

Síndrome de Berardinelli – Um Relato de Caso em Manaus, Amazonas

(Berardinelli Syndrome - A Case Report in Manaus, AM. Brazil)

ISABELA COHEN DA COSTA SANTOS¹

University Hospital Getúlio Vargas (HUGV), Manaus-AM, Brazil

MARCELA FIGUEIREDO CONCEIÇÃO AZEVEDO

Surgery Institute of Amazonas (ICEA), Manaus, AM. Brazil

VERA LÚCIA COUTINHO BATISTA

Federal University of Amazonas (UFAM), Manaus, AM. Brazil

Abstract

Berardinelli syndrome or congenital generalized lipodystrophy (GLC) is a rare disease that is rarely reported in the Brazilian literature, with a prevalence of less than 1 case per million people estimated. This paper aims to report a case of this rare and little known disorder in a child. Methods: The patient was referred to the Araújo Lima Outpatient Clinic in the city of Manaus, Amazonas, and underwent several examinations. The exam test for investigation of changes in lipid profile confirmed the diagnosis of Berardinelli-Seip Syndrome. In this context, this paper aims to discuss the case by addressing the clinical parameters found in the patient, and correlating with the literary findings pertinent to this pathology.

Key words: lipodystrophies, rare diseases, CT scan.

Resumo

A Síndrome de Berardinelli ou lipodistrofia generalizada congênita (LCG) é uma doença rara e pouco relatada na literatura brasileira, estimando-se uma prevalência de menos de 1 caso por milhão de pessoas. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso dessa desordem rara e pouco conhecida em uma criança. Métodos: O

¹Main author: isabelacohencs@hotmail.com

paciente foi encaminhado ao Ambulatório Araújo Lima, na cidade de Manaus, Amazonas, e passou por diversos exames. O conjunto de exames para investigação de alterações no perfil lipídico, confirmou o diagnóstico de Síndrome de Berardinelli-Seip. Nesse contexto esse trabalho se dispõe a discutir o caso abordando os parâmetros clínicos encontrados no paciente, e correlacionando com os achados literários pertinentes à esta patologia.

Palavras-Chave Lipodistrofias; Doenças Raras; Tomografia.

INTRODUÇÃO

As lipodistrofias são desordens do metabolismo lipídico e de carboidratos, que clinicamente vão representar diferentes graus de redução da gordura alojada no tecido adiposo. Nesses pacientes as células adiposas são escassas e de tamanho reduzido, devido a sua incapacidade de alojar conteúdo lipídico. Podem ser classificadas como parcial ou generalizada, e congênita ou adquirida. A síndrome de Barraquer-Simmons (lipodistrofia parcial adquirida), a síndrome de Lawrence (lipodistrofia generalizada adquirida), a síndrome de Köbberling-Dunnigan (lipodistrofia congênita dos membros e tronco) e a síndrome de Berardinelli-Seip (lipodistrofia generalizada congênita) são tipos de lipodistrofia descritas (MALLOY e KANE, 2004).

Descrita pela primeira vez em 1954, pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli em um menino de dois anos de idade (BERARDINELLI, 1954), a síndrome de Berardinelli-Seip, ou lipodistrofia generalizada congênita (LCG), é estudada por alguns endocrinologistas, mas tem sido pouco relatada no Brasil, sendo descrita pela primeira vez na literatura brasileira em 2000, a partir de um caso de alterações cardíacas na síndrome por Viegas e colaboradores (RÊGO, 2009).

A doença é caracterizada por redução do tecido adiposo, em especial da gordura subcutânea, hipertrofia muscular, extremidades alongadas, dando ao paciente uma aparência acromegálica. Crescimento acelerado, cardiomiopatia hipertrófica e hepatoesplenomegalia também são características clínicas prevalentes (RÊGO et al., 2010). Durante a infância, esses pacientes possuem

apetite voraz, aumento da taxa metabólica e idade óssea avançada. A altura final é geralmente normal. Outras anormalidades são acantoses nigricans e abdome protuberante devido a hepatomegalia causada pela infiltração gordurosa do fígado, que pode levar a cirrose e suas complicações. Também pode ocorrer musculatura proeminente e desenvolvimento sexual precoce, e alguns pacientes apresentam comprometimento intelectual. Nos exames complementares se evidencia uma idade óssea avançada, e as provas de função hepática comumente alteradas (as custas das aminotransferases), dislipidemia (cursando com elevação de triglicérides, redução drástica do HDL, podendo haver elevação do colesterol total, e do LDL), intolerância à glicose ou Diabetes Mellitus (DM), hiperinsulinemia e cardiomegalia (RÊGO et al., 2010). Como a clínica e, especialmente, os exames complementares são pronunciados, o diagnóstico é feito ainda durante a infância, na maioria dos casos (GARG, 2000).

Este caso, além de raro, é mais comum em pessoas do sexo feminino (VAN MALDERGEM *et al.*, 2002), o que faz com que os resultados aqui apresentados se tornem importantes nos estudos médicos. Desta forma, este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de Síndrome de Berardinelli em paciente do sexo masculino em Manaus, estado do Amazonas (AM).

DETALHAMENTO DO CASO

O presente estudo tem como método de abordagem a investigação do caso do paciente A.S.C.J, do sexo masculino, oito anos e sete meses de idade, natural e procedente de Manaus-AM, com história clínica de lipoatrofia generalizada, hipertrofia muscular difusa, apetite voraz e déficit intelectual, bem como alterações em exames laboratoriais e de imagem.

Na história patológica pregressa, paciente não possui histórico de doenças comuns da infância, assim como também nunca necessitou de cirurgias e/ou transfusões sanguíneas no decorrer da infância. Porém, precisou passar por internação hospitalar por hiperlipidemia aos 30 dias de vida, segundo informações colida por responsável, o qual não relatou o desfecho da conduta médica nessa época. No momento o paciente faz uso irregular de ritalina 10 mg/dia por

apresentar déficit cognitivo e ômega três prescrito por pediatra devido alteração no lipidograma.

Durante gestação, a mãe realizou pré-natal de forma irregular, possuindo histórico de ingestão diária de álcool e tabagismo. Paciente nascido de parto vaginal, a termo, com presença de mecônio, necessitou de cuidados intensivos por quatro dias, devido desconforto respiratório por aspiração de mecônio. Também não realizou aleitamento materno exclusivo.

A nível de informação, vale salientar que o paciente fora abandonado pela mãe aos 8 meses de idade. Por cinco anos esteve sob os cuidados dos avós e tios, os quais não notaram nenhuma alteração física. Há três anos recebe os cuidados do pai e da madrasta, que notaram alterações físicas e de comportamento no paciente, fazendo com que estes procurassem especialista para melhor elucidação diagnóstica.

Ao exame físico, notava-se paciente em bom estado geral, hiperativo, reativo, comunicativo, com presença de hipertrofia muscular difusa, xerodermia intensa, com presença de acantose nigricans importante em região cervical e axilar bilateral. Esta última é constantemente percebida em outros casos e em diversas regiões do corpo, bem como a ausência de tecido adiposo subcutâneo, musculatura hipertrófica (CZEPIELEWSKI *et al.*, 2010).

A presença de acantose nigricans neste caso se deu pela presença de lesões de cores acinzentadas, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado, em decorrência da ativação de receptores de fatores de crescimento insulínicos. O paciente também mostrou face típica com redução da gordura. É comum a ausência de quantidade adequada de gordura, principalmente a redução de gordura na região facial, pois, umas das características dessa rara doença é a pequena quantidade de tecido adiposo (VIEGAS *et al.*, 2000). No mais, aparelhos respiratório e cardiovascular sem alterações durante exame físico (Figura 1).

Porém, abdome mostrou-se plano, rígido, com hepatomegalia a cerca de 2-3 cm do rebordo costal, não evidenciado demais visceromegalias. Estadiamento de Tanner G2P1, este estadiamento significa crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis; fase de pré-adolescência e ausência de pelugem (HERMAN-GIDDENS *et al.*, 2001), com pilificação fina ao redor da base do pênis.

Ainda, o paciente apresentou redução da espessura adiposa facial, mostrando aparência emagrecida. Neste caso, uma alimentação balanceada é de suma importância, tendo em vista que muitos portadores de LCG possuem emagrecimento principalmente na região facial. Em decorrência deste fator, os resultados dos pacientes podem ser confundidos com desnutrição (CZEPIELEWSKI *et al.*, 2010).

Encaminhado a médica geneticista, o paciente foi diagnosticado clinicamente com Síndrome de Berardinelli, devido presença dos sinais clínicos compatíveis com a síndrome, tais como: lipoatrofia, hipertrofia muscular, redução da gordura facial, acantose nigricans, apetite voraz juntamente com alterações no perfil lipídico (hiperlipidemia) e hepatomegalia. A LGC geralmente é associada a hepatomegalia, assim como a outras diversas alterações sistêmicas, como à hiperinsulinemia extrema e hipertrigliceridemia (MEDEIROS *et al.*, 2014). Neste caso, a hepatomegalia em conjunto com à ausência de gordura subcutânea, pode ter gerado a protuberância e rigidez no abdome. Neste sentido, a hepatomegalia é devido à infiltração gorda e à deposição de glicogênio (LIMA *et al.*, 1996).

Foi orientado acompanhamento multidisciplinar, já que pacientes neste caso podem cursar com outras patologias em consequência da referida síndrome. A preocupação com outras patologias se dá porque, além de gerar anomalias nos metabolismos glicídico e lipídico, esta doença atinge com frequência o aparelho cardiovascular do paciente (RÊGO, 2009).

Quanto aos exames laboratoriais, evidenciou-se alterações no lipidograma, mais predominante nos triglicérides, bem como alterações da função hepática (TGO/TGP/GGT) (Tabela 1). Estas anormalidades na função hepática são, geralmente, características em portadores desta doença, ocasionando alterações sistêmicas e no metabolismo, tendo destaque para a diabetes mellitus, hipertensão arterial, esteatose hepática, dislipidemia e insuficiência renal (BARRA *et al.*, 2011).

Sobre os exames de imagem, a ultrassonografia de abdome superior realizada em fevereiro de 2019 mostrou esteatose hepática Grau I (Figura 2). Notou-se aumento do fígado – hepatomegalia com infiltração importante do tecido adiposo – e esteatose hepática. Neste contexto, na LCG existem índices de lipídios em demasia que podem se alojar no fígado, caracterizando gordura ectópica, assim como em

outros tecidos, como musculoesquelético e miocárdio, cobrindo assim a capacidade oxidativa e de armazenagem, confirmados pela intensa hipertrigliceridemia e a esteatose hepática (BARRA *et al.*, 2011). Houve também importante redução da espessura adiposa, tanto da gordura visceral intracavitária como da tela subcutânea podendo estar relacionadas a alteração da patologia de base (Figura 3).

Quanto a tomografia realizada no abdome e pelve, o fígado mostrou aumento no volume, indicando hepatomegalia maciça e dilatação gástrica. Isto ocorre quando há excesso de lipídios depositados, caracterizando gordura ectópica, o que faz com que o fígado exceda sua capacidade oxidativa e de armazenagem, comprovados pela hipertrigliceridemia e esteatose hepática intensas (BARRA *et al.*, 2011).

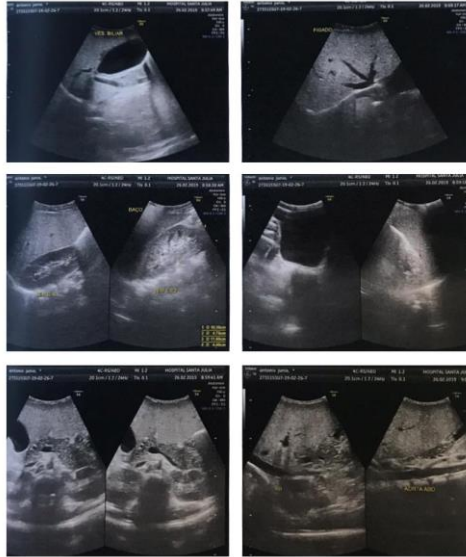
No mês seguinte, foi realizada nova tomografia total de abdome, indicando novamente hepatomegalia homogênea com sinais de infiltração gordurosa difusa e importante redução da espessura adiposa tanto da gordura visceral intracavitária como da tela subcutânea podendo estar relacionadas a alteração por lipodistrofia. A fim de evitar as complicações da LCG, dietas rigorosas prescritas e restrições alimentares são fundamentais para manter taxas fisiológicas dentro dos parâmetros estabelecidos pela biomedicina, estimulando ao paciente ações de autocontrole, autodisciplina e automonitoramento (DAMASCENO *et al.*, 2018).

Figura 1. A. foto frontal atual do paciente, com destaque em lipoatrofia e hipertrofia muscular; B. redução importante do tecido adiposo no face; C. presença de acantose nigricans em região axilar; D. xerodermia e acantose nigricans.



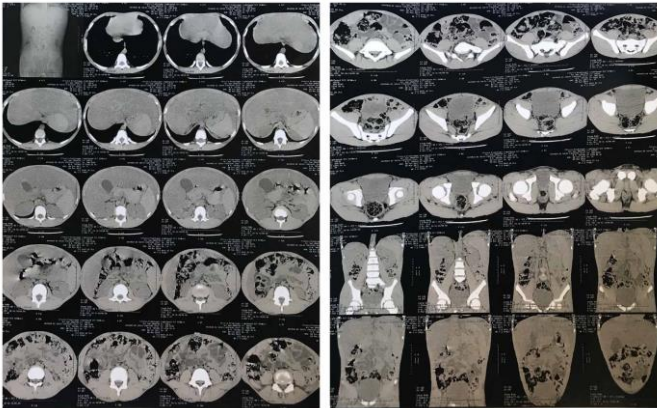
Fonte: Dados do trabalho, 2020.

Figura 2. Ultrassonografia de abdome superior realizada no dia 26/02/2019 evidenciando esteatose hepática grau I.



Fonte: Dados do trabalho, 2020.

Figura 3. Tomografia computadorizada de abdome total evidenciando hepatomegalia homogênea, com sinais de infiltração gordurosa difusa e importante redução de espessura adiposa tanto da gordura visceral/intracavitária como da tela subcutânea, podendo estar relacionada a alterações por lipodistrofia/doença de base do paciente.



Fonte: Dados do trabalho, 2020.

Tabela 1. Resultados de exame laboratoriais.

FEVEREIRO/2019	MARÇO/2019	ABRIL/2019	MAIO/2019
POSF. ALCALINA: 215 TGO: 88 TGP: 171	TGO: 83 TGP: 296 GGT: 130	-	POSF. ALCALINA: 213 TGO: 59 TGP: 111 GGT: 79
COLESTEROL LDL: 111 TRIGLICERÍDEOS: 243	-	COLESTEROL TOTAL: 197 HDL: 39 LDL: 118 VLDL: 41 TRIGLICERÍDEOS: 203	-
INSULINA: 38.96 GLICOSE: 81	-	-	-

Fonte: Dados do trabalho, 2020.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como sabidamente a Síndrome de Berardinelli-Seip é uma doença rara, sem cura, pouco relatada e estudada, o seu diagnóstico precoce é essencial para que seja assegurado um melhor prognóstico ao paciente. Com as equipes multidisciplinares, a qualidade de vida será consideravelmente melhorada, e os sintomas manifestados minimizados. Além disso o acompanhamento deve acontecer integralmente e a longo prazo, visto que há a possibilidade de lesão de órgãos-alvo a posteriori.

Apesar de ter sido descrita há um tempo, a Síndrome de Berardinelli só foi descrita pela literatura brasileira há menos de 20 anos, fazendo desta pesquisa um importante documento para os estudos da doença.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO EKR, et al. Intervenção nutricional na síndrome de Berardinelli ou lipodistrofia congênita generalizada: relato de caso. RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, 2019; 13(79): 434-439.
2. BARRA CB et al. Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes. Arq Bras Endocrinol Metab, 2011; 55(1): 54-59.
3. BERARDINELLI W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab, 1954; 14(2): 193-204.

4. CZEPIELEWSKI MA, et al. Síndrome de Berardinelli-Seip: menino com baixo peso e tecido subcutâneo ausente. *Revista HCPA. Porto Alegre*, 2010; 30(3): p. 306.
5. DAMASCENO EDB, et al. Experiência de pessoas que vivem com a Síndrome de Berardinelli-Seip no Nordeste brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2018; 23, 389-398.
6. GARG A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 85, n. 5, p. 2000; 1776-1782.
7. HERMAN-GIDDENS ME, et al. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2001; 155(9): 1022-1028.
8. MALLOY MJ, KANE JP. Disorders of lipoprotein metabolism. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: MacGraw-Hill Medical, 2004; 766-93.
9. MEDEIROS AKB, et al. Síndrome de Berardinelli-Seip e condição de saúde oral: uma revisão de literatura. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 2014; 19(3): 375-378.
10. LIMA RM, et al. Síndrome de Seip-Berardinelli. *Acta Pediatr. Port.*, 1996; 3(27): 629-32.
11. RÊGO, A. G. Anormalidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009; 60 p.
12. VAN MALDERGEM L, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Journal of medical genetics*, 2002; 39(10): 722-733.
13. VIÉGAS RFM, et al. Envolvimento cardíaco na lipodistrofia total generalizada (Síndrome de Berardinelli-Seip). *Arq Bras Cardiol*, 2000; 75(3): 243-8.