
RELATO DE CASO

Pancreatite Crônica Hereditária: Relato de Caso

Silvana Sartori Balbinotti¹, Jonathan Soldera², Franciele Debortoli³, Gustavo Fiedler⁴, João Luiz de Souza Hopf⁵, Raul Ângelo Balbinotti⁶

Resumo

A pancreatite crônica hereditária é definida como uma doença autossômica dominante rara caracterizada por episódios recorrentes de pancreatite aguda em dois ou mais membros de várias gerações da família. A maioria dos pacientes possui mutações nos genes PRSS1, SPINK1 ou CFTR. Relata-se o caso de uma paciente com um quadro agudo de pancreatite secundário a um processo crônico calcificado subjacente, em que na investigação familiar seis membros já haviam apresentado episódios de pancreatite. A pesquisa das alterações genéticas características não foi possível por limitações do serviço.

Palavras-chave: 1. *Pancreatite Crônica;*
2. *Doenças hereditárias.*

Abstract

Chronic hereditary pancreatitis is defined as a rare autosomic dominant disease, characterized by recurrent episodes of acute pancreatitis in two or more members of several familiar generations. Most of these patients present mutation on genes PRSS1, SPINK1 or CFTR. It's reported the case of a patient with an acute episode of pancreatitis secondary to a chronic calcified underlying process, in which six cases of history of previous episodes of pancreatitis were found, through familiar investigation. The screening for genetic alterations was not possible due to the lack of resources of the health care service.

Key words: 1. *Chronic pancreatitis;*
2. *Hereditary diseases.*

1 - Pós-Graduada pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora Assistente do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

2 - Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Médico plantonista e coordenador médico dos estagiários do Pronto Atendimento 24 horas da Prefeitura Municipal de Caxias do Sul. Médico residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

3 - Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

4 - Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Médico residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

5 - Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Médico residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

6 - Doutor em Gastroenterologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

Introdução

A pancreatite hereditária é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de pancreatite aguda com evolução para pancreatite crônica, em dois ou mais membros da mesma família, independente da geração.

O objetivo deste relato é descrever uma família com seis casos de pancreatite crônica entre seus membros de diversas idades, alertando para este diagnóstico diferencial da pancreatite crônica idiopática.

Relato de Caso

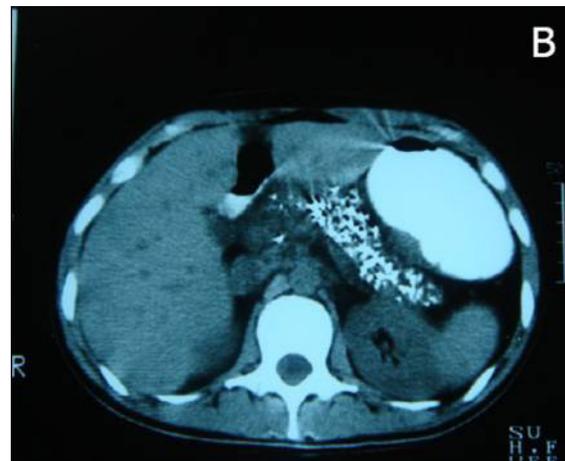
Paciente feminina de 30 anos buscou atendimento no serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul com história de episódios recorrentes de dor em faixa no andar superior do abdome, agravadas pela alimentação e acompanhada de náuseas e vômitos.

A avaliação laboratorial da paciente apresentou amilase e lipase elevadas. Os exames de imagem realizados (Raios-X de abdome, ultra-sonografia e tomografia computadorizada) demonstraram imagens semelhantes: pâncreas com micro calcificações, o que sugere fortemente pancreatite crônica calcificada (Figura 1A e 1B).

Figura 1A - Raios-X de abdome demonstrando calcificações pancreáticas.

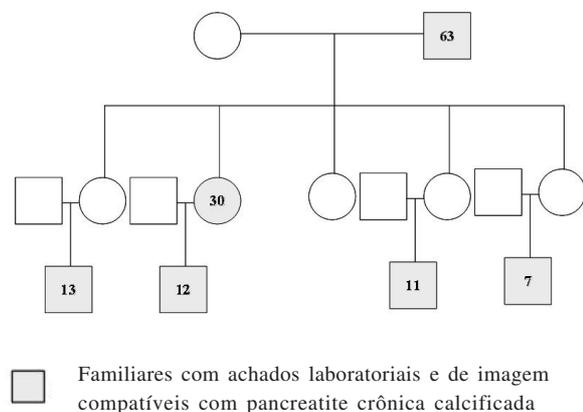


Figura 1B - Tomografia computadorizada de abdome demonstrando calcificações pancreáticas.



A investigação da história familiar mostrou seis membros da família da paciente com história compatível com esse quadro. Realizou-se investigação clínica, laboratorial e de imagem posterior, a qual demonstrou achados compatíveis com pancreatite crônica calcificada (Figura 2).

Figura 2 - Heredograma da família do caso relatado.



A investigação clínica, laboratorial e de imagem não encontrou em nenhum dos seis familiares acometidos dados suficientes para se realizar o diagnóstico de outras causas de pancreatite crônica: litíase biliar, obstrução do ducto pancreático principal, ingestão contínua de álcool, fibrose cística, lúpus eritematoso sistêmico ou hipertrigliceridemia.

A pesquisa das três alterações genéticas mais associadas à pancreatite crônica hereditária (PRSS1, SPINK1 e CFTR) não foi realizada devido a limitações do serviço.

Discussão

Pancreatite que ocorre com um padrão de herança autossômico dominante tem sido conhecido como Pancreatite Hereditária.

A primeira família com pancreatite hereditária foi descrita por Comfort e Steinberg em 1952. A penetrância deste traço é alta: 80% desses pacientes desenvolvem pancreatite crônica até a idade de 20 anos^{1,2}. Está cada vez mais claro que mais de uma alteração genética está implicada nesta patologia, apesar de aproximadamente 75% dos casos apresentarem mutações no gene PRSS1. Apesar disso, algumas manifestações clínicas comuns auxiliam na diferenciação da pancreatite hereditária de outras causas de pancreatite crônica.

A maioria dos pacientes afetados desenvolvem sintomas antes dos 20 anos de idade, tipicamente dos 10 aos 12 anos, porém algumas vezes antes dos cinco anos de idade³. A apresentação clínica mais comum é uma pancreatite aguda severa^{2,4-6}, caracterizada por episódios recorrentes de dor abdominal de forte intensidade, acompanhada de náuseas e vômitos. Após a recuperação, pacientes podem se apresentar hígidos por longos períodos de tempo. Ocasionalmente, crianças podem apresentar pancreatite crônica sem episódios de pancreatite aguda. Uma forte associação com o câncer pancreático foi descrita⁶⁻⁸. Os achados histopatológicos são compatíveis com pancreatite crônica calcificada, incluindo fibrose e cálculos nos ductos pancreáticos.

Os sintomas e exames de imagem são incapazes de distinguir a pancreatite hereditária de outras formas de pancreatite crônica, podendo variar de um desconforto abdominal até um uma dor incapacitante com necrose pancreática que embora seja uma manifestação incomum, requer um monitoramento constante⁹. Uma complicação freqüentemente encontrada é a formação de pseudo-cisto¹⁰.

O diagnóstico de pancreatite hereditária é feito com exames de imagem e um quadro clínico compatível e o reconhecimento de um padrão de herança autossômico dominante. São implicados atualmente como causas principais a alteração de três genes: PRSS1, SPINK1 e CFTR, embora nem todos os genes responsáveis já tenham sido descobertos.

As mutações no gene PRSS1 (*serine protease 1 gene*) codificando tripsinogênio catiônico são as causas conhecidas mais comuns de pancreatite hereditária e ocorrem em até 75% dos casos^{11,12}. Diversas mutações foram encontradas, porém as mais comuns são a R122H

e a N29I¹³. Outras mutações nos genes que propiciam a ativação da tripsina ou interferem com sua inativação são mecanismos que podem ser importantes em pacientes com pancreatite aguda idiopática.

As mutações no gene SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type 1*), que é um inibidor da tripsina, também estão associadas com a pancreatite crônica. São mais comumente encontrados em famílias com um padrão de herança autossômico recessivo. Essas mutações podem aumentar o risco de pancreatite pela redução da capacidade das células acinares pancreáticas de inibir os efeitos potencialmente danosos da tripsina ativada intracelularmente¹¹. Pacientes com mutações do gene SPINK1 apresentam pancreatite crônica mais precocemente que aqueles sem essa mutação (idade média de surgimento da doença de 12 anos contra 38 anos)¹⁴ e possuem um risco 12 vezes mais de apresentar pancreatite que a população normal. Witt et al. encontrou mutações no gene SPINK1 em 23% de crianças e adolescentes sem grau de parentesco com pancreatite crônica¹⁵. Porém, essas mutações são comuns na população em geral: 2% dos indivíduos saudáveis são portadores de mutações de alto risco para pancreatite do gene SPINK1¹⁶ e menos de 1% dos portadores desenvolvem a doença¹⁷. Essa mutação, portanto, age provavelmente como um modificador da doença, reduzindo o limiar para o desenvolvimento da doença devido a outros fatores.

Mutações no gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), entretanto, podem causar pancreatite com ou sem manifestações da fibrose cística. Mais de 1500 diferentes polimorfismos genéticos do CFTR já foram identificados¹⁸. A associação entre as mutações do CFTR e a pancreatite cai em um de três padrões: homozigoto para mutações severas (apresentam manifestações clássicas da fibrose cística, porém geralmente não apresentam insuficiência pancreática¹⁹), heterozigotos compostos com mutações moderadas (fibrose cística oligossintomática com um aumento do risco de pancreatite em 40 a 80 vezes em comparação com a população em geral²⁰) e heterozigotos ou portadores (aumento do risco de pancreatite em 3 a 4 vezes em comparação a população em geral^{21,22}). Estudos de Cohn et al., Weiss et al. e Sharer et al. demonstraram que há maior quantidade de mutações no gene CFTR em pacientes com pancreatite crônica idiopática do que em controles^{19,21,24}. Outros estudos, porém, apontam que em populações sabidamente portadoras de mutações do gene CFTR há apenas um

pequeno aumento da prevalência de pancreatite crônica^{21,22}. Esses dados em conjunto mostram que os portadores podem desenvolver a doença quando da presença adicional de mais algum fator modificador da doença.

Além das mutações genéticas, alguns gatilhos ambientais foram associados à exacerbação da doença crônica, incluindo abuso de álcool, estresse emocional e excesso de gordura na dieta²⁴. O fumo é outro fator que aumenta tanto o risco de pancreatite²⁵ quanto o de câncer pancreático²⁶.

O diagnóstico de pancreatite hereditária ocorre quando o paciente apresenta episódios de pancreatite aguda recorrente com uma das mutações do gene PRSS1 implicadas ou na pancreatite aguda recorrente ou crônica, com historia familiar de dois ou mais indivíduos acometidos, independente da geração, com pelo menos um deles sem fatores etiológicos definidos e com início da doença antes dos 40 anos de idade. Otsuki et al. sugere que esses critérios são suficientes para o diagnóstico clínico de pancreatite hereditária, mesmo quando indisponível a investigação genética familiar²⁷.

Acredita-se que a pancreatite hereditária seja um fator de risco importante para o câncer de pâncreas, principalmente quando associada ao tabagismo. O risco de câncer pancreático aumenta 53 vezes nestes pacientes quando comparados à população em geral. Sendo portanto, importante a identificação precoce desta patologia. O consenso de pancreatite hereditária do ano de 2001 recomenda que todos os indivíduos acometidos com idade acima de 40 anos devem ser investigados anualmente com exames de imagem para detecção precoce de câncer pancreático²⁸.

Não há cura descoberta para esta desordem genética e não existe manejo específico para a pancreatite hereditária. O manejo dos episódios de dor não difere das outras formas de pancreatite²⁹. Tratamento cirúrgico pode ser indicado no caso de dor crônica com dilatação do ducto pancreático³⁰. A intervenção cirúrgica, contudo, deve ser avaliada com cuidado em crianças³¹.

A pancreatite hereditária, portanto, é um importante diagnóstico diferencial da pancreatite idiopática, devendo o clínico sempre lembrar-se da importância da investigação familiar ao deparar-se com um caso de pancreatite sem etiologia definida.

Referências Bibliográficas:

1. Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR, Neoptolemos

JP. Hereditary pancreatitis and secondary screening for early pancreatic cancer. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005; 50:73-84.

2. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK Jr., Ulrich CD, Martin SP, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSG). *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1113-6.
3. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111:622-6.
4. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84:531-47.
5. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet*. 1978; 15:189-201.
6. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:252-61.
7. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr., Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.
8. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880:201-9.
9. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45:317-22.
10. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9:1-4.
11. Dimagno MJ, Dimagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:544-54.
12. Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfitzer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S, et al. Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatol* 2001; 1:439-43.
13. Whitcomb DC. Value of genetic testing in management of pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1710-7.
14. Schneider A, Barmada MM, Slivka A, Martin JA, Whitcomb DC. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:903-4.
15. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A,

- Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25:213-6.
16. Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36:325-33.
 17. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:615-23.
 18. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67:471-85.
 19. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:653-8.
 20. Cohn JA, Mitchell RM, Jowell PS. The impact of cystic fibrosis and PSTI/SPINK1 gene mutations on susceptibility to chronic pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005; 25:79-100.
 21. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dworniczak B, Horst J, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut* 2005; 54:1456-60.
 22. Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J, Yan J, Jiang Z, Greenhalf W, et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Hum Mutat* 2005; 26:303-7.
 23. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:645-52.
 24. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 1978; 15:189-201.
 25. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12:131-7.
 26. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286:169-70.
 27. Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T, et al. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. *Pancreas* 2004; 28:200-6.
 28. Ulrich CD, Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatolgy* 2001; 1: 416-22.
 29. Gates LK, Ulrich CD 2nd, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis. Gene defects and their implications. *Surg Clin North Am* 1999; 79:711-22.
 30. Teich N, Mossner J. Genetic aspects of chronic pancreatitis. *Med Sci Monit* 2004; 10:RA325-8.
 31. Miller AR, Nargorney DM, Sarr MG. The surgical spectrum of hereditary pancreatitis in adults. *Ann Surg* 1992; 215:39-43.

Endereço para correspondência:

Jonathan Soldera
 Rua Ernesto Casara, 1056
 Caxias do Sul - RS
 CEP: 95098-140
 E-mail: jonathansoldera@gmail.com