

O polimorfismo C/T-13910 como teste genético para o diagnóstico de hipolactasia tipo adulto em crianças

João Nascimento¹ , Pierre Gonçalves¹ , Fernando Branca² , Henedina Antunes^{1,3}

¹ Consulta de Gastreenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica do Hospital de Braga

² Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Braga

³ Instituto de Ciências da Vida e da Saúde(ICVS), Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho, Laboratório Associado ICVS/3B's, Braga/Guimarães

INTRODUÇÃO

- A enzima lactase é uma β -galactosidase presente na superfície apical dos enterócitos (maior expressão ao nível do jejuno-médio) responsável pela hidrólise da lactose em galactose e glicose.¹
- Por volta da 8^a semana de gestação a actividade da lactase pode ser detectada atingindo um pico na altura do nascimento.^{1,2} Posteriormente verifica-se um declínio variável da actividade da enzima.¹⁻⁴
- 70% da população mundial tem hipolactasia , mas factores genéticos e nutricionais adicionais influenciam a tolerância à lactose.^{1,3}

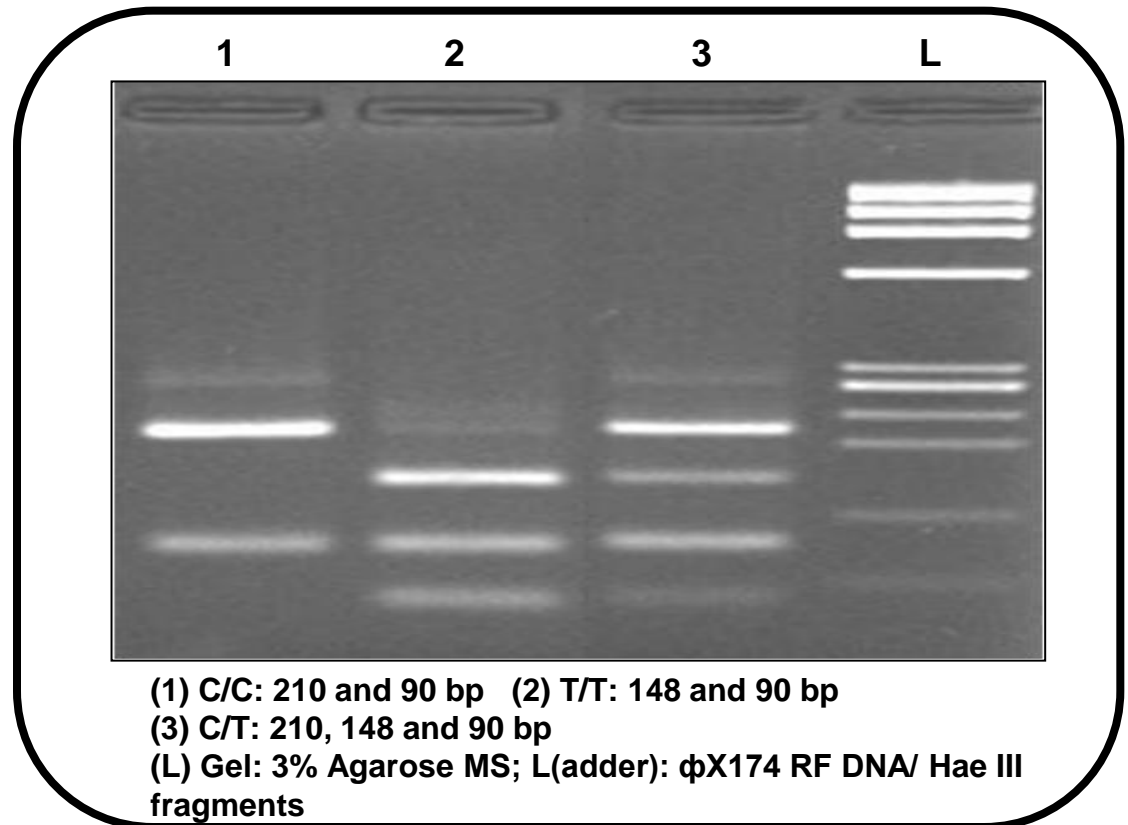
HIPOLACTASIAS

1. Congénita (rara) → é uma doença autossómica recessiva, associada a diarreia desde a primeira exposição à lactose e má evolução ponderal. ^{1,5}
2. Primária (a mais frequente) → não persistência da enzima. Corresponde ao padrão fenotípico “*wild type*”. É mais frequente que a persistência da enzima. ^{1, 5-8}
3. Secundária ou adquirida → perda de actividade da lactase numa população com persistência da enzima . Ocorre como resultado de GEA, Giardíase, Doença Celíaca. ^{1,5-8}

- O gene da enzima lactase está presente no cromossoma 2. Os polimorfismos nucleotídicos C/T₁₃₉₁₀ e G/A₂₂₀₁₈ são determinantes na expressão da enzima.^{9,10}
- Estudos demonstram que o polimorfismo C/T₁₃₉₁₀ é o dominante, com o alelo C associado ao declínio da expressão do RNAm. Não existem certezas sobre o mecanismo que explica este declínio.¹¹
- Genótipo TT → persistência da enzima.
- Genótipo CC → não persistência da enzima ou deficiência primária.
- Genótipo CT → actividade enzimática intermédia. Maior susceptibilidade que os homozigotos TT, a desenvolverem intolerância à lactose, em situações de stress /GEA.⁹⁻¹¹

OBJECTIVO

- Avaliar a aplicabilidade da genotipagem do polimorfismo C/T₁₃₉₁₀ no diagnóstico da hipolactasia tipo adulto ou deficiência primária de lactase em doentes com sintomas de intolerância à lactose.



- Registo prospetivo de todas as crianças com idade compreendida entre 1 e 17 anos aos quais foi pedido o polimorfismo do nucleotídeo C/T₁₃₉₁₀ entre Janeiro de 2007 e Novembro de 2011 por sintomatologia de intolerância à lactose (dor abdominal / distensão abdominal / diarreia / flatulência), observados na ou com o apoio da Consulta de Gastreenterologia. Análise retrospectiva dos processos clínicos.
- As variantes do polimorfismo do nucleotídeo C/T₁₃₉₁₀ foram determinadas utilizando a técnica de PCR em tempo real.

RESULTADOS

- O polimorfismo do nucleotídeo C/T₁₃₉₁₀ foi determinado em 180 crianças.
- Sexo ♂: 55% .
- Raça: caucasiana.
- Distribuição genótipos (gráfico 1).
- Idade média (genótipo C/C₁₃₉₁₀):
3,8 anos ± 0,4
- Idade média (genótipo C/T₁₃₉₁₀):
3,7 anos ± 0,4
- Idade média (genótipo T/T₁₃₉₁₀):
4,5 anos ± 0,9

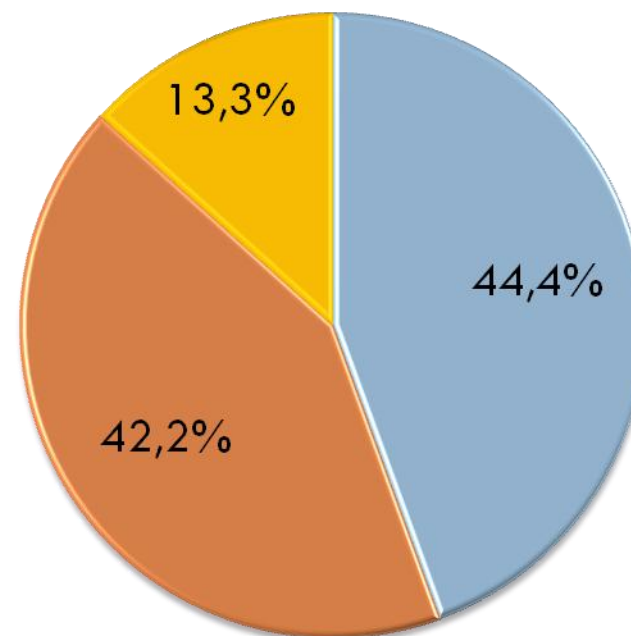


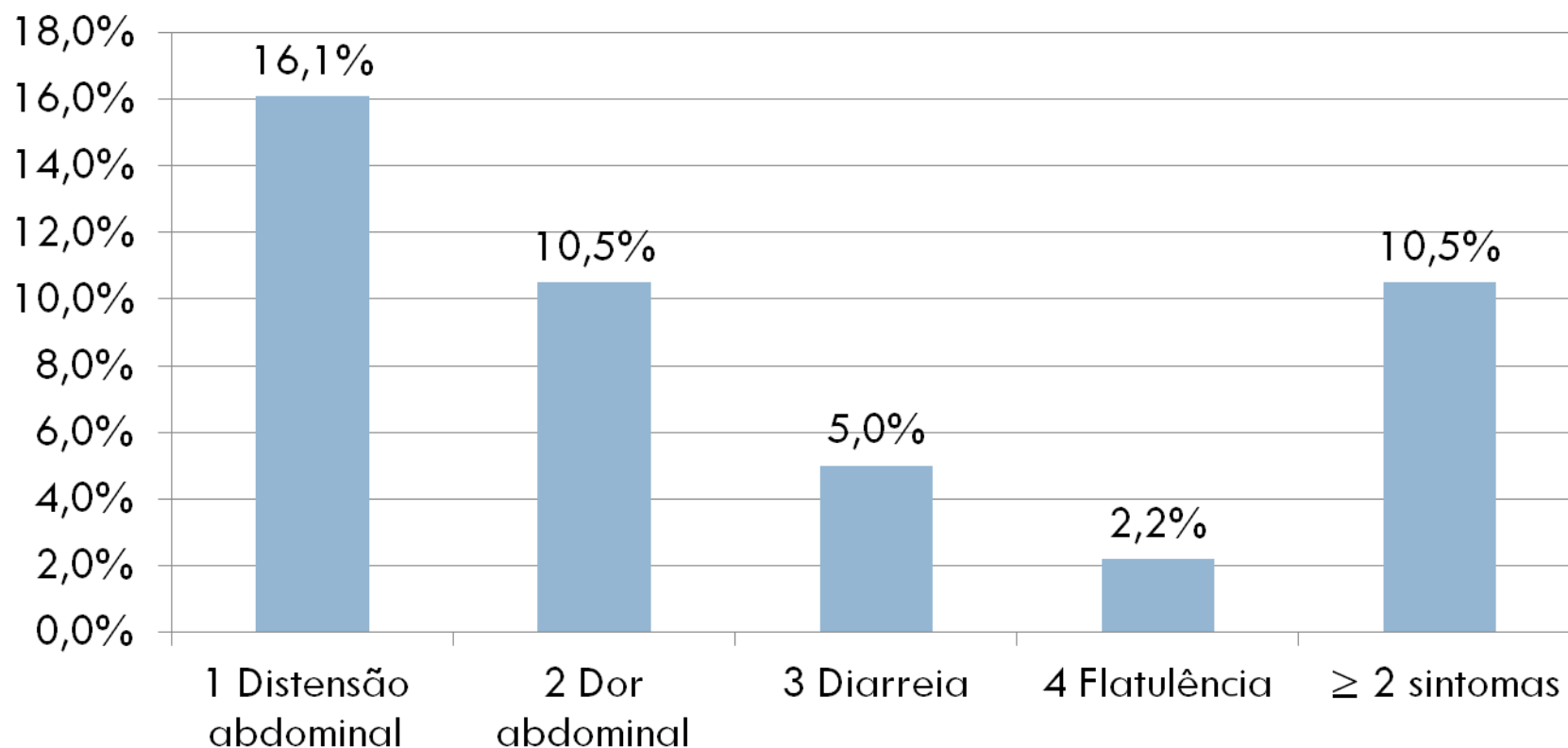
Gráfico 1

■ C/C ■ C/T ■ T/T

RESULTADOS

□ Sintomatologia:

n=180



■ Gráfico 2

□ **Sintomatologia:**

p= 0,512

n=180

Genótipo / Sintomas	C/C n=80	C/T n=76	T/T n=24	Total n=180
Distensão abdominal	14	12	3	29
Dor abdominal	6	8	5	19
Diarreia	3	5	1	9
Flatulência	2	0	2	4
Mais de 2 sintomas	11	6	2	19
n total por genótipo	36/80= 45%	31/76= 40,8%	13/24= 54,2%	80/180= 44,4%

□ **MEP / Doença celíaca ? / IPLV ?**

n=180

Genótipo / Referenciação	C/C n=80	C/T n=76	T/T n=24	Total n=180
MEP	14	19	5	38
n total por genótipo	14/80= 17,5%	19/76= 25,0%	7/24= 20,8%	38/180= 21,1%
Doença celíaca ?	2	1	1	4
IPLV ?	9	4	1	14

- Má Evolução Ponderal (MEP): 21,1% dos casos.
- 1 doente tinha genótipo C/C₁₃₉₁₀ e doença celíaca.
- 1 doente tinha genótipo C/C₁₃₉₁₀ e IPLV.

CONCLUSÃO

- A identificação do genótipo C/C₁₃₉₁₀, nesta população de crianças com sintomas que podiam ser atribuídos à hipolactasia tipo adulto, confirma a deficiência enzimática como primária.
- O diagnóstico de deficiência secundária da lactase é efectuado nos doentes em que não se confirmou o polimorfismo e não houve persistência de sintomas .
- A facilidade de execução, menor incómodo e menor custo quando comparado com outros exames como o teste de hidrogénio exalado permite que este teste genético seja um exame de 1^ª linha no rastreio de doentes com suspeita de hipolactasia tipo adulto.

- Nem todos as crianças com deficiência da enzima, desenvolvem sintomas de intolerância à lactose. Este conceito de **primazia da clínica é essencial** para evitar dietas restritivas. A lactose pode até funcionar como prébiótico, diminuindo a sintomatologia ao longo do tempo.^{12,13} O aporte de cálcio é a informação fundamental que tem de ser passada aos pais e doentes.
- A nossa amostra não pode determinar a prevalência do polimorfismo dado ser uma amostra clínica que a subestima.

1. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 93-103.
2. Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog* 2005; 88 (Pt 3): 157-202.
3. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on na old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167-73.
4. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(Suppl. 2): 165S-75S.
5. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219.
6. Saavedra JM, Pernman JA. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 475-502.
7. Ridefelt P, Hakansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 822-826.
8. Gudmand-Hoyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastreterol Suppl* 1996; 216: 111-21.
9. Enattah NS, Sahi T, Savilathi E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-7.
10. Harvey CB, Fox MF, Jeggo PA, Mantei N, Povey S, SwallowDM. Regional localization of the lactase –phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromossome 2q21. *Ann Hum Genet* 1993; 57 (Pt 3): 179-85.
11. Rasinpera H, Saarinen K, Pelkonen A, Jarvela I, Savilathi E, Kolho KL. Molecularly defined adult-type hypolactasia in school – aged children with previous history of cow’s milk allergy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2264-8.
12. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics . *Nutr Res Rev* 2004; 17: 259-75.
13. Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 879-81.