

Doença de Tangier: a propósito de um caso clínico

Tangier Disease: a case report

Bernardo Macedo¹, Pedro Ramalho Fontes²

Resumo

A Doença de Tangier é uma doença genética extremamente rara (estima-se uma incidência de 1/120.000.000 pessoas, com menos de 100 casos descritos no Mundo), caracterizada por uma deficiência severa de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e cujas manifestações clínicas são secundárias à deposição de colesterol esterificado nos tecidos afectados e para a qual não há tratamento etiológico conhecido.

Os autores descrevem o caso de um homem de 58 anos de idade, enviado à consulta de Medicina Interna por hipocolesterolemia marcada, cujo estudo lipídico confirmou tratar-se de uma Doença de Tangier, tendo como manifestação principal uma marcada esplenomegalia com hiperesplenismo.

A propósito deste caso faz-se uma breve revisão desta entidade.

Palavras chave: Tangier, hipoalfalipoproteinemia.

Abstract

Tangier disease is an extremely rare genetic disease (incidence estimated of 1/120.000.000 person, with less than 100 cases reported worldwide), characterized by severe deficiency of high-density lipoproteins (HDL). The clinical features of this disease are due to increased cholesterol esters accumulation in the affected tissues and no known therapy alters the course of Tangier Disease.

We describe a clinical case of a 58 year old man, referred to Internal Medicine for the evaluation of very low total cholesterol, witch study lead to the diagnosis of Tangier Disease, with clinical findings of splenomegaly and hypersplenism.

The authors present a brief review of this disease.

Key words: Tangier, hypoalphalipoproteinemia.

INTRODUÇÃO

A Doença de Tangier, descrita em 1961 por Fredrickson, é uma doença genética autossómica recessiva, secundária a uma deleção de uma base no gene ABCA1 no cromossoma 9 (9q31), da qual resulta uma síntese deficiente de uma proteína reguladora do efluxo de colesterol. No complexo metabolismo lipídico, esta proteína tem como função o transporte transmembranar do colesterol intra-celular acumulado nas células do sistema reticuloendotelial (monócitos e macrófagos), para as lipoproteínas de alta densidade (apolipoproteína A1 e HDL), com posterior transporte hepático.¹⁻⁶

Os heterozigotos para esta mutação apresentam em geral apenas alterações analíticas assintomáticas (colesterol HDL abaixo do percentil 25), enquanto os homozigotos apresentam habitualmente um quadro clínico de atingimento sistémico, colesterol HDL muito baixo (geralmente inferior a 10 mg/dl) e apolipoproteína A1 muito reduzida (geralmente in-

ferior a 5 mg/dl). Há grande heterogeneidade clínica e laboratorial (*Quadros I e II*), estando a maioria dos doentes em geral assintomática até por volta dos 50 anos de idade, altura em que o crescimento dos órgãos afectados e/ou a doença cardiovascular precoce podem dar sintomas.⁷⁻⁹

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de um homem de raça branca, de 58 anos de anos idade, natural e residente em Castelo de Paiva, enviado à consulta de Medicina Interna por hipocolesterolemia assintomática (colesterol total de 42 mg/dl e colesterol HDL < 5 mg/dl).

É um reformado da função pública (trabalhador de limpeza), com hábitos tabágicos mantidos (15 UMA) e história de consumo alcoólico excessivo no passado (150 g de álcool/dia), sendo actualmente ligeiro. Tem antecedentes de anemia de causa não esclarecida aos 4 anos e paludismo aos 22 anos, durante o serviço militar em África, sem outros antecedentes pessoais e sem seguimento médico regular.

Da história familiar refere-se que o pai faleceu aos 83 anos por morte súbita, e a mãe faleceu aos 78 anos por motivo desconhecido (sofria de diabetes mellitus e de dislipidemia não caracterizada). Tem quatro irmãos com idades compreendidas entre os 60 e 65

Serviço de Medicina do Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira

Recebido para publicação a 27.10.08

Aceite para publicação a 29.07.09

QUADRO I

Alterações analíticas encontradas na Doença de Tangier

Alterações analíticas	Baixo nível de colesterol (Total, HDL e LDL) Baixo nível de apolipoproteínas A1 e A2 Elevado nível de quilomicrons Infiltração de células espumosas nas biópsias de tecidos afectados Pancitopenia
-----------------------	--

QUADRO II

Manifestações clínicas da Doença de Tangier

Manifestações clínicas	Hipertrofia amigdalina, com coloração alaranjada Redução da acuidade visual Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatia Neuropatia Doença vascular precoce (cardíaca e cerebral)
------------------------	--

anos, cujos antecedentes se desconhecem e que não puderam ser avaliados. Tem 5 filhos com idades entre os 18 e 27 anos, tendo sido apenas possível avaliar duas filhas, uma de 30 anos com um perfil lipídico normal e sem evidência de doença clínica e outra filha, de 23 anos, que foi estudada na consulta de Medicina Interna por trombocitopenia idiopática, tendo um perfil lipídico com ligeira redução do colesterol de alta densidade (HDL 24mg/dl) e da apolipoproteína A1 (99mg/dl) e cuja biópsia de mucosa rectal revelou macrófagos de citoplasma “espumoso”, não tendo até ao momento outras manifestações da doença, tratando-se provavelmente de heterozigotia para a Doença de Tangier. Os restantes filhos não quiseram fazer qualquer avaliação clínica ou analítica.

Na avaliação inicial o doente encontrava-se assintomático, sem queixas do foro oftalmológico, otorrinolaringológico, neurológico ou hematológico, sem parestesias ou sensação de enfartamento, sem perdas hemáticas ou manifestações hemorrágicas mucocutâneas. Ao exame objectivo era de notar obesidade (IMC de 31,2 kg/m²), orofaringe sem alterações, esplenomegalia com baço palpável cerca de 8 cm abaixo do rebordo costal e o exame neurológico era normal.

O estudo analítico (Quadro III) mostrou colesterol total muito baixo, colesterol HDL e apolipoproteína A1 indetectáveis, trombocitopenia (45 X 10⁹

QUADRO III

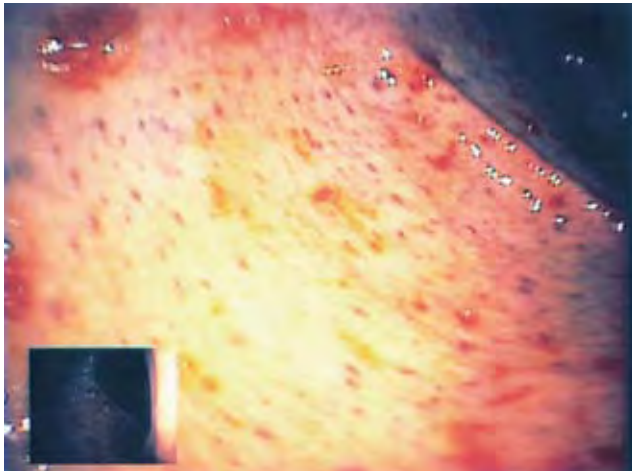
Valores analíticos do doente, à admissão na consulta de Medicina Interna

Hb (13-17 g/dl)	14,8
VGM (80-100 fL)	103
Leucócitos (4-10 x 10 ⁹ /L)	4,9
Plaquetas (150-400 X 10 ⁹ /L)	45
Bilirrubina (0,2- 1,2 mg/dl)	1,4
Colesterol total (≤ 170mg/dl)	42
Colesterol HDL (≥55mg/dl)	3
Triglicéridos (≤ 150 mg/dl)	224
Apolipoproteína A1 (110-205 mg/dl)	< 4,97
Vitamina B12 (189-883 pg/ml)	325
Ácido Fólico (3-20 ng/ml)	4,2

/L plaquetas, sem agregados), hiperbilirrubinemia ligeira (indirecta) e haptoglobina indetectável. Não apresentava outras alterações analíticas de relevo, não tendo nomeadamente défice de vitamina B12 ou ácido fólico, atingimento de outras linhagens celulares hematológicas (além das plaquetas), com provas de Coombs directa e indirecta negativas e esfregaço de sangue periférico sem alterações e sem alteração das bioquímicas hepáticas ou evidência de doença hepática. Fez ecografia abdominal (esplenomegalia homogénea maciça com um baço de 20 cm eixo longitudinal), endoscopia digestiva alta (xantoma do corpo gástrico, não biopsado) e colonoscopia (aspecto mosqueado difuso da mucosa intestinal, Fig. 1, cuja biópsia revelou histiócitos de citoplasma espumoso na mucosa e muscularis mucosa, Fig. 2). A avaliação oftalmológica mostrou opacidade difusa do estroma corneano. Para rastreio de doença cardiovascular precoce fez ecocardiograma, electrocardiograma, prova de esforço e ecodoppler dos vasos do pescoço, que não mostraram alterações.

O perfil lipídico associado ao restante quadro descrito permitiu assim chegar ao diagnóstico de Doença de Tangier.

O doente continua a ser seguido na consulta de Medicina Interna, tendo tido como intercorrência (aos 56 anos) um acidente vascular cerebral lacunar



Aspecto do cólon na endoscopia

FIG. 1

direito, com recuperação total dos défices (sensitivos). Embora com alguma hesitação, dadas as referidas alterações hematológicas, esteve anti-agregado com ácido acetilssalicílico durante alguns meses.

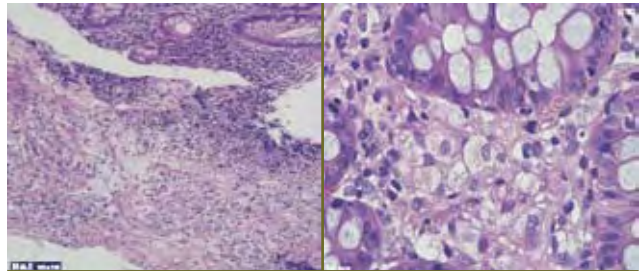
Actualmente mantém hiperesplenismo assintomático (com valores de plaquetas em redor de 40×10^9 /L e leucócitos em redor de $3,5 \times 10^{12}$ /L), apenas com indicação para cumprir medidas higieno-dietéticas (abstinência alcoólica e tabágica, exercício físico regular e dieta pobre em gorduras).

DISCUSSÃO

A Doença de Tangier é uma entidade extremamente rara, com muito poucos casos descritos no mundo e julga-se que ainda não descrito em Portugal. Tem uma grande heterogeneidade clínica, pelo que alguns autores referem que cada novo caso da doença pode fornecer informação fundamental para o seu melhor conhecimento e para a compreensão dos mecanismos de efluxo de colesterol.⁸⁻⁹

No diagnóstico diferencial das hipoalfalipoproteinemias há a considerar outras doenças genéticas (*Quadro IV*), situações de resistência à insulina (obesidade, diabetes mellitus), fármacos (bloqueadores beta, benzodiazepinas, esteroides anabolizantes, etc), vegetarianismo, neoplasias, hepatopatias, infecções e insuficiência renal.

No caso clínico apresentado, apesar de considerarmos que o estudo genético seria importante (do doente e da família), este não é efectuado em nenhum laboratório Português, tanto quanto é do nosso co-



Imagens microscópicas da biópsia do cólon. À esquerda imagem de infiltrado da mucosa do cólon por células espumosas, visíveis em maior ampliação na imagem da direita

FIG. 2

nhecimento, sendo apenas feito a nível internacional, no contexto de investigação clínica. A normalidade dos exames neurológico e otorrinolaringológico não excluem o diagnóstico, pois estas alterações estão presentes em menos de 50 e 20% dos doentes, respectivamente. Perante valores laboratoriais tão expressivos (colesterol total, HDL e apolipoproteína A1 extremamente baixos e triglicédeos normais), na presença de esplenomegalia sem hipertensão portal, de alterações oftalmológicas sugestivas e achados anatomopatológicos de infiltração de células espumosas no intestino biopsado, podemos afirmar o diagnóstico de Doença de Tangier, pois nenhuma das outras doenças causadoras de hipoalfalipoproteinemia se apresenta deste modo.

A associação desta entidade com doença cardiovascular prematura não é clara, pois apesar do défice de colesterol de alta densidade estar estabelecido como factor de risco vascular, estes doentes têm igualmente valores muito baixos de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. Evidentemente, os factores de risco vasculares clássicos (idade, sexo, tabagismo, dieta, sedentarismo), podem também contribuir para a doença cardiovascular, constituindo o seu controlo a única atitude terapêutica reconhecida até à data para estes doentes.

Existem algumas descrições isoladas de instituição de terapêutica hipolipemiante nestes doentes, com melhoria da função endotelial e aumento do colesterol de alta densidade ou de apolipoproteína A1.¹⁰ Em relação ao hiperesplenismo, há dois casos descritos de esplenectomia, com agravamento clínico após a cirurgia, com depósitos abdominais de células espumosas ricas em lípidos (simulando por vezes tumores abdominais), pelo que (de acordo com

QUADRO IV

Principais Diagnósticos diferenciais de hipoalfalipoproteinemias primárias

Doença	Modo de Transmissão	Perfil Lipídico	Manifestações Clínicas
Hipoalfalipoproteinemia familiar	AD Mutação gene apo A-I	HDL ↓↓↓ CT e LDL N ou ↑	Doença cardiovascular prematura
Deficiência familiar de HDL	AD Mutação do gene ABCA 1	HDL ↓↓↓ CT e LDL ↓	Perfil bioquímico parecido com Tangier, sem as outras alterações sistémicas
Doença de Tangier	AR Mutação do gene ABCA 1	HDL ↓↓↓ CT e LDL ↓	Hipertrofia amigdalina, com coloração alaranjada Redução da acuidade visual Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatia Neuropatia Doença vascular precoce
Deficiência de Lipoproteína Lipase	AR	CT N ↑ HDL ↓ TG ↑↑↑	Dependentes da hiperlipidemia
Deficiência Completa de LCAT Lecitina Colesterol Acil Transferase	AR Mutação do gene LCAT	CT N ↑↑ HDL ↓↓ TG ↑↑	Doença cardiovascular prematura Nefropatia grave Anemia Opacidades corneanas
Doença do olho de peixe	AR Mutação do gene LCAT	CT N ↑↑ HDL ↓↓ TG ↑↑	Opacidades corneanas

AD- autossómico dominante; AR- autossómico recessivo; CT- colesterol total; HDL- lipoproteínas de alta densidade; LCAT- lecitina-colesterolaciltransferase; LDL- lipoproteínas de baixa densidade, N- normal; TG- triglicéridos; ↑ - elevado, ↓ - reduzido

esses autores) a esplenectomia está contra-indicada nestes doentes.¹¹⁻¹²

Do que se conhece desta doença, é recomendado no seu tratamento a instituição de medidas higienodietéticas e de controlo dos factores de risco vasculares clássicos.¹¹⁻¹²

O prognóstico destes doentes parece estar dependente da presença de doença cardiovascular precoce. ■

Bibliografia

- www. wrongdiagnosis. com
- Fredrickson, D. S., Altrocchi, P.H., Avioli, L.V., Goodman, D.S. and Goodman, H.C. Tangier Disease. *Annals of Internal Medicine* 1961;55:1016.
- Fredrickson, D. S., Altrocchi, P.H. Tangier Disease (Familial cholesterolemia with high-density lipoprotein deficiency). In: *Cerebral Sphingolipidoses: A Symposium on Tay-Sachs Disease and Allied Disorders*, Edited by Arons, S. U. And Volk, B. W. New York. Academic Press, Inc. 1962:343-357.
- Rust S, Walter M, Funke H et al. Assignment of tangier disease to chromosome 9q31 by a graphical linkage exclusion strategy. *Nature Genetic* 1998;20:96-98.
- Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genetic* 1999;22:352-355.
- Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Botzcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genetic* 1999; 22:347-351.
- Robert E. Scully, Eugene J. Mark, William F McNeely, Sally H. Ebling. *Case Records of the Massachusetts General Exercises*, Case 16-1996.
- Serfaty-Lacrosniere C, Civeira F, Lanzberg A et al. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;107:85-98.
- Ferrans VJ, Fredrickson D. The pathology of Tangier disease. A light and electron microscopic study. *American Journal of Pathology* 1975;78:101-158.
- Meco JF, Vila R, Pujol R, Bros R, Domenech P, Fiol C, Pinto X. Improvement in endothelial dysfunction in patients with hypoalphalipoproteinemia and coronary artery disease treated with bezafibrate. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2001;38(2):250-258.
- Schauffer, E.J et al. Massive omental reticuloendothelial cell lipid uptake in Tangier Disease after splenectomy. *American Journal of Medicine* 1983;75:521-526.
- Sperti C, Frison L, Berselli M, Scapinello A, Gasparoni P, Pedrazzoli S. Abdominal localization of Tangier disease mimicking a pancreatic neoplasm. *European Journal of Gastroenterology* October 2008;20(10):1028-1031.