

Hipobetalipoproteinemia primária: relato de caso

Primary Hypobetalipoproteinemia: a case report

Vanessa Ferreira Cassimiro de Araújo¹, Gustavo de Almeida Vieira¹, Maxwell Delane Benze², João Carlos Saldanha¹

Recebido da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

RESUMO

Descrevemos o caso de uma paciente de 19 anos diagnosticada com hipobetalipoproteinemia primária. A paciente apresentava sintomas compatíveis com a doença como diarreia desde o primeiro mês de vida, déficit de crescimento e retinopatia. A biópsia duodenal evidenciou presença de vacúolos lipídicos intraepiteliais, os quais foram altamente sugestivos para o diagnóstico. Os exames complementares evidenciaram disfunção hepática, baixos níveis séricos de triglicérides, e de colesterol total e frações. Após a dosagem de apolipoproteína B abaixo dos valores da normalidade, aliada a clínica e exames complementares, o diagnóstico foi realizado. A relativa escassez de dados na literatura em nosso meio, atrelada à raridade da doença, ilustra a relevância deste relato de caso, somado à importância do diagnóstico precoce.

Descritores: Hipobetalipoproteinemias/diagnóstico; Abetalipoproteinemia; Apolipoproteínas B/genética; Hipobetalipoproteinemia familiar por apolipoproteína B; Mutação/genética; Lipídeos; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

The case of a 19-year-old female patient who was diagnosed with Primary Hypobetalipoproteinemia (HBL) is described. The patient presented symptoms that were consistent with the disease, such as diarrhea from the very first month of life, growth failure and retinopathy. The duodenal biopsy showed the presence of intraepithelial lipid vacuoles that were highly suggestive of the diagnosis. Further tests showed liver dysfunction, low serum levels of triglycerides and total cholesterol and fractions. After the dosage of Apolipoprotein B below normal

values, and clinical exam along with laboratory tests, the diagnosis was made. The lack of data in the literature and the rarity of the disease illustrate the importance of this case report, and of an early diagnosis.

Keywords: Hypobetalipoproteinemias/diagnosis; Abetalipoproteinemia; Apolipoproteins B/genetics; Hypobetalipoproteinemia, familial, apolipoproteins B; Mutation/genetics; Lipids; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

O termo “hipobetalipoproteinemia primária” refere-se a um grupo heterogêneo de desordens genéticas, caracterizado por baixas concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de apolipoproteína (apo), abaixo do quinto percentil de distribuição na população.⁽¹⁾ Engloba três principais desordens: hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), abetalipoproteinemia (ABL) e doença de retenção dos quilomícrons (CRMD).⁽²⁾ A incidência da FHBL homocigótica e da ABL é relatada como menor que um caso em um milhão, com acometimento semelhante em ambos os sexos, e a consanguinidade é frequentemente encontrada.⁽³⁾ A ABL e a FHBL homocigótica, embora causadas por mutações em genes diferentes, são clinicamente indistinguíveis.⁽¹⁾ As manifestações clínicas incluem diarreia, esteatorreia, déficit no crescimento, acantocitose, má absorção intestinal, deficiência de vitaminas lipossolúveis, esteatose hepática, acumulação de lipídios nos enterócitos, e disfunções neurológicas e oftalmológicas.⁽²⁻⁴⁾

A apo B desempenha um papel central no metabolismo lipídico. O gene humano da apo B está localizado no cromossomo dois e produz duas isoformas de lipoproteínas circulantes, denominadas apoB-48 e apoB-100.⁽⁵⁾ A apoB-48 é sintetizada no intestino e essencial para a formação e secreção de quilomícrons.⁽⁵⁾ A apoB-100 é sintetizada no fígado e é um componente da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), da lipoproteína de densidade intermediária e do LDL.⁽⁵⁾

A abetalipoproteinemia, também conhecida como síndrome de Bassen-Kornzweig, é uma rara doença autossômica recessiva caracterizada por níveis extremamente baixos de colesterol total (CT) e triglicérides (TG), e quase completa ausência de apo B, VLDL e LDL.⁽⁶⁾ Essa desordem ocorre devido a mutações no gene que codifica a proteína de transferência microsomal de triglicérides (MTF), que é um componente de um complexo de proteínas envolvidas nas fases iniciais de lipidação da apo B no intestino e fígado.⁽²⁻⁶⁾ Consequentemente, a disfunção da MTF prejudica severamente o processamento e a secreção da apo B, o

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 10/06/2016 – Data de aceite: 27/07/2016

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Vanessa Ferreira Cassimiro de Araújo

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Avenida Frei Paulino, 30 – Abadia

CEP: 38025-180 – Uberaba, MG, Brasil

Telefone: (34) 99665-5347 – E-mail: vanessa_araujo_@hotmail.com

que ocasiona um defeito na secreção e no transporte de lipídios e vitaminas lipossolúveis.⁽³⁾

A CRMD é muito rara. Trata-se de uma doença recessiva (inferior a um caso em um milhão), causada por mutações no gene SAR1B, caracterizada pela ausência de apo B 48 no plasma.⁽¹⁻²⁾ Mutações no SAR1B resultam na incapacidade para secretar quilomícrons, o que ocasiona o acúmulo de gotículas lipídicas nos enterócitos.⁽¹⁾ Como a síntese hepática de apo B é mantida, as lipoproteínas de baixa densidade estão presentes no plasma, e os quilomícrons são ausentes.⁽²⁾

A FHBL é uma doença autossômica dominante hereditária do metabolismo das lipoproteínas, caracterizada por diminuição das concentrações plasmáticas de apo B e LDL.⁽⁷⁾ Ocorre devido a mutações no gene da apo B, sendo que os heterozigotos para a FHBL geralmente são assintomáticos, e os homozigotos apresentam concentrações extremamente baixas de TG e LDL.⁽⁷⁾

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 19 anos, branca, encaminhada ao ambulatório de gastroenterologia para investigação de quadro diarreico de início no primeiro mês de vida. Apresentava fezes líquidas e amareladas, que flutuavam na água, sem muco ou sangue, com piora após ingestão de derivados lácteos, com frequência de duas vezes na semana, alternando com períodos de evacuações normais. Negava emagrecimento, uso de medicações ou quadro semelhante na família. Relatava nos antecedentes pessoais dificuldade de ganho ponderal durante a fase de lactente, necessidade de três internações prévias para tratamento de pneumonia, e acompanhamento em oftalmologia devido a quadro de retinopatia, miopia e ceratocone. Aos exames laboratoriais, apresentava aspartato aminotransferase 60U/L, alanina aminotransferase 85U/L, fosfatase alcalina 206U/L, gamaglutamiltransferase 23U/L, bilirrubina total 2,2mg/dL, bilirrubina indireta 1,7mg/dL, tempo de atividade de protrombina (TAP) de 37%, razão normalizada internacional (INR) de 1,9, CT de 32mg/dL, TG de 6mg/dL, HDL de 24mg/dL, LDL 7mg/dL, VLDL 1mg/dL. Os demais exames laboratoriais vieram sem alterações (hemograma, função renal, albumina, fator antinuclear, fator reumatoide, velocidade de hemossedimentação, ferritina, cobre sérico, antitireoglobulina, ceruloplasmina, antimitocôndria, antimúsculo liso, anti-LKM1, alfa-1-antitripsina, antiendomí-sio IgA, antitransglutaminase tecidual IgA, pesquisa de IgA, eletroforese de proteínas, sorologias para hepatites A, B e C). Realizou também teste do suor, teste da D-xilose, SUDAM III (em vigência de dieta hipolipídica), e todos foram negativos. Foram solicitados um ultrassom de abdome, o qual foi descrito como normal; uma tomografia computadorizada de abdome, que evidenciou somente a presença de um baço acessório; e uma endoscopia digestiva alta (EDA), a qual descreveu bulbo e segunda porção do duodeno com mucosa aveludada e de coloração esbranquiçada. Ao exame anatomopatológico, a biópsia do bulbo e da segunda porção do duodeno descartou doença celíaca, porém descreveu a presença de vacúolos lipídicos intraepiteliais, sugestivos de ABL (Figuras 1 e 2). Foi então pesquisada a apo B sérica com resultado de 5mg/dL (valor de referência: 46 a 142mg/dL).

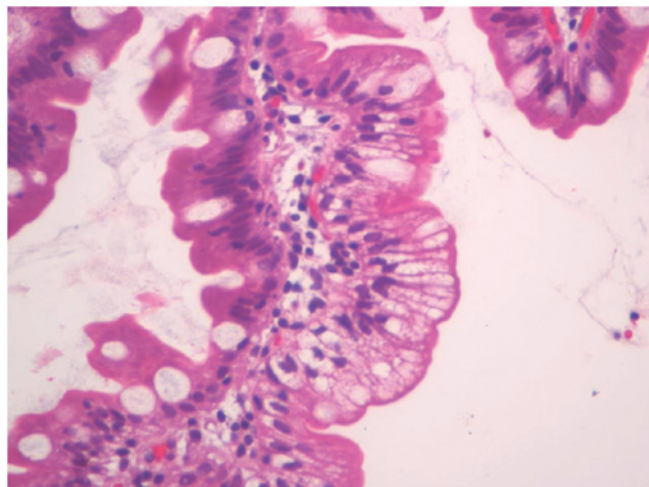


Figura 1. Exame anatomopatológico de biópsia duodenal, corado por hematoxilina-eosina, evidenciando acúmulo intracitoplasmático de lipídeos.

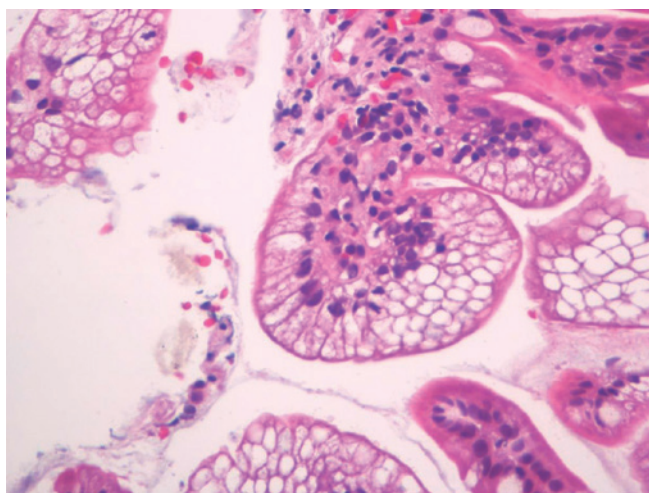


Figura 2. Exame anatomopatológico de biópsia duodenal, corado por hematoxilina-eosina, evidenciando presença de vacúolos lipídicos intraepiteliais.

Devido ao quadro clínico descrito de diarreia, retinopatia e déficit de crescimento, associado aos baixos níveis de perfil lipídico e de dosagem de apo B, com anatomopatológico compatível, foi realizado diagnóstico de FHBL primária. Optamos por realizar tratamento com reposição vitamínica. Houve normalização do TAP e INR após reposição de vitamina K, e melhora do quadro clínico.

DISCUSSÃO

A HBL primária refere-se a um eclético grupo de distúrbios hereditários de lipoproteínas, o qual pode ser classificado de acordo com a bioquímica lipídica, gene envolvido, modo de herança da condição, em conjunto com a severidade e os ti-

pos de mutações presentes.^(1,2) O grupo engloba três principais condições, que são ABL, FHBL e CRMD, com manifestações multissistêmicas.

A ABL é uma rara doença metabólica autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a MTF.⁽⁸⁾ A FHBL é uma doença autossômica dominante hereditária, causada por mutações no gene da apo B. Já a CRMD é uma doença recessiva causada por mutações no gene SARIB.⁽¹⁾ Na CRMD, as manifestações clínicas são de esteatorreia, desnutrição e retardo no crescimento.^(1,2) Podem ocorrer deficiência de vitaminas lipossolúveis, alterações neurológicas, como hiporreflexia e perda da propriocepção, hepatomegalia e esteatose hepática, todavia não há relatos de cirrose, e a acantocitose é rara e transitória.⁽¹⁾ Os portadores da FHBL heterozigótica são geralmente assintomáticos, mas frequentemente desenvolvem esteatose hepática.⁽⁹⁾ As manifestações clínicas da ABL e da FHBL homozigótica são semelhantes. No primeiro ano de vida, incluem a esteatorreia, o déficit no desenvolvimento e a má absorção de lipídeos, muitas vezes acompanhados de vômitos e distensão abdominal.⁽³⁾ Esses achados foram compatíveis com a sintomatologia inicial da paciente relatada. O envolvimento hepático inclui hepatomegalia e aumento sérico de transaminases, com amostras de biópsia hepática que evidenciam esteatose hepática, com possibilidade de evolução para esteato-hepatite, fibrose e cirrose.⁽¹⁾ Um possível mecanismo é relacionado à retenção lipídica crônica no fígado devido à falha na montagem de partículas de VLDL.⁽³⁾ No caso apresentado, observou-se um aumento de transaminases, porém com ausência de esteatose hepática. As alterações neurológicas ocorrem geralmente na segunda década de vida e são resultado da desmielinização de axônios espinocerebelares, principalmente pela deficiência de vitamina E.⁽³⁻⁹⁾ A disfunção cerebelar acontece na forma de ataxia, dismetria e comprometimento da propriocepção e de reflexos profundos.⁽³⁾ No presente caso, apesar de a paciente estar na segunda década de vida, ela não apresentava alterações neurológicas. As alterações oftalmológicas são variadas e incluem retinite pigmentosa atípica, e perda da visão noturna e para cores, relacionadas à deficiência de vitamina A.⁽³⁻⁵⁾ Sem intervenção, o quadro pode levar à cegueira, e a fundoscopia revela pigmentação escura atípica irregularmente distribuída na retina.⁽³⁾ A paciente em questão realizava seguimento na oftalmologia devido a quadro de retinopatia. Pode ocorrer também ptose palpebral e oftalmoplegia, devido a desmielinização dos nervos cranianos, ocasionada pela deficiência de vitamina E.⁽³⁾ O envolvimento muscular afeta tanto músculo liso quanto esquelético, com quadro de miosite relacionada a deposição de pigmento ceróide, além de fraqueza muscular relacionada à deficiência de vitamina E e neuropatia.⁽⁸⁾ As manifestações hematológicas incluem acantocitose, a qual pode ser relacionada à deficiência de vitamina E ou alteração na composição lipídica da membrana, e alargamento do INR, resultado da deficiência de vitamina K.⁽⁵⁾ Os acantócitos podem corresponder a 50% ou mais dos eritrócitos na ABL.⁽¹⁾ Apesar da acantocitose, definida como uma alteração na morfologia do eritrócito, não ter sido encontrada na paciente em questão, ela apresentou alteração importante de INR aos exames laboratoriais, e aumento de bilirrubinas, às custas da fração indireta. Além disso, nesse grupo

de doenças, observam-se baixas taxas de velocidade de hemossedimentação, anemia, icterícia, hemólise, redução no tempo de vida das hemácias.⁽⁵⁾ Estudos epidemiológicos mostram que indivíduos com HBL têm risco inferior para desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica, porém risco superior para câncer, doenças pulmonares e gastrointestinais do que pessoas com níveis mais elevados de colesterol.⁽¹⁰⁾

O diagnóstico clínico para ABL pode ser feito com base no perfil lipídico, esfregaço de sangue periférico e sintomas.⁽³⁾ Com níveis virtualmente indetectáveis ou extremamente baixos de TG, apo B e LDL, o diagnóstico pode ser restrito a ABL ou FHBL homozigótica.⁽³⁾ No caso em questão, não foi realizada análise genética; dessa forma, o diagnóstico da paciente, após análise clínica e laboratorial, fica restrito a essas duas condições. A ABL e a FHBL homozigótica podem ser clinicamente diferenciadas quando analisamos os pais do paciente, sendo que os pais de portadores da FHBL homozigótica, quando heterozigotos obrigatórios, têm níveis normais de apo B e LDL, enquanto os pais de portadores da ABL, quando heterozigotos obrigatórios, têm perfil lipídico normal, de acordo com o padrão de herança dominante e recessiva, respectivamente.⁽³⁾ Ao exame endoscópico, a mucosa duodenal é visualizada com coloração amarelada devido ao acúmulo intestinal de lipídeos, com histologia evidenciando vilosidades normais, com enterócitos distendidos por gotículas lipídicas,⁽¹⁾ conforme pode-se observar nas figuras 1 e 2 do caso supracitado. O diagnóstico definitivo é pelo teste molecular por sequenciamento do gene MTP ou APOB, sendo identificadas mais de 30 mutações no gene MTP e mais de 60 mutações no gene APOB.⁽³⁾

O tratamento padrão da ABL atualmente é a modificação dietética e a reposição de vitaminas lipossolúveis.⁽⁸⁾ A dieta pobre em gordura tem mostrado melhora na esteatorreia, a qual é associada à má absorção de gorduras. Uma dieta contendo menos de 30% de lipídeos, em relação ao total de calorias, elimina a esteatorreia e permite a absorção de outros nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento.⁽¹⁾ Além da restrição de lipídeos em geral na dieta, é recomendada a redução na ingestão de ácidos graxos de cadeia longa.⁽⁴⁾ Suplementação oral com altas doses de vitamina E (100 a 300mg/kg/dia) é recomendada para parar a progressão da doença neurológica, no entanto, os níveis séricos não se normalizam completamente.⁽¹⁾ Pacientes tratados com altas doses de vitamina E desde a idade de 16 meses não desenvolvem lesões neurológicas ou retinianas, e a progressão é interrompida ou algumas vezes revertida em pacientes mais velhos que já mostravam sintomas de disfunção neurológica.⁽¹⁾ Um perfil de coagulação anormal com TAP prolongado e aumento do INR tem sido descrito em muitos pacientes com ABL, com descrição de pacientes com sangramento gastrointestinal severo.⁽⁸⁾ Em nosso caso, a paciente apresentava elevação do tempo de atividade de protrombina e INR, que foi normalizado após administração de vitamina K. A dose diária recomendada de vitamina A é de 100 a 400UI/kg/dia, de vitamina D de 800 a 1.200UI/kg/dia e de vitamina K de 5 a 35mg/semana.⁽⁴⁾

O prognóstico para indivíduos com ABL e FHBL homozigótica depende da natureza da mutação, de influências ambientais, de características individuais, do curso da doença e da resposta

ao tratamento.⁽³⁾ Sem tratamento, muitos pacientes sofrem uma degeneração neurológica progressiva e irreversível, com piora na qualidade de vida e redução na expectativa de vida; todavia o prognóstico é bom para pacientes tratados corretamente, com expectativa até a sexta década.⁽³⁾

A FHBL primária corresponde a um grupo de raras doenças genéticas, com manifestações clínicas iniciadas na infância. Na ausência de tratamento, os sintomas podem ser debilitantes, associados a importante redução na expectativa de vida. Dessa forma, a difusão do conhecimento da doença é fundamental. O diagnóstico precoce da condição, aliado ao tratamento com reposição vitamínica e dieta hipolípídica, é crucial na melhora da qualidade e da expectativa de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(7):423.
2. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: An ENID review. *Atherosclerosis.* 2007;195(2):e19-27.
3. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(3):333-9.
4. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):161-8.
5. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res.* 2015;116(1):193-205.
6. Najah M, Di Leo E, Awatef J, Magnolo L, Imene J, Pinotti E, et al. Identification of patients with abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia in Tunisia. *Clin Chim Acta.* 2009;401(1-2):51-6.
7. Katsuda S, Kawashiri M, Inazu A, Tada H, Tsuchida M, Kaneko Y, et al. Apolipoprotein B gene mutations and fatty liver in Japanese hypobetalipoproteinemia. *Clin Chim Acta.* 2009;399(1-2):64-8.
8. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:19.
9. Cefalù AB, Norata GD, Ghiglieri DG, Noto D, Uboldi P, Garlaschelli K, et al. Homozygous familial hypobetalipoproteinemia: two novel mutations in the splicing sites of apolipoprotein B gene and review of the literature. *Atherosclerosis.* 20015;239(1):209-17.
10. Schonfeld G. The Hypobetalipoproteinemias. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:23-34.