

## Doença de Armazenamento dos Ésteres do Colesterol. A Propósito de Dois Casos

SÍLVIA SEQUEIRA<sup>1</sup>, TERESA TASSO<sup>1</sup>, FILOMENA EUSÉBIO<sup>1</sup>, LUÍS CUNHA<sup>2</sup>,  
ANA ISABEL LOPES<sup>3</sup>, J. F. MOURA NUNES<sup>4</sup>, HENRIQUETA MARQUES DOS SANTOS<sup>5</sup>, AGUINALDO CABRAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

<sup>2</sup> Serviço de Pediatria do Hospital de Ponta Delgada

<sup>3</sup> Unidade de Gastrenterologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

<sup>4</sup> Laboratório de Microscopia Electrónica do Instituto Português de Oncologia, Lisboa

<sup>5</sup> Centro de Metabolismos e Genética da Faculdade de Farmácia de Lisboa

### Resumo

A doença de armazenamento dos ésteres do colesterol resulta da deficiência da lipase ácida lisossomal. É uma doença habitualmente caracterizada por hepatomegália e hiperlipidémia, por vezes pouco marcados, podendo ser diagnosticada apenas na idade adulta. Os dois casos clínicos que descrevemos revelam a grande variabilidade das manifestações clínicas desta situação considerada ainda relativamente rara.

**Palavras-Chave:** Colesterol, armazenamento dos ésteres do colesterol, hepatomegália, lipase ácida.

### Summary

#### Cholesterol Ester Storage Disease: 2 Case Reports

Cholesteryl ester storage disease results of deficient activity of lysosomal acid lipase. Hepatomegaly and hyperlipidaemia, which are sometimes very subtle, are the clinical expression of this disease which is usually considered as benign and may not be detected until adulthood. The two patients we describe clearly show the great variability of the clinical manifestations of this rare disorder.

**Key-Words:** Cholesterol, cholesteryl ester storage disease, hepatomegaly, acid lipase.

### Introdução

As doenças do metabolismo dos ésteres do colesterol resultam da deficiência da lipase ácida lisossomal, enzima responsável pela hidrólise dos ésteres do colesterol e triglicéridos nas várias lipoproteínas. A deficiência desse enzima compreende duas entidades clínicas: a doença de Wolman, geralmente fatal no primeiro ano de vida, e a doença de armazenamento dos ésteres do colesterol – DAEC – considerada mais benigna. Para alguns autores representam dois espectros da mesma entidade. Ocorre acumulação maciça de ésteres do colesterol e triglicéridos em vários órgãos, nomeadamente o fígado, podendo a concentração hepática dos ésteres de colesterol atingir 120 a 350 vezes o valor normal<sup>(1, 2, 3)</sup>.

A DAEC foi descrita, pela primeira vez, em 1963 por Fredrickson e distingue-se da doença de Wolman pela sua menor gravidade, sendo a hepatomegália, por vezes, o único achado clínico e as calcificações da supra-renal mais raras<sup>(1)</sup>.

É uma doença autosómica recessiva que envolve o gene da lipase ácida situado no cromossoma 10q24-q25<sup>(1)</sup>.

A hepatomegália é encontrada em todos os doentes podendo estar presente no recém-nascido ou surgir mais tarde na infância. Uma variedade muito benigna foi descrita, já na quinta e sexta décadas da vida, em duas mulheres que apresentavam quadro de hepatomegália, hiperlipoproteinémia do tipo IIb e xantelasmas e, mais recentemente, foram descritos dois adultos com 20 e 25 anos com quadro de hipertensão portal. Em todos os casos a hepatomegália parece evoluir com o tempo e conduzir a fibrose hepática. A esplenomegália está presente em um terço dos doentes e a insuficiência hepática foi constatada em quatro pacientes. A hepatomegália e a hiper-

*Correspondência:* Dr. Aguinaldo Cabral  
Unidade de Doenças Metabólicas  
Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria  
1699 Lisboa – Portugal

Entregue para publicação em 15/06/98.

Aceite para publicação em 11/11/98.

lipidemia caracterizam a doença; estes achados conjugados com a demonstração de uma baixa actividade da lipase ácida contribuem para o diagnóstico<sup>(1, 3, 4)</sup>.

As alterações anatomopatológicas são as encontradas também na doença de Wolman. Na DAEC há, contudo, uma progressão mais lenta para fibrose e a cirrose é referida num número muito pequeno de doentes. No exame por microscopia electrónica encontramos, na doença de Wolman, as células e alguns organelos (sobretudo os lisossomas) impregnados com gotículas de gordura. Na DAEC as inclusões citoplasmáticas tendem a solubilizar durante a preparação e surgem frequentemente com o aspecto de cristais alongados após fixação em formalina e congelação a 4° C<sup>(1, 2, 5)</sup>.

Não existe terapêutica específica. Habitualmente recorre-se a uma dieta hipolipídica associada a vitaminas liposolúveis. Em alguns casos tem sido utilizada também a colestiramina e os inibidores da 3-hidroxi 3-metil glutaril coenzima A reductase (simvastatina e lovastatina) e, mais raramente, o transplante hepático<sup>(1, 6-10)</sup>.

### Casos Clínicos

**Caso 1 – DRSG**, do sexo masculino, caucasiano, foi observado na Unidade de Doenças Metabólicas do HSM, aos 6 anos de idade, por hepatomegália.

Na sua história familiar havia a referir a avó paterna com diabetes e cirrose considerada alcoólica, o avô materno com hipertensão arterial e hiperuricémia e uma irmã de 2 anos saudável.

O desenvolvimento estaturoponderal e psicomotor era razoável e nos antecedentes pessoais havia a salientar, aos dois anos de idade, diarreia arrastada com duração de 6 meses sem etiologia conhecida, hipertrofia das amígdalas para a qual fora aconselhada amigdalectomia e, epistaxis esporádicas.

A história actual iniciou-se um ano antes com febre alta com três dias de duração, odinofagia, adenomegalias e hepatomegália volumosa até à crista ilíaca. Considerando o quadro clínico, a subida das transaminases e as serologias positivas para o vírus de Epstein-Barr (VEB) foi feito o diagnóstico de Mononucleose Infecciosa. Alguns meses mais tarde surgiu esplenomegália (4-5 cm). Houve regressão posterior das dimensões do baço e fígado e descida das transaminases sem, contudo, normalizarem. Oito meses depois a criança estava assintomática mas palpava-se fígado a 5-6 cm do rebordo costal direito e ponta de baço.

Por manter hepatomegália, transaminases elevadas e análises seriadas revelando persistência de IgM-VEB foi feita uma biópsia hepática. Esta revelou acumulação difusa de gotículas lipídicas de diferentes dimensões no

citoplasma dos hepatocitos, macrófagos com aspecto xantomatoso nos espaços porta e focalmente intralobulares e nos sinusóides, presença de algumas inclusões cristalinas alongadas de colesterol. Estes achados foram considerados compatíveis com doença metabólica pelo que foi pedido o apoio da Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria (HSM).

Na primeira observação nessa Unidade a criança mostrava bom estado geral, ausência de estigmas de doença hepática crónica, fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito na linha medioclavicular e 6 cm na linha média de consistência mole, indolor e de superfície lisa. O baço não era palpável.

Existia discreta anemia (hemoglobina de 10.7 g/dl). As transaminases, anteriormente de 134 e 169 UI, para a aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) respectivamente, desceram para 44 e 54 UI. O lipidograma revelava colesterol de 305 mg/dl com aumento da fracção LDL (236 mg/dl) e diminuição da fracção HDL (31 mg/dl) e triglicéridos também elevados (202 mg/dl). A razão da apolipoproteína B sobre a apolipoproteína A<sub>1</sub> era de 1.3 (Valor normal < 0.9).

A ecografia hepática mostrou aumento da ecogenicidade hepática.

A serologia para o VEB revelou, entretanto, negatificação da IgM; a pesquisa dos antigénios para o VEB e Hepatite B, no material da biópsia, foi também negativa.

O exame oftalmológico pedido para verificar a presença de arcus corneae foi normal e a avaliação cardiológica detectou apenas sopro vibratório inocente.

A TAC da suprarenal não revelou a presença de calcificações.

O estudo lipídico dos familiares foi recusado.

O doseamento da lipase ácida foi de 17.2 nmol/mg/h, valor esse correspondente a 22.8% do controlo, significativo para o diagnóstico de doença de armazenamento dos ésteres de colesterol.

A criança iniciou dieta hipolipídica e foi aconselhada a praticar exercício físico.

A evolução clínica mostra regressão do fígado e a criança, agora aos nove anos de idade, apresenta fígado de menores dimensões mas ainda com aumento do lobo esquerdo, sem baço palpável ou outra sintomatologia.

A avaliação laboratorial mostra valores variáveis de lípidos ao longo do tempo mas mais baixo em relação aos valores iniciais, assim como das transaminases que apenas sofreram aumento significativo após quadro de varicela, regredindo posteriormente.

**Caso 2 – TJVC**, sexo feminino, foi enviada do Hospital de Ponta Delgada, aos 22 meses de idade, por hepatomegália volumosa e esplenomegália.

É filha de pais jovens, não consanguíneos, e dos antecedentes familiares destaca-se uma avó falecida por enfarte agudo do miocárdio.

A gravidez foi vigiada, sem intercorrências, e o parto ocorreu às 41 semanas no H. D. Ponta Delgada. Não houve complicações no período neonatal. O desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado e não houve no passado patologia digna de interesse.

Aos 17 meses de idade foi notada hepatomegália volumosa e esplenomegália moderada. Depois de exames exaustivos no sentido de tentar estabelecer a causa da hepatosplenomegália foi transferida, cinco meses mais tarde, para a Unidade de Doenças Metabólicas do HSM.

Apesar de um peso adequado (Perc. 50-75), apresentava comprimento no percentil inferior a 5. Tinha bom estado geral mas mostrava palidez cutânea e das mucosas e abdômen globoso. O fígado era palpável a 15 cm do rebordo costal, de superfície lisa, consistência mole e bordo fino e tinha esplenomegália de 7 cm.

Os exames complementares revelaram hemoglobina de 9.7 g/dl, plaquetas 51.200, tempo de protrombina de 13.2/12 sec, tempo de tromboplastina parcial de 43/26 sec. e a aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) de 181 e 89 UI respectivamente. O colesterol e triglicéridos estavam significativamente aumentados: colesterol de 313 mg/dl e triglicéridos de 1379 mg/dl com a relação apolipoproteína B/A<sub>1</sub> de 0.70.

A pesquisa de vacúolos nos linfócitos periféricos foi negativa, a cromatografia dos aminoácidos no sangue e urina, a succinilacetona na urina, o lactato e piruvato séricos, a alfa-1 antitripsina, a alfa-fetoproteína, o cobre e a ceruloplasmina foram normais.

A ecografia mostrou fígado e baço de dimensões muito aumentadas e ecoestrutura homogênea.

A biópsia hepática revelou áreas de extensa fibrose septal e pericelular com moderada infiltração inflamatória constituída por mononucleados e polimorfonucleados nas áreas de fibrose e, no parênquima, esteatose intensa, microvacuolar, corpos de Mallory e depósitos de glicogénio nos hepatocitos. O conteúdo de glicogénio hepático era normal assim como a actividade das fosforilases.

O exame ultraestrutural do tecido hepático mostrou a presença, no citoplasma dos hepatocitos, de numerosas inclusões lipídicas, circulares, sem membrana e ocasionalmente heterogénias (Fig. 1), bem como acumulação de filamentos intermediários espessos com 13.5 a 15.5 nm de diâmetro. Observou-se também dilatação discreta dos canálculos biliares. Nas células de Kuppfer encontraram-se depósitos lipídicos, em muitos casos heterogénios, e inclusões cristalinas alongadas e limitadas por membrana (Fig. 2). Observaram-se também numerosos

pequenos feixes de fibrilhas de colagénio nos espaços de Disse.

A actividade enzimática da lipase ácida foi de 24.0 nmol/mg/h, valor correspondente a 12.9% do valor do controlo. A actividade enzimática da mãe foi de 33.8%.

A criança iniciou terapêutica com dieta hipolipídica e vitamina K.

Ao longo dos quatro meses seguintes apresentou dois episódios de hipoglicémia e anemia que motivaram a realização de duas transfusões. Aos 26 meses surgiu icterícia com quadro de hipertensão portal: hepatosplenomegália, circulação colateral visível, ascite, equimoses e epistaxes. A ecografia evidenciou, para além de grande hepatosplenomegália, circulação hepática colateral e reperfusão da veia umbilical. A endoscopia revelou a presença de varizes esofágicas.

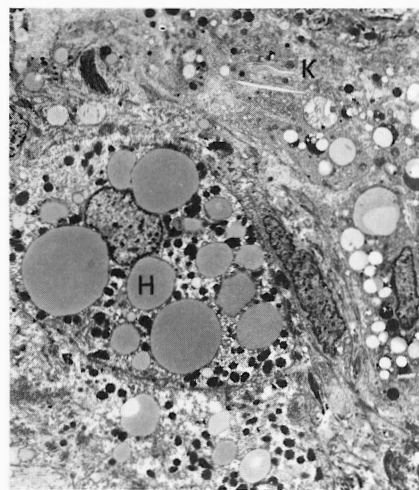


FIG. 1 – Hepatócito com o citoplasma ocupado por numerosas inclusões lipídicas (H). Célula de Kuppfer com inclusões lipídicas, cristais em agulha e lisosomas com conteúdo heterogêneo (K). Ampliação x 2700.

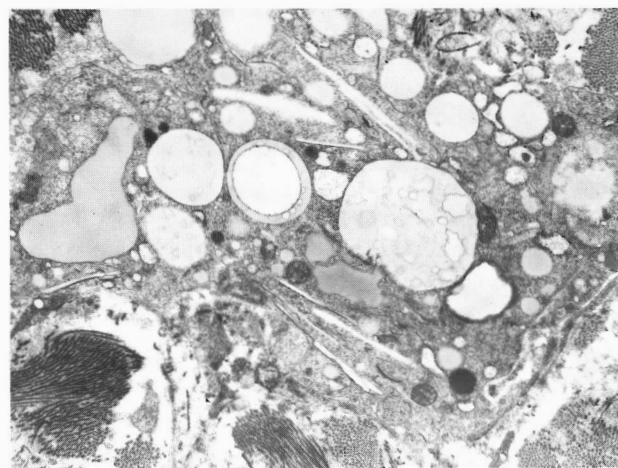


FIG. 2 – Célula de Kuppfer com depósitos lipídicos heterogêneos e inclusões cristalinas alongadas. Ampliação x 9500.

Embora os valores do colesterol e triglicéridos se encontrassem, após a dieta instituída, dentro dos limites normais, apresentava ainda alterações da função hepática (110 e 69 UI respectivamente para a AST e ALT), gamaglutamiltransferase de 183 UI e bilirrubina total de 28 mg/dl, proteínas totais e albumina normais. O tempo de protrombina era de 65% e o tempo de tromboplastina parcial activada de 87.9 segundos (com controlo de 26 segundos). A biópsia medular revelou uma medula rica. O doseamento das vitaminas lipossolúveis e a prova da d-xilose eram compatíveis com malabsorção.

Considerando o agravamento do quadro e a possível necessidade de transplante foi enviada ao Hospital da Universidade de Louvain ficando em lista de espera para eventual transplante hepático.

Entretanto, a malabsorção e a baixa estatura (peso no percentil 10 e comprimento no percentil 3) justificaram a utilização de dieta semi-elementar, por gavagem nocturna, com dieta hipolipídica e hipercalórica e vitaminas lipossolúveis de acordo com os respectivos níveis séricos.

Embora a criança continue inscrita em lista do Eurotransplant, o transplante hepático foi sendo adiado por estabilidade clínica, nomeadamente ausência de ascite ou hematemese severas, e por manter função hepática razoável. A criança tem actualmente cinco anos, peso no percentil 25/50, altura no percentil 5/10, perímetro abdominal de 62 cm, fígado palpável a 12 cm do rebordo costal direito de consistência um pouco dura e esplenomegália de 18 cm. Mantém dieta hipolipídica e vitaminas lipossolúveis. Apresenta episódios ocasionais de hematemese por gastrite e varizes esofágicas. Tem ligeira anemia, leucopénia e trombocitopénia, tempo de protrombina de 64%, proteínas totais de 7.3 g com 42.9% de albumina, colesterol e triglicéridos com valores próximos dos considerados normais. As transaminases estão aumentadas com AST de 313 UI e ALT de 141 UI.

### Discussão

São descritos dois casos clínicos de doença de armazenamento dos ésteres do colesterol, doença ainda considerada rara com pouco mais de três dezenas de doentes descritos na literatura <sup>(1)</sup>.

Os doentes apresentados comprovam a grande heterogeneidade clínica desta patologia. A variabilidade clínica pode abarcar desde simples hepatomegália e hiperlipidémia com função hepática normal, até casos de cirrose e hipertensão portal ou morte por insuficiência hepática. Segundo a literatura a apresentação inicial pode também sugerir uma hepatite vírica. No nosso primeiro

doente as manifestações iniciais parecem surgir concomitantemente com uma infecção a VEB. No segundo a volumosa hepatomegália associada a hiperlipidémia impôs um diagnóstico diferencial com as glicogenoses. Esta diversidade das manifestações clínicas, embora não compreendida até à data, poderá ter algo a ver com as várias apoenzimas da lipase ácida, que habitualmente não são estudadas, ou com as diferentes mutações genéticas envolvidas <sup>(1, 2, 8, 11)</sup>.

A única alteração detectável, de forma constante, nas análises de rotina é a alteração dos lípidos plasmáticos. Em todos os doentes há hipercolesterolémia. Em alguns, como nos dois casos que descrevemos, vem associado um aumento sérico dos triglicéridos. O padrão plasmático é por conseguinte do tipo IIa ou IIb. O nosso primeiro doente apresentou também uma redução dos níveis plasmáticos de HDL, de acordo aliás com a literatura <sup>(1, 2, 12)</sup>.

Os achados ultraestruturais são concordantes com o descrito na DAEC, mostrando infiltração das células hepáticas por lípidos neutros e por ésteres do colesterol, estes últimos com expressão morfológica mais exuberante nas células de Kupffer <sup>(5)</sup>.

A terapêutica é também variável consoante a gravidade do quadro. No primeiro caso uma dieta hipolipídica, isto é, pobre em colesterol e triglicéridos pareceu ser eficaz, enquanto que, no segundo, foi necessário uma dieta hipolipídica e hipercalórica, por má progressão estatural, e aporte de vitaminas lipossolúveis, enquanto se pondera o recurso ao transplante hepático.

A terapêutica com colestiramina e lovastatina tem sido muito discutida e controversa. A lovastatina (e do mesmo modo a simvastatina) é um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductase e actua bloqueando a conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A em mevalonato, um passo importante na produção do colesterol endógeno. Alguns autores revelam uma boa resposta, tanto nos níveis séricos como na concentração hepática dos ésteres de colesterol, com a utilização de lovastatina e simvastatina associadas ou não à colestiramina <sup>(6, 7)</sup>.

O transplante hepático constitui um tratamento de escolha para as complicações hepáticas resultantes da acumulação dos ésteres do colesterol nomeadamente a hipertensão portal, a cirrose hepática rapidamente progressiva e a insuficiência hepática. São do nosso conhecimento dois doentes em que foi realizado transplante hepático nos EUA por insuficiência hepática.

Interrogamo-nos sobre o papel do transplante hepático, também como terapêutica curativa, como em outras doenças do metabolismo <sup>(3, 8, 10)</sup>.

**Bibliografia**

1. Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester disease. *In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York; McGraw Hill 1995; 2563-87.*
2. D'Agostino D, Bay L, Guillermino G, Chamoles N. Cholesterol ester storage disease: Clinical, biochemical and pathological studies of four new cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 446-50.
3. Gautier M, Lapous, Raulin. Maladie de surcharge a esteres du cholesterol chez l'enfant – étude biochimique comparative de cultures d'hepatocytes et de fibroblastes. *Arch Franç Pédiat (Supl)*, 1978; 35: 38-49.
4. Ekert P, Metreu JM, Zafani ES, Fabre M, et als. Hepatic cholesterol ester storage disease. Two new cases diagnosed in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15(5): 441-4.
5. Dustin P. Storage diseases. *In: Papadimitriou JM, Henderson DW, Spagnolo DV. Diagnostic ultrastructure on non-neoplastic diseases. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992: 110-32.*
6. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstorm P, Ellefson RD et als. Lovastatin therapy for cholesteryl ester storage in two sisters. *J Pediatr* 1991; 118(1): 131-5.
7. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr* 1991 Dec; 119(6): 1008-9.
8. Ferry GD, Whisenand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombick A. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 Apr; 12(3): 376-8.
9. Arterburn JN, Lee WM, Wood RP, Shaw BW, Markin RS. Orthotopic liver transplantation for cholesterol ester storage disease. *J Clin Gastroenterology* 1991; 13(4): 482-5.
10. Leone L, Ippoliti PF. Treatment and liver transplantation for cholesterol ester storage disease. *J Pediatr* 1995 Dec; 127(3): 509-10.
11. Pagini F, Garcia R, Pariyarauth et als. Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesterol ester storage disease. *Hum Mol Genet* 1996 Oct; 5(10): 1611-7.
12. Kostner M, Hadorn B, Roscher A, Zecchner R. Plasma lipids and lipoproteins of a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis* 1985(8): 9-12.