

## Kistik fibroz ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde pankreatik tutulum

### *Pancreatic disease in cystic fibrosis and alpha-1 antitrypsin deficiency*

Hamza Karabiber, Mukadder Ayşe Selimoğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

#### Özet

Kistik fibroz ve alfa-1 antitripsin eksikliği birçok sistemi tutan genetik kökenli, otozomal çekinik geçişli iki önemli hastalıktır. Her iki hastalığın ortak olarak etkileyebildiği organlardan birinin de pankreas olduğu bilinmektedir. Kistik fibroz'da pankreatik tutulum, normale yakın pankreas işlevinden endokrin ve ekzokrin işlevlerinin tamamen kaybına kadar değişen klinik tablolara yol açar. Hastalığın genotipi ile fenotipi arasında yakın bir ilişki vardır. Pankreas tutulumu yağ ve protein emilim bozukluğu ve büyüme geriliği ile belgindir. Yağ emilim bozukluğu sonucu yağda eriyen vitamin eksikliklerine bağlı belirtiler oluşur. Emilim bozukluğu tedavisi enzimin yerine konulan ve vitamin eksikliklerinin düzeltilmesi şeklinde yapılmalıdır. Gen tedavisi hastalığın tümüyle tedavisi için bir umut ışığıdır. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kronik pankreatik birlikteliği ile ilgili birçok olgu sunumu yayınlanmış olmakla birlikte pankreatik hastaların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda alfa-1 antitripsin eksikliğinin kronik pankreatit etiolojisinde rolü olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak alfa-1 antitripsinin pankreasın kendi kendini sindirmesini önleyen etkisi göz önüne alındığında etiolojik bir etmen olmasa da eksikliğinin pankreas hastalığını artırıcı bir rolü olduğu düşünülebilir. Kistik fibroz ve alfa-1 antitripsin eksikliği olan hastalarda pankreas tutulumunun erken saptanması ve tedavisi bu hastalıklardan ölüm oranının azaltılmasına önemli katkıda bulunur. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 7-11*)

**Anahtar kelimeler:** Alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibroz, pankreas

#### Summary

Cystic fibrosis and alpha-1 antitrypsin deficiency are two important autosomal recessive multi-organ diseases. They are complex and severe diseases that involve various organs including pancreas. Pancreatic disease in cystic fibrosis varies from complete loss of exocrine and endocrine functions to nearly normal pancreatic function. A strong correlation between genotype and phenotype is recognized. Pancreatic involvement is characterized by malabsorption of fat and protein, and growth failure. Fat malabsorption leads to special problems with the fat-soluble vitamins. Enzyme and fat-soluble vitamin replacements are the milestones of the malabsorption treatment. Gene therapy offers the best hope for a cure of cystic fibrosis. Although an association between alpha1-antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis has been reported in several case reports, in prospective studies it has been shown that pancreatitis prevalence in patients with alpha1-antitrypsin deficiency was not different from that of healthy controls. Thus it was concluded that alpha-1 antitrypsin deficiency was not related to the pathogenesis of idiopathic or hereditary chronic pancreatitis. However, protective role of alpha-1 antitrypsin against pancreatic auto digestion suggests that the deficiency of that protein may worsen the pancreatic disease rather than causing it. Early detection and management of pancreatic insufficiency is essential to optimize health and outcomes in cystic fibrosis and alpha-1 antitrypsin deficiency patients. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 7-11*)

**Key words:** Alfa-1 antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, pancreas

#### Giriş

Kistik fibroz (KF) ve alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği birçok sistemi tutan genetik kökenli, otozomal çekinik geçişli iki önemli hastalıktır. Her iki hastalığın ortak olarak etkilediği organlardan biri de pankreasır. Ekzokrin ve endokrin bir organ olan pankreasın bu hastalıklardaki tutulumunun erken dönemde saptanması ve uygun takip ve tedavisinin yapılması,

bunların yol açtığı hastalıklar ve ölüm oranının azalmasında büyük önem taşır (1-6).

#### Kistik fibroz pankreas hastalığı

Kistik fibroz beyaz ırkta homozigot olarak 1/2 500-1/10 000 sıklıkta görülen, toplumda her 25 kişiden birisinin heterozigot taşıyıcı olduğu, otozomal çekinik geçişli sık görülen bir hastalıktır (4,5). Önceleri akciğer hastalığı olarak bilinen KF'de pankreas tutulumu ilk kez 1930'lu yıllarda ölümlerde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hamza Karabiber, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, 44300 Malatya, Türkiye Tel.: 0422 341 06 60/5343 Gsm: 0532 643 77 97 Faks: 0422 341 07 28 E-posta: hkarabiber@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 19.11.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2008

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

yapılan incelemelerde belirlenmiştir. Pankreas tutulumu için o dönemlerde emilim bozukluğunu genel olarak ifade eden "celiac syndrome" tanımı kullanılmıştır (1,2). Hastalıktan sorumlu olan mutasyon, 1989 yılında klonlanan 1450 aminoasit içeren kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) proteinin sentezinde oluşan moleküler bozukluktur (3). Bu bozukluk ile ilgili olarak 1500 civarında mutasyon bildirilmekle birlikte en sık görülen mutasyon, hastaların %60-70'inde görülen ve çoğunlukla pankreas yetersizliğinin eşlik ettiği  $\Delta F508$  mutasyonudur (508. pozisyondaki fenilalanin aminoasidinin olmaması) (4-6).

Epitel hücrelerinde yer alan bu protein, klor iyonları için kanal görevi yapar. Bu protein ekzokrin salgı yapan tüm epitel hücrelerinde bulunmaktadır (4). CFTR proteininin pankreas ekzokrin salgılarındaki rolü 1991 yılında Marino ve ark.'ları tarafından tanımlanmıştır (7).

Kistik fibroz'daki pankreas tutulumu yağ sindirimini etkilenmesine göre klinik olarak yeterli pankreas işlevi ve pankreas yetersizliği olmak üzere iki ayrı şekilde değerlendirilir. Pankreas yetersizliğinde diyetle alınan yağın %7'sinden fazlası dışkıyla atılırken, önceleri kısmi pankreas yetersizliği olarak da adlandırılan yeterli pankreas işlevinde yağ sindirimi normaldir (4).

#### **Kistik fibroz pankreas hastalığı epidemiyolojisi**

Geniş KF hastalarında yapılan çalışmalarda, hastaların %85-90'ında pankreas yetersizliği saptanmıştır. Yenidoğan döneminde tarama sonucu tanı konulan hastaların %40'ında yeterli pankreas işlevi mevcut iken 3-5 yıl içinde bu hastaların yarısında pankreas yetersizliği gelişmektedir (4,8).

#### **Kistik fibroz pankreas hastalığının patojenezi**

Normal pankreas dokusunda pankreas sıvısının üretiminden yüksek oranda salınan bikarbonat sorumludur. Bikarbonat salınması için de CFTR proteini aracılığı ile lümeninde bulunan Cl<sup>-</sup> ile değişimin olması gerekmektedir. Kistik fibroz'da anormal CFTR proteini sentezlenmesi nedeniyle yeterli Cl<sup>-</sup> düzeyi oluşmadığından, Cl-HCO<sub>3</sub> değişimi yapılamamakta veya yetersiz olmaktadır. Sonuçta proteinden zengin asiner hücre salgıları yoğun-yapışkan bir hal alarak KF'ye özgü bulgular olan pankreas kanallarında tıkanıklığa, ikincil asiner hücre hasarlarına, fibrozise ve ekzokrin pankreas yetersizliğine sebep olur (4).

Hayatın ilk dört ayında kaybedilen KF hastalarının otopsi incelemelerinde pankreatik asiner dokunun gelişmediği, erken doğmuş bebeklerde ise salgının pankreas kanallarını tıkadığı ve genişlemeye yol açtığı gösterilmiştir (9). İlerleyen dönemde fibroz, kist oluşumu, kalsifikasyon ve pankreasta yaygın küçülme görülür. Bu patolojik değişiklikler yaşla değişkenlik göstermekle birlikte pankreasın işlevi ile orantılı değildir (4).

#### **Kistik fibroza bağlı pankreatitte genetik ve genotip-fenotip ilişkisi**

Pankreatit ile ilgili CFTR mutasyonları dört alt grupta değerlendirilmektedir (10). Tip 1, klasik KF genotipini gösteren CFTRsev/CFTRsev mutasyonudur. Ağır mutasyonun görül-

düğü bu tipte ön planda akciğer tutulumu olmakla birlikte sıklıkla pankreas da tutulmuştur. Tip 2, bikarbonat iletiminin bozulduğu ancak klor iletiminin etkilenmediği CFTRsev/CFTRm-v genotipi ile giden atipik KF'dir. Bu tip diğer organ tutulumlarından çok özellikle pankreas hastalığına neden olmaktadır. Tip 3, CFTRsev veya CFTRm-v mutasyonuna ilave olarak görülebilen diğer mutasyonlardır (CFTRsev/SPINK1 N34S aleli gibi). Tip 4 mutasyonunda ise CFTRsev veya CFTRm-v mutasyonlarına eşlik eden alkol gibi çevresel etmenlere bağlı olarak pankreatit olduğu ileri sürülmektedir. Bu bilgiler ışığında çocuklardaki kronik pankreatitin etiolojik araştırmalarında KF'nin çocuklardaki kronik pankreatitin en önemli sebebi olduğu belirlenmiştir (4,11).

Pankreas tutulumu CFTR genotipi ile yakından ilişkilidir. Pankreas işlevlerinin bozulmadığı pankreas tutulumu hafif mutasyonlarda görülürken, pankreas yetersizliğinin geliştiği tutulumlar ağır mutasyonlar sonucu (CFTRsev/CFTRsev) gelişir (12-15).

Kistik fibroz'da endokrin pankreas öncelikli olarak tutulmaz. Ekzokrin pankreas yetersizliğinin geliştiği dönemde adacık hücreleri sağlamdır. Genç yaşta ölen KF hastalarının otopsisinde immünohistokimyasal ve morfolojik yöntemlerle yapılan araştırmalarda adacık hücre kitlesinin korunduğu, ancak yaşın ilerlemesi ile birlikte hücre kitlesinin azaldığı, hastalığın altıncı yılında %40 oranında biyokimyasal diyabet geliştiği gösterilmiştir (16).

#### **Klinik bulgular**

Kistik fibroz'da pankreas tutulumu hastalığın klinik tablosunun ağırlaşmasına ve ağır beslenme yetersizliği gelişmesine yol açar. Kronik pankreatit gelişen hastalarda bulantı, kusma ve iştahsızlığın eşlik edebildiği tekrarlayan karın ağrıları görülür. Çoğunlukla karın üst bölgesi veya göbek çevresine yerleşmiş olan ağrı sırta veya karın alt kadrantlarına yayılabilir. Çocuklarda karın ağrısı sık rastlanan bir yakınma olduğu için pankreatit tanısının yıllarca gecikmesine yol açabilir. Ağrı atakları sırasında karında hassasiyet ve bağırsak seslerinde azalma sık görülen belirtilerdir (4).

Pankreas yetersizliği gelişmeye başlayınca hastalar bol miktarda yağlı bir dışkı yaparlar. Dışkı sudan boyası ile boyandığında sindirilememiş trigliseritler mikroskopik olarak kolayca görülebilir. Hastaların %50'sinde ödemin eşlik edebildiği hipoalbüminemi görülür. Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı olarak; E vitamini eksikliği sonucu hemoliz, K vitamini eksikliği nedeniyle pıhtılaşma bozukluğu, A vitamini eksikliğine bağlı kafa içi basınç artışı ve gece körlüğü gelişebilir. İştahsızlık, yetersiz sindirim ve emilim sonucu hastalarda büyüme ve gelişme yetersizliği, ağırlık kaybı ve boy kısalığı gelişebilir. Pankreas hasarının artışı ile psödo-kist oluşumu, endokrin pankreas hasarı sonucunda oluşabilen diyabet ve pankreas kanserine bağlı klinik bulgular da görülebilir (4,17,18).

Kistik fibroz hastalarında akciğere yönelik tedavilerde başarılı sonuçlar alınması sonucu yaşam süresinin uzaması ile birlikte pankreatit ve pankreas kanseri gibi pankreas ile ilgili komplikasyonların oluşma sıklığında artış görülmekte-

dir. Genel toplum ile karşılaştırıldığında KF gibi genetik kökenli pankreatit hastalarında kanser riski 50-60 kat artmıştır. Birçok olgu serilerinde pankreas kanseri olguları bildirilmekle birlikte risk tam olarak bilinmemektedir (18,19).

Yaşam süresinin uzaması ile birlikte görülen önemli bir komplikasyon ise 20'li yaşlarda belirti veren diyabet gelişimidir. Diyabet gelişimi erişkin KF hastalarının %15-30'unda görülür (20,21). Diyabet oluşumunda temel olarak  $\beta$  hücre kitlesinin azalması asıl etken olmakla birlikte insülin direncinin de rolü vardır. Buna bağlı olarak hastalarda hem tip 1, hem de tip 2 diyabet bulguları oluşabilir. Kistik fibroz ile ilişkili diyabette temel risk etmenleri yaşın artması, kız cinsiyet, ekzojen pankreas tutulumunun bulunması,  $\Delta F508$  mutasyonunun homozigot olması, akciğer enfeksiyonu, kortikosteroid tedavisi, enteral veya parenteral beslenme uygulanması ve gebeliktir (22).

Kistik fibroz pankreas hastalığında görülen klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Tanı

Yağlı dışkı öyküsü veren bir çocukta ter testinde klorun yüksek saptanması KF pankreas hastalığı tanısı için yeterlidir. Son zamanlarda fekal elastaz 1'in (FE1) dışkıda bakılabilmesi de, dışkı yağ atılımını ve pankreas yetersizliğini göstermesi yönünden değerli bir test olarak kullanılmaktadır (23,24).

Belirti	Neden
Ödem	Hipoalbuminemi, protein emilimi bozukluğu
Hemolitik anemi	E vitamini eksikliği
Pıhtılaşma bozukluğu	K vitamini eksikliği
Kafa içi basınç artışı	A vitamini eksikliği
Gece körlüğü	A vitamini eksikliği
Boy kısalığı	Beslenme yetersizliği, emilim bozukluğu
Yağlı dışkı	Yağ emilimi bozukluğu, pankreatik lipaz yetersizliği
Diyabet	Adacık hücre hasarı
Pankreas kanseri	Kronik enflamasyon

<ul style="list-style-type: none"><li>• Öykü</li><li>• Fizik muayene</li><li>• Terde klor yüksekliği</li><li>• Fekal elastaz 1 düşüklüğü</li><li>• Fekal kemotripsin düşüklüğü</li><li>• 72 saatlik dışkıda yağ atılımı</li><li>• Karın ultrasonografisi</li><li>• Pankreas tomografisi</li><li>• Pankreas manyetik rezonans görüntülemesi</li></ul>
--

Pankreasın yeterli işlev görüp görmediği; beslenme durumu, dışkının sıklığı ve özelliği, 72 saatlik dışkıda yağ veya dışkı elastaz düzeyi ile değerlendirilmelidir. Dışkıda kemotripsin, immünreaktif lipaz gibi enzimlerin düzeyine bakılması, pankreas işlevleri için yol göstericidir (4).

Ultrasonografide normal pankreasın ekojenitesi karaciğer ve böbrek ekojenitesine benzerdir. Pankreatit sonucu normal dokunun bağ doku ve yağ ile yer değiştirmesi sonucu pankreas küçük ve hiperekoik görünüm alır. Bazen kalsifikasyon ve psödokist oluşumu nedeniyle hipoekoik alanlar içeren pankreas görünümü olabilir. Pankreas dokusunu değerlendirmek için komputere tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MR) yardımcı olabilir (25-27). Kistik fibroz pankreas hastalığında tanı yöntemleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Tedavi

Kistik fibroz hastalarında pankreas yetersizliği tanısı konulunca malnütrisyonu önlemek amacı ile ağızdan enzim yerine koyma tedavisi başlanmalıdır. Yerine koyma tedavisinde kuru toz halindeki pankreas ekstraktları yerine mide asidinden etkilenmeyen jelatin ile kaplı mikrosferik pankreas enzimlerinin kullanılması önerilmektedir. Doz ayarı lipaz ünitesi üzerinden yapılır. Standart 5000 IU dozunda günlük 6-9 kapsül kullanan hastalarda ortalama yağ atılımı %22 civarındadır. Ancak yüksek miktarda aktif enzim ile karşılaşan bağırsaklarda "fibrotik" kolonopati gelişebilmesi riski nedeniyle günlük enzim dozu 10.000 Lipaz Ü/kg'ı aşmamalıdır. Pankreas enzimi yemek sırasında kullanılmalı ve ilaç çiğnenmemelidir (28-31).

Bilinen belli dozlarda tedaviye rağmen yağlı dışkısı devam eden hastalarda karaciğer, safra yolları, giardiazis ve çölyak hastalığı gibi ek hastalıklar araştırılmalıdır. Eğer bu araştırma sonuçlarında herhangi bir hastalık saptanamazsa mide asidini baskılayıcı tedavi ( $H_2$  almaç (reseptör) blokeri veya proton pompa inhibitörü) eklenebilir. Yerine koyma tedavisinin etkili olmaması durumunda ilacın son kullanma tarihine, ısı ile karşılaşmış ve kullanılmadığına ve ilacın uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığına bakılmalıdır (4).

Kistik fibroz, üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıklardan olduğundan tedaviye yönelik birçok gelişme olmaktadır. Bu yeni tedavi araştırmaları içinde en çok umut beklenen tedavi yöntemleri, anormal genin gen tedavisi ile düzeltilmesi, protein tedavisi ile anormal CFTR işlevini düzeltmek ve farmakolojik yöntemlerle klor kanallarını uyararak iyon taşınmasını düzeltmeye yönelik tedavilerdir (5,32).

Gen tedavisinde daha çok virus vektörleri ile akciğer dokusunda normal CFTR sentezi sağlanması amaçlanmakla birlikte pankreas dokusuna yönelik olarak yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (33).

Kistik fibroz'da endokrin pankreas tutulumu sonucu oluşan diyabette insülin tedavisi kullanılmalıdır. Ağızdan kullanılan antidiyabetiklerin tedavide yeri yoktur (21).

### Alfa-1 antitripsin eksikliğinde pankreas tutulumu

Alfa-1 antitripsin karaciğerde sentezlenerek kana salınan, nötrofil proteazlarının yol açtığı doku hasarını önleme işlevi bulunan bir glikoproteindir (34). İlk kez 1963 yılında Laurell ve Eriksson (35) tarafından beş hastada eksikliği belirlenmiştir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde sıklıkla amfizem, kronik karaciğer hastalığı, panikülit ve cANCA pozitif vaskülit görülür. Daha seyrek olarak astım, bronşektazi, glomerülonefrit, çölyak hastalığı, pankreas tutulumu ve anevrizmalara neden olabilmektedir (36).

Pankreatit hastalarında AAT proteaz etkisini yok ederek pankreasın kendini sindirmesini önlediği için önemlidir. Pankreatitli hastalarda AAT fenotipini ve düzeyini araştıran birçok olgu sunumu ve iki sistemik çalışma (37-40) yapılmış olmakla birlikte AAT eksikliği ile pankreatit arasında bir ilişki bulunamamıştır (41,42). Bu iki sistemik çalışmadan Witt ve ark.'larının (43) çalışmasında kronik pankreatiti bulunan 96 hasta 185 sağlıklı kontrol ile AAT genotipi yönünden karşılaştırılmış ve AAT alellerini taşıma yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lankisch ve ark.'larının (42) çalışmasında ise 76 akut ve kronik pankreatitli hasta, sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmış ve AAT eksikliği yönünden fark saptanamamıştır.

Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kronik pankreatit birlikteliğini desteklemeyen bu çalışmalara rağmen olgu sunumu şeklindeki birçok yayında AAT eksikliği kronik pankreatitin bir sebebi olarak sunulmuştur (40,44). Bu nedenle AAT eksikliği ve pankreatit arasındaki ilişki kurgusal olmaya devam etmektedir (45).

Sonuç olarak KF'de pankreatik tutulum olması hastalığı etkileyen önemli bir etmendir. Bu nedenle hastalık takibinde pankreasa yönelik testlerle pankreas yetersizliğinin erken saptanması ve destek tedavilerine başlanması uzun dönem komplikasyonların gelişmesini önleyerek veya geciktirerek hastalığın seyrine olumlu katkı sağlayacaktır. Alfa-1 antitripsin eksikliği ise pankreas tutulumuna neden olmakla birlikte proteazların kendisini sindirmesini engelleme etkisinin ortadan kalkması sebebi ile hastalığın seyrinin kötüleşmesine yol açmaktadır (40). Özellikle alkolik pankreatitlilerde AAT eksikliği etiyolojik bir etmen olarak rol oynayabilmektedir (46). Bu nedenle pankreatitli hastalarda AAT eksikliği bakılmasının tedavi yaklaşımı açısından yararı olmasa da hastalığın seyri konusunda yol gösterici olacaktır.

### Kaynaklar

- Danes BS, Bearn AG. Cystic fibrosis of the pancreas. *J Exp Med* 1969; 129: 775-93.
- Davis P. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 475-82.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Gaskin KJ. Cystic fibrosis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Newyork: BC Decker Inc, 2004;1606-23.
- Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 138-42.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
- Marino CR, Matovcik LM, Gorelick FS, Cohn SA. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreas. *J Clin Invest* 1991; 88: 712-6.
- Gaskin K, Waters D, Dorney S, Gruca M, O'Halloran M, Wilcken B. Assessment of pancreatic function in screened infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 69-71.
- Imrie J, Fagan D, Sturgess J. Quantitative evaluation of the development of the exocrine pancreas in CF and control infants. *Am J Pathol* 1979; 95: 697-707.
- Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van Cong N, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318: 380-2.
- Grigorescu M, Grigorescu MD. Genetic factors in pancreatitis. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 53-61.
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet* 2002; 111: 88-95.
- Hamosh A, Corey M. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13.
- Ferrari M, Cremonesi L. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients. *Ann Biol Clin* 1996; 54: 235-41.
- Guy-Crotte O, Carrere J, Figarella C. Exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 755-9.
- Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Galli-Tsinopoulou A, Augoustidou-Savopoulou P, Salem N, Stefanides A. Influence of exocrine pancreas on beta-cell function in cystic fibrosis. *Hellenic J Gastroenterol* 1995; 8: 136-40.
- Reisman J, Petrou C, Corey M, Stringer D, Durie P, Levison H. Hypoalbuminemia at initial examination in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989; 115: 755-8.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 5565-73.
- Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: The implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatol* 2007; 7: 447-50.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 221-32.
- Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 213-21.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-7.
- Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 2002; 141: 84-90.
- Borowitz D, Baker SS, Duffy L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 145: 322-6.
- Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 233-40.
- Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. *AJR* 2005; 184: 1305-9.
- Haber HP. Cystic fibrosis in children and young adults: findings on routine abdominal sonography. *AJR* 2007; 189: 89-99.
- Carroccio A, Pardo F, Montalto G, et al. Effectiveness of enteric-coated preparations on nutritional parameters in cystic fibrosis: a long-term study. *Digestion* 1988; 41: 201-6.
- Stevens JC, Magines KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 80-4.

30. Fitzsimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al. High dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1283-9.
31. Costantini D, Padoan R, Curcio L, Giunta A. The management of enzymatic therapy in cystic fibrosis patients by an individualized approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 36-9.
32. Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 501-7.
33. Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Hasegawa M, et al. CFTR gene transfer to human cystic fibrosis pancreatic duct cells using a Sendai virus vector. *J Cell Physiol* 2008; 214: 442-55.
34. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 839-59.
35. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 16-25.
36. Ioachimescu OC, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2005; 2: 263-75.
37. Novis BH, Young GO, Bank S, Marks IN. Chronic pancreatitis and alpha-1-antitrypsin. *Lancet* 1975; 2:748-9.
38. Mihas AA, Hirschowitz BI. Alpha-1 antitrypsin and chronic pancreatitis. *Lancet* 1976; 2: 1032-3.
39. Edmunds SEJ, Wilkinson ML. Alpha-1 antitrypsin deficiency and pancreatitis in a juvenile. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 345-7.
40. Rabassa AA, Schwartz MR, Ertan A. Alpha-1 antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1997-2001.
41. Braxel C, Versieck J, Lemey G, et al. Alpha-1 antitrypsin in pancreatitis. *Digestion* 1982; 23: 93-6.
42. Lankisch PG, Koop H, Winckler K, et al. Alpha-1 antitrypsin in pancreatic diseases. *Digestion* 1978; 18: 138-40.
43. Witt H, Kage A, Luck W, Becker M. Alpha-1 antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 356-9.
44. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
45. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 63-8.
46. Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Oralska B, et al. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 299-306.