em conteúdo enzimático. As imagens com supressão de gordura também são preferidas pois assim suprime-se a gordura retroperitoneal e coloca-se a glândula em evidência ⁹⁸. Desta forma um pâncreas sem alterações apresenta um sinal elevado em T1⁹⁹.

Também pode ser utilizado, se necessário, produto de contraste (gadolínio) com o objectivo de melhor identificar as alterações do parênquima. No pâncreas saudável a acentuação provocada pelo contraste ocorre em pico na fase arterial e diminui linearmente na fase venosa. Em doentes com pancreatite crónica, devido à presença de fibrose, o pico de contraste é conseguido na fase venosa com posterior eliminação gradual ¹⁰⁰.

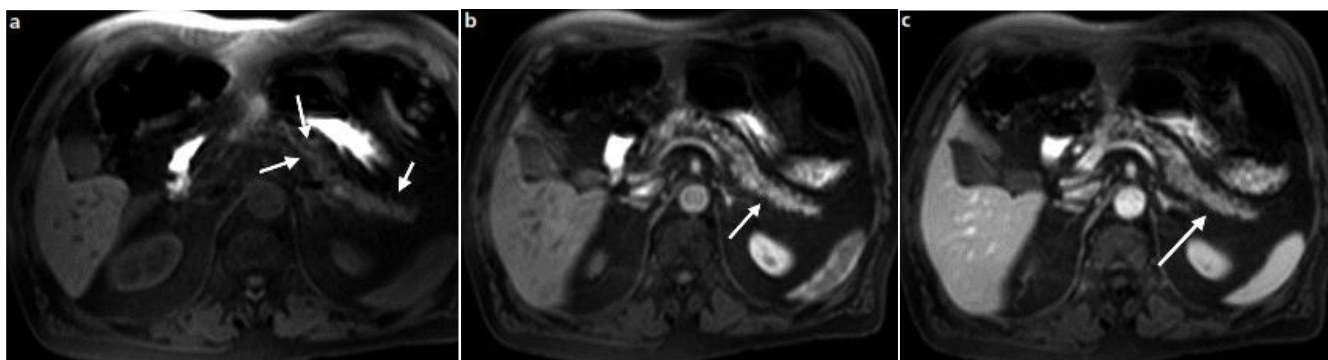


Figura 17. Imagens obtidas por Ressonância magnética. Para a obtenção destas imagens foi utilizada a ponderação T1 com supressão de gordura. Na sequência a verifica-se um pâncreas atrófico com baixa força de sinal. Na sequência b avalia-se a ausência de reforço do sinal na fase venosa comparativamente com o seu aumento na fase arterial na sequência c.

Retirado de: Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:249–254



Nesta mesma ponderação a ressonância magnética também permite, com valores de acurácia de cerca de 90%, proceder ao diagnóstico de adenocarcinoma do pâncreas bem como identificar a presença de metástases hepáticas ⁸³. O adenocarcinoma aparece como uma formação de baixo sinal rodeada por um parênquima de características normais ⁸³.

Como as estruturas ricas em conteúdo líquido são brilhantes na ponderação T2 as alterações dos ductos pancreáticos, ricos em suco pancreático, são melhor avaliadas nesta ponderação. Assim com a ponderação em T2 e imagens com supressão de gordura é possível realizar uma colangiopancreatografia por ressonância, técnica que adquiriu grande evidência atualmente ⁹⁸.

É possível através desta técnica visualizar dilatações, estenoses, irregularidades, saculações e ectasias dos ductos pancreáticos sem riscos de causar episódios de pancreatite aguda por injeção intraductal de contraste, também não se utiliza radiação ionizante nem é necessária medicação prévia ao procedimento ⁷⁹.

São especialmente bem caracterizáveis por colangiopressonância as porções dos ductos distais aos locais de estenose e os pseudocistos não comunicantes, alterações não avaliadas por CPRE ⁹⁸.

A classificação utilizada para avaliar as alterações presentes na MRCP é a classificação de Cambridge adaptada para MRI resultando numa distribuição conforme a tabela 4 ⁹⁸. Assim podemos classificar os doentes desde os que apresentam um pâncreas normal até os que sofrem de pancreatite crónica grave.

Apesar das vantagens já enumeradas seguindo a classificação de Cambridge a MRCP tem boa eficácia no diagnóstico da pancreatite crónica moderada a grave, mas a sua sensibilidade e especificidade diminuem muito quando se trata de pancreatite crónica em fase precoce e com alterações mínimas ⁹⁸. Isto ocorre porque as alterações nesta fase de evolução da doença são muito subtis e ocorrem nos ductos pancreáticos secundários muitas vezes com diâmetro inferior a 1mm que não são facilmente visíveis na MRCP.

No sentido de minimizar esta limitação nova tecnologia foi aplicada a este método de imagem: MRCP com estimulação pela secretina e MRCP por difusão.



A estimulação com secretina intravenosa previamente à realização da técnica aumenta a quantidade de suco pancreático nos ductos leva à sua dilatação e consequentemente à melhor visualização daqueles com calibre reduzido. Com a estrutura dos ductos melhor delimitada e um aumento na intensidade de sinal a deteção da pancreatite crónica em fase inicial é muito mais eficaz, de tal forma que a sensibilidade global aumenta de 77% para 89% e o valor preditivo negativo de 84% para 98%⁷⁹.

Para além desta vantagem a estimulação com secretina permite obter uma avaliação da função exócrina do pâncreas, capacidade que não é partilhada com a CPRE⁷⁹. Tal avaliação é feita utilizando o volume de preenchimento duodenal como medida quantitativa¹⁰¹.

Tendo em conta que o seguimento de doentes com alterações da função exócrina pancreática e CPRE sem alterações mostra na maioria das vezes evolução para pancreatite crónica é claramente vantajoso a existência de um exame que conjugue a possibilidade de avaliar quer as alterações estruturais quer as alterações funcionais. No entanto a sensibilidade da RMCP para avaliação da função exócrina do pâncreas continua a ser significativamente mais baixa do que a sensibilidade apresentada pelo teste da secretina propriamente dito⁹⁸.

Pode ainda ser utilizada a ressonância magnética por difusão com estimulação por secretina. Esta nova modalidade de ressonância magnética permite avaliar a função pancreática baseada em ligeiras alterações focais na capacidade de difusão das moléculas, essencialmente da água, ao nível do parênquima⁹⁸.

A capacidade de difusão das moléculas nos tecidos não é livre, refletindo as interações com diversos obstáculos (macromoléculas, fibrose, membranas, etc.). Assim as moléculas de água e sua capacidade de difusão em determinado momento funcionam como uma forma de inferir pormenores estruturais dos tecidos quer em casos fisiológicos quer em casos patológicos. Ao demonstrar o movimento das moléculas de água também é possível avaliar o fluxo sanguíneo na rede capilar.

Quando realizamos uma RM por difusão com estimulação por secretina é calculado o coeficiente de difusão (velocidade de difusão)¹⁰². Em casos normais este valor aumenta com a administração de secretina e atinge o seu máximo aos dois minutos¹⁰².



Em doentes com pancreatite crónica o coeficiente de difusão no parênquima encontra-se diminuído e o seu valor máximo retardado, em casos de doença avançada o seu pico é muitas vezes impossível de determinar. Isto justifica-se pela restrição à difusão das moléculas pela fibrose e restantes alterações estruturais. Também é possível avaliar a função exócrina, quando a excreção do suco pancreático se encontra retardada e existe congestão nos ductos pancreáticos o coeficiente de difusão nessa região também se encontra retardado (pico superior a 2 minutos). Em casos de pancreatite grave (doença muito avançada) o próprio coeficiente de difusão basal se encontra diminuído ¹⁰³.

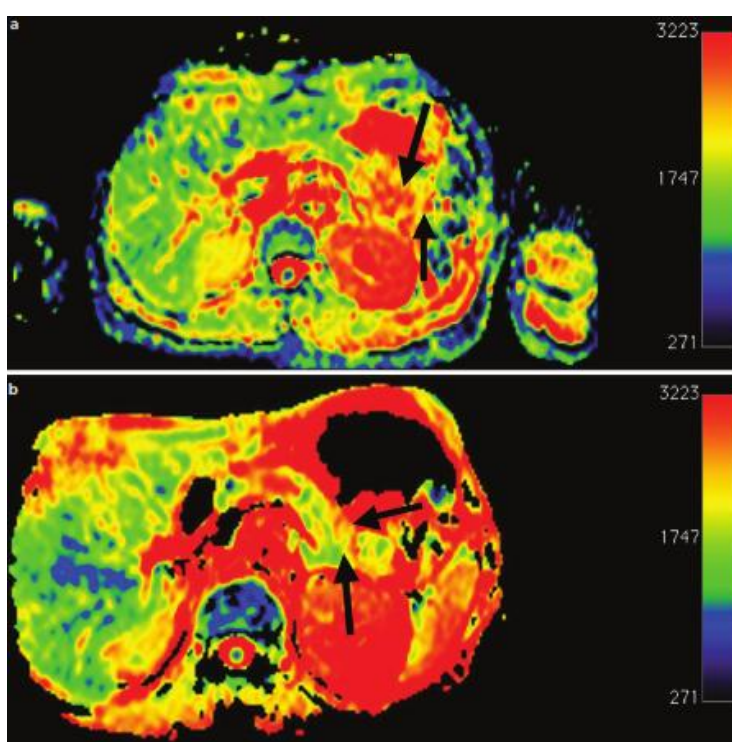


Figura 19. Imagens de RM do pâncreas obtidas por difusão. Em A observa-se pâncreas normal e respectivo padrão CDA. Em B, imagem obtida de doente com diagnóstico de pancreatite crónica com consequente diminuição global dos valores de CDA traduzindo-se numa variação de cores.

Retirado de: Balci C. MRI assesement of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:249–254

São necessários mais estudos de forma a validar esta técnica e estabelecer valores de cut-off para os coeficientes de difusão que com boa sensibilidade e especificidade indiquem a presença de pancreatite crónica e a distingam por exemplo do carcinoma do pâncreas.



Conclusões

O pâncreas, apesar de ser um dos órgãos com maior protagonismo no nosso organismo, continua envolto numa sombra de grande mistério quanto à fisiopatologia de diversas doenças que o acometem.

Vários são os motivos que tornam esta glândula um verdadeiro desafio para os médicos na sua prática clínica. A sua localização retroperitoneal (de difícil acesso), a sua importância em inúmeras reações fundamentais do nosso metabolismo, a grande quantidade de enzimas por ele produzidas, a complexidade e etiologia multifatorial das patologias a ele associadas e as dúvidas diagnósticas são apenas alguns desses motivos.

Por se tratar de um tema tão vasto, onde os consensos são tão poucos mas a pertinência é grande, devido à elevada prevalência na população e no mundo desta patologia, escolhi a pancreatite crónica alcoólica como objeto de interesse com vista ao desenvolvimento da minha tese de mestrado.

A principal etiologia da pancreatite crónica é o consumo excessivo de álcool. Ao longo dos anos, têm sido descritos os diversos efeitos diretos e indiretos deste tóxico, quer nas células ductais e acinares, quer nas células estelares.

À medida que os conhecimentos foram evoluindo, também as teorias explicativas para o desenvolvimento da pancreatite crónica se foram alterando, desde a teoria do esfíncter de Oddi e obstrução ductal até à teoria da necrose-fibrose. É precisamente esta última a que, à luz dos conhecimentos atuais, melhor integra, no mesmo modelo, as características agudas e crónicas que podem coexistir na doença e consequentes achados microscópicos, bem como as diferentes manifestações clínicas decorrentes da perda gradual das funções do órgão.

De uma forma geral, a teoria da necrose-fibrose defende que a pancreatite crónica e a pancreatite aguda não são doenças completamente distintas, mas, sim, espectros da mesma doença.

No entanto, como já referido, a pancreatite é uma doença complexa e multifatorial que se manifesta mais rápida e intensamente conforme a suscetibilidade individual de cada doente. Os efeitos do álcool, por si só, não se mostram suficientes para promover o desenvolvimento da doença. Neste sentido, acredita-se que diversos fatores ambientais e genéticos tenham a sua influência como fatores de risco



independentes ou como promotores do desenvolvimento desta patologia. Todavia, de todos os fatores estudados, apenas o tabaco é inequivocamente aceite como fator de risco independente na pancreatite crónica alcoólica.

Muitos outros fatores, como o gene da enzima CEL, o gene do CASR e polimorfismos nas enzimas antioxidantes, continuam em estudo e são possíveis candidatos implicados no desenvolvimento e progressão da doença.

O diagnóstico da doença é relativamente simples quando as manifestações clínicas são exuberantes e muito típicas, ou quando as alterações a nível estrutural são de tal forma evidentes (dilatações grosseiras, calcificações, pseudocistos e extensa fibrose) que com uma simples ecografia transabdominal se pode afirmar o diagnóstico.

Por outro lado, o diagnóstico da pancreatite crónica precoce representa uma grande dificuldade. O desconhecimento relativamente ao desenvolvimento da doença e ao estabelecimento de uma linha que separe os doentes com percurso benigno daqueles que irão padecer gravemente da doença também implica problemas diagnósticos importantes. Estes assumem particular relevância quando há suspeita clínica mas as alterações estruturais são difíceis de demonstrar.

Assim sendo, a escolha do método baseia-se essencialmente em quatro critérios: experiência do operador, experiência do hospital que acolhe o doente, facilidade de acesso ao exame e relação custo benefício.

Atualmente, os testes funcionais clássicos têm vindo a ser abandonados, uma vez que os exames estruturais alcançam valores de sensibilidade e especificidade iguais ou superiores, com menor desconforto para os doentes e menores custos.

Relativamente aos exames estruturais, apesar de todos os progressos verificados, não podemos afirmar que um deles se sobreponha categoricamente aos outros e, como já referido, a escolha depende da conjugação de vários fatores em determinado momento. No entanto, os dois que aparentam possuir maior potencial futuro (pela sua versatilidade e qualidade de imagens, permitindo avaliar ductos e parênquima em simultâneo) são a ressonância magnética e a ecoendoscopia. Possuindo a ecoendoscopia a melhor resolução de imagem e tendo um grau de invasão similar ao de uma endoscopia digestiva alta, é defendida por muitos como sendo o novo gold standard para o diagnóstico precoce desta patologia.



Grandes têm sido os avanços alcançados nas últimas décadas no que respeita à compreensão da fisiopatologia da pancreatite crónica alcoólica, mas um longo caminho há ainda a percorrer. Reunindo esforços na tentativa de esclarecer as dúvidas que ainda existem, melhores serão as capacidades diagnósticas e certamente seremos capazes de alterar positivamente a qualidade de vida e o prognóstico dos nossos doentes.



Bibliografia

1. Layer P, DiMagno EP. Early and late onset in idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Different clinical courses. *Surg Clin North Am* 1999;79:847-60.
2. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011;377:1184-97.
3. Behrman SW, Fowler ES. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007;87:1309-24.
4. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:219-31.
5. Ahmed SA, Wray C, Rilo HL, et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. *Curr Probl Surg* 2006;43:127-238.
6. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology* 2002;2:469-77.
7. Levy P, Barthet M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:838-44.
8. Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:305-12.
9. O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, et al. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology* 1972;62:373-9.
10. Otsuki M, Tashiro M. 4. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007;46:109-13.
11. Edmondson HA, Bullock WK, Mehl JW. Chronic pancreatitis and lithiasis; a clinicopathologic study of 62 cases of chronic pancreatitis. *Am J Pathol* 1949;25:1227-47.
12. Hanck C, Schneider A, Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:613-23.
13. Dani R, Penna FJ, Nogueira CE. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. *Int J Pancreatol* 1986;1:399-406.
14. Hirschfield GM, Gimson AE. Chronic pancreatitis. *Medicine* 2011;39:269-273.
15. Yadav D. Recent advances in the epidemiology of alcoholic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:157-65.
16. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Molecular mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 2005;23:232-40.
17. Wilson JS, Apte MV. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:311-5.
18. Sonoda Y, Kawamoto M, Woods CN, et al. Sphincter of Oddi function in the Australian brush-tailed possum is inhibited by intragastric ethanol. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:401-10.
19. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1816-26.
20. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:593-612.
21. Witt H, Apte MV, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132:1557-73.
22. Gukovskaya AS, Mouria M, Gukovsky I, et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology* 2002;122:106-18.
23. Haber PS, Apte MV, Moran C, et al. Non-oxidative metabolism of ethanol by rat pancreatic acini. *Pancreatology* 2004;4:82-9.
24. Werner J, Saghir M, Fernandez-del Castillo C, et al. Linkage of oxidative and nonoxidative ethanol metabolism in the pancreas and toxicity of nonoxidative ethanol metabolites for pancreatic acinar cells. *Surgery* 2001;129:736-44.



25. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, et al. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Res Health* 2007;30:48-54.
26. Tapia JA, Salido GM, Gonzalez A. Ethanol consumption as inductor of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010;1:3-8.
27. Fernandez-Sanchez M, del Castillo-Vaquero A, Salido GM, et al. Ethanol exerts dual effects on calcium homeostasis in CCK-8-stimulated mouse pancreatic acinar cells. *BMC Cell Biol* 2009;10:77.
28. Thrower E, Husain S, Gorelick F. Molecular basis for pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:580-5.
29. Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, et al. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* 2009;45:634-42.
30. Gonzalez A, Pariente JA, Salido GM. Ethanol impairs calcium homeostasis following CCK-8 stimulation in mouse pancreatic acinar cells. *Alcohol* 2008;42:565-73.
31. Werner J, Laposata M, Fernandez-del Castillo C, et al. Pancreatic injury in rats induced by fatty acid ethyl ester, a nonoxidative metabolite of alcohol. *Gastroenterology* 1997;113:286-94.
32. Lugea A, Gukovsky I, Gukovskaya AS, et al. Nonoxidative ethanol metabolites alter extracellular matrix protein content in rat pancreas. *Gastroenterology* 2003;125:1845-59.
33. Apte M, Pirola R, Wilson J. New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24 Suppl 3:S51-6.
34. Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998;115:421-32.
35. Phillips PA, McCarroll JA, Park S, et al. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut* 2003;52:275-82.
36. Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:780-94.
37. Masamune A, Satoh A, Watanabe T, et al. Effects of ethanol and its metabolites on human pancreatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2010;55:204-11.
38. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, et al. NADPH oxidase plays a crucial role in the activation of pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G99-G108.
39. Mews P, Phillips P, Fahmy R, et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50:535-41.
40. Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, et al. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C532-43.
41. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011;60:238-46.
42. Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B, et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007;133:1293-303.
43. McCarroll JA, Phillips PA, Santucci N, et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis. *Gut* 2006;55:79-89.
44. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:286-90.
45. Pitchumoni CS. Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. *Surg Clin North Am* 2001;81:379-90.



46. Law R, Parsi M, Lopez R, et al. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:54-9.
47. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54:510-4.
48. 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. *Nat Genet* 2000;25:213-6.
49. 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.
50. Drenth JP, te Morsche R, Jansen JB. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50:687-92.
51. Aoun E, Chang CC, Greer JB, et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One* 2008;3:e2003.
52. da Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita SK, et al. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:2747-57.
53. Malats N, Casals T, Porta M, et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut* 2001;48:70-4.
54. 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.
55. Norton ID, Apte MV, Dixon H, et al. Cystic fibrosis genotypes and alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:496-9.
56. Haber PS, Norris MD, Apte MV, et al. Alcoholic Pancreatitis and Polymorphisms of the Variable Length Polythymidine Tract in the Cystic Fibrosis Gene. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1999;23:509-512.
57. Haber P, Wilson J, Apte M, et al. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis: still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995;125:305-12.
58. Kimura S, Okabayashi Y, Inushima K, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms in Japanese patients with alcohol-induced chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:2013-7.
59. Frenzer A, Butler WJ, Norton ID, et al. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:177-82.
60. Maruyama K, Takahashi H, Matsushita S, et al. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:85S-91S.
61. Miyasaka K, Ohta M, Takano S, et al. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:e87-91.
62. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
63. Bruce JI, Yang X, Ferguson CJ, et al. Molecular and functional identification of a Ca²⁺ (polyvalent cation)-sensing receptor in rat pancreas. *J Biol Chem* 1999;274:20561-8.
64. Muddana V, Lamb J, Greer JB, et al. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor Kazal 1type and alcohol. *World J Gastroenterol* 2008;14:4486-91.
65. Osterreicher CH, Schultheiss J, Wehler M, et al. Genetic polymorphisms of manganese-superoxide dismutase and glutathione-S-transferase in chronic alcoholic pancreatitis. *Mutagenesis* 2007;22:305-10.
66. Nisevic I, Dinic J, Nikolic A, et al. MTHFR C677T polymorphism in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Cell Biochem Funct* 2008;26:659-63.



67. Verlaan M, te Morsche RH, Roelofs HM, et al. Glutathione S-transferase Mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis. *Am J Med Genet A* 2003;1:34-9.
68. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
69. Dominguez Munoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:233-41.
70. Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Diagnosis of chronic pancreatitis. *American journal of surgery* 2007;194:S45-S52.
71. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis]. *Z Gastroenterol* 2004;42:1117-28.
72. Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, et al. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1834-7.
73. Keller J, Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:369-374.
74. Lesi C, Melzi D'Eril GV, Pavesi F, et al. Clinical significance of serum pancreatic enzymes in the quiescent phase of chronic pancreatitis. *Clin Biochem* 1985;18:235-8.
75. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993;40:153-62.
76. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:880-9.
77. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1324-32.
78. Pezzilli R, Morselli Labate AM, Ceciliato R, et al. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2005;37:181-9.
79. Czako L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol* 2007;17:113-7.
80. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007;87:1341-58.
81. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1229-42.
82. Edge MD, Hoteit M, Patel AP, et al. Clinical significance of main pancreatic duct dilation on computed tomography: single and double duct dilation. *World J Gastroenterol* 2007;13:1701-5.
83. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, et al. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:114-20.
84. Bolan PJ, Fink AS. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1183-91.
85. Mullady DK, Early D. Endoscopic methods for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009;11:19-25.
86. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25:756-9.
87. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:147-68.
88. Hawes RH. Comparison of diagnostic modalities: EUS, ERCP, and fluid analysis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:S74-6.
89. Vazquez Sequeiros E, Wiersema MJ. The role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging, and management of pancreatic disease states. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:125-32.
90. Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1280-9.



91. Rizk MK, Gerke H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol* 2007;13:6321-6.
92. Wallace MB. Chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:S117-S120.
93. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1251-1261.
94. Bhutani MS. Digital analysis of EUS images: "promising" method, but is it ready for "prime time"?: *Gastrointest Endosc.* 2008 May;67(6):868-70.
95. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:117-22.
96. Janssen J, Schlorer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971-8.
97. Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography-- a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:161-5.
98. Sugiyama M, Haradome H, Atomi Y. Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;17:108-12.
99. Balci NC, Bieneman BK, Bilgin M, et al. Magnetic resonance imaging in pancreatitis. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20:25-30.
100. Alkaade S, Cem Balci N, Momtahn AJ, et al. Normal pancreatic exocrine function does not exclude MRI/MRCP chronic pancreatitis findings. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:950-5.
101. Beger HG. *The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery.* Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub., 2008.
102. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, et al. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): Comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009;29:350-356.
103. Balci NC, Perman WH, Saglam S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20:43-7.