

UMA DOR DE CORAÇÃO MUITO “FAMILIAR”

A VERY “FAMILIAR” HEART PAIN

Victoria Ciubotaru¹, Rita Lourenço², Luís Pinto³

1 Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF CelaSaúde, ACES Baixo Mondego, Coimbra

2 Especialista em Medicina Geral e Familiar

3 Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF CelaSaúde, ACES Baixo Mondego, Coimbra

Autor de contacto: Victoria Ciubotaru

Email de contacto: dr.radamovschi@gmail.com

<https://doi.org/10.58043/rphrc.97>

Resumo

Enquadramento: A hipercolesterolemia familiar é um dos distúrbios hereditários mais comuns, caracterizado por níveis elevados de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), constituindo um fator de risco major para o desenvolvimento e a progressão da doença aterosclerótica prematura. (1,2)

Descrição de caso: Descrevemos o caso de um utente de 33 anos de idade, de sexo feminino que procurou a unidade de saúde por apresentar dor torácica de tipo pressão, com irradiação para o pescoço e uma duração de cerca 36h. A doente, natural de Brasil, é seguida nesta unidade de saúde desde 2021, apresentando nos antecedentes pessoais dislipidemia e infertilidade primária (em seguimento hospitalar). No exame físico, suspeitou-se de uma dor de causa cardíaca, motivo pelo qual a utente foi referenciada para o serviço de urgência (SU) hospitalar. Na consequência desta referência, a utente ficou na área de observação do serviço de Medicina Interna. Foram realizados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente: estudo analítico e imagiológico e, devido as alterações encontradas no Eletrocardiograma (ECG) e no doseamento da Troponina de alta sensibilidade (hsTNI), foi assumido o diagnóstico de enfarte agudo de miocárdio sem elevação de segmento ST. Posteriormente a utente foi transferida e internada no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra onde realizou o estudo analítico, Ecocardiograma e Coronarografia. Neste último exame identificou-se uma suboclusão da artéria coronária circunflexa e foi realizada no mesmo tempo a angioplastia com colocação de stent farmacológico. À data de alta (após os 3 dias de internamento) foi assumido o diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar (LDL-C 532mg/dl) e a doente foi integrada na lista dos doentes com indicação clínica para a terapêutica com fármacos inibidores de proproteína convertase subtilisina / cexina tipo 9 (iPCSK9). Atualmente, a doente está a efetuar já a respetiva terapêutica, enquanto aguarda a realização dos testes genéticos para o estudo da HF.

Discussão: A HF é uma doença subdiagnosticada e subtratada. O reconhecimento precoce e instituição do tratamento reduz substancialmente o risco de doença aterosclerótica prematura e de eventos cardiovasculares major. (3,4)

O nosso caso descreve uma HF que se manifestou com doença cardíaca isquémica prematura em doente com diagnóstico de dislipidemia, mas sem cumprimento do tratamento dirigido instituído.

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common autosomal-dominant genetic disorder, characterized by elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), constituting a major factor in the development and progression of premature atherosclerotic disease.

Case Report: We describe the case of a 33-year-old female who attended the medical center with chief complaint of pressure-type chest pain, that lasted about 36 h, this radiating to the neck. The patient has been followed up at this medical center since 2021, with a personal medical history of dyslipidemia and primary infertility (in hospital follow-up). On physical examination, cardiac pain was suspected, this being the reason why the patient was referred to the hospital emergency department. As a result of this referral, the patient remained in the observation.

Multiple complementary diagnostic tests were performed and due to the changes found in the Electrocardiogram (ECG) and in the high sensitivity troponin assay (hsTNI), the diagnosis of acute myocardial infarction without ST-segment elevation was assumed. Subsequently, the patient was transferred to the Cardiology Service where she underwent the analytical study, Echocardiogram and Coronarography. As result, was identified an subocclusion of the circumflex artery and an angioplasty with placement of a drug- stent was performed.

At discharge, the diagnosis of familial hypercholesterolemia has been assumed and a few days later, the request for treatment of this patient with inhibitors Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (iPCSK9) was approved. Our patient is already undergoing the prescribed therapy, while awaiting for genetic tests for the study of FH.

Discussion: FH is an underdiagnosed and undertreated disease. Early recognition and institution of treatment substantially reduces the risk of premature atherosclerotic disease and major adverse cardiovascular events. Our case describes a FH that manifested as premature ischemic heart disease in a patient diagnosed with dyslipidemia, but without doing a specific treatment.

Palavras-chave:

hipercolesterolemia familiar;
enfarte agudo de miocárdio;
diagnostico precoce

Keywords:

Familiar hypercholesterolemia, acute myocardial infarction, early diagnosis



Introdução

A hipercolesterolemia familiar é uma condição genética hereditária caracterizada por níveis elevados de LDL-C e aumento do risco de doença cardiovascular prematura.

Estudos genéticos recentes sugerem uma prevalência de 1 caso de HF em 200 a 250 pessoas (4,5), contudo trata-se de uma patologia subdiagnosticada e subtratada. Existem duas variantes de expressão genética desta patologia – HF heterozigótica (HF He) – a mais frequente e HF homozigótica (HF Ho), menos frequente, mas com registo de maior letalidade. O nosso caso clínico foca a HF no doente com doença aterosclerótica precocemente instituída, cujo diagnóstico foi feito após expressão clínica de evento cardiovascular major.

O diagnóstico de HF é clínico, contudo podem ser realizados testes genéticos para confirmação do mesmo. (5,6)

Todos os pacientes adultos com HF devem receber aconselhamento sobre estilo de vida e iniciar terapêutica com estatinas de alta intensidade, com metas na redução de LDL-C $\geq 50\%$ e/ou LDL-C < 100 mg/dL em doentes sem Doença Cardiovascular Aterosclerótica. (10)

A ezetimiba é recomendada como terapia adjuvante de segunda linha e está associado a reduções de LDL-C de 20-24% acima e além dos valores alcançados com a terapia com estatinas.

Se a terapia combinada com estatina máxima tolerada e ezetimiba não reduzir adequadamente o LDL-C, um iPCSK9 deve ser considerado. (10) O alirocumab e o evolocumab são aprovados pela Food and Drug Administration para uso em indivíduos com HF heterozigótica e são geralmente bem tolerados. O evolocumab também é aprovado para indivíduos com HF homozigótica. (11)

Para indivíduos com HF que não se consegue obter uma redução adequada de LDL-C com terapia otimizada, a LDL-aférese pode ser uma opção. A aférese é uma terapia extracorpórea que pode remover seletivamente as partículas de LDL-C e Lipoproteína a (Lp|a|) da circulação e demonstrou prevenir e retardar a progressão da doença arterial coronária prematura. A tabela 1 representa os principais critérios atualmente

utilizados no diagnóstico de HF (10).

Descrição do caso

A história clínica pertence a uma mulher de 33 anos de idade, natural do Brasil, casada (família nuclear, altamente funcional), sem filhos. Apresenta na sua lista de problemas dislipidemia, referida pela doente como familiar (sem registo de valores da ficha lipídica nesta unidade de saúde) e infertilidade primária (seguida em Consulta de Apoio a Fertilidade). Sem toma de medicação atual, mas identificada uma prescrição de Rosuvastatina 20 mg no processo clínico da utente. Não apresenta hábitos tabágicos ou alcoólicos e nega consumos de substâncias ilícitas. A utente iniciou seguimento no centro de saúde em Abril 2021 e iniciou acompanhamento hospitalar por desejo de engravidar, no mesmo ano.

Em abril 2022, a utente recorreu a consulta de agudos na unidade de saúde por apresentar dor torácica com irradiação para o pescoço com cerca de 36h de evolução que a doente descrevia como uma dor de tipo pressão, de intensidade variável, registando períodos de agravamento (não relacionado com o esforço) e sem registo de período livre de dor. Não apresentava dispneia nem palpitações e a tensão arterial e a frequência cardíaca estavam dentro de valores normais. Não foi identificada nenhuma doença infecciosa recente, tinha levado a última dose de vacina anti-SarsCov2 há cerca de um mês e a doente negava esforço físico recente ou queda com traumatismo torácico anterior. No exame físico, suspeitou-se de uma dor de etiologia cardíaca, pelo que foi referenciada para o serviço de urgência hospitalar. Na consequência desta referenciação, ficou em observação na área de Medicina Interna onde realizou radiografia (Rx) do tórax, colheitas para vírus SarsCov2 e Influenza, eletrocardiograma (ECG) e doseamento da hsTNI.

Não foram identificadas alterações no Rx de tórax e as colheitas dos antígenos virais não identificaram nenhum dos dois vírus pesquisados.

O ECG, entretanto, revelou alterações, nomeadamente infradesnivelamento do segmento ST em derivações de V1 a V3, tal como hsTNI revelou um valor aumentado - 87.2 ng/L (N $\ll 16$ ng/L).

Neste contexto, a doente ficou em observação com

Esquema de diagnóstico Norte-Americano e Europeu

US MedPed - Critérios de diagnóstico para HF He*

Idade	Familiar de 1º grau	Familiar de 2º grau	Familiar de 3º grau	População geral
Total Colesterol(mg/dl)				
<20	220	230	240	270
20-29	240	250	260	290
30-39	270	280	290	340
≥40	290	300	310	360

Rede holandesa de diagnóstico clínico da HF (pontos) (7, 8, 9)

Critérios	Pontos	
Familiar de 1º grau com Doença Coronária (homens < 55anos, mulheres < 60 anos) ou familiar de 1º grau com LDL-C ≥ 190 mg/dl	1	Define HF >8 pontos
Qualquer paciente com DC prematura	2	
Qualquer paciente com Doença cerebrovascular prematura ou doença vascular periférica prematura	1	Provável HF 6-8 pontos
Xantomas tendinosas	6	
Arco corneano < 45 anos	4	Possível HF 3-5 pontos
LDL-C ≥ 330 mg/dl	8	
LDL-C > 250-329 mg/dl	5	
LDL-C > 190-249 mg/dl	3	
LDL-C > 155-189 mg/dl mg/dl	1	
Testes genéticos positivos (LDLR, PCSK9, APOB)	8	

Critérios de diagnóstico -Registro britânico de Simon Broome (7-9)

Critérios	Grau	Define HF
CT ≥ 290 mg/dl ou LDL-C > 190 em adultos; CT > 260 mg/dl ou LDL-C > 155 em crianças < 16 anos	A	A e B ou C
Xantomas tendinosos no paciente ou no familiar de 1º grau	B	
Teste DNA positivo	C	Provável HF: A e D ou A e E
História familiar de EM prematuro (<50 anos em familiares de 2º grau e < 60 anos em familiar de 1º grau)	D	
História familiar de CT > 290 em familiares de 1º ou 2º grau ou > 260 mg/dl nas crianças ou irmãos com idade < 16 anos	E	

*Três critérios clínicos primários são usados para diagnosticar HF. Embora o teste genético esteja incluído em cada sistema de pontuação, não sempre é identificada uma mutação determinante da doença

DC- doença coronária cardíaca, DCV – doença cerebrovascular, DVP – doença vascular periférica, LDL-R – Recetor das lipoproteínas de baixa densidade, PCSK9 - proproteína convertase subtilisina / cexina tipo 9, APOB – apolipoproteína B

Tabela 1. Critérios de diagnóstico na HF



indicação de repetir o doseamento de hsTNI.
Segue a tabela com os valores da hsTNI registados:

Hora	11h13	14h11	18h15	Internamento Cardiologia	13.04	Coronarografia/ Angioplastia	14.04	15.04
hsTNI (ng/L)	87.2	262.1	997.8		5516.2		8292.3	5070.2

Tabela 2. Evolução dos valores da hsTNI durante o SU e no internamento

Devido ao perfil ascendente no doseamento da hsTNI (87.2-262.1-997.8 ng/L), a doente foi transferida e internada no serviço de Cardiologia com o diagnóstico de enfarte agudo de miocárdio sem elevação de segmento ST (NSTEMI).

No internamento foi realizada uma ecografia cardíaca que revelou: “Boa função sistólica biventricular. Sem alterações da cinética segmentar. Sem valvulopatias de relevo. Sem derrame pericárdico”. Foram ainda realizados outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente: estudo analítico e coronarografia e um outro ecocardiograma.

De destacar no estudo analítico:

Glicose	120 mg/dl	Creatina cinase	843 U/L
Azoto ureico	9 mg/dl	Proteína C Reactiva	0.48 mg/dl
Creatinina	0.81 mg/dl	Colesterol Total	583 mg/dl
Sódio	135 mmol/L	Colesterol HDL	45 mg/dl
Potássio	4.1 mmol/L	Colesterol LDL	532 mg/dl
Cloro	102 mmol/L	Triglicédeos	79 mg/dl
Desidrogenase Láctica	258 U/L	Leucócitos	13.5 x10⁹/L
AST	85 U/L	Hemoglobina	13.4 g/dl
ALT	43 U/L	SARS-CoV-2 (COVID-19); Influenza	Não Detectado

Tabela 3. Estudo analítico realizado durante o internamento no Serviço de Cardiologia

A repetição do ecocardiograma descreve “Raiz da aorta e aorta ascendente de calibre normal. Artéria Pulmonar e ramos principais de calibre normal. Cavidades de dimensões normais. Ventrículo Esquerdo com paredes de espessura normal, função sistólica global conservada. Fração de Ejeção = 53 - 55 %. VD com boa função. Estruturas valvulares sem envolvimento orgânico significativo. Sinais doppler de insuficiência discreta da

Válvula Mitral e Válvula Tricúspide. PSAP normal. VCI de calibre normal e com cinética respiratória conservada. Pericárdio de características normais. Sem “Shunts” ou massas intracavitárias.”

A coronarografia identificou as seguintes alterações: ”Tronco comum sem lesões. Descendente anterior sem lesões. Circunflexa sub-ocluída no segmento proximal com preenchimento distal por homocolaterais. Coronária direita dominante, sem lesões.

ANGIOPLASTIA: Angioplastia de circunflexa com pré dilatação com balão 2.0x10mm seguido de implantação de stent com fármaco Orsiro 2.5x13mm. Pós dilatação com balão NC 2.75x8mm. Observou-se lesão residual em primeira obtusa marginal ostial e oclusão da mesma muito distal por migração de trombo”.

Foi assumida doença coronária de um vaso e realizada angioplastia de circunflexa com implantação de stent com fármaco com bom resultado final.

Após os três dias de internamento, a doente teve alta com o diagnóstico de “Hipercolesterolemia provável familiar” (LDL-C 536 mg/dl) que determinou doença cardíaca isquémica prematura em doente jovem com antecedentes de dislipidemia.

Segue a medicação realizada durante o internamento e no dia de alta:

Medicação no internamento	Tomas diárias
Carvedilol 6.25 mg	1
Atorvastatina 80 mg	1
Aspirina 100 mg	1
Ticagrelor 90 mg	1
Medicação no dia da alta	Tomas diárias
Pantoprazol 20 mg	1
Ramipril 1 mg	1
Aspirina 100 mg	1
Ticagrelor 90 mg	1
Rosuvastatina 40 mg	1 (suspendeu após início de iPCSK9)
Ezetimiba 10 mg	1 (suspendeu após início de iPCSK9)
Bisoprolol 1.25 mg	1

Tabela 4. Medicação realizada durante o internamento e no dia de alta

Atualmente, a doente aguarda realização do estudo genético da hipercolesterolemia familiar e iniciou já o tratamento com Evolocumab (aprovado logo uns dias após a Alta).

Discussão

Pacientes com HF apresentam um alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica precoce e morte prematura devido a elevações extremas de LDL-C. Após o diagnóstico, além de enfatizar a importância das mudanças no estilo de vida, a terapia com estatinas de alta intensidade deve ser recomendada, eventualmente associando a ezetimiba e em casos de difícil controle, utilização das novas moléculas.

O caso descrito sublinha o subdiagnóstico e o atraso no tratamento da HF. Mesmo que a utente afirmava

ser portadora de dislipidemia, a mesma não estava diagnosticada como HF e a utente protelou sempre o início de tratamento farmacológico. Além disso a sua preocupação com o desejo de engravidar e o acompanhamento em consulta hospitalar de Apoio a Fertilidade, fez com que o seguimento da referida alteração dos lípidos, ficasse para trás (a utente deixou de vigiar a ficha lipídica através do seu Médico de Família). A identificação e o tratamento precoce da HF, pode reduzir substancial o risco de eventos cardiovasculares e de morte prematura em pacientes com HF. (6)

É importante sensibilizar a comunidade médica e os pacientes acerca da HF, da necessidade de diagnóstico precoce e instituição de tratamento quanto antes, a fim de prevenir a morbimortalidade cardiovascular em doentes de maior risco. (2,3)

Bibliografia

1. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis and Emerging Therapies, American College of Cardiology.
2. Familial Hypercholesterolemia *Cardiol Clin*. 2015 May .
3. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis and Emerging Therapies (Charles German, MD, American College of Cardiology).
4. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956–64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
5. Sjouke B, Kusters D, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2014 Feb 28; doi: 10.1093/eurheartj/ehu058. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
6. Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jiménez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:327-42.
7. Bilen O, Pokharel Y, Ballantyne CM. Genetic testing in hyperlipidemia. *Cardiol Clin* 2015;33:267-75.
8. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin* 2015;33:169-79.
9. Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-92.
10. Familial Hypercholesterolemia: Cardiovascular Risk Stratification and Clinical Management Jun 01, 2020 | [Jeffrey Kolominsky, MD](#); [Ravi Choxi, DO](#); [Mahmoud Al Rifai, MD, MPH](#); [Jaideep Patel, MD, FACC](#); [Michael D. Shapiro, DO, FACC](#).
11. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11:1448-57.