

Colesterol total, nem oito(enta) nem (duzentos e) oitenta: Parte 1 – Defeitos da biossíntese do colesterol

Total cholesterol, low is not always the best: Part 1 - Cholesterol biosynthesis defects

Maria Luís Cardoso¹, Ana Catarina Alves^{1,2}, Mafalda Bourbon¹

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Investigação e desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Biosystems & Integrative Sciences Institute. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

_Resumo

O colesterol é um componente importante das membranas celulares e da mielina, desempenhando também um papel essencial na embriogénese e desenvolvimento. As hipercolesterolemias, patologias frequentes e bastante conhecidas, têm vindo a ser alvo de atenção especial dado a sua relação com o aumento do risco cardiovascular. Pelo contrário, poucos estudos relatam as consequências por vezes dramáticas dos níveis baixos de colesterol para as células. O reconhecimento destas situações depende não só da clarificação dos limites inferiores da normalidade, dos níveis de colesterol total e lipoproteínas na população em estudo, mas também da identificação dos fenótipos (clínico e bioquímico) associados a concentrações muito baixas dos referidos parâmetros analíticos. Este artigo, é o primeiro de uma série de três, dedicados à classificação e diagnóstico de hipolipidemias, elaborados com o objetivo de favorecer o reconhecimento e diagnóstico destas doenças, e nele serão abordadas primariamente as patologias polimalformativas devidas a erros hereditários da biossíntese do colesterol; a segunda parte será dedicada às formas benignas e às hipolipidemias patológicas causadas por alterações do metabolismo das lipoproteínas e outras; finalmente na terceira parte serão abordadas as formas secundárias de hipolipidemia.

_Abstract

Cholesterol is an important structural component of cellular membranes and myelin, and it was found to play an essential role on embryogenesis and development. Special attention has been focused on hypercholesterolemia and its relationship with increased cardiovascular risk, and only a few studies reported the dramatic consequences of low cholesterol levels for cells. The diagnosis of such situations depends on the easy recognition of the normal low limits of total cholesterol and lipoproteins levels as well as on the identification of clinical and biochemical phenotypes associated with very low concentrations of cholesterol and lipoproteins in serum. This paper is the first one of a series of three, whose objective is to contribute to the classification and diagnosis of hypolipidemias and it will be primarily addressed to human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol biosynthesis pathway; the second part will be concerned to benign hypolipidemias, as well as to the pathological forms caused by alterations of lipoprotein metabolism; finally, secondary forms of hypolipidemia will be reported in the third part.

_Introdução

Odiado, demonizado, combatido, o colesterol é, na verdade, uma molécula indispensável à vida animal que existe de modo ubiqüitário nos tecidos e órgãos de todos os vertebrados.

As células obtêm-no por duas vias: i) interiorização de lipoproteínas circulantes (LDL) ricas em colesterol esterificado e ii) síntese endógena.

Uma vez dentro da célula o colesterol pode ser incorporado nas membranas, nas bainhas de mielina do sistema nervoso central e periférico e, dependendo do tipo de célula, pode ser distintamente metabolizado, dando origem a hormonas, oxisteróis, neuroesteróis ou sais biliares. Ele é também um agente sinaptogénico, um elemento essencial à progressão da mitose e atua como modulador da morfogénese embrionária a nível fetal (via proteínas *Sonic Hedgehog*) (1-4).

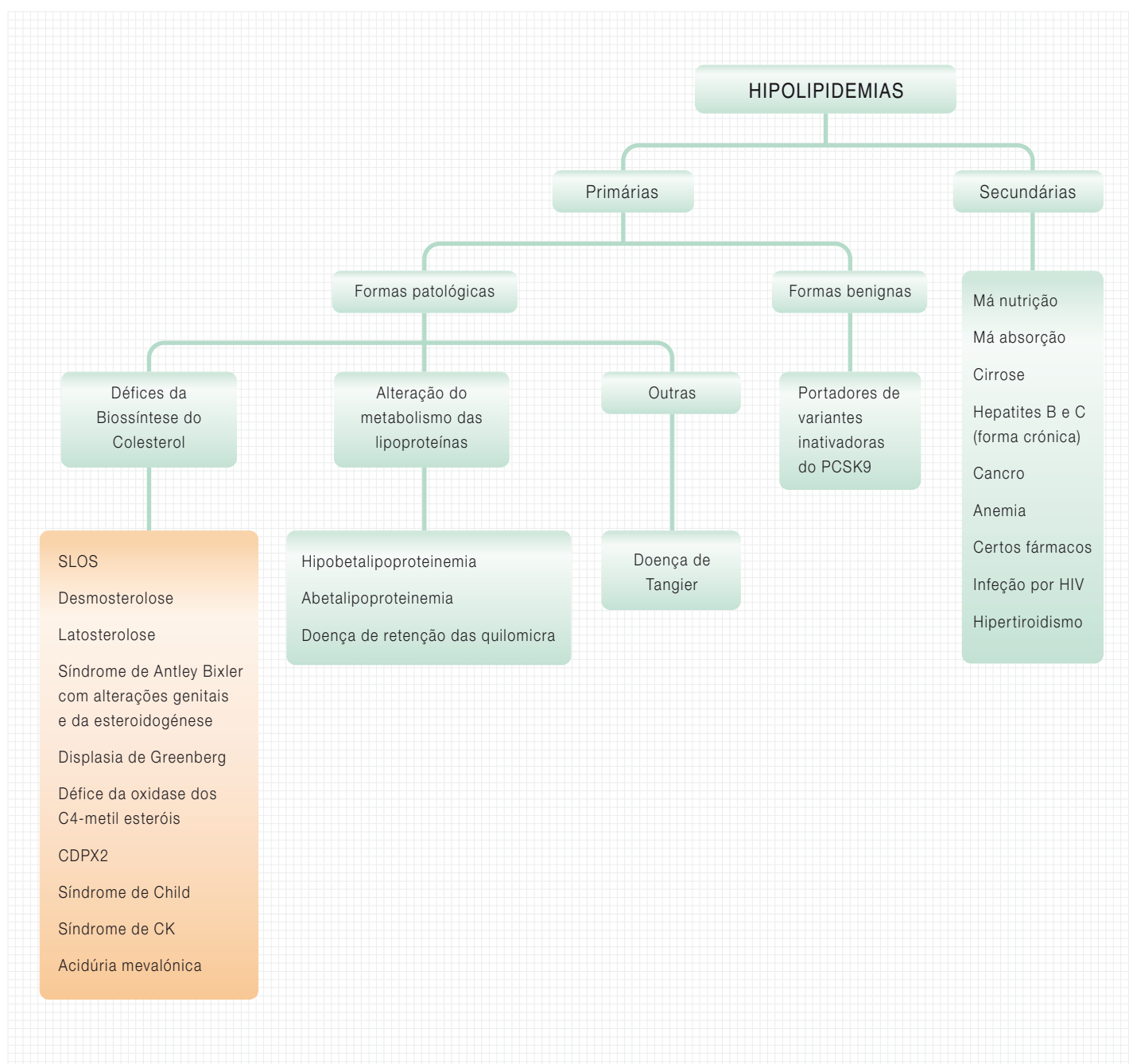
O colesterol total sérico e as suas frações HDL e LDL são parâmetros analíticos de rotina, determinados sobretudo para identificação de uma eventual hipercolesterolemia, uma vez que a alteração da homeostasia do colesterol é um fator que contribui para diversas patologias, nomeadamente a doença cardiovascular aterosclerótica, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e algumas síndromes de natureza genética (5). Contrariamente à hipercolesterolemia, a hipocolesterolemia – situação fisiológica que se caracteriza por uma concentração de colesterol total sérico e colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) inferior ao percentil 5 do grupo-controlo (com a mesma idade e sexo) – não tem sido valorizada enquanto marcador bioquímico com significado patológico (6, 7), suportada pelo facto de os valores

de referência utilizados nos boletins de análises clínicas, na maioria das vezes, não especificarem um limite inferior de normalidade para o colesterol total sérico.

As hipolipidemias são entidades ainda pouco conhecidas quer dos profissionais de saúde quer da população em geral; englobam as hipolipidemias primárias – situações de natureza

hereditária (associadas a valores diminuídos de colesterol e/ou lipoproteínas), bem como condições em que, secundariamente, estes parâmetros surgem diminuídos, seja por diminuição do aporte e absorção, seja devido a processos patológicos que interferem com a biossíntese ou aumento da utilização periférica – hipolipidemias secundárias (1,5,7) (figura 1).

Figura 1: Hipolipidemias primárias e secundárias.



As hipolipidemias primárias são monogénicas, têm hereditariedade autossómica recessiva ou ligada ao cromossoma X, e podem dividir-se em dois grupos: i) benignas (englobam indivíduos portadores de variantes inativadoras do PCSK9); ii) e patológicas. Estas podem ainda subdividir-se em três grupos: défices da biossíntese do colesterol (**quadro 1**), alteração do metabolismo das lipoproteínas, e um terceiro grupo, que presentemente só é preenchido pela doença de Tangier.

_Objetivo

Este artigo é o primeiro de uma série de três, dedicados à classificação e diagnóstico de hipolipidemias e elaborados com o objetivo de favorecer o reconhecimento e diagnóstico destas patologias. Nesta parte serão abordadas as síndromes polimalformativas causadas pelos erros hereditários da biossíntese do colesterol. A parte 2 será dedicada às formas benignas de hipocolesterolemia bem como às formas patológicas devidas a alterações do metabolismo das lipoproteínas e outras causas. Por último, na parte 3 serão referidas as formas secundárias de hipolipidemias.

_Métodos

Neste trabalho realizou-se um levantamento bibliográfico das características principais do fenótipo de quinze doentes portugueses com hipolipidemia primária devida a défice na biossíntese do colesterol confirmada bioquímica e geneticamente, e confrontaram-se os níveis de colesterol total apresentados pelos doentes no momento do diagnóstico com o percentil 5 deste parâmetro (recentemente determinado para a população portuguesa pelo Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge).

_Resultados e discussão

Nos défices da biossíntese do colesterol, o processo patológico subjacente à penúria em colesterol decorre como consequência do bloqueio da via metabólica responsável pela sua síntese. Se por um lado há carência de produto, por outro observa-se uma acumulação de esteróis precursores

em quantidades anómalas, que podem ser incorporados erradamente a nível membranar, modificando as suas propriedades, ou ser metabolizados originando compostos atípicos suscetíveis de exercer uma ação biológica distinta. Os problemas começam precocemente, com um desenvolvimento embrionário anormal o qual leva ao aparecimento de diversas características fenotípicas ainda no período pré-natal, uma vez que a passagem do colesterol da mãe para o feto através da barreira placentária é limitada **(8)**.

A mais frequente e mais estudada deste grupo de doenças hereditárias do metabolismo (**quadro 1**) é a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS). Foi descrita em termos clínicos pela primeira vez em 1964 como uma síndrome caracterizada por atraso mental e malformações várias, e redefinida na década de noventa como doença hereditária do metabolismo quando lhe foram inesperadamente associadas a hipocolesterolemia e mutações no gene *DHCR7* **(9-11)**.

Da análise de uma série de 15 doentes portugueses com SLOS **(12)** oriundos de distintos hospitais portugueses e cuja idade ao diagnóstico variou entre os oito dias e os 11 anos de idade verificou-se que, todos sem exceção apresentavam anomalias de diversos órgãos e sistemas. Em 29% dos casos foram detetadas alterações ecográficas pré-natais. As malformações mais comuns localizavam-se no esqueleto, face e aparelho genito-urinário. A sindactilia dos 2º e 3º dedos dos pés foi encontrada em 93% dos doentes e é um sinal fortemente orientador de SLOS quando associado a microcefalia. Também o “rosto SLOS” é muito característico: 87% dos doentes portugueses tinham microcefalia e narinas antevertidas (87%), estando o retrognatismo (60%) e a ptose palpebral (67%) também presentes na maioria deles; o palato alto (53%) acompanhado ou não de úvula bífida e/ou fenda labial ou palatina também foram achados bastante comuns. As alterações oculares (microftalmia, estrabismo, epicanto e cataratas) só foram observadas em alguns dos doentes. Também foram encontradas alterações pontuais no aparelho genito-urinário, nomeadamente a presença de hipospadias (37,5% dos rapazes), criptorquidia, hipoplasia renal e rim em ferradura **(12,13)**.

Quadro 1: ↓ Défices da biossíntese do colesterol.

Patologia	MIM	Enzima deficitária	Gene e localização cromossómica	Modo de transmissão
SLOS	270400	3 β -Hidroxiesterol Δ^7 -redutase	<i>DHCR7</i> 11q12-13	AR
Desmosterolose	602398	3 β Hidroxiesterol Δ^{24} -redutase	<i>DHCR24</i> 1p31.1-p3.3	AR
Latosterolose	607330	3 β -Hidroxiesterol Δ^5 -dessaturase	<i>SC5D</i> 11q23.3	AR
Síndrome de AB com alterações genitais e da esteroidogénese	201750	P450 oxidoreductase	<i>POR</i> 7q11.2	AR
Displasia de Greenberg	215140	3 β -Hidroxiesterol Δ^{14} -redutase	<i>LBR</i> 1q42.1	AR
Défice da oxidase dos C4-metilesteróis	607545	Isoenzima da oxidase dos C4-metilesteróis	<i>SC4MOL</i> 4q3 2-q34	AR
CDPX2	302960	Esterol Δ^8 - Δ^7 isomerase	<i>EBP</i> Xp11.22-11.23	XD
Síndrome de CHILD	308050	C4-esterol desidrogenase	<i>NSDHL</i> Xq28	XD
Síndrome CK	300831	C4-esterol desidrogenase	<i>NSDHL</i> Xq28	XR
Acidúria Mevalónica	610377	Cínase do Mevalonato	<i>MVK</i> 12q24	AR

MIM – *Mendelian Inheritance in Man database*, SLOS – Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, CDPX2 – Condrodisplasia puntata do tipo 2, CHILD – Hemidisplasia congénita com nevus ictiosiforme e alterações dos membros, AB – Antley Bixler, AR – Autossómico recessivo, XR – Ligado ao X recessivo, XD – Ligado ao X dominante.

Todos os doentes apresentaram positividade para o teste de pesquisa de 7-dehidrocolesterol (marcador bioquímico da síndrome) e grau variável de hipocolesterolemia (a concentração de colesterol ao diagnóstico variou entre 17 e 143 mg/dL) (12,13). Se considerarmos o valor do percentil 5 para o colesterol total na população de Portugal Continental: homens - 130 mg/dL e mulheres - 135 mg/dL (14), 14/15 doentes com SLOS acima referidos seriam rapidamente identificados e encaminhados para estudos complementares pois apresentavam valores de colesterol total entre 17 e 118 mg/dL e só um jovem do sexo masculino apresentava um valor de colesterol um pouco mais elevado (143 mg/dL) encontrando-se no percentil 10. Se nuns doentes a hipocolesterolemia é clara (14/15) noutros (1/15) pode ser ligeira

ou indetetável (facto que se explica pelo doseamento conjunto do colesterol e seus precursores, nomeadamente do 7-dehidrocolesterol, pelos micro-métodos empregados nos autoanalisadores dos laboratórios de química clínica o que implica que para diagnóstico definitivo se tenha de recorrer à análise cromatográfica dos esteróis séricos que permite a separação, identificação e quantificação do colesterol e seus precursores) (15).

Conclusão

A SLOS deverá ser considerada no diagnóstico diferencial de situações de hipocolesterolemia, associadas a síndromes polimalformativas, especialmente em crianças e jovens que apresentam simultaneamente sindactilia dos 2º e 3º dedos

dos pés e microcefalia e/ou narinas antevertidas, entre outras malformações.

Para favorecer o diagnóstico destas patologias hereditárias (doenças raras, com manifestações e início pré-natal e que cursam com valores de colesterol baixos) é importante que os laboratórios passem a disponibilizar informação relativamente à distribuição dos valores de colesterol total da população por percentis, que assinalem como alterados aqueles que se enquadram no percentil 5, e que se considere que a expressão “colesterol quanto mais baixo melhor” não pode ser aplicada de forma generalizada.

Referências bibliográficas:

- (1) Cardoso ML, Barbosa M, Fortuna AM, et al. Current issues regarding prenatal diagnosis of inborn errors of cholesterol biosynthesis. In: Choy R, Leung T (eds). Prenatal diagnosis - morphology scan and invasive methods. InTech, 2012, pp. 111-36.
<https://www.intechopen.com/books/prenatal-diagnosis-morphology-scan-and-invasive-methods>
- (2) Xu F, Rychnovsky SD, Belani JD, et al. Dual roles for cholesterol in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(41):14551-6.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239893/
- (3) Suárez Y, Fernández C, Ledo B, et al. Sterol stringency of proliferation and cell cycle progression in human cells. Biochim Biophys Acta. 2005;1734(2):203-13.
- (4) Goritz C, Mauch DH, Pfrieger FW. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. Mol Cell Neurosci. 2005;29(2):190-201.
- (5) Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. J Lipid Res. 2011;52(1):6-34.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/20929975/
- (6) Criqui MH. Very low cholesterol and cholesterol lowering. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Cholesterol Issues. Circulation. 1994;90(5):2591.
- (7) Moutzouri E, Elisaf M, Liberopoulos EN. Hypocholesterolemia. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9(2):200-12.
- (8) Cardoso ML, Fortuna AM, Castedo S, et al. Diagnóstico Pré-natal de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Arq Med. 2005; 19(1-2) 23-27.
www.scielo.mec.pt/pdf/am/v19n1-2/v19n1a03.pdf
- (9) Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J Pediatr. 1964; 64:210-7.
- (10) Tint GS, Irons M, Elias ER, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. N Engl J Med. 1994;330(2):107-13.
- (11) Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. Am J Hum Genet. 1998;63(2):329-38. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377322/
- (12) Cardoso ML, Bandeira A, Lopes A, et al. A síndrome de Smith-Lemli-Opitz: características fenotípicas e genotípicas dos doentes portugueses. Acta Ped Port. 2012;43(2):47-52. <http://actapediatrica.spp.pt/article/view/1100>
- (13) Cardoso ML, Balreira A, Martins E, et al. Molecular studies in Portuguese patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome and report of three new mutations in DHCR7. Mol Genet Metab. 2005; 85(3):228-35.
- (14) Bourbon M, Mariano C, Antunes M. Establishment of lipid metabolism reference values based on population specific percentiles. 2018 (submitted for publication).
- (15) Jira PE, de Jong JG, Janssen-Zijlstra FS, et al. Pitfalls in measuring plasma cholesterol in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Clin Chem. 1997 Jan;43(1):129-33.
www.clinchem.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=8990234