Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente

Molecular analysis of adult-type hypolactasia: a new view into the diagnosis of an old frequent condition

André Castagna Wortmann[1], Daniel Simon[2], Themis Reverbel da Silveira[3]

RESUMO

A intolerância ao leite de vaca e seus derivados acomete grande parte da população mundial. No Brasil, também se observa elevada prevalência dessa condição. A principal causa de intolerância à lactose é a Hipolactasia Primária do Tipo Adulto (HPTA), uma condição determinada geneticamente e que se caracteriza pela redução da atividade da enzima lactase a partir dos primeiros anos de vida. As bases genéticas da HPTA estão relacionadas à identificação de polimorfismos de nucleotídeo único na região promotora do gene LCT (que codifica a lactase). Conforme o genótipo, haverá persistência ou não da atividade desta enzima na idade adulta. No presente artigo, são abordados aspectos clínicos e diagnósticos desta frequente condição, à luz dos conhecimentos atuais de suas bases genético-moleculares. Os autores ressaltam a importância da análise molecular da HPTA na estratégia atual de investigação diagnóstica frente a sintomas de intolerância à lactose.

UNITERMOS: Lactase, Intolerância à Lactose, Diagnóstico, Técnicas de Diagnóstico Molecular, Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

ABSTRACT

Intolerance to cow's milk and its derivatives affects a great part of the world's population. In Brazil, there is also a high prevalence of this condition. The main cause of lactose intolerance is primary hypolactasia (or adult-type hypolactasia – ATH)), a genetically determined condition characterized by reduction of lactase activity from the first years of life. The genetic basis of ATH is related to the identification of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the LCT gene (encoding lactase). Depending on genotype, the activity of this enzyme will persist or not into adulthood. In this article, clinical and diagnostic aspects of this condition are discussed in light of current knowledge of its molecular genetic bases. The authors emphasize the importance of molecular analysis of ATH in the current strategy of diagnostic investigation upon symptoms of lactose intolerance.

KEYWORDS: Lactase, Lactose Intolerance, Diagnosis, Molecular Diagnostic Techniques, Single Nucleotide Polymorphism.

INTRODUÇÃO

A lactose é um dissacarídio presente no leite de mamíferos. Na espécie humana, o processo de digestão da lactose é realizado pela lactase-florizina hidrolase (LPH), comumente chamada de lactase (1). Esta enzima hidrolisa a molécula de lactose em dois monossacarídios: a galactose e a glicose. A lactase encontra-se presente na extremidade das vilosidades da mucosa do intestino delgado e possui fundamental importância no metabolismo da lactose, uma vez que as moléculas de lactose intactas não são absorvidas pelas células intestinais (1).

O gene da lactase humana, denominado gene *LCT*, está localizado no braço longo do cromossomo 2, mais

[1] Mestrado. Médico Gastroenterologista. Aluno de Doutorado do Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
[2] Doutor. Professor do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).
[3] Doutora. Professora do Curso de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS. Diretora Médica do Hospital da Criança Santo Antônio.

especificamente no *locus* 2q21; possui 17 exons, ao longo de aproximadamente 55 kb (2). Este gene é expresso somente pelos enterócitos, e codifica um polipeptídeo formado por 1972 aminoácidos. A lactase é sintetizada inicialmente sob a forma de um peptídeo precursor com 210-220 kDa pelos enterócitos, e sofre glicosilação e clivagem, originando um dímero de 160 kDa, que passa a se localizar na membrana das células da borda em escova da mucosa intestinal (1, 3).

A Hipolactasia Primária do Tipo Adulto (HPTA) é a principal causa de intolerância à lactose. Trata-se de uma condição determinada geneticamente, que acomete cerca de 75% da população mundial (2, 4). O diagnóstico da intolerância à lactose costuma ser estabelecido através de testes que avaliam a absorção da lactose, como o teste do hidrogênio expirado e a curva glicêmica. Sabe-se hoje que a atividade da lactase na fase adulta está associada a polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), localizados próximo ao gene *LCT*, cujos genótipos podem ser identificados através de técnicas de biologia molecular (5). Com base nesses conhecimentos, a análise molecular da HPTA surgiu como uma ferramenta diagnóstica inovadora na investigação da intolerância à lactose (6).

REVISÃO DA LITERATURA

Lactose e lactase: aspectos fisiopatológicos

A lactase é extremamente importante para a sobrevivência dos mamíferos, uma vez que o leite é o alimento essencial dos recém-nascidos. Fisiologicamente, a lactase já se encontra presente em fetos durante a gestação, observando-se um progressivo aumento de sua atividade até o termo, sendo que os níveis desta enzima no recém-nascido equivalem àqueles observados em crianças com um ano de idade (2, 7). Em seres humanos, até os 2 anos de idade, há uma elevada produção de lactase, em quantidade suficiente para digerir a lactose ingerida. A partir desta faixa etária, observa-se um progressivo declínio da atividade desta enzima mais pronunciado durante a infância e a adolescência, quando chega a atingir apenas 5% a 10% daqueles níveis apresentados ao nascimento, configurando um estado de hipolactasia ou não persistência da lactase (7, 8). Esse tipo de fenômeno caracteriza a HPTA.

Uma vez que a digestão e a absorção da lactose são prejudicadas, a lactose não hidrolisada tem atividade osmótica na luz intestinal, estimulando o trânsito. Após fermentação da lactose pelas bactérias anaeróbicas colônicas, ocorre produção de ácidos orgânicos de cadeia curta e liberação de gases, como hidrogênio, dióxido de carbono, nitrogênio e metano. Esses gases, em sua maior parte, são eliminados como flatos, sendo também absorvidos e eliminados através da expiração (6, 9, 10). Esses princípios constituem o racional de alguns métodos diagnósticos, como o teste do hidrogênio expirado e outros métodos de medicina nuclear.

A capacidade de digerir e absorver a lactose depende, além da atividade da lactase presente na mucosa intestinal, de outras variáveis como a quantidade de lactose ingerida, da sua ingestão em jejum ou concomitante com outros alimentos, do tipo de alimento ingerido, e da capacidade fermentativa das bactérias que compõem a microbiota intestinal (9, 11).

Conceitos importantes

Os termos hipolactasia, intolerância à lactose e má absorção de lactose são frequentemente empregados de forma equivocada como sinônimos, fazendo-se necessária a sua adequada conceitualização.

O termo hipolactasia se refere à diminuição da atividade da enzima lactase, podendo se tratar de uma condição primária ou secundária. Existem dois tipos de hipolactasia primária: a HPTA e a Hipolactasia Congênita (um tipo raro de deficiência congênita de lactase). Por sua vez, a hipolactasia secundária é decorrente do acometimento da mucosa do intestino delgado em condições, como gastroenterite aguda, giardíase, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, entre outras. A má absorção de lactose consiste na dificuldade de digerir e/ou absorver a lactose, independentemente da causa que a determinou; trata-se de um fenômeno constatado através de exames complementares que detectam alterações no metabolismo da lactose. E a intolerância à lactose é uma entidade caracterizada pela presença de sintomas digestivos provocados pela ingestão de leite de vaca e/ou seus derivados.

Aspectos genéticos da hipolactasia primária do tipo adulto

A persistência ou não da atividade da lactase na vida adulta é determinada geneticamente. O estado "lactase persistente" é determinado por padrão de transmissão autossômico dominante, enquanto que a "não persistência" (ou hipolactasia) tem herança autossômica recessiva (2). Assim, os indivíduos homo ou heterozigotos para o alelo dominante são absorvedores de lactose, enquanto os homozigotos para o alelo recessivo têm fenótipo não absorvedor de lactose.

Sabe-se hoje, ao contrário do que se pensou durante muitos anos, que o fenótipo "lactase não persistente", que corresponde à HPTA, é o tipo ancestral, enquanto a persistência da atividade da lactase é decorrente de uma mutação (2, 9). Esses diferentes fenótipos estão associados a alguns polimorfismos genéticos localizados a uma distância de milhares de pares de bases *upstream* ao gene *LCT*, mais precisamente no gene *MCM6*. Em 2002, foram descritos dois polimorfismos de nucleotídeo único ("SNPs", do termo inglês "*Single Nucleotide polymorphisms*") associados à HPTA em estudos conduzidos na Finlândia (5, 12). Posteriormente, estes achados foram observados também em populações com características étnicas distintas nos diferentes continentes, inclusive através de estudos feitos no Brasil (13 - 16).

O principal polimorfismo, denominado polimorfismo C/T-13910, está localizado na posição -13910 *upstream* ao gene *LCT* e envolve as bases C e T; resulta no estado "lactase não persistente" (HPTA) quando o alelo C está em homozigose (genótipo CC, o qual possui penetrância de 100%) (5). O outro polimorfismo (G/A-22018) está localizado na posição -22018 da região promotora do gene *LCT*, e confere um fenótipo compatível com a HPTA em mais de 95% dos casos quando ocorre a presença de dois alelos G em homozigose (5). De maneira inversa, a presença dos alelos T -13910 e A -22018 está associada com o fenótipo compatível com a persistência da atividade da lactase na fase adulta. A Tabela 1 ilustra os genótipos dos polimorfismos C/T-13910 e G/A -22018 e os respectivos fenótipos.

Cabe, no entanto, comentar que, segundo alguns autores, os heterozigotos CT do SNP-13910 e GA -22018 possuiriam atividade intermediária de lactase (17-19). Estes indivíduos seriam mais suscetíveis a desenvolver intolerância à lactose secundária a eventuais eventos associados à lesão da mucosa intestinal (2, 17, 19).

Historicamente, a distribuição geográfica do traço "lactase-persistente" nas populações está relacionada a fatores culturais, particularmente associada a atividades relacionadas à criação de gado e à produção e ao consumo do leite e seus derivados (2, 17, 19). Geograficamente, sabe-se hoje que este fenótipo, "lactase-persistente", é observado em maior frequência em populações caucasoides descendentes de povos do norte europeu, onde, há cerca de 10.000 anos, foi introduzida a atividade pecuária, com produção e consumo de leite e seus derivados (20). Em contraste, em regiões onde as populações dependiam fundamentalmente da agricultura no passado, esse fenótipo é infrequente (2, 6, 9). Além dos polimorfismos C/T-13910 e G/A-22018, outros três polimorfismos associados à HPTA foram identificados, em indivíduos africanos, por Tishkoff *et al.*: G/C-14010, T/G-13915 e C/G-13907 (21).

Considerando o alto grau de miscigenação da população brasileira (22), e o fato de que, até o presente momento, os dados epidemiológicos são escassos e restritos aos polimorfismos C/T-13910 e G/A-22018 (13, 15), a pesquisa dos polimorfismos descritos na África em nosso meio merece ser investigada.

Tabela 1 – Polimorfismos do gene da lactase-florizina hidrolase, genótipos e implicações quanto à atividade da lactase.

Polimorfismo / Genótipo	Atividade da lactase
C/T-13910	
CC	Lactase não persistente (HIPOLACTASIA)
CT	Lactase persistente*
TT	Lactase persistente
G/A-22018	
GG	Lactase não persistente (HIPOLACTASIA)
GA	Lactase persistente*
AA	Lactase persistente

* ver comentário no texto a seguir.

Magnitude do problema: a prevalência da hipolactasia primária do tipo adulto em diferentes populações

A HPTA é uma condição de elevada prevalência no mundo, variando de acordo com as características étnicas da população nos diferentes países (6). Em países do norte europeu, esta condição está presente em cerca de 5% da população em geral, com baixa prevalência observada em populações de origem caucasoide do norte europeu e seus descendentes na América do Norte e Oceania. A maioria dos indivíduos de populações do sul da Europa e região mediterrânea (habitantes do sul da Itália, gregos e judeus) é hipolactásica (23). Observam-se maiores taxas de prevalência de HPTA no continente africano e também em populações de nativos das Américas. A prevalência de HPTA se aproxima de 100% em alguns países da Ásia e do Oriente Médio.

No Brasil, os estudos existentes confirmam os achados de variações na prevalência em relação à etnia dos indivíduos (13, 24-30). No entanto, constata-se a utilização de diferentes métodos diagnósticos, conforme ilustra a Tabela 2.

Sevá-Pereira e Beiguelman estudaram 80 indivíduos saudáveis da região Sudeste com a realização do teste de tolerância à lactose, e encontraram uma prevalência de má absorção da lactose em 71% na amostra. Foram observadas diferenças da prevalência quanto à raça: 50% nos indivíduos caucasoides, 85% nos negroides e 100% nos mongoloides (24). Sparvoli encontrou uma prevalência de 75,7% de má absorção de lactose em indivíduos nordestinos que residiam no Rio Grande do Sul, e, em um estudo posterior, também observou diferenças da prevalência nos diferentes grupos étnicos estudados (28, 29). No Rio Grande do Sul, Pretto e colaboradores avaliaram a prevalência da má absorção de lactose através do teste do hidrogênio expirado, encontrando uma prevalência de 8,4% em uma amostra de escolares com idade entre 8 e 18 anos; a prevalência nos indivíduos de cor branca foi de 5,2%, contrastando com a de 15,5%, observada em não brancos (27). Um estudo conduzido por Alves e colaboradores, em crianças índias Terenas, encontrou uma prevalência de 89,3% (26).

Em uma amostra de 115 indivíduos com suspeita clínica de intolerância à lactose, Escoboza e colaboradores encontraram uma prevalência de hipolactasia primária do tipo adulto em 60,8%, através da análise imuno-histoquímica de biópsias intestinais endoscópicas. Quando analisada a cor dos indivíduos, a prevalência foi de 53,2% nos brancos, e de 91,3% nos não brancos (25). Recentemente, Mattar *et al.* avaliaram a frequência do polimorfismo C/T-13910 em 567 brasileiros, assintomáticos ou dispépticos, encontrando uma prevalência de hipolactasia primária do tipo adulto em cerca de 57% dos indivíduos brancos, 57% dos mulatos, 80% dos negros e 100% dos descendentes de japoneses (13).

Tabela 2 – Prevalência de HPTA, má absorção e intolerância à lactose no Brasil.

Autor / Ano / (#referência bibliográfica)	Método diagnóstico	Prevalência (%)	Etnia/cor	N	Faixa etária (anos)	Região do país
Sevá-Pereira 1982 (24)	Teste de tolerância à lactose	45 85 100	Caucasoides Negroides Mongoloides	80	20 - 52	Sudeste
Sparvoli 1989 (29)	Teste de tolerância à lactose	75,7	Tri-híbridos (Caucasoides Negroides Mongoloides)	37	18 - 59	Nordeste
Sparvoli 1990 (28)	Teste de tolerância à lactose	46 73	Caucasoides Negroides	70	19 - 59	Sul
Pretto 2002 (27)	Teste do hidrogênio expirado	5,2 15,5	Branca Não branca	225	8 - 18	Sul
Alves 2002 (26)	Teste do hidrogênio expirado	89,3	Indígenas	251	0 - 10	Centro-Oeste
Escoboza 2004 (25)	Imuno-histoquímica de biópsias intestinais (endoscópicas)	53,2 91,3	Branca Não branca	115	5 - 60	Sudeste
Pereira-Filho 2004 (30)	Teste de tolerância à lactose	44,1	Não mencionada	1088	0 a > 60 (limite máximo não informado)	Sul
Mattar 2009 (13)	Teste genético (SNP C/T-13910)	57 57 80 100	Branca Mulatos Negra Orientais	567	Idade média=42,1 (± 16,8) Limites não informados	Sudeste

História natural da intolerância à lactose

Nem todos os indivíduos com genótipos compatíveis com HPTA manifestam comprometimento da capacidade de absorver a lactose. Foram observadas diferenças na história natural dessa condição de acordo com características étnicas. Enquanto chineses e japoneses perdem 80 a 90% da atividade da lactase em até 4 anos após o desmame, populações asiáticas de outras etnias e judeus podem manter até 20 a 30% da atividade desta enzima, levando vários anos até atingir o seu nadir (9). Por outro lado, em países do norte da Europa, verificou-se que esse fenômeno pode demorar cerca de 18 a 20 anos (2). Além disso, Goldling e Di Stefano também observaram prevalências de má absorção de lactose mais elevadas em adultos com idade mais avançada, particularmente a partir dos 60 e dos 74 anos, respectivamente (31, 32).

Manifestações clínicas de intolerância à lactose

A suspeita clínica de intolerância à lactose costuma ser estabelecida a partir da observação de que a ingestão de leite e/ou seus derivados desencadeia a presença de manifestações clínicas, as quais estão listadas no Quadro 1.

O espectro de manifestações clínicas associadas à intolerância à lactose inclui sintomas como desconforto abdominal, sensação de distensão abdominal, dor abdominal tipo cólicas, flatulência, diarreia, borborigmos e eliminação de "fezes ácidas" (19, 23, 33, 34). Náuseas e vômitos também podem estar presentes (19). Segundo Levvit, queixas relacionadas à produção de gás (sensação de distensão abdominal, dor abdominal e flatulência) são mais frequentes que diarreia (23). Outra observação interessante, feita por Matthews e colaboradores em sua casuística de 133 pacientes, foi que 30% dos intolerantes à lactose relatavam história de constipação (19).

Os sintomas de intolerância à lactose podem comprometer a qualidade de vida de crianças, adolescentes e adultos acometidos, mas não costumam acarretar morbidade significativa (9, 11). Também estão descritas algumas manifestações sistêmicas associadas à intolerância à lactose, conforme ilustra o Quadro 2.

No entanto, o conceito de "intolerância sistêmica à lactose" é controverso (20). Lomer e colaboradores ponderam que a associação entre a intolerância à lactose e as manifestações sistêmicas pode ser meramente casual, e consideram que alguns sintomas teriam sido equivocadamente atribuídos à intolerância à lactose. Na verdade, tais manifestações podem ser decorrentes de uma outra condição, que é a alergia à proteína do leite de vaca, a qual pode coexistir com a intolerância à lactose em 20% dos casos (9); cabe ressaltar que esse diagnóstico é raro em adultos.

Aspectos práticos do manejo clínico da intolerância à lactose

Considerando a elevada prevalência global da HPTA, suas variações de acordo com as características étnicas e o

Quadro 1 – Manifestações clínicas frequentes de intolerância à lactose.

Manifestações clínicas de intolerância à lactose
Desconforto abdominal
Sensação de distensão abdominal
Dor abdominal tipo cólica
Flatulência
Diarreia
Borborigmos
Eliminação de "fezes ácidas"
Náuseas / vômitos
Constipação

Quadro 2 – Manifestações sistêmicas relatadas como associadas à intolerância à lactose – adaptada de Matthews e colaboradores (19)

Manifestações sistêmicas de intolerância à lactose
Cefaleia, tonturas
Queixas depressivas, diminuição de memória, dificuldade de concentração
Astenia
Eczemas cutâneos
Arritmias cardíacas
Mialgias, artralgias
Aumento da frequência miccional

padrão de transmissão genético, um breve questionamento sobre a ascendência étnica do paciente é de simples obtenção com a anamnese e pode ser útil para uma estimativa preliminar sobre a probabilidade de tratar-se de HPTA (23).

A expressão clínica da má absorção de lactose é extremamente variável. Muitos indivíduos com hipolactasia confirmada toleram a ingestão de diferentes quantidades de leite/derivados, sem apresentarem manifestações clínicas (35); na maioria dos casos, essa quantidade tolerada pode chegar até um a dois copos de leite durante o dia (sendo que um copo de 240 ml contém 11 g de lactose) (11). Em contraste, há pessoas que apresentam sintomas com a ingestão de apenas 2-3 g de lactose, como, por exemplo, a quantidade correspondente a uma barra de chocolate (36). Conforme mencionado anteriormente (9, 11), a quantidade de lactose ingerida é um dos fatores que contribui para a ocorrência de sintomas. Observa-se importante variação na concentração de lactose conforme o tipo de alimento ingerido (Tabela 3).

Outro problema bastante atual é a adição de lactose a muitos alimentos industrializados, sem que isso conste, necessariamente, em seus rótulos: a presença da chamada "lactose oculta" (9, 19, 20). Essa questão tem especial importância no manejo de pacientes intolerantes que apresentam sintomas com ingestão de pequena quantidade de lactose. Além disso, do ponto de vista epidemiológico, a questão da lactose oculta tem potencial implicação sobre a saúde de milhões de pessoas em todo o mundo, em função da elevada prevalência da HPTA. Merece menção também o fato de a lactose ser o excipiente utilizado na composição de inúmeros medicamentos (9, 37). Em especial, esse fato deve ser lembrado quando do aconselhamento dos pacientes intolerantes à lactose, no que se refere à restrição da ingestão desse dissacarídio, a qual comumente se limita às fontes dietéticas.

Tabela 3 – Quantidade de lactose em diferentes alimentos – adaptada de Misselwitz e colaboradores (20)

Alimento	Medida	Conteúdo de lactose
Leite (baixo teor de gordura)	1 copo (250 ml)	13 g
Leite integral	1 copo (250 ml)	12 g
Iogurte (baixo teor de gordura)	200 g	12 g
Iogurte integral	200 g	9 g
Sorvete cremoso	50 g (2 bolas)	3 g
Queijo cremoso	30 g	0,1 g
Manteiga	1 colher de chá	0,03 g
Queijo tipo cheddar	30 g	0,02 g

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A Tabela 4 apresenta os principais métodos empregados na investigação da intolerância à lactose e salienta algumas peculiaridades importantes de cada um deles.

O teste da medida da atividade da lactase intestinal tem como maior limitação o seu caráter invasivo; o método originalmente descrito empregava biópsias jejunais, enquanto que o teste utilizado atualmente, cujo kit se chama "*Quick lactase test*", necessita da realização de endoscopia digestiva alta, com biópsias da segunda porção duodenal (38). Além disso, o fato de a lactase não se distribuir de maneira homogênea ao longo do intestino também prejudica a aceitação da utilização na prática clínica (39, 40).

O teste do hidrogênio expirado, apesar do seu caráter não invasivo e de ser muito valorizado em outros países, tem sua disponibilidade bastante restrita no Brasil (sendo utilizado principalmente no âmbito da pesquisa). Este método requer um aparelho de cromatografia gasosa e tem como desvantagens a necessidade de um rigoroso preparo prévio, um prolongado tempo ocupado para a sua realização (de 2 a 6 horas) e o fato de poder desencadear sintomas naqueles pacientes intolerantes à lactose (10, 41). O diagnóstico de má absorção de lactose é estabelecido quando a concentração do hidrogênio expirado aumenta em 20 partes por milhão (ppm) em relação aos valores basais; a sensibilidade varia de 80 a 92,3%, e a especificidade atinge 100%, com dose de 25 g de lactose (4). Além disso, é possível avaliar os sintomas após a administração de lactose.

A curva glicêmica, também chamada de teste de tolerância à lactose (TTL), é um método simples e amplamente disponível em nosso meio (4). No entanto, à semelhança do teste do hidrogênio expirado, demanda algumas horas para a sua execução e pode causar desagradáveis sintomas pela ingestão da lactose, além do inconveniente de neces-

Tabela 4 – Métodos diagnósticos para investigação de intolerância à lactose.

Método diagnóstico	Princípios / procedimentos	Significado do resultado alterado	Comentários
Curva glicêmica (Teste de tolerância à lactose)	Glicemia de jejum e dosagens seriadas após a administração de lactose	Má absorção de lactose	Não permitem distinguir intolerância à lactose decorrente da HPTA de intolerância à lactose secundária
Teste do hidrogênio expirado	Concentração do H2 no ar expirado em jejum e medidas seriadas após a administração de lactose	Má absorção de lactose	
Teste da atividade da lactase intestinal	Avalia a atividade da lactase na mucosa intestinal	Hipolactasia	Utilização na prática clínica restrita pelo seu caráter invasivo e pela heterogeneidade na distribuição de lactase na mucosa intestinal
Teste genético (Análise molecular da HPTA: SNPs C/T-13910 e G/A-22018)	Genotipagem dos polimorfismos da região promotora do gene LCT	HPTA	Genótipo compatível com HPTA não é sinônimo da presença de sintomas de intolerância à lactose (necessária correlação com informações clínicas)

sitar repetidas punções venosas para coleta de sangue, somadas a menores sensibilidade e especificidade (23). A má absorção da lactose é observada quando o pico de glicemia após a ingestão de lactose não excede em 20 a 25 mg/dl a glicemia de jejum, caracterizando a chamada "curva plana" (4). A dose convencional de lactose a ser ingerida tanto para o teste do hidrogênio expirado quanto para o TTL é de 50 g; atualmente, alguns autores recomendam a administração de uma dose menor (25 g) de lactose, a fim de reduzir os sintomas de intolerância desencadeados pela realização do exame (6).

Apesar de pouco utilizados na prática clínica, existem também outros métodos, como o teste de tolerância à lactose com etanol, e métodos de Medicina Nuclear, que empregam o carbono marcado (testes respiratórios com C13 ou C14) (6. 9, 42). Um novo método diagnóstico não invasivo, recém-apresentado por pesquisadores espanhóis, mostrou resultados animadores em um estudo multicêntrico, que incluiu mais de 200 pacientes. Trata-se do teste da galactosylxylose (ou gaxilose), um análogo sintético da lactose; essa molécula é clivada pela lactase intestinal, resultando em galactose e D-xylose, a qual é absorvida passivamente através da mucosa intestinal, sendo que a sua concentração sérica ou urinária pode ser determinada de forma bastante simples, por métodos colorimétricos (42). Neste recente estudo, os testes de gaxilose urinária e sanguínea foram avaliados em pacientes com sintomas de intolerância à lactose, e comparados com outros métodos diagnósticos (como o teste da medida da lactase intestinal, o teste do hidrogênio expirado, o TTL e o teste genético do SNP C/T-13910). Ambos os testes de gaxilose apresentaram excelentes sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo (todos acima de 90%) (42).

Os testes genéticos permitem o estabelecimento do diagnóstico de HPTA com a coleta de uma única amostra de sangue, a partir da qual é extraído DNA (4, 43, 44). Os SNPs associados à HPTA são identificados/genotipados através de técnicas de biologia molecular como PCR em tempo real, PCR convencional com tratamento do produto do PCR por enzima de restrição (PCR-RFLP), além de sequenciamento genético (6, 45, 46).

Em estudos recentes, observou-se excelente correlação entre a análise molecular da HPTA com o teste do hidrogênio expirado, sugerindo que a análise molecular exerce um papel importante no diagnóstico atual da HPTA (16, 47-51). Pohl e colaboradores, em estudo que envolveu cerca de 200 pacientes, encontraram sensibilidade e especificidade do teste genético superiores a 95%, reforçando a impressão de que a análise molecular da HPTA tem condições de substituir o teste do hidrogênio expirado na investigação diagnóstica dessa condição (52). Apesar disso, alguns pesquisadores discordam, argumentando que o teste genético identifica indivíduos com as alterações genéticas predisponentes à má absorção de lactose, e que isso, na ausência de manifestações clínicas, não permite classificar esses indivíduos como intolerantes (17). Entretanto, deve-se levar em conta que o teste da medida da lactase a partir de biópsias intestinais também não permite qualquer avaliação referente aos sintomas de intolerância à lactose (50). O teste genético tem sua utilização justificada, na opinião dos autores da presente revisão, frente à forte suspeita clínica de intolerância à lactose primária, a partir dos 2 anos de idade.

Dificuldades na abordagem diagnóstica da intolerância à lactose

Algumas questões podem dificultar a abordagem diagnóstica frente à suspeita de intolerância à lactose, e confundir o clínico.

A subjetividade da percepção dos sintomas por parte dos pacientes é um dos fatores que interfere nas variações observadas no quadro clínico da intolerância à lactose (11), o que pode dificultar a avaliação clínica. Cabe comentar que a avaliação da relação causal entre a ingestão de leite/derivados e o desencadeamento dos sintomas está sujeita

a um forte componente de subjetividade (20). Assim, na prática clínica, pode-se ter dificuldade em obter uma informação fidedigna que reflita um estado de má absorção da lactose somente pela anamnese. A percepção dos pacientes de que os sintomas são desencadeados pela ingestão de lactose pode não se confirmar com a investigação de má absorção de lactose (23, 53). Nesse caso, a ausência de má absorção de lactose descarta a suspeita de intolerância à lactose.

A constatação da má absorção de lactose através de exames complementares, sem que, no entanto, os sintomas sejam desencadeados pela ingestão de leite/derivados é uma situação que merece ser comentada. Segundo alguns autores, isso pode refletir o fato de que a dose de 50 g de lactose para a realização tanto do TTL quanto do teste do hidrogênio expirado (utilizada com frequência até recentemente) é superior à quantidade de lactose ingerida em tomada única pela maioria da população (6, 10). Isso reforça a necessidade de valorizar as informações clínicas quando da elaboração das hipóteses diagnósticas e consequente condução da investigação, pois uma investigação deflagrada equivocadamente pode gerar novos fatores de confusão que dificultarão o estabelecimento do diagnóstico (54, 55).

O clínico deve manter em mente que a suspeita do diagnóstico de intolerância à lactose deve ser embasada não só pela presença de manifestações clínicas compatíveis, mas também pela observação de que as mesmas apresentam aparente associação com a ingestão de leite/derivados.

A importância do diagnóstico diferencial: hipolactasia primária do tipo adulto *versus* hipolactasia secundária a outras condições

Na prática clínica, quando diante de um paciente com sintomas sugestivos de intolerância à lactose, o mais importante é diferenciar a HPTA de outras condições que possam causar hipolactasia secundária (20). Condições clínicas relativamente comuns, como parasitoses intestinais e gastroenterites agudas, as quais têm particular importância em países em desenvolvimento, podem levar à diminuição da lactase secundariamente ao acometimento da mucosa intestinal (56). De forma semelhante, outras condições menos frequentes mas igualmente importantes, como o supercrescimento bacteriano intestinal, a doença celíaca e as doenças inflamatórias intestinais (D.I.I.) também podem determinar hipolactasia secundária (20, 57); mais raramente, a redução da capacidade absortiva ou da expressão da lactase intestinal pode ser decorrente de cirurgias gastrointestinais, síndrome do intestino curto, enterite actínica, ou uso de medicações (20). Em todas essas situações, os exames que detectam a má absorção de lactose (como, por exemplo, o teste do hidrogênio expirado e o TTL) podem revelar resultados alterados, como consequência do estado de hipolactasia secundária. Considerando que as condições infectoparasitárias têm caráter transitório, e que o manejo terapêutico específico da doença celíaca e das D.I.I. pode corrigir a hipolactasia, essas condições possuem implicações prognósticas e terapêuticas distintas em relação à HPTA.

É importante lembrar ainda que, diante do caráter inespecífico das suas manifestações clínicas, a intolerância à lactose pode ser confundida, ou coexistir, com dois frequentes transtornos funcionais do aparelho digestivo: a dispepsia funcional e a síndrome do intestino irritável (13, 15, 58-60). Isso se torna especialmente relevante na prática clínica devido à elevada prevalência tanto da intolerância à lactose quanto desses transtornos funcionais, podendo trazer dificuldades no diagnóstico e na abordagem terapêutica desses pacientes.

COMENTÁRIOS FINAIS

1. A HPTA acomete grande parte da população mundial. A maior parte dos indivíduos com HPTA irá se manifestar como intolerante à lactose até a vida adulta. Diferenças na prevalência desta condição estão relacionadas à etnia dos indivíduos. No Rio Grande do Sul, uma parcela significativa da população possui intolerância à lactose.

2. É importante diferenciar a intolerância à lactose primária (causada pela HPTA) da intolerância à lactose secundária a doenças com acometimento da mucosa intestinal.

3. A incorporação da análise molecular da HPTA como teste diagnóstico frente à suspeita de intolerância à lactose é recente e tem crescente potencial de utilização. Permite estabelecer este diagnóstico de forma simples e pouco invasiva.

4. Os testes genéticos que contemplam a genotipagem dos polimorfismos C/T-13910 e/ou G/A-22018 são suficientes para o diagnóstico de HPTA em populações caucasoides. A genotipagem dos demais polimorfismos descritos merece ainda maior investigação no âmbito da pesquisa clínica, particularmente em indivíduos afrodescendentes.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e CAPES.

REFERÊNCIAS

1. Troelsen, JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. Biochim Biophys Acta. 2005;1723(1-3):19-32.
2. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Ann Rev Genet. 2003;37:197-219.
3. Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ. Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells. Bioch J. 1987;241(2);427-434.
4. Mattar R, Mazzo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. Rev Assoc Med Brás. 2010; 56(2):230-236.
5. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Tervilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. at Genet. 2002;30(2):233-7.
6. Mattar R, Mazzo DFC, Carilho FJ. Lactose intolerance:djagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol. 2012;5:113-21.
7. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips AD, Poulter M, Clay P, Walter-Smith JA, Swallow DM. Genetically programed down-regulation of lactase in children. Gastroenterology. 1998;114(6):1230-6.

8. Simoons FJ. Age of onset of lactose malabsorption. Pediatrics. 1980;66(4):646-8.
9. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: Lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(2):93-103.
10. Romagnuolo JD, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. Am J Gastroenterol. 2002;97(5):1113-26.
11. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. Ann Intern Med. 2010; 152(12):792-6.
12. Poulter M, Hollox E, Harvey CB, Mulcare C, Peuhkuri K, Kajander K, et al. The causal element for the lactase persistence/non-persistence polymorphism is located in a 1 Mb region of linkage disequilibrium in Europeans. Ann Hum Genet. 2003;67(4):298-311.
13. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Silva JM, Carrilho FJ. Frequency of LCT-13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. Nutr J. 2009;8:46.
14. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Carrilho FJ. Single nucleotide polymorphism C/T-13910, located upstream of the lactase gene, associated with adulttype hypolactasia: validation for clinical practice. Clin Biochem. 2008;41(7-8):628-30.
15. Bernardes-Silva CF, Pereira AC, Mota GFA, Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T-13910 and G/A-22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. Clin Chim Acta. 2007;386(1-2):7-11.
16. Bulhões AC, Goldani HA, Oliveira FS, Matte US, Mazzuca RB, Silveira TR. Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactasephlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. Braz J Med Biol Res. 2007;40(11):1441-6.
17. Di Stefano M, Terulla V, Tana P, Mazzocchi S, Romero E, Corazza GR. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? Dig Liver Dis. 2009;41(7):474-9.
18. Enattah NS, Nielsen M, Lewinski R, Kuokkanen M, Rasinpera H, et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. World J Gastroenterol. 2007;13(25):3508-12.
19. Matthews SB, Waud JP, Roberts AP, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective of an old problem. Postgrad Med J. 2005;81(953):167-73.
20 Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterology Journal. June 2013; 1 (3): 151-9.
21. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbit CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat Genet. 2007;39(1):31-40.
22. Pena SB, Bortolini MC. Pode a genética definir quem pode se beneficiar das cotas universitárias e demais ações afirmativas? Estudos Avançados. 2004;18(50):31-50.
23 Levitt MW, Wilt T, Shaukat A. Clinical Implications of Lactose Malabsorption versus Lactose Intolerance. J Clin Gastroenterol 2013. 47(6): 471-80.
24. Seva-Pereira A, Beiguelman B. Primary adult hypolactasia in healhty Brazilian adult caucasoid, negroid and mongoloid subjects. Arq Gastroenterol. 1982;19(3):133-8.
25. Escoboza PM, Fernandes MI, Peres LC, Einerhand AW, Galvão LC. Adult-type hypolactasia: clinical, morphologic and functional characteristics in Brazilian patients at a University Hospital. J Ped Gastroenterol Nutr. 2004;39(4):361-5.
26. Alves GMS, Moraes MB, Fagundes Neto U. Nutritional status and breath hydrogen test with lactose and lactulose in Terena Indian children. J Ped. 2002; 78:113-19.
27. Pretto FM, Silveira TR, Menegaz V, Oliveira J. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: diagnóstico através do teste do hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. J Ped. 2002;78(3):213-18.
28. Sparvoli AC. Malabsorção de lactose do adulto. Prevalência na população sulina. Aspectos genéticos e evolutivos do polimorfismo da atividade da lactase. Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). 1990. Campinas, SP. 134f.
29. Sparvoli AC. Malabsorção de lactose do adulto em uma população nordestina. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). 1989. Campinas, SP. 100f.
30. Pereira Filho D, Furlan SA. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo. Experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville-SC. Revista Saúde e Ambiente. 2004;5(1):24-30.
31. Goulding A, Taylor RW, Keil D, Gold E, Lewis-Barned NJ, Williams SM. Lactose malabsorption and rate of bone loss in older women. Age Ageing. 1999;28(2):175-80.
32. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Strocchi A, Corazza GR. Lactose malabsorption in the elderly. Scand J Gastroenterol. 2001;36(12):1274-8.
33. Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, Pietschmann P, Kudlacek S, Strele A *et al*, Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. QJM. 2005;98(12):857-63.
34. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. J Am Coll Nutr. 2000;19(2 Suppl):165S-175S.
35. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. Am J Clin Nutr. 1996;64(2):197-201.
36. Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P, Levitt MD. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. Am J. Clin Nutr. 1997;65(2):1502-6.
37. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the "hidden" lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(6):677-87.
38. Koukkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Karesvuori S *et al*. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy. 2006;38(7):708-12.
39. Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption – which one is the best? BMC Gastroenterol. 2009;9:82.
40. Maiuri L, Raia V, Potter J, Swallow D, Ho MW, Fiocca R, et al. Mosaic pattern of lactase expression by villous enterocytes in human adult-type hypolactasia. Gastroenterology. 1991. 100(2):359-69.
41. Simren M, Sotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. Gut. 2006;55(3):297-303.
42. Aragón JJ, Hermida C, Martinez-Costa OH, Sanchez V, Martin I, Sanchez JJ, et al. Noninvasive Diagnosis of Hypolactasia With 4-Galactosylxylose: A Multicentre, Open-Label, Phase IIB-III Nonrandomized Trail. J Clin Gastroenterol. 2013; May 29 (versão online disponível previamente à publicação - acessado em 8/6/2013).
43. Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Loriga F, et al. Genetic testing improves the diagnosis of adult type hypolactasia in the Mediterranean population of Sardinia. Eur J Clin Nutr. 2007;61(10):1220-5.
44. Buning C, Genschel J, Jurga J, Fielder T, Voderholzer W, Fielder EM, et al. Introducing genetic testing for adult-type hypolactasia. Digestion. 2005;71(4):245-50.
45. Wortmann AC, Simon D, Mazzoleni LE, Sander GB, Lunge VR, Nabinger DD, et al. Molecular analysis of Adult Type Hypolactasia in patiens with Functional Dyspepsia: evaluation of five associates single nucleotide polymorphisms. Gastroenterology. 2013;144(5) Suppl 1:S-683.
46. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO, et al. A novel polymorphism associated with lactose intolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? Hum Genet. 2007;120(6):799-88.
47. Usai Satta P, Congia M, Schirru E, Scarpa M, Mura G. Genetic testing is ready to change the diagnostic scenario of lactose malabsorption. Gut. 2008;57(1):137-8;autor reply 138.
48. Anthoni SR, Rasinpera HA, Kotamies AJ, Komu HA, Pihlajamaki HK, Kolho KL, et al. Molecularly defined adult-type hypolactasia among working age people with reference to milk consumption ang gastrointestinal symptoms. World J Gastroenterol. 2007;13(8):1230-5.
49. Ridefelt P, Hakansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. Scand J Gastroenterol. 2005;40(7):822-6.
50. Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactose non-persistence. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(3):371-6.

51. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult--type hypolactasia in children. Gut. 2004;53(11):1571-6.
52. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. Br J Nutr. 2010;104(6):900-7.
53. Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodriguez P, Malagelada JR. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(7):581-6.
54. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. N Engl J Med. 1995;333(1):1-4.
55. Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R. Lactose intolerance - a confusing clinical diagnosis. AM J Clin Nutr. 2000;71(2):600-2.
56. Rana SV, Bhasin DK, Vinayak VK. Lactose hydrogen breath test in Giardia lambliapositive patients. Dig Dis Sci. 2005;50(2):259-61.
57. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. Digestion. 2005;71(2):106-10.
58. Goldstein R, Bravermann D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. Isr Med Assoc J. 2000;2(8):583-7.
59. Mischkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. Dig Dis Sci. 1997;42(12):2591-8.
60. Bohmer CJ, Tuynman HA. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996. 8(10): 1013-6.

✉ Endereço para correspondência
André Castagna Wortmann
Rua Cel. Bordini, 830/503
90.440-003 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3328-4681 / (51) 9270-3245
💻 wortmanngastro@gmail.com
Recebido: 14/6/2013 – Aprovado: 17/6/2013