



Lipodistrofia generalizada congênita

Congenital generalized lipodystrophy

Paulo P. Figueiredo Filho¹, Alexandre Costa Val², Rosângela Diamante¹,
Cristiane F. Cunha³, Rocksane C. Norton³, Joel A. Lamounier³, Ênio Leão⁴

Resumo

Objetivo: Apresentar as principais características clínicas e bioquímicas da lipodistrofia generalizada congênita, desordem rara e pouco conhecida dos pediatras.

Descrição: Nos ambulatórios de Doenças Nutricionais e de Endocrinologia do Serviço de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG, foram identificados oito pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. As características clínicas comuns a todos os casos foram hipertrofia muscular, lipoatrofia generalizada e aparência acromegálica. Manifestações clínico-laboratoriais associadas incluíram *acantose nigricans* em cinco pacientes, hepatoesplenomegalia em seis, hipertrigliceridemia com baixas concentrações de HDL em sete, hipertrofia cardíaca em um e diabetes melito secundário em dois pacientes. Todos os pacientes estão em controle clínico e dietético, visando à correção ou prevenção dos distúrbios metabólicos.

Comentários: As características fenotípicas da lipodistrofia generalizada congênita são bem identificadas, possibilitando o diagnóstico clínico na maioria dos casos. Trata-se de uma síndrome rara que ilustra a importância do funcionamento normal do tecido adiposo para a maioria dos processos metabólicos vitais do organismo. O seu melhor conhecimento poderá abrir novos horizontes em estudos de doenças mais prevalentes como o diabetes melito e a obesidade.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):333-6: Hipertrofia muscular, diabetes melito, hipertrigliceridemia.

Introdução

A lipodistrofia generalizada é uma desordem do metabolismo dos lípidos e carboidratos caracterizada clinicamente por graus variáveis de redução de gordura nos tecidos adiposos. As células adiposas são escassas e apresentam volume reduzido devido à sua incapacidade de armazenamento de lípidos. Atualmente, classifica-se a lipodistrofia como parcial ou total (generalizada) e congênita ou adquirida¹⁻³.

1. Professor(a) assistente, Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
3. Professor(a) adjunto(a), Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
4. Professor emérito, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 09.07.03, aceito em 07.01.04.

Abstract

Objective: To present the major clinical and biochemical characteristics of congenital generalized lipodystrophy.

Description: Eight infants with congenital generalized lipodystrophy were identified at the Endocrine and Nutritional Pediatric Disease Outpatient Clinics at Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Clinical manifestations common to all patients included muscle hypertrophy, generalized lipoatrophy, and acromegalic physical appearance. *Acanthosis nigricans* was identified in five patients, hepatosplenomegaly in six, hypertriglyceridemia and low levels of HDL cholesterol in seven, cardiac hypertrophy in one and diabetes mellitus in two patients. All patients are under dietetic and clinical control.

Comments: The phenotypic characteristics of congenital generalized lipodystrophy are well identified, which, in most cases, favors the clinical diagnosis. The congenital generalized lipodystrophy is a very unusual syndrome that illustrates the importance of the adipose tissue for the majority of metabolic processes. A better understanding of this syndrome may open new horizons in the research of more prevalent diseases such as diabetes mellitus and obesity.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):333-6: Lipodystrophy; diabetes mellitus; hypertriglyceridemia.

A forma congênita generalizada (lipodistrofia generalizada congênita), descrita pela primeira vez em 1954, no Brasil, pelo professor Berardinelli, e revista por Seip em 1959, consagrou-se como síndrome de Berardinelli-Seip⁴. É entidade rara, estimando-se prevalência inferior a um caso para 12 milhões de pessoas⁵, transmitida por herança autossômica recessiva e que afeta todos os grupos étnicos. Segundo Garg⁵, em todo o mundo foram descritos 120 casos. Clinicamente, a doença caracteriza-se por redução do tecido adiposo, especialmente da gordura subcutânea, hipertrofia muscular, extremidades alongadas (pés, mãos, mandíbula), aparência acromegálica, crescimento acelerado, cardiomiopatia hipertrófica e hepatoesplenomegalia. Exames complementares evidenciam idade óssea avançada, provas de função hepática alterada (aumento das aminotransferases), dislipidemia (elevação de triglicérides, redução do HDL, podendo haver elevação do colesterol total

e do LDL), intolerância à glicose ou diabetes melito, hiperinsulinemia e cardiomegalia⁶. São também descritas formas genéticas parciais (variedades Dunningan, Kobberling e mandibuloacral).

Formas adquiridas podem relacionar-se a distúrbios auto-imunes decorrentes de processos infecciosos. As manifestações clínicas são similares às encontradas na forma congênita, sobretudo quando o acometimento é precoce⁷.

Apresentação dos casos

Nos ambulatórios de Doenças Nutricionais e de Endocrinologia do Serviço de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG, foram identificados oito crianças e adolescentes com lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de Bernardinelli-Seip). Os pacientes, três do sexo masculino e cinco do sexo feminino, sendo duas irmãs, com idades entre 3 meses e 19 anos (Tabela 1), apresentavam história familiar positiva para as manifestações da doença, embora, na maioria das vezes, sem diagnóstico da síndrome.

Tabela 1 - Características dos pacientes

Caso	Sexo (anos)	Idade atual (meses)	Idade ao diagnóstico	Irmãos afetados
I	F	19	2	Sim
II	F	16	3	Sim
III	M	16	12	Não
IV	F	15	2	Não
V	M	3	5	Não
VI	M	2	6	Não
VII	F	2	2	Não
VIII	F	¼	3	Não

O fenótipo mais característico da síndrome foi evidenciado em todos os pacientes: lipoatrofia generalizada, hipertrofia muscular, aparência acromegálica, cabelos grossos e ressecados. Cinco crianças apresentaram *acantose nigricans* e seis apresentaram hepatoesplenomegalia. Com menor frequência, foram identificados xantomas, hipertrofia cardíaca, hipertensão arterial, diabetes melito, hiperinsulinemia, cistos ovarianos, hipertrofia das parótidas e hipertrofia clitoriana. Houve um caso de pancreatite aguda secundário a hipertrigliceridemia em uma das pacientes aos 17 anos de idade. Entre as alterações bioquímicas, foram detectados: aumento das concentrações das aminotransferases em quatro crianças, hipertrigliceridemia associada à redução das concentrações da HDL em sete, e microalbuminúria em uma criança. Achados radiológicos incluíram focos de esclerose em ossos longos e cardiomegalia (Tabelas 2 e 3; Figura 1). Dosagens de hormônio de crescimento encontravam-se dentro dos limites da normalidade.

Entre as medidas terapêuticas adotadas, o controle dietético foi o mais importante. Dois pacientes estão em uso de enalapril e metformina para controle da hipertensão e da resistência à insulina, e uma está em uso de glibenclamida.

Tabela 2 - Principais dados ao exame físico

Dados\Pacientes	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Total
Lipoatrofia generalizada	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Hipertrofia muscular	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Aparência acromegálica	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Cabelos grossos e encaracolados	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Hepatoesplenomegalia	+	-	-	+	+	+	+	+	6
<i>Acantosis nigricans</i>	+	+	-	+	+	-	+	-	5
Xantomas	+	-	-	+	-	-	-	-	2
Hipertensão arterial	+	+	-	-	-	-	-	-	2
Hipertrofia cardíaca	-	-	-	-	-	+	-	-	1

+ Dado observado; - dado não observado.



Figura 1 - Foto atual da paciente registrada como caso VII, mostrando o fenótipo típico da lipodistrofia generalizada congênita, com destaque em lipoatrofia e hipertrofia muscular

Discussão

A lipodistrofia generalizada congênita é uma doença rara, autossômica recessiva e apresenta fenótipo muito característico. A ausência de tecido adiposo no subcutâneo e a hipertrofia muscular são marcantes desde os primeiros meses de vida, sendo freqüente a queixa de baixo ganho de peso. A forma adquirida apresenta alterações similares à congênita, podendo ter variações no processo anabólico, dependendo da idade de acometimento⁴⁻⁶.

Tabela 3 - Perfis lipídicos, provas de função hepática e glicemias dos pacientes

Achados\Pacientes	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Colesterol total (VR* < 200 mg%)	172	124	124	173	108	163	133	136
LDL (VR < 130 mg%)	-	67	69	90	57	85	27	57
HDL (desejável = < 10 anos ≥ 40mg%; ≥ 10 anos > 35 mg%)	17	29	28	35	34	24	35	25
Triglicérides (VR = < 10 anos ≤ 100 mg%; > 10 anos ≤ 130 mg%)	1.253	139	135	240	87	270	353	268
TGO (VR = 10-70 U/l)	32	25	22	92	47	35	28	45
TGP (VR = 10-60 U/l)	61	41	51	165	98	65	76	59
Glicemias em jejum [†] (VR = 70-110 mg%)	414	82	83	266	88	85	74	84
	332	107	85	367	97	95	78	-

* Valor de referência; † Duas medições.

Extremidades aumentadas (mãos, pés, orelhas e nariz) foram observadas em todos os pacientes, conferindo-lhes uma aparência acromegálica. Porém, a dosagem do hormônio de crescimento encontrava-se dentro da faixa de referência para a idade. A *acantosis nigricans*, detectada em cinco dos pacientes, pode ser atribuída à resistência periférica à insulina. Outros achados comuns incluem cabelos crespos e enrolados, pele ressecada e espessada, hipertricrose, hiper-hidrose, flebomegalia e xantomas^{3,6}.

O estudo morfológico e funcional da musculatura esquelética de pacientes com essa doença sugere que a acentuada massa muscular seja decorrente de um processo hiperplásico – e não hipertrofico –, sem qualquer associação com aumento de força⁸.

A hepatoesplenomegalia, freqüentemente acompanhada de alterações nas provas de função hepática, pode resultar de aumento do conteúdo de triglicérides e glicogênio no interior dos hepatócitos, associado ao processo cirrótico^{3,4}.

A dislipidemia, presente em sete pacientes, apresentou-se com aumento das concentrações de triglicérides e redução das de HDL. Discretos aumentos nas dosagens do colesterol total também foram observados. O defeito fundamental no metabolismo lipídico parece ser a incapacidade de armazenamento de gordura pelos adipócitos, provavelmente resultante de alterações no funcionamento dos transportadores transmembrânicos de glicose (GLUT 1-7) presentes nas células adiposas, musculares, esqueléticas e cardíacas. Conseqüentemente, os níveis intracelulares de glicerol estão reduzidos, prejudicando o armazenamento de ácidos graxos livres sob a forma de triglicérides. A utilização metabólica dos lípidos e a lipogênese hepática através dos carboidratos encontram-se ativas, embora a glicose seja preferencialmente armazenada sob a forma de glicogênio, conforme se observa em amostras de biópsias hepáticas e musculares. A hipertrigliceridemia pode resultar em peque-

nos depósitos de gorduras denominados xantomas, que ocorrem nas regiões palmares, articulares, peribucais e pés. Além disso, níveis muito elevados de triglicérides podem causar pancreatite aguda, evidenciada em um dos casos relatados^{3,6,9}.

O metabolismo dos carboidratos caracteriza-se pela resistência periférica primária à insulina associada à hiperinsulinemia que, após a puberdade, culmina em diabetes melito secundário. Essa alteração é relacionada a defeitos nos mecanismos pós-receptores de ação da insulina presentes nos adipócitos, hepatócitos e células musculares, participando também na gênese da dislipidemia. Sobretudo nos pacientes do sexo feminino, o curso do diabetes pode ser dramático, associando-se a complicações precoces (retinopatia, nefropatia, eventos cardiovasculares). Esses pacientes apresentam-se resistentes ao uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. Entre os pacientes relatados, o diabetes foi diagnosticado em duas pacientes e a hiperinsulinemia em uma^{3,9}.

Nesta síndrome, também podem ser observados hipermetabolismo sem hipertireoidismo, caracterizado por apetite voraz, ingestão excessiva de alimentos e hiper-hidrose. Acredita-se que esse achado se deva ao aumento dos peroxomas ativos e a alterações mitocondriais das células hepáticas e musculares, funcionando como um mecanismo compensatório, uma vez que auxilia o organismo a consumir todo o excesso de energia que não é estocado sob a forma de gordura³. No presente estudo, os hormônios tireoidianos mostraram-se inalterados, porém com relatos de apetite intenso e sudorese excessiva.

O processo anabólico é facilmente percebido através do crescimento estatural acelerado, hipertrofia muscular, esclerose esquelética e organomegalias. Provavelmente, esse processo é reforçado pela hiperinsulinemia associada à hiperglicemia e, assim como o hipermetabolismo, também tem efeito protetor, justificando as alterações metabólicas

mais graves que ocorrem após a puberdade^{3,5}. Esses achados foram observados em todos os pacientes, que apresentaram velocidade de crescimento elevada e (muitos deles) organomegalias (sobretudo, hepatoesplenomegalia). Em um dos casos, detectou-se ainda hipertrofia clitoriana, e em outro, hipertrofia das parótidas. No estudo radiológico dos ossos longos, foram detectados focos escleróticos em dois pacientes.

A cardiomiopatia hipertrófica pode determinar mau prognóstico. A disfunção ventricular também pode estar presente e piora progressivamente com a idade. O acentuado processo anabólico, associado ao excesso de energia disponível, é responsável por essa alteração. A pressão arterial pode estar discretamente elevada e não apresenta relação com a hipertrofia cardíaca^{3,10-12}. Em um de nossos pacientes, detectou-se cardiomiopatia hipertrófica e, em outros dois, hipertensão arterial. Nenhum deles apresenta-va insuficiência cardíaca.

A pubarca nas meninas afetadas é precoce, apesar da menarca tardia. Os ciclos menstruais são irregulares e escassos, e o desenvolvimento de cistos ovarianos é comum. Conseqüentemente, a fertilidade é reduzida, embora existam relatos na literatura de pacientes que tiveram gestações sem intercorrências³.

Diversas formas de nefropatia podem associar-se a lipodistrofia, seja como conseqüência do processo anabólico, do diabetes melito ou da hiperlipidemia^{3,5}. Um dos pacientes aqui apresentados desenvolveu microalbuminúria persistente, embora os outros exames de função renal se mostrassem inalterados.

O acompanhamento dos pacientes é realizado por equipe multidisciplinar envolvendo pediatras, nutrólogos, endocrinologistas e nutricionistas. Todos recebem orientações dietéticas que incluem restrição do aporte energético total, do aporte de gordura saturada e de carboidratos simples, dando preferência ao uso de carboidratos complexos, fibras solúveis, triglicérides de cadeia média e ácidos graxos insaturados. O adequado controle da trigliceridemia pode retardar o aparecimento do diabetes melito. Frequentemente, o manejo dessa síndrome envolve a combinação de uma série de medicamentos, incluindo o uso de insulina, hipoglicemiantes orais (metformina e tiazolidinedionas) e drogas redutoras da lipídemia (fibratos e estatinas). No entanto, seus efeitos são bastante limitados, como pudemos verificar em alguns dos pacientes apresentados (casos I, II e IV). Estudos recentes têm proposto terapia com reposição de leptina, proteína produzida pela tecido adiposo que desempenha importante papel na homeostase energética do organismo, com resultados promissores no controle dos distúrbios metabólicos dos lípidos e carboidratos que caracterizam essa síndrome¹³.

A heterogeneidade genética na lipodistrofia generalizada, assim como a existência de diferentes estágios de evolução da doença, justificam pequenas diferenças entre os principais achados clínicos dos pacientes aqui apresentados. Diversos estudos sugerem alterações bem definidas

nos genes 9q34 e 11q13, contribuindo para a elucidação dos mecanismos presentes nas alterações do tecido adiposo que culminam na resistência periférica à insulina, diabetes melito e dislipidemia. Tais pesquisas poderão, algum dia, ter aplicações práticas não só no manejo dessa síndrome rara, mas também no de doenças mais prevalentes em que se encontram alterações no metabolismo de lípidos e carboidratos, como, por exemplo, a obesidade e o diabetes melito não-insulino-dependente^{3,6,14,15}.

Referências

- Ziegler LH. Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain*. 1928;51:147-67.
- Silver K, Walston J, Plotnick L, Taylor SI, Kahn CR, Shuldiner AR. Molecular scanning of b-3-adrenergic receptor gene in total congenital lipodystrophic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3395-8.
- Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:2-28.
- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1954;14:193-204.
- Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108:143-52.
- Garg A. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3390-4.
- Behrens GMN, Boerner AR, Weber K, Hoff JVD, Ockenga J, Brabant G, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;110:1319-27.
- Garg A, Stray-Gundersen J, Parsons D, Bertocci LA. Skeletal muscle morphology and exercise response in congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes Care*. 2000;23:1545-50.
- SÆvik O, Vestergaard H, Trygstad O, Pedersen O. Studies of insulin resistance in congenital generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:29-38.
- BjÆrnstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:39-43.
- Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet*. 2002;61:283-7.
- Viégas RFM, Diniz RVZ, Viégas MRF, Lira-Filho EB, Almeida DR. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip Syndrome). *Arq Bras Cardiol*. 2000;75:246-8.
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345-50.
- Magré J. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*. 2001;28: 365-70.
- Maldergem LV, Magré J, Khallouf TE, Gedde-Dahl Jr T, Delépine M, Trygstad O, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*. 2002;39:722-33.

Correspondência:

Joel A. Lamounier
 Faculdade de Medicina da UFMG – Departamento de Pediatria
 Av. Alfredo Balena, 190
 CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG
 Fone: (31) 3248.9632 – Fax: (31) 3248.9664
 E-mail: jalamo@medicina.ufmg.br