

LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA: RELATO DE CASO

CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY: CASE REPORT

SARA FIA GIORI¹, LUIZ GUSTAVO ALVES PALHARES¹, ISABELA FERREIRA DE CASTRO^{2*},
PATRÍCIA DE OLIVEIRA SALGADO³

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Universidade Federal de Viçosa; 2. Médica Endocrinologista Pediátrica, Professora Auxiliar II do departamento de medicina e enfermagem da Universidade Federal de Viçosa.; 3. Professora Adjunto II do departamento de medicina e enfermagem da Universidade Federal de Viçosa;

*Departamento de Medicina e Enfermagem, Avenida Peter Henry Rolfs, s/n, Campus Universitário, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36570-900. isabelaferreiracastro@yahoo.com.br

Recebido em 30/11/2019. Aceito para publicação em 23/12/2019

RESUMO

A Lipodistrofia Generalizada Congênita, também chamada de Síndrome de Berardinelli-Seip, é uma doença rara e hereditária autossômica recessiva. Sua principal característica é a redução de gordura no tecido adiposo, principalmente subcutâneo, que afeta metabolicamente o indivíduo a nível de vários sistemas. Ambientar o profissional da saúde a cerca desta doença é o principal objetivo deste trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças metabólicas; Lipodistrofia, Lipodistrofia generalizada congênita, doenças genéticas inatas.

ABSTRACT

The Congenital Generalized Lipodystrophy, also called Berardinelli-Seip Syndrome, is a rare and autosomal recessive hereditary disease. Its main feature is the reduction of fat in the adipose tissue, mainly in the subcutaneous, that metabolically affects the individual at the level of various systems. Setting the health professional around this disease is the main objective of this work.

KEYWORDS: Metabolic diseases; Lipodystrophy, Lipodystrophy, Congenital Generalized, genetic diseases, inborn;

1. INTRODUÇÃO

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), relatada pela primeira vez em 1954 por Waldemar Berardinelli e revisada em 1959 por Seip, é uma doença que acomete, aproximadamente, 1 a cada 10 milhões pessoas. De caráter hereditário, é autossômica recessiva, sendo frequente em casos de consanguinidade, além de acometer vários grupos étnicos¹.

O quadro caracteriza-se por apresentar vários níveis de redução de gordura no tecido adiposo, principalmente subcutâneo, cursando com resistência insulínica, hepatomegalia secundária a esteatose hepática e hipertrofia do músculo esquelético, que estão presentes em todos os pacientes afetados².

Alongamento de extremidades, aparência acromegálica, crescimento acelerado, avanço da idade óssea, hipertricose, cardiomiopatia hipertrófica, dislipidemia, aterosclerose de início precoce, acantose nigricans são outras características que podem estar presentes.

O objetivo desse trabalho é descrever o caso de uma criança diagnosticada com Síndrome de Berardinelli-Seip, a fim de familiarizar esta doença com o leitor, que apesar de rara, tem grande repercussão na vida do indivíduo acometido.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 4 meses e 20 dias de idade, fazia acompanhamento regular com o pediatra, o qual notou rosto fino e hipertricose o que levou a solicitar avaliação de endocrinologista. Primeiro o paciente foi levado ao endocrinologista que solicitou alguns exames e então o mesmo encaminhou para endocrinologista pediátrico. Paciente nasceu de parto cesárea, a termo, peso e comprimento adequados para idade. Teste do pezinho, orelhinha e olhinho sem alterações. História alimentar desde o nascimento com leite materno complementado com fórmula. Crescimento e ganho de peso no primeiro mês de vida insuficientes e nos primeiros meses de vida próximo do desvio padrão -2. Ao exame físico notou se aumento da massa muscular, atraso motor leve, cognitivo normal, taquicardia e hepatomegalia. Pelas características físicas, a hipótese diagnóstica de Síndrome de Berardinelli foi levantada.

Na primeira consulta endocrinológica pediátrica a mãe apresentou alguns exames laboratoriais já solicitados pelo outro médico. Os resultados foram: TSH: 8,08 microUI/mL; T4 Livre: 1,41 ng/dL; Hemoglobina: 13,7 g/dL; Hematócrito: 41,2%; Leucócitos: 13.000/mm³; Plaquetas: 470.000/mm³; Glicose: 138 g/dL; Anti-TPO: 0,25 UI/mL; USG de abdome: Hepatomegalia homogênea com aumento de ecogenicidade cortical.

Foi iniciado Propranolol 5mg, uma vez ao dia, com o objetivo de reduzir a frequência cardíaca do paciente

e Tapazol 2,5mg, a fim de regular os hormônios tireoidianos. Também foram solicitados novos exames e o paciente foi encaminhado ao geneticista, para investigação síndrômica.

Após uma semana, paciente retornou com a frequência cardíaca ainda aumentada e foi realizado aumento na dose do Propranolol para 5mg duas vezes ao dia. Foi solicitado, neste momento, Ecocardiograma e TSH e T4 livres para serem feitos um mês após início da medicação. Ecocardiograma evidenciou cardiomiopatia hipertrófica e aumento leve de câmara esquerda.

Depois de dois meses o paciente retornou com avaliação do geneticista, que confirmou o diagnóstico de Síndrome de Berardinelli. Foi então encaminhado para nutricionista para plano alimentar adequado para síndrome. Além disso, apresentou TSH elevado, mas T4 normal. Por esse motivo foi realizada a suspensão do Tapazol. Nutricionista iniciou dieta com leite em pó desnatado com TCM, alimentação complementar balanceada sem excesso de carboidratos. Após início da dieta foi visto uma melhora considerável nos exames laboratoriais, principalmente na glicemia de jejum e na hepatomegalia. Paciente passou a ter ganho de peso e crescimento adequados para idade.

Desde então, o paciente é acompanhado pela endocrinologista pediátrica, geneticista, cardiologista pediátrica e nutricionista sem novas intercorrências.

Tabela 1. Evolução de exames laboratoriais do paciente

	03/10/18	10/11/18	12/12/18	15/01/19
TSH	8,08	7,73	12,3	4,79
T4 Livre	1,41	1,28	1,01	1,06
Glicose	138		75	74
Anti TPO	N*			
Triglicerídeo				314
Colesterol total				151
HDL				24
LDL				64,2

*N – negativo. **Fonte:** prontuário do paciente.

3. DISCUSSÃO

O caso relatado é um caso de LGC, doença rara, caracterizada por apresentar vários níveis de redução de gordura no tecido adiposo, com várias repercussões sistêmicas, que apresenta variantes. Na variante 1, o defeito encontra-se no gene AGPAT2, no cromossomo 9q34, predominantemente expresso no tecido adiposo omental e seus níveis reduzidos ou ausência provavelmente causam lipodistrofia tanto por prejudicar a síntese de triglicérides nos adipócitos quanto por afetar a diferenciação e função destes, interferindo na biossíntese de fosfolipídios. No tipo 2, o gene afetado é o BSCL2, no cromossomo 11q13, expresso no cérebro e testículos, que codifica a proteína seipina, claramente envolvida na função dos adipócitos ou adipogênese, mas com mecanismo causador da lipodistrofia ainda não esclarecido³.

A variante 2 parece ser a mais severa, visto que os pacientes com mutações no BSCL2 têm uma perda de tecido adiposo que afeta tanto os depósitos mecânicos (palmas das mãos, sola dos pés, couro-cabeludo,

retroorbitária e periarticulares) como metabolicamente ativos (áreas subcutâneas, nas regiões intra-abdominal e intratorácica e na medula óssea), apresentando, portanto, níveis séricos de leptina mais baixos quando comparados a variante 1. Já nas mutações no AGPAT2 a perda de gordura é restrita ao tecido adiposo metabolicamente ativo. Existem casos, também, de LGC que não estão ligadas a mutações em nenhum dos dois genes descritos, sugerindo outros loci adicionais para a LGC, ainda não identificados⁴.

Parece possível que uma terceira variante, em que indivíduos apresentem duas mutações heterozigotas, tanto no AGPAT2 quanto outro gene envolvido na biossíntese de triglicerídeos, resultando fenótipos complexos, descritos em outros distúrbios metabólicos⁵.

A leptina é hormônio produzido pelo tecido adiposo que tem ampla gama de ações, desempenhando um papel importante na regulação da homeostase energética. Este hormônio parece ter relação direta com a insulina, apesar dos mecanismos pelos quais a leptina age para regular os níveis de glicose no sangue ainda não sejam totalmente compreendidos⁶. Ela age, ainda, no fígado, diminuindo a síntese lipídica e a produção de lipoproteínas de muito baixa densidade, diminuindo o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e células musculares esqueléticas, melhorando a sensibilidade insulínica. A depleção do tecido adiposo metabolicamente ativo parece ter, por conseguinte, relação direta com uma alta resistência a ação insulínica e com a hipertrigliceridemia e armazenamento ectópico de lipídeos, promovendo graves complicações metabólicas⁷.

Devido a resistência à insulina, 25 a 35% dos pacientes podem desenvolver diabetes mellitus de difícil controle já na adolescência e início da idade adulta. Acantose Nigricans pode ser observada, sendo geralmente simétrica, envolvendo as flexuras, palmas e solas. Algumas mulheres apresentam puberdade precoce, oligomenorreia, amenorreia ou características da síndrome dos ovários policísticos^{2,4}.

O diagnóstico da LGC costuma ser feito logo no período perinatal até os 2 anos de vida, dada a aparência característica que apresentam os indivíduos com esta síndrome. No caso exposto vimos que as características físicas precoces foram determinantes para a suspeita diagnóstica. Lipoatrofia em tronco, membros e face e hipertrofia de músculos esqueléticos estão presentes, por efeito do armazenamento lipídico inadequado que leva à hipertrigliceridemia secundária e consequente armazenamento em tecidos ectópicos, como músculo esquelético e fígado, atribuindo aos pacientes aspecto atlético, com flebomegalia e organomegalia, com eventual desenvolvimento de hernia umbilical^{2,3}. A hiperlipidemia pode levar também ao aparecimento de xantomas e desencadear pancreatite. É comum, também, apresentarem baixo nível de HDL.

A hepatomegalia dá-se, então, devido ao acúmulo lipídico no fígado (esteatose hepática), presente em

praticamente todos os pacientes com LGC, que pode levar a funções hepáticas anormais e à cirrose⁴.

Uma característica importante é o aumento da taxa metabólica basal, conferindo um aumento no apetite, aumento da temperatura corporal e sudorese, causados pelos baixos níveis de leptina e adipocina. Já à hiperinsulinemia atribui-se a maturação esquelética que ocorre rapidamente durante os primeiros 6 a 8 anos de vida, com uma parada precoce do crescimento, concedendo ao paciente aparência acromegálica e alongamento de extremidades.

Cistos ósseos ocorrem em 8% a 20% dos pacientes e localizam-se nas regiões epifisária e metafisária dos ossos longos, comumente diagnosticados na segunda década de vida. Pode haver, também, aumento genital moderado, hipertricose e hirsutismo, além de deficiência intelectual leve a moderada e retardo psicomotor².

Anormalidades cardíacas podem estar presentes, incluindo disfunção ventricular e a cardiomiopatia hipertrófica. Esta última, está relacionada a hiperinsulinemia, que ativa receptores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) no miocárdio e ocorre em 20% -25% dos indivíduos, sendo causa significativa de morbidade por insuficiência cardíaca e mortalidade precoce por volta dos 30 anos de idade².

O diagnóstico dessa síndrome pode ser dado a partir da identificação, no paciente, de três critérios maiores ou então dois critérios maiores e dois ou mais critérios menores, conforme descritos na tabela 2, ou ainda por meio da identificação das variantes patogênicas bialélicas nos genes *AGPAT2* ou *BSCL2*.

Tabela 2. Critérios maiores e menores para o diagnóstico da LGC.

Diagnóstico: três critérios maiores ou então dois critérios maiores e dois ou mais critérios menores	
CRITÉRIOS MAIORES	
○	Lipoatrofia que afeta o tronco, membros e face;
○	Aparência acromegalóide;
○	Hepatomegalia;
○	Elevada concentração sérica de triglicérides (>80 g/L., as vezes associado a hipercolesterolemia);
○	Resistência à insulina (altas concentrações de insulina e peptídeo-C, acantose nigricans);
CRITÉRIOS MENORES	
○	Cardiomiopatia hipertrófica;
○	Retardo psicomotor ou intelectual leve a moderado;
○	Hirsutismo/hipertricose;
○	Puberdade precoce feminina;
○	Cistos ósseos;
○	Flebomegalia;

Fonte: Adaptado de Maldergem LV, Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. Gene Reviews.

No caso exposto o paciente apresentava três critérios maiores, sendo eles lipoatrofia que afeta o tronco, membros e face, hepatomegalia, elevada concentração sérica de triglicéride e três critérios menores sendo eles cardiomiopatia hipertrófica, retardo psicomotor, hipertricose.

Essa patologia, de severo prognóstico, ainda não possui tratamento eficiente, restringindo-se a controlar a hiperlipidemia e as complicações diabéticas, principalmente a insuficiência renal, frequentemente o

mecanismo pelo qual o paciente vai à óbito. Geralmente, as doses de insulina a fim de alcançar a normoglicemia devem ser bastante altas e apenas alguns hipoglicemiantes orais e hipolipemiantes tem sido úteis³. A restrição extrema de gordura na dieta também é outro método para controlar os níveis de lipídeo e glicose plasmáticos.

O tratamento através da reposição de leptina está sendo estudado e tem mostrado bons resultados até o momento. Principalmente quando iniciado em pacientes mais jovens, é capaz de melhorar a sensibilidade insulínica, bem como sua secreção; melhora também o metabolismo glicídico, além de mostrar-se segura opção de tratamento^{8,9}.

4. CONCLUSÃO

Apesar da Lipodistrofia Generalizada Congênita ser rara, é importante que o médico saiba reconhecer que a lipoatrofia em tronco, face e membros, a hipertrofia muscular, a aparência acromegaloide, a acantosenigricans, a hepatomegalia e a hiperlipidemia são características típicas dessa doença. Ao conhecer a história natural e as complicações desta patologia, é possível realizar o diagnóstico preciso de forma a proporcionar mais qualidade de vida à este paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] Filho PPF, Val AC, Diamante R, *et al.* Lipodistrofia generalizada congênita. J pediatr. 2004 Jan; 80(4):333-6.
- [2] Maldergem LV, Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. Gene Reviews. 2003 Set. Atualizado em 2016 Dez. Acesso em 24 Ago, 2019. In PubMed; PMID 20301391.
- [3] Cartwright BR, Goodman JM. Seipin: from human disease to molecular mechanism. J lipid res. 2012 Abr; 53(6):1042-55.
- [4] Agrawala RK, Choudhury AK, Mohanty BK, *et al.* Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an autosomal recessive disorder with rare association of duodenocolonic polyps. J pediatr endocrinol metab. 2014 Mai; 27(9-10):989-91.
- [5] Agarwal AK, Garg A. Genetic Disorders of Adipose Tissue Development, Differentiation, and Death. Annu rev genomics hum genet. 2006 Mai; 7(1):175-99.
- [6] D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, *et al.* The glucoregulatory actions of leptin. Mol Metab. 2017 Abr; 6(9):1052-65.
- [7] Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, *et al.* Metabolic Correction Induced by Leptin Replacement Treatment in Young Children With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. Pediatrics. 2007 Ago; 120(2):291-6.
- [8] Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, *et al.* Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Fev; 92(2):532-41.
- [9] Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, *et al.* Increased Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in Transgenic Skinny Mice Overexpressing Leptin. Diabetes. 1999 Jun; 48(9):1822-9.