

Alterações Cardiovasculares em Pacientes Portadores de Lipodistrofia Familiar

Cardiac Alterations in Patients with Familial Lipodystrophy

Minna Moreira Dias Romano,¹ Paula Ananda Chacon Inês,¹ Fernanda Naira Zambelli Ramalho,¹ Maria Cristina Foss,¹ André Schmidt²

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Medicina Interna,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Centro de Cardiologia,² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

A lipodistrofia familiar é uma condição genética rara na qual indivíduos apresentam, além das alterações metabólicas e de depósitos de gordura físicos, um tipo de cardiomiopatia pouco estudada. Muitos dos pacientes desenvolvem alterações cardiovasculares, sendo a mais comumente reportada em literatura, a expressão de um tipo de cardiomiopatia hipertrofica. Este artigo, apresentado como uma revisão bibliográfica, revisa os aspectos clínicos e de imagem cardiovascular neste cenário de cardiomiopatia em doença metabólica rara, com base nas últimas evidências científicas publicadas na área. Apesar da frequente associação de lipodistrofia congênita e hipertrofia ventricular descrita em literatura, os mecanismos fisiopatológicos desta cardiomiopatia ainda não estão definitivamente elucidados, e novas informações do aspecto morfológico cardíaco surgem à égide de recentes e avançados métodos de imagem como a ressonância cardíaca magnética.

Introdução

A lipodistrofia é uma doença rara que se caracteriza pela perda do tecido adiposo, podendo esta ser de forma generalizada ou parcial.¹ Sua etiologia pode ser congênita ou adquirida e há deficiência de produção do hormônio leptina, tornando os portadores dessa patologia hiperfágicos. Devido à ausência de locais para armazenamento de energia, ocorre uma deposição ectópica de triglicerídeos no músculo esquelético e no fígado.²

A redução na capacidade de estocar triglicerídeos e a deposição ectópica dos mesmos são determinantes para a predisposição e gravidade de complicações, como resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatose hepática³ e, recentemente descoberta, a cardiomiopatia. Apresentações como a hipertrofia ventricular esquerda ou até mesmo uma cardiomiopatia dilatada já foram descritas

Palavras-chave

Lipodistrofia Parcial Familiar/genética; Cardiomiopatia Hipertrofica; Imagem por Ressonância Magnética/tendências; Doenças Metabólicas/complicações.

Correspondência: Minna Romano •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Medicina Interna - Campus Universitário USP, S/N. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: minnaromano@gmail.com

Artigo recebido em 07/01/2019, revisado em 28/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190016>

em portadores de lipodistrofia.

As lipodistrofias genéticas podem ser divididas e subdivididas em variados tipos, cada qual com suas mutações específicas, que determinam as mais diversas apresentações clínicas e possíveis relações com o desenvolvimento de doenças cardíacas. Apesar disto, esta condição é extremamente rara, com maior prevalência em populações com alta consanguinidade.

Neste texto, objetivou-se a descrição da lipodistrofia familiar e sua relação com o desenvolvimento de cardiomiopatias, à luz das mais recentes evidências científicas.

Classificação das lipodistrofias congênicas

Lipodistrofia congênita generalizada (LGC)

Um dos mais frequentes tipos de lipodistrofia genética é a congênita generalizada, caracterizado por uma desordem autossômica recessiva, ocorrendo com mais frequência em casos de consanguinidade parental, presente em todas as regiões geográficas e, provavelmente pela comum consanguinidade, com a maior prevalência reportada em algumas regiões do Brasil como a região Nordeste.⁴ Os indivíduos com esta alteração apresentam-se com uma falta quase total de tecido adiposo, ocasionando então uma proeminência da musculatura esquelética em seu aspecto fenotípico. Durante a infância, muitas crianças desenvolvem hepatoesplenomegalia e proeminência umbilical; e durante a adolescência surgem complicações como diabetes.

Essa síndrome pode manifestar-se nas mais variadas formas, estando relacionada a um de quatro subtipos existentes e, consequentemente, ao cromossomo afetado. Dentre estes subtipos, é notória a síndrome de *Berardinelli-Seip* (LGC 2), descrita através de colaboração científica do grande pesquisador Brasileiro W. Berardinelli. Hoje sabe-se que esta síndrome é identificada por uma mutação no cromossomo 11q13, o qual codifica a proteína seipina, presente no retículo endoplasmático, sendo responsável pela formação das gotículas lipídicas e a fusão dessas no interior de adipócitos. Sua ausência ocasiona uma falta tanto do tecido adiposo metabolicamente ativo quanto daquele com funções mecânicas, desde o nascimento, podendo levar a um retardo mental leve e a cardiomiopatias, tornando esse o mais grave dos subtipos.

Displasia mandibuloacral (DMA) – associada à lipodistrofia

Este é um tipo de lipodistrofia genética, na qual o indivíduo apresenta-se com anormalidades esqueléticas como hipoplasia

Artigo de Revisão

mandibular e clavicular, associada à atrofia cutânea, atraso de dentição, fechamento de suturas cranianas e rigidez articular. Como característica comum das lipodistrofias, a DMA leva a complicações metabólicas como diabetes, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol.

Lipodistrofia parcial familiar (LPF)

A lipodistrofia parcial familiar é, em sua maioria, uma desordem autossômica dominante caracterizada por perda de gordura corporal dos membros superiores e inferiores, bem como do tronco.⁵ Esses pacientes tem distribuição normal de gordura durante a infância e, durante a puberdade, começam a apresentar perda progressiva e variável de gordura subcutânea, tipicamente de extremidades, e em diferentes graus de abdome e tórax.

Muitos pacientes, principalmente do sexo feminino, apresentam acúmulo de gordura em rosto, pescoço e em regiões perineal e intra-abdominal. (Figura 1) O excesso de acúmulo de gordura em região dorsocervical (corcova de búfalo), supraclavicular e submental dá a estes pacientes um aspecto "cushingoide". Em mulheres, pode haver masculinização, irregularidade menstrual e elevada prevalência de síndrome dos ovários policísticos.⁵

Cinco genes podem estar envolvidos na fisiopatologia deste tipo de lipodistrofia, todos eles levando a perda de gordura subcutânea nas extremidades. A forma mais prevalente de lipodistrofia familiar é a autossômica dominante do tipo 2, a primeira lipodistrofia parcial familiar descrita mais formalmente: FPLD2 (do inglês, *Familial Partial Lipodystrophy Type 2*), denominada também como variante ou Síndrome de

Dunnigan. Essa síndrome tem uma prevalência de 1 para cada 15 milhões de pessoas, afetando igualmente ambos os sexos. Os pacientes desenvolvem uma série de complicações metabólicas, como dislipidemia, hipertrigliceridemia e diabetes. Além disso, podem manifestar graus variados de miopatia, cardiomiopatia e outras anormalidades do sistema de condução, demonstrando assim ser uma distrofia multissistêmica.⁶

FPLD2 caracteriza-se por uma mutação no braço longo do cromossomo 1, 1q21-22, envolvendo especificamente as lâminas A e C ou o gene LMNA. Comumente, a mutação causadora de FPLD2 afeta o exon 8 (substituição da arginina por um aminoácido neutro na posição 482 – R482W), porém, outras mutações no exon 8 e 11 (códon 644 – R644C) já foram descritas.^{6,7} Foi demonstrado que a mutação LMNA R482W está mais associada a anormalidades musculares e cardíacas, como atrofia e distrofia muscular, hipertrofia cardíaca e aterosclerose avançada.⁸ Porém as diferenças fenotípicas associadas a cada mutação específica determinante de FPLD não foram ainda bem elucidadas.

Numerosas mutações espalhadas por toda a proteína LMNA dão origem a doenças comumente chamadas laminopatias que afetam tecidos musculares, cardíacos, adiposos, cartilagosos e ósseos ou levam a síndromes de envelhecimento precoce.⁹

As lâminas do tipo A incluem as lâminas A (LMNA) e C (LMNC) que surgem a partir de "splicing" alternativo do RNA do gene LMNA. Essas proteínas são expressas na maioria das células, onde se encontram no envelope nuclear e no nucleoplasma e têm papel relevante no direcionamento da transcrição da heterocromatina localizada na periferia



Figura 1 – Características de pacientes com lipodistrofia parcial familiar. No Painel A é evidenciado acúmulo de gordura em rosto e pescoço e no Painel B em regiões perineal e intra-abdominal.

do núcleo.⁹ Acredita-se que a alteração dessas proteínas enfraqueça a integridade e a estrutura do envelope nuclear, o que deterioraria profundamente a estrutura do núcleo do adipócito, conduzindo em última instância à morte celular prematura. Além disso, sabe-se que a lâmina tipo A é capaz de interagir com fatores de transcrição, como o SREBP1 (do inglês, *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1*), envolvido na diferenciação de adipócitos.^{6,7,9} Ademais, foi visto que lâminas A e C se ligam a sequências teloméricas, tendo papel na regulação do comprimento dos telômeros.

O ponto principal e comum a todos os tipos de lipodistrofia é a ausência total ou quase total do tecido adiposo, comprometendo assim o armazenamento de triglicerídeos do indivíduo afetado e a sua atividade metabólica. Diante disso, a maioria dos pacientes manifesta clinicamente uma aparência musculosa, uma proeminência de veias superficiais, aumento de extremidades, acantose nigrans, proeminência ou hérnia umbilical, hiperfagia e crescimento acelerado, irregularidade do período menstrual, pubarca e menarca precoce, entre outros sinais e sintomas que podem incluir alterações autonômicas cardíacas.¹⁰

Um dos pontos chave possivelmente relacionado à ocorrência de cardiomiopatias nos pacientes com lipodistrofia e também associado a todos os tipos apresentados é o acúmulo de gordura em tecidos ectópicos, como o fígado e o músculo esquelético. Além disso, a menor capacidade de oxidar e armazenar gordura promove a dislipidemia, resistência à insulina, desenvolvimento de *diabetes mellitus* e suas complicações que podem envolver o sistema cardiovascular.¹⁰

Comprometimento cardíaco em portadores de lipodistrofia congênita

A Organização Mundial da Saúde, em conjunto com a Sociedade Internacional e Federação de Cardiologia definem a cardiomiopatia como uma doença do miocárdio associada ou não a disfunção cardíaca, podendo ser classificada de acordo com as alterações morfológicas e fisiológicas, como cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia ventricular esquerda arritmogênica, cardiomiopatia metabólica, dentre outras.¹¹

Uma atenção especial neste contexto deve ser dada a cardiomiopatia metabólica, a qual se desenvolve diante de várias condições patológicas associadas a distúrbios metabólicos sistêmicos, sendo caracterizada por alterações estruturais e funcionais sem doença arterial coronariana ou hipertensão concomitantes.¹² A condição conhecida como cardiomiopatia diabética é uma subclassificação da cardiomiopatia metabólica e é definida pela presença de envolvimento miocárdico em pacientes com diabetes, excluídas outras causas como doença isquêmica do miocárdio. Na cardiomiopatia diabética pode haver remodelamento e dilatação de ventrículo esquerdo, associado à disfunção diastólica e/ou sistólica.¹³

A dificuldade do metabolismo da glicose presente no diabetes está associada ao maior consumo de ácidos graxos como fonte energética, tal fato justificado pela falta de insulina ou pela resistência à mesma.¹³ O uso quase exclusivo desse composto leva ao excesso de lipídeos, os quais podem ser acumulados no músculo cardíaco ou desviados para vias

não oxidativas, interrompendo a função celular normal e ocasionando disfunção orgânica e apoptose, fato denominado lipotoxicidade.¹⁴ Além disso, a hiperglicemia de forma permanente pode causar dano ao miocárdio através de proteínas modificadas tanto por produtos finais de glicação avançada quanto por radicais livres de oxigênio, levando ao seu acúmulo e fibrose miocárdica que pode resultar na disfunção, inicialmente diastólica.¹³

Diversas alterações cardíacas já foram descritas na literatura em pacientes portadores de lipodistrofia, sejam elas alterações unicamente morfológicas ou associadas à disfunção cardíaca, porém as bases fisiopatológicas envolvidas ainda não foram completamente elucidadas.¹⁰ Aterosclerose precoce, principalmente em pacientes com lipodistrofia parcial familiar pode ter prevalência superior a 60% e manifesta antes dos 45 anos. Com tal agressividade, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, parecem não ser apenas dependentes das alterações metabólicas, mas talvez de um efeito direto da mutação gênica na função endotelial.¹⁵

Em coletânea de séries de casos de lipodistrofia anteriores ao ano de 2000, vários casos com alterações cardíacas do tipo hipertrofias são descritos, com ou sem obstrução sistólica à ejeção ventricular, muitos com cardiomegalia e hipertensão arterial sistêmica associados (Tabela 1).¹⁶

Após os anos 2000, publicações de casos isolados ou agrupados mostrando associação entre lipodistrofias e hipertrofia ventricular¹⁷ também são encontradas em literatura, mesmo em pacientes bem jovens ou ainda lactentes,¹⁸⁻²⁰ tendo sido documentada, em alguns casos, progressão da hipertrofia ventricular.²¹ Em alguns destes casos identificados em idades precoces, há documentação de evolução da cardiomiopatia para disfunção sistólica global ainda na infância ou juventude.^{19,21,22}

Pan et al.,²³ consideraram que as mutações LMNA expressam-se de uma forma genérica, com distrofia muscular, lipodistrofias, displasias ósseas e doenças cardiovasculares e, diante disso, relataram o caso de uma família de ancestrais chineses com três gerações de doença cardíaca, nas quais 100% dos familiares com mais de 40 anos apresentavam as manifestações clínicas. A doença cardiovascular apresentada pelos portadores dessa mutação consistia em arritmias, bloqueios atrioventriculares e cardiomiopatias dilatadas. Parte destes faleceu por causa cardiovascular.²³

Em 2010, Rêgo et al.,²⁴ reportaram um grupo de 22 pacientes portadores de LGC2, dos quais 86,4% apresentaram história familiar da doença. Grande parte dos pacientes apresentavam os sinais metabólicos comuns associados à patologia, como *diabetes mellitus*, resistência à insulina, acantose nigrans, hepatoesplenomegalia, elevação dos níveis de glicemia de jejum e triglicerídeos e baixos níveis de HDL-colesterol, o que contribuiu para que muitos pacientes fossem diagnosticados com síndrome metabólica. Ao exame cardiovascular, parte dos pacientes apresentou hipertensão arterial, 50% apresentaram hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e 4,5% hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, mas todos os casos apresentavam padrões de normalidade na função tanto sistólica quanto diastólica de ventrículo esquerdo, quando avaliados por ecocardiografia convencional.²⁴

Tabela 1 – Coletâneas de casos de pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita

Ano	Achados
1959	3 pacientes; um deles com sopro sistólico. 2 apresentavam aumento de pressão arterial e cardiomegalia.
1963	5 pacientes, todos portadores de cardiomegalia.
1965	1 paciente, evidenciado cardiomegalia e hipertensão arterial
1967	2 pacientes (irmãos) portadores de cardiomegalia moderada.
1968	Presença de angiomatose cística em pacientes com LGC.
1971	1 paciente portadora de cardiomegalia.
1985	7 pacientes, sendo 6 deles com LGC. Apresentaram sopro sistólico, 3 com hipertrofia ventricular esquerda e 2 com sobrecarga biventricular.
1986	4 pacientes, todos eles com sopro sistólico de ejeção e quadro de cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva.
1993	1 paciente com cardiomiopatia hipertrófica progressiva.
1995	1 paciente com obstrução de 20% de artérias coronárias e presença de placas ateromatosas.
1996	8 pacientes, sendo 7 deles com LGC. Presença de cardiomegalia e uma morte por insuficiência cardíaca congestiva.
1996	8 pacientes, sendo 7 deles com LGC. Presença de hipertrofia cardíaca.
2000	1 paciente com hipertensão arterial e hipertrofia simétrica severa.

LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita. Fonte: [Adaptada de Rego AR, MAG; Faria, CA; Baracho, MFP; Egito, EST; Mesquita, ET; Brandão Neto, J. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de seip-berardinelli)]

Lupsa et al.,¹ estudaram 44 pacientes com lipodistrofia, dos quais 31 apresentavam LGC. Os indivíduos foram submetidos a diagnósticos genotípico e fenotípico, além de análise morfológica e geométrica cardíaca. Dentre os 31 indivíduos com LGC, 18 apresentaram algum grau de hipertrofia ventricular, embora em nenhum destes houvesse disfunção sistólica de VE.¹ (Tabela 2)

Em parte desta casuística, foi feita a análise patológica do coração. Em um dos indivíduos que foi submetido a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca refratária e em outros dois que faleceram por insuficiência respiratória secundária a pneumonia. Dois dos pacientes eram portadores de LGC1. Em um deles foi evidenciada dilatação bi-ventricular, hipertrofia de miócitos com a presença de miócitos subendocárdicos vacuolados, além de fibrose subendocárdica e epicárdica com gordura e infiltrado de linfócitos dispersos. No outro indivíduo com LGC1 demonstrou-se leve hipertrofia ventricular esquerda, principalmente posterolateral. Por fim, no último indivíduo, este que apresentava LGC2, houve demonstração de hipertrofia ventricular esquerda e uma fibrose perivascular e intersticial irregular.¹

Nelson et al.,² estudaram 5 pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita (2 deles com LGC1 e 3 com LGC2) e 5 indivíduos controles que apresentavam características semelhantes de idade e massa corporal. Parâmetros como níveis de colesterol total e pressão arterial foram semelhantes para ambos os grupos. Indivíduos com lipodistrofia, porém, apresentaram baixos níveis de HDL-colesterol, níveis elevados de glicemia de jejum, teor três vezes maior de triglicerídeos circulantes, além da detecção de tecido adiposo pericárdico por métodos de imagem cardiovascular (Figura 2). Uma análise morfológica e funcional do coração desses pacientes pela ressonância cardíaca magnética mostrou um aumento da massa de ventrículo esquerdo de padrão concêntrico. No entanto, não houve diferença entre valores de volume sistólico e diastólico final ou na fração de ejeção de ventrículo esquerdo em relação

a um grupo controle.² Assim, em um primeiro estudo clínico que controlou variáveis como os níveis de pressão arterial e idade entre indivíduos com lipodistrofia e controles, ainda houve diferença geométrica de ventrículo esquerdo entre os grupos, embora ambos não apresentassem alterações funcionais.

Sims-Williams et al.,²⁵ reportaram o caso de um paciente de 62 anos, com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca sintomática, cujo irmão gêmeo havia falecido por insuficiência cardíaca, assim como o pai. O avô, por outro lado, havia sofrido um acidente vascular cerebral embólico e também apresentava hipertrofia ventricular. Toda esta família apresentava mutação do gene LMNA. O exame ecocardiográfico deste indivíduo revelou uma acentuada dilatação e deterioração da função sistólica de ventrículo esquerdo, com uma fração de ejeção de 18%, associado a um aumento da espessura na parede posterior do ventrículo esquerdo. Havia também redução na função ventricular direita e uma dilatação bi-atrial. Baseado nisto, os autores levantaram a hipótese de que grande parte das cardiomiopatias encontradas neste grupo de pacientes seja também de etiologia familiar e, parte dessas, ocasionadas diretamente pelas mutações LMNA.²⁵

Scatteia et al.,²⁶ descreveram o caso de um homem de 30 anos, portador de lipodistrofia generalizada, diagnosticada desde o nascimento e com sopro sistólico ejetivo desde a infância. Exames ecocardiográficos mostraram uma cardiomiopatia hipertrófica assimétrica, com predominância no septo interventricular, insuficiência mitral, mas sem obstrução ao fluxo do ventrículo esquerdo. Aos 30 anos as alterações geométricas cardíacas tornaram-se mais evidentes e houve progressão da hipertrofia ventricular, mantendo-se a fração de ejeção de 71%. Com o apoio da ressonância cardíaca magnética, neste paciente, foi possível excluir a presença de edema miocárdico, assim como a infiltração gordurosa. Este exame revelou uma área focal de realce tardio, sugerindo fibrose miocárdica localizada (Figura 3). A presença de sinais de fibrose entremeando o músculo

Tabela 2 – Análise genotípica e fenotípica de pacientes portadores de LGC

Alteração genética	Alteração anatômica do ventrículo esquerdo	Análise eletrocardiográfica e/ou funcional
LGC1 (mutação do AGPAT2)	9 pacientes com massa normal.	Observados 17 ECG, sendo 9 deles com anormalidades.
	3 pacientes com hipertrofia discreta.	
	4 pacientes com hipertrofia moderada.	
	3 pacientes com hipertrofia grave.	
LGC2 (mutação seipina)	2 pacientes com massa normal.	Observados 7 ECG, sendo 5 deles com anormalidades.
	2 pacientes com hipertrofia discreta.	
	2 pacientes com hipertrofia moderada.	
	4 pacientes com hipertrofia grave.	
Mutação LMNA (R133L)	Massa normal do ventrículo esquerdo.	Fração de ejeção de 35% e baixa tolerância aos exercícios.
Mutação desconhecida	Massa normal do ventrículo esquerdo, com remodelamento concêntrico.	

ECG: eletrocardiografia. Fonte: Adaptada de Lupsa BC, et al.¹ Fonte: [Adaptada de Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. *Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: A clinical assessment.*]

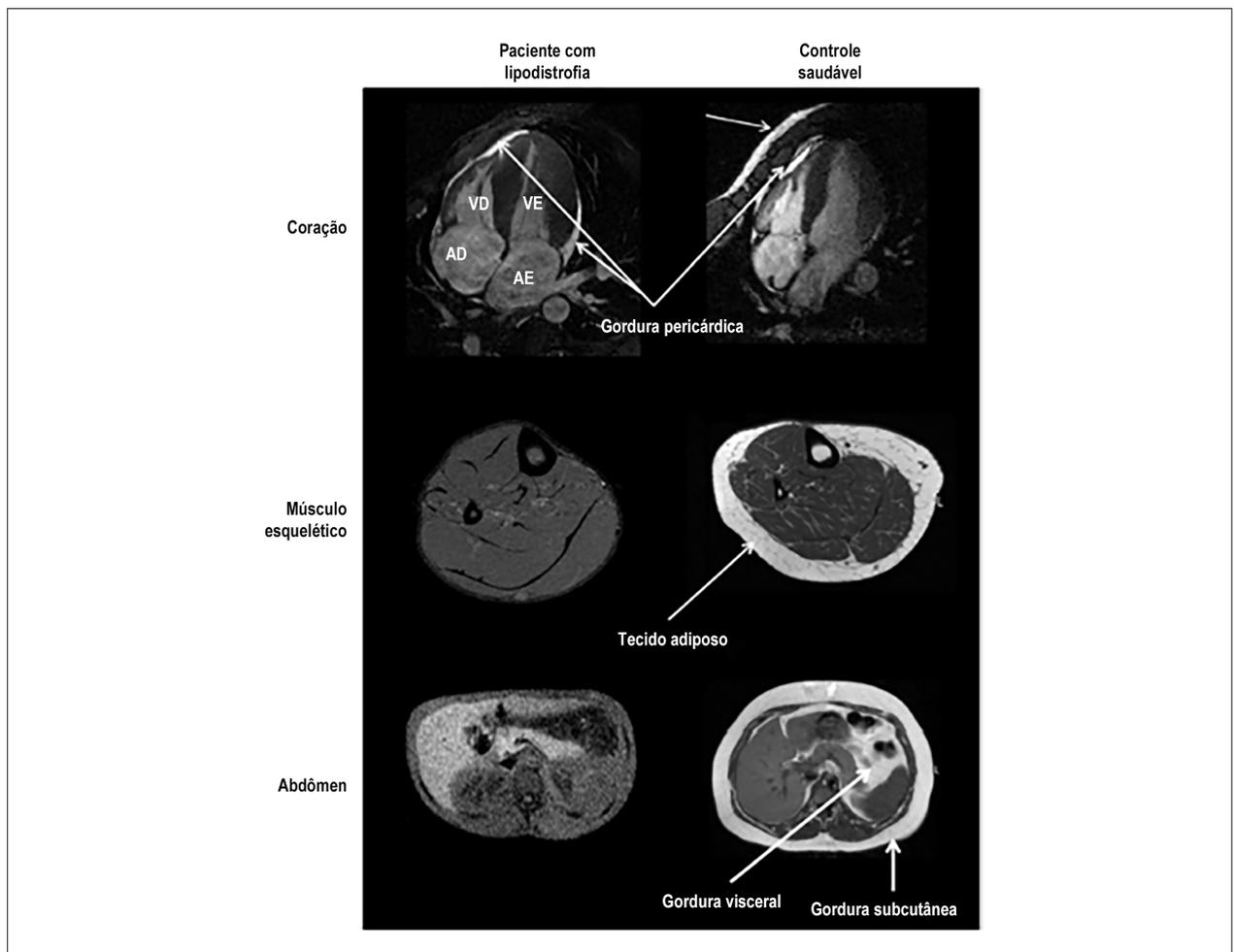


Figura 2 – Imagens de ressonância magnética de alta resolução. (Superior) Imagens de ressonância magnética cardíaca de quatro câmaras, observa-se a presença de gordura pericárdica no paciente e no controle. (Meio) O controle tem gordura na parede torácica, enquanto o paciente não, demonstrando uma falta geral de tecido adiposo no paciente. (Inferior) O fígado parece brilhante por causa de esteatose hepática no paciente com lipodistrofia. Observa-se a falta geral de tecido adiposo subcutâneo e visceral no paciente com lipodistrofia. [Adaptada de Nelson et. al. *Cardiac Steatosis and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Generalized Lipodystrophy as Determined by Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging.*]²

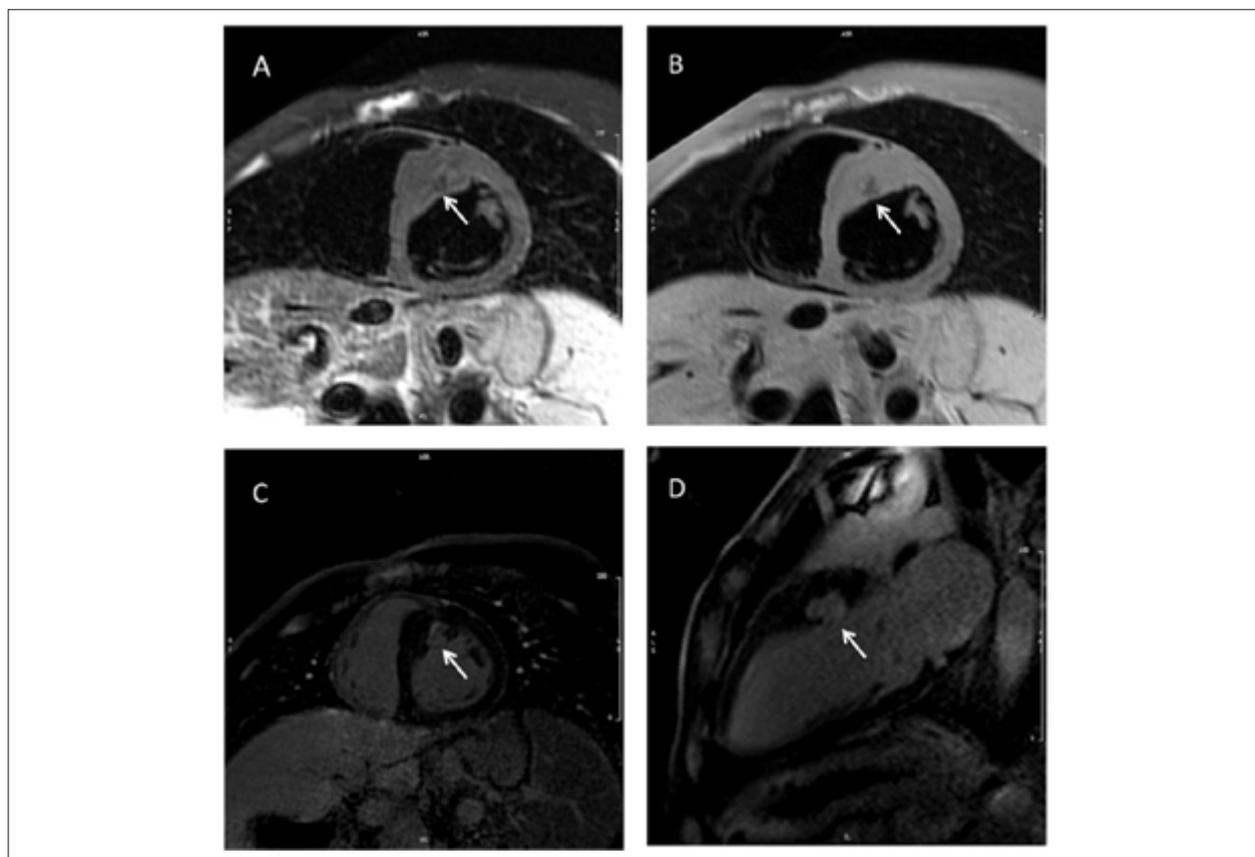


Figura 3 – Imagens A e B pré-contraste. Imagens C e D pós-contraste tardio. (A) e (B), ambas mostrando uma área hipointensa (seta) na região hipertrófica anterior / ântero-septal excluindo, respectivamente, a presença de infiltração gordurosa ou edema. (C) e (D) mostrando área de realce tardio do gadolínio (seta) envolvendo a região hipertrófica anterior / ântero-septal e compatível com fibrose/necrose miocárdica [Adaptada de Scatteia et al. *Asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in generalized lipodystrophy*].²⁶

hipertrófico normalmente sugere que a hipertrofia seja primária e não secundária a situações hemodinâmicas como a hipertensão arterial sistêmica.²⁶

Assim, como a maioria dos dados em literatura que envolvem lipodistrofia e alterações geométricas e funcionais cardíacas estão embasados em relatos de casos e séries, os mecanismos envolvidos nesta associação estão ainda por ser elucidados. A hipótese de lipotoxicidade miocárdica é sustentada por meio do achado de níveis elevados de triglicerídeos nos cardiomiócitos hipertrofiados de alguns pacientes, além da presença de gordura miocárdica. Uma provável explicação fisiopatológica para a lipotoxicidade seria a de uma estimulação mecano-sensível repetitiva de elementos presentes na adipogênese, à semelhança do que ocorre em pacientes com tecido adiposo residual preservado. Além disso, acredita-se também que a resistência à insulina, presente em praticamente todos estes indivíduos provoque um desequilíbrio na utilização de substratos pelo miocárdio, ocasionando uma maior absorção de ácidos graxos pelo mesmo, podendo levar às alterações obtidas.²

Publicado em 2017, o estudo de Joubert et al.,²⁷ em modelo experimental animal (roedores) de lipodistrofia foi desenhado para tentar elucidar as bases fisiopatológicas da agressão

miocárdica nesta doença. Camundongos geneticamente modificados com ausência do gene para seipina, quando comparados a seus controles, apresentaram hipertrofia ventricular esquerda associada à disfunção ventricular tanto diastólica quanto sistólica. Porém, ao contrário do sugerido em outros estudos, os mesmos não apresentaram depósitos de triglicerídeos cardíacos, contradizendo a hipótese de lipotoxicidade miocárdica. No entanto, as alterações miocárdicas induzidas neste modelo correlacionaram-se com o metabolismo alterado de glicose. Com base nos achados deste estudo, não se pode confirmar que seja a lipotoxicidade cardíaca o mecanismo fisiopatológico envolvido com a hipertrofia e disfunção ventricular na doença. Mas, torna-se bastante plausível, a hipótese de que a alteração metabólica do controle glicêmico, indiretamente, esteja relacionada a fatores de transcrição responsáveis pela regulação da ativação de genes pró-hipertróficos.²⁷

Conclusão

A lipodistrofia familiar é uma condição rara onde indivíduos apresentam, além das alterações metabólicas e de tecido adiposo músculo-esquelético, um tipo de cardiomiopatia. As alterações cardíacas comumente descritas em literatura,

em séries de casos, são de uma cardiomiopatia hipertrófica. A evolução para disfunção sistólica ventricular esquerda pode acontecer em uma porcentagem de casos. Não há exploração suficiente para concluir sobre a frequência de acometimento funcional cardíaca do tipo disfunção diastólica ou mesmo alterações sistólicas incipientes.

Ainda, apesar da frequente associação de lipodistrofia congênita e hipertrofia ventricular, os mecanismos fisiopatológicos ainda são desconhecidos. Hipóteses de que o metabolismo alterado de glicose presente na doença seja responsável por ativação de genes pró-hipertrofia poderiam explicar tal associação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Romano MMD; Obtenção de dados: Chacon PAI, Ramalho FNZ; Análise e interpretação dos dados: Romano MMD Inês PAC; Redação do manuscrito: Romano MMD, Chacon PAI, Ramalho FNZ;

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Romano MMD, Foss MC, Schmidt A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de iniciação científica da Paula Ananda Inês Chacon pela FMRP-USP.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Edição de Fevereiro de 2020, vol. 114 (2), págs. 305-312

No Artigo de Revisão "Alterações Cardiovasculares em Pacientes Portadores de Lipodistrofia Familiar", com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190016>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(2):305-312, na página 305, onde se lia:

Paula Ananda Inês Chacon

Leia-se:

Paula Ananda Chacon Inês

na página 311, onde lia:

Chacon PAI

Leia-se:

Inês PAC

Referências

1. Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: A clinical assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):245-50.
2. Nelson MD, Victor RG, Szczepaniak EW, Simha V, Garg A, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(7):1019-24.
3. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
4. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: Pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-50.
5. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (dunnigan variety). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(1):170-4.
6. Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *J Hum Genet.* 2014;59(1):16-23.
7. Leão LMC, Alencar RC, Rodrigues GdC, Bouzas I, Gallo P, Rossini A. Lipodistrofia parcial familiar do tipo dunnigan: Atenção ao diagnóstico precoce. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2011;33(2):99-103.
8. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emerly N, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the dunnigan type due to a lmnra r482w mutation show muscular and cardiac abnormalities.. *Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5337-46.
9. Vadrot N, Duband-Goulet I, Cabet E, Attanda W, Barateau A, Vicart P, et al. The p.R482w substitution in a-type lamins deregulates srebp1 activity in dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mo Genet.* 2015;24(7):2096-109.
10. Ponte C. Neuropatia autonômica cardiovascular precoce em indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita. Tese. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2016.
11. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol.* 2014;6(6):478-94.
12. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(4):389-98.
13. Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzoulis K, Tousoulis D, et al. Diabetic cardiomyopathy: From pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55(5):411-21.
14. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):311-9.

Artigo de Revisão

15. Bidault G, Garcia M, Vantyghem MC, Ducluzeau PH, Morichon R, Thiagarajah K, et al. Lipodystrophy-linked Imna p.R482w mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2162-71.
16. Rego AR, Rego MAC, Faria CA; Baracho MFP; Egito EST; Mesquita ET, et al. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de seip-berardinelli). *Rev SOCERJ.* 2007;20(2):1-6.
17. Viegas RF, Diniz RV, Viegas TM, Lira EB, Almeida DR. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (berardinelli-seip syndrome). *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(3):243-8.
18. Friguls B, Coroleu W, del Alcazar R, Hilbert P, Van Maldergem L, Pintos-Morell G. Severe cardiac phenotype of berardinelli-seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous e189x bscl2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2009;52(1):14-6.
19. Khalife WI, Mourtada MC, Khalil J. Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(2):196-9.
20. Debray FC, Baguette C, Colinet S, Van Maldergem L, Verellen-Dumouin C. Early infantile cardiomyopathy and liver disease: A multisystemic disorder caused by congenital lipodystrophy. *Mol. Genet Metab.* 2013;109(2):227-9.
21. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarkson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet.* 2002;61(4):283-7.
22. Madej-Pilarczyk A, Niezgoda A, Janus M, Wojnicz R, Marchel M, Fidzińska A, et al. Limb-girdle muscular dystrophy with severe heart failure overlapping with lipodystrophy in a patient with Imna mutation p.Ser334del. *J Appl Genetics.* 2017;58(1):87-91.
23. Pan H, Richards AA, Zhu X, Joglar JA, Yin HL, Garg V. A novel mutation in lamin a/c is associated with isolated early-onset atrial fibrillation and progressive atrioventricular block followed by cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2009;6(5):707-10.
24. Rego AG, Mesquita ET, Faria CA, Rego MA, Baracho Mde F, Santos MG, et al. Cardiometabolic abnormalities in patients with berardinelli-seip syndrome]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):109-18.
25. Sims-Williams HP, Nye HJ, Walker PR. Dilated cardiomyopathy and skeletal myopathy: Presenting features of a laminopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;jan 17;:pii bcr 2012007574.
26. Scatteia A, Pagano C, Pascale C, Guarini P, Marotta G, Perrone-Filardi P, et al. Asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in generalized lipodystrophy. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:724-5.
27. Joubert M, Jagu B, Montaigne D, Marechal X, Tesse A, Ayer A, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes.* 2017;66(4):1030-40.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons