

Hipertrigliceridemia: há um papel para a aferese profilática? Relato de um caso

Hypertriglyceridemia: Is there a role for prophylactic apheresis? A case report

Autores

Ana Rita Francisco ¹
Inês Gonçalves ¹
Fátima Veiga ¹
Mónica Mendes Pedro ¹
Fausto J. Pinto ¹
Dulce Brito ¹

¹ Cardiology Department, Santa Maria University Hospital, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, CCUL, University of Lisbon, Portugal.

Data de submissão: 22/09/2015.
Data de aprovação: 18/01/2016.

Correspondência para:

Ana Rita Francisco.
Cardiology Department, Santa Maria University Hospital, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, CCUL, University of Lisbon, Portugal.
Avenida Professor Egas Moniz, nº 1649-035 Lisboa, Portugal.
E-mail: ana.r.francisco@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160056

RESUMO

A hipertrigliceridemia grave tem sido associada de forma consistente ao aumento do risco cardiovascular e a outras complicações, nomeadamente, pancreatite aguda. Descrevemos um caso de uma mulher de 64 anos, com miocardiopatia hipertrófica e síndrome metabólica com valor sérico de triglicéridos de 3260 mg/dL. Foi efectuada plasmaferese e optimizado o tratamento médico para alcançar uma redução rápida e efectiva dos níveis dos triglicéridos, prevenindo complicações clínicas. Após três sessões de plasmaferese, verificou-se uma redução marcada dos triglicéridos e do colesterol total. Existem alguns casos descritos na literatura demonstrado a importância da plasmaferese no tratamento da pancreatite aguda em contexto de hipertrigliceridemia grave. Os autores pretendem com este caso demonstrar a aplicabilidade desta técnica em contexto de prevenção primária em doentes com níveis de triglicéridos extremamente aumentados.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; hipertrigliceridemia; plasmaferese; prevenção primária.

ABSTRACT

Severe hypertriglyceridemia has been consistently associated with an increased risk of cardiovascular disease and other complications, namely acute pancreatitis. We report a case of a 64 year-old woman with hypertrophic cardiomyopathy and metabolic syndrome with triglyceride level of 3260 mg/dL. Plasma exchange was performed with simultaneous medical treatment to achieve a rapid and effective lowering of triglycerides in order to prevent clinical complications. After three plasmapheresis sessions a marked reduction in triglyceride and total cholesterol levels was observed. Several cases have shown the importance of plasmapheresis in the treatment of acute pancreatitis. We intend to demonstrate the applicability of this technique as primary prophylaxis in the presence of extremely high serum triglyceridemia levels.

Keywords: cardiovascular diseases; hypertriglyceridemia; plasmapheresis; primary prevention.

INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia (HTG) resulta da elevação das lipoproteínas responsáveis pelo transporte de triglicéridos (TG). É mais frequentemente secundária à elevada ingestão de álcool, obesidade, diabetes não controlado, ou como um efeito adverso de medicamento. A HTG discreta a moderada é geralmente uma doença poligénica e a elevação severa nos níveis de TG pode ser causada por raras doenças monogénicas recessivas.¹

Além de doença cardiovascular, a HTG grave (TG > 885 mg/dL) está consistentemente associada a um risco

aumentado de desenvolver pancreatite aguda, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos e lipemia retinalis. Medidas habituais de prevenção e tratamento incluem dieta com reduzido teor de gordura (evitando-se carboidratos simples), e agentes hipoglicemiantes, como triglicéridos de cadeia média, ácidos graxos omega-3, fibratos e ácido nicotínico. No entanto, estas medidas têm um efeito lento e frequentemente baixa eficácia.

Pacientes com HTG grave requerem uma rápida e eficaz redução dos níveis de TG, a fim de prevenir/tratar um episódio de pancreatite aguda e prevenir

complicações cardiovasculares.²⁻⁴ Dados atuais sugerem que a aférese é uma opção para o tratamento de pancreatite aguda e para a prevenção de recaídas quando o tratamento clínico fracassa, e deve ser realizada o mais rapidamente possível para atingir os melhores resultados.^{4,5}

Recentemente, a troca terapêutica de plasma (TTP) foi usada na HTG grave para a prevenção de complicações, com bons resultados em doentes que não respondem ao tratamento clínico habitual.^{6,7} No entanto, o uso de aférese na prevenção primária de complicações associadas à HTG é limitada devido à falta de disponibilidade e custos elevados da técnica.

RELATO DE CASO

Uma mulher 64 anos de idade com cardiomiopatia sarcomérica hipertrófica (mutação puntual no exon 11 no gene LMNA), diabetes tipo 2, obesidade (IMC = 30) e hiperlipidemia familiar combinada (teste genético inconclusivo) foi internada em nosso departamento cardiovascular devido ao agravamento dos sintomas cardíacos, com ortopnéia e importante limitação nas atividades diárias (insuficiência cardíaca, classe NYHA III).

Não havia história de consumo de álcool ou tabagismo. A angiografia coronariana, realizada oito meses antes, mostrou artérias coronárias normais. Ela estava em tratamento para seu problema cardíaco (cardiomiopatia hipertrófica com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção preservada), incluindo nebivolol 5 mg duas vezes ao dia, amlodipina 5 mg quatro vezes ao dia, espirolactona 25 mg quatro vezes ao dia e furosemida 40 mg quatro vezes ao dia, além de rosuvastatina 10 mg quatro vezes ao dia. No momento da internação, ela apresentou xantomas e tinha os critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica - glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL; triglicérides ≥ 150 mg/dl; HDL < 50 mg/dL e circunferência da cintura ≥ 88 cm.

Os exames laboratoriais revelaram níveis séricos em jejum de TG 3260 mg/dL, colesterol total de 640 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL) de 26 mg/dl, HbA1c de 6,8% e um valor de creatinina de 1,0 mg/dL. Uma avaliação laboratorial prévia, 6 meses antes, mostrou valor sérico de triglicérides de 1000 mg/dL. Naquele momento, foram prescritos uma dieta baixa em gordura e rosuvastatina 10 mg e uma avaliação lipídica. Não foi identificado nenhum fator agravante para HTG.

Apesar da ausência de pancreatite aguda, a fim de alcançar rápida e eficaz redução dos valores de TG e evitar complicações devido à HTG, o departamento de Nefrologia foi contatado para fornecer a TTP. A TTP centrífuga foi realizada em três dias consecutivos (usando um cateter 12 para hemodiálise femoral direita), com um volume plasmático total de 1,5 substituído com solução de albumina (tempo médio de 106 minutos por sessão), e com o uso de heparina como anticoagulante. Houve uma redução acentuada nos níveis de TG (e também nos níveis de colesterol total) (Tabela 1).

Concomitantemente, o tratamento com agentes hipolipemiantes foi intensificado com a adição de bezafibrato 200 mg duas vezes ao dia. Não foram relatadas complicações. A paciente recebeu alta alguns dias depois, em tratamento com rosuvastatina a 20 mg quatro vezes ao dia, bezafibrato a 200 mg duas vezes ao dia, e ezetimibe de 10 mg quatro vezes ao dia. O tratamento da insuficiência cardíaca também foi intensificado. Em sua primeira reavaliação, um mês após a alta, ela encontrava-se assintomática e seu perfil lipídico permaneceu significativamente melhorado (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a prevenção de doenças cardiovasculares tem sido focada na redução do colesterol LDL. Menos ênfase foi colocada na redução de TG por causa de seu papel menor na doença

TABELA 1 PERFIL LIPÍDICO NO FIM DE CADA SESSÃO DE PLASMAFERESE E EM 1 MÊS DE SEGUIMENTO

	Valor inicial	1ª Sessão	2ª sessão	3ª sessão	1 mês de seguimento
Colesterol Total (mg/dL)	640	402	98	83	150
Triglicérides (mg/dL)	3260	1350	527	369	301
HDL (mg/dL)	36	32	14	16	39
LDL (mg/dL)	Tl ^a	TI	TI	219	51

^a Impossibilidade técnica devido ao alto nível de triglicérides (> 400 mg/dL)

cardiovascular (DCV) e benefícios controversos. Já em 1953, foram relatados altos níveis de TG entre pacientes com infarto do miocárdio.⁷ Estudos posteriores mostraram que esta combinação não foi superior após correção para outros fatores de risco lipídico (especialmente o nível de colesterol HDL).⁸

Além disso, muitos indivíduos com concentrações extremamente elevadas de TG não desenvolvem aterosclerose ou doença cardiovascular. Esta observação pode, em parte, ser explicada pelo fato de que, com elevadas concentrações de TG (> 4425 mg/dl; > 50 mmol/L) lipoproteínas contendo triglicérides são demasiado grandes para penetrar a íntima arterial. Isso não acontece com elevações discretas a moderadas (177-885 mg/dL; 2-10 mmol/L).⁹

No entanto, novos estudos epidemiológicos e genéticos assinalaram que a alta concentração de TG não é apenas um marcador de risco cardiovascular, mas é também preditiva de maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas.¹⁰ TG têm um impacto direto no processo aterosclerótico, através de partículas de lipoproteínas que enriquecem o colesterol.

Isso, por sua vez, conduz a disfunções do HDL e maior susceptibilidade a modificações oxidativas do LDL, com um aumento no número de partículas aterogênicas, todos os quais influenciam o risco cardiovascular global.¹¹ Além disso, pacientes com HTG grave apresentavam concentrações significativamente mais elevadas de fibrinogênio no plasma e de fator de coagulação Xc, levando a um estado mais pró-trombótico.¹²

Portanto, são necessárias medidas mais eficazes para a redução de TG. Desde a primeira descrição da TTP em HTG grave em 1978, vários pequenos estudos e relatos de casos foram publicados, a maioria deles com foco no tratamento de pancreatite aguda.¹³ Este tratamento é agora aprovado pelo Comitê de Aplicação Clínica da Sociedade Americana de Aférese (ASFA)(categoria III prática^[a]) para pacientes com HTG na presença de pancreatite grave. A pancreatite aguda deve ser uma preocupação quando TG > 500-1000 mg/dL, e é bastante provável quando TG > 2000 mg/dL.

A fim de tratar a HTG, a TTP pode ser realizada por qualquer membrana centrífuga ou de filtração dupla. Uma comparação entre estes dois métodos

encontrou maior remoção de TG com métodos centrífugos devido à tendência de TG em obstruir os poros dos filtros. Não há relatos relativos a um maior risco de coagulação do sistema nestes pacientes (apesar do estado pró-trombótico). A heparina deve ser o anticoagulante de escolha, devido à sua capacidade de liberar LPL, aprimorando a redução de TG.¹⁴

Normalmente, uma a três sessões são suficientes para a redução dos níveis de TG e para reduzir as manifestações clínicas da pancreatite. Este tratamento deve ser realizado até que os níveis de TG sejam reduzidos a < 500 mg/dL, seguido por uma intensa intervenção nutricional e farmacológica para conseguir um efeito persistente. Em alguns casos, é necessário manter as sessões de TTP periódicas a longo prazo (por exemplo uma sessão a cada 4 semanas). Pacientes submetidos à TTP crônica para evitar pancreatite recorrente têm um menor risco de desenvolver pancreatite, resultando em menor taxa de hospitalização e menores custos com tratamento de saúde.^{5,15}

Neste caso, a paciente foi previamente submetida a um tratamento clínico sub-ótimo para HTG, o que pode ter contribuído para a HTG severa observada. Com relação ao risco de pancreatite aguda associada, foi considerado necessário reduzir o nível de TG com certa urgência, coisa que só poderia ser alcançada através de TTP, associada a intensa e concomitante mudança no estilo de vida e otimização terapêutica farmacológica.

Há várias complicações descritas associadas à troca de plasma, incluindo infecção, reação alérgica e sangramento.¹⁶ Apesar destas, na maioria dos casos clínicos, esta técnica não está associada a efeitos adversos. Portanto, a TTP representa um tratamento seguro, rápido e altamente eficaz para tratamento de emergência da HTG grave.^{4,17} Devido à segurança da técnica e à necessidade de se evitar complicações graves associadas à HTG, alguns autores recomendam agora aférese em doentes com nível de TG sérico > 1000 mg/dL, independentemente de sintomas.⁶

No entanto, algumas questões permanecem sem resposta, como por exemplo, se o risco de pancreatite aguda é proporcional ao nível de TG em HTG grave, e se o limiar da TTP deve ser o mesmo para as prevenções primária e secundária.

Finalmente, deve notar-se que alguns casos raros de hipertrigliceridemia grave têm sido descritos no contexto das mutações do gene LMNA. Outras

[a] Categoria III é definida como "o papel ideal do tratamento com aférese não foi estabelecida. A tomada de decisão deve ser individualizada."

investigações são necessárias para associar estes dois achados.^{17,18} Destacamos que as mutações no gene LMNA são geralmente descritas em associação com cardiomiopatia dilatada e não com cardiomiopatia hipertrófica, como foi o caso da nossa paciente.

No entanto, o seu fenótipo cardíaco - importante hipertrofia esquerda (espessura do septo cardíaco em 21 mm) na ausência de outras causas identificáveis - e a identificação de uma mutação patogênica única num gene relacionado à sarcômeros (mutação puntual no exon 11 no gene LMNA) (em um Painel de 51 genes associados a cardiomiopatias) sugeriu uma associação causal entre os achados da genética molecular e o fenótipo cardíaco. Além disso, há descrições de uma enorme variabilidade de envolvimento muscular cardíaco em pacientes com mutações nos genes Lamin A/C.¹⁷

Em conclusão, a TTP é uma opção razoável para se reduzir de forma rápida e eficaz os elevados níveis de TG, reduzindo complicações e evitando os custos de saúde e internações tanto na prevenção primária quanto na secundária. No entanto, continua a ser uma modalidade de tratamento que não está disponível em todos os centros médicos. Estudos prospectivos adicionais são necessários, comparando o tratamento clínico com a aférese, de modo a prevenir complicações cardiovasculares e outras complicações associadas à HTG.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Departamento do Hospital Universitário de Santa Maria Nefrologia por seu apoio no fornecimento de TPE.

REFERÊNCIAS

- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35. PMID: 25131982 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6)
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333. PMID: 21502576 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>
- Ewald N, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis? *Atheroscler Suppl* 2009;10:49-52.
- Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;31-5. PMID: 22528130 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11789-012-0042-x>
- Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;31-5. PMID: 22528130 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11789-012-0042-x>
- Costantini N, Mameli A, Marongiu F. Plasmapheresis for Preventing Complication of Hypertriglyceridemia: A Case Report and Review of Literature. *Am J Ther* 2016;23:e288-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000079>
- Gofman J, Strisower B, deLalla O, Tamplin A, Jones H, Lindgren F. Index of coronary artery atherogenesis. *Mod Med* 1953;21:119-40.
- Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-5. PMID: 8464432 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281702>
- Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988;8:421-8. PMID: 3395278 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.8.4.421>
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8. PMID: 17190864 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Simpson HC, Mann JI, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, Woolf L. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet* 1983;1:786-90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91849-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91849-4)
- Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JP, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet* 1978;1:1368. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92450-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92450-9)
- Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apher* 2003;18:32-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10047>
- Pirolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996;13:96-9. PMID: 8783340 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00006676-199607000-00013>
- Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22:270-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.20143>
- Mercuri E, Brown SC, Nihoyannopoulos P, Poulton J, Kinali M, Richard P, et al. Extreme variability of skeletal and cardiac muscle involvement in patients with mutations in exon 11 of the lamin A/C gene. *Muscle Nerve* 2005;31:602-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20293>
- Schmidt HH, Genschel J, Baier P, Schmidt M, Ockenga J, Tietge UJ, et al. Dyslipemia in familial partial lipodystrophy caused by an R482W mutation in the LMNA gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2289-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.5.7500>