

Hereditær pankreatitis

Ming Tan^{1,2,3}, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell^{1,2,3} & Maiken Thyregod Jørgensen^{1,2,3}

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Medicinske Mave-tarm-sygdomme, Odense Universitetshospital
2) Medicinsk Gastroenterologi, Klinisk Institut, Syddansk Universitet
3) Odense Pancreas Center (OPAC), Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2020;182:V11190676

Hereditær pankreatitis (HP) er en arvelig sygdom, som er karakteriseret ved recidiverende episoder med akut pankreatitis (AP) og progression til kronisk sygdom. Tilstanden har en autosomal dominant arvegang med en penetrans på 80%, og den debuter typisk i barndommen eller ungdomsårene [1]. På grund af den tidlige debutalder og den gradvise progression til kronisk pankreatitis (KP) er HP associeret med en høj livstidsrisiko for udvikling af pankreatisk ductalt adenokarcinom (PDAC) [2-4]. Sygdommen udgør ca. 1% af alle KP-tilfælde, og der er behov for tidlig udredning og screening for potentiel malignitetsudvikling hos denne sjældne, men vigtige patientgruppe.

DEFINITION OG EPIDEMIOLOGI

Den første beskrivelse af HP stammer fra 1952, hvor man ved gennemgang af fire KP-tilfælde i en amerikansk familie konstaterede autosomal dominant arvegang for KP med symptomdebut i 5-23-årsalderen [5]. Karakteristisk for patienterne med HP er den tidlige udvikling af recidiverende AP-episoder (medianalder: 10-12 år) med gradvis progression til KP i løbet af voksenlivet (medianalder: 23-27 år) [4, 6]. Patienter med HP udgør en højrisikogruppe for at udvikle PDAC med en skønnet akkumuleret livstidsrisiko på op til 50% (medianalderen for PDAC-diagnose er 55-71 år) [2, 3].

De diagnostiske kriterier for HP er fastlagt af The European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer [3]. HP-diagnosen kan stilles ved påvisning af en sygdomsdisponerende mutation i *PRSS1*, men hos ca. 20% af patienterne er den til grundliggende mutation ukendt. Hos patienter uden påviselig mutation stilles diagnosen alene på de kliniske kriterier [6]. Den kliniske diagnose af HP indebæ-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hereditær pankreatitis (HP) er karakteriseret ved recidiverende akutte pankreatitisepisoder og/eller kronisk pankreatitis uden oplagt årsag, med debut < 30-årsalderen.
- ▶ Patienter med HP har en akkumuleret livstidsrisiko på 20-50% for at udvikle pancreascancer, hvorfor tidlig opsporing er vigtig mhp. screening for potentiel malignitet.
- ▶ Der er etableret et screeningsprogram på Odense Pancreas Center, Odense Universitetshospital, som er åbent for nye henvisninger fra hele landet.

rer en familiær disposition for pankreatitis defineret ved forekomst af: ≥ 2 førstegradsslægtninge eller ≥ 3 slægtninge, over ≥ 2 generationer med recidiverende AP eller KP uden oplagt årsag. De diagnostiske kriterier for HP og indikation for udredning er anført i **Tabel 1**.

Incidence af KP og pancreascancer er støt stigende globalt og ligger på hhv. 13 og 8 pr. 100.000 indbyggere [7]. På verdensplan menes HP at udgøre ca. 1% af alle tilfælde af KP, og prævalensen i Danmark er opgjort til 0,57 pr. 100.000 indbyggere [6, 8].

KLINISK PRÆSENTATION

Patienter med HP er relativt unge. I et europæisk multicenterstudie med 418 patienter var medianalderen 38 år [3]. I en dansk kohorte med 38 patienter med HP var medianalderen for symptomdebut 12 år og hhv. 24 år og 27 år for diagnosticering af AP og KP [6]. Akutte pankreatitisanfald blev rapporteret gennemsnitlig seks gange pr. år. Kirurgisk resektion pga. vedvarende smerter blev foretaget hos 23% af de danske patienter med HP.

Lignende fund blev rapporteret i et fransk studie med 200 patienter med HP, hvor medianalderen for debut af pankreatitissymptomer var ti år og 23 år for udvikling af KP [4]. Patienterne havde AP i 69% (n = 135) af tilfældene, forkalkninger i pancreas i 61% (n = 113 ud af 186), og ductusforandringer i 63% (n = 117 ud af 185). Medianalderen for diagnosticering af HP i den franske kohorte var 27 år.

Risikoen for udvikling af PDAC er betydeligt forhøjet hos patienter med HP, og den akkumulerede livstidsrisiko er rapporteret til 20-50% [3, 4, 9]. Tobaksforbrug var en signifikant risikofaktor for udvikling af

TABEL 1 /

Diagnostiske kriterier for hereditær pankreatitis.

Indikation for udredning

HP-udredning bør overvejes ved alle patienter med recidiverende AP eller KP uden oplagt årsag, med debut i < 30-årsalderen

HP-diagnosen kan stilles ved opfyldning af kriterierne A + B eller A + C (evt. + B)

A: Recidiverende AP eller KP uden oplagt årsag, med debut i < 30-årsalderen

B: Familiær forekomst af ≥ 2 1.-gradsslægtninge eller ≥ 3 slægtninge, over ≥ 2 generationer med recidiverende AP eller KP uden oplagt årsag

C: Påvist mutation i *PRSS1*

AP = akut pankreatitis; HP = hereditær pankreatitis; KP = kronisk pankreatitis.

PDAC i alle HP-kohorter, og risikoen er fordoblet blandt rygere [10]. Medianalderen for udvikling af PDAC var 56 år for rygere og 71 år for ikkerygere i den europæiske kohorte med 418 patienter [3].

GENETISKE ASPEKTER

Alle patienter der har symptomer og opfylder de kliniske kriterier for HP, anbefales genetisk testning for *PRSS1*-mutationer, da disse findes hos 80% af alle, der har HP [11]. Genetisk testning af asymptomatiske personer i HP-disponerede familier kan være indiceret mhp. tidlig diagnostik – idet bærere af en *PRSS1*-mutation har ca. 70% risiko for at få HP inden 30-årsalderen [12]. *PRSS1*-mutationer er associeret med autosomal dominant udvikling af HP [13]. Mutationerne er prævalente i 80% af alle HP-tilfælde, mens der hos de resterende 20% af patienterne med HP ikke er nogen påviselig mutation. *PRSS1* koder for produktionen af enzymet kationisk trypsinogen, hvis funktion er spaltning af proteiner. De hyppigste undertyper af *PRSS1*-mutationer er R122H, N29I og A16V med en penetrans på hhv. 80%, 93% og 43% [2, 14]. R122H- og N29I-mutationerne udgør hhv. 78% og 12% af alle *PRSS1*-mutationer og påvirker regulatoriske pathways, hvilket resulterer i forhøjede trypsinconcentrationer intra-acinært i pancreas med autodigestion af vævet til følge. A16V-mutationen er den tredjehyppigste *PRSS1*-mutation og menes at forøge spaltning af trypsinogen, hvilket resulterer i forøget trypsinaktivering.

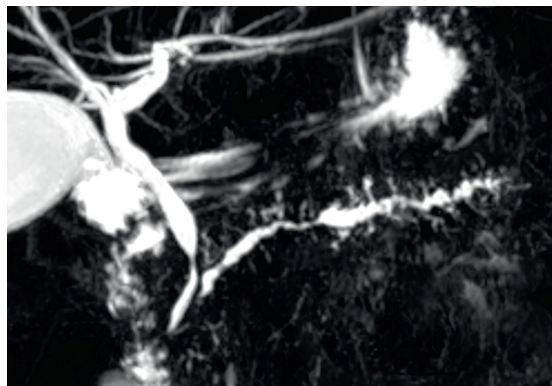
Foruden mutationer i *PRSS1* er mutationer i *SPINK1*, *CFTR* og *CTRC* forbundet med en øget livstidsrisiko for at udvikle pankreatitis [15]. Mutationer i disse gener er dog ikke direkte relateret til HP, hvorfor testning for dem ikke kan anvendes i HP-diagnostikken.

UDREDNING FOR HEREDITÆR PANKREATITIS I DANMARK

Udredning for HP bør overvejes hos alle patienter, som har recidiverende AP eller KP uden oplagt årsag med debut < 30-årsalderen. Diagnosen stilles ved påvisning af en HP-disponerende *PRSS1*-mutation eller på baggrund af de kliniske kriterier som anført i Tabel 1. Genetisk testning for *PRSS1*-mutationer kan bestilles ved Odense Pancreas Center (OPAC), Odense Universitets-hospital (OUH) på www.ouh.dk/wm504143. OPAC er et internationalt anerkendt Center of Clinical Excellence, som tilbyder udredning af patienter med HP fra hele landet. På centeret varetages ligeledes årlig opfølgning og screening for udvikling af PDAC af patientgruppen.

SCREENING FOR PANKREATISK DUKTALT ADENOKARCINOM

Behandlingen af patienter med HP er den samme som behandlingen af patienter med KP af anden ætiologi og



MR-kolangiopankreatikografi. Der ses ud-talte forandringer i ductus pancreaticus.

består af medicin (smertelindring og – i tilfælde af pancreasinsufficiens – enzymsubstitution) samt endoskopisk eller kirurgisk intervention ved utilstrækkelig smertedækning med konservativ behandling. Patienter med HP er imidlertid i særlig risiko for at udvikle PDAC, hvorfor både amerikanske og europæiske ekspertpaneler anbefaler screening for PDAC-udvikling ved HP [16, 17].

Risikoen for udvikling af PDAC ved 70-årsalderen er fundet at være 40% i en international kohorte med 246 patienter med HP fra USA, Europa og Japan [9]. I en fransk kohorte med 200 patienter med HP fra 78 familier var risikoen 50% – svarende til en > 50-foldig forøgelse ift. risikoen i baggrundsbefolkningen [4], mens man i et europæisk studie med 418 patienter fra 112 familier fandt en akkumuleret risiko for PDAC ved 70-årsalderen på 20% [3]. Imidlertid viste et nyere amerikansk studie med en kohorte på 217 individer med *PRSS1*-mutationer (heraf 36 asymptomatiske mutationsbærere) en akkumuleret risiko på blot 7% for PDAC-relateret død ved 70-årsalderen [18]. Variationen i akkumuleret livstidsrisiko kan formentlig forklares ved forskelle i livstilsfaktorer (rygerstatus og alkoholforbrug) i studiepopulationerne og sammensætningen af den tilgrundliggende genetiske årsag (heriblandt *PRSS1*-mutationsbærerstatus) hos patienterne med HP.

Det internationale Cancer of the Pancreas Screening-konsortium anbefaler protokolleret screening af patienter med HP for udvikling af PDAC på højtspécialiserede centre med multidisciplinær ekspertise i pancreas sygdomme [19]. Den optimale alder for start af screening har tidligere været omdiskuteret [16, 17]. I Danmark anbefales screening påbegyndt i en alder svarende til fem år før den alder, hvor det yngste familiemedlem med PDAC blev diagnosticeret fem år tidligere end det yngste PDAC-tilfælde i familien, men senest fra 40-årsalderen – iht. kommende konsensusguidelines for screening for PDAC-udvikling ved KP, udarbejdet i fællesskab af det internationale (IPA), det europæiske (EPC), det amerikanske (APA) og det ja-

panske (JPS) selskab for pankreatologi. En oversigt over inklusionskriterier for PDAC-screening er anført i **Tabel 2**, og anbefalinger for screeningsforløb er anført i **Tabel 3**.

Screeningsmodaliteter

Billeddiagnostik udgør en fundamental del af udredningen for PDAC. En fælles ulempe ved alle billedmodaliteter i screening for PDAC er overdiagnosticering af benigne læsioner, hvilket medfører unødvendige invasive procedurer [20].

CT af pancreas er den mest omkostningsvenlige screeningsundersøgelse, men undersøgelsens lave sen-

sitivitet i forhold til MR-skanning og endoskopisk ultralydskanning (EUS) gør den diagnostisk underlegen. Et multicenterstudie viste en detektionsrate på hhv. 14% ved CT, 77% ved MR-skanning og 79% ved EUS for alle pancreasforandringer hos 216 personer, som var i høj risiko for at udvikle hereditær pancreascancer [21]. Konkordansen mellem EUS og MR-skanning var 91% og 73% mellem EUS og CT.

EUS er at foretrække frem for MR-skanning pga. en større sensitivitet som vist i et blindet randomiseret studie [22]. En anden fordel ved EUS er muligheden for samtidig bioptering fra påviste læsioner. Komplikationsraten var blot 0,3% ved 3.324 konsekutive EUS-procedurer i et prospektivt dansk studie, hvor der var stor patienttilfredshed (> 90%) [23]. En ulempe ved EUS er interobservervariationen og en varierende sensitivitet på 75-90% for fund af maligne læsioner [24].

EUS og MR-skanning er de anbefalede billeddiagnostiske modaliteter til screening for PDAC og anvendes som regel i kombination med tumormarkøren cancerantigen 19-9 (CA 19-9). Internationale ekspertpaner anbefaler protokollert screening af patienter med HP på højt specialiserede centre med klinisk ekspertise i HP og screening for PDAC samt adgang til nødvendige screeningsmodaliteter [16, 17, 19].

TABEL 2 / Inklusionskriterier for pankreatisk duktalt adenokarcinom (PDAC)-screening, der bør tilbydes alle patienter med hereditær pankreatitis, som opfylder nedenstående.

<i>Alder</i>
Screening anbefales påbegyndt i en alder svarende til 5 år før den alder, hvor det yngste familiemedlem med PDAC blev diagnosticeret, dog senest fra 40-årsalderen
<i>Operabilitet</i>
Screening anbefales kun til patienter som kan tåle operation

TABEL 3 / Anbefalinger for pankreatisk duktalt adenokarcinom-screening^a.

<i>Anbefalede screeningsmodaliteter</i>
1. valg: EUS
2. valg: MR-skanning/MRCP
Alternativ hvis patienten ikke kan medvirke til ovennævnte: CT af abdomen
UL af abdomen er ikke tilstrækkelig for screening
<i>Screeningsintervaller iht. billeddiagnostiske fund ved baseline eller followup</i>
Fravær af fund ved primærscreening 12 mdr.:
Der anbefales et screeningsinterval på 12 mdr. ved patienter uden påviste pankreatiske læsioner eller strikturer
Fund af cystiske læsioner 6 mdr.:
Patienter med cystiske læsioner med karakteristika forenelige med malignitetspotentiale, f.eks. knude i væggen, solid komponent, duktal dilatation mfl., skal screenes igen inden for 6 mdr.
Fund af solide læsioner 3 mdr.:
Ved fund af en solid læsion uden indikation for kirurgi anbefales gentagen screening inden for 3 mdr.
Fund af striktur af DP uden solid tumor 3 mdr.:
Ved fund af striktur af DP uden solid tumor anbefales gentagen screening inden for 3 mdr.
<i>Undersøgelser, der bør foretages iht. fund</i>
<i>Cystiske læsioner:</i>
EUS-guidet FNA: Ved fund af cystiske læsioner med karakteristika forenelige med malignitetspotentiale, f.eks. knude i væggen, solid komponent, duktal dilatation mfl., anbefales EUS-guidet FNA
<i>Solide læsioner:</i>
EUS-guidet FNA: Ved fund af en solid læsion anbefales altid EUS-guidet FNA uanset læsionens størrelse
CT: Ved fund af en solid læsion anbefales opfølgende CT
<i>Striktur af DP uden solid tumor:</i>
EUS-guidet FNA: Ved fund af striktur af DP uden solid tumor anbefales altid EUS-guidet FNA
CT: Ved fund af striktur af DP uden solid tumor anbefales opfølgende CT

CAPS = Cancer of the Pancreas Screening Consortium; DP = ductus pancreaticus; EUS = endoskopisk UL-skanning; FNA = finnålsaspirat; MRCP = MR-kolangiopankreatikografi.

a) Modificeret version af CAPS-anbefalingerne for screening af patienter med arvelig risiko for pancreascancer.

SCREENING AF PATIENTER MED HEREDITÆR PANKREATITIS I DANMARK

Siden 2007 har man ved OPAC på Odense Universitetshospital tilbudt landsdækkende, årlig screening af patienter, der har HP og opfylder alderskriterierne: ≥ 40 år eller fem år før den alder, hvor det yngste familiemedlem med PDAC blev diagnosticeret, dog senest fra 40-årsalderen. Screeningsprogrammet indebærer årlig screening med blodprøver (CA19-9) og EUS med mulighed for individualisering efter fund (Tabel 3). OPAC er ét ud af fire pancreascentre i Danmark med specialiseret funktion i behandling af HP, men OPAC er det eneste center, der tilbyder protokollert screening for PDAC af patienter med HP. I programmet indgår der en national kohorte på 32 patienter med HP, og tilbuddet er åbent for nye henvisninger.

SUMMARY

Ming Tan, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell & Maiken Thyregod Jørgensen:

Hereditary pancreatitis

Ugeskr Læger 2020;182:V11190676

Hereditary pancreatitis (HP) is an autosomal dominant disease with 80% penetrance. HP is characterised by the debut of recurrent acute pancreatitis episodes during childhood with gradual progression to chronic pancreatitis. Patients with phenotypic HP have a significantly increased lifetime risk of developing pancreatic ductal adenocarci-

noma (PDAC). Patients with HP represent a rare but important group of high-risk individuals in need of early diagnosis and screening for potential PDAC. The aim of this review is to provide an overview of the epidemiology, genetics and clinical aspects of HP.

KORRESPONDANCE: *Ming Tan.*

E-mail: mingtan91dk@gmail.com, ming.tan@rsyd.dk

ANTAGET: 7. januar 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. februar 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110:1975-80.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103:111-9.
- Howes N, Lerch MM, Greenhalf W et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-61.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97-103.
- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
- Joergensen MT, Brusgaard K, Cruger DG et al. Genetic, epidemiological, and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1876-83.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-61.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:565-73.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001;286:169-70.
- Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 2004;53:1710-7.
- Keim V, Bauer N, Teich N et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001;111:622-6.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
- Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN et al. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut* 2010;59:357-63.
- Mayerle J, Sandler M, Hegyi E et al. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:1951-68.
- Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol* 2001;1:416-22.
- Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460-9.
- Shelton CA, Umapathy C, Stello K et al. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1376.
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7-17.
- Paiella S, Salvia R, de Pastena M et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatol* 2018;18:420-8.
- Canto MI, Hruban RH, Fishman EK et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804.
- Harinck F, Konings IC, Kluij I et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut* 2016;65:1505-13.
- Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005;37:146-53.
- Topazian M, Enders F, Kimmey M et al. Interobserver agreement for EUS findings in familial pancreatic-cancer kindreds. *Gastrointest Endosc* 2007;66:62-7.