

Educacional/ Educational

Alterações do perfil lipídico nas anemias

Alterations of the lipid profile in anemia

Flávio A. Naoum

Inúmeros estudos abordam anualmente diversos aspectos relacionados à epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de anemias. Com objetivos variados e resultados que promovem um processo contínuo de melhor caracterização dos aspectos fisiopatológicos e terapêuticos relacionados às doenças da série vermelha, tais estudos têm contribuído para melhoria da qualidade de vida dos pacientes bem como para a elucidação do impacto que essas alterações hematológicas exercem sobre as outras faces do metabolismo corporal. Nesse contexto, o presente artigo tem por objetivo contemplar o perfil lipídico nas anemias, que ainda permanece pouco explorado e relatado na literatura científica. Será conferida maior ênfase às alterações do perfil lipídico associadas à anemia falciforme e talassemias, bem como às implicações que o estado hemolítico crônico inerente a essas condições exercem sobre o metabolismo do colesterol. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(3):223-226.

Palavras-chave: Colesterol; anemia; talassemia.

Metabolismo das lipoproteínas: uma visão geral

O perfil lipídico, avaliado laboratorialmente por meio de determinações séricas, está intimamente relacionado com o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. As lipoproteínas são estruturas complexas, de conformação esférica, compostas por lípides (colesterol, fosfolípides e triglicérides) em associação com proteínas específicas (apolipoproteínas). Há cinco classes de lipoproteínas, separadas de acordo com sua densidade e mobilidade eletroforética: quilomícrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de densidade baixa (LDL) e lipoproteínas de densidade alta (HDL).^{1,2} Entre as principais funções das lipoproteínas destacam-se o recolhimento, o transporte, a distribuição e a troca de lipídeos entre tecidos, órgãos e células. As LDL (Figura 1) são as lipoproteínas com maior conteúdo de colesterol e, portanto, as maiores responsáveis pelo suprimento desse metabólito às células, principalmente hepáticas, gonadais, esplênicas,

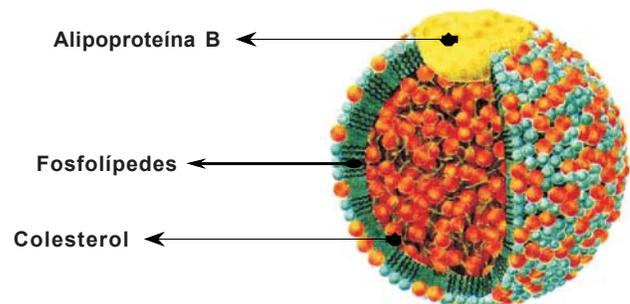


Figura 1. Composição da lipoproteína de densidade baixa (LDL)

adrenais, hematopoéticas e fibroblásticas. As partículas de LDL são captadas pelas células por meio de receptores específicos localizados na membrana celular que reconhecem o componente protéico dessa lipoproteína, a apolipoproteína B. O receptor de LDL está presente em muitos tecidos e apresenta maior atividade justamente naqueles onde o colesterol é mais requisitado como, por exemplo, no tecido hemato-

Médico hematologista, mestre em Ciências pela USP e coordenador médico da Academia de Ciência e Tecnologia.

Correspondência para: Flávio Augusto Naoum
Academia de Ciência e Tecnologia
Rua Bonfá Natale, 1860
15020-130 – São José do Rio Preto - SP
Fone/Fax: (17) 233-4490
E-mail: a.c.t.@terra.com.br

poético.³ Vale ressaltar que uma das funções mais relevantes do colesterol no metabolismo celular é o auxílio na síntese da membrana celular, que é composta por 52% de proteínas, 40% de lipídeos – sendo uma parte constituída por fosfolípidos e a outra parte por colesterol – e 8% de carboidratos.⁴

O perfil lipídico nas anemias em geral

Baixos valores plasmáticos de colesterol já foram relatados em diversos tipos de anemias adquiridas e hereditárias, como na anemia megaloblástica, anemia ferropriva, anemia aplástica, anemia associada à doença hepática, esferocitose hereditária, anemia falciforme e talassemias.^{5,6,7} Dentre as várias explicações propostas para este fenômeno, os autores têm conferido maior ênfase a duas hipóteses:

1. Maior utilização do colesterol plasmático, determinada pela renovação de lipídeos eritrocitários nos casos de menor sobrevida ou hemólise aumentada.

2. Maior diluição do colesterol sérico decorrente do aumento do volume plasmático secundário aos baixos valores de hematócrito e hemoglobina.

Possivelmente, em certos tipos de anemia, outros fatores corroboram a hipocolesterolemia ocasionada pela eritropoese aumentada ou diluição plasmática, como lesões hepáticas, exacerbações do sistema retículo-endotelial e maior susceptibilidade das lipoproteínas à oxidação decorrente da doença de base. Esses fatores provavelmente mascaram a possível correlação entre o consumo de colesterol e a intensidade da anemia que os pacientes apresentam. No entanto, alguns autores conseguiram demonstrar correlações entre os valores de colesterol total com os valores de hematócrito e hemoglobina, observando, inclusive, tendência à normalização do perfil lipídico acompanhando a resolução do quadro anêmico com o tratamento.⁶

O perfil lipídico nas hemoglobinopatias e talassemias

Anemia falciforme e talassemia maior são exemplos de estados de hemólise acentuada e crônica que, entre outras repercussões adaptativas, cursam com hiperplasia medular principalmente às custas da hiperproliferação dos precursores eritróides na medula óssea.⁸ O estado hiperproliferativo nessas doenças possivelmente causa redução do colesterol plasmático para atender à maior demanda deste elemento para síntese de novas membranas.

Três estudos amplos em crianças e adultos com anemia falciforme evidenciaram baixos valores de colesterol total, LDL e HDL, quando comparados aos de indivíduos saudáveis.^{7,9,10} Esses resultados motivaram alguns pesquisadores a sugerir possível proteção, nesses pacientes, quanto ao desenvolvimento de doença arterial coronariana que, de fato, não é freqüente em portadores de doença falciforme. Assim como na doença falciforme, já foi demonstrado que pacientes portadores de beta talassemia maior apresentam redução dos valores plasmáticos de colesterol total, HDL, LDL, fosfolípidos totais e suas frações, e ácidos graxos poli-

insaturados, em comparação àqueles obtidos nos indivíduos normais. Em contrapartida, observou-se aumento da concentração sérica dos triglicérides nesses doentes. A análise das apolipoproteínas e da composição das lipoproteínas plasmáticas desses indivíduos demonstrou redução das apolipoproteínas A-I e B, e elevado conteúdo de triglicérides em todas as classes de lipoproteínas.^{11,12}

Tanto na anemia falciforme quanto na talassemia maior, a disfunção hepática que habitualmente está presente nessas situações reduz a produção endógena de colesterol e amplifica as alterações no perfil lipídico desses pacientes. Além disso, o estresse oxidativo crônico gerado pelo estado hemolítico e sobrecarga de ferro decorrente de terapia transfusional torna a partícula de LDL mais susceptível à oxidação. Nesse contexto, a análise do soro de pacientes portadores de anemia falciforme e talassemia intermédia evidenciou que a resistência da LDL plasmática à oxidação induzida pelo cobre encontrava-se diminuída em relação ao normal. Ainda nessas duas populações, o estudo da LDL sérica quanto à presença de vitamina E mostrou redução do conteúdo deste potente agente antioxidante na composição das lipoproteínas desses pacientes.^{13,14} Nessas condições, a LDL oxidada é removida do plasma com maior velocidade pelo sistema retículo-endotelial, contribuindo para a ocorrência de hipocolesterolemia.

A ocorrência de hipocolesterolemia e diminuição da concentração sérica das lipoproteínas, particularmente da LDL, encontra-se bem documentada nas doenças que cursam com hiperproliferação celular, como as neoplasias. Deste modo, não só valores baixos de LDL, como também aumento da expressão dos receptores de LDL e maior captação desta lipoproteína pelas células neoplásicas, já foram demonstrados em doentes portadores de leucemia mieloide aguda,^{15,16,17} doenças mieloproliferativas,¹⁸ mieloma múltiplo,¹⁹ adenocarcinoma endometrial e carcinomas de cérvix,²⁰ mama,²¹ próstata,²² ovário,²³ vesícula biliar²⁴ e pulmão.²⁵ O mecanismo proposto para explicar estas observações é a maior remoção do colesterol da LDL plasmática para atender ao aumento da síntese de novas membranas das células neoplásicas.

Para examinar o impacto que situações não-neoplásicas de hiperproliferação celular exercem sobre o perfil lipídico, tomaremos como objeto de análise os diferentes tipos de beta talassemia. Na Tabela 1, observa-se que indivíduos portadores de talassemia intermédia apresentam os valores mais baixos de hemoglobina e de colesterol total e suas frações, pois, pela história natural da doença,⁸ estes pacientes geralmente cursam com anemia de intensidade moderada e não dependem de transfusões sanguíneas regulares para sobreviver, mantendo a resposta medular com hiperproliferação dos precursores eritróides proporcional ao processo hemolítico vigente. Em contrapartida, pacientes com talassemia maior sob tratamento adequado apresentam valores de hemoglobina e de colesterol total e suas frações maiores do

Tabela 1				
Perfil lipídico nas talassemias				
Os valores referem-se à média e ao desvio padrão				
	Talassemia maior*	Talassemia intermédia*	Talassemia menor†	Indivíduos normais†
Hb (g/dL)	8,6 ± 0,9	7,6 ± 1,2	NA	NA
CT (mg/dL)	106 ± 23	74 ± 24	143 ± 26	154 ± 26
LDL (mg/dL)	45 ± 21	40 ± 23	80 ± 21	89 ± 23
HDL (mg/dL)	29 ± 8	18 ± 7	50 ± 12	52 ± 11

Hb - hemoglobina; CT - colesterol total; LDL - lipoproteína de densidade baixa; HDL - lipoproteína de densidade alta

(*Hartman et al²⁷; †Maioli et al²⁸)

que aqueles observados na talassemia intermédia.²⁶ O tratamento transfusional regular, obrigatório nos doentes portadores de talassemia maior, mantém a hemoglobina em valores toleráveis para o paciente e bloqueia a eritropoiese ineficaz que acompanha essa condição, reduzindo, possivelmente, a demanda de colesterol pelo processo proliferativo medular. Na beta talassemia menor, as alterações dos perfis hematológico e lipídico são menos expressivas em relação àquelas observadas nas formas clínicas mais graves de beta talassemia. Em estudo amplo conduzido por Maioli et al para determinar o perfil lipídico na talassemia menor, foram analisados 628 pacientes e 4.552 indivíduos sem a doença, e observou-se redução dos valores de colesterol total e de LDL no grupo de pacientes com talassemia menor.²⁸ Na beta talassemia menor não há lesão hepática, e a anemia, quando presente, é de discreta intensidade; no entanto, a resposta medular aumentada e competente ao processo fisiopatológico da doença, refletido nas alterações marcantes observadas no esfregaço de sangue periférico dos pacientes, é provavelmente a responsável pela tendência à hipocolesterolemia que estes indivíduos apresentam.

As hipóteses formuladas sobre os mecanismos que conduzem ao desenvolvimento de hipocolesterolemia nos estados anêmicos com hiperproliferação medular, embora plausíveis, carecem de comprovação científica com detalhamento do metabolismo do colesterol nos pacientes.

Recentemente, estudamos o metabolismo das lipoproteínas em portadores de beta talassemia menor,²⁹ utilizando como método uma microemulsão artificial rica em colesterol denominada LDE, que mimetiza o metabolismo da LDL ligando-se aos receptores desta lipoproteína.³⁰ A LDE marcada com radioisótopo (¹⁴C) foi injetada em 12 pacientes com talassemia menor e em 13 indivíduos saudáveis sem a doença, e a velocidade da remoção plasmática do radioisótopo durante as 24 horas após a infusão foi maior nos portadores de talassemia menor (Figura 2).

Esse é o primeiro estudo a demonstrar remoção acelerada de LDL em doenças não-neoplásicas com componente hiperproliferativo atuante.

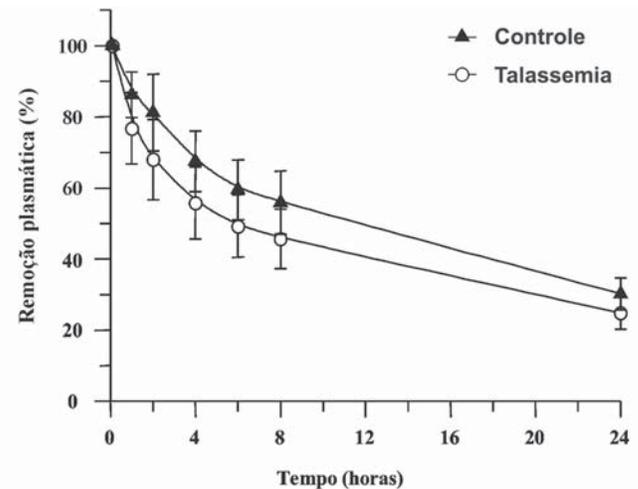


Figura 2. Curva da remoção plasmática da microemulsão rica em colesterol (LDE) em pacientes com beta talassemia menor

O possível benefício clínico decorrente da hipocolesterolemia nas anemias pôde ser documentado na talassemia menor através de três importantes estudos epidemiológicos que demonstraram menor incidência de infarto agudo do miocárdio nos pacientes portadores dessa condição em comparação com populações normais.^{31,32,33}

A contribuição da ciência para a caracterização, cada vez mais detalhada, da fisiopatologia fascinante e complexa das doenças hematológicas e das alterações metabólicas que as acompanham, nos permite obter uma visão completa e harmoniosa do problema. Assim, aprofundar os conhecimentos do metabolismo lipídico das anemias significa decifrar caminhos biológicos até então pouco explorados, que podem esclarecer alterações laboratoriais específicas com claras repercussões clínicas em pacientes anêmicos.

Abstract

Annually, innumerable studies approach varying aspects regarding the epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis and therapy of the various types of anemia. With variable objectives and results that promote a continuous process to better characterize the physiopathologic and therapeutic aspects related to red blood cell disorders, these studies are contributing to a better quality of life for the patients and to the elucidation of the impact that such hematological changes exert on the whole body metabolism. In this context, the aim of this article is to contemplate the lipid profile in anemic patients, which has not been well explored and reported in scientific literature. This article will focus on changes of the lipid profile in association with sickle cell anemia and thalassemia, as well as on the implication that the presenting chronic hemolytic state in these diseases exert on the cholesterol metabolism. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(3):223-226.

Key words: Cholesterol, anemia, thalassemia.

Referências Bibliográficas

1. Eisenberg S, Levy RI. Lipoprotein metabolism. *Adv Lipid Res* 1984;25:1.017-1.058.
2. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19:A20-A23.
3. Havel RJ. The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lip Res* 1984;25:1.570-1.575.
4. Telen MJ. O eritrócito maduro. In: Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe: hematologia clínica*. 9.ed. São Paulo: Manole Ltda, 1998. p.103-38.
5. Westerman MP. Hypocholesterolemia and anemia. *Br J Haematol* 1975;31:87-94.
6. Choi JW, Kim SK, Pai SH. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. *Ann Clin Lab Sci* 2001;31:151-156.
7. El-Hazmi MA, Warsy AS, Al-Swailem A et al. Red cell genetic disorders and plasma lipids. *J Trop Ped* 1995;41:202-205.
8. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR et al. Disorders of hemoglobin. Cambridge: Cambridge University Press;2001. 1.268 p.
9. Erasmus RT, Olukoga O, Ojuawo O. Plasma lipids and lipoproteins in Nigerian children with sickle cell anaemia. *Ann Trop Paed* 1990;10:421-423.
10. Oforofuo AO, Adedeji MO. Effect of sickle-cell gene expression on plasma cholesterol in a nigerian population. *Clin Biochem* 1994;27:505-508.
11. Giardini O, Murgia F, Martino F. Serum lipid pattern in β -thalassemia. *Acta Haemat* 1978;60:100-7.
12. Maioli M, Vigna GB, Tonolo G. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in β -thalassemia. *Atherosclerosis* 1997;131:127-133.
13. Belcher JD, Marker PH, Geiger P et al. Low-density lipoprotein susceptibility to oxidation and cytotoxicity to endothelium in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 1999;133:605-612.
14. Tesoriere L, D'Arpa D, Maggio A et al. Oxidation resistance of LDL is correlated with vitamin E status in β -thalassemia intermedia. *Atherosclerosis* 1998;137:429-435.
15. Ho YK, Smith RG, Brown MS et al. Low density lipoprotein (LDL) receptor activity in human acute myelogenous leukemia cells. *Blood* 1978;52:1.099-1.114.
16. Vitols S, Björkholm M, Gahrton C et al. Hypocholesterolaemia in malignancy due to elevated low-density-lipoprotein-receptor activity in tumor cells: evidence from studies in patients with leukemia. *Lancet* 1985;2:1.150-1.154.
17. Maranhão RC, Garicochea B, Silva EL et al. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. *Cancer Res* 1994;54:4.660-4.666.
18. Ginsberg H, Gilbert HS, Gibson JC et al. Increased low density lipoprotein catabolism in myeloproliferative disorders. *Am Intern Med* 1982;96:311-316.
19. Hungria VT, Latrilha MC, Rodrigues DG et al. Metabolism of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) in patients with multiple myeloma and a preliminary clinical study of LDE as a drug vehicle for the treatment of the disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(1):51-60.
20. Gal D, Ohashi M, Macdonald PC et al. Low density lipoprotein as a potential vehicle for chemotherapeutic agents and radionuclides in the management of gynecologic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1981;133:877-885.
21. Graziani SR, Igreja FA, Hegg R et al. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by breast cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:493-497.
22. Henriksson P, Ericsson S, Stege R et al. Hypocholesterolaemia and increased elimination of low density lipoproteins in metastatic cancer of the prostate. *Lancet* 1989;2:1.178-1.180.
23. Ades A, Carvalho JP, Graziani SR et al. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. *Ginecol Oncol* 2001; 82:84-87.
24. Ueyama Y, Matsuzawa U, Yamashita S et al. Hypocholesterolemic factor from gallbladder cancer cells. *Lancet* 1990;336:707-708.
25. Vitols S, Peterson C, Larnon O et al. Elevated uptake of low density lipoproteins by human lung cancer tissue in vivo. *Cancer Cells* 1991;3:488-495.
26. Goldfarb AW, Rachmilewitz EA, Eisenberg S. Abnormal low and high density lipoproteins in homozygous beta-thalassemia. *Br J Haematol* 1991;79:481-486.
27. Hartman C, Tamary H, Tamir A et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with β -thalassemia intermedia. *J Pediatr* 2002;141:543-547.
28. Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM. Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis* 1989;75:245-248.
29. Naoum FA, Gualandro SMF, Latrilha MCM et al. Plasma kinetics of a cholesterol-rich microemulsion in subjects with heterozygous β -thalassemia. *Am J Hematol* 2004;77(4):340-345.
30. Maranhão RC, Cesar TB, Pedrosa-Mariani S et al. Metabolic behavior in rats of a non-protein microemulsion resembling LDL. *Lipids* 1993;28:691-696.
31. Crowley JP, Sheth S, Capone RJ. A paucity of thalassemia trait in Italian men with myocardial infarction. *Acta Haemat* 1987;78:249-251.
32. Gallerani M, Scapoli C, Cicognani I et al. Thalassaemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. *J Int Med* 1991;230:109-111.
33. Wang CH, Schilling RF. Myocardial infarction and thalassemia trait: an example of heterozygote advantage. *Am J Hematol* 1995; 49:73-75.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 14/04/2005
Aceito após modificações: 01/09/2005