

# SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Aspectos genéticos e morfofisiológicos

Josivan Gomes de Lima  
Julliane Tamara Araújo de Melo Campos  
organizadores

# SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Aspectos genéticos e morfofisiológicos

Josivan Gomes de Lima  
Julliane Tamara Araújo de Melo Campos  
organizadores

**Reitor**

*José Daniel Diniz Melo*

**Vice-Reitor**

*Henio Ferreira de Miranda*

---

**Diretoria Administrativa da EDUFRN**

*Graco Aurelio Camara de Melo Viana (Diretor)*

*Helton Rubiano de Macedo (Diretor Adjunto)*

*Judithe da Costa Leite Albuquerque (Secretária)*

---

**Conselho Editorial**

*Graco Aurélio Câmara de Melo Viana (Presidente)*

*Judithe da Costa Leite Albuquerque (Secretária)*

*Adriana Rosa Carvalho*

*Anna Cecília Queiroz de Medeiros*

*Cândida de Souza*

*Fabrcio Germano Alves*

*Francisco Dutra de Macedo Filho*

*Gilberto Corso*

*Grinaura Medeiros de Moraes*

*José Flávio Vidal Coutinho*

*Josenildo Soares Bezerra*

*Kamyla Álvares Pinto*

*Leandro Ibiapina Bevilaqua*

*Lucélio Dantas de Aquino*

*Luciene da Silva Santos*

*Marcelo da Silva Amorim*

*Marcelo de Sousa da Silva*

*Márcia Maria de Cruz Castro*

*Marta Maria de Araújo*

*Martin Pablo Cammarota*

*Roberval Edson Pinheiro de Lima*

*Sibele Berenice Castella Pergher*

*Tercia Maria Souza de Moura Marques*

*Tiago de Quadros Maia Carvalho*

---

**Secretária de Educação a Distância**

*Maria Carmem Freire Diógenes Rêgo*

**Secretária Adjunta de Educação a Distância**

*Ione Rodrigues Diniz Moraes*

**Coordenadora de Produção de Materiais Didáticos**

*Maria Carmem Freire Diógenes Rêgo*

**Coordenadora de Revisão**

*Maria da Penha Casado Alves*

**Coordenador Editorial**

*José Correia Torres Neto*

**Gestão do Fluxo de Revisão**

*Rosilene Paiva*

**Revisão de ABNT**

*Edineide da Silva Marques*

**Revisão Tipográfica**

*Rosilene Paiva e José Correia Torres Neto*

**Diagramação**

*wellin Karen de Amorim Macedo Cunha*

**Finalização**

*Anderson Gomes do Nascimento*

**Capa**

*Saulo Olivier Dutra Ubarana*

Catálogo da publicação na fonte  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Secretaria de Educação a Distância

Síndrome de Berardinelli-Seip : aspectos genéticos e morfofisiológicos [recurso eletrônico] / Organizado por Josivan Gomes de Lima e Julliane Tamara Araújo de Melo Campos. – Natal: EDUFRN, 2020.  
102 p. : 1 PDF

ISBN 978-65-5569-002-6

1. Síndrome de Berardinelli. 2. Saúde. 3. Genética. 4. Morfofisiologia. I. Lima, Josivan Gomes de. II. Campos, Julliane Tamara Araújo de Melo.

CDU 616  
S616

“Tão pouco somos, que parecemos um só. Tão pouco nos parecemos, e parecemos um só.”

*Waldemar Berardinelli*

Oferecemos este livro às pessoas com a Síndrome de Berardinelli no Brasil e no mundo, bem como às fundadoras da Associação dos Pais e Pessoas com a Síndrome de Berardinelli do Rio Grande do Norte (ASPOSBERN), Márcia Guedes e Virgínia Dantas.

# Sumário

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP</b>	<b>13</b>
<i>Lázaro Batista de Azevedo Medeiros</i> <i>Virgínia Kelly de Sousa Cândido Dantas</i> <i>Julliane Tamara Araújo de Melo Campos</i> <i>Josivan Gomes de Lima</i>	
<b>O TECIDO ADIPOSEO E A SINALIZAÇÃO HORMONAL</b>	<b>19</b>
<i>Aquiles Sales Craveiro Sarmiento</i> <i>Julliane Tamara Araújo de Melo Campos</i> <i>Josivan Gomes de Lima</i>	
Leptina: Fator de saciedade circulante	24
Adiponectina: Hormônio com efeito antioxidante e cardioprotetor	26
<b>INTRODUÇÃO ÀS LIPODISTROFIAS: A FORMAÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO E CONSEQUÊNCIAS DA SUA FALTA FUNCIONAL</b>	<b>28</b>
<i>Aquiles Sales Craveiro Sarmiento</i> <i>Daniele Maria Lopes Pinheiro</i> <i>Julliane Tamara Araújo de Melo Campos</i> <i>Josivan Gomes de Lima</i>	

Tecido adiposo, inflamação e a síndrome de Berardinelli-Seip 32

**BASES MOLECULARES E CLASSIFICAÇÕES DA SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP 36**

*Aquiles Sales Craveiro Sarmiento  
Lucymara Fassarella Agnez Lima  
Julliane Tamara Araújo de Melo Campos  
Josivan Gomes de Lima*

Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 1 (LCG tipo 1) 37

Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2 (LCG tipo 2) 41

Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 3 (LCG tipo 3) 43

Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 4 (LCG tipo 4) 46

Outras mutações causando lipodistrofia generalizada congênita - LCG 48

**SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP: ASPECTOS MORFOFISIOLÓGICOS 51**

*Pedro Rafael de Souza Macedo  
Fharlley Lohann de Medeiros Rodrigues da Silva  
Janine Karla França da Silva Braz  
Julliane Tamara Araújo de Melo Campos  
Josivan Gomes de Lima*

Hiperlipidemia/hipertrigliceridemia 52

Diabetes *mellitus* 52

Alterações hepatoesplênicas 53

Alterações cardíacas	54
Alterações músculo-esqueléticas	55
Alterações no desenvolvimento neuropsicomotor	56
Alterações cutâneas	57
Alterações no sistema reprodutor feminino	59
Alterações no sistema reprodutor masculino	60
Outras alterações	61
<b>DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP</b>	<b>64</b>
<i>Verônica Kristina Cândido Dantas</i>	
<i>Lázaro Batista de Azevedo Medeiros</i>	
<i>Maria de Fátima Paiva Baracho</i>	
<i>Julliane Tamara Araújo de Melo Campos</i>	
<i>Josivan Gomes de Lima</i>	
<i>Renan Magalhães Montenegro Júnior</i>	
Diagnóstico clínico	64
Diagnóstico laboratorial	65
Tratamento	67
Prognóstico	71

**ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA,  
ENFERMAGEM E NUTRIÇÃO NA  
SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP** **72**

*Lázaro Batista de Azevedo Medeiros*  
*Verônica Kristina Cândido Dantas*  
*Bruno Carneiro Bezerra*  
*Jorge Luiz Dantas de Medeiros*  
*Julliane Tamara Araújo de Melo Campos*  
*Thaiza Teixeira Xavier Nobre*  
*Josivan Gomes de Lima*

Avaliação fisioterapêutica de  
indivíduos com a síndrome  
de Berardinelli-Seip **73**

Atuação da fisioterapia **75**

Atuação da enfermagem **77**

Atuação da nutrição **78**

**VIVENDO E CONVIVENDO COM  
A SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP** **83**

*Virgínia Kelly de Sousa Cândido Dantas*  
*Veruska Karla Cândido Dantas*  
*Roberto Wagner Guedes Fernandes*  
*Márcia Maria Guedes Vasconcelos Fernandes*

Como é ser mãe de uma pessoa com a  
síndrome de Berardinelli-Seip **84**

Experiência de uma pessoa com a síndrome  
de Berardinelli-Seip **91**

**REFERÊNCIAS** **95**

## Apresentação

O livro Síndrome de Berardinelli-Seip: Aspectos genéticos e morfofisiológicos é um dos resultados dos projetos de extensão Atuação Multiprofissional Frente à Síndrome de Berardinelli-Seip e FACISA em Ação: Desmistificando a Síndrome de Berardinelli-Seip no interior do Rio Grande do Norte (RN), ambos financiados pela Pró-reitoria de Extensão (PROEX), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), e executados na Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi (FACISA), na cidade de Santa Cruz/RN.

A síndrome de Berardinelli-Seip ou Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo Berardinelli-Seip - LCG (abreviada, em inglês, como BSCL) é uma rara síndrome autossômica recessiva, caracterizada pela quase completa ausência de tecido adiposo corporal, resultando em alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. A LCG possui uma prevalência de 1 para cada 1 milhão de pessoas e o Estado do Rio Grande do Norte, no Nordeste brasileiro, apresenta a maior prevalência no país e uma das maiores do mundo. Embora esta lipodistrofia tenha sido inicialmente descrita pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli, em 1954, e vários autores brasileiros já publicaram sobre a síndrome, até os dias atuais, ela ainda é bastante desconhecida no Brasil.

Portadores de mutações genéticas que causam a LCG podem apresentar várias alterações metabólicas e estruturais, como severa resistência à insulina, anormalidades no coração, rins, fígado e ovários, além de déficit cognitivo leve a moderado. Entretanto, é importante salientar que nem todos os indivíduos

com a LCG manifestam todas essas características, podendo levar uma vida praticamente normal desde que haja um controle efetivo dos hábitos alimentares e utilização das medicações prescritas.

O objetivo deste livro, portanto, é descrever as características genéticas, bioquímicas, morfológicas e fisiológicas das pessoas com a síndrome de Berardinelli-Seip.

# História e epidemiologia da síndrome de Berardinelli-Seip

Lázaro Batista  
de Azevedo Medeiros - UFRN

Virgínia Kelly Sousa  
Cândido Dantas - ASPOBERN

Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos - UFRN

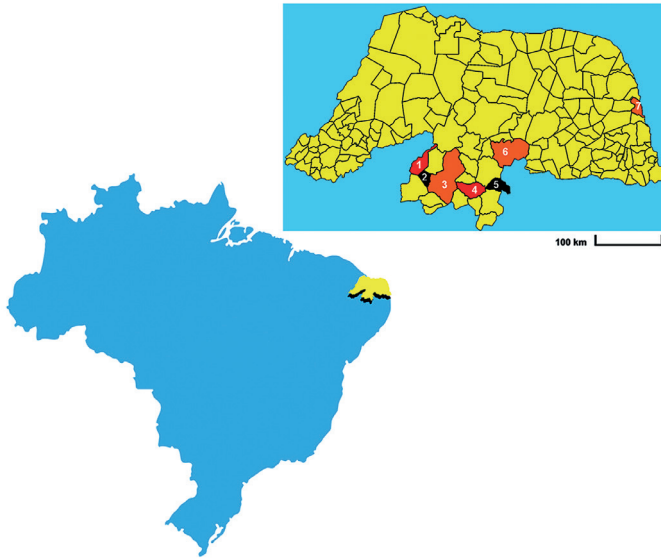
Josivan Gomes de Lima - UFRN

A Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo Berardinelli-Seip - LCG (BSCL - Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy), comumente referenciada como síndrome de Berardinelli-Seip, é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por importantes alterações no metabolismo dos carboidrato e lipídios. Tal desordem resulta na quase completa ausência de tecido adiposo, no desenvolvimento de uma aparência acromegálica, resistência insulínica, com acantose nigricans, diabetes *mellitus*, dislipidemia, dentre outras complicações.

No Rio Grande do Norte, a colonização portuguesa facilitou o aparecimento de um efeito fundador da LCG. Os primeiros povoadores da região do Seridó eram portugueses provenientes do norte de Portugal e de Açores, por volta de 1720. As famílias se aglutinavam pelo casamento, se espalhando pela região. O índice de consanguinidade era muito alto e esses casamentos entre familiares visavam garantir a manutenção das riquezas das famílias, o que resultou na manutenção e disseminação de

alelos mutados. Os familiares eram provenientes do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Ceará e Minas Gerais.

Um estudo transversal realizado através de uma parceria entre a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e a Associação de Pais e Pessoas com a síndrome de Berardinelli do Estado do Rio Grande do Norte (ASPOSBERN), uma instituição sem fins lucrativos que objetiva oferecer amparo aos familiares e pessoas com a LCG no estado do Rio Grande do Norte (RN) e regiões circunvizinhas, evidenciou que o RN apresenta cerca de 44 indivíduos vivos com a LCG, resultando em uma prevalência de 32,3 casos por 1.000.000 habitantes só nesse estado, quase 14 vezes maior se comparado à prevalência mundial (1 caso por 1.000.000 de habitantes). As cidades do RN que apresentaram pessoas com a LCG foram: Acari, Apodi, Caicó, Carnaúba dos Dantas, Cruzeta, Currais Novos, Jaçanã, Janduís, Jardim de Piranhas, Jardim do Seridó, Jucurutu, Messias Targino, Natal, Parnamirim, São Bento do Norte, São Miguel, Timbaúba dos Batistas e Venha Ver. Contudo, a maior prevalência foi nas cidades de Carnaúba dos Dantas (498,05/100.000) e Timbaúba dos Batistas (217,85/100.000), ambas localizadas no Seridó do RN. A Figura 1 mostra os municípios do RN com mais de 5 casos já descritos para a LCG e suas prevalências.



**Figura 1** – Mapa do Rio Grande do Norte mostrando os municípios com casos da LCG reportados. As taxas de prevalência são mostradas em cores diferentes: < 20/100.000 habitantes (laranja); 20 até 40/100.000 habitantes (vermelho); e > 40/100.000 habitantes (cinza escuro). 1: Jardim de Piranhas; 2: Timbaúba dos Batistas; 3: Caicó; 4: Jardim do Seridó; 5: Carnaúba dos Dantas; 6: Currais Novos; 7: Natal.

Fonte: Adaptado de Medeiros et al. (2017).

A quantidade de casos de pessoas com LCG oscilou muito nos dois últimos séculos. O século XIX foi marcado pelo surgimento dos primeiros casos da síndrome de Berardinelli-Seip registrados no RN. Um povoado localizado na cidade de Carnaúba dos Dantas teve o maior número de casos até o fim do século XX. Nesses dois séculos, foram registrados sucessivos equívocos no diagnóstico da doença, principalmente devido à falta de informação dos profissionais da saúde que lidavam

diretamente com essas pessoas. Alguns profissionais chegaram a confundir o fenótipo da LCG com sinais clínicos de desnutrição, maus tratos ou até doenças infecciosas. Dessa forma, eram realizados tratamentos totalmente equivocados para esses pacientes como, por exemplo, o aumento da ingestão de alimentos hipercalóricos.

O final do século XX apresentou considerável avanço no que se refere ao diagnóstico das pessoas com LCG, em países da América do Norte e Europa. Porém, no Brasil, o imaginário popular ainda era um traço forte e os pacientes sofriam com opiniões equivocadas da sociedade e dos profissionais da saúde. O fenótipo dessas pessoas tem sido associado ao de pessoas mais velhas ou “hermafroditas” (devido à hiperplasia muscular característica da síndrome), afetando diretamente a qualidade de vida das pessoas com a LCG. O convívio dos lipodistróficos com a sociedade acabava sendo um desafio sob o ponto de vista sócio-cultural, uma vez que a maioria dessas pessoas não realizavam atividades cotidianas como ir à escola, brincar ou interagir com outras pessoas.

Com a descoberta dos primeiros mecanismos genéticos envolvidos com o desenvolvimento da doença, o início do século XXI trouxe novas perspectivas para a LCG no mundo, inclusive no Brasil. Embora alguns bancos de dados já consigam informar sobre a epidemiologia mundial desta síndrome, os pacientes brasileiros acabam não entrando nessa estatística pelo fato dessa lipodistrofia ser desconhecida, dada a falta de um sistema eficiente de notificação de doenças raras no Brasil.

A epidemiologia mundial da LCG tem sido reportada pela literatura médica e por bancos de dados especializados em doenças raras. Geograficamente, a sua prevalência varia de acordo com a região, sendo nos Estados Unidos da América e na

Noruega estimada em 1 caso para 10.000.000 de pessoas. Já em países como Líbano, Portugal e Sultanato de Oman, a prevalência é de 1 caso para 200.000, 500.000 e 25.000, respectivamente. Apesar de mais de 500 casos já terem sido documentados ao redor do mundo, esse dado se encontra subestimado devido à falta de inclusão dos levantamentos epidemiológicos do Brasil. Nos últimos anos, publicamos mais dados da série de pacientes do estado do RN e acreditamos que isso ajudará a mapear mais precisamente a epidemiologia dessa rara doença.

Devido às dimensões continentais que compõem o território brasileiro, à falta de informação/qualificação dos profissionais da saúde sobre a LCG e aos equívocos no diagnóstico destes pacientes, o Brasil ainda enfrenta um grande desafio em fornecer dados epidemiológicos reais desta rara lipodistrofia. Além disso, ainda não oferecemos tratamento e acompanhamento adequados para essas pessoas, o que já vem ocorrendo na Europa e Estados Unidos, onde as prevalências são bem inferiores às do estado do RN. Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de políticas públicas para que a real epidemiologia dessa lipodistrofia no Brasil seja fornecida, o diagnóstico e tratamento sejam otimizados e a convivência dessas pessoas com a sociedade seja construída sem tabus ou preconceitos.

No território brasileiro, a ausência de políticas públicas específicas para doenças raras ainda resulta no atraso no diagnóstico e nos cuidados adequados por parte de muitos profissionais da saúde. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) só começou a contemplar especificamente as síndromes raras no ano de 2014, com a criação da Portaria MS nº 199 de 30 de Janeiro de 2014. Dentre os objetivos da portaria, pode-se destacar através do art. 5º (2014):

I - garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com conseqüente redução da morbidade e mortalidade;

II - estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS;

III - proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS);

IV - ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;

V - garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; e

VI - qualificar a atenção às pessoas com doenças raras.

Esses direitos passaram a ser discutidos e, de fato, executados mais de 20 anos após a criação do SUS. Ainda assim, as pessoas que apresentam doenças raras, como a LCG, podem ser submetidas ao menos uma vez na vida a tratamentos errôneos que podem ser prejudiciais. O erro, a ausência e a omissão de diagnóstico são enormes obstáculos para a melhoria da qualidade de vida e assistência para milhares de pacientes com doenças raras, inclusive para aqueles com a síndrome de Berardinelli-Seip.

# O tecido adiposo e a sinalização hormonal

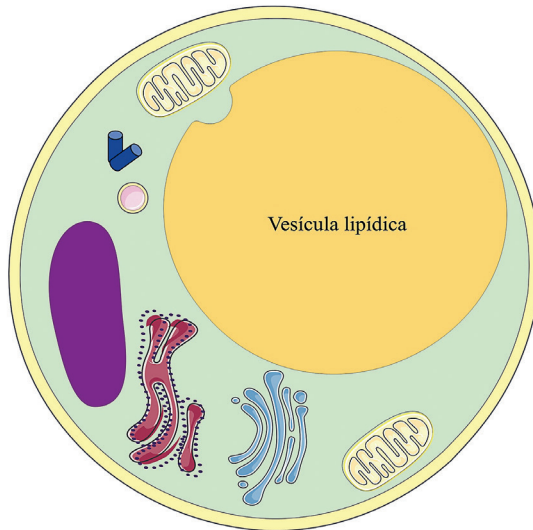
Aquiles Sales  
Craveiro Sarmiento - UFRN

Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos - UFRN

Josivan Gomes de Lima - UFRN

Dentre os vários tecidos encontrados no corpo humano, o tecido conjuntivo possui subdivisões de acordo com suas funções fisiológicas. Inicialmente, esse livro dará ênfase na importância do tecido adiposo e, ao longo dos capítulos, serão mostradas quais são as consequências da sua falta.

Os adipócitos são as células que compõem o tecido adiposo. Em cortes histológicos preparados de material humano adulto, pode-se observar que elas são células bem arredondadas com um núcleo bastante periférico, como se estivessem dando lugar à alguma estrutura celular, hoje conhecida como uma grande organela chamada de vesícula lipídica. Durante a confecção das lâminas histológicas habituais, há a sua remoção, dando à célula uma impressão de “vazio interno” (Figura 2). Essas dinâmicas estruturas, além de suas funções de estocagem, também atuam no tráfego de membrana e no estoque de proteínas, sendo formadas a partir da incorporação lipídica especial no retículo endoplasmático. Quando destacadas da membrana dessa organela, essas vesículas citoplasmáticas podem aumentar de volume através de síntese lipídica localizada ou através da fusão com outras vesículas lipídicas.



**Figura 2** – Estrutura básica da célula adiposa unilocular. Observe que uma vesícula de lipídios principal ocupa grande parte do citoplasma celular, estocando os triacilgliceróis. Os adipócitos uniloculares, ou brancos, são células especializadas no armazenamento e liberação de energia para o organismo. A energia é assimilada pelos adipócitos e estocada em vesículas lipídicas sob a forma de triacilgliceróis. O tecido adiposo branco está ativamente envolvido na regulação de funções celulares através de uma complexa rede de sinalização endócrina, parácrina e autócrina, as quais influenciam as respostas de muitos tecidos, como hipotálamo, pâncreas, fígado, músculo esquelético, rins, endotélio, sistema imune, entre outros.

Fonte: Adaptado de SMART (2018).

De forma geral, o tecido adiposo recebe uma nomenclatura especial de acordo com aspectos morfoquantitativos dessas vesículas lipídicas. O tecido adiposo branco, unilocular ou amarelo possui apenas uma única vesícula citoplasmática em

cada célula, ocupando quase todo o citoplasma, enquanto que o tecido adiposo marrom, multilocular ou pardo, possui várias vesículas menores distribuídas no citoplasma de suas células, as quais possuem localização bastante limitada no organismo adulto, sendo especializadas principalmente na termogênese. Os adipócitos uniloculares, que consistem na quase totalidade do tecido adiposo corporal em pessoas adultas, serão o nosso foco, ao longo deste livro, visto que este tipo de tecido está altamente relacionado à LCG.

Para acomodar o grande volume de lipídios, os adipócitos uniloculares são capazes de alterar seu diâmetro cerca de 20 vezes e o seu volume cerca de mil vezes. Aproximadamente 90% do volume das células adipocitárias corresponde à vesícula lipídica, estando o núcleo e as demais organelas citoplasmáticas localizadas na periferia da célula. Essas vesículas são responsáveis pelo armazenamento de lipídios do tipo triacilgliceróis, que advém tanto de síntese endógena nessas células, como da absorção alimentar, via exógena, com consequente transporte pelas lipoproteínas plasmáticas. Em situações de saciedade, os triacilgliceróis são estocados nas vesículas e, quando há a necessidade de energia para o organismo, algumas enzimas são responsáveis por modular a sua saída para o uso por outras células. Em relação à deposição de lipídios nessas estruturas, pelo fato de existirem danos teciduais associados ao excesso de armazenamento de triacilgliceróis (em casos de aterosclerose, diabetes e obesidade) e à sua falta (nas lipodistrofias), o processo de estoque dessas moléculas deve ser bastante controlado.

Até recentemente, o tecido adiposo era considerado como sendo responsável apenas pelo estoque energético na forma de triacilgliceróis. Contudo, novos achados têm demonstrado que esse tecido regula importantes funções celulares através da

secreção de hormônios, fatores de crescimento e citocinas. Os adipócitos são atualmente considerados por muitos como um “órgão” endócrino, já que estão ativamente envolvidos na regulação de funções celulares através de uma complexa rede de sinalização endócrina, parácrina e autócrina. O tecido adiposo unilocular influencia várias respostas celulares de outros locais, tais como hipotálamo, pâncreas, fígado, músculo esquelético, rins, endotélio, sistema imunológico, entre outros. Além disso, as moléculas produzidas pelo tecido adiposo podem afetar o equilíbrio energético e, provavelmente, exercem um importante papel no desenvolvimento de complicações no metabolismo. No Quadro 1 mostramos importantes moléculas produzidas pelo tecido adiposo unilocular e suas respectivas funções.

<b>Molécula</b>	<b>Função/Efeitos</b>
Leptina	Sinaliza para o cérebro acerca do estoque de gordura no corpo; Regula o apetite e o gasto de energia. Tem ação anorexígena.
Adiponectina	Estimula a oxidação de ácidos graxos; Diminui o conteúdo de triacilgliceróis no músculo esquelético e fígado, melhorando a sensibilidade à insulina. Diminui as concentrações de glicose no sangue.
Resistina	Aumenta a resistência à insulina em roedores; Em humanos, suas ações não são completamente conhecidas.
Adipsina	Envolvida com o metabolismo do tecido adiposo.
TNF- $\alpha$	Está relacionado com o desenvolvimento de resistência à insulina na obesidade.

IL-6	Relacionada com a defesa do hospedeiro e no metabolismo de lipídios e carboidratos.
Angiotensinogênio	Precursor de angiotensina II; Regula a pressão arterial e a homeostase de eletrólitos.
TGF- $\beta$	Regula vários processos biológicos, incluindo proliferação, diferenciação, apoptose e desenvolvimento celular.
ASP	Influencia a taxa de síntese de triacilgliceróis no tecido adiposo.
<b>Abreviações:</b> TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; TGF- $\beta$ : Fator de crescimento transformante; ASP: Proteína estimuladora de acetilação.	

**Quadro 1** – Principais moléculas produzidas pelo tecido adiposo unilocular.  
Fonte: Autoria própria.

## Leptina: fator de saciedade circulante

A leptina é uma proteína composta por 146 aminoácidos, com peso molecular de 16 kDa. Produto hormonal do gene *ob*, é expressa predominantemente no tecido adiposo e, em concentrações menores, no hipotálamo, hipófise, epitélio gástrico fúndico, músculo esquelético, sinciotrofoblasto e epitélio mamário. Além de ser um importante componente na regulação do peso corporal e no gasto energético, possui um

importante papel em diversos processos fisiológicos. A leptina age em diferentes regiões do cérebro e está envolvida com os seguintes processos fisiológicos, como: regulação da ingestão alimentar, motivação, aprendizagem, memória, funções cognitivas, neuroproteção, reprodução, crescimento, metabolismo, resposta imunológica, dentre outras funções. Qualquer modificação nos níveis de expressão e/ou atividade deste hormônio pode modular diferentes processos fisiológicos.

Em relação à regulação da ingestão alimentar, a leptina atua como um fator de saciedade, diminuindo o apetite, aumentando o gasto de energia e, conseqüentemente, diminuindo as concentrações de gordura do corpo. No cérebro, o núcleo arqueado hipotalâmico é o principal local associado aos efeitos da leptina na regulação da homeostase energética. Nessa região, existem duas populações de neurônios que são sensíveis à leptina: os neurônios orexígenos e os anorexígenos. Os primeiros são os que estimulam o consumo alimentar através da secreção de neuropeptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao Agouti (AgRP). O segundo grupo de neurônios inibe o consumo alimentar, através da secreção de neuropeptídeos anorexigênicos, como pró-ópiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART).

Após uma refeição a produção de leptina pelo tecido adiposo aumenta e, através da corrente sanguínea, este hormônio atinge o hipotálamo, inibindo os neurônios orexígenos e estimulando os anorexígenos, o que resulta na saciedade e na redução da ingestão alimentar. Os mecanismos pelos quais a leptina regula os neurônios hipotalâmicos envolvem tanto mudanças na expressão gênica como na atividade da membrana dessas células. Após a deleção do receptor da insulina, foi possível observar um aumento do consumo alimentar e das

concentrações de gordura em camundongos. Outros estudos mais recentes também indicaram que a leptina age na região caudal do tronco encefálico, em particular, no núcleo do trato solitário, resultando na ativação do sistema nervoso autônomo simpático e, conseqüentemente, no aumento do gasto de energia e da oxidação de lipídios.

A leptina atua também no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Sua ação é fundamental para a pulsatilidade de gonadotrofinas e no funcionamento ovariano normal. Esse efeito é facilmente perceptível nos casos de amenorreia hipotalâmica descritos em mulheres com muito baixo percentual de gordura corporal, como em bailarinas, maratonistas ou modelos. Nesses casos, a hipoleptinemia é um fator fisiopatológico crucial e o ganho de peso causa um aumento na leptinemia, contribuindo para que essas mulheres voltem a menstruar. O tecido adiposo é, então, um importante regulador do metabolismo, atuando em vários órgãos através de diferentes substâncias produzidas pelos adipócitos. O excesso ou déficit dessas células pode desencadear alterações metabólicas que se traduzem, em última análise, em mudanças metabólicas clinicamente importantes e potencialmente fatais para os pacientes com lipodistrofia.

### Adiponectina: Hormônio com efeito antioxidante e cardioprotetor

A adiponectina é uma glicoproteína primariamente produzida nos adipócitos e secretada no plasma. Constitui cerca de 0,01 a 0,05% das proteínas séricas totais, um valor maior até do que a leptina. Em homens saudáveis, a adiponectina é inibida pela testosterona circulante, culminando numa natural concentração

menor em relação às mulheres. Os seus receptores, AdipoR1 e AdipoR2, são expressos em muitas células e, quando ativados por esse hormônio, aumentam a atividade da adenosine monophosphate protein kinase (AMPK), estimulando positivamente a oxidação dos ácidos graxos, sensibilidade à insulina, a utilização da glicose e, negativamente, a neoglicogênese.

A adiponectina possui funções cardioprotetoras, auxiliando na diminuição do estresse oxidativo, inflamação e apoptose, bem como na inibição de moléculas de adesão, como *vascular cell adhesion molecule* (VCAM). Sua ação antioxidante está relacionada com a fosforilação indireta do *nuclear factor erythroid derived 2 like 2* (NFE2L2), uma das proteínas mais importantes para ativação da defesa antioxidante intracelular. Em situações saudáveis, suas concentrações plasmáticas aumentam durante o jejum, e sua sinalização no sistema nervoso central aumenta a atividade do neuropeptídeo Y, estimulando a ingestão de alimentos. Em pessoas com lipodistrofia, a ausência quantitativa do tecido adiposo prejudica, portanto, a secreção desse hormônio. Para os pesquisadores, a resistência severa à insulina e as complicações metabólicas da lipodistrofia possuem alta relação com a diminuição da sinalização da adiponectina. De fato, vários estudos demonstraram a relação das baixas concentrações de adiponectina e o aparecimento do diabetes *mellitus* e cardiopatias. Pessoas com os tipos 1 e 4 da lipodistrofia generalizada congênita apresentam baixíssimas concentrações desse hormônio, enquanto tipo 2 ainda possui secreção remanescente ligeiramente maior.

# Introdução às lipodistrofias: a formação do tecido adiposo e consequências da sua falta funcional

Aquiles Sales Craveiro  
Sarmiento - UFRN

Daniele Maria Lopes Pinheiro - UFRN

Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos - UFRN

Josivan Gomes de Lima - UFRN

O processo de maturação do tecido adiposo é conhecido como adipogênese. Caracterizada por uma série de acontecimentos bioquímicos, a diferenciação adipocitária é um conjunto de eventos meticulosamente regulado por várias moléculas sinalizadoras, culminando na formação de células adiposas maduras com suas vesículas lipídicas.

Os adipócitos uniloculares são derivados das células-tronco mesenquimais, as quais se tornam células diferenciadas através de uma via sequencial de maturação celular vinda da ectoderme ou mesoderme. De acordo com a presença de fatores de transcrição específicos, essas células podem ser da linhagem adipogênica (pré-adipócitos), miogênica ou osteogênica. O processo pelo qual os pré-adipócitos são maturados à adipócitos envolve uma sucessão de estágios que são modulados por algumas proteínas como: PPAR (receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomo), importante membro para a diferenciação adipocitária, e componentes da família C/EBP (proteínas de ligação ao acentuador CCAAT).

Durante a adipogênese, a expressão inicial da isoforma beta de C/EBP promove as expressões da sua isoforma alfa e do PPAR, os quais agem em conjunto para manter o fenótipo diferenciado. A proteína PPAR, um receptor presente na membrana nuclear, foi inicialmente caracterizada como sendo uma das maiores reguladoras da diferenciação adipocitária. Pessoas que carregam mutações no gene deste receptor podem sofrer de várias disfunções do tecido adiposo e resistência à insulina, já que ele regula uma série de genes envolvidos na adipogênese e liberação ou estoque de ácidos graxos. Após ativação, os genes alvo do PPAR levam a cascatas que promovem a captação de lipídios e glicerol e inibição de lipólise.

Desordens associadas ao tecido adiposo são muito comumente relacionadas à obesidade. Entretanto, a sua falta também pode gerar graves comprometimentos de homeostasia, e as condições clínicas caracterizadas por perdas de gordura corporal são chamadas de lipodistrofias. Em algumas pessoas, a perda do tecido adiposo é pequena e em áreas particulares (lipodistrofia localizada) ou só nos membros (lipodistrofia parcial). Entretanto, há casos em que a perda ocorre em praticamente todo o corpo (lipodistrofia generalizada). De acordo com o modo de herdabilidade, esta condição também pode ser classificada como congênita ou adquirida.

As formas localizadas ou parciais possuem, geralmente, implicações estéticas que podem ser moduladas através de procedimentos cirúrgicos. Entretanto, de acordo com a magnitude da ausência no número de adipócitos, as formas generalizadas são mais graves e geralmente cursam com resistência à insulina e acantose nigricans, diabetes *mellitus*, hipertriglicéridemia e esteatohepatite que, se não tratada adequadamente, evolui para cirrose.

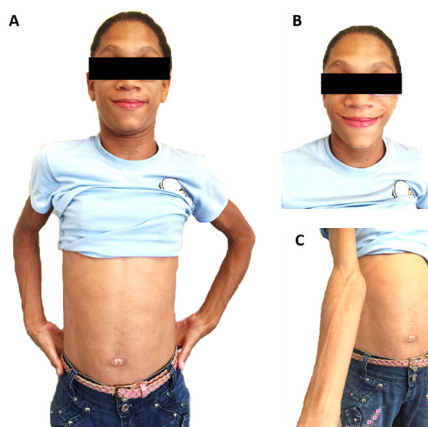
Em relação às lipodistrofias adquiridas, a induzida por fármacos para o tratamento do HIV é uma das mais frequentes, acometendo mais de 100 mil pessoas nos Estados Unidos, como também em vários outros países, e cursando com perda de adipócitos na região da face e deposição excessiva no pescoço e abdômen. Há também a lipodistrofia parcial adquirida, e lipodistrofia generalizada adquirida, nas quais componentes autoimunes podem destruir o tecido adiposo.

No caso das lipodistrofias congênitas, vários genes mutados foram atribuídos como sendo os seus desencadeadores. As displasias mandibuloacrais, síndromes autoinflamatórias, lipodistrofias familiares parciais, progérias do tipo Hutchinson-Gilford e síndromes progeroides atípicas são alguns exemplos. Embora muito rara, uma das lipodistrofias generalizadas congênitas mais estudadas é a LCG, alvo da abordagem principal desse livro.

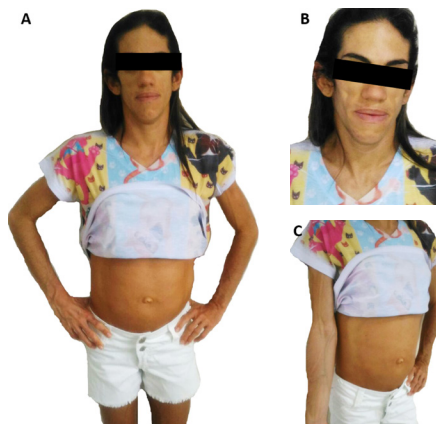
Nas pessoas com LCG, a hepatomegalia, esteatose e eventual cirrose são causados pelo direcionamento do estoque de lipídios ao fígado, desencadeando também uma evidente resistência à insulina. Mulheres com LCG podem ter hirsutismo, clitoromegalia, oligomenorreia e síndrome dos ovários policísticos. A fertilidade masculina usualmente é normal, embora uma das principais proteínas alteradas na LCG seja muito importante para a formação dos espermatozoides. Pancreatite, hiperlipidemia, nefropatia e retinopatia diabética são agravos que, frequentemente, podem ser encontrados também.

A aparência física de uma pessoa com LCG é bem característica ajudando no descobrimento da síndrome desde os primeiros anos de vida. (Figuras 3 e 4). Embora outras lipodistrofias, como as síndromes progeroides, possam confundir o médico na hora do diagnóstico, a investigação da LCG é indicada

quando uma pessoa, logo cedo, apresenta diabetes, hipertrigliceridemia (acima de 1000 mg/dL), esteatose hepática e acantose nigricans, associadas ao fenótipo das Figuras 3 e 4. Logo então, a busca por evidências da perda de tecido adiposo deve ser feita. Pode-se usar densitometria de corpo inteiro (para avaliar percentual de gordura corporal), associada a metodologias de biologia molecular para desvendar qual o tipo de LCG, já que nem todos os pacientes terão as mesmas manifestações clínicas, de forma que o tecido adiposo pode estar diferentemente distribuído de acordo com o tipo de mutação gênica presente no paciente, como será descrito nos próximos capítulos.



**Figura 3** – Características morfológicas de paciente com LCG tipo 1. (A) Vista anterior de paciente do sexo feminino. (B) Vista anterior da face mostrando aspectos acromegaloides, bochechas atróficas e prognatismo. (C) Vista anterior do braço direito e abdome mostrando flebomegalia e protusão umbilical. Fonte: Cândido Dantas et al. (2018).



**Figura 4** – Características morfológicas de paciente com LCG tipo 2. (A) Vista anterior de paciente do sexo feminino. (B) Vista anterior da face mostrando aspectos acromegaloides, bochechas atróficas e prognatismo. (C) Vista anterior do braço direito e abdome mostrando flebomegalia e protusão umbilical. Fonte: Cândido Dantas et al. (2018).

## Tecido adiposo, inflamação e a síndrome de Berardinelli-Seip

Os processos inflamatórios no tecido adiposo também estão associados à patogênese da LCG, evidenciando que esta síndrome também pode estar relacionada com desequilíbrios na resposta imunológica. Mutações que afetam a proteína seipina, como a A212P, foram descritas levando à inibição da adipogênese por uma regulação negativa da expressão de PPAR $\gamma$  em células pré-adipocitárias 3T3-L1. Isso causa um defeito no acúmulo de lipídios e na formação de vesículas intracelulares, contribuindo para o comprometimento da diferenciação. Ademais, foi visto que há um aumento de reposta inflamatória durante a adipogênese dessas células. Por meio do estudo do perfil de expressão gênica feito pelas técnicas de microarranjos, vias envolvidas com a

inflamação estavam reguladas a favor de sua expressão. Nesse estudo, a inflamação foi causada por um fenômeno conhecido como estresse do retículo endoplasmático (RE). Essas células apresentavam a seipina mal formada por causa da mutação, o que comprometia a homeostase da organela onde ela se localiza: o RE. Estresse do RE é intimamente visto não só como causador de inflamação, mas também de estresse oxidativo.

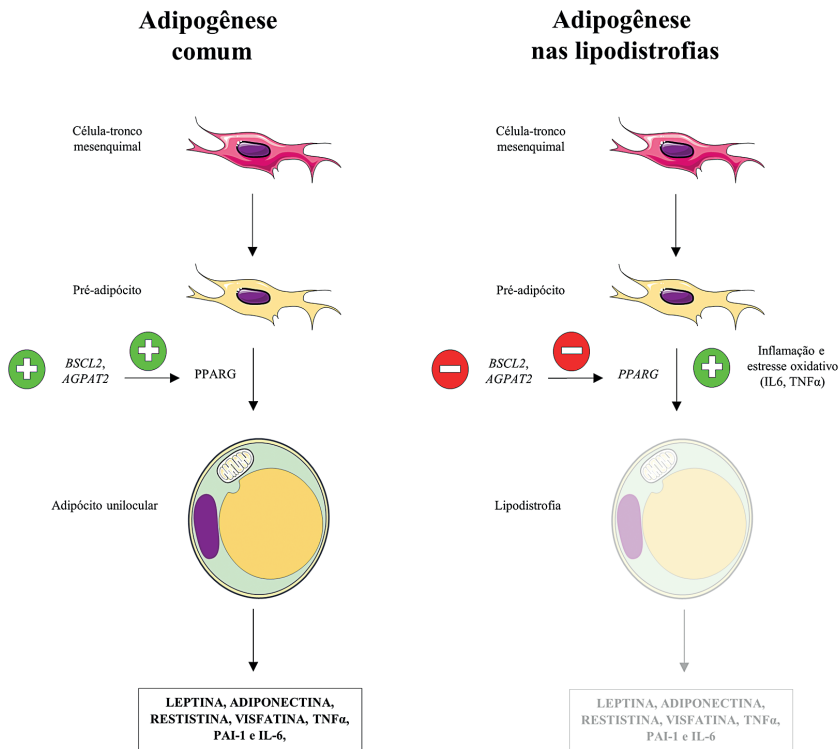
A produção de radicais livres pelo organismo faz parte de um processo fisiológico com importância biológica relevante, apresentando ação na sinalização de transferência de elétrons para produção de ATP, como também em outras vias metabólicas. Porém, quando essa produção ocorre em excesso, provocando um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, ocorre à instalação do estresse oxidativo, que favorece a oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções. Não só essa mutação específica no gene que codifica para em seipina, mas outras disfunções adipocitárias ligadas às mutações observadas nas lipodistrofias podem aumentar o estresse oxidativo através da produção de radicais livres, os quais, quando em altas concentrações, podem comprometer, ainda mais, a diferenciação adipocitária.

A LCG é uma doença de herança autossômica recessiva. Como tal, apenas os indivíduos homocigotos desenvolvem o fenótipo característico e as alterações clínicas significativas. Em um primeiro momento, acreditamos que os indivíduos heterocigóticos, por serem portadores de apenas um alelo mutado, não apresentariam nenhuma alteração clinicamente diferente daqueles indivíduos homocigotos selvagens. Entretanto, na análise das várias vias genéticas através de microarranjos, detectamos vias inflamatórias hiperexpressas tanto nos heterocigotos, como nos homocigotos mutantes. Esse dado, uma vez confirmado, tem

implicações clínicas relevantes, pois existem muito mais indivíduos heterozigóticos que homozigotos mutantes. Mais estudos são necessários para o melhor entendimento dessa problemática.

De forma geral, as pessoas com essa síndrome apresentam comorbidades que levam ao óbito. Algumas delas, como artrites, doenças hepáticas ou pancreatites estão relacionadas à inflamação aumentada. Bioquimicamente, a ausência do tecido adiposo funcional está relacionada à diminuição de adiponectina, uma importante molécula anti-inflamatória. Logo, a diminuição da concentração de adiponectina pode desequilibrar as respostas inflamatórias. A inflamação sistêmica, por si só, já causa estresse oxidativo, o qual é capaz de gerar danos irreversíveis ao DNA. No entanto, embora haja a presença de inflamação, as lipodistrofias também podem apresentar comprometimento na resposta imunológica, secundário à perda da função adipocitária que culmina na menor síntese de moléculas pró-inflamatórias, como as descritas no Quadro 1 do CAPÍTULO *O tecido adiposo e a sinalização hormonal*.

TNF- $\alpha$ , por exemplo, é uma citocina pró-inflamatória que apresenta sua forma biologicamente ativa quando ocorre a clivagem da forma de 26 para 17kDa. Pode ser expressa nos adipócitos e nas células vasculares com implicação na patogênese da obesidade e da resistência à insulina. É o principal mediador da resposta inflamatória e o principal regulador da expressão da IL-6, uma outra citocina pró-inflamatória que também tem sido associada à resistência à insulina pelo mesmo mecanismo do TNF- $\alpha$ . A Figura 5 demonstra a relação entre tecido adiposo, inflamação e LCG.



**Figura 5** – Etapas da adipogênese na ausência e na presença da LCG. Observe o painel da esquerda mostrando a adipogênese em indivíduos sem LCG, cujos genes *AGPAT2* e *BCL2* estão ativos. No painel à direita, mutações em *AGPAT2* e *BCL2* resultam na perda do tecido adiposo (LCG) e consequente ocorrência de inflamação e estresse oxidativo que prejudicam a adipogênese. Os adipócitos também secretam uma variedade de hormônios conhecidos como adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, TNF- $\alpha$ , PAI-1), as quais possuem um papel na regulação de energia e no sistema imunológico. TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa; PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio; IL-6: Interleucina-6; ANGPTL-4: Proteína 4 tipo angiopoietina.

Fonte: Adaptado de SMART (2018).

# Bases moleculares e classificações da síndrome de Berardinelli-Seip

Aquiles Sales Craveiro  
Sarmiento - UFRN

Lucymara Fassarella  
Agnéz Lima - UFRN

Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos - UFRN

Josivan Gomes de Lima - UFRN

Os estudos de biologia molecular identificaram quatro genes mutados relacionados com a síndrome de Berardinelli-Seip. Nos últimos anos, entretanto, mutações em outros genes têm sido descritas. No Quadro 2, observa-se um panorama geral dos 4 principais genes mutados relacionado à etiologia molecular da LCG.

<b>Gene/Proteína afetada</b>	<b>Lipodistrofia congênita generalizada (Berardinelli-Seip)</b>
<i>AGPAT2</i> /1-AGPAT 2	LCG tipo 1
<i>BSCL2</i> /Seipina	LCG tipo 2
<i>CAV1</i> /Caveolina-1	LCG tipo 3
<i>CAVIN1</i> /Cavina-1	LCG tipo 4

**AGPAT2:** 1-Aciliglicerol-3-fosfato O-aciltransferase-2.  
**BSDL2:** *Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy type 2;*  
**LCG:** Lipodistrofia Congênita Generalizada.

**Quadro 2** – Classificações moleculares da síndrome de Berardinelli-Seip

Fonte: Autoria própria.

## Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 1 (LCG tipo 1)

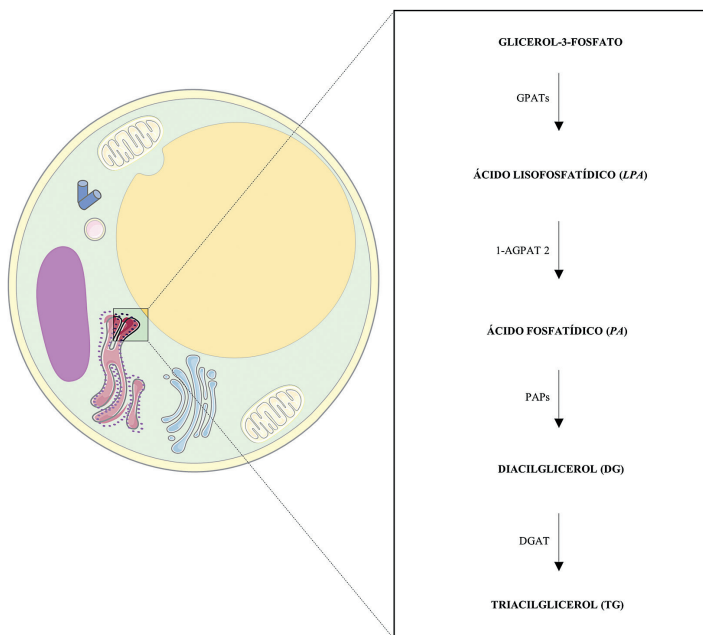
Uma molécula de glicerol unida a três ácidos graxos forma um triaciliglicerol (TG), importante lipídio armazenado em grandes quantidades no tecido adiposo para uso posterior. Atuando como uma importante reserva energética, esses TGs são mais rentáveis e duradouros do que o próprio glicogênio muscular. De acordo com a necessidade do organismo, a ingestão dos ácidos graxos pode culminar na formação de mais fosfolípidios de membrana, ou podem ser direcionados para a formação dos triaciligliceróis. Durante o período de jejum, os TGs são moléculas importantes para o fornecimento energético, estando armazenados nas vesículas lipídicas do tecido adiposo, com um menor estoque em tecidos não adipocitários, como o fígado, músculo esquelético e outros órgãos.

A síntese endógena de TGs, a partir de subunidades de glicerol e ácidos graxos, acontece principalmente em regiões específicas do retículo endoplasmático (RE), estando muitas das enzimas responsáveis por este processo localizadas nessa região. Inicialmente, essas moléculas passam por uma série de reações que se iniciam a partir do 2-monoaciliglicerol, no intestino delgado, ou a partir do glicerol-3-fosfato, em vários tecidos. No tecido adiposo unilocular, o glicerol-3-fosfato é um produto originado da glicólise, enquanto que, no multilocular,

no fígado e nos rins, esse intermediário pode ser um produto da fosforilação do glicerol, por causa da grande quantidade da enzima glicerol quinase. Através da ação das glicerol-3-fosfato aciltransferases (GPATs), este glicerol-3-fosfato é convertido em 1-acilglicerol-3-fosfato (ácido lisofosfatídico ou *LPA*) (Figura 6).

O ácido lisofosfatídico é um lipídio bioativo muito potente com diversas funções biológicas, as quais vão desde fisiológicas (mitogênese, diferenciação celular, agregação plaquetária, remodelamento de citoesqueleto de actina e contração de músculo liso) até patológicas (promoção de crescimento celular tumoral e invasão). Além disso, ele é um ligante para receptores associados à proteína G, podendo ter um papel na proliferação pré-adipocitária e adipogênese (Figura 6).

O *LPA*, através da ação das enzimas 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferases (1 AGPATs) pode ser transformado em 1,2 diacilglicerol fosfato (ácido fosfatídico ou *PA*), o qual funciona como segundo mensageiro lipídico, participando de vários eventos de sinalização intracelular. As enzimas fosfatases de ácido fosfatídico (*PAPs* - Lipina) convertem este *PA* em 1,2 diacilglicerol, o qual pode ser precursor da síntese de triacilgliceróis – através da ação das diacilglicerol aciltransferases (*DGATs*) – ou formador de glicerofosfolipídios componentes de membranas celulares, como a fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina (Figura 6).



**Figura 6** – Funções dos adipócitos no estoque de energia na forma de triacilglicerois. A biossíntese de TGs envolve uma série de reações de acilação na posição 3 do glicerol 3-fosfato através da ação de diferentes aciltransferases, as quais acontecem em regiões do retículo endoplasmático (RE). 1-AGPAT 2, por sua vez, é uma aciltransferase chave, já que mutações em seu gene estão associadas com a LCG tipo 1.

Fonte: Adaptado de SMART (2018).

Em 1997, a enzima 1 AGPAT-2 (1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase-2) foi estudada, sendo identificado o seu gene com apenas 20kb, 6 éxons e localizando-se no cromossomo 9q34. Ensaios de *northern blotting* mostraram que esse gene é muito expresso no fígado e pâncreas, com menores concentrações intracelulares na placenta e certas regiões do cérebro, e com níveis intermediários em vários outros tecidos. Pertencendo

a uma família de várias aciltransferases, 1 AGPAT-2, com 278 aminoácidos, possui 48% de identidade com a proteína 1 AGPAT-1, mas muito menos homologia com as outras de sua família. Além disso, foi visto que esta isoforma 2 é a mais expressa no tecido adiposo. Em 1999, a localização cromossômica 9q34, do gene *AGPAT2*, foi relacionada ao aparecimento da síndrome de Berardinelli-Seip tipo 1. Desde essa época, pequenas deleções, mutações em sítios de *splicing*, *frameshifts*, mutações em regiões 3' não traduzidas e mutações sem sentido (*nonsense*) já foram reportadas para esse gene. Embora várias aciltransferases já tenham sido descritas, somente poucas delas possuem a atividade de catálise de conversão de *LPA* em *PA*, possuindo outras funções celulares.

Ao longo dos anos, vários autores têm proposto mecanismos para explicar o porquê de a falta funcional da enzima 1 AGPAT-2 ser a causa de uma lipodistrofia generalizada. Inicialmente, acreditou-se que a LCG tipo 1 seria causada, primariamente, pela falta de triacilgliceróis dentro dos adipócitos por causa da inatividade enzimática dessa aciltransferase. Isso acarretaria, portanto, a diminuição da biodisponibilidade de ácido fosfatídico para a posterior síntese de triacilglicerol nos adipócitos, e no aumento da quantidade de *LPA* celular pela falta de conversão de um ácido no outro. Esses mecanismos seriam, portanto, responsáveis por afetar a função adipocitária normal.

Posteriormente, outros pesquisadores comprovaram que *AGPAT2* é um gene regulado a favor de sua expressão durante a fase de diferenciação adipocitária. A sua inativação, portanto, seria responsável por um atraso neste processo, debilitando a síntese de TGs e seu estoque. Esta aciltransferase também foi apontada como sendo necessária para a expressão de *C/EBPβ*, *PPARγ* e adiponectina, dando suporte à hipótese de que a

lipodistrofia seria causada, primariamente, por uma desordem de diferenciação adipocitária, no lugar de acumulação defeituosa de triacilgliceróis.

Por outro lado, outros investigadores observaram que, em ratos com deficiência de 1 AGPAT-2, ainda existiam depósitos de tecido adiposo uni e multilocular dispersos, indicando que essa enzima não seria tão necessária para o início da diferenciação e proliferação adipocitária. Para eles, o mecanismo de apoptose e necrose, em algum momento, seriam importantes para a perda do tecido, sendo fatores essenciais na origem da lipodistrofia. Mais estudos são, portanto, necessários para definir o completo mecanismo molecular do surgimento da LCG tipo 1.

## Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2 (LCG tipo 2)

Grande parte dos estudos moleculares ligados à síndrome de Berardinelli-Seip apontam para um locus gênico localizado no cromossomo 11q13, denominado *BSCL2*. Foi visto que, nessa região, existe um gene que codifica para uma proteína conhecida como seipina, a qual pode ter sua função afetada por várias mutações (a maioria sem sentido, ou “*nonsense*”). Seipina é conhecida como uma proteína transmembrana do RE com uma região com uma região glicosilada voltada para o lúmen desta organela e suas caudas N e C-terminais para o citosol.

Seipina possui um papel relevante no metabolismo de lipídios e na diferenciação adipocitária, sendo a sua ausência uma das causas de falta do tecido adiposo metabolicamente ativo desde a infância, além de leve deficiência mental e cardiomiopatia. Seu padrão de expressão é variável em muitos tecidos, podendo ser encontrada no fígado, músculo, pâncreas, rim, testículos e sistema nervoso central. Alguns trabalhos já mostraram que

seipina poderia estar associada à neurotransmissão, relacionando-se com distúrbios neuronais severos. Embora a sua expressão seja elevada na maioria das regiões da parte central do sistema nervoso e nos testículos, ainda não está claro qual a função exata do gene *BSCL2* na patogênese da lipodistrofia.

Mutações que afetam a função de tal proteína são, portanto, uma das principais causas da LCG, levando a uma das formas mais severas de todos os seus subtipos. Na LCG tipo 2, o indivíduo perde tanto o tecido metabolicamente ativo, quanto o tecido adiposo de suporte mecânico que ajuda na proteção de algumas regiões do corpo. Por causa da intensa relação entre essa proteína e o sistema nervoso central, pessoas com LCG tipo 2 também podem apresentar deficiência intelectual observada de forma variável. Ao longo dos anos, assim como para 1-AGPAT 2, pesquisadores se empenharam em saber o porquê de a falta funcional de seipina estar associada à uma das formas mais graves de todas as lipodistrofias. Até hoje, as vias bioquímicas e funções desta proteína não estão totalmente elucidadas.

Inicialmente, os pesquisadores, através de ensaios em leveduras, viram que a ausência da proteína em questão resultava na formação de vesículas de lipídio irregulares (ou gigantes), muitas vezes agrupadas em volta do RE. Assim, eles propuseram que seipina seria importante para manutenção dessas vesículas e, talvez, para sua montagem. Para eles, a etiologia molecular primária da LCG tipo 2 estava na falha em formar vesículas de lipídios normais em adipócitos ou em seus precursores. Nessa época, eles ainda sugeriram que a formação estrutural e funcional normal dessas organelas fosse importante para a diferenciação adipocitária.

Mais à frente, outros estudiosos investigaram o papel de seipina na regulação da maturação adipocitária. Eles

observaram que, em ensaios *in vitro* usando células 3T3-L1, o RNA mensageiro desse gene está regulado a favor de sua expressão durante a adipogênese induzida por hormônios, possuindo um papel para a sua diferenciação em adipócitos. Seus outros resultados demonstraram que esta proteína seria necessária para a adipogênese normal, uma vez que auxiliaria na ativação total de PPAR $\gamma$  para iniciação da adipogênese. A deleção do gene em questão, portanto, levaria à regulação negativa da expressão de fatores de transcrição adipogênicos importantes, como o PPAR $\gamma$  e C/EBP $\alpha$ .

Além disso, foi demonstrado que seipina possui funções no metabolismo da gordura e que sua deficiência causaria acúmulo de intermediários lipídicos, alterando perfis de fosfolipídios de membrana. Em teoria, a perda funcional dessa proteína poderia levar a um aumento da concentração de ácido fosfatídico (PA), no RE e envelope nuclear, podendo causar efeitos tóxicos tecido-específicos através do bloqueio da diferenciação adipocitária. Posteriormente, outros cientistas viram que seipina estava relacionada com o remodelamento do citoesqueleto de actina durante a maturação adipocitária, sendo um importante mecanismo para a progressão desse processo. Mais estudos, portanto, precisam ser levantados para determinarem se os mecanismos supracitados para explicação da patogênese da LCG tipo 2 são mutuamente excludentes ou complementares.

### Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 3 (LCG tipo 3)

A membrana plasmática possui inúmeras funções na homeostase celular e, em vários tipos de células, possui microdomínios - invaginações de 50 a 100nm - conhecidos como cavéolos (Figura 7). Abundantes nessa região e ricos em

colesterol e esfingolípídios, essas estruturas estão envolvidas em várias atividades, como: transcitose, endocitose, metabolismo lipídico, proliferação, transporte de colesterol e sinalização celular insulínica. Muitas moléculas envolvidas em comunicações celulares são encontradas dentro dos cavéolos, incluindo proteínas G, quinases e GTPases relacionadas à RAS, indicando uma integração entre a localização caveolar de moléculas sinalizadoras e eventos de sinalização transmembrana. Especula-se que os cavéolos tenham surgido a partir do complexo de Golgi, como uma unidade que se funde na membrana.

A estrutura desses microdomínios é importante para a sua função, sendo relatado que existem importantes proteínas associadas a essas regiões, conhecidas como caveolinas. Enquanto que a caveolina-1 e 2 são expressas em vários tipos celulares, a caveolina-3 é expressa apenas no músculo esquelético e cardíaco. Essas proteínas são os principais componentes peptídicos dos cavéolos, conseguindo se ligar ao colesterol e formar oligômeros de alto peso molecular. Além disso, alguns estudos mostram que essas proteínas podem modular a expansão de tamanho das vesículas de lipídio, através de remodelamento fosfolipídico e interações proteína-proteína.

Caveolina-1 é codificada pelo gene *CAV1* e também é o maior membro de sua família, sendo muito abundante nos adipócitos, células endoteliais, fibroblastos, endotélio e em diferentes tipos celulares no pulmão. Com 22kDa e bem conservada, possui como principal função a formação do cavéolo. Age como um gene supressor de tumor, desfavorecendo a proliferação celular e é importante para a endocitose de partículas por ajudar a levar lipídios para as vesículas de gordura, sendo necessária para a função adipocitária normal. Na falta dessa caveolina, o número de cavéolos pode ser bastante reduzido.

Pesquisadores descreveram que mutações no gene *CAVI* foram encontradas em pessoas com fenótipo parecido com os da síndrome de Berardinelli-Seip tipo 1 e tipo 2, sem associação com mutações correlacionadas classicamente com esta síndrome. Kim e colaboradores mostraram a introdução de um códon de parada prematuro como sendo uma nova mutação em *CAVI* que causaria um novo tipo de LCG, o tipo 3. As principais manifestações clínicas relatadas foram: lipoatrofia, acantose nigricans, hiperandrogenismo, hepatoesplenomegalia, severa resistência à insulina e hipertrigliceridemia (características usuais das outras LCGs). Além disso, novos achados não relacionados às outras mutações clássicas foram encontrados: ausência de crescimento linear durante a infância e de características acromegaloídes e alteração da homeostase do cálcio.

As caveolinas se comunicam com as vesículas de lipídio e podem até mesmo ser encontradas dentro delas. Estudiosos mostraram que, quando a célula está muito “cheia de lipídios”, a caveolina-1 é endocitada e se transloca para a vesícula de lipídio, possuindo papel na sua formação. A perda de *CAVI*, portanto, pode levar à desregulação lipídica por perturbação no estoque de lipídios. Embora ainda não se saiba o mecanismo completo do porquê da perda de caveolina-1 causar lipodistrofia, sabe-se que esta proteína é importante para o funcionamento do tecido adiposo normal. De fato, mutações nas caveolinas poderiam acabar influenciando a diferenciação adipocitária, transporte lipídico e ou até mesmo a formação das vesículas de lipídios.

## Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 4 (LCG tipo 4)

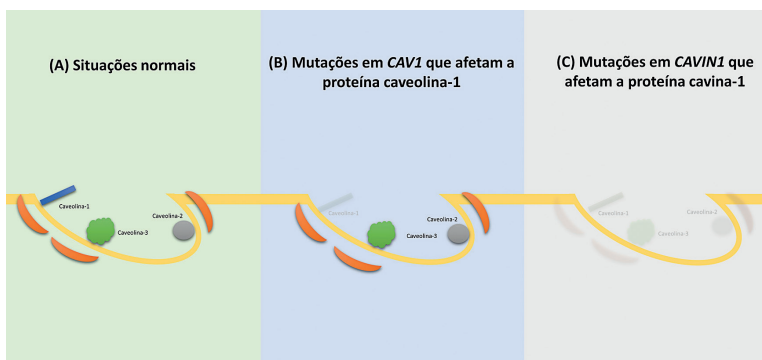
Para que os cavéolos possam ser bem formados e estabilizados, outros componentes também são necessários. A família cavina consiste num conjunto de proteínas que atuam como um complexo multimérico na estabilização dessas estruturas membranares. De todas elas, a mais importante para esta função é a cavina-1, codificada pelo gene *CAVIN1*. No momento da formação desses microdomínios, as caveolinas são recrutadas para membrana, formando uma estrutura instável, atraindo o complexo de cavinas para esse local. Através da capacidade de interação dessas proteínas cavinas, a dinâmica dos cavéolos é regulada e a sua estabilização é garantida (Figura 7).

As mutações em *CAVIN1* causam deficiências funcionais da proteína cavina-1 e comprometimento secundário das caveolinas. Em alguns animais, a ausência funcional do gene *CAVIN1* leva à redução da densidade dos cavéolos, além de também causar diminuição de expressão e má localização das 3 isoformas de caveolinas. Essa redução numérica e estrutural é explicada por destruição lisossômica e, junto com deficiências nas 3 caveolinas, é uma das causas da lipodistrofia.

De uma forma geral, pessoas com mutações nesse gene desenvolvem uma lipodistrofia associada com distrofia muscular (LCG tipo 4), como mostrado num caso de um garoto japonês que apresentava distrofia muscular, lipodistrofia, arritmia, estenose pilórica e resistência à insulina desde a infância. Apresentando mutação em *CAVIN1*, ele possuía distrofia muscular provavelmente associada às concentrações intracelulares diminuídas de caveolina-3, presente nos músculos, sendo um dos primeiros casos documentados de LCG tipo 4.

Em quadros de deficiência de cavina-1, a habilidade dos adipócitos em estocar lipídios é prejudicada, resultando no seu aumento na corrente sanguínea (hiperlipidemia) e desregulando

o metabolismo pela alteração da expressão de genes regulados pela insulina. Todos esses achados comprovam a importância dos cavéolos na função adipocitária normal, embora ainda não se saiba completamente como se dá o mecanismo que leva à perda do tecido adiposo, bem como ainda não está claro como mutações em *CAVIN1* podem causar vários fenótipos em diferentes tecidos.



**Figura 7** – Representação do cavéolo na membrana plasmática em diferentes situações. (A) O cavéolo é um pequeno e abundante microdomínio de membrana, muito presente no tecido adiposo. Em condições fisiológicas normais, pode estar associado à endocitose, sinalização celular e formação da vesícula de lipídios. As proteínas mais abundantes associadas aos cavéolos são as caveolinas, ajudando na sua formação, juntamente com as proteínas cavinas (representadas em laranja), as quais auxiliam na estabilização do cavéolo. (B) Mutações em *CAV1*, que levam à deficiência na proteína caveolina-1, acarretam perturbação no estoque de lipídios e comprometem funções do cavéolo. (C) Mutações em *CAVIN1* culminam no comprometimento de função, tanto da cavina-1, como das caveolinas 1, 2 e 3, também comprometendo a homeostase do cavéolo. Fonte: Autoria própria.

## Outras mutações causando lipodistrofia congênita generalizada - LCG

Em 2013, foi relatado um curioso caso: uma jovem criança possuía as características de uma lipodistrofia congênita generalizada, mas não apresentava nenhuma das 4 mutações já descritas para esse fenótipo. Através de achados bioquímicos, como a resistência à insulina, os pesquisadores investigaram vias metabólicas relacionadas e encontraram um novo gene alvo de mutações que causaram tal condição clínica: o gene *FOS*.

*FOS* é um gene localizado no cromossomo 14, responsável por codificar para uma proteína de 380 aminoácidos, c-Fos, participante de um complexo conhecido como AP-1, essencial para iniciar a diferenciação adipocitária. Acompanhada por um pico de expressão de c-Fos, uma cascata sequencial de expressão gênica de fatores de transcrição necessários para o desenvolvimento adipocitário é temporariamente iniciada, guiando à diferenciação completa dos adipócitos. Esse gene também funciona como um proto-oncogene e sua proteína codificada é um fator de transcrição importante para desencadear cascatas essenciais que são específicas tanto para o desenvolvimento adipocitário como para outras funções celulares.

O complexo AP-1, por sua vez, consiste em várias proteínas homólogas que se combinam entre si (essas proteínas podem fazer parte da família “*JUN*” ou “*FOS*”, por exemplo) e tal atividade de dimerização acontece pelo fato de que algumas dessas proteínas apresentam melhoria de função nesse estado. Esse complexo é regulado por uma outra proteína conhecida como APE-1, importante endonuclease participante do reparo de DNA por excisão de bases em mamíferos.

Além de sua atividade de reparo, APE-1 está envolvida em reações redox na célula, sendo importante para acentuar a atividade de ligação no DNA de vários grupos de fatores de transcrição, como o AP-1. Dessa forma, a perfeita atividade de APE-1 está relacionada a uma boa função do complexo AP-1 e, conseqüentemente, de c-Fos.

A paciente da mutação em estudo apresentou, inicialmente, acantose nigricans, seguida por resistência à insulina e progressiva hepatomegalia. Na sua família, era o único caso com lipodistrofia, não apresentando deficiência mental e, por ocorrência de uma doença infecciosa não relacionada com a síndrome, morreu aos 8 anos de idade. Os pesquisadores encontraram, em seu genoma, uma mutação pontual (troca de timina para adenina) que afetava a região promotora do gene em questão, reduzindo sua transcrição e, conseqüentemente, comprometendo a expressão da proteína e dos genes alvos de sua atividade como fator de transcrição.

O defeito na expressão da proteína c-Fos modifica vários processos metabólicos e transcricionais, alterando até mesmo o ciclo celular. Em termos moleculares, sabia-se que o promotor de *FOS*, quando na forma selvagem, atraía determinadas proteínas importantes para sua transcrição. Quando instalada a mutação, as proteínas que se ligam ao DNA mostraram-se ser bastante diferentes das selvagens, sendo este o provável mecanismo responsável pela sua baixa expressão. Visto que a redução da atividade de c-Fos comprometeu a expressão de alguns genes envolvidos na diferenciação adipocitária (como o *C/EBP*), os autores, portanto, hipotetizam que o defeito nesse gene comprometeria o desenvolvimento adipocitário, propondo que esse seja considerado o novo gene relacionado às lipodistrofias congênitas generalizadas.

Nos últimos anos, entretanto, mutações em genes que codificam outras proteínas, como PPAR $\gamma$  e PCYT1A, têm sido descritas e precisam ser melhor estudadas quanto a sua relação com a ocorrência de lipodistrofias congênitas generalizadas.

## Síndrome de Berardinelli-Seip: aspectos morfofisiológicos

Pedro Rafael  
de Souza Macedo – UFRN  
Fharlley Lohann de Medeiros  
Rodrigues da Silva – UFRN  
Janine Karla França  
da Silva Braz – UFERSA  
Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos – UFRN  
Josivan Gomes de Lima – UFRN

Como já descrito nos capítulos anteriores, a dificuldade em estocar tecido adiposo é o fator crucial dos pacientes com LCG. O depósito de gordura ectópica, principalmente no fígado e músculos, causa precocemente resistência insulínica e esteatohepatite, predispondo ao diabetes e cirrose. Quanto ao metabolismo dos lipídios, como consequência da falha no armazenamento de lipídios nos adipócitos, há acúmulo de triacilgliceróis no sangue, fígado, músculo esquelético, pâncreas e pele (xantomias eruptivos). Tal condição, danosa para os tecidos, pode causar outros problemas como pancreatite aguda (principalmente quando a trigliceridemia ultrapassa 1000 mg/dL).

Além disso, pessoas com LCG possuem concentrações séricas reduzidas de adiponectina e leptina, hormônios proteicos produzidos no tecido adiposo, causando aumento na resistência à insulina, alterações no metabolismo da glicose, menor sensação de saciedade (hiperfagia) e apetite voraz. Essa hiperfagia é facilmente detectável já desde a infância, persistindo na vida adulta.

## Hiperlipidemia/hipertrigliceridemia

A hipertrigliceridemia é o achado lipídico mais frequente. Valores tão elevados quanto 5000 mg/dL podem acontecer, principalmente quando o paciente não adere ao tratamento dietético. Nesses casos, o risco de pancreatite aguda é muito alto. Com a dieta adequada e a associação com o uso de fibratos, a trigliceridemia muitas vezes fica abaixo de 500 mg/dL. Xantomas eruptivos, principalmente em antebraço/cotovelos, podem estar presentes e indicam hipertrigliceridemia mais grave.

Hipercolesterolemia não é frequente, mas pode acontecer. Entretanto, a qualidade dos lipídeos está comprometida e valores de HDL geralmente são muito baixos (menores que 30mg/dL) e a hipertrigliceridemia contribui para a presença de LDL pequeno e denso, conhecidamente mais aterogênico. Consequências da aterogênese, como infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica com risco de amputação, não são tão frequentes, mas podem acontecer precocemente em alguns pacientes (entre 20 e 25 anos de idade).

## Diabetes *mellitus*

As pessoas com LCG podem apresentar complicações metabólicas à longo prazo. A ausência de tecido adiposo subcutâneo e a hiperplasia muscular são marcantes desde os primeiros meses de vida, sendo acompanhadas pela frequente queixa de baixo ganho de peso. As glicemias nas crianças não diabéticas são normais e, não raramente, são até menores que 70 mg/dL. A hemoglobina glicada também é baixa, inclusive menor que 5%. Esse bom controle glicêmico inicial se dá às custas de valores séricos já elevados de insulina. O

aparecimento do diabetes *mellitus* pode acontecer já na infância, mas é mais frequente na adolescência, talvez desencadeada pelas alterações hormonais dessa fase, incluindo aumento do hormônio do crescimento (GH) e da resistência insulínica. Uma dieta adequada, associada à exercícios e uso de metformina, consegue, inicialmente, manter um razoável controle glicêmico. Entretanto, esse controle adequado dura meses ou, na melhor das hipóteses, alguns poucos anos, sendo necessária a combinação de outras drogas anti-diabéticas orais e, em seguida, insulina.

Por questão de disponibilidade, os pacientes usualmente utilizam insulinas NPH e regular, e as doses quase sempre ultrapassam 2U/kg/dia, podendo chegar a doses tão altas quanto 20U/kg/dia. Metformina, apesar de não causar melhora significativa nessa resistência insulínica, deve sempre fazer parte do arsenal terapêutico. Pioglitazona, outra droga sensibilizadora, estimula adipogênese, mas esses pacientes não têm a maquinaria (enzimas e proteínas) necessária para tal. Não percebemos benefícios da pioglitazona em nossos pacientes e evitamos seu uso. Devido à escassez de tecido adiposo subcutâneo, insulinas mais concentradas, como a glargina U-300, permitem administrar doses mais elevadas em um volume menor de insulina.

Complicações crônicas, como retinopatia, nefropatia, além de neuro e vasculopatias periféricas, necessitando de intervenções invasivas, podem comprometer a funcionalidade e qualidade de vida relacionada à saúde.

## Alterações hepatoesplênicas

A hepatoesplenomegalia, frequentemente acompanhada de alterações na função do fígado, pode resultar do aumento do

conteúdo de triacilglicerois e glicogênio no interior dos hepatócitos, associado ao processo cirrótico. Assim, essa condição clínica frequente nas pessoas com LCG, pode complicar seu quadro, já que o fígado é um órgão com diversas funções importantes para manutenção da homeostase do organismo. Na nossa série de pacientes, as alterações hepáticas são responsáveis por um terço dos casos de óbito. O percentual de gordura hepática medido por ressonância magnética pode se aproximar a 30%. As transaminases elevam-se precocemente, muitas vezes, já no primeiro ano de vida, após a pausa na amamentação e início do consumo de leites industrializados. Com a piora do quadro, as plaquetas geralmente começam a baixar e, devido a fibrose do tecido hepático (cirrose), as transaminases começam a diminuir, dando a falsa impressão de que o paciente está melhorando. Varizes de esôfago podem acontecer, evoluindo com sangramento digestivo que pode levar ao óbito. O transplante de fígado é necessário nos casos mais avançados.

### Alterações cardíacas

Diante das anormalidades cardiovasculares nas pessoas com LCG, é frequente a presença de hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertrófica e cardiomegalia. Essas alterações podem piorar progressivamente com a idade. Em um estudo com 22 indivíduos, a hipertensão arterial sistêmica e a pré-hipertensão foram encontradas em mais da metade nas pessoas com LCG. Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, elevada taxa de arritmia – como extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares – e taquicardia supraventricular sustentada também

foram descritas. Os pesquisadores observaram a ocorrência de resistência à insulina, acantose nigricans, hipertriglicéridemia, diminuição das concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL), esplenomegalia, hepatomegalia e diabetes *mellitus* em vários indivíduos.

A cardiomiopatia hipertrófica pode determinar mau prognóstico e a disfunção ventricular piora progressivamente com a idade, estando ambas associadas à eventos cardiovasculares. A insuficiência cardíaca foi pouco achada nesses pacientes. Portanto, a multiplicidade de acometimentos cardiovasculares e metabólicos na LCG torna necessária uma intervenção multidisciplinar.

## Alterações músculo-esqueléticas

As pessoas com a síndrome de Berardinelli-Seip têm crescimento em estatura elevado nos primeiros anos de vida e hipertrofia muscular, provavelmente pelo seu processo anabólico diferenciado (devido à hiperinsulinemia, que provavelmente cruza com o receptor do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 *IGF-1*) com excesso de energia disponível. É perceptível o avanço desproporcional da idade óssea na infância, mas a estatura final dos pacientes termina sendo semelhante à média populacional. Também foram observados cistos ósseos em 8-20% dos casos, apresentando aparência policística na radiografia simples, podendo ser de localização epifisária ou metafisária dos ossos longos, geralmente surgindo por volta da segunda década de vida.

A hipertrofia muscular em indivíduos com LCG parece gerar controvérsias, e pode não estar relacionada ao aumento de força. Um estudo que usou biópsia muscular

e dinamometria isocinética do quadríceps femoral achou aumento das fibras musculares do tipo 2 (fibras de força) e diminuição das fibras musculares do tipo 1 (fibras de resistência). Entretanto, a força muscular estava reduzida. O aumento da massa muscular é encontrado desde o nascimento e pode ocorrer devido ao processo hiperplásico e não hipertrófico. Acredita-se que este fato esteja associado à resistência à insulina, já que as concentrações plasmáticas de hormônios relacionados ao crescimento muscular, como o *IGF-1* (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), e testosterona não se encontram elevadas. Os mecanismos envolvidos neste processo ainda não foram esclarecidos.

A avaliação por densitometria óssea demonstra uma densidade mineral óssea normal ou elevada. Avaliamos, através do escore de osso trabecular, se esse osso com alta densidade era de boa qualidade e comprovamos que não há comprometimento da microarquitetura óssea. Esse achado é inverso ao que encontramos em pacientes diabéticos tipo 2, que apresentam massa óssea normal ou alta, porém com microarquitetura comprometida, aumentando o risco de fraturas.

## Alterações no desenvolvimento neuropsicomotor

Dentre as várias características clínicas das pessoas com a LCG, é possível observar retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo este achado de suma relevância para a adesão a tratamentos terapêuticos, embora não seja predominante em todos os indivíduos. A deficiência psicomotora e intelectual é, geralmente, de leve a moderada. Também foram observadas dilatações dos ventrículos laterais do cérebro, do terceiro ventrículo e das cisternas basais em pessoas com

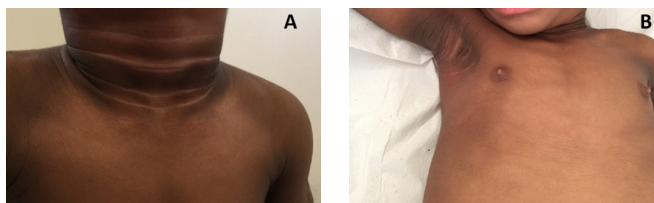
a LCG submetidas a pneumoencefalograma, podendo haver dano cerebral por essas e outras causas, com sequelas como hemiparesia, principalmente em partos difíceis. Na nossa casuística, aplicando metodologia do questionário do Mini-Mental, encontramos algum déficit cognitivo em dois terços dos pacientes, mesmo após ajustes para o grau de escolaridade. Pacientes com tipo 2 são mais acometidos, provavelmente pelo déficit de ação da seipina no sistema nervoso.

Não temos visto pacientes com crises convulsivas. Porém, são descritos casos na literatura de paciente com epilepsia.

## Alterações cutâneas

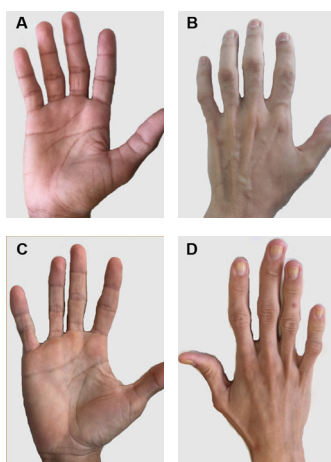
A acantose nigricans consiste na hiperpigmentação da pele das regiões do pescoço, axilas, cotovelos, joelhos, virilhas e tronco, ocorrendo devido à resistência insulínica. Dependendo do caso, possui um aspecto verrugoso. Sendo encontrada em quase todas as pessoas com a LCG, ela pode surgir na primeira infância em graus variados, com tendência à regressão na puberdade. Quando surge na adolescência, sua intensidade é bem pronunciada e há menor tendência à regressão (Figura 8).

O tecido adiposo pode ser didaticamente dividido em mecânico e metabólico. Os pacientes com tipo 1 ainda mantêm algum tecido mecânico, principalmente em mãos e pés. Um exame físico cuidadoso pode conseguir diferenciar os tipos 1 e 2 (Figura 9).



**Figura 8** – Acanthose nigricans em criança. (A) e (B) mostram a ocorrência de acantose nigricans no pescoço e axila, respectivamente.

Fonte: Autoria própria, com autorização do responsável.



**Figura 9** – Mãos de pacientes com LCG tipo 1 e 2. (A) e (B) Vista anterior e posterior, respectivamente, da mão de um indivíduo com LCG tipo 1. É possível verificar uma aparência normal, uma vez que há a permanência do tecido adiposo mecânico. (C) e (D) Vista anterior e posterior, respectivamente, da mão de um indivíduo com LCG tipo 2. A severidade da doença é maior e a perda de gordura é evidente e facilmente notável.

Fonte: Adaptado de Melo Campos *et al.* (2018).

## Alterações no sistema reprodutor feminino

Como comentado em capítulos anteriores, as concentrações plasmáticas da leptina estão diminuídas em pessoas com LCG. Essa proteína é um importante componente na regulação do peso corporal, gasto energético e modulação imunológica e reprodutiva, estando diretamente relacionada à atividade de hormônios como GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), FSH (hormônio folículo-estimulante), LH (hormônio luteinizante), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), cortisol e GH (hormônio do crescimento). O papel da leptina no equilíbrio de gordura corporal e comunicação adipócito-hipotálamo apontam claramente que esse hormônio apresenta um papel chave no início da secreção pulsátil de GnRH e maturação do eixo reprodutivo. O aumento nas suas concentrações séricas pode ser o primeiro sinal do início da puberdade e pode contribuir para a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, resultando em um aumento da produção de esteroides sexuais. Dessa forma, desregulações nas concentrações de leptina, causadas por disfunções de tecido adiposo, podem interferir na homeostase reprodutiva.

Na maioria dos mamíferos, muitos aspectos da função reprodutiva, como puberdade, gestação e lactação, requerem uma grande quantidade de energia para sua progressão. Assim, as flutuações no armazenamento de lipídios, vistas nas pessoas com LCG, podem produzir efeitos indesejados na reprodução a longo prazo. Esse fato é especialmente relevante em mulheres jovens, cujas condições de extrema magreza estão associadas a atrasos na maturação sexual, enquanto que nas obesas pode acontecer puberdade prematura.

Nos indivíduos do sexo feminino com LCG, tem sido descrita a ocorrência precoce de pelos pubianos e tardia da primeira menstruação. Os ciclos menstruais são irregulares e escassos, e o desenvolvimento de cistos ovarianos é comum. Conseqüentemente, a fertilidade é reduzida, embora existam relatos de pacientes que tiveram gestações sem intercorrências. Embora a puberdade precoce seja uma das alterações mais encontradas no sistema reprodutor de pessoas com LCG, ela é mais acentuada no sexo feminino. Algumas crianças do sexo feminino com esse tipo de lipodistrofia apresentaram o crescimento das mamas e pelos pubianos antes dos 8 anos de idade. Comprovando a importância da leptina no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, o tratamento com metreleptina, muitas vezes, faz com que a paciente volte a menstruar regularmente.

### Alterações no sistema reprodutor masculino

Em relação ao desenvolvimento do sistema reprodutor masculino em pessoas com a síndrome de Berardinelli-Seip, observou-se o desenvolvimento prematuro do pênis e escroto, processo denominado de organomegalia. A puberdade precoce em crianças do sexo masculino foi descrita após a observação de pelos finos e escuros na base do pênis e aumento do volume testicular, escrotal e do pênis antes dos 8 anos de idade. Contudo, os indivíduos do sexo masculino com a LCG possuem fertilidade normal. Em relação à proteína seipina, foi observado um aumento de suas concentrações intracelulares nos testículos. Ela foi identificada nas espermátides de ratos desde o início até o estágio final do desenvolvimento dessas células. Porém, não foi detectada seipina nas células sustentaculares do testículo (células de Sertoli), nas espermatogônias e espermátocitos.

Sabe-se que a seipina testicular é importante para a fertilidade masculina, e pacientes com deficiência podem desenvolver teratozoospermia. Ainda não está claro qual a exata função da seipina no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino.

## Outras alterações

- Lipoatrofia: perda significativa do tecido adiposo. É considerada uma das principais causas dos distúrbios no metabolismo de carboidratos e lipídios;

- Appetite voraz, devido à baixa concentração de leptina, o que resulta na desregulação no metabolismo de carboidratos e lipídios;

- Crescimento acelerado, principalmente no primeiro ano de vida, devido à alta taxa de crescimento dos ossos;

- Atrofia nos membros inferiores e acromegalia, resultando em um aumento perceptível das mãos, dos pés e da mandíbula;

- Macrognitossomia: aumento do pênis e do escroto (testículo), no sexo masculino, e do clitóris, no sexo feminino;

- Hiperandrogenismo: concentrações elevadas de hormônios masculinos, ocasionando, nas mulheres, uma constituição corporal com aspecto mais masculinizado.

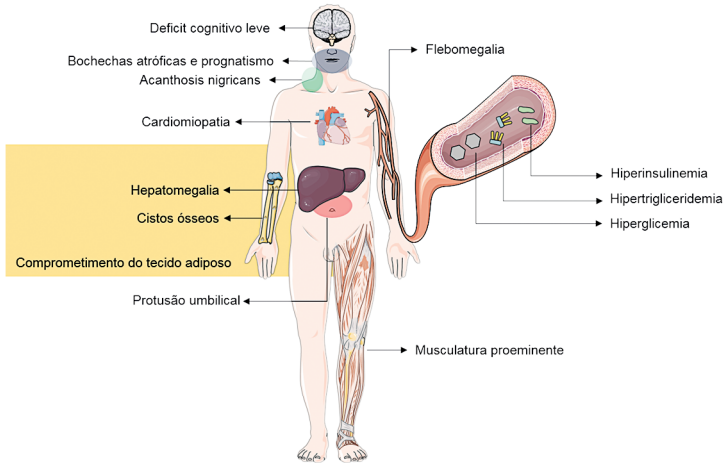
- Hirsutismo: presença, em mulheres, de pelos terminais em áreas anatômicas acima dos lábios, no mento, nos mamilos e na linha alba em abdome inferior, as quais são características de distribuição masculina;

- Protusão umbilical: corresponde a uma proeminência palpável, mas sem a presença de órgão dentro da mesma. Não configura uma hérnia umbilical, como alguns autores descrevem. Pela escassez de tecido adiposo, os pacientes são bastante

sensíveis ao toque, dificultando o exame do abdome (geralmente têm cócegas que impede a palpação mais aprofundada).

- Lesões ósseas líticas (tumores benignos) múltiplas, caracterizadas por causar o enfraquecimento dos ossos;
- Alterações na coluna vertebral, como escolioses;
- Alterações oftalmológicas, incluindo retinopatia severa (lesões da retina), decorrente do descontrole do diabetes;
- Hipertricose: corresponde ao crescimento acentuado dos pelos, com aumento da espessura dos cabelos e unhas. Ocorre uma transformação de pelos de textura fina, distribuídos em todo o corpo, em pelos terminais;
- Ressecamento de pele;
- Hiperhidrose (excesso de suor);
- Flebomegalia (aumento da espessura das veias).

A Figura 10 representa uma visão geral das principais características morfológicas de indivíduos com o tipo 1 ou 2 da LCG.



**Figura 10** – Revisão das alterações morfofisiológicas em pessoas com a LCG. Acanthosis nigricans, faces acromegaloides, bochechas atroficas, prognatismo, flebomegalia e as comorbidades metabólicas são destacadas.

Fonte: Adaptado de Cândido Dantas *et al.* (2018).

# Diagnóstico e tratamento da síndrome de Berardinelli-Seip

Verônica Kristina  
Cândido Dantas - UFRN

Lázaro Batista  
de Azevedo Medeiros - UFRN

Maria de Fátima  
Paiva Baracho - UFRN

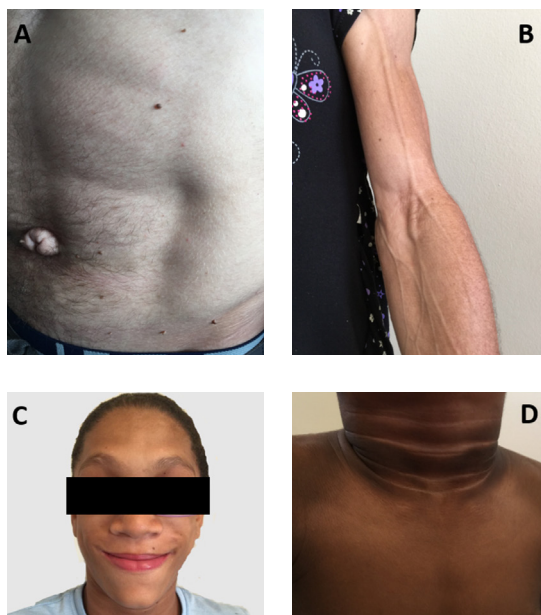
Josivan Gomes de Lima - UFRN

Julliane Tamara Araújo de  
Melo Campos - UFRN

Renan Magalhães  
Montenegro Júnior - UFC

## Diagnóstico clínico

A presença de características físicas marcantes possibilita que o diagnóstico da síndrome de Berardinelli-Seip seja bastante preciso na maioria dos casos. A ausência de tecido adiposo, acompanhado de aumento de mãos e pés (aspecto acromegaloide), hepatomegalia e protrusão da cicatriz umbilical são bem perceptíveis (Figura 11). A face é característica, com escassez de tecido gorduroso e perda da bola gordurosa de Bichat. Em braços e pernas, é evidente a musculatura hipertrofiada e a proeminência dos vasos sanguíneos (flebomegalia). A presença de acrocordons (pequenos nevus pigmentados) e de acantose nigricans em dobras (pescoço, axilas, cotovelo) indica a resistência insulínica extrema frequente nesses pacientes. A Figura 11 evidencia as principais características das pessoas com a LCG. A maioria dessas características morfológicas também podem ser observadas na Figura 3 (CAPÍTULO Introdução às lipodistrofias: formação do tecido adiposo e consequências da sua falta funcional).



**Figura 11** – Principais características morfológicas encontradas em um indivíduo com a LCG. (A) Vista anterior do abdome mostrando a presença de acrochordon e protrusão umbilical. (B) Vista anterior do antebraço esquerdo mostrando as veias proeminentes (flebomegalia). (C) Vista anterior de face com escassez de tecido gorduroso, perda da bola gordurosa de Bichat e prognatismo. (D) Vista anterior do pescoço mostrando acantose nigricans. Fonte: Autoria própria, com autorização do responsável.

## Diagnóstico laboratorial

Exames bioquímicos para a dosagens de colesterol total, HDL, triacilgliceróis, enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), glicose, hemoglobina glicada e insulina ajudam no diagnóstico da doença. A elevação das enzimas hepáticas já pode ser detectada

no primeiro ano de vida, principalmente após a criança parar a amamentação e iniciar a alimentação oral suplementar. Mesmo os leites adequados para a idade cronológica da criança já causam aumento da trigliceridemia, com conseqüente depósito de gordura ectópica (fígado principalmente) e risco de pancreatite aguda. A glicemia de jejum, antes do início do diabetes, geralmente é normal ou mesmo abaixo de 70 mg/dL, enquanto a insulinemia é muito elevada, usualmente acima de 30 mUI/mL e não raramente acima de 100 mUI/mL. Pela escassez de tecido adiposo, valores séricos de leptina são baixos (geralmente abaixo de 2,0 ng/mL). O colesterol total não é elevado, mas o HDL é sempre muito baixo (< 30 mg/dL), provavelmente, em decorrência da hipertrigliceridemia. O LDL calculado (quando trigliceridemia não está acima de 400 mg/dL) não é elevado, mas deve ser pequeno e denso, aumentando o risco cardiovascular.

Alguns pacientes apresentam anemia, que, muitas vezes, pode ser severa. Quando há comprometimento renal pelo diabetes (nefropatia), essa pode ser a causa; entretanto, alguns pacientes não diabéticos já podem ter anemia. A causa é desconhecida e merece mais pesquisas.

A lipodistrofia congênita generalizada deve ser investigada sempre que o paciente apresentar diabetes na infância, seguida de hipertrigliceridemia, esteatose hepática, hepatoesplenomegalia, acantose nigricans e as demais características fenotípicas descritas nos capítulos anteriores.

O diagnóstico clínico-laboratorial muitas vezes é suficiente. Apesar de não ser obrigatório, o diagnóstico através de testes genéticos para saber a mutação (em *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAVI* ou *CAVIN1*) pode ajudar a definir prognóstico (tipo 2 tem maior severidade). Além disso, a construção de heredogramas para a busca familiar de um padrão de herança autossômico recessivo

pode ser um fator auxiliar, visto que esta lipodistrofia apresenta esse tipo de herança genética. Ajuda ainda no aconselhamento genético daquela família.

Algumas vezes, o diagnóstico baseado somente no fenótipo não é fácil. Outras lipodistrofias e até mesmo desnutrição podem funcionar como fatores de confusão para o diagnóstico da síndrome de Berardinelli-Seip. Mas, além disso, a ausência de conhecimento dos profissionais da área da saúde sobre as principais características e complicações presentes em indivíduos com a LCG pode implicar em retardo no diagnóstico e tratamento. Quanto mais cedo for fechado o diagnóstico, melhor será a condução do tratamento e a prevenção de futuras complicações.

## Tratamento

Não existe ainda um tratamento que promova a total cura da síndrome, como também não há uma dieta capaz de reverter a lipodistrofia observada em pessoas com LCG. No entanto, medidas preventivas e de controle devem ser tomadas para modular as alterações metabólicas. A mudança nos hábitos alimentares para a busca de uma vida saudável e o tratamento medicamentoso possibilitam uma melhor qualidade de vida aos indivíduos acometidos. Portanto, é importante um equilíbrio nutricional, evitando os excessos e sempre buscando ajuda de toda equipe multiprofissional, para que se possa ser traçado um planejamento mais adequado para cada pessoa e suas respectivas condições fisiológicas. Uma dieta ideal seria composta de 55% de carboidratos, 20% de proteínas e 25% de gorduras.

De uma forma geral e considerando as restrições dietéticas específicas para aqueles pacientes diabéticos, podemos fazer as seguintes recomendações:

- Ingerir alimentos ricos em fibras (pães e biscoitos integrais; aveia; frutas com casca e vegetais);
- Priorizar uma alimentação rica em antioxidantes (frutas cítricas e ricas em vitamina C, como laranja, limão, abacaxi, goiaba; frutas ricas em carotenoides e polifenóis, como melancia, melão, mamão, uvas e caju);
- Ingerir óleos vegetais e oleaginosas (castanha de caju, castanha do Pará, amêndoas) por fornecerem vitamina E e minerais, como o zinco e selênio;
- Procurar consumir diversos tipos de frutas e vegetais durante o dia, pois são alimentos ricos em vitaminas e minerais;
- Evitar alimentos fritos ricos em gorduras e sódio (batatas, carnes e salgadinhos de pacote) ou ricos em açúcar (doces, brigadeiro ou biscoitos e bolos recheados);
- Realizar consultas e exames periódicos para o acompanhamento e manutenção da saúde, fazendo uso das medicações de forma rigorosa e adequada, nos horários corretos.

Aqueles pacientes que já desenvolvem alterações clínicas precocemente, nos primeiros anos de vida, devem ter cuidado dobrado em relação à sua dieta. Observamos frequentemente pessoas com a LCG negligentes com a sua saúde, não indo aos médicos periodicamente e não tomando os medicamentos de forma correta. Portanto, estes fatores podem favorecer o agravamento das condições clínicas associadas à lipodistrofia, com consequente aumento da morbimortalidade.

A realização de exercícios físicos tem forte influência sobre o metabolismo, ocasionando diversos benefícios para os portadores da LCG. As atividades aeróbicas (como corrida, caminhada, dança, ciclismo e hidroginástica) promovem a “diminuição do colesterol” e adaptações no sistema cardiopulmonar, ajudando na melhora de algumas complicações e prevenindo

acometimentos mais graves. Além disso, esse tipo de exercício também favorece a diminuição da quantidade de açúcar no sangue e aumenta a liberação de serotonina (hormônio do “bem-estar”). A idade média do aparecimento do diabetes na nossa casuística é de 14 anos. Acompanhamos um paciente que se exercita frequentemente e que, já se aproximando da idade de 30 anos, ainda tem glicemias normais. O quanto a atividade física contribuiu na prevenção do diabetes ainda precisa ser determinado, mas sabemos que em indivíduos sem lipodistrofia, mudanças de estilo de vida (dieta e exercícios) diminuem em até 58% o risco de desenvolver diabetes.

Nos casos mais graves, as pessoas com LCG podem desenvolver pancreatite aguda, cirrose, doença renal diabética (evoluindo para hemodiálise e necessidade de transplante renal) ou retinopatia, que pode levar à cegueira. Alguns casos de morte súbita secundárias a problemas cardíacos já foram relatados. Embora não haja a cura da síndrome, o tratamento é focado nas complicações metabólicas encontradas em praticamente todas as pessoas com LCG. Dessa forma, a prática regular de atividade física, a adoção de uma dieta equilibrada, a administração de drogas que melhorem a sensibilidade à insulina, que reduzam a glicemia (hipoglicemiantes) e a lipídemia podem ajudar no aumento da qualidade e expectativa de vida dessas pessoas.

Entre as drogas usadas para o diabetes, há a metformina, a qual é sempre utilizada, exceto se houver alguma contra-indicação ou presença de efeitos colaterais, na dose de 40 a 60 mg/kg/dia para crianças com menos de 30 kg para crianças maiores de 30 kg e adultos, doses de 1 a 2 g por dia. Já a pioglitazona, apesar de ser também sensibilizadora da ação da insulina, não parece trazer benefícios evidentes para a síndrome de Berardinelli-Seip, sendo usada na lipoditrofia parcial. Quando a glicemia

não consegue reduzir com drogas orais, está indicado o uso de Insulina.

A reposição de metreleptina, mesmo ainda não estando totalmente disponível como terapia para todas as pessoas com LCG, é um passo importante para amenizar alguns riscos associados à hipertrigliceridemia. Entre os efeitos com o uso da metreleptina, destacam-se a redução do apetite, melhora da dislipidemia e do diabetes, diminuindo a hemoglobina glicada e as doses de insulina, melhora da esteatose hepática e da nefropatia. A melhora na resistência insulínica reduz significativamente as necessidades de insulina, podendo, em alguns casos, até suspender o uso, mantendo apenas as drogas orais. Em relação à hipertrigliceridemia, a melhora com a metreleptina é também visível e precoce. Efeitos hepáticos contribuem para a redução no risco de cirrose. Recomenda-se uma dosagem diária da metreleptina em homens e mulheres com  $\leq 40$  kg de 0,06 mg/kg (0,012 ml/kg). Por sua vez, homens e mulheres com mais de 40 kg, a dosagem diária de metreleptina deve ser, respectivamente, de 2,5mg (0,5ml) e 5 mg (1ml), subcutâneo, uma vez ao dia, no mesmo horário.

Os fibratos são necessários naqueles casos onde a trigliceridemia está acima de 500 mg/dL. Interessantemente, mesmo com a redução na trigliceridemia, o HDL geralmente não aumenta significativamente, permanecendo próximo de 30 mg/dL. Estatinas são necessárias somente nos pacientes que já têm doença aterogênica estabelecida. Nos diabéticos, metformina deve sempre ser utilizada, exceto se houver alguma contra-indicação ou presença de efeitos colaterais. Já a pioglitazona, apesar de ser também uma sensibilizadora da ação da insulina, não parece trazer benefícios evidentes, e geralmente não utilizamos em nossos pacientes. Mais estudos são necessários.

Ainda em relação ao diabetes, existem dados em animais e em humanos mostrando benefícios dos inibidores de SGLT2, medicamentos que inibem a reabsorção da glicose pelos rins, em pacientes com lipodistrofia. Certamente, a ação independente da insulina ajuda no melhor controle glicêmico. Diante do que foi exposto, o tratamento da LCG deve ser feito por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento das doenças atuais e a prevenção de futuras complicações.

## Prognóstico

A LCG tipo 2 é clinicamente mais severa, evoluindo mais desfavoravelmente. Nosso grupo publicou as causas de óbito de 20 pacientes (12 deles com mutação identificada no gene *BSCL2*). Cerca de um terço dos pacientes morrem devido a doença hepática ou de suas consequências (cirrose, sangramento digestivo). Outro terço vai a óbito em consequência de infecções, principalmente de origem respiratória (pneumonia). E o outro terço morre devido às complicações do diabetes, como insuficiência renal. Apesar da hipertrigliceridemia, os óbitos por pancreatite aguda não são frequentes. A média de idade desses pacientes que foram a óbito foi de apenas 27 anos, com uma redução na expectativa de vida de mais de 30 anos. Esses dados parecem ser válidos para os casos de LCG tipo 2 e estão condizentes com casos clínicos relatados na literatura. Os pacientes com LCG tipo 1 vivem mais e parecem morrer mais frequentemente de doença cardiovascular. A utilização de metreleptina para tratar esses pacientes pode reduzir esse risco de morte em até 70%.

# Atuação da fisioterapia, enfermagem e nutrição na síndrome de Berardinelli-Seip

Lázaro Batista  
de Azevedo Medeiros - UFRN

Verônica Kristina  
Cândido Dantas - UFRN

Bruno Carneiro Bezerra - UFRN

Jorge Luiz Dantas  
de Medeiros - UFRN

Julliane Tamara Araújo  
de Melo Campos - UFRN

Thaiza Teixeira Xavier Nobre - UFRN

Josivan Gomes de Lima - UFRN

Os médicos Waldemar Berardinelli e Martin Seip foram os primeiros a descrever este tipo de lipodistrofia, em 1954 e 1959, respectivamente. Apesar de terem sido verificadas alterações metabólicas, hormonais, cardiovasculares, músculo-esqueléticas, gastrointestinais, cerebrais e ósseas, não há relatos na literatura científica sobre o comprometimento da função pulmonar na LCG. Tendo em vista que alguns indivíduos com a LCG do RN vieram à óbito após problemas respiratórios, é possível que eles apresentem alterações na função pulmonar. Nesse contexto, é necessário que profissionais da área de saúde estejam atentos para fornecer uma assistência adequada às pessoas com a Síndrome de Berardinelli-Seip.

## Avaliação fisioterapêutica de indivíduos com a síndrome de Berardinelli-Seip

A avaliação fisioterapêutica na síndrome de Berardinelli-Seip deve ser voltada para a funcionalidade do paciente de uma forma geral e com foco nos principais sistemas acometidos. Uma anamnese bem realizada pode nortear informações importantes sobre a identificação da pessoa e a história de sua doença, presença de comorbidades, uso de medicamentos, prática de atividade física e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, atividade física), bem como elencar o histórico funcional, envolvendo atividades de vida diária (AVD) e atividades de vida prática (AVP). O exame fisioterapêutico deve conter avaliação neurofuncional completa, a esclarecer: exame da cognição, fala e linguagem; exame da motricidade; exame do equilíbrio e marcha, e; exame da sensibilidade. Haja vista que algumas pessoas com LCG podem desenvolver tipos específicos de polineuropatias, é crucial identificar possíveis déficits cinético-funcionais relacionados ao acometimento do sistema nervoso. Também é necessária avaliação de alterações ortopédicas e posturais, como redução da mobilidade do quadril e joelho valgo, presentes em algumas pessoas com a LCG, além de desvios da coluna vertebral e instabilidade biomecânica de outras articulações. A avaliação da força muscular periférica deve ser realizada por testes de função muscular manual ou dinamometria, fazendo correlação com outros achados funcionais.

A avaliação fisioterapêutica do aparelho cardiovascular e respiratório deve ter atenção especial nas pessoas com LCG. As análises das funções cardiorrespiratórias devem conter exame físico do tórax com inspeção, percussão, palpação, ausculta cardíaca e pulmonar, avaliação da função pulmonar

com espirometria e avaliação da função muscular ventilatória, por manovacuometria, pressão inspiratória nasal ao fungar (SNIP). Sabendo que pessoas com LCG podem apresentar acometimento muscular ventilatório por vários mecanismos, um dos nossos estudos encontrou fraqueza da musculatura ventilatória em pessoas com LCG, que pode ser um potencial limitante da capacidade física.

A avaliação cardiovascular e respiratória deve conter avaliação de capacidade funcional usando escalas ou testes apropriados (teste de caminhada de seis minutos, *Incremental Shuttle Walk Test* e outros). O acompanhamento conjunto com cardiologista é de extrema importância, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico de anormalidades cardiovasculares mais graves e que potencialmente reduzem a capacidade funcional, de exercício e podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares maiores. O teste de esforço cardiopulmonar (TECP), como padrão-ouro para avaliação da capacidade de exercício, deve ser considerado, a critério médico, principalmente por questões de segurança.

Deve-se estar atento também às crianças com a síndrome, e a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor deve ser sempre realizada, observando se há atraso no desenvolvimento motor, de acordo com os marcos de desenvolvimento. A criança deve ser vista dentro do seu contexto familiar, com um foco na pessoa e não na síndrome, explorando capacidades e não incapacidades, com o objetivo de potencializar as características positivas que ela já tem. É de suma importância a interação entre os diversos profissionais da saúde que cuidam do paciente, como médicos, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas,

terapeutas ocupacionais e enfermeiros, com o objetivo de dar uma assistência multiprofissional e integrativa.

## Atuação da fisioterapia

A conduta fisioterapêutica na síndrome de Berardinelli-Seip deve ser traçada de acordo com uma avaliação acurada. As anormalidades cardiovasculares e metabólicas com elevada prevalência em pacientes com a síndrome, jovens e assintomáticos, apontam a necessidade de acompanhamento cardiológico e de medidas preventivas nesse grupo de risco.

Embora na literatura não haja estudos científicos que instituíram programas de exercício terapêutico ou qualquer outro tipo de tratamento fisioterapêutico em pessoas com LCG, se faz racional acreditar que essa população de risco apresente benefícios cardiovasculares, respiratórios, metabólicos e funcionais como consequência dessas intervenções.

Os estudos científicos têm sido categóricos em relação aos benefícios do exercício físico para indivíduos saudáveis, bem como para pessoas com doenças metabólicas, em especial o diabetes *mellitus* (presente com elevada frequência em pacientes com LCG), obesidade, síndrome metabólica e risco elevado para as doenças cardiovasculares, pulmonares e metabólicas. As pessoas com LCG podem se beneficiar de um programa de exercício terapêutico com supervisão direta de fisioterapeuta e as atividades propostas devem levar em conta os princípios de sobrecarga, especificidade, individualidade e da reversibilidade.

Exercícios aeróbicos ao ar livre, em esteiras, bicicletas ou cicloergômetros, associados ao treinamento de força dos músculos periféricos e treinamento dos músculos respiratórios, com

uso de dispositivos de limiar de carga, parecem ser condutas adequadas para pessoas com LCG. A monitorização de pressão arterial e frequência cardíaca, saturação de oxigênio e outros sinais vitais importantes, além do uso da escala de Borg de percepção subjetiva do esforço durante as atividades, bem como diálogo frequente com médico assistente são indispensáveis para a segurança e sucesso da implementação do exercício terapêutico na vida dessas pessoas. Efeitos metabólicos adicionais do exercício físico incluem melhora nos níveis séricos de *HDL*, *LDL*, triacilglicerois, redução da resistência à insulina, melhora da função endotelial e diminuição do estresse oxidativo, bem como aumento da força e resistência muscular e aumento da capacidade funcional e de exercício.

Algumas crianças com a LCG podem apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e, por isso, o acompanhamento se faz necessário, para que o profissional conduza a atividades que estimulem o desenvolvimento e a independência funcional de forma lúdica, principalmente quando há sequelas no desenvolvimento neuropsicomotor. A depender do tipo de atraso, como os restritos apenas à intelectualidade e sem desordens físicas, o que é comum entre pessoas com LCG, deve haver acompanhamento especializado.

A atenção à saúde multiprofissional na síndrome de Berardinelli-Seip deve ser instituída com o objetivo de atender a todas as dificuldades do indivíduo com abordagem integrativa dentro do contexto da família e da sociedade. A orientação em saúde é de extrema importância e é abordagem relevante para as pessoas com LCG e familiares, sobretudo com educação de atividade física, alimentação e hábitos de vida saudáveis.

## Atuação da enfermagem

O enfermeiro é o profissional da área da saúde que acompanha e fornece assistência adequada aos pacientes, levando em consideração os fatores biológicos, psicológicos e socio-culturais, respeitando as necessidades e direitos do paciente. É de fundamental importância a presença da enfermagem no encontro com o paciente e a família, uma vez que esse profissional observa, ajuda, comunica e ensina, contribuindo para conservação de um estado ótimo de saúde e proporcionando cuidados durante seu tratamento.

Tendo em vista que a síndrome de Berardinelli-Seip possui um número considerável de casos no Seridó do Rio Grande do Norte, e as pessoas com LCG necessitam de uma assistência adequada para dar continuidade aos seus tratamentos, faz-se necessário um acompanhamento por uma equipe multiprofissional. O enfermeiro, tendo contato maior e direto com o paciente, pode vir a perceber qualquer alteração que a pessoa com a LCG venha a desenvolver, prestando todo o cuidado e assistência necessária, tanto para o paciente como para a própria família, auxiliando-a no convívio com outras pessoas portadoras da lipodistrofia.

Pacientes com a LCG podem apresentar esteatose hepática, diabetes *mellitus*, hiperinsulinemia, hepatoesplenomegalia, hipertensão arterial sistêmica, dentre outras doenças. Dessa forma, é necessário um acompanhamento rotineiro durante toda a vida do paciente, realizando exames periódicos visando detectar precocemente as anormalidades clínicas e instituir o tratamento adequado.

Logo, é evidente a importância do acompanhamento tanto do médico quanto de uma equipe multiprofissional de saúde, de forma que se possa fornecer uma assistência integrada

aos pacientes com LCG e, assim, possibilitar que cada profissional de saúde possa atuar na sua área específica para promover melhorias nas condições de saúde, evitando o agravamento das complicações metabólicas que associadas à síndrome.

Com a finalidade de avaliar o conhecimento de profissionais de saúde sobre a síndrome de Berardinelli-Seip, aplicaram-se questionários a um público-alvo de profissionais de enfermagem que trabalham nos hospitais referência do Estado do RN, como o Hospital Universitário Onofre Lopes e Hospital Mariano Coelho, localizados na cidade de Natal e Currais Novos, respectivamente. Esses centros recebem e atendem grande parte dos pacientes com a LCG. Evidenciou-se que a maioria dos profissionais de ambos os hospitais não possuem conhecimento satisfatório acerca da LCG. Foram realizadas palestras, ao final da pesquisa, como estratégia para melhorar o conhecimento desses profissionais da saúde sobre o tema e qualificá-los acerca das orientações mais apropriadas a ser fornecidas aos pacientes e familiares.

## Atuação da nutrição

A síndrome de Berardinelli-Seip altera de forma direta o metabolismo de carboidratos e lipídios. Essas alterações estão estreitamente relacionadas com o aspecto e evolução nutricional do paciente com a LCG. A literatura científica tem relatado de forma muito sutil o estado nutricional e o comportamento alimentar das pessoas com a LCG, provavelmente devido à complexidade desta lipodistrofia e à escassez de estudos bioquímicos, de composição corporal e alimentar. A falta de formação adequada pode prejudicar a qualidade dos profissionais da nutrição, uma vez que a maioria nem sequer ouviu falar nesse tipo de lipodistrofia.

O acompanhamento das pessoas com a LCG também apresenta poucos relatos na literatura devido à raridade e à distribuição geográfica heterogênea das pessoas com a síndrome, visto que ainda existe uma enorme subestimação no que se refere à prevalência/incidência de pessoas com a LCG no mundo, no Brasil e no RN. Nesse contexto, verifica-se a importância da atuação e acompanhamento multiprofissional de endocrinologistas e nutricionistas desde a identificação dos pacientes até o acompanhamento, além da construção de estratégias eficazes para retardar as complicações que a LCG pode acarretar, bem como orientações que visem o controle metabólico e a melhoria da qualidade de vida dessas pessoas.

Achados científicos que justificam o acometimento metabólico dos pacientes começaram a se tornar públicos e passaram a enfatizar um tratamento da LCG baseado em uma dieta equilibrada, prática de atividade física e, dependendo do caso, a combinação de fármacos para corrigir a hiperglicemia e a dislipidemia de tais pacientes. Adicionalmente, sabe-se que o correto controle da hipertrigliceridemia colabora para o retardo do aparecimento das complicações. Tais fatos justificam a presença de uma equipe multiprofissional como melhor base para um tratamento eficaz para as pessoas com a LCG, uma vez que eles passam a ser vistos por diferentes pontos de vista e poderão ser tratados de acordo com diferentes aspectos.

Em relação ao acompanhamento nutricional, é extremamente importante manter uma boa relação com o paciente e com os familiares, tendo em vista que a dieta do paciente é um fator crucial para o retardo dos agravos metabólicos da LCG. O acompanhamento nutricional do paciente com a LCG deve perpassar por uma anamnese criteriosa, avaliação antropométrica e de composição corporal, avaliação da composição

alimentar e, por fim, um acompanhamento adequado para as correções nutricionais posteriores.

A anamnese de um paciente com a LCG deve observar o seu histórico clínico, como: evolução médica, histórico de exames bioquímicos, uso de medicamentos, o histórico de complicações, alergias (medicamentosas e alimentares) e doenças progressivas. Durante a anamnese, é extremamente importante observar se o paciente apresenta evolução ou involução na sintomatologia de cunho metabólico. Esse também é o momento de verificar a conduta de outros profissionais e, a partir delas, poder elaborar os procedimentos nutricionais de forma mais criteriosa. Entender o contexto medicamentoso do paciente também é extremamente importante, tendo em vista que a alimentação pode ser um fator aliado para a eficácia de alguns medicamentos e alguns tratamentos farmacológicos, e os pacientes precisam ser acompanhados de uma terapia nutricional para aumentar sua eficácia. Adicionalmente, os estudos bioquímicos refletem o conjunto de alterações metabólicas que esses pacientes desenvolvem. Também tem sido observada idade óssea avançada em pessoas com a LCG, resultando em problemas relacionados a micronutrientes, como o cálcio e zinco, e hiperinsulinemia, hipoleptinemia e resistência insulínica.

As avaliações físicas, antropométricas e de composição corporal devem ser etapas importantes para observação de alterações corporais que possam demonstrar indícios de alterações nutricionais. Sinais como a presença de acantose nigricans e xantomas eruptivos podem indicar resistência insulínica e altos níveis de triacilgliceróis na corrente sanguínea. A textura da pele, unhas e cabelos também devem ser avaliados, mesmo sabendo que pacientes com LCG apresentam um ressecamento natural da massa capilar. Porém, observa-se que, mesmo diante

de todas as complicações metabólicas, as pessoas com a LCG podem apresentar proporcionalidade entre o peso e a estatura devido à ausência de tecido adiposo subcutâneo.

Nesse contexto, é importante acompanhar os perímetros cervical, do braço, da cintura e do quadril, além das dobras cutâneas. Como os pacientes apresentam retenção de líquido e as alterações hepáticas podem cursar com um acúmulo de líquido na cavidade abdominal, a bioimpedância elétrica pode não ser um método eficaz para a avaliação. Os dados da avaliação antropométrica devem ser associados aos exames bioquímicos para avaliar aspectos como os níveis de colesterol e suas frações e exames que atestem a dinâmica glicêmica do paciente. Os exames bioquímicos acabam sendo um parâmetro indispensável para o acompanhamento desses pacientes.

Com relação a avaliação da composição alimentar, é importante utilizar metodologias como recordatório alimentar de 24h e recordatório alimentar habitual para poder fazer uma análise criteriosa do comportamento alimentar do paciente. O local, o horário e a forma como as refeições são realizadas constituem informações importantes, nessa etapa. Já que os pacientes com LCG apresentam apetite voraz, é de extrema importância tentar identificar a ingestão calórica atual, bem como quais os alimentos compõem as preferências e aversões alimentares.

A construção do plano alimentar deve contemplar todos os aspectos discutidos anteriormente e, assim, promover o retardo das complicações metabólicas do paciente com LCG. Para os que apresentam dislipidemias, alterações cardiovasculares, diabetes *mellitus* e outras complicações associadas, é importante consultar as padronizações específicas para cada doença. Com relação aos macro e micronutrientes, o ideal é buscar sempre a adequação de todos os nutrientes. Pacientes

com LCG podem apresentar pequena diminuição do apetite quando são suplementados com zinco diariamente. As suplementações de EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosahexaenoico) também são frequentemente utilizadas para a diminuição do colesterol e triacilgliceróis plasmáticos. Porém, o mais importante é respeitar a individualidade do paciente e promover um plano alimentar cada vez mais personalizado e focado na diminuição dos sinais clínicos supracitados.

Muitos pacientes com LCG, provavelmente devido à falta de um acompanhamento nutricional eficaz, apresentam o que a literatura chama de tabu alimentar. O tabu alimentar é caracterizado por uma série de controvérsias acerca de determinados alimentos e isso deve ser contornado a partir de uma cuidadosa educação nutricional. O alimento apresenta um viés biológico (enquanto fonte de nutrientes, fitoquímicos e outras substâncias benéficas ao organismo) e social (quando é denominado “comida” e é utilizado para suprir emoções ou como forma de celebrar e vivenciar algum momento).

O contexto alimentar do paciente com LCG é envolto por restrições devido às complicações metabólicas e, durante o crescimento e desenvolvimento, a alimentação e um estilo de vida saudável podem fazer a diferença na saúde desses pacientes. Dessa forma, além de corrigir as deficiências e/ou excessos de nutrientes, verifica-se a importância de elaborar um plano alimentar que respeite a individualidade de cada paciente e torne a reeducação alimentar uma aliada ao tratamento e não apenas uma lista de restrições. Orientar a família é outro aspecto importantíssimo, tendo em vista que os familiares precisam aprender a lidar com esse contexto alimentar e não o usar como fator segregador para o paciente com LCG.

## Vivendo e convivendo com a síndrome de Berardinelli-Seip

Virgínia Kelly de Sousa  
Cândido Dantas – ASPOSBERN

Veruska Karla  
Cândido Dantas – ASPOSBERN

Roberto Wagner  
Guedes Fernandes – ASPOSBERN

Márcia Maria Guedes  
Vasconcelos Fernandes – ASPOSBERN

Em 1998, a Associação dos Pais e Pessoas com a Síndrome de Berardinelli do estado do Rio Grande do Norte (ASPOSBERN) foi fundada no município de Currais Novos, no Rio Grande do Norte, por pais de pessoas com a LCG. Essa região seridoense do Nordeste brasileiro conta com a presença de mais de 40 casos já registrados, constituindo uma elevada prevalência da LCG. Tal associação funciona com a ação voluntária de diversos profissionais da área da saúde, objetivando a reunião de dados sobre pessoas com LCG, bem como a divulgação de informações sobre a síndrome. Sabe-se que, nessa região, a lipodistrofia surgiu através de vários casamentos consanguíneos, evento comum para o aparecimento de condições autossômicas recessivas - como a LCG, ao longo dos últimos séculos. Este capítulo se destina a apresentar relatos de pais e seus filhos que possuem a Síndrome de Berardinelli-Seip, os quais apontam, respectivamente, como é ser mãe de uma pessoa com a LCG bem como os desafios de ser uma pessoa com essa síndrome tão rara.

## Como é ser mãe de uma pessoa com a síndrome de Berardinelli-Seip

### Relato 1

Não sei se fui escolhida ou se é mesmo a genética quem determina tudo isso. Ser mãe de alguém com a síndrome de Berardinelli-Seip é uma experiência ímpar na vida de uma família. É um aprendizado muito importante, a partir do qual passamos a valorizar as pessoas cada vez mais, não por sua aparência e sim pela beleza interior que transmitem todos os dias. Fui mãe de Veruska Dantas aos 17 anos, e, nesta época, já tinha a minha primeira filha há 2 anos.

Ao seu nascimento, percebi que algo era diferente em Veruska. Embora muito viva, era muito magrinha e quase toda roupa nela sobrava. Tinha todos os reflexos de uma criança normal, mas o que mais me chamava atenção era seu aspecto físico, visto que parecia uma criança em alto grau de desnutrição. A primeira médica que a viu disse que era um bebê pós-maturo, pois tinha passado da data de nascer. Um dia, inconformada com tal resposta, andei todas as enfermarias do hospital, olhando se as crianças que tinham nascido pareciam com Veruska. Chegando em casa, continuava muito preocupada, pois achava ela diferente da irmã. Quando completou 3 meses, resolvemos levá-la ao médico pediatra Dr. Ney Fonseca, que, ao examiná-la, nos perguntou se conhecíamos “as pessoas dos magros”. De imediato, lembramo-nos dos filhos do primo de meu esposo. O médico suspeitou que minha filha apresentava uma rara síndrome e, para comprovar sua hipótese, seriam necessários alguns exames. Algum tempo depois, realmente tivemos o diagnóstico de síndrome de Berardinelli-Seip, uma

Lipodistrofia Generalizada Congênita, por volta dos 3 meses de idade. Nesse momento, o médico pediu para que fossem tiradas fotos de Veruska para estudo, já que ele também atendia outro paciente, filho de Márcia Guedes, com essa síndrome em Natal, capital do estado do Rio Grande do Norte.

Dias depois, em uma de suas idas ao consultório, Márcia foi apresentada às fotos da minha filha e logo ela se interessou em entrar em contato, já que nunca havia visto outra pessoa com a síndrome. A partir desse encontro, o médico nos pediu para fundar uma associação cujo objetivo fosse o de prolongar a vida dessas pessoas, visto que deveriam haver muitos outros portadores da lipodistrofia sem o real diagnóstico. Começamos, em 1987, o trabalho em busca das famílias e, dez anos depois, conseguimos realizar o 1º Encontro dos Pais e Pessoas com a síndrome de Berardinelli-Seip em Currais Novos/RN. No ano seguinte, em 1998, fundamos a ASPOSBERN, a qual já completou 20 anos em 2018.

Esse trabalho é fruto de muito amor e doação, não só com nossos filhos, mas com as outras pessoas que têm a síndrome. Paralelo ao nascimento da ASPOSBERN, comecei a fazer a minha graduação em Geografia, no campus da UFRN, em Caicó, e passei a observar que existiam congressos nos quais as pessoas apresentavam seus trabalhos. Isso me deu um estímulo para falar sobre a síndrome, proporcionando-me um convite para participar de um projeto de pesquisa e extensão que tinha como objetivo estudar sobre a Distribuição Geográfica e Genealógica da síndrome de Berardinelli-Seip no Estado do Rio Grande do Norte. Através das ações deste projeto, ministrei várias palestras e descobri muitos outros casos da lipodistrofia, os quais passaram a fazer parte da ASPOSBERN. Além disso, tinha muita vontade de deixar algo escrito para que outras pessoas

pudessem estudar, pois observava que, como se trata de uma síndrome rara, eram poucos os relatos da literatura médica. Isso me motivou a fazer um mestrado na UFRN/Natal, cujo título foi: Síndrome de Berardinelli - Territorialidade e Imaginário. Hoje, sinto-me realizada em saber que muitas áreas científicas estão lendo a minha dissertação, e que consegui realizar meus objetivos como mãe e pesquisadora.

Depois que Veruska teve o seu diagnóstico fechado, começamos o tratamento de saúde, uma vez que, já aos 3 meses de idade, suas dosagens séricas de triglicéridos estavam acima dos valores de referência. E então, como cuidar? No início, achamos que tudo seria muito difícil, mas, a cada dia, fomos descobrindo como conviver com tudo isso. Sempre tive muita preocupação em incluir a minha filha na sociedade, levando-a para todos os lugares. O mais complicado era enfrentar as pessoas que, muitas vezes, a recriminavam com perguntas desagradáveis. Antigamente, sofria muito por não saber lidar com tal situação. Porém, no decorrer da vida, vamos aprendendo e ficando cada vez mais fortes para enfrentar as situações que venham a ocorrer. A escola foi um local muito importante para a vida de Veruska, pois lá era realizada a sua inclusão em todas as atividades. Nos dias em que ela não estava presente, seus amigos sentiam sua falta a ponto de telefonarem para saber o que tinha acontecido, gerando um enorme círculo de amizade, que a possibilitou frequentar diferentes grupos sociais.

Ao longo de sua história, Veruska sempre manteve o seu tratamento médico, indispensável para a sua saúde. Ela é consciente das consequências de portar a lipodistrofia, mas diante de todos os problemas, principalmente, do diabetes mellitus, aprendeu a conviver com tudo isso e ser feliz. Dou graças à equipe médica, que busca incessantemente fazer pesquisas

a respeito da síndrome de Berardinelli-Seip, para que esses pacientes tenham uma melhoria na qualidade de vida.

Veruska tinha um grande sonho em fazer graduação, mais especificamente, o curso de Serviço Social, e isso foi concretizado. Ela concluiu, em meio à muitos problemas de saúde, como a retinopatia diabética, o seu curso. Graças aos cuidados rápidos, ela conseguiu se recuperar e continua em tratamento. Hoje, Veruska está com 31 anos, faz parte da Renovação Carismática Católica, é Ministra da Eucaristia e participa de grupos de oração da cidade onde ela mora, Curráis Novos. Eu considero a minha filha uma pessoa de muita fé, coragem e esperança. Tem uma vontade enorme de viver e sempre luta pelos seus direitos. Corre atrás de seus objetivos. Embora muitas vezes eu pense que algo não é possível de ser feito, ela consegue realizar.

Ser mãe de uma pessoa com a síndrome de Berardinelli-Seip é um desafio muito grande diante de uma sociedade preconceituosa em que vivemos. É também saber que, mesmo diante das dificuldades, não podemos perder a esperança de viver, de saber que sempre existe um caminho a percorrer, um sonho a alcançar. Precisamos lutar pela vida dessas pessoas, mesmo sabendo que convivemos com a diversidade das famílias, que, muitas vezes, não têm o conhecimento de como cuidar delas. Nesse contexto, entra a imensurável importância da ASPOBERN, que orienta e proporciona condições para que as pessoas com a LCG tenham um tratamento médico adequado, no sentido de ter uma melhor qualidade de vida. Que Deus nos alimente dessa perseverança de nunca desistir de lutar, mesmo sabendo que é difícil.

## Relato 2

Me chamo Márcia Maria Guedes Vasconcelos Fernandes, ou Márcia Guedes Berardinelli. Começo este relato dizendo que me sinto uma das pessoas mais feliz do mundo, por ser mãe de uma pessoa com Berardinelli. Há 31 anos atrás, recebi de Deus um presente divino. Nascia no dia 02 de novembro de 1986, meu primogênito, Roberto Wagner Guedes Fernandes, a pessoa que iria transformar em todos os sentidos a minha vida pra melhor, a partir daquele momento. Confesso que fiquei amedrontada, fragilizada, revoltada, apavorada com tudo o que estava começando a acontecer na minha vida, com o nascimento de meu filho. Lutei por muito tempo sozinha contra as minhas angústias e os meus traumas e fantasmas. Não queria entender e nem aceitar porque tudo aquilo estava acontecendo comigo. Por que eu teria de ter um filho com um problema tão grande, tão grave, e tão raro? Por que Deus tinha feito isto comigo? O que eu tinha feito para merecer esta provação? E, naquele primeiro momento, fui tomada de uma revolta misturada com um pavor muito grande e feroz.

Durante toda a minha caminhada, estive sempre com pessoas que me apoiavam e me davam força para que eu não fraquejasse. E, dentre tantas pessoas, estava o meu marido, os meus pais, que foram fundamental para mim, meus irmãos, o pediatra, Dr. Ney Marques e a endocrinologista que o acompanhava na época, Dra. Leila Araújo (Bahia). Quando recebi a notícia de que o meu filho tinha a síndrome, perguntei ao Dr. Ney o que ele achava de eu levar meu Filho para um Centro de Genética fora de Natal. Ele prontamente me respondeu: Leve para onde você quiser, faça tudo o que estiver ao seu alcance, para que, mais tarde, você fique com a sua consciência

tranquila de que fez tudo por ele. E, assim, eu fui para o Centro de Genética do Hospital das Clínicas de Salvador. Ao receber o seu laudo, a geneticista me falou da raridade desta síndrome. Ela tinha certeza que eu iria viver por muitos anos, que eu iria ficar velhinha com 100 anos, mas que eu jamais iria encontrar outro caso igual ao do meu filho, de tão rara que era esta síndrome. O meu desespero foi maior ainda. Como eu poderia cuidar do meu filho se ninguém sabia como tratar essa doença? O que seria de meu filho e de mim? O medo de encará-lo aumentava o cada segundo. Eu ainda não conseguia olhar para ele. Não conseguia pegá-lo no meu colo para amamentá-lo, o medo era maior do que o meu amor por ele.

Voltei para Natal e comecei a trilhar os primeiros passos rumo à sobrevivência do meu filho, mesmo que fosse só pelos 6 meses, como havia sido informado pelos médicos. Foram dias de muita ansiedade e expectativa até chegar aos seus 6 meses de vida, que me foi o tempo dado de sobrevivência dele. Quando ultrapassou este período, eu criei alma nova. E, aí, comecei a correr contra o tempo. Fiz todo tipo de experiência com a alimentação e com todos os cuidados possíveis com ele. Cada aprendizagem, para mim, era uma vitória. Foram passando os meses e eu via meu filho crescendo e vivendo. Cada dia era um novo amanhecer, cheio de esperanças e sem medo de caminhar. Quando Betinho estava com 2 anos, conheci através do pediatra dele, o Dr. Ney Marques, uma menina com 6 meses chamada Veruska Karla e sua Mãe Virgínia Kelly. Costumo dizer que foi o dia mais feliz de minha vida, depois do nascimento de meu filho Roberto, porque, a partir deste dia, eu já não estava mais sozinha. Eu tinha comigo, uma outra mãe para juntas aprendermos a cuidar de nossos filhos, dividindo com ela as minhas experiências de dois anos de vida de meu filho Betinho, dúvidas, ansiedades e descobertas sobre como darmos aos nossos filhos uma melhor qualidade de vida.

Nossos Filhos foram criados juntos como dois grandes irmãos, e eu e Virgínia passamos a viver como duas amigas, irmãs, companheiras, cúmplices, apoiadas uma na outra. Com o passar dos anos, fomos encontrando mais pessoas com a Síndrome de Berardinelli no Estado do Rio Grande do Norte e, com a orientação e apoio do pediatra de nossos filhos, Dr. Ney Marque, Fundamos a nossa ASPOSBERN – Associação dos Pais e Pessoas com a Síndrome de Berardinelli do Rio Grande do Norte, sob a forma de entidade civil de direito privado e sem fins lucrativos, organizada para promover, conscientizar, assistir e integrar, de forma objetiva, os pais e pessoas da Síndrome de Berardinelli. A ASPOSBERN também possui a finalidade de prestar proteção e assistência social à favor da saúde das pessoas com a Síndrome de Berardinelli, buscando meios e recursos que visem a resolução dos seus anseios e problemas, como cidadão no contexto social.

No dia 29/08/2018, a ASPOSBERN completou 20 anos de fundação, mas já com 30 anos de serviços prestados à comunidade dos Berardinellis. Temos uma equipe de médicos especialistas com reconhecimento mundial, quando o assunto é como cuidar e tratar de um Berardinelli. A todos estes profissionais, os meus mais sinceros agradecimentos, carinho e gratidão por cuidarem de nossos filhos como se fossem deles. Hoje, temos em nossa instituição 36 pessoas com esta tão rara síndrome. Além dos nossos Berardinelli do RN, ainda damos assistências às pessoas com a síndrome de Berardinelli de outros estados do Brasil e do exterior. A luta é grande demais... é desigual... e dolorosa. Mas não desistimos nunca. Como diz o refrão do Hino de nossa ASPOSBERN... “ASPOSBERN, NOSSA LUTA NÃO SERÁ MAIS EM VÃO”

## Experiência de uma pessoa com a síndrome de Berardinelli-Seip

### Relato 1

Bem, venho aqui falar um pouco sobre a experiência de uma pessoa com a síndrome de Berardinelli-Seip. Conviver com esta lipodistrofia, no começo, na descoberta, não é fácil, pois temos que passar por vários obstáculos. Temos regras na alimentação, já que uma dieta desequilibrada pode nos trazer sérios problemas de saúde, comprometendo vários órgãos (como olhos, fígado, rins e coração). As medicações e visitas periódicas aos especialistas também são indispensáveis para que possamos ter uma boa qualidade de vida.

Inicialmente, no que se refere à minha experiência com essa síndrome, encontrei barreiras e críticas, por causa do meu corpo, já que não possuímos gordura (tecido adiposo), e, sim, muita massa muscular. Assim, as pessoas que não conheciam a síndrome me criticavam pela minha aparência física, perguntando se fazia uso de anabolizantes, ou duvidando do meu sexo biológico, chamando-me de homem. Ao decorrer do tempo, entretanto, fui superando.

Depois que nasci, em 1987, minha mãe (Virgínia Kelly) conheceu a mãe de Roberto Wagner (Márcia Guedes) e, juntas, começaram uma luta à procura de pessoas que tivessem a mesma síndrome. A partir daí, em 1998, conseguiram fundar a ASPOBERN para dar assistência a essas pessoas no Estado, Brasil e mundo, pois não existe outra associação em nosso país. A primeira diretoria foi composta por Márcia Guedes, presidente, e minha mãe, Virgínia, vice-presidente. Hoje, Roberto é o Presidente e eu, Veruska Karla, Vice-Presidente. É um

trabalho de muito amor e dedicação às pessoas com a síndrome de Berardinelli-Seip.

As pessoas começaram a conhecer a síndrome através delas. A minha mãe ministrou palestras em meu colégio, como também em outras instituições, ação que foi abrangendo os conhecimentos dos profissionais e das outras pessoas. Sempre fui aceita no meu colégio pelos meus amigos e professores, não sofrendo nenhum tipo de preconceito dentro da escola, sendo sempre querida por todos.

A minha vida social começou dentro da minha casa. Minha família nunca me escondeu da sociedade, dando-me sempre o incentivo de sair, de criar novas amizades, viajar, mas sempre com o cuidado com a minha saúde. E o segundo lugar foi a minha escola, onde comecei a estudar, fazer novas e verdadeiras amizades. Assim, fui construindo a minha vida. Hoje, participo da Renovação Carismática, a qual considero uma família na minha vida. Sempre, quando eu preciso, eles estão comigo e tenho um laço de amizade muito grande dentro da igreja. Louvo à Deus todos os dias pelo o dom da minha vida. Sou feliz mesmo com minhas limitações e dificuldades.

Minha vida como pessoa que tem a síndrome não é fácil, já que preciso conviver com tudo isso. Entretanto, sou uma pessoa normal com algumas limitações que precisam ser cuidadas. Cada um tem o direito de ser feliz, construir sua vida, ter sonhos, projetos. Sou formada em Serviço Social e trabalho com meu pai no escritório de contabilidade. Atualmente, conheço outros portadores da síndrome que também são formados, trabalham e são casados. Por isso que eu digo: somos todos capazes de construir nossas vidas e sermos muito felizes.

## Relato 2

Me chamo Roberto Wagner Guedes Fernandes e tenho a Síndrome de Berardinelli ou Lipodistrofia Generalizada Congênita. Esta síndrome genética foi apelidada no Estado do Rio Grande do Norte como “Doença dos Magros”, por desregular o nível de gordura no corpo e alterar a aparência dos afetados. É no RN que está localizada o maior o índice mundial desta síndrome. O meu diagnóstico veio com 1 mês e 20 dias de vida, dado pelo Pediatra Dr. Ney Marques da Fonseca. Como várias enfermidades raras, a doença não tem cura, apenas tratamentos paliativos. De tão incomum, não há estimativa precisa sobre casos no mundo - estima-se que haja apenas 300 pessoas com esta rara síndrome no mundo. Uma das principais características da doença é o desenvolvimento de diabetes grave.

Quando eu estava com um mês de vida, tinha um nível de triglicérides no sangue de 810 mg/dL - em adultos, o índice normal gira em torno de 150 mg/dL. Médicos disseram a minha família que eu não passaria dos seis meses de vida. Comecei a minha vida de estudante muito cedo, com 1 ano e 8 meses, por ordem médica. Tive uma vida estudantil muito ativa, embora muitas vezes o preconceito, não dos meus amigos, e sim de seus pais, pelo meu aspecto físico, me deixava muito triste. Mas, com o passar do tempo, tudo foi se modificando e me tornei um líder no meu colégio e para os meus amigos. Em 2009, me formei em Administração Financeira. Trabalhei durante 11 anos no SEBRAE, e atualmente estou trabalhando na ALE – Distribuidora de Combustível. Nos momentos livre, ainda trabalho como motorista do UBER, para complementar o meu orçamento mensal. Me Casei em fevereiro de 2017, que para mim, foi o dia mais emocionante da minha vida e da minha

família. Saí da casa de meus pais e, hoje, moro com minha esposa no nosso apartamento. A vida de casado está sendo uma experiência valiosa. Cuido da minha alimentação e penso em viver mais uns 60 anos.

Sofri bastante preconceito na minha vida, mas sempre tive amigos que me defenderam. Meus pais me deram total apoio em todos os sentidos e me criaram como uma pessoa normal, mesmo tendo certos limites. Apesar de ter algumas limitações, não me privei de ter uma vida totalmente sociável, onde eu sempre saí com os amigos, viajei, sempre trabalhei, sempre cumpri com as minhas obrigações. Hoje, posso dizer que me sinto uma pessoa muito feliz e realizada em tudo na minha vida. Mas tenho a certeza de que ainda tenho muito o que fazer, a conquistar e a realizar.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Genetic Disorders of Adipose Tissue Development, Differentiation, and Death. **Annu Rev Genomics Hum Genet.**, v. 7, n. 1, p. 175–199, 2006a.
- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. **Annu Rev Med.**, v. 57, p. 297–311, 2006b.
- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophy: Significance of triglyceride biosynthetic pathways. **Trends Endocrinol Metab.**, v. 14, n. 5, p. 214–221, 2003.
- AGARWAL, A. K. *et al.* Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 88, n. 10, p. 4840–4847, 2003.
- AGARWAL, A. K. *et al.* AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. **Nat Genet.**, v. 31, n. 1, p. 21–23, 2002.
- AKINCI, B. *et al.* Natural history of congenital generalized lipodystrophy: A nationwide study from Turkey, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 101, n. 7, p. 2759–2767, 2016.
- AMARAL, D. M. **Avaliação dos Níveis de Leptina e Resistência Insulínica na Síndrome de Berardinelli-Seip.** 2005. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

## REFERÊNCIAS

- BARRA, C. B. *et al.* Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 55, n. 1, 2011.
- BASTIANI, M. *et al.* MURC/Cavin-4 and cavin family members form tissue-specific caveolar complexes. **J Cell Biol.**, v. 185, n. 7, p. 1259–1273, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS 199, de 30 de janeiro de 2014.** Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 30 out. 2019.
- CAO, H. *et al.* Heterozygous CAV1 frameshift mutations (MIM 601047) in patients with atypical partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia. **Lipids Heal Dis.**, v. 7, n. 3, 2008.
- CARTWRIGHT, B. R.; GOODMAN, J. M. Seipin: from human disease to molecular mechanism. **J Lipid Res.**, v. 53, n. 6, p. 1042–1055, 2012.
- CHANDALIA, M. *et al.* Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 80, n. 10, p. 3077–3081, 1995.
- CHIQUELLE, E. *et al.* Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. **Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.**, v. 10, p. 375–383, 2017.

- CORTÉS, V. A. *et al.* Molecular Mechanisms of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance in the AGPAT2-Deficient Mouse Model of Congenital Generalized Lipodystrophy. **Cell Metab.**, v. 9, n. 2, p. 165–176, 2009.
- DANTAS, V. K de S. C. **Síndrome de Berardinelli**: Territorialidade e Imaginário. 2005. 128 f. Dissertação (Mestrado em Dinâmica e Reestruturação do Território) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2005.
- DE HAAN, W. Lipodystrophy and muscular dystrophy caused by PTRF mutations. **Clin Genet.**, v. 77, n. 5, p. 436–7, 2010.
- EBERHARDT, C.; GRAY, P. W.; TJOELKER, L. W. Human lysophosphatidic acid acyltransferase. **J Biol Chem.**, v. 272, n. 32, p. 20299–20305, 1997.
- FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. **Compr. Physiol.**, v. 8, n. 3, p. 1031–1063, 2018.
- FU, M. *et al.* Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: Phenotype variability suggests important modifier effects. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2916–2922, 2004.
- GALE, S. E. *et al.* A regulatory role for 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 in adipocyte differentiation. **J Biol Chem.**, v. 281, n. 16, p. 11082–9, 2006.
- GARG, A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. **N Engl J Med.**, v. 350, n. 12, p. 1220–1234, 2004.

## REFERÊNCIAS

- GARG, A. Lipodystrophies. **Am J Med.**, v. 108, n. 2, p. 143–152, 2000.
- GARG, A. *et al.* Skeletal muscle morphology and exercise response in congenital generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 23, n. 10, p. 1545–1550, 2000.
- GARG, A. *et al.* A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 84, n. 9, p. 3390–4, 1999.
- GARG, A.; AGARWAL, A. K. Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1791, n. 6, p. 507–513, 2009.
- GOMES, K. B.; PARDINI, V. C.; FERNANDES, A. P. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). **Clin Chim Acta.**, v. 402, p. 1–6, 2009.
- GONZÁLEZ-MUÑOZ, E. *et al.* Caveolin-1 loss of function accelerates glucose transporter 4 and insulin receptor degradation in 3T3-L1 adipocytes. **Endocrinology**, v. 150, n. 8, p. 3493–3502, 2009.
- HAQUE, W.; GARG, A.; AGARWAL, A. K. Enzymatic activity of naturally occurring 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 mutants associated with congenital generalized lipodystrophy. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 327, n. 2, p. 446–453, 2005.
- HAQUE, W.; SHIMOMURA, I.; GARG, Y. M. A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 143, n. 10, p. 4143–6, 2002.

- HAQUE, W. *et al.* Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 87, n. 5, p. 4143–4146, 2002.
- HAYASHI, Y. K. *et al.* Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. **J Clin Invest.**, v. 119, n. 9, p. 2623–2633, 2009.
- HILL, M. M. *et al.* PTRF-cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function. **Cell.**, v. 132, n. 1, p. 113–124, 2008.
- KIM, C. A. *et al.* Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with berardinelli-seip congenital lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 93, n. 4, p. 1129–1134, 2008.
- KNEBEL, B. *et al.* A mutation in the c-Fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. **Orphanet J Rare Dis.**, v. 8, n. 1, 2013.
- LIMA, J. G.; SANTOS, M. Catão Ferreira dos; CAMPOS, J. Tamara Araújo de Melo. Congenital Generalized Lipodystrophy. **J Rare Dis Res Treat.**, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2018.
- LIMA, J. G. *et al.* Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. 1–10, 2018.
- LIMA, J. G. *et al.* Normal bone density and trabecular bone score, but high serum sclerostin in congenital generalized lipodystrophy. **Bone**, v. 101, p. 21–25, 2017.

- LIMA, J. G. *et al.* Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetol Metab Syndr.**, v. 8, n. 23, 2016.
- LÜDTKE, A. *et al.* New PPARG mutation leads to lipodystrophy and loss of protein function that is partially restored by a synthetic ligand. **J Med Genet.**, v. 44, n. 9, p. 1–5, 2007.
- MEDEIROS, L. B. A. *et al.* High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. **Diabetol Metab Syndr.**, v. 9, n. 80, 2017.
- MEDEIROS, J. L. D. de *et al.* Impairment of respiratory muscle strength in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy subjects. **Respir Res.**, v. 19, n. 173, 2018.
- MURAKAMI, N. *et al.* Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. **Neuromuscul Disord.**, v. 23, n. 5, p. 441–4, 2013.
- PAYNE, F. *et al.* Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 111, n. 24, p. 8901–6, 2014.
- PONTE, C. M. M. *et al.* Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. **BMC Cardiovasc Disord.**, v. 18, n. 6, 2018.
- QIU, W. *et al.* Suppression of Adipogenesis by Pathogenic Seipin Mutant Is Associated with Inflammatory Response. **PLoS One.**, v. 8, n. 3, 2013.

RÊGO, A. Guedes do *et al.* Cardiometabolic abnormalities in patients with berardinelli-seip syndrome. **Arq Bras Cardiol.**, v. 94, n. 1, p. 102-10, 2010.

ROCHA, E. D de M. **Intervenção dietoterápica em portadores de lipodistrofia generalizada congênita do Rio Grande do Norte.** 2008. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.

SARMENTO, A. S. C. *et al.* The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Mutat Res.**, n. 781, p. 30-52, 2019.

SERVIER MEDICAL ART – SMART. **3000 free medical images.** Disponível em: <https://smart.servier.com/>. Acesso em: 22 abr. 2018.

SHASTRY, S. *et al.* Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. **Am J Med Genet Part A.**, v. 152, n. 9, p. 2245-2253, 2010.

VAN MALDERGEM, L. *et al.* Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **J Med Genet.**, v. 39, n. 10, p. 722-733, oct. 2002.

VIGOUROUX, C. *et al.* Molecular mechanisms of human lipodystrophies: From adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 43, n. 6, p. 862-876, 2011.

