

Lipodistrofia generalizada congênita: uma revisão bibliográfica

Congenital generalized lipodystrophy: a literature review

Lipodistrofia generalizada congênita: una revisión de la literatura

Recebido: 25/01/2023 | Revisado: 01/02/2023 | Aceitado: 01/02/2023 | Publicado: 07/02/2023

Mônica Bento Bispo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-5572>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: mbispo4@gmail.com

Ana Carolina Carli de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-1519>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: carolcarli@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Lipodistrofia generalizada congênita é uma patologia que apresenta imensa gama de manifestações clínicas, com inúmeros fatores de risco e importante índice de complicações. **Objetivo:** O objetivo do trabalho consiste em revisar bibliograficamente a Lipodistrofia congênita, apresentando o quadro clínico, diagnóstico e tratamento preconizado, levando em consideração a baixa incidência de casos relatados e a gravidade da patologia. **Método:** Uma revisão narrativa de literatura foi realizada utilizando as bases de dados: PubMed, Scielo e UpToDate. Os descritores utilizados foram: “Lipodistrofia”; “Lipodistrofia Generalizada Congênita”, “Resistência insulínica” e “Síndrome Metabólica”. Foram selecionados artigos completos, encontrados nos idiomas: português, inglês ou espanhol. 298 artigos foram pré-selecionados e após verificar-se os critérios de inclusão e exclusão, restaram 33 estudos que foram utilizados para compor o trabalho. **Resultados e discussão:** A fisiopatologia esta associada a mutações em genes que codificam para diferentes proteínas, que estão envolvidas nas várias etapas da formação de gotículas lipídicas em adipócitos. O quadro clínico mais relatado é relacionado a hepatomegalia e hipertrofia muscular, porém as características podem ser variáveis por tratar-se de uma alteração genética importante. Nota-se frequente associação a intolerância a glicose, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, musculatura proeminente, cardiomiopatia hipertrófica e cistos. O diagnóstico é normalmente clínico, mas necessita da confirmação através do teste genético. O tratamento está relacionado com a gravidade e as complicações apresentadas pelo indivíduo. **Conclusão:** estudos quanto ao assunto são necessários para garantia de diagnóstico precoce e acompanhamento dos indivíduos desde a fase pediátrica.

Palavras-chave: Lipodistrofia; Lipodistrofia Generalizada Congênita; Síndrome metabólica.

Abstract

Introduction: Congenital generalized lipodystrophy is a pathology that presents a wide range of clinical manifestations, with numerous risk factors and a high rate of complications. **Objective:** The objective of this work is to review the literature on congenital lipodystrophy, presenting the clinical picture, diagnosis and recommended treatment, taking into account the low incidence of reported cases and the severity of the pathology. **Method:** A narrative literature review was performed using the databases: PubMed, Scielo and UpToDate. The descriptors used were: “Lipodystrophy”; “Congenital Generalized Lipodystrophy”, “Insulin Resistance” and “Metabolic Syndrome”. Complete articles were selected, found in the following languages: Portuguese, English or Spanish. 298 articles were pre-selected and after verifying the inclusion and exclusion criteria, 33 studies remained that were used to compose the work. **Results and discussion:** Pathophysiology is associated with mutations in genes that code for different proteins, which are involved in the various stages of lipid droplet formation in adipocytes. The most reported clinical picture is related to hepatomegaly and muscle hypertrophy, but the characteristics can be variable because it is an important genetic alteration. There is a frequent association with glucose intolerance, hyperinsulinism, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, prominent musculature, hypertrophic cardiomyopathy and cysts. The diagnosis is usually clinical, but needs confirmation through genetic testing. Treatment is related to the severity and complications presented by the individual. **Conclusion:** studies on the subject are necessary to guarantee early diagnosis and follow-up of individuals from the pediatric stage.

Keywords: Lipodystrophy; Congenital Generalized Lipodystrophy; Metabolic syndrome.

Resumen

Introducción: La lipodistrofia congénita generalizada es una patología que presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas, con numerosos factores de riesgo y una alta tasa de complicaciones. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es revisar la literatura sobre la lipodistrofia congénita, presentando el cuadro clínico, diagnóstico y

tratamiento recomendado, teniendo en cuenta la baja incidencia de casos reportados y la gravedad de la patología. Método: Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando las bases de datos: PubMed, Scielo y UpToDate. Los descriptores utilizados fueron: “lipodistrofia”; “Lipodistrofia Congénita Generalizada”, “Resistencia a la Insulina” y “Síndrome Metabólico”. Fueron seleccionados artículos completos, encontrados en los siguientes idiomas: portugués, inglés o español. Fueron preseleccionados 298 artículos y después de verificar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 33 estudios que fueron utilizados para la composición del trabajo. Resultados y discusión: La fisiopatología está asociada con mutaciones en genes que codifican para diferentes proteínas, las cuales están involucradas en las diversas etapas de formación de gotas de lípidos en los adipocitos. El cuadro clínico más reportado se relaciona con hepatomegalia e hipertrofia muscular, pero las características pueden ser variables por tratarse de una alteración genética importante. Existe una asociación frecuente con intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, musculatura prominente, miocardiopatía hipertrófica y quistes. El diagnóstico suele ser clínico, pero necesita confirmación mediante pruebas genéticas. El tratamiento está relacionado con la gravedad y las complicaciones que presenta el individuo. Conclusión: son necesarios estudios sobre el tema para garantizar el diagnóstico precoz y el seguimiento de los individuos desde la etapa pediátrica.

Palabras clave: Lipodistrofia; Lipodistrofia Generalizada Congénita; Síndrome metabólico.

1. Introdução

Lipodistrofia é um distúrbio genético, adquirido ou heterógeno, caracterizado pela perda seletiva de gordura corporal associado a predisposição à resistência insulínica (Agarwal & Garg, et al., 2006). É uma patologia incomum que pode ter etiologia adquirida ou congênita levando a alterações fenotípicas importantes, as quais decorrem da falta parcial ou completa de tecido adiposo, também chamada de lipoatrofia, com acúmulo de adipócitos em regiões específicas do corpo humano, e normalmente é acompanhada por alterações metabólicas marcantes (Garg, et al., 1999)

A lipodistrofia generalizada congênita, também chamada de Berardinelli-Seip, é um distúrbio atípico, de etiologia autossômica recessiva, com frequente consanguinidade parental. Se caracteriza pela falta parcial ou completa de tecido adiposo na região subcutânea, alterações metabólicas importantes e acúmulo de tecido adiposo em regiões específicas do corpo (Garg, 2000). Possui uma prevalência de um a cada dez milhões de indivíduos (Garg, 2011). Sendo que, cerca de 300 pacientes foram descritos na literatura com diagnóstico de Lipodistrofia generalizada congênita (Simha, 2014). A extensão da perda de adipócitos é diretamente proporcional à gravidade das alterações metabólicas, sendo que, pacientes com Lipodistrofia grave apresentam resistência insulínica significativa resultando em acantose nigricans e diabetes mellitus, também associado ao quadro, desenvolvem hipertrigliceridemia e doença hepática progressiva (Garg, 2011).

Pelo menos quatro formas molecularmente distintas de lipodistrofia congênita foram definidas, com as mutações de *AGPAT2* e *BSCL2* sendo responsáveis por 95% dos casos relatados de CGLs. O gene *AGPAT2* foi mapeado para os cromossomos 9q34 e codifica a enzima aciltransferase 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase 2 (*AGPAT2*), que catalisa a acilação do ácido lisofosfatídico para formar ácido fosfatídico, um intermediário chave na biossíntese de triglicerídeos e glicerofosfolípidios (Agarwal & Garg, et al., 2006). Os indivíduos com a mutação no gene *AGPAT2* perdem quase todo o tecido adiposo metabolicamente ativo presente no tecido subcutâneo, porém sua gordura mecânica é preservada (Garg & Agarwal, 2009), apresentando muscularidade proeminente. O déficit de tecido adiposo parece exercer papel fundamental na fisiopatologia da resistência insulínica, do diabetes melito, da esteatose hepática e da dislipidemia com marcante hipertrigliceridemia presentes em pacientes com Lipodistrofia congênita generalizada (Gomes, et al., 2009).

Clinicamente, na primeira infância, os pacientes com Lipodistrofia congênita apresentam crescimento linear acelerado e idade óssea avançada, hérnia umbilical ou proeminência e características acrobilioides (Herranz, et al., 2008). Acantose nigricans, resistência à insulina, diabetes mellitus resistente à cetose e hipertrigliceridemia ocorrem mais tarde na infância ou adolescência (Alzu'bi, et al., 2020).

O diagnóstico pode ser sugerido por observação clínica, no entanto, ele deve ser confirmado por testes genéticos (Brown, et al., 2016). A terapêutica pode ser difícil, mas modificações no estilo de vida e medicamentos convencionais anti-hiperglicêmicos são geralmente utilizados (Handelsman, et al., 2013).

Devido as complicações decorrentes da doença, o diagnóstico precoce e acompanhamento são fundamentais. O presente trabalho visa realizar uma revisão literária da Lipodistrofia congênita, apresentando o quadro clínico, diagnóstico e tratamento preconizado, levando em consideração a baixa incidência de casos relatados e a gravidade da patologia.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que recobre o período de 1959 a 2023 e procedeu com às seguintes etapas metodológicas: estabelecimento da questão norteadora; seleção e obtenção de artigos; avaliação dos estudos pré-selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão literária (Pêcheux, 2017). A metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica baseada em literatura já publicada, assim, de outubro de 2022 a janeiro de 2023, realizou-se um levantamento das publicações sobre lipodistrofia consultando os artigos nas bases de dados: Pubmed, Scielo e UptoDate.

Os critérios de inclusão foram: artigos sobre Lipodistrofia, encontrados na íntegra, em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos que: apresentavam-se e outros idiomas, não eram encontrados na íntegra, discorriam sobre perda de gordura por outro fator causal.

Os descritores pesquisados foram: “Lipodistrofia”; “Lipodistrofia Generalizada Congênita”, “Resistência insulínica” e “Síndrome Metabólica”. Nesta busca foram identificados 298 artigos nas bases de dados escolhidas. No entanto, se fez necessária a revisão de todo material, tendo em vista a qualidade da redação (Pereira, et al., 2018). A partir da pesquisa dos descritores, restaram apenas 128 estudos. Destes, 78 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Dos 50 artigos restantes, 9 foram retirados por não estarem diretamente relacionados ao tema e 6 por não serem encontrados na íntegra. Sendo assim, para compor este estudo, foram selecionados 35 artigos referentes a Lipodistrofia generalizada congênita.

3. Resultados e Discussão

A lipodistrofia é mais bem definida como um grupo heterogêneo de síndromes manifestadas por perda variável de tecido adiposo subcutâneo (Huang-Doran, et al., 2010). Dependendo da variabilidade da perda de gordura, eles podem ser classificados em três grupos: generalizados, parciais e localizados (Alzu’bi, et al., 2020). Os dois primeiros grupos podem ser secundários a defeitos genéticos subjacentes ou adquiridos devido a mecanismos autoimunes ou drogas, como a lipodistrofia parcial induzida pela terapia antirretroviral altamente ativa (Garg, 2011). Relacionado a essas características, quatro subgrupos de formas generalizadas e parciais são relatados: lipodistrofia generalizada congênita, lipodistrofia generalizada adquirida, lipodistrofia parcial familiar e lipodistrofia parcial adquirida (Handelsman, et al., 2013). Lipodistrofias localizadas, afetando pequenas áreas, podem resultar de locais de injeção de insulina e esteróides (Garg, 2011). As lipodistrofias localizadas e associadas ao HIV são as mais comuns, enquanto as lipodistrofias genéticas e outras adquiridas são raras (Fiorenza, et al., 2011).

A lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip é composta por distúrbios autossômicos recessivos caracterizados por perda generalizada de tecido adiposo que causa atrofia completa do tecido adiposo subcutâneo e extrema resistência à insulina (Patni & Garg, 2015) desde o nascimento, associados a intolerância à glicose, hiperinsulinismo, diabetes *mellitus*, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, musculatura proeminente, cardiomiopatia hipertrófica e cistos (Haghghi, et al., 2016) (Cândido Dantas, et al., 2018). Foi descrito pela primeira vez em 1954 pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli em um menino de dois anos (Berardinelli, 1954) e revisado em 1959 pelo norueguês M. Seip, relatando três pacientes, dois dos quais eram irmãos com as mesmas características clínicas (Seip, 1959).

É uma doença rara, com uma prevalência estimada de 1 em cada 10 milhões em todo o mundo (Chaves, et al., 2021). A taxa de prevalência em diferentes países foi estimada na literatura sendo que, nos Estados Unidos e na Noruega a prevalência é de 1 em 10 milhões e 1 em 1 milhão de pessoas, respectivamente (Garg, 2000). No Líbano, Portugal e Omã, as

taxas de prevalência são de 1 em 200 mil, 1 em 500 mil e 1 em 25 mil pessoas, respectivamente (Cândido Dantas, et al., 2018). No Brasil, a maior prevalência da doença é registrada no estado do Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil, com uma proporção de 1:128 mil (Faria, et al., 2009). Estudos sobre a genealogia das famílias que colonizaram esta região atribuíram a alta prevalência de Lipodistrofia congênita à origem portuguesa (Dantas, 2005). Tais evidências históricas foram corroboradas com pesquisas biomédicas, uma vez que existem descrições de mutações genéticas entre indivíduos de origem portuguesa (Gomes, et al., 2009). Segundo Cândido Dantas, et al., (2018) o Rio Grande do Norte (Brasil) apresenta uma prevalência ainda maior, *chegando em uma taxa de 3 em 100 mil pessoas, principalmente no território de Seridó* devido a casamentos consanguíneos (de Azavedo Medeiros, et al., 2017).

Desde os primeiros casos relatados na década de 1950, aproximadamente 300 a 500 pessoas diagnosticadas com Lipodistrofia congênita de várias origens étnicas foram relatadas na literatura, destacando as populações do Brasil, Portugal, Noruega, Escandinávia e Líbano (Garg, 2004). No entanto, acredita-se que os casos são subnotificados, presumindo que apenas 25% das pessoas são diagnosticadas, portanto, a prevalência populacional exata da patologia é desconhecida, e está estimada em cerca de um a cada 10 milhões de pessoas (Damasceno, et al., 2018).

Em relação a fisiopatologia, existem quatro genes associados à doença: 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferase 2 - *AGPAT2* (tipo 1) causando CGL1, lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip tipo 2 - *BSCL2* (tipo 2) causando CGL2, caveolina-1 - *CAVI* (tipo 3) causando CGL (Garg, 2011) (Ramanathan, et al., 2013) e *PTRF* (tipo 4) (Chaves, et al., 2021).

Os dois tipos mais frequentes são o tipo 1 (40% dos casos) e o tipo 2 (50% dos casos) e possuem algumas características fenotípicas sobrepostas e distintas (Shastry, et al., 2010). Esses genes codificam para diferentes proteínas, que estão envolvidas nas várias etapas da formação de gotículas lipídicas em adipócitos (Purizaca-Rosillo, et al., 2017). O gene *AGPAT2* está localizado no cromossomo 9q34 e é uma enzima essencial para a síntese de triglicerídeos e fosfolípidios. Catalisa a formação de ácido fosfatídico a partir do ácido lisofosfatídico (Garg, 2011). O *BSCL2* codifica seipina, uma proteína envolvida na adipogênese e na formação de gotículas lipídicas (de Azevedo Medeiros, et al., 2017). Estudos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* usando camundongos deficientes em *BSCL2* mostraram que a seipina desempenha um papel crítico na homeostase do tecido adiposo e que, em sua ausência, os pacientes apresentam lipodistrofia grave com a ausência de tecido adiposo (Arioglu, et al., 2000). Essa falta de tecido adiposo leva à deficiência de leptina, resultando em uma incapacidade de armazenar gordura no tecido adiposo subcutâneo, que alternativamente se acumula nos músculos e no fígado, causando hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina, criando, portanto, um efeito de bola de neve (Araújo-Vilar & Santini, 2019).

O quadro clínico, nos pacientes do sexo feminino, pode apresentar-se com: síndrome do ovário policístico, períodos menstruais irregulares, hirsutismo, clitoromegalia e infertilidade (Herranz, et al., 2008). Segundo estudos, pacientes do sexo masculino têm função reprodutiva normal (Hasani-Ranjbar, et al., 2017). Além disso, a ausência de tecido adiposo leva a uma deficiência de adipocitocinas importantes, incluindo leptina, resistina e adiponectina (Handelsman, et al., 2013). A leptina tem um papel essencial na regulação do metabolismo da glicose e lipídico, um efeito supressor do apetite e um efeito sensibilizador à insulina (Park & Ahima, 2015). Assim, baixos níveis de leptina levam à polifagia da primeira infância, resistência à insulina e metabolismo lipídico anormal, o que exacerba ainda mais as complicações metabólicas nesses pacientes (Huang-Doran, et al., 2010). Como consequência da ausência de tecido adiposo funcional, os lipídios são armazenados dentro de outros órgãos, incluindo o fígado, o baço e os músculos esqueléticos e cardíacos. Assim, a hepatomegalia e a hipertrofia muscular esquelética são vistas em praticamente todos os casos (Brown, et al., 2016).

A lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip é comumente diagnosticada no ou logo após o nascimento, devido ao padrão fenotípico do recém-nascido com presença marcada de hipertrofia muscular e completa falta de tecido adiposo

subcutâneo (Garg & Agarwal, 2009). Além disso, o curso da doença é marcado por uma série de alterações metabólicas e sistêmicas, especialmente diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática, dislipidemia e insuficiência renal (Barra, et al., 2011). Embora o diagnóstico possa ser sugerido por observação clínica, ele deve sempre ser confirmado por testes genéticos (Brown, et al., 2016).

Os pacientes com BSCL tipo 2 normalmente têm complicações graves diagnosticadas no início da vida, exigindo terapia médica específica. Altos níveis de insulina agindo através dos receptores IGF-1 estão associados à idade óssea acelerada, hipertrofia muscular, incluindo cardiomiopatia hipertrófica e sinais puberários precoces. O risco de aterosclerose prematura e insuficiência cardíaca é alto (Gomes, et al., 2009).

O manejo clínico da Lipodistrofia congênita consiste em estratégias para lidar com suas complicações metabólicas, e o gerenciamento da dieta é o aspecto mais importante no controle de efeitos biológicos (Gomes, et al., 2009), além de estimular a prática de atividades físicas. As diretrizes dietéticas incluem restrição da ingestão total de energia, gordura saturada e carboidratos simples, dando preferência ao consumo de carboidratos complexos, fibras solúveis, triglicerídeos de cadeia média e ácidos graxos insaturados (Damasceno, et al., 2018). O tratamento também consiste no uso de terapia medicamentosa, principalmente insulina e agentes hipoglicemiantes orais. Novas modalidades de tratamento mostraram resultados promissores de acordo com os médicos, com ênfase na terapia com a substituição da leptina humana recombinante (Oral, et al., 2002).

As opções terapêuticas são baseadas no controle sintomático de complicações. A metformina e a pioglitazona têm sido usadas para tratar lipodistrofias parciais, mas geralmente não são úteis em pacientes com lipodistrofias generalizadas. Chaves, et al., (2021) relatou o caso de um paciente com BSCL tipo 2 tratado com pioglitazona e metformina por um longo período (mais de 5 anos), apresentando bom controle metabólico. Insulina, sulfonilureias, metformina e pioglitazona são usados para controlar a hiperglicemia, enquanto fibras e estatinas podem ser usadas para controlar a hipertrigliceridemia. A plasmaférese é uma opção para reduzir os níveis perigosamente altos de triglicerídeos para controlar xantomas dolorosos e prevenir a pancreatite (Alzu'bi, et al., 2020). No entanto, em casos graves, essas medidas podem não controlar o desajuste metabólico. A terapia com leptina pode ser benéfica em tais condições, especialmente na resistência grave à insulina e esteato-hepatite. A leptina recombinante, como a metreleptina, foi aprovada como agente terapêutico pela Food and Drug Administration desde fevereiro de 2014 (Simha, 2014) (Rother & Brown, 2013).

4. Conclusão

A Lipodistrofia generalizada congênita normalmente é diagnosticada na infância, no entanto, por se tratar de uma patologia pouco conhecida, em alguns casos ela é descoberta tardiamente, quando o indivíduo já apresenta inúmeras complicações metabólicas.

Futuramente, faz-se necessária estimulação do aumento de relatos de caso e estudos da patologia, visando abrangência da divulgação da Lipodistrofia congênita para garantir um diagnóstico no tempo adequado e a aplicabilidade da medicina preventiva eficaz.

Referências

- Agarwal, A. K., & Garg, A. (2006). Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annual review of medicine*, 57, 297–311. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.022605.114424>
- Alzu'bi, A. A., Al-Sarihin, K. K., Eteiw, S., Al-Asaad, R. A., Al Eyadah, A. A., Khreisat, M., Al-Omari, A. A., & Haddad, F. H. (2020). Berardinelli-Seip Syndrome and Essential Thrombocytosis: An Unusual Association. *Oman medical journal*, 35(3), e135. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.53>
- Araújo-Vilar, D., & Santini, F. (2019). Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *Journal of endocrinological investigation*, 42(1), 61–73. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>

- Arioglu, E., Duncan-Morin, J., Sebring, N., Rother, K. I., Gottlieb, N., Lieberman, J., Herion, D., Kleiner, D. E., Reynolds, J., Premkumar, A., Sumner, A. E., Hoofnagle, J., Reitman, M. L., & Taylor, S. I. (2000). Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Annals of internal medicine*, 133(4), 263–274. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00009>
- Barra, C.B., Savoldelli, R.D., Manna, T.D., Kim, C.A., Magre, J., Porta, G., Setian, N. & Damiani, D. (2011). Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online], 55(1), 54-59. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100007>.
- Berardinelli W. (1954). An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 14(2), 193–204. <https://doi.org/10.1210/jcem-14-2-193>
- Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R., & Yorifuji, T. (2016). The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(12), 4500–4511. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
- Cândido Dantas, V. K., Soares, J. D. S., de Azevedo Medeiros, L. B., Craveiro Sarmiento, A. S., Xavier Nobre, T. T., de Andrade, F. B., Gomes de Lima, J., & de Melo Campos, J. T. A. (2018). Nurses' knowledge about Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *PloS one*, 13(6), e0197784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197784>
- Chaves, C., Chaves, M., Anselmo, J., & César, R. (2021). Successful long-term use of pioglitazone in Berardinelli-Seip lipodystrophy-associated diabetes. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2021, 20-0183. Advance online publication. <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0183>
- Damasceno, É.B., Figueiredo, J.G., França, J.M.B., Veras, J.C.D., Borges, R.E.A. & Melo, L.P. (2018). Experiência de pessoas que vivem com a Síndrome de Berardinelli-Seip no Nordeste brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva* [online] 23(2), 389-398. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.16802017>.
- Dantas V.K.S.C. (2005). *Síndrome de Berardinelli: territorialidade e imaginário* [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- de Azevedo Medeiros, L. B., Cândido Dantas, V. K., Craveiro Sarmiento, A. S., Agnez-Lima, L. F., Meireles, A. L., Xavier Nobre, T. T., de Lima, J. G., & de Melo Campos, J. T. A. (2017). High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetology & metabolic syndrome*, 9, 80. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0280-7>
- Faria, C. A., Moraes, R. S., Sobral-Filho, D. C., Rego, A. G., Baracho, M. F., Egito, E. S., & Brandão-Neto, J. (2009). Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 11(6), 763–769. <https://doi.org/10.1093/europace/eup095>
- Fiorenza, C. G., Chou, S. H., & Mantzoros, C. S. (2011). Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(3), 137–150. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.199>
- Garg, A., Wilson, R., Barnes, R., Arioglu, E., Zaidi, Z., Gurakan, F., Kocak, N., O'Rahilly, S., Taylor, S. I., Patel, S. B., & Bowcock, A. M. (1999). A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(9), 3390–3394. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.6103>
- Garg A. (2000). Lipodystrophies. *The American journal of medicine*, 108(2), 143–152. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00414-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00414-3)
- Garg A. (2004). Acquired and inherited lipodystrophies. *The New England journal of medicine*, 350(12), 1220–1234. <https://doi.org/10.1056/NEJMra025261>
- Garg, A., & Agarwal, A. K. (2009). Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochimica et biophysica acta*, 1791(6), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2008.12.014>
- Garg A. (2011). Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(11), 3313–3325. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1159>
- Gomes, K. B., Pardini, V. C., & Fernandes, A. P. (2009). Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 402(1-2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.12.032>
- Haghighi, A., Kavehmanesh, Z., Haghighi, A., Salehzadeh, F., Santos-Simarro, F., Van Maldergem, L., Cimbaliene, L., Collins, F., Chopra, M., Al-Sinani, S., Dastmalchian, S., de Silva, D. C., Bakhti, H., Garg, A., & Hilbert, P. (2016). Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum. *Clinical genetics*, 89(4), 434–441. <https://doi.org/10.1111/cge.12623>
- Handelsman, Y., Oral, E. A., Bloomgarden, Z. T., Brown, R. J., Chan, J. L., Einhorn, D., Garber, A. J., Garg, A., Garvey, W. T., Grunberger, G., Henry, R. R., Lavin, N., Tappin, C. D., Weyer, C., & American Association of Clinical Endocrinologists (2013). The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 19(1), 107–116. <https://doi.org/10.4158/endorp.19.1.v767575m65p5mr06>
- Hasani-Ranjbar, S., Soltani, A., Hadavi, M., Ejtahed, H.S., Mohammad-Amoli, M. & Radmard, A.R. (2017). Congenital generalized lipodystrophy in a youth presented with sclerotic and lytic bone lesions; a family with AGPAT2 mutation. *Int J Pediatr*;5(2):4275-4284
- Herranz, P., de Lucas, R., Pérez-España, L., & Mayor, M. (2008). Lipodystrophy syndromes. *Dermatologic clinics*, 26(4), 569–ix. <https://doi.org/10.1016/j.det.2008.05.004>
- Huang-Doran, I., Sleight, A., Rochford, J. J., O'Rahilly, S., & Savage, D. B. (2010). Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *The Journal of endocrinology*, 207(3), 245–255. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0272>
- Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., Reitman, M. L., Taylor, S. I., Gorden, P., & Garg, A. (2002). Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *The New England journal of medicine*, 346(8), 570–578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012437>

- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
- Patni, N., & Garg, A. (2015). Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(9), 522–534. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
- Pêcheux, M. (2017). *Análise do discurso*. Ponte editores.
- Pereira, A.S., Shitsuka, D.M., Parreira, F.J. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria.
- Purizaca-Rosillo, N., Mori, T., Benites-Cóndor, Y., Hisama, F. M., Martin, G. M., & Oshima, J. (2017). High incidence of BSCL2 intragenic recombinational mutation in Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 173(2), 471–478. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38053>
- Ramanathan, N., Ahmed, M., Raffan, E., Stewart, C. L., O'Rahilly, S., Semple, R. K., Raef, H., & Rochford, J. J. (2013). Identification and Characterisation of a Novel Pathogenic Mutation in the Human Lipodystrophy Gene AGPAT2: C48R: A Novel Mutation in AGPAT2. *JIMD reports*, 9, 73–80. https://doi.org/10.1007/8904_2012_181
- Rother, K. I., & Brown, R. J. (2013). Novel forms of lipodystrophy: why should we care? *Diabetes care*, 36(8), 2142–2145. <https://doi.org/10.2337/dc13-0561>
- Seip M. (1959). Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta paediatrica*, 48, 555–574.
- Shastry, S., Delgado, M. R., Dirik, E., Turkmen, M., Agarwal, A. K., & Garg, A. (2010). Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. *American journal of medical genetics. Part A*, 152A(9), 2245–2253. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33578>
- Simha V. (2014). Metreleptin for metabolic disorders associated with generalized or partial lipodystrophy. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 9(3), 205–212. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.894877>
- Simha V. (2014). Metreleptin for metabolic disorders associated with generalized or partial lipodystrophy. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 9(3), 205–212. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.894877>