

A 54-Year-Old Diabetic Man with Low Serum Cholesterol**Ugur Turk¹, Gunes Basol^{2,*}, Burcu Barutcuoglu², Fahri Sahin³, Sara Habif², Patrizia Tarugi⁴ and Oya Bayindir²****Um Homem Diabético de 54 Anos com Baixo Colesterol Sérico****Ugur Turk¹, Gunes Basol^{2,*}, Burcu Barutcuoglu², Fahri Sahin³, Sara Habif², Patrizia Tarugi⁴ and Oya Bayindir²**

Afiliações dos Autores

¹Department of Cardiology, Central Hospital, Izmir, Turkey;Departments of ²Clinical Biochemistry and³Hematology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey;⁴Department of Biomedical Sciences, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy.

* Envie correspondência para esse autor para: Ege University Faculty of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, 35100 Izmir, Turkey. Fax: +90-232-3392144; e-mail gunes.basol@ege.edu.tr.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem assintomático de 54 anos com um histórico de 5 anos de diabetes mellitus do tipo 2 (T2DM) foi descoberto ter uma concentração de colesterol sérico extremamente baixa. Ele não tinha histórico de doença grave na infância, má absorção, ou qualquer disfunção cardiovascular ou neurológica. Ele tinha fumado por 30 anos e não estava usando álcool ou qualquer droga de redução de lipídeos. Adicionalmente, ele não era vegetariano. Seu histórico familiar incluía derrame (seu pai morreu com a idade de 52 anos) e doença crônica dos rins (seu irmão de 57 anos). Seu irmão mais velho tinha morrido de um suspeitado infarto do miocárdio com a idade de 21 anos. O paciente tinha uma pressão arterial de 120/80 mmHg, uma frequência cardíaca de 78 batidas/min, e um índice de massa corpórea de 32 kg/m². Os resultados de um exame físico estavam normais. Esteatose hepática e leve hepatomegalia foram observadas via ultrassonografia abdominal. Um ecocardiograma transtorácico estava normal, e os resultados de um teste de exercí-

cio de esteira ergométrica (Bruce protocol) foram negativos.

Estudos laboratoriais foram realizados. Concentrações séricas das enzimas hepáticas, resultados dos testes das funções da tireóide, e valores dos parâmetros hematológicos estavam todos normais, como estavam aqueles para bilirrubina sérica, creatinina, nitrogênio da uréia, ácido úrico, e cálcio. A concentração de glicose sérica do jejum estava elevada [155 mg/dL (8.6 mmol/L); intervalo de referência, 60–110 mg/dL (3.33–6.11 mmol/L)], e o valor da hemoglobina A1c do paciente era 7% (intervalo de referência, 4%–6%). Os resultados laboratoriais para lipídeos, lipoproteínas, apolipoproteínas, proteínas, imunoglobulinas, vitaminas e provitaminas lipossolúveis séricos são mostrados na [Tabela 1](#). Digno de nota, as concentrações séricas do colesterol total (TC), triglicerídeos, colesterol LDL (LDL-C), e a apolipoproteína B (apo B) estavam todas acentuadamente diminuídas. As concentrações séricas da proteína total e da globulina estavam ambas altas. Os resultados dos testes sorológicos para vírus da hepatite A, B, e C e HIV foram negativos.

Tabela 1.		
Resultados laboratoriais selecionados do paciente com correspondentes intervalos de referência.		
Variável	Resultado	Intervalo de referência
Lipídeos, lipoproteínas, e apolipoproteínas		
TC, mg/dL (mmol/L)	70 (1.81)	<200 (5.18) ^b
TG,a mg/dL (mmol/L)	22 (0.25)	<150 (1.69) ^b
LDL-C, mg/dL (mmol/L)	10 (0.26)	<100 (2.59) ^c
HDL-C, mg/dL (mmol/L)	56 (1.45)	≥60 (1.55) ^b
apo A-1, mg/dL (g/L)	106 (1.06)	104–202 (1.04–2.02)
apo B, mg/dL (g/L)	<20 (<0.2)	66–133 (0.66–1.33)
Proteínas e imunoglobulinas séricas		
Proteína total, g/dL (g/L)	8.6 (86)	6.4–8.3 (64–83)
Albumina, g/dL (g/L)	4.2 (42)	3.5–5.2 (35–52)
Globulina, g/dL (g/L)	4.4 (44)	2.5–3.5 (25–35)
β2-Microglobulina, mg/L (nmol/L)	1.5 (127)	0.96–2.16 (81–183)
IgA, mg/dL (g/L)	2300 (23)	57–543 (0.57–5.43)
IgG, mg/dL (g/L)	696 (6.96)	700–1600 (7.00–16.00)
IgM, mg/dL (g/L)	<25 (<0.25)	40–230 (0.4–2.3)
Vitaminas e provitaminas lipossolúveis		
Vitamina E, mg/dL (μmol/L)	0.52 (12.1)	0.60–1.80 (13.9–41.8)
β-Caroteno, μg/dL (μmol/L)	7.2 (0.13)	10–80 (0.19–1.50)

a TG, triglicerídeos.

b Valor desejável está indicado entre parênteses.

c Valor ótimo está indicado entre parênteses.

QUESTÕES A SEREM CONSIDERADAS

1. Quais são as típicas anormalidades dos lipídeos vistas em pessoas com T2DM?
2. Quais são as possíveis causas para baixo colesterol sérico, LDL, e apo B?
3. Que testes adicionais podem ser feitos para esclarecer a causa das reduzidas concentrações de lipídeos nesse caso?
4. Devido à proteína total sérica do paciente e resultados da globulina, que testes adicionais devem ser realizados?

DISCUSSÃO

DESCRIÇÃO GERAL DA HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

Hipobetalipoproteinemia (HBL) é definida pelas concentrações plasmáticas do TC, LDL-C, ou apo B que são mais baixas do que o percentil de 5% (1). HBL primária inclui um grupo de distúrbios genéticos: abetalipoproteinemia (ABL), doença de retenção do quilomícron (CMRD), e HBL (FHBL) familiar. ABL e CMRD são distúrbios recessivos muito raros causados pelas mutações

na MTP6 (proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos) e genes SAR1B [SAR1 homólogo B (*S. cerevisiae*)], respectivamente. ABL, uma condição geralmente diagnosticada cedo na vida, destaca esteatorréia, intolerância oral de gordura, acantocitose, retinite pigmentosa, e anormalidades neurológicas. O perfil do lipídeo do plasma dos pacientes com ABL é caracterizado por TC plasmático extremamente baixo, VLDL, e concentrações de LDL, e uma quase completa ausência da apo B. CMRD é

caracterizada pela ausência da apo B-48 no plasma. Esteatorréia, má nutrição, e retardo do crescimento são as principais manifestações clínicas da CMRD. Já que a síntese hepática da apo B é mantida, LDLs estão presentes no plasma. FHBL é um distúrbio co-dominante com uma frequência na forma heterozigótica de 1 em 500 para 1 em 1000. Heterozigotos da FHBL são frequentemente livres de sintomas mas podem também se apresentar com esteatose hepática não alcoólica e um leve aumento nas concentrações séricas das enzimas hepáticas. Homozigotos da FHBL podem experimentar grave má absorção de gordura e mostram graves manifestações clínicas e bioquímicas semelhantes àquelas da ABL. Curiosamente, concentrações plasmáticas da apo B são mais baixas do que as esperadas para a deficiência de apenas 1 gene, como foi o caso aqui. Aproximadamente 50% dos pacientes com FHBL são portadores de mutações patogênicas no gene da APOB [apolipoproteína B (incluindo antígeno Ag(x))]. A maioria das mutações da APOB causam a formação de formas truncadas da apo B, que possuem reduzida capacidade de exportar lipídeos dos hepatócitos como constituintes das lipoproteínas. Formas truncadas da apo B com um tamanho menor do que a apo B-30 não são detectáveis no plasma porque elas são rapidamente excretadas. Formas truncadas detectáveis parecem ser mais frequentes em pacientes com HBL moderada, porque moléculas truncadas longas da apo B mantêm uma capacidade residual de ligação do lipídeo para formar partículas de lipoproteínas. Moléculas truncadas da apo B menores que a apo B-70.5 são excretadas do plasma principalmente pelo rim, ao passo que moléculas truncadas da apo B com um tamanho $\geq 70\%$ daquele da apo B-100 são removidas pelo fígado (1, 2).

HBL também pode ser causada por vários fatores não genéticos, tais como uma estrita dieta vegetariana, má nutrição, drogas e condições relacionadas a doenças. Esses fatores são considerados como causas secundárias da HBL. Visto que o fígado desempenha um papel chave no metabolismo da maioria das lipoproteínas e apolipoproteínas plasmáticas, alterações nos padrões dos lipídeos plasmáticos podem ser observadas em condições caracterizadas por dano celular hepático, tais como infecções por vírus da hepatite B e C, cirrose, ou carcinoma hepatocelular. Doenças hepáticas parenquimatosas crônicas (incluindo carcinoma hepatocelular) levam a uma diminuição no colesterol plasmático prejudicando a síntese e o metabolismo do colesterol. Além disso, elevado consumo de colesterol por células tumorais desempenha um papel na redução do colesterol sérico no carcinoma hepatocelular (3). Estágios avançados da infecção por HIV são caracterizados por reduzidas concentrações de TC, HDL-C, e LDL-C e elevadas concentrações de triglicérides no plasma (4). Elevada excreção de colesterol e elevado remodelamento do LDL acredita-se serem os responsáveis pela hipocolesterolemia vista no hipertireoidismo (5). Má nutrição e inflamação acredita-se serem as responsáveis pela hipocolesterolemia observada nos pacientes crônicos de hemodiálise (6).

ANÁLISE ADICIONAL DE BAIXOS LDL-C E apo B

Hiperlipoproteinemia secundária com elevadas concentrações de VLDL-C e reduzidas concentrações de HDL-C geralmente acompanham o T2DM. Digno de nota foi que apesar da presença do T2DM, nosso paciente tinha concentrações muito baixas de lipídeos no soro. Quando o paciente foi questionado posteriormente, ele se lembrou que tinha tido anteriormente baixas concentrações de colesterol (dados não disponíveis). Para excluir a interferência na medição,

nós analisamos a cinética da reação dos parâmetros dos lipídeos que tinham sido medidos com o sistema Roche Modular e kits comerciais. As curvas da reação estavam normais, e os dados do paciente satisfizeram todos os critérios bioquímicos para um diagnóstico de HBL.

No diagnóstico diferencial, causas secundárias da HBL foram excluídas primeiro. O paciente não era vegetariano e não estava usando nenhuma droga para baixar os lipídeos. Além disso, ele não tinha sinais, sintomas, ou achados laboratoriais de qualquer doença que pudesse estar associada com HBL secundária. Portanto, a doença do paciente foi diagnosticada fenotipicamente como HBL primária.

ABL, CMRD, e FHBL homozigótica estão associadas com um grave fenótipo clínico, notavelmente em crianças e adultos jovens (2). Nosso paciente, entretanto, não mostrou evidência de má absorção, retinite pigmentosa, ou doença neurológica, e não havia evidência de acantócitos. O leve fenótipo clínico fortemente sugeriu o diagnóstico clínico de FHBL heterozigótico. Dado que o histórico familiar do paciente incluía uma súbita morte de um filho em idade jovem e que portadores de FHL heterozigótico de formas truncadas curtas podem estar em risco de desenvolverem doença hepática mais grave na presença de outros fatores que podem causar dano hepático, nós confirmamos nosso diagnóstico através de diagnóstico molecular identificando a mutação no gene da APOB. Análise de

sequência do gene da APOB mostrou a presença de uma substituição de um único nucleotídeo no exon 26 (c.7692C>T) no estado heterozigótico. Essa substituição converte o códon da arginina na posição 2495 em um códon de terminação (p.R2495X), levando à formação de um truncada apo B contendo 2494 resíduos de aminoácidos (em vez dos 4536 resíduos na proteína apo B de comprimento total). Essa truncada apo B, designada apo B-55 de acordo com a nomenclatura aceita, tinha anteriormente sido descrita na FHBL (7, 8).

FHBL, T2DM, E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Doença cardiovascular é uma bem conhecida grave complicação do T2DM. Resultados prospectivos do Bruneck Study mostraram que o T2DM é um forte preditor independente de avançada aterosclerose carótida (9). O uso da espessura média carotídea como um marcador substituto da doença cardiovascular tem sido aplicado em vários testes que têm investigado pacientes com T2DM. Embora nosso paciente tivesse vários fatores cardiovasculares de risco, ele não manifestou qualquer complicação macrovascular. Adicionalmente, espessura média carotídea (0.53–0.58 mm) estava normal e sem placas ateroscleróticas. Esses achados sugerem um efeito protetor do baixo LDL-C na FHBL e estão consistentes com aqueles de Pulai et al., que não descobriram nenhuma complicação macrovascular em dois portadores da apo B-55 com T2DM (8).

PONTOS A SEREM LEMBRADOS

- HBL é definida por concentrações plasmáticas de TC, LDL-C, ou apo B que são mais baixas do que o percentil 5%. HBL pode ser causada por mutações em vários genes (HBL primária) e por vários fatores não genéticos, tais como uma estrita dieta vegetariana, má nutrição drogas, e condições relacionadas com a doença (HBL secundária).
- FHBL é um distúrbio autossômico co-dominante que pode ser causado por mutações no gene que codifica a apo B que levam à formação de espécies truncadas de apo B.

- Heterozigotos da FHBL são frequentemente livres de sintomas mas podem também se apresentar com esteatose hepática não alcoólica e um leve aumento nas concentrações séricas das enzimas hepáticas. A presença da FHBL pode ser protetora contra a progressão da aterosclerose, devido ao reduzido tempo de vida de exposição às lipoproteínas aterogênicas que contêm apo B.
- MGUS é um distúrbio assintomático pré maligno definido por uma concentração de proteínas monoclonais séricas ≤ 3.0 g/dL (≤ 30 g/L) e por $\leq 10\%$ de células plasmáticas na medula óssea sem evidência de mieloma múltiplo ou outro distúrbio maligno relacionado.

INVESTIGAÇÃO DE ELEVADA PROTEÍNA SÉRICA TOTAL

As elevadas concentrações séricas de proteína total e globulinas levaram a uma avaliação adicional. Uma quantificação da imunoglobulina mostrou uma concentração de IgA grandemente elevada, uma concentração de IgM acentuadamente reduzida, e uma baixa concentração de IgG (Tabela 1). Eletroforese de proteína sérica revelou um incremento monoclonal de 1.57 g/dL (15.7 g/L) na região β . Essa banda monoclonal foi caracterizada via eletroforese de imunofixação sérica como uma banda IgAk. Eletroforese de proteína e eletroforese de imunofixação da urina não revelaram a presença de uma proteína monoclonal. Células plasmáticas estavam ligeiramente elevadas (de 5%–6%) na medula óssea (intervalo de referência, 0.2%–2.2%). O levantamento radiológico esquelético não revelou lesões osteolíticas. Visto que o paciente não mostrou manifestações clínicas relacionadas com a gamopatia monoclonal, tais como hipercalcemia, anemia, insuficiência renal, ou lesões ósseas, ele foi diagnosticado com gamo-

Notas de Rodapé

Esse caso foi apresentado como uma apresentação de poster no IFCC-WorldLab and EuroMedLab, Berlin 2011.

⁵Abreviações não padronizadas:

T2DM, diabetes mellitus do tipo 2; TC, colesterol total; LDL-C, colesterol LDL; apo B, apolipoproteína B; HBL, hipobetalipoproteinemia; ABL, abetalipoproteinemia; CMRD, doença de retenção de quilomícron; FHBL, HBL familiar; MGUS, gamopatia monoclonal de significância indeterminada.

patia monoclonal de significância indeterminada (MGUS). MGUS é um distúrbio assintomático pré-maligno que é identificado através de testes rotineiros de sangue, geralmente em pessoas ≥ 50 anos de idade. MGUS é definida por uma concentração de proteína monoclonal sérica ≤ 3.0 g/dL (≤ 30 g/L) e por $\leq 10\%$ de células plasmáticas na medula óssea sem evidência de mieloma múltiplo ou outro distúrbio maligno relacionado (10).

Nós, portanto, identificamos FHBL e MGUS independentemente uma da outra em um paciente diabético assintomático que foi encaminhado para avaliação adicional de sua concentração de colesterol sérica extremamente baixa. O paciente foi enviado para os departamentos de endocrinologia e gastroenterologia para acompanhamento do T2DM e esteatose hepática, respectivamente. Além disso, o departamento de hematologia começou a monitorar o paciente, porque pacientes com MGUS estão em elevado risco de progressão para mieloma múltiplo.

6Genes humanos:

MTTP, proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos; SAR1B, SAR1 homólogo B (*S. cerevisiae*); APOB, apolipoproteína B (incluindo antígeno Ag(x)).

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 9 de Fevereiro de 2011.

Aceito para publicação em 20 de Julho de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res* 2003;44:878–83.
2. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, Cefalu AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:e19–27.
3. Jiang J, Nilsson-Ehle P, Xu N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism. *Lipids Health Dis* 2006;5:4.
4. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–52.
5. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12:287–93.
6. Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):S56–63.
7. Welty FK, Ordovas J, Schaefer EJ, Wilson P, Young SG. Identification and molecular analysis of two apoB gene mutations causing low plasma cholesterol levels. *Circulation* 1995;92:2036–40.
8. Pulai JI, Latour MA, Kwok PY, Schonfeld G. Diabetes mellitus in a new kindred with familial hypobetalipoproteinemia and an apolipoprotein B truncation (apoB-55). *Atherosclerosis* 1998;136:289–95.
9. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Willeit J. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156–64.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:689–707.

Comentário

Mohit Jain¹ and Jorge Plutzky^{1,*}

Afiliações dos Autores

¹Vascular Disease Prevention Program, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.

* Envie correspondência para esse autor para: Vascular Disease Prevention Program, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, NRB 742, Boston, MA 02115. Fax 617-525-4366; e-mail jplutzky@rics.bwh.harvard.edu.

Nesse caso de hipobetalipoproteinemia (HBL), diagnósticos diferenciais para HBL genética e secundária são fornecidos. Várias questões adicionais podem ser notadas.

Esse paciente também tinha uma paraproteinemia IgA, que pode influenciar as concentrações de colesterol. Paraproteinemia monoclonal pode prejudicar a eliminação da lipoproteína, desse modo aumentando o colesterol circulante enquanto artificialmente diminui as medições do colesterol (1). As concentrações de colesterol desse paciente estavam mais baixas do que aquelas tipicamente observadas com HBL genética heterozigótica, levantando a questão da interferência da paraproteína ou outra mutação heterozigótica não identificada influenciando as concentrações de apolipoproteína B (apo B). Talvez outra variante familiar estivesse presente na probanda do filho com 21 anos que faleceu.

Hipocolesterolemia familiar tem recebido recente atenção com a identificação das muta-

ções nos genes ANGPTL32 (parecida com angiopoietina 3) e PCSK9 (proteína convertase subtilisin/kexin tipo 9) como novas causas de baixas concentrações de colesterol (2). Como as variantes da apo B associadas com HBL, mutações da ANGPTL3 e PCSK9 parecem bem toleradas e potencialmente ateroprotetoras, características que estão gerando interesse terapêutico nesses alvos. Semelhantemente, inibir a transcrição da APOB via uso de oligonucleotídeos antisense está no estágio avançado do desenvolvimento terapêutico. Tentativas em curso para baixar as concentrações da apo B apesar do sucesso das estatinas e de outros medicamentos que baixam o colesterol (por exemplo, ezetimiba, sequestradores de ácidos biliares, niacina) refletem muitas questões clínicas: intolerância à estatina, altas concentrações de colesterol basal, a redução das metas do LDL, e a crescente identificação da hipercolesterolemia familiar e seus desafios de tratamento.

Notas de Rodapé

²**Genes humanos:** *ANGPTL3*, parecida com *angiopoietina 3*; *PCSK9*, *proteína convertase subtilisin/kexin tipo 9*.

Contribuições dos Autores: *Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.*

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: *Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.*

Recebido para publicação em 22 de Fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 28 de Fevereiro de 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. *Clin Chim Acta* 2005;358:192–5.
2. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res* 2011;52:1885–926.

Comentário

Alan T. Remaley^{1,*}

Afiliações dos Autores

¹Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD.

* Envie correspondência para o autor para: Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bldg. 10, Rm. 2C-433, Bethesda, MD 20892. Fax 301-402-1885; e-mail aremaley1@cc.nih.gov.

Esse estudo do caso ilustra os típicos problemas encontrados na tentativa de entender a causa subjacente para um paciente com um fenótipo anormal dos lipídeos. Como foi feito nesse caso, é muito importante tentar conseguir tanta informação quanto possível sobre os valores dos lipídeos de outros membros da família. Pacientes que são homocigóticos para hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) geralmente terão um dos pais com um baixo valor da apolipoproteína B (apo B). Em contraste, pais de pacientes com abetalipoproteinemia geralmente possuem concentrações normais de apo B, porque ela é um distúrbio recessivo autossômico. Nesse caso, o histórico negativo de má absorção e a detecção de uma única mutação da apo B estão consistentes com FHBL heterocigótica. Esses pacientes frequentemente possuem concentra-

ções de apo B menores do que a metade do normal, que é provavelmente uma consequência do reduzido tamanho do pool da apo B e melhorou a eliminação do LDL, mas, diferente nesse caso, apo B geralmente ainda é detectável. Não estava claro nesse relatório como o gene da APOB foi sequenciado. Se apenas os exons fossem examinados, o paciente talvez tenha uma mutação no promotor ou íntron do outro alelo que leva à reduzida expressão. Visto que a mutação descoberta da apo B era downstream para edição da apo B, a síntese da apo B-48 para produção do quilomícron pode ter sido preservada, desse modo evitando má absorção. O paciente também poderia ter uma mutação em outro gene que afeta o metabolismo da apo B, tal como PCSK92 (proteína convertase subtilisin/kexin tipo 9), que pode baixar as con-

centrações de apo B modulando a atividade do receptor LDL (1). Outra possibilidade é que a paraproteína produzida pela gamopatia monoclonal de significância indeterminada poderia estar envolvida. Auto-anticorpos contra a proteína ou componentes dos lipídeos das lipoproteínas podem baixar LDL e HDL; tais efeitos podem ser examinados com estudos mistos (2). Contudo, esse é um belo relatório do caso de

uma rara doença que é importante se reconhecer de modo que a terapia com altas doses de vitaminas A e E possa ser iniciada. Tal tratamento pode prevenir os sérios problemas neurológicos e de visão que pacientes com FHBL homozigótica e abetalipoproteinemia desenvolvem por causa da reduzida embalagem e transporte das vitaminas lipossolúveis nas lipoproteínas que contêm apo B.

Notas de Rodapé

²**Genes humanos:** *PCSK9, proproteína convertase subtilisin/kexin tipo 9.*

Contribuições dos Autores: *Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.*

Revelações dos Autores do Potenciais Conflitos de Interesse: *Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.*

Recebido para publicação em 16 de Fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 21 de Fevereiro de 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Horne MK, Merryman P, Cullinane A, Remaley AT. In vitro characterization of a monoclonal IgGκ from a patient with planar xanthomatosis. *Eur J Haematol* 2008;80:495–502.
2. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:835–43.

“This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the Journal. Reprinted from *Clin Chem*, 2012; 58: 5 826-829, by permission of AACC. Original copyright © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original English publication source in the journal, *Clinical Chemistry*.”

“Este artigo foi traduzido com a permissão da AACC. AACC não é responsável pela acurácia da tradução. Os pontos de vista apresentados são aqueles dos autores e não necessariamente os da AACC ou do *Jornal*. Reimpresso da *ClinChem*, 2012; 58: 5 826-829, por permissão da AACC. Cópia original © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Quando citar este artigo, por favor refira-se à fonte de publicação original em inglês na revista, *Clinical Chemistry*.”