

Hiperenzinemia pancreática benigna familiar: Síndrome de Gullo. A propósito de un caso

Autores Mayesther Pérez,¹ Nina Colina,² Georgette Daoud,³ Víctor Bracho,⁴ Rosalba Yañez,⁵ Lorena Villarreal⁶

Afiliaciones ¹Residente de Postgrado Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". ²Gastroenterólogo Pediatra. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y Clínica El Ávila. ³Gastroenterólogo Pediatra. Clínica El Ávila. ⁴Gastroenterólogo de Adultos. Especialista en Vías Biliares. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". ⁵Pediatra – Clínica El Ávila. ⁶Anatómo Patólogo Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(1):23-27. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X.

Autor correspondiente: Nina Colina
Correo-e: dra.colina@hotmail.com

Resumen

La hiperenzinemia pancreática benigna familiar está caracterizada por un aumento anormal de las enzimas pancreáticas en suero en ausencia de enfermedad pancreática. Puede ser esporádico o familiar, e involucra persistentemente a una o a todas las enzimas pancreáticas. Se presenta caso de Adolescente de 15 años de edad, femenino, con Pancreatitis Aguda Recurrente, hiperlipasemia con valores de amilasa normales, estudios imagenológicos e histológicos de páncreas normales. Se estudia a grupo familiar, resultando padre con hiperlipasemia, asintomático, planteándose Hiperenzinemia Pancreática Benigna Familiar. Por dolor abdominal se realiza marcadores serológicos para Enfermedad Celíaca: Ac. Péptido deaminado de gliadina IgA positivo y presencia de HLA DQ2. Inicia DLG con descenso de niveles de lipasa. En casi todos los casos los niveles séricos de las enzimas pancreáticas son anormalmente altos, a veces sólo hay un aumento de la amilasa o, más raramente, sólo en la lipasa. El reconocimiento de este síndrome es muy importante ya que es benigno y su diagnóstico evita la necesidad de exámenes, hospitalizaciones y tratamientos innecesarios. La asociación con enfermedad celíaca no está descrita, pudiendo ser un hallazgo casual, sin embargo en este caso la normalización de la lipasa se presentó posterior a una dieta libre de gluten.

Palabras clave: hiperlipasemia, enfermedad celíaca, hiperenzinemia benigna familiar.

FAMILIAL BENIGN PANCREATIC HYPERENZYNEMIA: A CASE REPORT

Summary

Familial Benign Pancreatic Hyperenzynemia is characterized by an abnormal increase of serum pancreatic enzyme in the absence of pancreatic disease. It may be sporadic or familial, and persistently involves one or all pancreatic enzymes. A 15-year-old female presented recurrent acute pancreatitis, hyperlipasemia with normal amylase values, imaging and histological studies of normal pancreas. We study a family group, resulting hyperlipasemia father, asymptomatic. Familial Benign Pancreatic Hyperenzynemia. Because abdominal pain serological markers for celiac disease is made Ac. Deaminated peptide gliadin IgA positive and HLA DQ2 presence. Gluten free diet starts with declining levels of lipase. In almost all cases, the serum levels of pancreatic enzymes are abnormally high; sometimes there is only increased amylase or, more rarely, only the lipase. Recognition of this syndrome is very important because it is benign and diagnosis avoids the need for tests, hospitalizations and unnecessary treatments. The association with celiac disease is not described, may be a chance finding, however in this case the normalization of lipase was presented after a diet free of gluten.

Key words: hyperlipasemia, celiac disease, familial benign pancreatic hyperenzynemia.

Introducción

La Hiperenzimemia Pancreática Benigna Familiar es un síndrome descrito por Dr. Lucio Gullo caracterizado por un aumento de las enzimas pancreáticas en ausencia de enfermedad pancreática. Puede ser esporádico o familiar, afecta a todas las enzimas pancreáticas generalmente; en algunos casos solo una de ellas; de manera persistente o con fluctuaciones e incluso con normalización transitoria.^{1,2}

Su reconocimiento es muy importante, ya que este síndrome es benigno, descartando enfermedad del páncreas; y por tanto sirve también para evitar exámenes a menudo numerosos y a veces hospitalizaciones y terapias absolutamente inútiles.³

En 1986, Gullo describe por primera vez a un hombre de 46 años de edad, con buena salud, que tenía anormalmente elevadas las enzimas pancreáticas en suero durante unos meses. Había sido hospitalizado por sospecha de enfermedad pancreática, pero todas las pruebas bioquímicas e invasivas, incluyendo el Wirsungrafia, fueron normales. Se pensó que la hiperenzimemia podría ser la expresión de una enfermedad del páncreas (pancreatitis crónica, Tumoral, etc.) Sin embargo, ninguna enfermedad pancreática definida apareció. Desde entonces, se plantea las principales características de este síndrome: elevación de enzimas pancreáticas en suero, con fluctuaciones y/o normalización transitoria y con el páncreas absolutamente normal demostrado con estudios de imágenes.^{4,5}

La Hiperenzimemia del páncreas obedece a numerosas causas, puede ser patológica y no patológica, las más frecuentes son las de origen patológico y, en particular, las causadas por enfermedades del páncreas.⁶ En general, un aumento de los valores séricos de las enzimas pancreáticas es debido a la presencia de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, pseudoquistes, tumores pancreáticos y trauma. Puede ocurrir también a veces en el curso de otras enfermedades, la principal de las cuales son la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, infartos cardiacos, perforación intestinal, insuficiencia renal, trasplante renal, hepatitis, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal e isquemia.^{3,6}

En el primer trabajo dedicado a este tema, se describió la forma esporádica en 18 sujetos, en el período comprendido entre enero 1987 a junio 1991, 10 hombres y 8 mujeres, edad 47 años, rango 25-66 años. El intervalo entre la primera hiperenzimemia y el estudio varió de 4 meses a 10 años, con una media de 12.6 meses. Todos los sujetos eran normales, en buen estado de salud, libre de cualquier enfermedad, en el momento del estudio, sometidos a diversas pruebas, incluyendo ultrasonido y Wirsungrafia. Después de la observación inicial, fueron seguidos clínicamente hasta diciembre de 1995. La hiperenzimemia pancreática fue descubierta en curso de los exámenes de rutina, por casualidad, así como también se observó en algunos casos aumento de amilasa.^{7,8}

El aumento por encima del límite superior de lo normal varió desde 1.4 hasta 4.1 veces para la amilasa, 1.8 a 6.0 veces la isoamilasa pancreática; 1.5 a 7.7 veces de lipasa y de 1.6 a 13.9 veces para la tripsina. Durante el seguimiento posterior, que duró alrededor de cinco años, las enzimas se mantuvieron elevadas, aunque en algunos casos se observaron grandes fluctuaciones y normalización.⁷⁻⁹

En un trabajo posterior se describió la forma familiar de esta Hiperenzimemia Pancreática Benigna, observando que más de un miembro de la misma familia presentaban elevación enzimática. Se señalaron siete familias, en las que dos o más miembros, para un total de 19 (11 hombres y ocho mujeres, edad media 32,7 años, rango 3-84 años) tenían el defecto enzimático. Ninguno de estos 19 sujetos tenían síntomas o signos de enfermedad pancreática, los análisis de sangre de rutina y la ecografía abdominal fueron normales en todos.¹⁰

El mecanismo de este patrón anormal es desconocido; sin embargo probablemente esté relacionado a un defecto en la superficie basolateral de las células acinares para secretar enzimas; lo cual puede resultar en el incremento del paso de enzimas a la sangre; también puede ser causado por cambios en el conducto de wirsung estimulación de secretina.¹¹ Por su parte, el hecho de que el defecto ha sido encontrado en varios miembros de la misma familia plantea la posibilidad de que existe una base genética. En un estudio publicado¹² se investigó si las mutaciones en el gen de la fibrosis quística (CFTR, regulador de transmembrana de la fibrosis quística) pueden tener un papel en la etiología de esta forma de hiperenzimemia. Los resultados han demostrado que entre los 70 sujetos estudiados, sólo siete tenían mutaciones de este gen, y esta frecuencia es similar a la encontrada en la población general por lo que este resultado no es compatible con un papel de las mutaciones en el gen CFTR en la etiología de esta hiperenzimemia pancreática.^{12,13}

En otro trabajo,¹⁴ se investigó si la hiperenzimemia permanece constante o varía a lo largo del día, para ello se determinó el valor de las enzimas pancreáticas en suero durante cinco días consecutivos en un grupo de sujetos con este síndrome; demostrando que en la mayoría de los casos, la hiperenzimemia no es constante, los valores pueden variar de un día a otro y también presentar normalizaciones transitorias. La razón de estas variaciones frecuentes no se conoce.¹⁵

Muy poco se ha publicado sobre este tema. Algunos autores,¹⁵⁻¹⁷ sostienen que la hiperenzimemia podía ser determinada por una esteatosis pancreática, secundaria a una condición de la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia presente en algunos de los sujetos portadores del defecto de la enzima pancreática. El diagnóstico de la esteatosis pancreática fue por ecografía.

Aparte del hecho de que sobre la esteatosis pancreática poco se ha descrito en los seres humanos, ese estudio del páncreas con imágenes de resonancia magnética, se realizó

en un grupo de sujetos con hiperenzimemia y con aumento de colesterol y/o triglicéridos, y mostró claramente que el páncreas es normal y desprovisto de cualquier infiltración de la grasa.¹⁸ Autores españoles¹⁵ reportaron cinco casos de hiperenzimemia pancreática esporádica similares a los descritos por Gullo y confirmó esos resultados. En 1991 se reportaron tres casos de hiperamilasemia e hiperlipasemia sin causa aparente.¹⁹

Por su parte, se plantea es la posible relación de Hiperenzimemia pancreática benigna familiar y Enfermedad celíaca; al describir en tres series de casos, un 3.84%, 1.5% y 1.3% de pacientes (5 en total) con ambas condiciones; sin embargo ninguno normalizo los niveles de enzimas pancreáticas posterior a la dieta libre de gluten; por lo que deja la interrogante si esta asociación sea hallazgo ocasional y no estén relacionadas entre sí.²⁰

Derivado de todo lo descrito anteriormente podemos decir que para un adecuado reconocimiento de hiperenzimemia pancreática benigna es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Es una hiperenzimemia que aparece en individuos sanos y que se mantiene en el tiempo, con grandes fluctuaciones y normalización transitoria en ausencia de cualquier evidencia de enfermedad pancreática clínica o morfológica y puede ocurrir de forma esporádica o familiar.
2. Debe pasar al menos un año a partir de la primera determinación de hiperenzimemia antes de considerar con suficiente certeza la expresión de este nuevo síndrome. Lo importante es recordar que, aunque muy rara (1-2%), una hiperenzimemia pancreática aislada, especialmente en un sujeto con más de 50 a 60 años, puede ser la primera manifestación clínica de un tumor de páncreas que se hace evidente después de meses.
3. En casi todos los casos (cerca del 95%) se evidencia aumento de los niveles séricos de todas las enzimas pancreáticas, mientras que alrededor del 5% de los casos puede haber una elevación de la amilasa sola o, más raramente, de la lipasa.
4. El diagnóstico correcto de esta hiperenzimemia es importante debido a que ayuda a asegurar a los portadores del defecto enzimático, por lo general muy preocupados, que no hay enfermedad del páncreas y a evitar exámenes a menudo numerosos y a veces incluso admisiones y terapias, que no son necesarias.

Caso Clínico

Adolescente de 15 años de edad, femenino, natural y procedente de la Caracas, quien acude a la emergencia en múltiples oportunidades por dolor abdominal de moderada intensidad, localizado en epigastrio y en hipocondrio derecho, sin náuseas, emesis o fiebre. Con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, exámenes de laboratorio en todos los ingresos a la emergencia: niveles de lipasa elevados (entre 465 – 1010 UI/L) valores de amilasa normales, estudios imagenológicos (ecsonografía abdominal, tomografía computarizada abdo-

minal con y sin contraste y colangiografía) normales. Por lo que su pediatra solicita evaluación por Gastroenterología Pediátrica.

Antecedentes personales: producto de 1 gesta, embarazo controlado, asistido (terapia hormonal) obtenido por cesárea. Peso al nacer: 3400 gr Talla al nacer: 53 cm. Hospitalizada a los 4 años de edad por adenotonsilectomía ambulatoria sin complicaciones (criterio de cirugía por infecciones respiratorias altas recurrentes). Pubertad precoz. Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* en varias oportunidades, síndrome vertiginoso a los 10 años de edad, donde se le hizo TC de cráneo, RM cerebral, no se concluyó etiología. Síndrome hiperandrogenismo ovárico. A los 11 años presentó dolor abdominal recurrente en 3 oportunidades estuvo hospitalizada debido a elevación de enzimas pancreáticas con diagnóstico pancreatitis aguda, y estadía aproximada de 3 días, relacionados con la enfermedad actual. En el 2011 le fue realizada Colicestectomía.

Antecedentes familiares: madre de 47 años, síndrome metabólico (2006) hiperinsulinismo, hipotiroidismo desde el 2010, hipertensión arterial. Padre de 60 años de edad, hiperinsulinismo, colon irritable, hipertensión arterial, presencia de angioliopoma que requirió cirugía por presentar síntomas compresivos (dificultad para la marcha), se realizó biopsia con hallazgos compatibles al diagnóstico. 5 hermanos paternos: hermano de 36 años de edad con Talasemia (dx siendo adolescente) con Hemocromatosis actualmente sin síntomas, 2 hermanos gemelos (27 años de edad) sanos. Hermanas de 41 y 39 años de edad sanas. Primo materno fallece de cáncer gástrico a los 21 años de edad. Tía materna fallece a los 30 años de edad por CA de mama.

Evaluaciones por otras especialidades:

- **Hematología:** realiza hematología especial, perfil hemoglobinopatías y talasemias: negativas, al igual se descarta enzimopatías como G6PD ni piruvato quinasa.
- **Unidad De Lipidología Universidad Central de Venezuela:** análisis de lipoproteínas del plasma por ultra centrifugación: normal.
- **Cirugía Pediátrica:** laparoscopia colecistectomía con reporte de biopsia colecistitis reagudizada, microlitiasis vesicular, sin atipias celulares.
- **Cardiología Infantil:** ecocardiaco y electrocardiograma normales.
- **Perfil Inmunológico:** normal. Se descarta Pancreatitis Autoinmune, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome anti fosfolípido. Por otro lado, se observó valores elevados de Ig E, (< 1000 pero menor de 2000), se planteó Síndrome de Hiper IgE, por antecedentes de infecciones recurrentes, sin embargo, no se consideró prioritario.

Se solicitan estudios complementarios:

- **Ultrasonido abdominal:** se evidencia litiasis vesicular correlacionar con clínica (litiasis vesicular 0,6 cm). Resto de los órganos abdominales esencialmente normal.

- **TC de abdomen:** estudio sin alteraciones
- **Resonancia magnética abdominal con efecto colangiográfico:** condición postcolecistectomía, vía biliar intra y extrahepática normal. No se demuestran alteraciones a nivel del ducto pancreático principal, la imagen convencional muestra el páncreas de tamaño conservado con intensidad homogénea sin criterios de cambios morfológicos que sugieran pancreatitis crónica. Pequeña formación aparentemente quística a nivel de bazo. Hígado homogéneo sin alteración focal. No se reconocen otras alteraciones de significación.

- **Endoscopia digestiva superior:**

- o **Esófago:** trayecto y calibre conservado, mucosa de aspecto normal. Esfínter esofágico competente evaluado con maniobras de retroflexión.

- o **Estómago:** congestión leve en antro, pliegues prepilóricos de aspecto normal, píloro central, poco reflujo biliar.

- o **Duodeno:** mucosa afelpada, con congestión leve, pliegues regulares y continuos, con lesiones blanquecinas puntiformes sugestivas de giardiasis. Se aspira líquido duodenal para descartar giardias y cryptosporidium, siendo positivo para giardias.

- o Se toman muestras para biopsias de esófago, estómago, duodeno. **Dx endoscópico:** esófago normal. Gastritis leve, reflujo biliar, duodenitis leve de etiología parasitaria (giardias). Biopsias: mucosa esofágica normal, gastritis erosiva leve, no se ven atipias, duodeno: duodenitis aguda erosiva moderada, compatible con giardiasis, no se ven atipias.

- **Endoscopia Digestiva Inferior:** Sin hallazgos patológicos

- **Ultrasonido endoscópico:** con videoendoscopio Olympus UM 30, GIF UM 130, se describe: duodeno sin lesiones, papila de Vater sin lesiones, vía biliar principal: normal. Páncreas: proceso uncinado cabeza en su tercio superior medio e inferior, cuello, cuerpo y cola de eco patrón areolar de leve, existen trayectos finos y tractos medianos que bordean áreas hipocogénicas de 8 y 10 mm de tamaño, la superficie de la glándula es hipercogénica, y los bordes son ligeramente romos, existe un discreto aumento de volumen de la glándula en forma global con tendencia a la hipocogénica y lobularidad leve, el conducto de Wirsung es de paredes ecogénicas de trayecto irregular y fino no dilatado, convergencia biliopancreática sin lesiones. Glándula suprarrenal izquierda. Punción por aspiración: signos de pancreatopatía areolar leve, punción sin complicaciones. **Diagnóstico citológico:** describe cambios inflamatorios inespecíficos no compatible con pancreatitis autoinmune ni con pancreatitis crónica (Ver **Figura 1**).

La paciente a pesar de estar asintomática mantuvo niveles de lipasas elevadas. Tomando en cuenta los estudios imagenológicos normales, el tiempo de evolución de la paciente y considerando la posibilidad de este síndrome como diagnóstico, se solicitó al grupo familiar la determinación de niveles de lipasa y amilasa en suero, evidenciando en el Padre valor sérico de lipasa en 479 UI/L, sin presentar síntomas, planteándose Hiperenzimemia Pancreática Benigna Familiar.

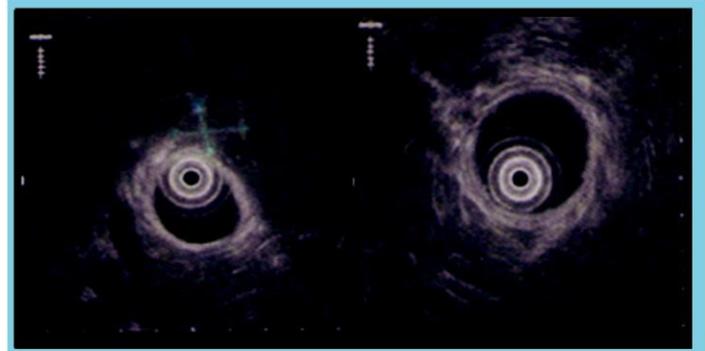


Figura 1 Ecoendoscopia Digestiva Superior: Páncreas con aumento de volumen de forma global, con tendencia a la hipocogénica y lobularidad leve. Cuerpo, cuello y cola con ecopatrón areolar leve a moderado.

Sin embargo paciente persiste con episodios de dolor abdominal, por lo que se solicita marcadores serológicos para Enfermedad celíaca reportando: IgG Antitransglutaminasa: 6.1 U/ml (negativo), IgA Antitransglutaminasa: 4.6 U/ml (negativo); IgA Anti Peptido Deaminado de Gliadina: 9.0 U/ml (negativo) e IgG Anti Peptido Deaminado de Gliadina: 26.2 U/ml (positivo); con predisposición genética HLA DQ2 presente; se diagnóstica Enfermedad Celíaca. Se indica dieta libre de gluten, presentando a los 15 días, desaparición del dolor abdominal y descenso progresivo de niveles de lipasa; con normalización a las 6 semanas. Posterior a cinco años de seguimiento la paciente no ha presentado elevaciones de niveles de enzimas pancreáticas. Se descartó Enfermedad celíaca en el padre.

Por lo que se concluye: Hiperenzimemia Pancreática Benigna Familiar y Enfermedad Celíaca.

Discusión

Las altas concentraciones de enzimas pancreáticas en sujetos asintomáticos no son solo un hallazgo de laboratorio, estas son de interés clínico, ya que plantea dudas sobre si se debe someter al paciente a la realización de procedimientos diagnósticos, en busca de patologías no benignas. Con frecuencia, estas preguntas vienen de los médicos generales que detectan niveles elevados de amilasa y/o (aunque menos frecuente) de la lipasa en los análisis de sangre de rutina.

La pregunta principal es si la hiperenzimemia pancreática en pacientes asintomáticos debe considerarse como un síndrome benigno sin importancia clínica o si por el contrario es una señal bioquímica de una enfermedad subclínica, incluyendo en particular la enfermedad pancreática de cualquier etiología.

En casi todos los casos (aprox. 95%) los niveles séricos de las enzimas pancreáticas son anormalmente altos, a veces (aprox. 5%) de los casos solo hay un aumento de la amilasa o, más raramente, solo de la lipasa. El hecho de que ese

defecto sea detectado en más de un miembro de la familia indica la posibilidad de una base genética. El reconocimiento de este síndrome es muy importante, ya que este síndrome es benigno, sin enfermedad pancreática, y por tanto ayuda a evitar la realización de exámenes y hospitalizaciones innecesarias, además que proporciona de esta manera, una correcta orientación al grupo familiar; es por esto la importancia de compartir nuestra experiencia; donde una paciente consulta en diferentes oportunidades por dolor abdominal, por más de tres años, siendo orientada a estudios desde su inicio, para descartar de patologías abdominales, evidenciando persistente elevación de enzimas pancreáticas, específicamente de la Lipasa, mejorando síntomas, pero no así disminuyendo los valores séricos enzimáticos; es hospitalizada incluso como Pancreatitis aguda, sometida por tal hecho a estudios de imagen, donde nunca se evidenciaron datos sugestivos de enfermedad pancreática.

Por el anterior motivo, es derivada a la subespecialidad Gastropediatria, donde luego de análisis y estudios invasivos y no invasivos, no se comprobó enfermedad pancreática, y debido a la ausencia de síntomas, se decide realizar pruebas al grupo familiar hallando de manera casual valores de lipasa elevados en el padre, siendo importante destacar, en ausencia de síntomas, por lo que se concluye de esta forma el diagnóstico: Hiperenzimemia Pancreática Benigna Familiar; sin embargo en vista de cuadro clínico de dolor abdominal se realizan marcadores serológicos para Enfermedad Celíaca siendo positivo IgG Anti Peptido Deaminado de Gliadina y predisposición genética HLA DQ2; con resolución de cuadro clínico y normalización de niveles de lipasa posterior a 2 y 6 semanas respectivamente tras la eliminación del gluten de la dieta. Sin embargo en la literatura dicha asociación a pesar de estar descrita en 5 pacientes; estos persistieron con hiperenzimemia pancreática posterior a una dieta libre de gluten; por lo que este hallazgo no es concluyente para confirmar la asociación de estas enfermedades.

Clasificación

Área: gastroenterología.

Tipo: caso clínico.

Tema: hiperenzimemia pancreática benigna familiar / enfermedad celíaca.

Patrocinio: ninguno.

Referencias bibliográficas

- Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology* 1996;110:1905-1908.
- Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20:158-160.
- Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology* 1996;111:1033-1038.
- Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity.

N Engl J Med 1967;277:941-946.

5. Warshaw AL, Lee KH. Macroamylasemia and other chronic nonspecific hyperamylasemias: chemical oddities or clinical entities? *Am J Surg* 1978;135:488-493.

6. Levitt MD, Ellis CJ, Meier PB. Extraprostatic origin of chronic unexplained hyperamylasemia. *N Engl J Med* 1980;302:670-671.

7. Warshaw AL, Hawboldt MM. Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic. *Am J Surg* 1988;155:453-456.

8. Cuckow PM, Foo AY, Jamal A, Stringer MD. Familial hyperamylasemia. *Gut* 1997;40:689-690.

9. Koda YKL, Vidolin E. Familial hyperamylasemia. *Rev Hosp Clin Med S Paulo* 2002;57:77-82.

10. Gullo L, Ventrucci M, Barakat B, Migliori M, Tomassetti P, Pezzilli R. Effect of secretin on serum pancreatic enzymes and on the Wirsung duct in chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia. *Pancreatol* 2003;3:191-194.

11. Yang B, Wu W, Su C, Wu J, Yeh C, Lee S. Healthy Chinese with benign pancreatic hyperenzymemia. *J Chin Med Assoc* 2015;78:623-626.

12. Gullo L, Mantovani V, Manca M, Migliori M, Bastagli L, Pezzilli R. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2005;31:350-352.

13. Gullo L, Salizzoni E, Serra C, Calculli L, Bastagli L, Migliori M. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia?. *Pancreas* 2006;33(4):351-3.

14. Cavallini G, Frulloni L, Vaona B, Di Francesco V, Bovo P. Is hyperamylasemia related to dyslipidemia? *Gastroenterology* 1997;112:1058 (Letter to the Editor).

15. Martinez J, Gomez A, Palazon JM, Gutierrez A, Perez-Mateo M. Asymptomatic chronic hyperamylasemia of unknown origin: an infrequent entity? *Gastroenterology* 1997;112: 1057 (Letter to the Editor).

16. Ventrucci M, Pezzilli R, Festi D. Clinical significance of chronic hyperamylasemia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1517-1522.

17. Gilbert A, Leerboullet P. La cholémie simple familiale. *Sem Med Paris* 1901;21:241-243.

18. Rowland LP, Willner J, Cerri C, Di Mauro S, Miranda A. Approaches to the membrane theory of Duchenne muscular dystrophy. In: Angelini C, Danieli GA, Fontanari D (eds). *Muscular dystrophy research: advances and new trends*. Excerpta Medica, Amsterdam. 1980; pp 3-13.

19. Gullo L, Migliori M, Tomassetti P, Steinberg W. Pancreatic hyperenzymemia and hypertransaminasemia in healthy subjects. Report of three cases. *Dig Liv Dis* 2003;35:58-60.

20. Valente R, Antonelli M, Piciocchi M, Federici G, Signoretti M, Iannicelli E, et al. Celiac Disease and CFTR Mutations in Patients With Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzymemia. *Am J Gastroenterol* 2013;108-116.

