

Hipocolesterolemia: relato de caso em investigação diagnóstica

Hypocholesterolemia: a case study of diagnostic investigation

Ian Curi Bonotto de Oliveira Costa¹, Lívia Maria Lima da Silva², José Luis Reis Rosati³, Salim Kanaan⁴, Beni Olej³, Tania Gouvêa Thomaz⁵

Resumo

Relata-se o caso de uma paciente de 43 anos, apresentando hipocolesterolemia diagnosticada há cinco anos. Atualmente a paciente encontra-se sob investigação diagnóstica. Esse achado raro suscitou a necessidade de se analisar as condições que mais se associam à hipocolesterolemia.

Palavras-chave: Hipocolesterolemia, Hipotrigliceridemia, Anemia

Abstract

This is a case study of a 43 year-old female patient with hypocholesterolemia. The first laboratory observation was five years ago, and she is currently under diagnostic investigation, triggering the need to investigate possible diseases associated with hypocholesterolemia.

Keywords: Hypocholesterolemia, Hypotriglyceridemia, Anemia

Introdução

A hipocolesterolemia representa uma situação incomum na prática clínica, sendo, na realidade, o oposto do que se considera elemento de preocupação habitual, ou seja, a hipercolesterolemia. Tal achado suscitou a necessidade de uma análise das condições que mais se associam à hipocolesterolemia, objetivando um alerta em relação a essa condição rara.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 43 anos, natural do Chile, apresentou-se como voluntária para ser incluída em estudo realizado na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF). A paciente relatou cefaleia frontal de caráter recorrente, com aumento da intensidade no período pré-menstrual. Alegou episódios pré-síncopais associados à palpitação e

astenia. Referiu também ocorrência de cólica abdominal associada à diarreia após ingestão de alimentos com moderado teor de gorduras. Apresenta litíase renal e cisto renal à esquerda, hérnia de disco (L₄-L₅) considerada não cirúrgica, mioma uterino de pequenas dimensões e cistos ovarianos.

Informou que aproximadamente há cinco anos foram detectados hipocolesterolemia e anemia em exames pré-operatórios para colecistectomia. A anemia foi associada às menstruações, caracterizadas por fluxo intenso e período prolongado de sangramento, com duração média de sete dias por ciclo. Entretanto, na revisão de seus exames, observou-se que os níveis de lipídios se encontravam baixos anteriormente à apresentação da anemia, estando esses valores presentes desde o mais antigo exame ao qual a paciente tivera acesso (cinco anos).

O pai da paciente faleceu aos 22 anos de idade, vítima de complicação de tuberculose renal; mãe hipertensa,

¹ Curso de Graduação em Medicina - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

² Unidade de Pesquisa Clínica - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

³ Departamento de Medicina Clínica - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

⁴ Departamento de Patologia - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

⁵ Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: ianbonotto@gmail.com

Ian Curi Bonotto de Oliveira Costa | Instituto Biomédico - Departamento de Fisiologia | Rua Emani de Mello 101 - São Domingos - Niterói (RJ), Brasil | CEP: 24.210-130

Recebido em: 22/06/2009 | Aceito em: 30/07/2009

falecida aos 57 anos durante episódio de hemorragia digestiva alta, decorrente de cirrose hepática; e filho hipertenso aos 17 anos. A paciente relata que alguns de seus primos de primeiro grau também apresentam hipocolesterolemia.

Para investigação diagnóstica, foram solicitados exames complementares, descritos na Tabela 1. Foram também solicitados exames de imagem: tomografia computadorizada de abdome e pelve, esofagogastroduodenoscopia e ultra-sonografia de abdome, sendo todos os exames sem alterações significativas.

Discussão

Dentre os achados na literatura relacionados à hipocolesterolemia, destaca-se a associação dessa dislipidemia a diversos tipos de anemia.¹⁻³ Shalev et al. observaram que a hipocolesterolemia acompanhava todos os pacientes com anemia crônica de alta atividade eritropoiética.⁴ Fato semelhante não foi observado no grupo-controle e naquele constituído por portadores de anemia com baixa atividade eritropoiética, revelando que a hipocolesterolemia está associada a anemias de intenso *turn-over* celular, provavelmente em virtude das altas demandas de colesterol para a proliferação dos eritrócitos. O mesmo poderia estar presente em qualquer proliferação celular exacerbada, em que a demanda por colesterol estivesse muito aumentada. No caso em discussão, os resultados preliminares, associados ao fato de a hipocolesterolemia ter sido detectada antes da anemia, permitiram desfazer uma possível associação entre esses dois achados.

Estudos relacionando essa dislipidemia a neoplasias, principalmente hematológicas, foram encontrados, chegando-se a propor que essa alteração bioquímica fosse considerada no momento diagnóstico juntamente com outros dados.^{5,6} Dentre os sítios de neoplasias associados à hipocolesterolemia, citam-se o câncer gastrointestinal e pulmonar em homens, de mama em mulheres e leucemia em ambos os sexos.^{7,8}

Recentemente, Neffati et al. relataram um caso de uma paciente de 17 anos, em que a apresentação inicial de hipocolesterolemia e anemia ferropriva revelou o diagnóstico de doença celíaca. Nesse caso o tratamento adequado da doença de base normalizou tanto o colesterol como a série vermelha.⁹

A associação entre hipocolesterolemia, depressão, comportamento agressivo e suicídio é relatada na literatura, devendo servir de elemento de alerta.¹⁰⁻¹³ Um estudo, avaliando o comportamento suicida de

um indivíduo, relatou o fato de o paciente apresentar hipocolesterolemia, sendo heterozigoto para uma mutação da apolipoproteína-B, presente também em outros parentes de igual comportamento. Esses achados sugerem que existe uma relação entre comportamento depressivo e hipocolesterolemia. No entanto, outros estudos deverão ser realizados para comprovar essa associação.

Em sua recente revisão, Vyroubal et al. destacam que a hipocolesterolemia pode ocorrer em pacientes graves sem, no entanto, esclarecer se é um distúrbio proporcional à gravidade de cada quadro e se pode servir de agravante à condição subjacente. Deixam claro, porém, que se trata de uma incapacidade de o organismo aumentar a disponibilidade de colesterol frente à demanda aumentada que ocorre no paciente grave.¹⁴

Outro elemento encontrado em grande número de estudos relacionados com a hipocolesterolemia diz respeito a fatores genéticos. Alterações gênicas podem gerar modificações na formação de algumas lipoproteínas, havendo inclusive relato de síndromes familiares como a hipobetalipoproteinemia.^{15,16}

Pocovi et al. destacam que a hipobetalipoproteinemia se caracteriza por níveis de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína-B abaixo do percentil-5 da distribuição da população geral, podendo ser resultado de dietas vegetarianas estritas ou enfermidades como má absorção intestinal, hipertireoidismo, enfermidade hepática grave, pancreatite crônica ou má nutrição. Ainda nesse estudo ressalta-se a ocorrência da hipobetalipoproteinemia familiar (HBF), sendo um transtorno hereditário com padrão autossômico codominante, afetando as lipoproteínas que contêm a APOB.¹⁷ A HBF ocorre geralmente devido a mutações no gene APOB, sendo que aproximadamente 60 tipos de mutações já foram descritos.¹⁸

A grande maioria dos sujeitos com HBF heterozigótica é assintomática, sendo que a única característica que costuma chamar atenção é a hipocolesterolemia. No entanto, alguns deles, podem apresentar fezes amolecidas pela reduzida absorção de gorduras provenientes da dieta. Em alguns indivíduos pode ser necessário repor vitaminas lipossolúveis, mas isso será mais frequente em indivíduos homozigotos, já que nestes a má absorção será mais acentuada.¹⁷ Nesse sentido, os indivíduos homozigóticos podem apresentar graves disfunções gastrointestinais, resultado da diminuição acentuada da absorção de gorduras e/ou neurológicas, decorrentes principalmente da deficiência de vitaminas lipossolúveis.¹⁹

Tabela 1
Exames laboratoriais solicitados na investigação diagnóstica

Parâmetros	Valores obtidos	Valores de referência
Hemácias	5,17	3,9 a 4,8 x10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	11,1	11 a 16 g / dL
Hematócrito	35,6	36 a 43%
Volume corpuscular médio (VCM)	69	82 a 95mcm ³
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	21,5	27 a 36pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	31,3	32 a 36g / dL
Índice de anisocitose (RDW)	19,5	11 a 17%
Nº relativo de reticulócitos	1,8	0,5-2,0%
Nº absoluto de reticulócitos	93060	25.000-85.000 /mm ³
Leucócitos	6,3	4 a 10x10 ³ /mm ³
Basófilos	0	0 a 2%
Eosinófilos	0	1 a 5%
Mielócitos	0	0
Metamielócitos	0	0
Bastões	1	0
Segmentados	71	50 a 70%
Linfócitos	23	20 a 35%
Monócitos	3	2 a 8
Plaquetas	408	150 a 400 x 10 ³ /mm ³
Glicose	105	70 a 99mg / dL
Ureia	29	12 a 43mg / dL
Creatinina	0,61	0,5 a 0,9mg / dL
Ácido úrico	4,3	2,4 a 5,7mg / dL
Proteína total	7,4	6,4 a 8,3g / dL
Albumina	4,3	3,4 a 4,8g / dL
Globulinas	3,1	2,5 a 3,7g / dL
Colesterol	86	140 a 200mg / dL
Triglicérides	19	50 a 150mg / dL
Lipoproteína de alto peso molecular (HDL)	57	45 a 65mg / dL
Lipoproteína de baixo peso molecular (LDL)	25,6	10 a 130mg / dL
Lipoproteína de muito baixo peso molecular (VLDL)	3,8	10 a 40mg / dL
Transaminase glutâmico oxalacética (TGO)	17	10 a 35U / L
Transaminase glutâmico pirúvica (TGP)	18	10 a 35U / L
Fosfatase alcalina	100	35 a 104U / L
Gama glutamil transferase	21	6 a 42U / L
Cálcio	10,2	8,4 a 10,2mg / dL
Vitamina B12	256	174 a 878pg / mL
Ácido fólico	14,2	3,0 a 17ng / mL
Tireotropina (TSH)	0,942	0,4 a 4,0uIU / mL
Tiroxina livre	1,3	0,8 a 1,9ng / dL
Magnésio	1,9	1,7 a 2,4mg / dL
Sódio	136	136 a 145mEq / L
Potássio	4,4	3,5 a 5,1mEq / L
Fósforo	2,7	2,7 a 4,5mg / dL
Ferro	18	37 a 145ug / dL
Índice de saturação da transferrina	3,80	20 a 50%
Ferritina	3,9	6,0 a 159ng / mL
Capacidade latente de fixação do ferro	459	112 a 346ug / dL
Capacidade total de ligação do ferro	477,3	250 a 450ug / dL
Eletrforese de lipoproteínas	sem alterações	
Eletrforese de hemoglobina	sem alterações	

Não se conhecem ainda com exatidão os efeitos dos baixos níveis de LDL-colesterol sobre a saúde. Mas em um estudo publicado no *The New England Journal of Medicine*, Jonathan et al. compararam um grupo-controle a uma população de indivíduos heterozigóticos para mutação no gene PCSK9, uma das alterações capazes de gerar hipocolesterolemia. Nesse estudo buscou-se comparar a incidência de doença coronariana em um intervalo de 15 anos entre os dois grupos. Em indivíduos negros estudados, essa mutação foi associada à redução de 28% no LDL ($p=0,008$) e a uma redução de 88% no risco de doença coronariana ($p=0,03$). Já em indivíduos brancos estudados, os números foram respectivamente 15% e 47% ($p<0,001$ e $p=0,003$).²⁰

Nenhum outro achado clínico ou laboratorial permitiu estabelecer relação causal com a hipocolesterolemia. No caso aqui descrito, como foram a princípio afastadas causas secundárias e, pelo relato de hipocolesterolemia em familiares, é provável que a alteração encontrada se deva a alterações genéticas.

Conclusão

Assim, analisou-se a variada gama de possibilidades que são suscitadas quando se observam baixas concentrações séricas de colesterol. Assim sendo, o médico ao se deparar com essa condição deveria excluir causas secundárias. Em se tratando de hipocolesterolemia primária, os sintomas provavelmente serão mais patentes em indivíduos homozigóticos. Já para os heterozigóticos, é possível que isso se constitua em fator protetor como já apontam alguns estudos. No entanto, reafirma-se a necessidade de mais estudos que possam avaliar com mais precisão os riscos e benefícios trazidos pela hipocolesterolemia primária.

Referências

1. Atac B, Brahaj D, Frishman WH, et al. Anemia and hypocholesterolemia. *Heart Dis.* 2003;5(1):65-71.
2. Rahimi Z, Merat A, Haghshenass M, et al. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. *Clin Chim Acta.* 2006;365(1-2):217-20.
3. Shores J, Peterson J, Vander Jagt D, et al. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *J Nat Med Assoc.* 2003;95(9):813-17.
4. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, et al. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007;82(3):199-202.
5. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, et al. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2008;87(3):223-28.
6. Gonçalves RP, Rodrigues DG, Maranhão R, et al. Uptake of high density lipoprotein (HDL) cholesterol esters by human acute leukemia cells. *Leuk Res.* 2005;29(8):955-59.
7. Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Serum cholesterol and cancer risk: an epidemiologic perspective. *Ann Rev Nutr.* 1992;12:391-416.
8. Tomiki Y, Suda S, Tanaka M, et al. Reduced low-density-lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23(2):233-40.
9. Neffati S, Charfeddine B, Smach MA, et al. Hypocholesterolemia and celiac disease: about one case. *Ann Biol Clin (Paris).* 2009;67(3):359-61.
10. Cassidy F, Carrol BJ. Hypocholesterolemia during mixed manic episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(3):110-14.
11. Edgar PF, Hooper AJ, Poa NR, et al. Violent behavior associated with hypocholesterolemia due to a novel APOB gene mutation. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):258-63.
12. Glueck CJ, Kuller FE, Hamer T, et al. Hypocholesterolemia, hypertriglyceridemia, suicide, and suicide ideation in children hospitalized for psychiatric diseases. *Pediatr Res.* 1994;35(5):602-10.
13. Guarderas FJ. Hypocholesterolemia and suicide. *Metro Cienc.* 2002;11(1):5-6.
14. Vyroubal P, Chiarla C, Giovannini I, et al. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(2):181-89.
15. Schonfeld G, Lin X, Yue P, et al. Review article: Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:1372-378.
16. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res.* 2003;44:878-83.
17. Pocovi M, Civeira F. Clinical and genetic heterogeneity in hypobetalipoproteinemia. *Med Clin (Barc).* 2009;133(2):61-62.
18. Iglesias P, Díez JJ, Tarugi P. Familial hypobetalipoproteinemia: clinical characterization of a new mutation in the APOB gene. *Med Clin (Barc).* 2009;133(2):57-60.
19. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):11-26.
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-272.