

Alterações Cardiovasculares e Metabólicas da Lipodistrofia Generalizada Congênita (Síndrome de Seip-Berardinelli)

Cardiovascular and Metabolic Aspects of Congenital Generalized Lipodystrophy (Seip-Berardinelli Syndrome)

Antonio Guedes do Rego¹, Marcel Álvares Guedes do Rego², Carlos Alberto de Faria¹, Maria de Fátima Paiva Baracho¹, Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito¹, Evandro Tinoco Mesquita³, José Brandão Neto¹

A lipodistrofia é uma doença bem pouco estudada pela comunidade médica nacional e internacional. O surgimento de lesões do tipo de lipodistrofia adquirida associada ao uso de terapia retroviral nos portadores de HIV tem despertado maior interesse pela investigação nesta área. O objetivo deste artigo de atualização é descrever os aspectos cardiovasculares que acometem uma classe de pacientes portadores da forma de lipodistrofia generalizada congênita (LGC) também denominada de síndrome de Seip-Berardinelli. Inicialmente serão enfatizados os tipos conhecidos de lipodistrofias para, em seguida, ser apresentado os relatos de casos encontrados na literatura, desde 1885 até os dias atuais. As anormalidades cardiovasculares nos portadores desta síndrome são frequentes, sendo observada a presença de hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia dilatada. Diabetes mellitus, hiperglicemia e hipertrigliceridemia também são freqüentes.

Palavras-chave: Cardiopatias, Lipodistrofias, Lipodistrofia generalizada congênita, Síndrome de Seip-Berardinelli

Lipodystrophy is a disease that has barely been studied by the Brazilian and the international medical community. A new aspect of acquired lipodystrophy concerns the appearance of this disease in AIDS patients, associated with the use of retroviral therapy. This subject has triggered fresh interest in the study of lipodystrophic disease. This paper describes cardiological aspects of lipodystrophic patients, particularly those with congenital generalized lipodystrophy (CGL), also known as Seip-Berardinelli syndrome. Initially, the classification of lipodystrophy is presented; then all cases mentioned on the literature from 1885 to date are listed, particularly cardiological aspects of CGL patients. Anomalous cardiological aspects in patients with CGL are systemic hypertension, left ventricular hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Additionally, mellitus diabetes, hyperglycemia and hypertriglyceridemia are frequent.

Keywords: Cardiopathy, Lipodystrophy, Congenital generalized lipodystrophy, Seip-Berardinelli syndrome

As lipodistrofias são um grupo heterogêneo de doenças do tecido adiposo, caracterizadas por uma diminuição seletiva de gordura em várias partes do corpo, ocasionando o desaparecimento do tecido adiposo subcutâneo sem fibrose ou reação inflamatória^{1,2}. O cardiologista que atua numa especialidade clínica deve aprender a reconhecer as

lipodistrofias, a sua etiopatogênese e sua relação com o desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares. No Brasil, a doença tem sido pouco descrita, embora particularmente estudada pelos endocrinologistas, sendo os casos observados em pacientes do Rio Grande do Norte, de Minas Gerais, do Rio de Janeiro e de São Paulo.

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN - Natal (RN)

² CLINICOR – Natal (RN)

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense – UFF (RJ)

Correspondência: <aguedesrego@digicom.br> ou <jbn@ppgcsa.com.br>

José Brandão Neto | Universidade Federal do Rio Grande do Norte | Centro de Ciências da Saúde
Natal, Rio Grande do Norte - RN | 59072-970

Recebido em: 26/02/2007 | Aceito em: 31/03/2007

Desde a sua primeira descrição em um paciente, em 1885, mais de 500 pacientes com os vários tipos de lipodistrofias foram relatados. Há uma considerável controvérsia na literatura mundial porque não existem critérios bem definidos para o seu diagnóstico^{3,4}.

Classificação das lipodistrofias

As lipodistrofias são classificadas de acordo com sua origem em congênicas e adquiridas; e, de acordo com a natureza da perda do tecido adiposo, em parcial ou generalizada. Por conseguinte, são descritos os seguintes tipos: lipodistrofia generalizada adquirida (ou síndrome de Lawrence); lipodistrofia parcial adquirida (ou síndrome de Barraquer-Simmons); lipodistrofia parcial congênita (ou síndrome de Köbberling-Dunnigan); e lipodistrofia generalizada congênita (ou síndrome de Seip-Berardinelli)⁵.

A lipodistrofia generalizada adquirida (LGA) ou síndrome de Lawrence foi inicialmente relatada em 1928 e, posteriormente, em 1946, com uma descrição detalhada e achados na autópsia de uma mulher de 26 anos de idade^{6,7}.

ALGA é uma síndrome de ocorrência esporádica e, muitas vezes, segue-se a uma doença viral aguda. Inicia-se usualmente na infância ou logo após a puberdade e afeta predominantemente as mulheres. Invariavelmente, envolve o tronco e as extremidades do corpo, algumas vezes poupando a face. O seu aparecimento precede o diabetes mellitus clássico em aproximadamente 4 anos, acelera a aterosclerose contribuindo para a doença coronariana prematura e induz a hepatomegalia, podendo ter a cirrose como causa mortis^{5,8}. Existe ainda um tipo de LGA que acomete pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) os quais receberam altas doses de terapia anti-retroviral, incluindo inibidores de protease. Esses pacientes apresentam diminuição da gordura subcutânea da face, dos braços e das pernas, com excesso de gordura no pescoço e abdome, apresentando ainda uma diminuição generalizada da gordura associada com nódulos subcutâneos dolorosos. Tais pacientes apresentam ainda um caráter auto-imune e/ou outras doenças associadas⁹.

A lipodistrofia parcial adquirida (LPA) ou síndrome de Barraquer-Simmons representa uma variante menos severa da LGA. Na literatura é descrita a ocorrência de ambas as formas numa mesma família⁴. Acomete preferencialmente as mulheres,

com início na infância. Na LPA, diferentemente da LGA, o desaparecimento do tecido adiposo envolve inicialmente a face, seguindo-se o pescoço, membros superiores e troncos. É freqüente a redução dos níveis séricos de proteínas com o desenvolvimento, em alguns, casos de nefrite vascular^{4,5,8}.

A lipodistrofia parcial congênita (LPC) ou síndrome de Köbberling-Dunnigan é transmitida como herança dominante, acometendo principalmente o sexo feminino e não aparecendo o fenótipo até a puberdade. A perda de tecido adiposo está limitada aos membros e parte do corpo, sendo poupada a vulva, dando a impressão de hipertrofia labial. O portador desta síndrome, diferentemente da LGC, tem crescimento normal, embora apresente severa hipertrigliceridemia, *acanthosis nigricans*, hepatoesplenomegalia, xantomas túbero-eruptivos, elevado padrão metabólico basal e diabetes mellitus insulino-resistente sem cetose^{5,8,10-12}.

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou síndrome de Seip-Berardinelli foi descrita pela primeira vez em 1954, em duas crianças, por Berardinelli et al., que a denominaram de *An undiagnosed endocrinometabolic syndrome*¹³. Em 1959, Seip et al. descreveram mais três pacientes com características desta mesma síndrome¹⁴. Segundo Garg, mais de 250 pacientes já foram descritos desde então. Assumindo que somente um em quatro milhões de pacientes é relatado, estima-se uma prevalência de 1 para 10 milhões⁹.

A LGC é uma síndrome hereditária rara de causa indeterminada, caracterizada por diabetes mellitus grave, não-cetótico e insulino-resistente, acompanhada de ausência quase completa de tecido adiposo subcutâneo. É uma síndrome genética com transmissão autossômica recessiva. O diagnóstico pode ser feito ao nascer ou durante a infância, e o seu portador pode apresentar alterações metabólicas, clínicas e laboratoriais que incluem: diminuição ou ausência de tecido adiposo subcutâneo, crescimento acelerado com padrão acromegalóide (mãos e pés longos, desenvolvimento somático e esquelético acentuado), hepatomegalia com esteatose hepática evoluindo com cirrose, esplenomegalia, *acanthosis nigricans*, hipertricose, flebomegalia, macroglossia, ginecomastia, macrogenitossomia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Níveis séricos de leptina e adinopectina são extremamente baixos^{4,9,15,16}. Alterações cardíacas como hipertrofia cardíaca, cardiomegalia e cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica podem estar presentes¹⁷⁻¹⁹.

Comprometimentos Cardiológicos em Pacientes Portadores de LGC

As descrições iniciais de complicações cardiovasculares na LGC foram ordenadas de acordo com a cronologia, devendo ser ressaltado que a correta identificação das lesões cardiovasculares é limitada aos recursos tecnológicos da época.

Seip, estudando três portadores de LGC, em 1959, descreveu a presença de sopro sistólico em um único paciente. Esse fato se deu provavelmente devido a uma comunicação interventricular. Dois destes pacientes tinham um RX de tórax com um aparente aumento da área cardíaca. A pressão arterial também estava aumentada em dois casos¹⁴. Em 1963, este mesmo autor relatou o acompanhamento dos seus três casos e mais dois novos casos. Neste relato, Seip já acrescentava a cardiomegalia como um dos sinais marcantes da LGC, pois a mesma estava presente em todos os cinco pacientes. Segundo Seip, a cardiomegalia aumentava junto com a idade. O aumento da área cardíaca era difuso e o aspecto sugeria uma doença do músculo cardíaco. O cateterismo cardíaco em dois casos mostrou um moderado aumento da pressão arterial pulmonar e um dos pacientes apresentou uma comunicação interatrial²⁰.

Choremis descreveu cardiomegalia numa criança do sexo feminino, com 10 meses de vida, filha de pais normais sem consangüinidade e ausência de LGC na família. Entretanto, a aparência desde o nascimento era peculiar. A paciente apresentava eletrocardiograma normal e o RX de tórax mostrava aumento difuso da área cardíaca. Ela foi acompanhada a cada seis meses e, aos 30 meses de idade, a sua pressão arterial era de 160mmHg/95mmHg²¹.

Gold et al., em 1967, relataram que até então a LGC havia sido bem avaliada do ponto de vista clínico e metabólico, mas não com relação ao aspecto radiológico. No seu estudo, estes autores descreveram o caso de dois irmãos que foram avaliados radiologicamente. Pelo RX de tórax constatou-se cardiomegalia de grau médio em ambos os casos, sem nenhuma explicação plausível, em particular, para o aumento da área cardíaca²².

Brunzell et al., fazendo uma revisão da literatura, relataram angiomatose cística e LGC nos pacientes estudados e dentre eles não havia nenhum com mais de 26 anos de idade²³.

Montenovesi et al., ao relatarem o caso de uma menina de 7 meses que apresentava cardiomegalia

ao RX, fizeram uma revisão dos casos de LGC desde a descrição por Berardinelli¹³ até 1970, e encontraram cardiomegalia como um achado freqüente²⁴.

Bjorntad et al., por outro lado, pesquisaram e relataram um total de sete pacientes com lipodistrofias. Um menino de 14 anos apresentava a forma LGA, enquanto os seis restantes apresentavam a forma LGC. A idade dos seis pacientes com LGC variou entre 9 anos e 29 anos, com uma idade média de 20,5 anos. Considerando apenas os pacientes portadores de LGC, todos apresentaram sopro sistólico. A análise do ECG desses pacientes demonstrou que três deles apresentaram hipertrofia ventricular esquerda e dois apresentaram sobrecarga biventricular. O RX mostrou um aumento da área cardíaca em todos os casos. O ecocardiograma mostrou hipertrofia assimétrica em um paciente, e simétrica em quatro. Somente um paciente tinha espessura das paredes cardíacas normal. O diâmetro interno do VE estava aumentado em dois pacientes. Na sua discussão, Bjorntad et al. confirmaram que a cardiomegalia nos pacientes com LGC era de natureza miogênica com hipertrofia muscular, e que os distúrbios funcionais causaram o aumento das câmaras cardíacas. Os autores concluíram que estas alterações constituíam um aspecto desfavorável para a síndrome e que apresentavam uma importância considerável no prognóstico desses pacientes²⁵.

Rheuban et al., por sua vez, relataram quatro casos de pacientes com LGC e com comprometimentos cardíacos que incluíam hipertensão e cardiomegalia. Todos os quatro pacientes apresentavam um sopro sistólico de ejeção no ápex, o qual não mudava com a posição do mesmo. Dois apresentaram hipertensão arterial de grau leve. No eletrocardiograma, somente um paciente apresentou hipertrofia ventricular esquerda, com aumento da voltagem e ondas T invertidas nas derivações V5 e V6. No ecocardiograma, todos os quatro pacientes apresentaram um quadro de cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva. Foi realizado cateterismo cardíaco em dois pacientes e não foi encontrado gradiente na via de saída do VE. As pressões no VE e VD foram normais. A ventriculografia confirmou os achados ecocardiográficos, confirmando o quadro de hipertrofia ventricular esquerda. Um paciente, que morreu após um episódio de peritonite e septicemia, apresentou na autópsia, um coração normal no peso, mas com uma importante hipertrofia concêntrica do VE com pequena cavidade. Achados histológicos do miocárdio mostraram hipertrofia celular sem desarranjo das fibras, infiltração gordurosa ou depósito de glicogênio²⁶.

Klar et al. descreveram o caso de uma menina árabe de 13 anos de idade com LGC e cardiomiopatia hipertrófica progressiva. Seus pais eram parentes. Aos 8 anos de idade, essa paciente apresentava um eletrocardiograma com taquicardia sinusal e hipertrofia septal assimétrica. O intervalo QT era aumentado. Após 5 anos, o eletrocardiograma apresentava ritmo sinusal, sobrecarga ventricular esquerda e intervalo QTc normal. O ecocardiograma mostrava uma hipertrofia septal assimétrica não obstrutiva²⁷.

Chandalia et al. relataram os achados de autópsia de uma paciente do sexo feminino, portadora de LGC, que morreu aos 24 anos. O coração pesava 310g (peso normal na mulher adulta = 250g-300g), a aparência era normal e nenhuma evidência de doença valvular ou aumento ou hipertrofia das câmaras cardíacas foram detectadas. As coronárias direita e esquerda mostraram obstrução de 20%, aproximadamente, com placas ateromatosas. Fazendo uma comparação com os achados da literatura, estes autores relataram que sua paciente não tinha nenhuma evidência de hipertrofia miocárdica, tanto na macroscopia como na microscopia²⁸.

Westvik avaliou, através de vários métodos radiológicos, oito pacientes com lipodistrofia generalizada, sendo sete da forma congênita e um da forma adquirida. Na infância, o coração estava aumentado em todos os pacientes com LGC e nenhuma anomalia cardíaca foi encontrada no paciente com LGA. Na idade adulta, o coração de um paciente com LGC havia se normalizado. Entretanto, um dos pacientes morreu com cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva¹⁵.

Bjornstad et al. avaliaram oito pacientes, sendo sete da forma de LGC e um da forma LGA. Quatro dos pacientes morreram, com média de 32 anos de idade. Todos os oito pacientes tinham hipertrofia cardíaca. Três deles morreram de causa cardíaca. Esse estudo, que apresentou uma parte retrospectiva, revelou que um dos pacientes tinha hipertensão arterial pulmonar. Os autores concluíram que a LGC era uma grave doença, com alterações cardíacas. Eles concluíram ainda que não havia um tratamento específico para esta doença ou para a hipertrofia cardíaca que acomete os portadores desta doença. Entretanto, tais alterações cardíacas têm a maior influência no prognóstico destes pacientes, embora haja um mau controle do tratamento¹⁷.

Viegas et al. relataram o caso de uma mulher com LGC que foi internada com dispnéia em repouso, ortopnéia, edema de membros inferiores, hipertensão arterial, silhueta cardíaca normal no RX,

congestão pulmonar bilateral e importante hipertrofia simétrica severa no ecocardiograma transtorácico¹⁸.

Bhayana et al. descreveram um caso de uma menina de 10 anos apresentando LGC com cardiomiopatia hipertrófica diagnosticada no primeiro ano de vida, com cardiomegalia ao RX e evidência de hipertrofia ventricular ao ECG e ecocardiograma. Aos 3 anos, o ecocardiograma mostrou hipertrofia concêntrica do VE, moderada hipertrofia do VD à contratilidade, e sem evidência de obstrução ao fluxo na via de saída do VE. Na sua evolução, a espessura das paredes do VE foi aumentando e a paciente começou a apresentar intolerância ao exercício e palpitações com diminuição da fração de encurtamento para 28%. Aos 10 anos, a paciente tinha dispnéia aos pequenos esforços com gradiente sistólico no trato de saída do VE²⁹.

Figueiredo et al., ao relatarem sete casos de pacientes com LGC, detectaram cardiomiopatia hipertrófica em um e hipertensão arterial em outros dois pacientes¹⁹.

Garg, ao fazer uma revisão das lipodistrofias congênicas e adquiridas, afirmou que as congênicas tinham poucos casos de cardiomiopatia hipertrófica²⁹.

O presente grupo de pesquisadores vem desenvolvendo pesquisa para a avaliação de alterações cardiometabólicas nos portadores da síndrome da LGC, no Rio Grande do Norte (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5). Tendo em vista os distúrbios nos metabolismos lipídico e glicídico, pesquisas em andamento investigam a influência clínica e laboratorial do zinco nesses pacientes, e a presença de polimorfismos em receptores nucleares e celulares. O grupo tem ainda desenvolvido pesquisa para investigar a presença de disfunção autonômica, como também estabelecer um critério para o diagnóstico não-invasivo de disfunção autonômica nestes pacientes.



Figura 1
Crianças portadoras de LGC



Figura 2
Paciente adulto do sexo masculino portador de LGC.



Figura 3
Paciente adulto do sexo feminino portadora de LGC.

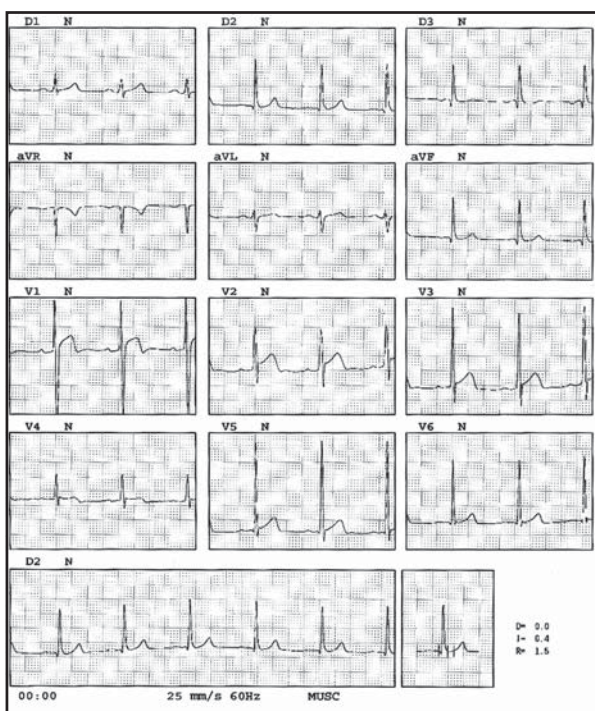


Figura 4
EGC de paciente do sexo masculino portador de LGC, mostrando hipertrofia ventricular esquerda.

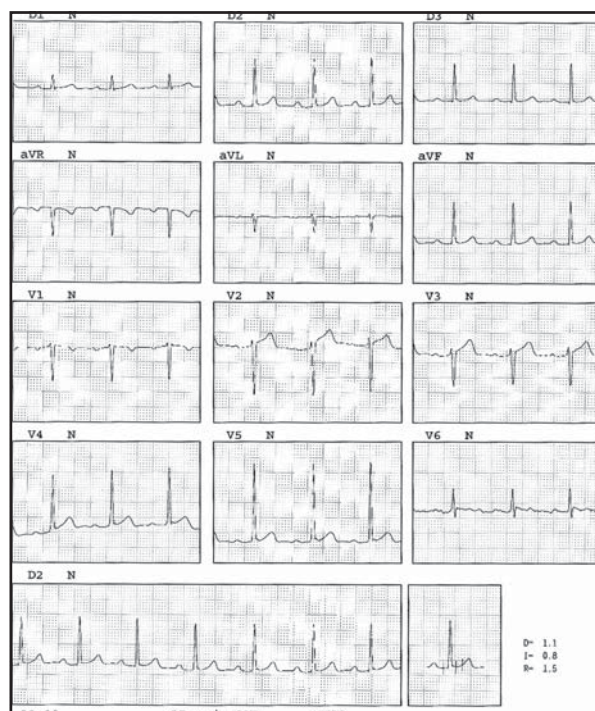


Figura 5
EGC de paciente do sexo masculino de 35 anos, portador de LGC, mostrando BAV de 1º grau.

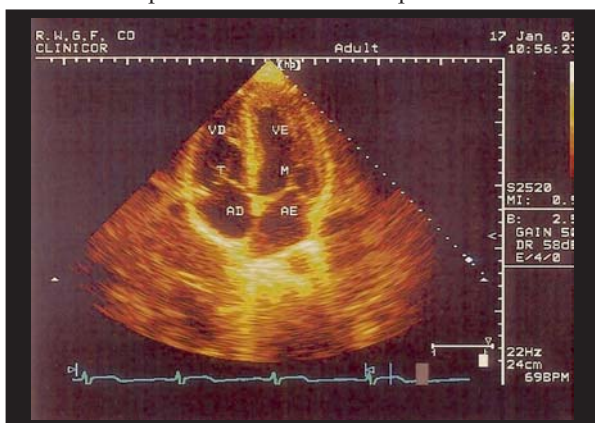


Figura 6
Corte apical de 4 câmaras de portador de LGC, mostrando HVE concêntrica.

Conclusão

A LGC, uma entidade clínica rara descrita em no Brasil, principalmente no RN, em MG, no RJ e em SP, tem sido associada a anormalidades cardiovasculares com hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e dislipidemia. Os aspectos cardiometabólicos desta síndrome no Brasil ainda são poucos estudados, necessitando de estudos para melhor identificar a associação de alterações cardiovasculares com esta síndrome.

Agradecimentos

Os autores são gratos à Associação de Pais e Portadores da Síndrome de Berardinelli do Rio Grande do Norte.

Referências

1. Forster DW. The lipodystrophy and other rare disorders of adipose tissue. In: Isselbacher KJ, Brawnwald E, Wilson JD, et al. (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994:2132-136.
2. Lebovitz HE. Insulin allergy and resistance. In: Bardini CW (ed). *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997:500-504.
3. Mitchell SW. Singular case of absence of adipose matter in upper half of the body. *diabetes*. 1885;16:105-106.
4. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108(2):143-52.
5. Kane JP, Malloy MJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). *Basic & clinical endocrinology*. 5th ed. USA: Appleton & Lange; 1997:680-709.
6. Ziegler LH, Lloyd H. Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain; a journal of neurology*. 1928;51:147-61.
7. Lawrence RD, Abérd MD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet*. 1946:724-31.
8. Goldstein BJ. Syndromes of extreme insulin resistance. In: Kahn CR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1994:282-98.
9. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1220-234.
10. Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A, et al. Familial lipotrophic diabetes with dominant transmission - new syndrome. *Q J Med*. 1974;43(169):33-48.
11. Kobberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet*. 1986;23:120-27.
12. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, et al. Kobberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26:1819-824.
13. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome - report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1954;14(2):193-204.
14. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr Scand*. 1959;48:555-74.
15. Westvik J. Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr*. 1996;85:44-51.
16. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2395-398.
17. Bjornstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:39-43.
18. Viegas RF, Diniz RV, Viegas TM, et al. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(3):243-48.
19. Figueiredo Filho PP, Costa Val A, Diamante R, et al. Congenital generalized lipodystrophy. *J Pediatr (RJ)*. 2004;80(4):333-36.
20. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy. *Arch Dis Child*. 1963;38(201):447-53.
21. Choremis KB, Constantinides B, Kattamis CA. Congenital type of generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Scand*. 1965;54(2):175-79.
22. Gold RH, Steinbac.HI. Lipotrophic diabetes mellitus (generalized lipodystrophy) - Roentgen findings in 2 brothers with congenital disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1967;101(4):884-96.
23. Brunzell JD, Shankle SW, Bethune JE. Congenital generalized lipodystrophy accompanied by cystic angiomas. *Ann Intern Med*. 1968;69(3):501-16.
24. Montenovesi P, Altichieri M, Silvestri R. Generalized congenital lipodystrophy as a part of congenital diencephalic syndrome. *Minerva Pediatr*. 1971;23(30):1259-269.
25. Bjornstad PG, Semb BKH, Trygstad O, et al. Echocardiographic assessment of cardiac-function and morphology in patients with generalized lipodystrophy. *Eur J Pediatr*. 1985;144(4):355-59.
26. Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. *J Pediatr*. 1986;109(2):301-302.
27. Klar A, Hurvitz H, Branski D, et al. Cardiomyopathy in lipodystrophy and the specificity spillover hypothesis. *Isr J Med Sci*. 1993;29(1):50-52.
28. Chandalia M, Garg A, Vuitch F, et al. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):3077-3081.
29. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, et al. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet*. 2002;61(4):283-87.