

Hipercolesterolemia primária

A propósito de dois casos clínicos

Primary hipercholesterolaemia

Two clinical case reports

*Amílcar Silva**, *Jorge Fortuna***, *Veiga Moura***,
*Odete Miranda****, *Álvaro Coelho*****, *Mário Rui*
*Ferreira******, *Manuel Miraldo******

Resumo

Os AA descrevem dois casos clínicos de hipercolesterolemia familiar diagnosticados na Consulta de H.T.A./Dislipidemia do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra (C.H.C.).

O primeiro caso refere-se a um doente do sexo masculino, 38 anos de idade, com colesterol total (CT) 422 mg/dl, colesterol HDL (CHDL) 32 mg/dl, colesterol LDL (CLDL) 320 mg/dl, triglicéridos (TG) 162 mg/dl, rácio CT/CHDL=13.18, apoproteína B (ApoB) 190mg/dl.

O segundo refere-se a um doente também do sexo masculino, 28 anos de idade, futebolista profissional, com xantomas tendinosos e cutâneos, xantelasmas, e cujos exames laboratoriais revelaram CT 623mg/dl, CLDL 567mg/dl, CHDL 23 mg/dl, rácio CT/CHDL= 24.47, TG 182 mg/dl, Apo B 313 mg/dl e Lp(a) 4.75mg/dl.

Foram estudados os familiares que revelaram perfil lipídico e lipoproteico semelhantes, o que confirmou tratar-se de dois casos de hipercolesterolemia familiar, uma forma heterozigótica e outra homozigótica.

Os AA tecem algumas considerações sobre genética, diagnóstico, terapêutica e o prognóstico destes doentes.

Palavras chaves: hipercolesterolemia familiar, heterozigótica, homozigótica, critérios de diagnóstico, terapêutica.

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

**** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

***** Chefe de Serviço de Medicina Interna

***** Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 23.3.98

Abstract

The authors describe two clinical case of familial hypercholesterolaemia, diagnosed at the H.T.A./Dyslipidaemia consultation in the C.H.C.(Centro Hospitalar de Coimbra).

The first case refers to a 38 years old male patient, exhibiting the following characteristics: total cholesterol (TC) 422 mg/dl, HDL cholesterol (CHDL) 32 mg/dl, LDL cholesterol 320 mg/dl (CLDL), TC/HDL cholesterol ratio=13.18, apoprotein B (ApoB) 190 mg/dl.

The second case refers also to a 28 years old male patient, a professional football player exhibiting tendon and skin xanthomas and xantelasmas, whose laboratory analyses have revealed the following results: TC 623 mg/dl, CLDL 567 mg/dl, CHDL 23 mg/dl, TC/HDL cholesterol ratio=24.47, TG 182 mg/dl, Apo B 313 mg/dl and Lp(a) 4.75 mg/dl.

Family studies have revealed that some relatives of these patients exhibit similar lipid and lipoproteic profiles which confirmed two cases to suffer from familial hypercholesterolaemia - one case in the heterozygous form and the other in the homozigous form. The authors also take into consideration the genetics, diagnostic, treatment and prognostic related to these cases.

Key words: hypercholesterolaemia familiar, heterozygous form, homozigous form, diagnostic criteria, treatment

Introdução

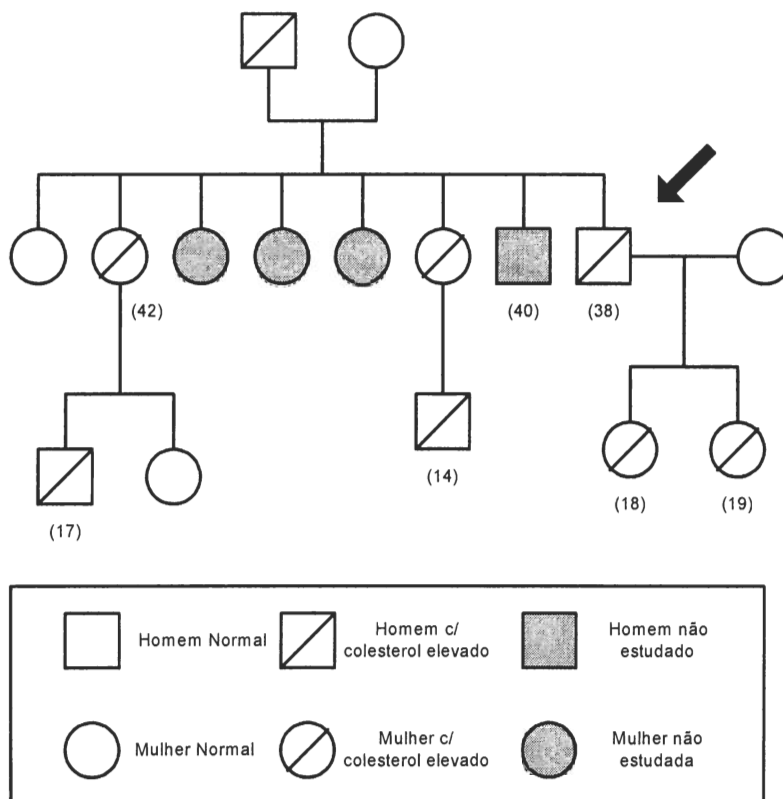
A hipercolesterolemia familiar (HF) também denominada hiperlipoproteinemia tipo II, atinge aproximadamente 0.2% da população e clinicamente apresenta-se sob duas formas^{1,2,3,4,5}: forma heterozigótica, mais frequente (1:500), caracterizada por valores de colesterol total superior a 300 mg/dl, mas frequentemente inferior a 500 mg/dl e triglicéridos habitualmente normais; o colesterol das HDL pode ser inferior a 35 mg/dl; forma homozigótica, muito mais rara (1:1000 000), com colesterol total superior a 600 mg/dl, colesterol das LDL superior a 500 mg/dl e triglicéridos normais ou ligeiramente elevados (mas inferiores a 300 mg/dl).

Os perfis lipídico e lipoproteico, associados à presença de determinados sinais clínicos (xantelasmas, xantomas tendinosos e eruptivos e arco corneano precoce), no doente ou nos familiares do 1º grau, são características das HF, mas também podem ser encontrados num distúrbio recentemente descrito, e denominado de defeito familiar de ApoB, com níveis de colesterol menos elevados, mas podendo ser mais refractário à terapêutica medicamentosa.

Casos clínicos

Caso 1. A.B.F., sexo masculino, 38 anos de idade, casa

Quadro 1



do, raça caucasiana, motorista de pesados, natural e residente em Soure. Recorreu à Consulta de H.T.A./Dislipidemia, do Serviço de Medicina Interna do C.H.C., por alterações da ficha lipídica, estando assintomático.

Nos antecedentes pessoais há a referir hábitos tabágicos (25UMA). História familiar: duas filhas de 19 e de 18 anos, ambas com valores de CT superior a 300 mg/dl e Apo B superior a 160mg/dl. Dois sobrinhos também com perfil lipídico e lipoproteico idênticos (Quadro 1). Exame objectivo: bom estado geral, colaborante, fâcies atípico, peso 64 kg, altura 169 cm, IMC 21, tensão arterial 130/80 mmHg, pulso: 78 p.m. A.C. rítmica, sem sopros. A.P. murmúrio vesicular simétrico. Ausência de xantomas, xantelasmas ou arco corneano. Abdómen depressível, indolor à palpação, sem organomegalias. Sem sopros. Membros inferiores com pulsos palpáveis. Os exames complementares constam do (Quadro 2).

Caso 2 F.S.M.F., sexo masculino, 28 anos de idade, solteiro, raça caucasiana, atleta profissional, natural e residente em Leiria. Assintomático. Sem hábitos tabágicos ou etílicos. Antecedentes familiares: Pai com A.V.C. aos 49 anos de idade, com repetição do acidente isquémico há menos de um ano, um irmão com hipercolesterolemia grave, tio com enfarte agudo do miocárdio aos 46 anos de

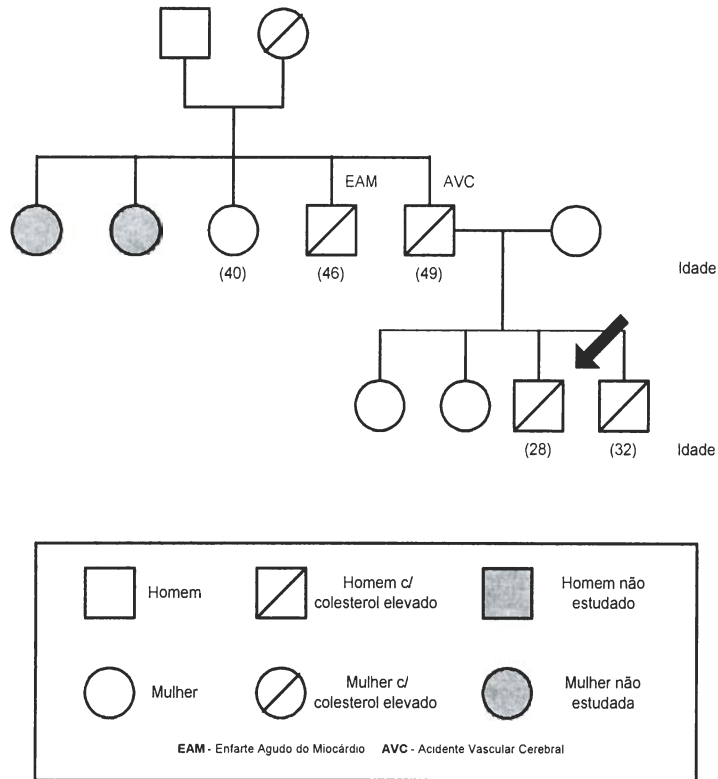
idade. Uma tia com problemas psiquiátricos não especificados desde os 40 anos de idade (Quadro 3). Exame objectivo: bom estado geral, peso 89 kg, altura 178 cm e IMC 28. Apresenta arco corneano, xantelasmas, xantomas cutâneos localizados às regiões axilares e dorsais. T.A.140/80 mmHg. A.C. rítmico sem sopros audíveis. A.P. murmúrio vesicular simétrico. Abdómen sem hepato ou esplenomegalia. Sem sopros audíveis. Membros inferiores com pulsos palpáveis, apresentando xantoma tendinoso e alargamento dos tendões de Aquiles, com 5 cm (Fig. 1 e 2). No

Quadro 2

Colesterol total	422mg/dl
Colesterol HDL	32mg/dl
Colesterol LDL	365mg/dl
Triglicédeos	162mg/dl
Apo A	111mg/dl
Apo B	168mg/dl
Electrocardiograma	normal
Prova de esforço	normal
Doppler carotídeo	normal

Exames Complementares

Quadro 3



Quadro 4 são apresentados os resultados dos exames complementares.

Discussão

A maioria das hipercolesterolemias enquadra-se num grupo de distúrbios denominados de hipercolesterolemias poligénicas^{3,4}, resultantes da complexa interação de múltiplos factores genéticos da homeostase do colesterol, e ambientais.

A hipercolesterolemia familiar é uma entidade específica que pode ter um carácter heterozigótico ou homozigótico. A forma clínica heterozigótica é mais frequente, atingindo 1 em cada 200-500 indivíduos na Europa, embora pareça ser menos frequente em Portugal. Apresenta valores de colesterol entre 8-12 mmol/L (310 a 460 mg/dl) em adultos e é causa importante de doença coronária precoce. O risco de enfarte agudo do miocárdio aparece entre a terceira e a quinta décadas da vida e encontra-se aumentado quer no sexo masculino (20 vezes) quer no sexo feminino (6 vezes)^{3,4}. Os níveis de triglicéridos estão normais ou ligeiramente elevados como se verifica no primeiro doente.

A forma homozigótica é extremamente rara, estimando-se que haja em Portugal 10-11 famílias com esta patologia (1:1000 000). Os indivíduos afectados apresentam doença cardiovascular precoce (doença coronária isquémica mes-

mo em criança), e raros são aqueles que sobrevivem após os 30 anos de idade. O risco de morte prematura por do-

Quadro 4

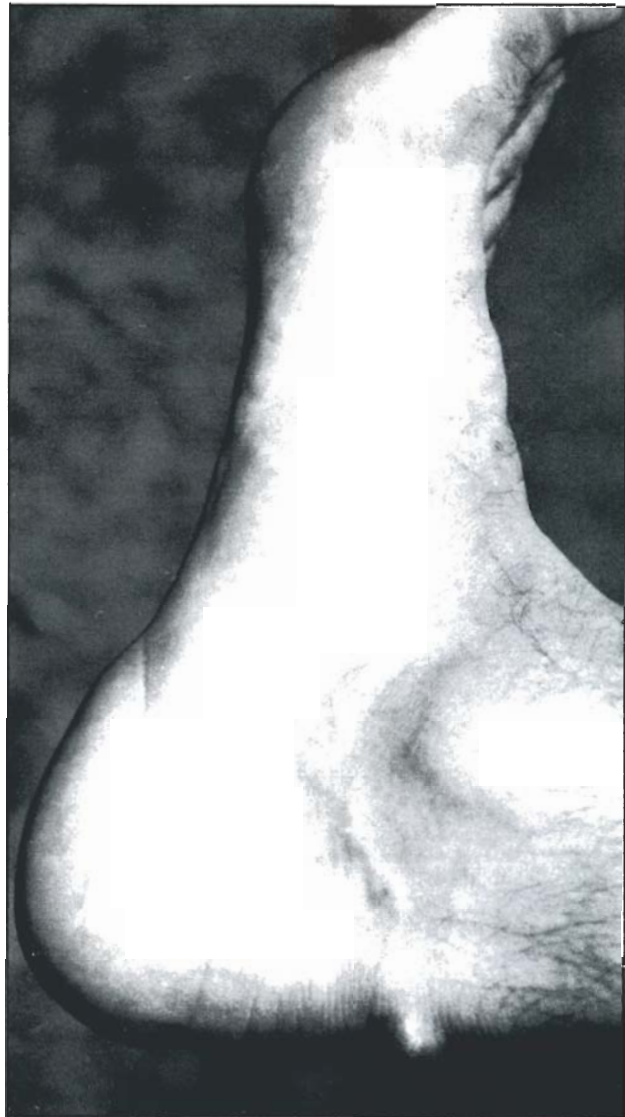
Colesterol total	623 mg/dl
Colesterol HDL	23 mg/dl
Colesterol LDL	567 mg/dl
Triglicéridos	182 mg/dl
Apo A1	104 mg/dl
Apo B	313 mg/dl
Lp(a)	4.75 mg/dl
PAI	18.6 mg/dl
Electrocardiograma	normal
Doppler carotídeo	Película ténue de gordura.
Prova de esforço	Resposta cronotrópica normal, embora talvez um pouco condicionada para desportista regular 92% máxima em 15' de protocolo de Bruce sem indicadores isquémicos, denotando boa capacidade funcional.

Exames complementares

Fig. 1



Fig. 2



ença coronária é cem vezes superior ao da população normal. Há uma correlação inversa entre os níveis de colesterol no sangue e o déficit de receptores de LDL^{2,4}. Os níveis de colesterol são extremamente elevados, ultrapassando os 600 mg/dl, como consequência da ausência total de receptores funcionais das LDL. Estão descritos quatro classes de mutações de locus de receptores de LDL. Dependente da alteração genética, as alterações verificam-se a quatro níveis²: síntese, transporte, ligação da LDL e armazenamento. As diversas mutações não parecem afetar a resposta às estatinas.

O perfil lipídico e lipoproteico dos doentes, e o envolvimento familiar, permitiram-nos em ambos os casos fazer o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. O segundo caso, pelas suas características clínicas (xantomas tendi-

nos e cutâneos e arco corneano precoce) e laboratoriais (valor de colesterol total > 600mg/dl, colesterol HDL 23mg/dl, colesterol LDL > 500mg/dl, Lp(a) normal), apesar de ausência de qualquer evento cardiovascular, levou a colocar a hipótese de estarmos perante um caso raro de hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Terá sido concedida alguma protecção pelo exercício físico de que é praticante desde muito cedo? Embora raros, estão referidos, na literatura, indivíduos que sobreviveram até aos trinta anos de idade.

Ambos os doentes estão sob terapêutica dietética associada a fármacos hipolipemiantes em doses máximas (colestipol + estatinas). A resposta tem sido eficiente para o primeiro caso e pouco satisfatória para o segundo, que, como se sabe, requer a LDL aferese e o transplante he-

pático para um controlo terapêutico.

Conclusões

Apesar da forma heterozigótica das HF ser mais frequente, de acordo com a literatura, poucos casos têm sido diagnosticados em Portugal. É obrigatório investigar o perfil lipídico e lipoproteico dos familiares de um doente com valor elevado de colesterol total, sempre que se coloque a hipótese diagnóstica de HF, na medida em que esta é a primeira causa genética reconhecida de enfarte do miocárdio^{7,8,9,10} e dispomos, para a heterozigotia, de tratamento farmacológico eficaz, quando associado a dieta adequada.

Neste momento está a decorrer um estudo internacional com simvastatina, 80 mg. A forma homozigótica descri-

ta, felizmente rara, apenas responde favoravelmente à LDL aferese ou ao transplante hepático, em alguns casos devidamente selecionados.

Está a decorrer, igualmente, um estudo internacional multicêntrico com a atorvastatina, em doentes com HF homozigótica, utilizando a dosagem de 80 mg/dia de atorvastatina, de que se aguardam os resultados finais. Os resultados preliminares apontam para uma baixa significativa do CLDL, o que tem permitido reduzir, significativamente, o recurso à LDL aferese.

Doentes com HF homozigótica apresentam aterosclerose coronária rapidamente progressiva com angina de peito, enfarte do miocárdio, ou morte súbita numa idade jovem.

Bibliografia

1. Durrington PN. Lipid and Lipoprotein Disorders. Oxford Textbook of Medicine -Third Edition. 1996; (2) 1399-1415.
2. Thompson GR. - Primary Hypercholesterolaemia. A Handbook of Hyperlipidaemia. 1992; 113-125.
3. Witztum JL, Steinberg D. Disorders of Lipid Metabolism - Cecil Textbook of Medicine - 20th Edition. 1996;1086-1095.
4. Assmann G. Lipid Metabolism disorders and coronary Heart Disease. 1993;93-111.
5. Silva PM. Critérios de Diagnóstico de Dislipidemias Primária. Acta Med Port 1995;8(2):91-92.
6. Dunitz M. Lipid and Lipoprotein. Diabetes and Lipid. 1994;11-21.
7. Valdivielso P, Escolar JL, Cuervas-Monsv. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. Ann Inter Med 1988; 108(2): 204-206.
8. Vinson RP, Harrington AC. Clinical significance and treatment of xanthomas. American Family Physician 1991; 44(4):1206-1210.
9. Teruel JL, Lasuncion MA. Cutaneous xanthomas in homozygous familial hypercholesterolemia. New Eng J Med 1995; 332:27.
10. Claudio N, Faca GA. Am Heart J 1997;133(5): 223-225.