

PANCREATITE HEREDITÁRIA NA CRIANÇA

Sílvia FREIRA, Teresa LOURENÇO, Rita CERQUEIRA, Purificação TAVARES, Gabriela PEREIRA, Deolinda BARATA, José CABRAL

RESUMO

A pancreatite hereditária define-se pela presença de alterações clínicas, bioquímicas ou radiológicas de inflamação pancreática em dois ou mais familiares com pancreatite documentada.

Esta é a quarta família descrita na literatura mundial de pancreatite hereditária com mutação c.364C>T (p.R122C) do gene *PRSS1*. A criança que constitui o caso index teve o primeiro episódio de dor abdominal aos três anos com internamento de dois dias, tendo melhorado com terapêutica analgésica. Um ano mais tarde teve novo episódio de características semelhantes tendo-lhe sido diagnosticada pancreatite.

O pai foi sujeito a pancreato-duodenectomia (procedimento de Whipple) aos 27 anos por pancreatite recorrente desde os 19. O avô paterno e os pais deste avô tiveram antecedentes de diabetes *mellitus*.

Foi detectada a mutação em heterozigotia, no exão 3 do gene *PRSS1*, no caso index e no pai.

É realçada a importância da vigilância a longo prazo nestes doentes, dado o risco de adenocarcinoma pancreático ductal.

SUMMARY

HEREDITARY PANCREATITIS IN A CHILD

Hereditary pancreatitis is defined as a family history of two or more relatives with pancreatitis and clinical, biochemical, or radiologic evidence of pancreatitis.

This is the fourth family described with hereditary pancreatitis related to mutation c.364C>T (p.R122C) of *PRSS1* gene. The index case was a four year old child who had had his first episode of abdominal pain at age three. At that time he was admitted in hospital for two days and he improved with analgesic treatment only. One year later, in a second similar episode, he had been diagnosed with pancreatitis.

His father was submitted to pancreato-duodenectomy (Whipple procedure) when he was 27 years old due to recurrent pancreatitis since age 19. Paternal grandfather and the parents of this grandfather had been diagnosed with diabetes *mellitus*.

The mutation R122C was present in heterozygoty, in the exon 3 of *PRSS1* gene, in the index case and also in his father.

The importance of a long term follow-up is highlighted, taking into consideration the risk of ductal pancreatic adenocarcinoma.

S.F.: Serviço de Pediatria. Hospital Dona Estefânia. Lisboa
T.L., R.C., P.T.: Serviço Genética Médica. Hospital Dona Estefânia. Lisboa
G.P., D.B.: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Dona Estefânia. Lisboa
J.C.: Unidade de Gastroenterologia-Hepatologia Infantil. Hospital Dona Estefânia. Lisboa

© 2009 CELOM

INTRODUÇÃO

A pancreatite crónica é caracterizada por inflamação crónica e fibrose progressivas do pâncreas com perda da sua função exócrina e/ou endócrina¹. A pancreatite hereditária representa um subgrupo raro de pancreatite crónica e foi descrita pela primeira vez em 1952². Define-se pela presença de alterações clínicas, bioquímicas ou radiológicas de inflamação pancreática em dois ou mais familiares com pancreatite documentada³. O diagnóstico é muitas vezes tardio uma vez que os sintomas são atribuídos a outras causas, mais frequentes, de dor abdominal⁴.

O padrão de complicações associadas com pancreatite hereditária é semelhante ao de outros tipos de pancreatite crónica e inclui: pseudoquistos, esteatorreia, ascite, hipertensão portal e diabetes *mellitus*⁵. No entanto, os doentes com pancreatite hereditária têm um risco superior de adenocarcinoma pancreático ductal comparado com as outras formas de pancreatite crónica⁵. As mutações da pancreatite hereditária têm 80% de penetrância⁶, com expressão fenotípica variável da doença, mesmo dentro da mesma família⁷.

Descreve-se este caso de pancreatite hereditária não só pela raridade, mas também pela importância do diagnóstico precoce, dado o risco aumentado de adenocarcinoma pancreático ductal⁸.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, caucasiano, primeiro filho de pais jovens não consanguíneos. Pai de 30 anos com antecedentes de pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple) aos 27 anos por pancreatite recorrente desde os 19 anos. O exame anato-patológico da peça operatória apresentava infiltrado inflamatório linfocitário, atrofia glandular, alterações ductais e fibrose, aspectos compatíveis com pancreatite crónica. O avô paterno e os pais deste avô tinham história de diabetes *mellitus* desde a sexta década de vida (Figura 1).

Gravidez vigiada, complicada por litíase renal materna, IG IP. Diagnóstico de oligoâmnios às 28 semanas. Parto às 38 semanas de gestação, espontâneo e eutócico. Índice de Apgar de nove ao primeiro minuto e de dez aos cinco minutos.

Saudável até aos três anos, altura em que teve episódio de dor abdominal intensa acompanhada de vómitos alimentares incoercíveis com internamento hospitalar durante dois dias, tendo melhorado com terapêutica analgésica. Teve alta com o diagnóstico gastroenterite aguda.

Aos quatro anos teve episódio semelhante, de início progressivo mas com dor abdominal mais intensa e associando esteatorreia, tendo sido internado ao terceiro dia de doença para esclarecimento etiológico. Clinicamente

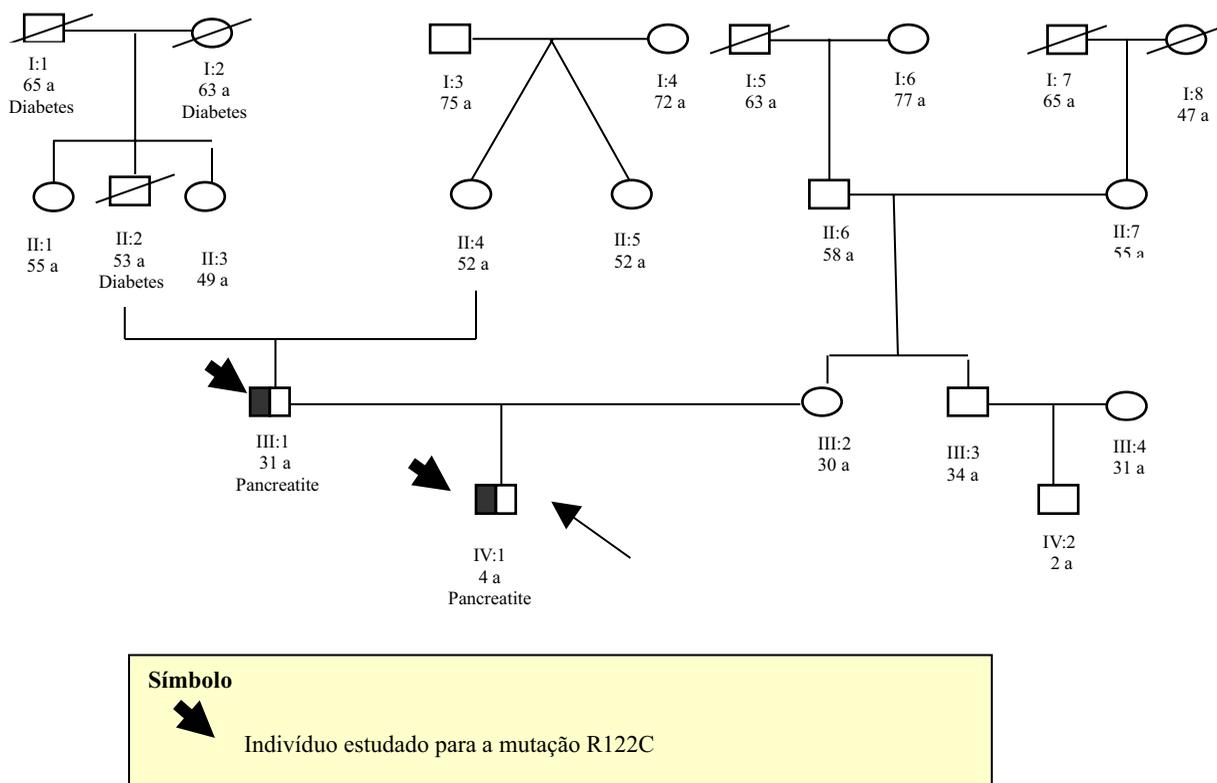


Fig. 1 – Árvore genealógica da família com pancreatite hereditária e resultados da pesquisa de mutação R122C

apresentava, dor à palpação abdominal, principalmente nos quadrantes superiores, sem dor à descompressão, e bordo hepático rombo palpável cerca de quatro centímetros abaixo do rebordo costal direito na linha médio-clavicular. Fenotipicamente há a realçar fâcies triangular com escleróticas azuladas.

A avaliação analítica revelou hiperamilasemia (684 U/L), hiperlipasemia (153 U/L), hipertrigliceridemia (148 mg/dl) e hipercolesterolemia com elevação da fracção de lipoproteínas de baixa densidade (103 mg/dl). Não apresentava alterações iónicas, nomeadamente hipercalcemia.

A ecografia abdominal evidenciava imagem compatível com pancreatite necro-hemorrágica. Não tinha pseudocistos. Não foi possível a visualização adequada do canal de Wirsung.

Realizou tomografia computadorizada abdominal com contraste endovenoso ao quinto dia de doença, que confirmou o diagnóstico de pancreatite necro-hemorrágica (Figura 2).

Apresentava também aspectos sugestivos de enfartes ou cicatrizes renais antigas e a presença de litíase renal à direita.

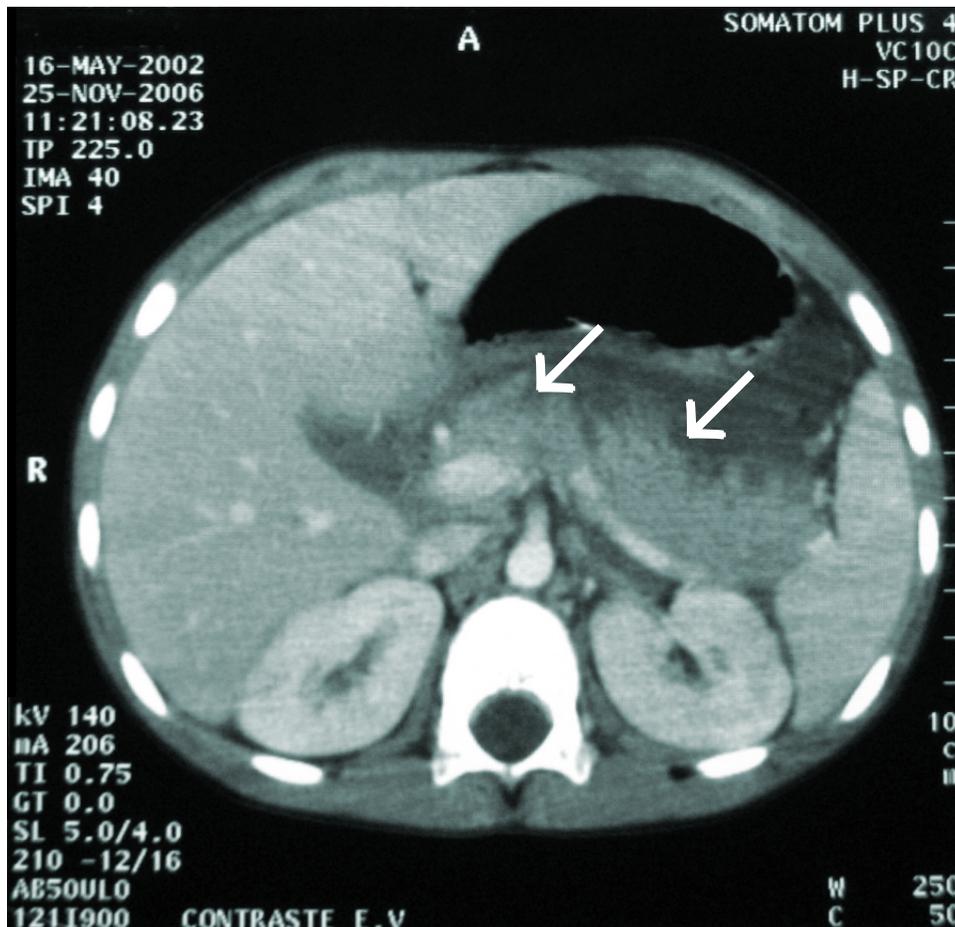
Durante o internamento realizou pausa alimentar, analgesia com paracetamol e metamizol, perfusão endovenosa de octreótido (10 microgramas/kg/h), tendo reiniciado alimentação oral com dieta líquida ao oitavo dia de doença, com boa tolerância. Verificou-se melhoria gradual do quadro clínico e laboratorial, com desaparecimento das queixas álgicas após cerca de uma semana de internamento.

Em ambulatório realizou ressonância magnética nuclear abdominal que não evidenciou alterações significativas.

Foi efectuado estudo genético por sequenciação directa do exão 3 do gene *SPINK1* e dos exões 1-3 do gene *PRSSI*. Foi detectada a mutação c.364C>T (p.R122C) em heterozigotia, no exão 3 do gene *PRSSI*. Posteriormente, foi feita a pesquisa desta mutação no pai da criança, tendo sido igualmente detectada em heterozigotia.

Cerca de seis meses após o primeiro internamento ocorreu novo episódio de características semelhantes, que também respondeu à analgesia com paracetamol e à terapêutica anti-secretora com octreótido.

Tem-se mantido sem dor, com valor médio de amilase de cerca de 250 mg/dl, cumprindo dieta hipolípida e fraccionada.



DISCUSSÃO

Este é o quarto caso descrito a nível mundial e o primeiro em Portugal de pancreatite hereditária com mutação R122C do gene *PRSSI* na base bibliográfica Medline (palavras-chave *R122C* e *hereditary pancreatitis*).

A pancreatite é extremamente rara na idade pediátrica, estimando-se que ocorra em 3,5-10/100.000 habitantes/ano⁶. O seu diagnóstico na criança é dificultado pela raridade e pela diversidade de patologias que causam dor abdominal na criança⁹. A etiologia hereditária é responsável por cerca de 2% dos casos¹⁰. Na pancreatite hereditária os primeiros sintomas surgem geralmente no final da primeira década de vida¹⁰.

Fig. 2 – Tomografia computadorizada com contraste endovenoso evidenciando áreas sem captação de contraste correspondendo a pancreatite necro-hemorrágica (setas)

A transmissão é autossómica dominante e a maior parte das formas da doença é causada por uma de duas mutações do gene do tripsinogénio catiónico (*PRSSI*), localizado no cromossoma 7q¹¹, as mutações R122H e N29I⁶. A mutação encontrada no doente apresentado é muito rara, tendo sido descrita em 2001 por Le Marechal e colaboradores, numa mulher de 42 anos com pancreatite crónica idiopática¹². Até ao momento estão descritas apenas três famílias com pancreatite hereditária em associação com esta mutação¹³⁻¹⁵. Numa das famílias, em que o doente e o pai estavam afectados, os episódios de pancreatite tiveram início aos 24 e 52 anos, respectivamente¹³. Noutra família a mutação estava presente num doente de 25 anos com antecedentes de dor abdominal recorrente desde os cinco anos, tendo sido diagnosticada pancreatite aos 25 anos. A avó paterna do doente sofria de pancreatite crónica desde os 34 anos. Uma filha do doente teve um episódio de pancreatite aos cinco anos. A mutação foi detectada no pai e na filha sintomática, não tendo sido possível testar a avó do doente¹⁴. Tal como nestas duas famílias anteriormente descritas, também na família do doente por nós apresentado é visível uma antecipação e agravamento da sintomatologia pancreática ao longo de três gerações. Não nos foi possível testar o avô paterno do doente, dado este ter falecido aos 53 anos por enfarte agudo do miocárdio.

A mutação R122C escapa ao rastreio genéticos convencionais para pancreatite hereditária, que detectam apenas a variante mais comum, R122H¹³, pelo que a sequenciação de *hotspots* no *PRSSI* se revela como um método mais sensível para a detecção de mutações raras associadas a pancreatite hereditária, como demonstra este caso.

Foi descrito que a mutação R122C parece ter um fenótipo mais ligeiro do que as mutações N29I e R122H, caracterizado por uma idade mais avançada do início dos sintomas¹³, o que não foi, verificado na família agora apresentada. Os poucos dados disponíveis apontam para uma penetrância mais baixa do que nas outras mutações (50% *versus* 80% nas outras mutações referidas)¹³. A impossibilidade de realizar testes genéticos no avô do doente impossibilita-nos tirar conclusões quanto à penetrância na família apresentada.

A mutação R122C parece comportar-se como a mutação R122H clássica e as suas consequências, embora ainda muito especulativas, estarão provavelmente relacionadas com um aumento da autoactivação intracelular do tripsinogénio, assim como uma diminuição da sua autólise¹³.

É importante realçar que deve ser oferecida a possibilidade de rastreio de mutações a famílias com história sugestiva de pancreatite hereditária, de preferência num centro multidisciplinar experiente, onde possa ser discutida

toda a problemática envolvida^{6,16}. De acordo com o *Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases*, o *Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group* e a *International Association of Pancreatology*, as indicações para teste molecular de uma criança com menos de 16 anos para as mutações, com associação conhecida a pancreatite hereditária são:

1º – Um episódio de pancreatite documentada de etiologia desconhecida e grave o suficiente para exigir hospitalização;

2º – Dois ou mais episódios de pancreatite documentada de etiologia desconhecida;

3º – Um episódio de pancreatite documentada ocorrendo numa criança com um familiar com mutação associada a pancreatite hereditária;

4º – Dor abdominal recorrente de etiologia desconhecida em que o diagnóstico de pancreatite hereditária é uma possibilidade provável e,

5º – Pancreatite crónica de etiologia desconhecida em que o diagnóstico de pancreatite hereditária é uma possibilidade provável¹⁶. A decisão de efectuar o teste deve ser discutida com a família e obtido o respectivo consentimento^{6,16}.

O doente apresentado teve uma boa resposta à terapêutica instituída. Não existem estudos prospectivos aleatorizados sobre a melhor abordagem terapêutica nestes doentes. É recomendado que o tratamento seja semelhante ao das formas mais frequentes de pancreatite crónica⁶. Na maior parte dos casos a abordagem terapêutica focaliza-se no controlo da dor e das complicações, nomeadamente: alterações da digestão, diabetes *mellitus*, pseudoquistos, obstrução biliar, obstrução duodenal e tratamento do cancro pancreático⁶. Para o tratamento da insuficiência pancreática recomendam-se refeições pequenas com baixo conteúdo lipídico⁶. A insuficiência digestiva pode ser controlada com suplementação de enzimas pancreáticas⁶.

Segundo os consensos actuais, o rastreio de cancro pancreático, cujo risco é de 50 a 70 vezes o da população geral¹⁷, deve ser oferecido a todos os doentes com pancreatite hereditária a partir dos 40 anos, de preferência em centros médicos de referência no tratamento de pancreatite hereditária¹⁸. Idealmente, deve ser efectuado anualmente utilizando para tal ecografia abdominal, tomografia computadorizada helicoidal multifásica ou ressonância magnética/colangiopancreatografia por ressonância magnética. O estudo dos doentes deve estar incluído em protocolos internacionais para avaliar a eficácia dos vários exames complementares de diagnóstico¹⁸. São também recomendadas medidas profilácticas de cancro do pâncreas, nomeadamente a evicção de hábitos tabágicos e etílicos⁶.

Relativamente às indicações cirúrgicas, é aceite que doentes com dor crónica na presença de uma dilatação persistente do ducto pancreático principal devem ser sujeitos a ressecção pancreática⁶. Contudo, em doentes sem dilatação do ducto pancreático o tratamento cirúrgico não parece ser benéfico para a evolução da pancreatite ou para a qualidade de vida⁶. Na criança, a intervenção cirúrgica deve ser discutida com muita precaução pois são observados, por vezes, períodos assintomáticos prolongados até à idade adulta⁶.

CONCLUSÃO

É importante estar alerta para a possibilidade da existência de pancreatite hereditária nos doentes com dor abdominal recorrente e história familiar de patologia pancreática, oferecendo a possibilidade de realização de testes genéticos. Nos doentes com testes positivos para mutações com associação conhecida à doença é recomendada vigilância a longo prazo, providenciando sempre que necessário medidas de suporte psicológico ao doente e à família.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. AMMANN RW: Natural history of chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1994;11:267-274
2. COMFORT MW, STEINBERG AG: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21:54-63
3. MILLER AR, NAGORNEY DM, SARR MG. *Ann Surg* 1992;215:39-43
4. SOSENHEIMER MJ, ASTON CE, PRESTON RA et al: Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1113-6
5. LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, CAVALLINI G et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7
6. ROSENDAHL J, BÖDEKER H, MÖSSNER J, TEICH N: Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:1
7. WILLIAMS RA, CALDWELL BF, WILSON SE: Idiopathic hereditary pancreatitis; experience with surgical treatment. *Arch Surg* 1982;117:408-412
8. LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, DIMAGNO EP et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6
9. LERNER A, BRANSKI D, LEBENTHAL E: Pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:125-146
10. BENIFLA M, WEIZMAN Z: Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:169-172
11. 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
12. LE MARECHAL C, CHEN JM, QUÉRÉ I, RAGUÉNÈS O, FÉREC C, AUROUX J: Discrimination of three mutational events that result in a disruption of the R122 primary autolysis site of the human cationic trypsinogen (PRSS1) by denaturing high performance liquid chromatography. *BMC Genet* 2001;2:19
13. SIMON P, WEISS FU, SAHIN-TOTH M et al: Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122→Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2002;277:5404-10
14. PFÜTZER R, MYERS E, APPLEBAUM-SHAPIRO S et al: Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut* 2002; 50:271-2
15. SOBCZYNSKA-TOMASZEWSKA A, BAK D, ORALEWSKA B et al: Analysis of CFTR, SPINK1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:299-306
16. ELLIS I, LERCH MM, WHITCOMB DC: Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001;1:405-415
17. PERRAULT J: Hereditary pancreatitis: historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000;84:519-529
- ULRICH CD: Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: Consensus Guidelines for Prevention, Screening and Treatment. *Pancreatology* 2001;1:416-422