

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

PEDRO MARQUES DA SILVA
Serviço de Medicina • Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

O tratamento preciso de uma dislipidemia obriga a um diagnóstico correcto e fundamentado. A par do laboratório, uma boa história clínica, valorizando os antecedentes familiares, é a base de uma boa estratégia diagnóstica. O autor esquematiza as normas de diagnóstico etiológico de uma dislipidemia primária que resultam da conjugação desses factores.

SUMMARY

Diagnostic criteria for primary dyslipidaemia

The accurate treatment of a dyslipidaemia is based on correct diagnosis. Together with the laboratory values. A good clinical interview, focusing on the family history, is the bases for a good diagnosis strategy. The author schematize the rules of etiological diagnosis of inherited defects of lipid metabolism.

INTRODUÇÃO

Do diagnóstico preciso de uma dislipidemia depende em grande parte o seu tratamento. Mas o seu diagnóstico permite também tirar implicações prognósticas e delinear eventuais estratégias para correcção e controlo das suas potenciais complicações. No entanto, o diagnóstico de uma dislipidemia é ainda essencialmente laboratorial; no caso das dislipidemias primárias ganha um relevo muito particular a recolha, completa e precisa, da história familiar.

Inicialmente classificadas por Fredrickson de acordo com a lipoproteína acumulada no plasma, o melhor conhecimento das bases fisiopatológicas e do metabolismo das lipoproteínas tem facilitado a introdução de uma nova classificação etiológica das dislipoproteinemias que permita a definição de uma determinada perturbação metabólica, quadro clínico dominante e modo de transmissão hereditária. É neste contexto, de modo a permitir a mais fácil compreensão desta nova forma de classificação das dislipidemias, que publicamos estas normas diagnósticas.

A. HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMÁRIAS

Deficiência familiar da lipoproteína lipase (hiperlipoproteinemia familiar de tipo I)

Incidência: 1/1 000 000

Transmissão genética: Autossómico recessivo (consanguinidade frequente)

Causa: Deficiência enzimática da lipoproteína lipase endotelial com consequente perturbação da hidrólise das

quilomicra e sua acumulação plasmática. São conhecidos dois processos fisiopatológicos responsáveis por um quadro clinico-laboratorial comum: 1) *deficiência da lipoproteína lipase* (ausência da síntese da enzima ou produção da enzima estrutural ou funcionalmente anormal) e 2) *deficiência da apoC-II*, apolipoproteína indispensável à actividade da lipoproteína lipase.

Laboratório: Marcada hipertrigliceridemia (> 1000 mg/dl) e quilomiconemia, com níveis normais de VLDL e diminuição do colesterol das HDL; o colesterol total pode estar normal ou elevado, como consequência da presença de colesterol nas partículas ricas em triglicédeos. Determinação dos níveis plasmáticos da lipoproteína lipase após a administração de heparina IV 5000 UI: <10% do normal.

Sinais clínicos: Episódios recorrentes de dor abdominal (≈ pancreatite aguda); xantomias eruptivos; hepato-esplenomegalia; lipaemia retinalis (fundoscopia).

Hipertrigliceridemia familiar

1. Tipo IV

Causa: Desconhecida. Produção hepática excessiva de triglicédeos das VLDL; relacionada possivelmente com a insulinoresistência.

Laboratório: Hipertrigliceridemia moderada, com aumento dos níveis de VLDL; diminuição do colesterol das HDL. A gravidade da hipertrigliceridemia é agravada pela administração de corticosteroides ou estrogéneos

Sinais clínicos: Sem características específicas; Intolerância à glucose oral e hiperuricemia frequentes

2. Tipo V

Transmissão genética: Desconhecida

Laboratório: VLDL elevada, habitualmente com quilomiconemia; colesterol total moderadamente elevada com redução do colesterol das LDL e das HDL

Sinais clínicos: Episódios recorrentes de dores abdominais; xantomas eruptivos; tolerância diminuída à glucose oral e hiperuricemia; sintomas de neuropatia periférica; agravada pela presença de obesidade e pelo consumo de álcool

B. HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMÁRIAS

Hipercolesterolemia familiar

Incidência: Aproximadamente 1/500 a 1/400 (a mais frequente das doenças monogénicas)

Transmissão genética: Autossômica dominante

Causa: Defeito de expressão dos receptores LDL (apoB/apoE); habitualmente com redução do seu número

Laboratório: Níveis muito elevados de colesterol das LDL (e do colesterol total)

Dois formas clínicas: 1) *forma heterozigótica*, mais frequente (1/500) colesterol total superior a 300 mg/dl, mas frequentemente inferior a 500 mg/dl (colesterol das LDL > 200 mg/dl); triglicérides são habitualmente normais; o colesterol das HDL pode ser inferior a 35 mg/dl (os valores mais baixos de HDL-colesterol registam-se quando os triglicérides estão próximos do limite superior do normal) 2) *forma homozigótica*, muito mais rara (1/1000000) colesterol total superior 600 mg/dl, com o colesterol das LDL superior a 500 mg/dl; triglicérides normais ou ligeiramente elevados (mas < 300 mg/dl). Avaliação funcional dos receptores LDL em cultura de linfócitos.

Sinais clínicos: Xantomas tendinosos; xantelasmas; arco comeano precoce; risco muito elevado de doença coronária

Défice da apoB-100

Causa: Mutação genética no gene da apo B-100, com modificação de um aminoácido (arginina) que perturba a afinidade das LDL para o seu receptor

Laboratório: Hipercolesterolemia moderada (com elevação das LDL)

Sinais clínicos: Sem características específicas

Hipercolesterolemia poligénica

Incidência: Varia de acordo com o limite superior do normal estabelecido.

Causa: Interação de múltiplos factores genéticos e ambientais.

Laboratório: Hipercolesterolemia moderada.

Sinais clínicos: Ausência das características clínicas da hipercolesterolemia familiar; associada com o desenvolvimento precoce de aterosclerose.

Hiper α lipoproteinemia

Transmissão genética: Autossômico dominante (ou interação mais ou menos complexa de factores genéticos e ambientais).

Causa: Desconhecida. Deficiência da actividade plasmática da proteína de transferência dos ésteres de colesterol?

Laboratório: Colesterol das HDL acima do percentil 90, com subida tanto das HDL-2 como das HDL-3

C. HIPERLIPIDEMIAS MISTAS PRIMÁRIAS

Hiperlipidemia combinada familiar

Incidência: Aproximadamente 1/300.

Transmissão genética: Muito provavelmente autossômica dominante.

Causa: Ainda não completamente esclarecida. Traço patogénico comum: aumento da síntese hepática de apoB-100 (e consequentemente do número de partículas VLDL).

Laboratório: Níveis elevados de colesterol das LDL e/ou triglicérides (por vezes com alternância do perfil lipídico); na grande maioria dos casos, as elevações dos triglicérides ou do colesterol total são relativamente modestas (250 a 300 mg/dl); pode também haver níveis baixos de HDL-colesterol.

A história familiar é fundamental para o diagnóstico. No entanto, é de notar que a dislipidemia só aparece depois dos 20-25 anos, sendo extraordinariamente rara (<10%) na infância. Risco elevado de desenvolvimento precoce de doença coronária.

Com expressão fenotípica, clínica e laboratorial, semelhante, foi descrita uma síndrome caracterizada pelo aumento da concentração plasmática de LDL-apoB (>120mg/dl) apesar das concentrações normais de LDL. Esta situação foi designada por **hiperapoblipoproteinemia** e distingue-se da hiperlipidemia combinada familiar por ser de transmissão muito provavelmente poligénica.

Hiperlipidemia a remanescentes (tipo III, dislipoproteinemia)

Incidência: 1/10000

Transmissão genética: Coexistem duas formas de transmissão: 1) a mais frequente, autossômica recessiva, associado ao fenotipo E2/2 e 2) outra, mais rara, autossômica dominante, relacionada com o fenotipo E3/2

Causa: Presença de uma isoforma de apoE que condiciona um aumento plasmático de uma lipoproteína anormal: as β VLDL, a que se associa um outro factor primário ou secundário

Laboratório: Elevação significativa do colesterol total e dos triglicérides (\approx 400 mg/dl) a que se associa frequentemente uma baixa do colesterol das HDL. Electroforese das lipoproteínas: banda contínua entre as bandas β - e pré- β -lipoproteínas. Análise da composição química das VLDL com enriquecimento anormal destas lipoproteínas em colesterol. Fenotipagem da apoE.

Sinais clínicos: Xantomas das pregas palmares (e cutâneas); xantomas tuberosos ou tubero-eruptivos

Factores associados à expressão da dislipidemia: obesidade androide; diabetes mellitus; hipotireoidismo; perturbações e desequilíbrios alimentares; modificações hormonais com a gravidez ou com a menopausa. Risco elevado de doença coronária e de doença vascular periférica.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- BALL M, MANN J: Lipids and Heart Disease. A guide for the primary care team. 2nd ed. Oxford: Oxford Medical Publications 1994
 LUC G, LECERF J M, BARD J M, HACHULLA E, FRUCHART J C, DEVULDER B: Cholestérol et Athérosclérose. 1st ed. Paris: Masson 1991
 STEINER G, SHAFRIR E: Primary Hyperlipoproteinemias. 1st ed. New York: McGraw-Hill 1991
 THOMPSON GR: A Handbook of Hyperlipidaemia. 2nd ed. London: Current Science 1994