

Relato de Caso

Variantes genéticas em criança com pancreatite aguda recorrente: um relato de caso

Carolina Dorigon Bantle ^{1,*}, Fabiana Fornazieri Martins Scardelato ¹, Giovana Güntzel Vidigal¹, Mateus Mendonça Vargas ¹

¹ Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

* Correspondência: carol_bantle@hotmail.com.

Resumo: Pancreatite aguda recorrente é definida por dois ou mais episódios distintos de pancreatite aguda com ausência de manifestações e alterações laboratoriais no intervalo entre os quadros. Estudos multicêntricos identificaram três principais genes associados a esses quadros: *PRSS1*, *SPINK1* e *CFTR*. O presente estudo descreve o caso de uma paciente de 3 anos com duas internações por pancreatite aguda, em que a investigação etiológica identificou variações nos genes *PRSS1* e *CFTR*. Mutações genéticas são mais prevalentes no sexo feminino e pacientes com história familiar de pancreatite. Constituem fatores de risco para desenvolvimento precoce de pancreatite crônica, além de Diabetes Mellitus e câncer de pâncreas. A pancreatite aguda recorrente causa impacto na qualidade de vida e na saúde mental, devido à dor crônica e repetidas hospitalizações. A identificação de alterações genéticas auxilia no seguimento desses quadros, previne complicações e evita a realização de procedimentos desnecessários.

Citação: Bantle CD, Scardelato FFM, Vidigal GG, Vargas MM. Variantes genéticas em criança com pancreatite aguda recorrente: um relato de caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2024 Oct-Dec;04(4):3-7.

Recebido: 20 Novembro 2023

Aceito: 18 Janeiro 2024

Publicado: 25 Janeiro 2024

Palavras-Chaves: Pancreatite aguda; Testes genéticos; Criança.

1. Introdução

Pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório agudo decorrente da autodigestão causado pelas próprias enzimas pancreáticas, cuja incidência tem aumentado na faixa etária pediátrica [1]. São necessários dois de três critérios para o diagnóstico, sendo estes: dor abdominal, lipase e/ou amilase igual ou superior a 3 vezes o limite superior da normalidade ou achado de imagem compatível com PA [2–4]. Cada episódio de PA repercute em impactos financeiros e sociais expressivos, tanto pelas internações prolongadas e necessidade de exames complementares, como pela dificuldade de controle da dor [5].

Quando há dois ou mais episódios distintos de pancreatite com melhora clínica da dor, normalização das enzimas pancreáticas e recuperação completa do parênquima, denomina-se pancreatite aguda recorrente (PAR). A pancreatite crônica (PC) é definida por achados de imagem ou dor sugestiva de origem pancreática, insuficiência das funções endócrinas e/ou exócrinas do pâncreas [2]. Postula-se que a PC seja o estágio final de episódios recorrentes de PA [5].

Por meio de extrapolação de estudos com adultos, deve-se avaliar nesses casos etiologias como anormalidades anatômicas, trauma, alterações metabólicas/autoimunes e toxicidade medicamentosa. No entanto, muitos casos permanecem como idiopáticos [5, 6]. O estudo multicêntrico INSPPIRE avaliou casos de pancreatite em crianças e observou que 73% com PC apresentavam pelo menos uma mutação gênica para pancreatite [7]. As variantes mais associadas a essas alterações foram a dos genes tripsinogênio catiônico



Copyright: Este trabalho é licenciado por uma licença Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

(*PRSS1*), inibidor de tripsina secretora pancreática (*SPINK1*) e regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) [4, 6].

O objetivo do estudo é descrever o caso de uma paciente de 3 anos com pancreatite aguda recorrente com duas internações em um intervalo de três meses.

2. Relato de Caso

Menina, 3 anos e 7 meses, encaminhada ao pronto atendimento pediátrico de hospital terciário devido à dor abdominal em epigástrio com irradiação para hipocôndrio direito e esquerdo, associada a náuseas e vômitos. História prévia de internação no mesmo serviço há 2 meses por pancreatite aguda com sintomas semelhantes. Exames laboratoriais anteriores: amilase 1534 U/L, lipase 4875 U/L e ultrassom de abdômen sem alterações sugestivas de cálculo biliar ou outros achados. Sem antecedentes patológicos prévios. Na história familiar, mãe com quadro de pancreatite na infância, de provável origem biliar (realizado colecistectomia) e Diabetes Mellitus tipo 1 com diagnóstico na adolescência. Ao exame físico, sinais vitais estáveis, bom estado geral, anictérica, abdome doloroso à palpação em todos os quadrantes, sem sinais de peritonite. Exames laboratoriais da admissão: amilase 874 U/L, lipase 4876 U/L, AST 28 U/L, ALT 30 U/L, bilirrubinas totais 0,5 mg/dL (indireta 0,4 mg/dL e direta 0,1 mg/dL). Tomografia computadorizada de abdome sem alterações.

Devido ao quadro de pancreatite recorrente, foi ampliada a investigação etiológica. Ressonância Magnética de abdômen apresentou pâncreas levemente espessado com discreto hipersinal em T2, sugerindo edema com discreta proeminência do Ducto de Wirsung, porém sem definição de fatores obstrutivos ou alterações anatômicas, não foram descritas alterações na via biliar ou presença de cálculos. Realizada investigação para causas autoimunes de pancreatite: IgA Total 94mg/L, IgG Total 1050mg/L, IgG4 1484mg/L (dentro dos valores da normalidade para a idade). Anti-Transglutaminase IgA 0,3U/ml; eletroforese de proteínas com albumina 3,38g/dL e fração Gama 0,96g/dL, que se apresentavam dentro dos valores de referência. Descartado outras causas infecciosas. Em relação a fibrose cística, triagem neonatal negativa e cloro no suor com amostra insuficiente para análise, ausência de sintomas respiratório e pesquisa de gordura fecal negativa.

Na sequência, realizado painel genético para pancreatite que detectou mutação nos genes *PRSS1* (Éxon 3 em Heterozigose - variante patogênica p.Arg122His) e *CFTR* (Éxon 12 em Heterozigose - variante patogênica p.Gly542Ter) (Figura 1). Paciente se recuperou após 5 dias de internação com boa aceitação da dieta e enzimas pancreáticas em queda. No seguimento ambulatorial, queixa de quadros recorrentes de dor abdominal a cada 2 ou 3 meses sem necessidade de novas internações, sendo monitorado os níveis de amilase e lipase, assim como a função endócrina e exócrina do pâncreas.

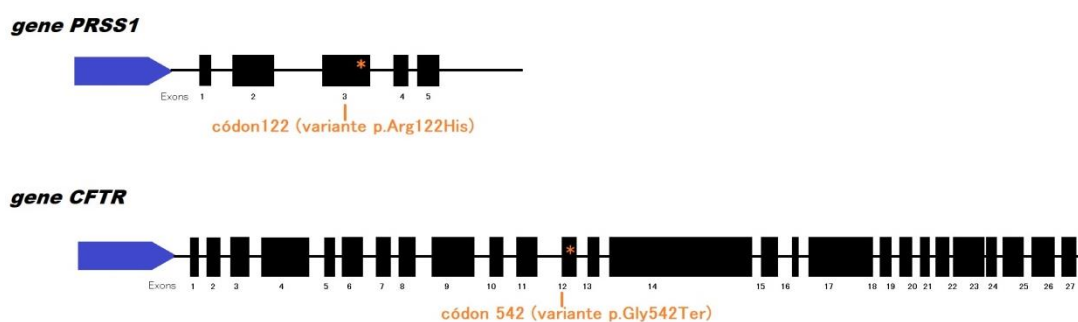
3. Discussão

Diversas variantes genéticas associadas à pancreatite aguda foram descritas e são agrupadas conforme a via patológica e divididas em: dependentes de tripsina, ductais e da conformação proteica. Apesar de diferentes mecanismos, as alterações eventualmente resultam em inflamação pancreática e o quadro clínico de pancreatite aguda [2, 8]. O painel genético pancreático é composto pela análise de oito genes. O *CPA1* e *PRSS1* são relacionados à pancreatite hereditária, *SPINK1*, *CFTR*, *CLDN2* e *CTRC* à pancreatite esporádica e *SBDS* e *CASR* a outros tipos de doença pancreática [2].

Epidemiologicamente, as mutações genéticas da pancreatite aguda são mais comuns em meninas e na raça branca, porém nenhum estudo conseguiu correlacionar uma mutação específica a esse perfil de paciente [6, 7, 9, 10]. A paciente em questão possuía mutações nos genes *PRSS1* (variante patogênica p.Arg122His) e *CFTR* (variante patogênica p.Gly542Ter), destoando dos achados estudo INSPPIRE em que a mutação combinada mais identificada foram nos genes *PRSS1* e *SPINK* [7]. Variantes patogênicas do gene *PRSS1*, particularmente R122H e N29I, cursam com quadros clínicos mais graves [7, 11].

Kumar, et al., demonstrou que as crianças com essas mutações eram mais propensas a desenvolverem pancreatite crônica, com a primeira internação por volta dos 10 anos de idade e a evolução para pancreatite crônica na segunda década de vida [7]. Na variante R122H, além da evolução clínica mais grave, a idade de início dos sintomas é mais precoce em comparação com pacientes com a variante N92I [10, 11]. Além disso, as mutações do gene *PRSS1* se encontram no grupo de alto risco para o desenvolvimento de neoplasias pancreáticas [5, 9].

Figura 1: Representação da localização das mutações dos genes *PRSS1* e *CFTR*.



Já o gene *CFTR*, identificado desde 1989, é causa frequente de pancreatite crônica, e algumas variantes patogênicas de *CFTR* estão associadas à pancreatite crônica sem evidência de fibrose cística [5, 8]. Quase metade dos pacientes pediátricos com PAR e alteração do gene *CFTR* também apresentava uma mutação adicional dos genes *SPINK1*, *PRSS1* ou *CTRC* [8]. Vue et al., em estudo sobre as mutações genéticas na pancreatite pediátrica, identificou que os pacientes com mais de uma mutação eram mais propensos a ter uma história familiar de pancreatite, mas não houve diferença nas características clínicas, nos exames de imagem ou no prognóstico [9]. A prevalência de pancreatite crônica é significativamente maior nos pacientes heterozigotos duplos do que nos heterozigotos simples, o que corrobora com a necessidade de seguimento permanente desses pacientes [10].

Abu-El-Haija et al., avaliou o tempo entre o primeiro e segundo quadro de PA, sem diferença significativa entre portadores de uma ou mais mutações ($p=0,52$). O mesmo autor observou que mutações do gene *SPINK1* estão associadas a progressão para PAR ($p=0,04$) e de maneira mais rápida, já para os genes *CFTR* e *PRSS1* não houve significância estatística ($p=0,77$ e $0,52$, respectivamente) [2]. Em relação ao quadro clínico da PAR, dor abdominal, náuseas e vômitos foram as queixas mais descritas nos trabalhos de Kumar [7] e Sultan et al. [10]. Porém, ainda não há associação entre o perfil genético e sintomas específicos [9].

O teste genético deve ser realizado, principalmente, quando há episódios repetidos de pancreatite aguda de início precoce, especialmente se associado à história familiar positiva e quando outras etiologias já foram descartadas [9]. A análise genética desempenha um papel crítico na avaliação e tratamento, vide sua relação à progressão precoce de pancreatite aguda recorrente para pancreatite crônica, bem como alto risco potencial de progressão para insuficiência pancreática exócrina, Diabetes Mellitus e câncer de pâncreas [5, 9, 11]. No entanto, sabe-se que fatores ambientais também contribuem para destruição e fibrose do pâncreas, assim as causas epigenéticas também podem ser um fator que diferencia os indivíduos com pancreatites isoladas daqueles com quadros recorrentes [2].

Um dos pilares do tratamento é o controle da dor crônica que deve incorporar medicamentos não opioides e opioides [12, 13]. Ensaios clínicos e uma metanálise mostra-

ram a segurança e a eficácia analgésica da buprenorfina, petidina (meperidina), pentazocina, fentanil e morfina [13]. Alternativas são os neuromoduladores como antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina e anticonvulsivantes. O bloqueio do plexo celíaco para dor não se mostrou eficaz em crianças com PC e não pode ser recomendado até o momento [12].

O uso de terapia de reposição de enzimas pancreáticas para insuficiência pancreática exócrina tem sido avaliado particularmente em populações adultas. As doses utilizadas nos pacientes com pancreatite crônica são semelhantes às empregadas na insuficiência pancreática exócrina associada à fibrose cística; com base no peso do paciente, adaptada ao teor de gordura de uma refeição. Hipoteticamente, ao inibir a liberação de colecistocinina, há uma redução da estimulação pancreática, assim menor aumento da pressão intraductal e da dor associada [12]. Outra característica a ser avaliada é o impacto na qualidade de vida e na saúde mental, uma vez que a dor abdominal crônica e as hospitalizações de repetição podem ocasionar depressão, isolamento social e estresse familiar [9].

O estudo INSPPIRE foi um divisor de águas no conhecimento da PAR pediátrica ao abranger cerca de 800 pacientes em diferentes regiões do planeta (Estados Unidos da América, Canadá, Israel e Austrália) [14]. No entanto a América Latina carece de estudo multicêntricos sobre a temática, um estudo mexicano avaliou a prevalência de associação de mutações nos genes *PRSS1* e *SPINK1* em 96 crianças com PA. [11]. Já na América do Sul, uma série de casos argentina avaliou 10 pacientes com PAR, no entanto, somente o gene *CFTR* foi estudado, com resultado positivo em apenas um paciente [6].

4. Conclusão

O estudo do painel genético é útil para identificar pacientes com risco de PAR e PC, e assim monitorizar a progressão de doença, além de prevenir complicações e a realização de procedimentos desnecessários. No entanto, faltam estudos na população brasileira a fim de conhecer as mutações mais prevalentes e suas manifestações clínicas.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que o paciente aprovou o estudo assinando um termo de consentimento informado e o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinki.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Materiais suplementares: Nenhum.

Referências

1. Fonseca Sepúlveda EV, Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr*. 2019 Nov;95(6):713-9.
2. Abu-El-Haija M, Valencia CA, Hornung L, et al. Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatology*. 2019 Jun;19(4):535-40.
3. Nabi Z, Talukdar R, Venkata R, et al. Genetic Evaluation of Children with Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020 Oct;65(10):3000-5.
4. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, et al. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1951-1968.e1.
5. Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T. Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. *Pediatrics International*. 2021;63:137-49.
6. Mortarini MA, Butto JH, Basso S, Rocca A. Recurrent pancreatitis in children: Case series. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119:E322-5.
7. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun;170(6):562-9.
8. Yu B, Yu Y, Wang X, Xu C, Xiao Y. A narrative review on the role of genetics in children with acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis. *Pediatr Invest*. 2023;7:268-76.

9. Vue PM, McFann K, Narkewicz MR. Genetic Mutations in Pediatric Pancreatitis. *Pancreas*. 2016 Aug;45(7):992-6.
10. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:645-50.
11. Sánchez-Ramírez CA, Flores-Martínez SE, García-Zapién AG, et al. Screening of R122H and N29I Mutations in the PRSS1 Gene and N34S Mutation in the SPINK1 Gene in Mexican Pediatric Patients With Acute and Recurrent Pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Jul;41(5):707-11.
12. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, et al. Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Feb;72(2):324-40.
13. Vázquez-Frias R, Rivera-Suazo Y, Aguayo-Elorriaga AK, et al. The Asociación Mexicana de Gastroenterología consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children and adolescents. *Rev Gastroenterol Mex*. 2023. [Internet]. Available from: www.elsevier.es/rgmx
14. Uc A, Perito ER, Pohl JF, et al. International study group of pediatric pancreatitis: In search for a Cu RE cohort study: Design and rationale for INSPPIRE 2 from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2018;1222-8.