

# BMJ Best Practice

## Abetalipoproteinemia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# **Tabela de Conteúdos**

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	8
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
<b>Tratamento</b>	<b>13</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	13
Opções de tratamento	14
<b>Acompanhamento</b>	<b>16</b>
Recomendações	16
Complicações	16
Prognóstico	17
<b>Referências</b>	<b>19</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>21</b>

## Resumo

- ◇ Apresenta-se tipicamente nos primeiros meses de vida com sintomas de retardo do crescimento pômdero-estatural, diarreia e esteatorreia.
- ◇ Um raro distúrbio; o diagnóstico muitas vezes não é determinado em virtude da ocorrência de sintomas vagos, mais comuns em doenças como gastroenterite viral ou sequelas de abuso infantil.
- ◇ Se não for tratado, o distúrbio será progressivo e poderá causar deterioração neurológica.
- ◇ Quando tratado, sequelas, como catarata, degeneração retiniana ou ataxia, podem ser evitadas.
- ◇ Reposição nutricional, incluindo uma dieta hipogordurosa e a ingestão de vitaminas lipossolúveis, é essencial no tratamento.

## Definição

A abetalipoproteinemia é um raro distúrbio hereditário autossômico recessivo resultante de uma deficiência de proteína microssomal de transferência de triglicerídeos.[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] Como resultado, o transporte de gordura pelas células é interrompido, causando sintomas de má absorção de gordura (ou seja, esteatorreia, diarreia) e eventualmente levando a emagrecimento extremo, que frequentemente se apresenta na primeira infância ou na infância.[1] [2] Gorduras, colesterol e vitaminas lipossolúveis, como A, E e K, são inadequadamente absorvidas, causando deficiência alimentar. Se descoberta precocemente e tratada, a nutrição poderá ser melhorada e as sequelas poderão ser evitadas. Se não for tratada, achados clínicos da deficiência de vitamina E resultarão da degeneração dos tratos espinocerebelar e da coluna dorsal. Os efeitos irreversíveis incluem ataxia, neuropatia periférica e degeneração retiniana.[1] [2] [9] [10]

## Epidemiologia

No mundo inteiro, existem aproximadamente 100 pacientes que foram diagnosticados com essa doença.[1] [2] A maioria dos casos clínicos ocorreu em pacientes de ascendência judaica asquenaze. Entretanto, a abetalipoproteinemia também foi encontrada em outros grupos étnicos.[5]

## Etiologia

Mutações nos genes da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) e da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTTP) resultaram em níveis plasmáticos baixos ou ausentes de apolipoproteína B e colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade).[11]

A abetalipoproteinemia é um raro distúrbio hereditário autossômico recessivo resultante de um defeito na codificação do gene para MTTP, localizado no cromossomo 4.[1] [2] [3] [4] [6] [7] [12] [13] Como o distúrbio é recessivo, ambas as cópias do gene devem ser defeituosas para que a doença se manifeste clinicamente. Mutações genéticas do gene da apolipoproteína B são observadas na hipobetalipoproteinemia homozigótica, mas não na abetalipoproteinemia.[11]

## Fisiopatologia

Após a ingestão, os lipídios devem se combinar com as proteínas para permitir a absorção através do tecido intestinal, para o sangue, e finalmente para as células e tecidos em todo o corpo. Um grupo de proteínas, as betalipoproteínas, deve se combinar com a proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTTP) para formar uma ligação com lipídios para transferência. Triglicerídeos, vitaminas lipossolúveis, ésteres de colesterol e fosfolipídeos formam complexos com a betalipoproteína e com a MTTP para absorção e processamento. Na abetalipoproteinemia, o gene que codifica a MTTP é anormal e a MTTP está ausente ou não funcional. Como resultado, as betalipoproteínas estão ausentes ou são defeituosas.[3] [4] [5] [6] [7] [12] Uma vez que as células epiteliais do intestino são incapazes de liberar gordura para complexos de transferência, os lipídios se acumulam no lúmen intestinal, causando má absorção. Além disso, os lipídios podem se acumular em células hepáticas (esteatose hepática); porém, o comprometimento hepático geralmente não apresenta maiores consequências patológicas.[11] [14]

As vitaminas lipossolúveis encontradas nos alimentos digeridos e os suplementos vitamínicos não podem ser absorvidos, em virtude do mesmo processo defeituoso de transferência de gordura. Consequentemente, deficiências vitamínicas e calóricas causam ganho de peso insuficiente e retardo do crescimento pôndero-

estatural. A deficiência de vitamina E é particularmente notável pela consequência da desmielinização do sistema nervoso periférico e das colunas posteriores da medula espinhal. Como resultado, ocorrem anormalidades neurológicas, musculares e oculares.[1] [15] [12]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma criança de 4 meses se apresenta com retardo do crescimento pôndero-estatural associado a fezes com odor desagradável. A amostra fecal revela esteatorreia. O exame de sangue indica níveis de colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) ausentes. Seus pais são normocolesterolêmicos.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 27 anos, muito magra, se apresenta com piora progressiva do equilíbrio e dos movimentos, além de deterioração da visão. Ela informa que mantém, habitualmente, uma dieta hipogordurosa para evitar diarreia. O exame de sangue revela níveis de colesterol LDL ausentes, tempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado e baixos níveis sanguíneos de tocoferol (vitamina E).

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é desafiador, pois a doença raramente é observada na prática clínica. Uma avaliação cuidadosa dos sinais e sintomas físicos, com história familiar, são úteis, mas análises laboratoriais e genéticas são essenciais para o diagnóstico definitivo.

### Anamnese e exame físico

Os pacientes normalmente são encaminhados a um pediatra depois da consulta com o médico de atenção primária, pois os sinais e sintomas iniciais muitas vezes se apresentam nos primeiros meses de vida. Os pais são fenotipicamente normais. O diagnóstico ainda pode ser desconhecido em outros membros da família em virtude da raridade da doença.<sup>[12]</sup>

Os pais frequentemente notarão fezes com odor desagradável contendo pedaços de gordura e coágulos sanguíneos, além de vômitos ou distensão abdominal. A avaliação regular da consistência, odor e frequência das fezes do paciente é essencial para o diagnóstico. Deve surgir a suspeita do diagnóstico se a criança apresentar retardo do crescimento pôndero-estatural ou retardo no desenvolvimento de acordo com as tabelas de crescimento padrão (estatura, peso e perímetro cefálico). A perda de reflexos tendinosos profundos também ocorre frequentemente.<sup>[12]</sup>

Se a doença não for detectada e o paciente for mais idoso, os sintomas podem ter evoluído, refletindo a deficiência de vitaminas lipossolúveis, incluindo neuropatia periférica, distúrbios de movimento e oculares, como catarata,<sup>[16]</sup> oftalmoplegia e retinite pigmentosa. O paciente ou os familiares também podem observar deficiências visuais, cegueira noturna, ataxia, tremor de intenção, coreia, dismetria, contrações musculares, disartria, fraqueza muscular e hipestesia.<sup>[9]</sup> Tem sido relatada retinopatia pigmentar atípica com edema bilateral do disco óptico.<sup>[17]</sup> Problemas neuromusculares sintomáticos são observados em aproximadamente um terço dos pacientes até os 10 anos de idade; geralmente, mais tarde se desenvolve ataxia. Além disso, se tiver ocorrido anemia secundária à desnutrição, os pacientes poderão se queixar de fadiga, diminuição do apetite ou fraqueza e aparentar palidez.

Pode haver hepatomegalia decorrente de esteatose hepática.<sup>[14]</sup>

O diagnóstico definitivo provavelmente será obtido no ambiente de subespecialidade, em virtude da crescente conscientização sobre a doença e da familiaridade com os testes necessários. Recomenda-se o encaminhamento a um oftalmologista, um neurologista e um gastroenterologista. O oftalmologista poderá encontrar sinais de inflamação retiniana no exame físico.<sup>[10]</sup>

## Avaliação laboratorial

A investigação inicial tipicamente inclui a obtenção de amostras fecais, esfregaço de sangue e perfil lipídico em jejum; entretanto, nenhum desses testes é confirmatório.<sup>[18]</sup> Em virtude da raridade dessa doença, muitas vezes não se faz inicialmente um teste genético, mas o mesmo é necessário para o diagnóstico.

Os testes para ajudar/confirmar o diagnóstico incluem o seguinte.

- O perfil lipídico em jejum mostra níveis muito baixos ou ausentes de triglicerídeos plasmáticos, colesterol total, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a ausência de apolipoproteína B (apo B).
- Também devem ser investigados inicialmente os níveis de vitamina A, E e K, uma vez que níveis baixos confirmarão o diagnóstico. (Por outro lado, a vitamina D é ativada na pele pelos raios ultravioleta [UV] a partir de metabólitos produzidos endogenamente). Normalmente, os níveis de vitamina E são indetectáveis.
- O esfregaço de sangue mostra anemia e acantócitos (eritrócitos com aparência estrelada).<sup>[12]</sup> <sup>[18]</sup>
- Além disso, a amostra fecal mostra um nível elevado de gordura.
- A transaminase hepática pode estar elevada.<sup>[14]</sup>
- Os testes de coagulação devem mostrar tempo de tromboplastina (TTP) parcial ativada (TTPa) elevado e o perfil de ferro pode apresentar baixo nível de ferro.
- A biópsia intestinal é desnecessária para o diagnóstico; entretanto, ela pode ser realizada no processo de identificar esse raro diagnóstico. Os resultados podem mostrar a aparência característica de extremidades das vilosidades com aparência de renda.
- O teste diagnóstico definitivo é a avaliação dos níveis de proteína microsomal de transferência de triglicerídeos (MTTP) e exige um laboratório especializado em distúrbios lipídicos ou genéticos. A ausência de MTTP confirma o diagnóstico.<sup>[4]</sup> Testes de mutação genética para os genes da apo B ou da MTTP não são realizados na prática clínica padrão e são usados unicamente em ambientes de pesquisa.<sup>[2]</sup>

## Outros testes

Se a doença tiver evoluído, oftalmoscopia direta e indireta realizadas por um oftalmologista podem identificar degeneração retiniana.<sup>[10]</sup> Se o paciente começar a mostrar sinais de danos neurológicos, como ataxia ou tremor de intenção, o neurologista pode realizar estudos eletrodiagnósticos. Os potenciais evocados podem apresentar velocidade de condução somatossensitiva anormal. A velocidade de condução pode diminuir com o aumento da amplitude dos potenciais sensoriais, e no eletromiografia, podem aparecer efeitos de desmielinização dos nervos periféricos.

## Fatores de risco

### Fortes

## genética

- Pacientes com pais ou outros membros da família portadores de abetalipoproteinemia apresentam aumento do risco.<sup>[2]</sup>

# Anamnese e exame físico

## Outros fatores de diagnóstico

### idade entre 0 e 12 anos (comum)

- Os pacientes geralmente apresentam retardo do crescimento pômbero-estatural e má absorção na primeira infância e na infância. Se os sintomas aparecerem em uma idade mais avançada, os pacientes sofrem deterioração neurológica progressiva.<sup>[12]</sup>

### atraso do desenvolvimento (comum)

- Ocorre muitas vezes na primeira infância.<sup>[12]</sup>

### esteatorreia/diarreia (comum)

- Ocorre muitas vezes na primeira infância e geralmente é pronunciada, com fezes apresentando odor desagradável contendo pedaços de gordura e sangue.<sup>[12]</sup>

### fraqueza muscular (comum)

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva.<sup>[12]</sup>

### cegueira noturna (comum)

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva.<sup>[12]</sup>

### visão deficiente (comum)

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva.<sup>[12]</sup>

### contrações musculares (comum)

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva. Pode causar cifoesciose.<sup>[12]</sup>

### inapetência (comum)

- Frequentemente encontrada na primeira infância e na infância.<sup>[12]</sup>

### fadiga (comum)

- Frequentemente encontrada na primeira infância e na infância.<sup>[12]</sup>

### pele pálida (comum)

- Frequentemente encontrada na primeira infância e na infância.<sup>[12]</sup>

### perda dos reflexos tendinosos profundos (comum)

- Frequentemente encontrada no início da doença.<sup>[12]</sup>

### baixo peso (comum)

- Frequentemente encontrada na primeira infância e na infância.<sup>[12]</sup>

### hipestesia (comum)



- No exame físico, é comum uma "distribuição em meia-luva". Frequentemente encontrada em pacientes idosos com doença progressiva.[12]

**ataxia (comum)**

- Problemas neuromusculares sintomáticos são observados em aproximadamente um terço dos pacientes até os 10 anos de idade. Geralmente, mais tarde se desenvolve ataxia. No exame neurológico, são encontrados sentidos alterados de posição e vibração e sensibilidade térmica e dolorosa alterada.[9] [12]

**tremor de intenção (comum)**

- Frequentemente encontrado em doença não tratada até os 10 anos de idade.[12]

**coreia (comum)**

- Frequentemente encontrado em doença não tratada até os 10 anos de idade.[12] No exame neurológico, são encontrados sentidos alterados de posição e vibração e sensibilidade térmica e dolorosa alterada.[12]

**dismetria (comum)**

- Falta de coordenação, fazendo com que o paciente não consiga atingir o alvo ou que ultrapasse o mesmo com as mãos, braços, pernas ou olhos. Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva. No exame neurológico, são encontrados sentidos alterados de posição e vibração e sensibilidade térmica e dolorosa alterada.[12]

**disartria (comum)**

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva.[12]

**oftalmoplegia (comum)**

- Frequentemente encontrada em pacientes com doença progressiva.[12]

**edema do disco óptico (incomum)**

- Tem sido relatada retinopatia pigmentar atípica com edema bilateral do disco óptico.[17]

**hepatomegalia (incomum)**

- Pode haver esteatose hepática; porém, ela geralmente não apresenta maiores consequências patológicas.[14]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>perfil lipídico em jejum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mesmo depois de uma refeição gordurosa, a LDL é virtualmente indetectável.[12]</li> </ul>	<b>colesterol total: &lt;1.55 mmol/L (&lt;60 mg/dL); triglicerídeos &lt;0.23 mmol/L (&lt;20 mg/dL); níveis baixos ou ausentes de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de apolipoproteína B (apo B)</b>
<b>níveis séricos de vitamina A, E, K</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Por outro lado, a vitamina D é ativada na pele pelos raios ultravioleta (UV) a partir de metabólitos produzidos endogenamente.</li> </ul>	<b>baixa ou ausente</b>
<b>análise da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTTP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teste diagnóstico confirmatório recomendado como teste inicial; entretanto, é pouco provavelmente realizado na avaliação inicial.[4]</li> </ul>	<b>MTTP ausente</b>
<b>esfregaço sanguíneo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Essa doença causa acantócitos ou morfologia anormal dos eritrócitos.[18]</li> </ul>	<b>acantócitos contraídos, densos ou irregulares</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>esfregaço fecal</b>	<b>níveis elevados de gordura</b>
<b>tempo de tromboplastina parcial ativada/tempo de tromboplastina parcial</b>	<b>podem estar prolongados</b>
<b>níveis séricos de ferro</b>	<b>pode estar reduzida</b>
<b>transaminases hepáticas</b>	<b>pode estar elevada</b>
<b>biópsia intestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é necessária para o diagnóstico, mas frequentemente é realizada no processo para identificar essa doença rara.</li> </ul>	<b>extremidades das vilosidades com aparência de renda; descoloração amarelada da mucosa (nível de lipídios elevado); ausência de apolipoproteína B na imunofluorescência</b>

Exame	Resultado
<b>oftalmoscopia direta ou indireta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é necessária para o diagnóstico, mas pode ser encontrada após o encaminhamento a um oftalmologista na doença progressiva.<sup>[10]</sup></li> </ul>	<b>degeneração retiniana</b>
<b>eletromiografia (EMG)</b>	<b>evidência de desmielinização dos nervos periféricos</b>
<b>teste eletrodiagnóstico de potencial evocado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é necessária para o diagnóstico, mas pode ser encontrada após o encaminhamento a um neurologista na doença progressiva.</li> </ul>	<b>velocidade de condução somatossensitiva anormal</b>
<b>teste eletrodiagnóstico da velocidade de condução</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é necessária para o diagnóstico, mas pode ser encontrada após o encaminhamento a um neurologista na doença progressiva.</li> </ul>	<b>reduzida com a diminuição da amplitude dos potenciais sensoriais</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>teste genético de apo B e MTTP</b>	<b>gene da MTTP ou da apolipoproteína B (apo B) anormal</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ambos os grupos de pacientes sofrem uma evolução crônica; entretanto, ocorre diarreia com episódios dolorosos na doença de Crohn, ao passo que a abetalipoproteinemia é indolor. Adicionalmente, a doença de Crohn raramente se apresenta na primeira infância.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exames de sangue mostrando níveis baixos de proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTTP) e níveis baixos ou ausência de apolipoproteína B (apo B) ajudam na diferenciação. Colonoscopia e refeição de bário com acompanhamento radiológico são úteis para identificar doença de Crohn.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Colite ulcerativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ambos os grupos de pacientes sofrem uma evolução crônica; entretanto, ocorre diarreia com episódios dolorosos na colite ulcerativa, ao passo que a abetalipoproteinemia é indolor. Adicionalmente, a colite ulcerativa raramente se apresenta na primeira infância.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exames de sangue mostrando MTTP baixa e apo B ausente ou baixa ajudam na diferenciação. Endoscopia com biópsia ajuda a diferenciar colite ulcerativa.</li> </ul>
<b>Gastroenterite viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A abetalipoproteinemia é crônica, ao passo que a gastroenterite viral é limitada pelo tempo e ocorre com febre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exames de sangue mostrando MTTP baixa e apo B ausente ou baixa ajudam na diferenciação.</li> </ul>
<b>Abuso infantil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O abuso infantil geralmente se manifesta por retardo do crescimento pômoro-estatural sem esteatorreia ou sinais e sintomas oculares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exames de sangue mostrando MTTP baixa e apo B ausente ou baixa ajudam na diferenciação de abetalipoproteinemia.</li> <li>No abuso infantil, estudos radiológicos podem mostrar múltiplas fraturas consolidadas ou fraturas espirais suspeitas.</li> </ul>
<b>Hipobetalipoproteinemia homozigótica (HHBL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Embora seja observada na abetalipoproteinemia e na HHBL, a esteatose hepática parece ser um pouco mais prevalente em pacientes com HHBL.<sup>[14]</sup></li> <li>O pai ou a mãe heterozigótica de um paciente com HHBL normalmente apresenta uma concentração sérica de colesterol reduzida, mas, fora isso, geralmente é normal, sem sinais ou sintomas.<sup>[1]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na HHBL, os pais do paciente têm baixa lipoproteína de baixa densidade (LDL) plasmática e baixos níveis de apoproteína B.<sup>[1]</sup></li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo para qualquer paciente é o tratamento precoce com alterações alimentares e suplementação vitamínica para protelar as sequelas da doença em estágio terminal. O tratamento é ajudado pelo encaminhamento a um gastroenterologista, um neurologista, um oftalmologista e um nutricionista. Deve-se observar que, em virtude da raridade dessa doença, os estudos sobre o tratamento são limitados a intervenções de relatos de caso.

### Abordagem geral para todos os pacientes

Todos os tratamentos podem ser iniciados simultaneamente. Os pacientes devem estabelecer uma ingestão alimentar calórica adequada com uma dieta hipogordurosa consistindo em <20% de gordura das calorias totais (5-20 mg de gordura por dia). Nesse ponto, o encaminhamento a um nutricionista pode ser aconselhável. Os triglicerídeos de cadeia longa devem ser eliminados em favor de triglicerídeos de cadeia média. No caso da ingestão de gorduras, os triglicerídeos de cadeia média são menos tóxicos, mas ainda devem ser limitados, pois também podem causar danos hepáticos. Uma dieta hipogordurosa deve ser associada a uma suplementação alimentar de ácidos graxos essenciais e de vitaminas lipossolúveis, incluindo vitaminas A (alta dose), E e K, para evitar deficiência vitamínica e suas consequências de deterioração neurológica.<sup>[1] [6] [15] [12]</sup>

A vitamina K trata a coagulopatia associada, a vitamina A trata a cegueira noturna e a vitamina E pode evitar ou retardar manifestações neurológicas e retinopatia. A vitamina E pode, em alguns casos, reverter sequelas neurológicas e retinianas. Não existem efeitos colaterais significativos provenientes dessa intervenção.

A vitamina D também pode ser administrada, mas suas necessidades podem ser satisfeitas por fontes não alimentares, como a exposição à luz solar. Os raios ultravioleta (UV) ativam os metabólitos endogenamente produzidos, originando vitamina D. A suplementação de 400 unidades internacionais (10 microgramas) por dia pode ser administrada a indivíduos de todas as idades e não traz risco de toxicidade.

A suplementação de ferro e folato também é recomendada para reverter sinais de anemia.<sup>[12]</sup>

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		( resumo )
todos os pacientes		
	1a	tratamento alimentar + suplementação de vitaminas/sais minerais

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

todos os pacientes

#### 1a tratamento alimentar + suplementação de vitaminas/sais minerais

##### Opções primárias

» **dieta hipogordurosa**: recomendado <20% do conteúdo de gordura por dia; com a adição de ácidos graxos essenciais, incluindo óleo de cártamo

-e-

» **vitamina A**: (retinol) 10,000 unidades internacionais por via oral uma vez ao dia

-e-

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: (vitamina K) 10 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **alfatocoferol**: (vitamina E) 150 unidades internacionais/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

-e-

» **colecalfiferol**: (vitamina D) 400 unidades internacionais por via oral uma vez ao dia

-e-

» **sulfato ferroso**: 325 mg por via oral duas ou três vezes ao dia

-e-

» **ácido fólico**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

» O objetivo do tratamento para todos os pacientes é maximizar a ingestão calórica e evitar as sequelas de deterioração neuromuscular que resulta da deficiência de vitaminas lipossolúveis, especificamente de vitamina E (alfa-tocoferol).<sup>[1] [6] [15] [12]</sup>

» Em associação com os suplementos de vitaminas e sais minerais, o paciente deve iniciar uma dieta hipogordurosa com <20% de gordura por dia. Se ocorrer a ingestão de gordura, triglicerídeos de cadeia média serão menos tóxicos. Entretanto, a limitação de qualquer gordura é mais favorável. Recomenda-se uma dieta contendo ácidos graxos essenciais, encontrados no óleo de cártamo. Não existem complicações significativas provenientes dessa intervenção.

## Em curso

- » Pode ser administrada vitamina D (colecalfiferol), mas isso não é crítico, pois a vitamina pode ser ativada na pele pelos raios ultravioleta (UV) a partir de metabólitos endogenamente produzidos; portanto, as necessidades em adultos parecem ser satisfeitas por fontes não alimentares. Entretanto, pode ser administrado um suplemento a indivíduos de todas as idades sem a ocorrência de riscos de toxicidade; por conseguinte, não é necessário monitoramento.
- » Pode ser administrado ácido fólico, embora não haja evidências contra ou a favor da suplementação. Ele pode ser administrado indefinidamente, pois é não tóxico.

## Recomendações

### Monitoramento

Dependendo da gravidade da evolução da doença no diagnóstico, o paciente pode necessitar de acompanhamento ou avaliação de menor grau por diversos especialistas. Se a doença for diagnosticada precocemente, o estado nutricional do paciente deverá ser monitorado regularmente para garantir o crescimento e desenvolvimento adequados. São recomendados medições do peso e exames de sangue regulares para monitoramento dos níveis vitamínicos (ou seja, vitamina E, A e K). Se a suplementação de vitamina D for administrada na quantidade usual (400 unidades internacionais/10 microgramas), não existe risco de toxicidade e, conseqüentemente, não há necessidade de monitoramento.

Se a doença tiver evoluído, em associação com testes nutricionais, laboratoriais e de peso, o encaminhamento a um oftalmologista é recomendado, com a avaliação periódica quanto à ocorrência de deficiência visual. Adicionalmente, é aconselhável o encaminhamento a um neurologista para a avaliação da evolução da doença manifestada no sistema nervoso periférico. Se tiver se desenvolvido uma neuropatia grave, o paciente poderá se beneficiar da avaliação feita por uma clínica especializada em anormalidades da marcha e também da fisioterapia de acompanhamento. Também pode ser necessário o encaminhamento a um gastroenterologista, dependendo da evolução da doença.<sup>[12]</sup> Transaminases séricas devem ser monitoradas anualmente. A ultrassonografia hepática deve ser monitorada a cada 3 anos aos 10 anos de idade ou mais.<sup>[14]</sup>

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser enfaticamente aconselhados a aderir a seu regime nutricional.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>catarata</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Se os pacientes não forem diagnosticados precocemente, a doença evoluirá, podendo ocorrer catarata no início da vida adulta. <sup>[16]</sup> É aconselhada suplementação alimentar para evitar o agravamento da doença; entretanto, essas sequelas são irreversíveis. É necessário o encaminhamento a um oftalmologista para avaliação, sendo necessário reparo cirúrgico.		
<b>retinite pigmentosa</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Em virtude do diagnóstico tardio, os pacientes podem descrever cegueira noturna e deficiência visual, que são sintomas de retinite, uma sequela da doença. É necessária suplementação alimentar para evitar o agravamento da doença. É necessário o encaminhamento a um oftalmologista para avaliação e tratamento. A vitamina E pode, em alguns casos, reverter sequelas neurológicas e retinianas.		
<b>distúrbio espinocerebelar</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Se não for diagnosticada ou tratada, poderá ocorrer degeneração cerebelar e da medula espinhal. Os sintomas podem incluir ataxia e espasticidade. <sup>[9]</sup> É essencial o encaminhamento a um neurologista, também com avaliação e tratamento terapêuticos. É necessária suplementação alimentar. A vitamina E pode, em alguns casos, reverter sequelas neurológicas e retinianas.		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações hepáticas	longo prazo	baixa
O comprometimento hepático geralmente não apresenta maiores consequências patológicas; porém, a lesão hepática pode evoluir para fibrose e cirrose.[14]		

## Prognóstico

Se for iniciado no início da doença, o tratamento poderá reverter sequelas neurológicas e evitar deterioração adicional.[12]



## Artigos principais

- Rader DJ, Brewer HB Jr. Apolipoproteinemia: new insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. JAMA. 1993;270:865-869. [Resumo](#)

## Referências

1. Kayden HJ, Traber MG. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia. In: Steiner G, Shafrir E, eds. Primary hyperlipoproteinemias. New York, NY: McGraw Hill Inc.; 1991:249-270.
2. Kayden HJ. The genetic basis of vitamin E deficiency in humans. Nutrition. 2001;17:797-798. [Resumo](#)
3. Narcisi TM, Shoulders CC, Chester SA, et al. Mutations of the microsomal triglyceride-transfer-protein gene in abetalipoproteinemia. Am J Hum Genet. 1995;57:1298-1310. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. Science. 1992;258:999-1001. [Resumo](#)
5. Benayoun L, Granot E, Rizer L, et al. Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. Molec Genet Metab. 2007;90:453-457. [Resumo](#)
6. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, et al. The role of the microsomal transfer protein in abetalipoproteinemia. Ann Rev Nutr. 2000;20:663-697. [Resumo](#)
7. Gregg RE, Wetterau JR. The molecular basis of abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol. 1994;5:81-86. [Resumo](#)
8. Du EZ, Wang SL, Kayden HJ, et al. Translocation of apolipoprotein B across the endoplasmic reticulum is blocked in abetalipoproteinemia. J Lipid Res. 1996;37:1309-1315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Kayden HJ. The neurologic syndrome of vitamin E deficiency: a significant cause of ataxia. Neurology. 1993;43:2167-2169. [Resumo](#)
10. Chowers I, Banin E, Merin S, et al. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. Eye. 2001;15:525-530. [Resumo](#)
11. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol. 2014;25:161-168. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Rader DJ, Brewer HB Jr. Apolipoproteinemia: new insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. JAMA. 1993;270:865-869. [Resumo](#)

13. Zamel R, Khan R, Pollex RL, et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:333-339. [Resumo](#)
15. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinemia and other disorders of fat absorption. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8:88-92. [Resumo](#)
16. Hooper AJ, Akinci B, Comlekci A, et al. Familial hypobetalipoproteinemia in a Turkish family with hereditary spastic paraplegia. *Clin Chim Acta.* 2008;390:152-155. [Resumo](#)
17. Nasr MB, Symeonidis C, Mikropoulos DG, et al. Disc swelling in abetalipoproteinemia: a novel feature of Bassen-Kornzweig syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:674-676. [Resumo](#)
18. Demircioglu F, Oren H, Yilmaz S, et al. Abetalipoproteinemia: importance of the peripheral blood smear. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:237. [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciados, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciados não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **David Alexander Leaf, MD, MPH**

---

Professor of Medicine

UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: DAL declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **David Muller, PhD**

---

Emeritus Professor of Biochemistry

UCL Institute of Child Health, London, UK

DIVULGAÇÕES: DM is a co-author of an article referenced in this monograph. He has previously received research funding from F Hoffmann-La Roche and Co Ltd for research studies on vitamin E.

#### **Katherine Wu, MD**

---

Associate Professor of Medicine

Division of Cardiology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: KW declares that she has no competing interests.