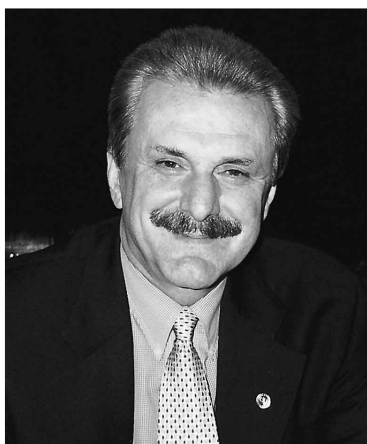


CAUSAS DAS HIPERCOLESTEROLEMIAS GRAVES: DEFEITOS ASSOCIADOS OU NÃO AOS RECEPTORES DE LDL

- HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
- APO B FAMILIAR DEFEITUOSA
- HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Dr. José Ernesto dos Santos

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP



DR. JOSÉ ERNESTO DOS SANTOS

É importante compreender logo de início que todas as causas de hipercolesterolemia devem ser consideradas graves. Na hipercolesterolemia familiar homozigótica (HF), por exemplo, os níveis médios de colesterolemia ficam ao redor de 800 mg/dL, enquanto nos homens com a forma heterozigótica tais cifras oscilam entre 400 e 430 mg/dL. Nota-se, portanto, que são entidades graves já pelo simples fato de levarem a taxas excessivamente altas de colesterol.

Por outro lado, nas fases pré-estatinas e pré-plasmaferese, os pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica evoluíam para óbito antes dos 30 anos.

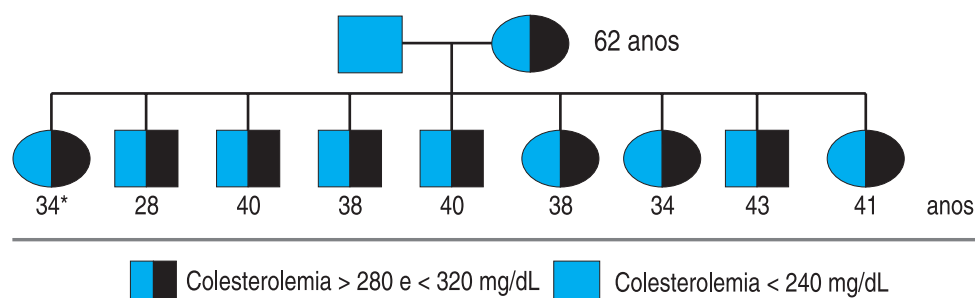
Nas populações com HF heterozigótica, os homens morriam ao redor dos 40 anos e as

mulheres na faixa dos 60 anos, revelando a gravidade das diferentes expressões da doença.

A prática mostra ainda o comprometimento de vários membros da mesma família, com evolução para morte precoce ou necessidade de procedimentos de revascularização em faixas etárias bem mais baixas do que o habitual. O quadro 1 mostra o heridograma em uma família na qual apenas o pai revelava hipercolesterolemia mais significativa (> 280 mg/dL e < 320 mg/dL) aos 62 anos de idade, mas seus nove filhos acabaram apresentando quadros hipercolesterolêmicos, com ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou de intervenções com procedimento para revascularização, em idades que variaram entre 28 e 43 anos. A colesterolemia média desses indivíduos oscilava em torno de 400 mg/dL.

Quadro 1

Hipercolesterolemia familiar

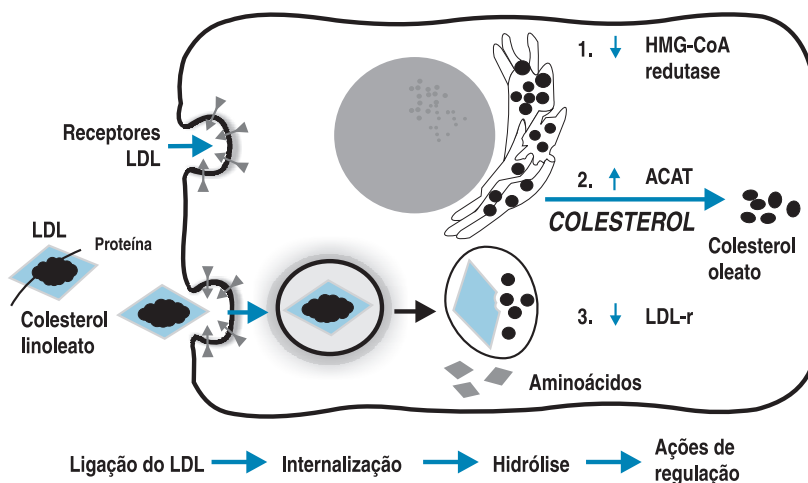


* Idade (em anos) em que foi submetido a angioplastia



Quadro 2

Endocitose mediada por receptores



Goldstein e Brown, Science, 1986

Sob o ponto de vista clínico é também importante assinalar que muitos pacientes com HF apresentam, ainda jovens, xantelasma e xantomas (tuberosos e/ou tendinosos), entre outras alterações relacionadas à hipercolesterolemia.

É interessante notar que muitas vezes o diagnóstico é feito e o paciente com HF é tratado, aumentando seu tempo de sobrevivência, mas não se avaliam seus descendentes, incluindo netos, que, como está bem demonstrado, também podem evoluir com quadros graves de hipercolesterolemia.

HF: AVANÇOS PROGRESSIVOS DOS CONHECIMENTOS GENÉTICOS

O primeiro grande alerta sobre o caráter genético da HF foi dado por Kashadurian, estudando famílias libanesas com hipercolesterolemia, mas os ensinamentos principais foram dados por Goldstein e Brown, em 1973. Eles esclareceram pela primeira vez que, pelo menos em parte dos pacientes com HF, o transporte de LDL dentro das células é feito por meio de receptores, o que os levou a ganhar o Prêmio Nobel de Medicina.

Graças sobretudo ao trabalho desses pesquisadores, passou-se a compreender que o colesterol sinaliza à própria célula para que ela regule três mecanismos básicos:

- síntese endógena de colesterol,
- captação externa pela síntese de receptores de LDL,
- estocagem de colesterol sob a forma de ésteres de colesterol – quadro 2.

Com tais informes sobre o mecanismo genético das hipercolesterolemias, constatou-se então que grande parte dos casos de HF são relacionados a defeitos que incluem a não-síntese desses receptores ou a síntese de receptores defeituosos que acabam alterando a sinalização a ser dada pelas células.

Com isso, a homeostase do colesterol passa a ser prejudicada, pois ela depende de quatro mecanismos principais:

- ligação do LDL ao receptor,
- internalização do LDL,
- hidrólise do LDL,
- não-síntese ou síntese defeituosa de receptores.

O que acontece, a rigor, no paciente com HF é um aumento do tempo de vida média de uma molécula de LDL no plasma, que, em indivíduos normais é de cerca de 2,5 dias, mas no paciente com HF homocigótica chega a seis dias e, na heterocigótica, a 4,5 dias. Assim, como o processo de síntese de colesterol continua, o resultado termina sendo o desenvolvimento do quadro de hipercolesterolemia.



Quadro 3

Doenças monogênicas que elevam o LDL

Doença	Prevalência	LDL típico mg/dL	Gene mutante	Mecanismo de elevação do LDL
H. familiar			Receptor	Receptores não-funcionais
Heterozigótica	1:500	300		
Homozigótica	1:1.000.000	650		
APO B			APO B – 100	Defeito de ligação ao receptor
Heterozigótica	1:1.000	270		
Homozigótica	< 1:1.000.000	320		
Hipercolesterolemia recessiva autossômica	< 1:10.000.000	470	A R H	Receptores hepáticos com localização alterada
Sitosterolemia	< 1:10.000.000	100–600	ABCG 5 ou ABCG 8	Supressão do gene receptor

Goldstein e Brown. *Science*, 2002; 292: 1310.

HF: O QUE FAZER NA PRÁTICA CLÍNICA

Considerando os dados focalizados anteriormente, ao receber no consultório um paciente com suspeita de hipercolesterolemia familiar por ausência ou defeito dos receptores citados é preciso ter em mente que existe a possibilidade de pelo menos cinco classes de alterações importantes:

os receptores

- não são sintetizados,
- não são transportados adequadamente do retículo endoplasmático até o local de ação,
- não são capazes de se ligar ao LDL,
- não são capazes de internalizar,
- o organismo do paciente não é capaz de reciclar tais receptores suficientemente para permitir uma homeostase normal do colesterol.

Isso significa na prática que o paciente com HF pode apresentar níveis diferentes de colesterol e respostas também diferentes inclusive ao tratamento para redução da colesterolemia. Afinal, o indivíduo pode ingerir quantidades variáveis de gorduras saturadas em sua alimentação de rotina e também pode apresentar os defeitos citados em intensidades diferentes.

O número conhecido de mutações genéticas associadas à HF é de aproximadamente 800. Em decorrência da imigração forçada ou espontânea de grandes contingentes de africanos, italianos, portugueses, espanhóis e de outras origens, é provável que existam, no Brasil, indivíduos com mutações importadas e outros com mutações desenvolvidas es-

pontaneamente em nosso meio. Aliás, a primeira mutação descrita, entre nós, foi feita por nosso grupo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Sabe-se também que podem ocorrer alterações em outras áreas, como na proteína reguladora da síntese do receptor, levando a uma outra situação clínica e provocando conseqüentemente respostas distintas tanto à dietoterapia para redução de colesterol como ao uso de vastatinas.

Devem ser igualmente considerados aqui os quadros em que não se identifica um gene predominante, a exemplo da hipercolesterolemia autossômica recessiva, em que o pai, embora tido como normolipêmico, pode gerar filhos com tendência à hipercolesterolemia.

O quadro 3 reúne uma classificação proposta por Goldstein e Brown, englobando as entidades monogênicas que podem ser responsáveis pela elevação dos níveis de LDL.

Em nossa opinião, todas elas representam quadros próprios de hipercolesterolemia familiar, mas com defeitos distintos que diferenciam uma das outras.

Tendo em mente os muitos fatores e aspectos que podem interferir no comportamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar, a mensagem que deve ser bem assimilada, ao se avaliar um paciente com esse sinal bioquímico, é a indiscutível variabilidade de causas da hipercolesterolemia e a grande variabilidade de respostas dos pacientes com HF às medidas de tratamento, sejam elas de caráter alimentar (dietoterapia) ou de controle com o uso de agentes farmacológicos, como as vastatinas.