

**Manifestações orofaciais da lipodistrofia generalizada congênita: uma revisão  
sistemática**

**Orofacial findings of congenital generalized lipodystrophy: a systematic review**

**Manifestaciones orofaciales de la lipodistrofia congénita generalizada: una revisión  
sistemática**

Recebido: 13/07/2020 | Revisado: 18/07/2020 | Aceito: 19/07/2020 | Publicado: 02/08/2020

**Lucas Cavalcante de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3000-8586>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [lucascavalcantedesousa@hotmail.com](mailto:lucascavalcantedesousa@hotmail.com)

**Amanda de Medeiros Amancio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5849-298X>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [amandamedeirosufrn@gmail.com](mailto:amandamedeirosufrn@gmail.com)

**Érika Giovana Carvalho da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-3058>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [erikagiovanacs@hotmail.com](mailto:erikagiovanacs@hotmail.com)

**Francisca Jennifer Duarte de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-5085>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [jenniferduarte.ufrn@gmail.com](mailto:jenniferduarte.ufrn@gmail.com)

**Gabriel Coutinho Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5960-2976>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: [gabrielcoutinhoo@hotmail.com](mailto:gabrielcoutinhoo@hotmail.com)

**Dennys Ramon de Melo Fernandes Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-4379>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [dennysfernandes@ymail.com](mailto:dennysfernandes@ymail.com)

**Gabriel Gomes da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-7505>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [silvagg94@gmail.com](mailto:silvagg94@gmail.com)

**Juliana Campos Pinheiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-7635>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [julianapinheiroodonto92@gmail.com](mailto:julianapinheiroodonto92@gmail.com)

## **Resumo**

O presente estudo objetiva-se a verificar os achados orofaciais da lipodistrofia generalizada congênita (LGC) em pacientes diagnosticados com essa condição. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em conformidade com as bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus. Foram incluídos 14 estudos publicados nos últimos 15 anos que abordassem os achados clínicos orofaciais da LGC. A LGC é uma condição autossômica recessiva rara, apresentando uma ampla variedade de manifestações que acometem as regiões oral e facial. Os principais achados orofaciais identificados foram prognatismo, ausência de gordura subcutânea facial, saliências frontais e supraorbitais proeminentes, linha frontal do cabelo baixa, face triangular, hirsutismo facial, macroglossia, hipertrofia labial, morfologia dentária anormal, cárie dentária, ausências dentárias, diastemas e apinhamentos dentários. Os resultados indicam que a LGC pode causar alterações orofaciais significativas nos indivíduos, sendo importante que esses pacientes sejam acompanhados por uma equipe de saúde multiprofissional, e que esses profissionais tenham conhecimento baseado em evidências científicas a respeito desses achados clínicos, para oferecer um melhor prognóstico para esses pacientes.

**Palavras-chave:** Lipodistrofia generalizada congênita; Alterações orofaciais; Manifestações orofaciais.

## **Abstract**

This study aims to verify the orofacial findings of congenital generalized lipodystrophy (LGC) in patients diagnosed with this condition. This is a systematic review of the literature, carried out in accordance with the PubMed, Web of Science and Scopus databases. 14 studies published in the last 15 years that addressed the orofacial clinical findings of LGC were

included. LGC is a rare autosomal recessive condition, presenting a wide variety of manifestations that affect the oral and facial regions. The main orofacial findings identified were prognathism, absence of facial subcutaneous fat, prominent frontal and supraorbital protrusions, low frontal hairline, triangular face, facial hirsutism, macroglossia, labial hypertrophy, abnormal dental morphology, dental caries, tooth absences, diastemas and crowding dental. The results indicate that LGC can cause significant orofacial changes in individuals, and it is important that these patients are monitored by a multidisciplinary health team, and that these professionals have knowledge based on scientific evidence regarding these clinical findings, to offer a better prognosis for these patients.

**Keywords:** Congenital generalized lipodystrophy; Orofacial changes; Orofacial manifestations.

### **Resumen**

El presente estudio tiene como objetivo verificar los hallazgos orofaciales de la lipodistrofia congénita generalizada (LGC) en pacientes diagnosticados con esta afección. Esta es una revisión sistemática de la literatura, realizada de acuerdo con las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus. Se incluyeron 14 estudios publicados en los últimos 15 años que abordaron los hallazgos clínicos orofaciales de LGC. La LGC es una afección autosómica recesiva rara, que presenta una amplia variedad de manifestaciones que afectan las regiones oral y facial. Los principales hallazgos orofaciales identificados fueron prognatismo, ausencia de grasa subcutánea facial, protuberancias frontales y supraorbitales prominentes, rayita frontal baja, cara triangular, hirsutismo facial, macroglosia, hipertrofia labial, morfología dental anormal, caries dental, ausencia de dientes, diastemas y apiñamiento dental. Los resultados indican que el LGC puede causar cambios orofaciales significativos en las personas, y es importante que estos pacientes sean monitoreados por un equipo de salud multidisciplinario, y que estos profesionales tengan conocimiento basado en evidencia científica con respecto a estos hallazgos clínicos, para ofrecer un mejor pronóstico para estos pacientes.

**Palabras clave:** Lipodistrofia congénita generalizada; Cambios orofaciales; Manifestaciones orofaciales.

### **1. Introdução**

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC), também conhecida como Síndrome de

Berardinelli-Seip é uma condição autossômica recessiva rara, descrita pela primeira vez em 1954 por Berardinelli e posteriormente por Seip em 1959 (Purizaca-Rosillo et al, 2017; Oswiecimska et al, 2019). Estudos têm mostrado uma elevada prevalência desta condição Brasil, principalmente no estado do Rio Grande do Norte (RN), devido ao alto número de casamentos consanguíneos, onde a taxa da LGC é de 3 para 100.000 pessoas, sendo uma das maiores prevalências mundiais (Medeiros, et al., 2017).

Dentre as principais características clínicas associadas a LGC, destacam-se a perda generalizada do tecido adiposo, assim como a presença da síndrome metabólica precoce com resistência à insulina, que podem resultar em problemas como diabetes, acantose nigricans, dislipidemias, esteatose hepática, cistos ósseos, cardiomiopatia hipertrófica, protrusão umbilical, dentre outras manifestações (Serino, et al., 2019).

Há relatos na literatura de possíveis achados clínicos orofaciais dessa síndrome, tendo em vista que geralmente os indivíduos acometidos apresentam um fenótipo facial característico, marcado por falta de gordura subcutânea e presença de uma musculatura e saliências ósseas proeminentes (Bhujel & Clark, 2016).

É imprescindível que profissionais da saúde conheçam os sinais clínicos da LGC, sejam eles sistêmicos ou orofaciais. Portanto, o presente estudo objetiva-se verificar através da literatura científica os achados orofaciais da lipodistrofia generalizada congênita em pacientes diagnosticados com essa condição.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em conformidade com a recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), que inclui uma lista de verificação, elaborada para uso no processo de revisão de ensaios clínicos randomizados, bem como de várias metodologias de pesquisa, de modo a melhorar a qualidade das revisões sistemáticas e metanálises produzidas. Todas as etapas de busca e seleção de artigos, assim como, a extração e análise dos dados foram realizadas de forma independente por 2 revisores, e quaisquer divergências eventuais foram resolvidas através de consulta a um terceiro revisor. Dessa forma, as bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus foram sistematicamente pesquisadas para rastreamento de artigos.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que retratavam pacientes com LGC que apresentavam achados clínicos orofaciais, e publicados nos últimos 15 anos, entre o ano de 2005 e 2020. Foram excluídos artigos que não retratavam nenhuma manifestação orofacial,

bem como artigos de revisão e artigos que apresentavam casos de pacientes com outras síndromes semelhantes. As pesquisas nas bases de dados foram realizadas através da combinação dos descritores e palavras-chave descritos na Tabela 1, com o auxílio de operadores booleanos AND e OR, no idioma inglês. Para todas as bases de dados, a estratégia de busca foi organizada através de dois conjuntos principais de palavras, nos quais o primeiro conjunto envolveu as nomenclaturas da doença e o segundo conjunto a natureza das manifestações clínicas estudadas. Como os resultados computadorizados de busca podem vir a omitir muitos artigos relevantes, pesquisas manuais detalhadas também foram realizadas, através da checagem das referências dos artigos pertinentes a respeito da temática que se encaixavam dentro dos critérios de inclusão.

**Tabela 1.** Estratégias de busca utilizadas para rastreamento de artigos.

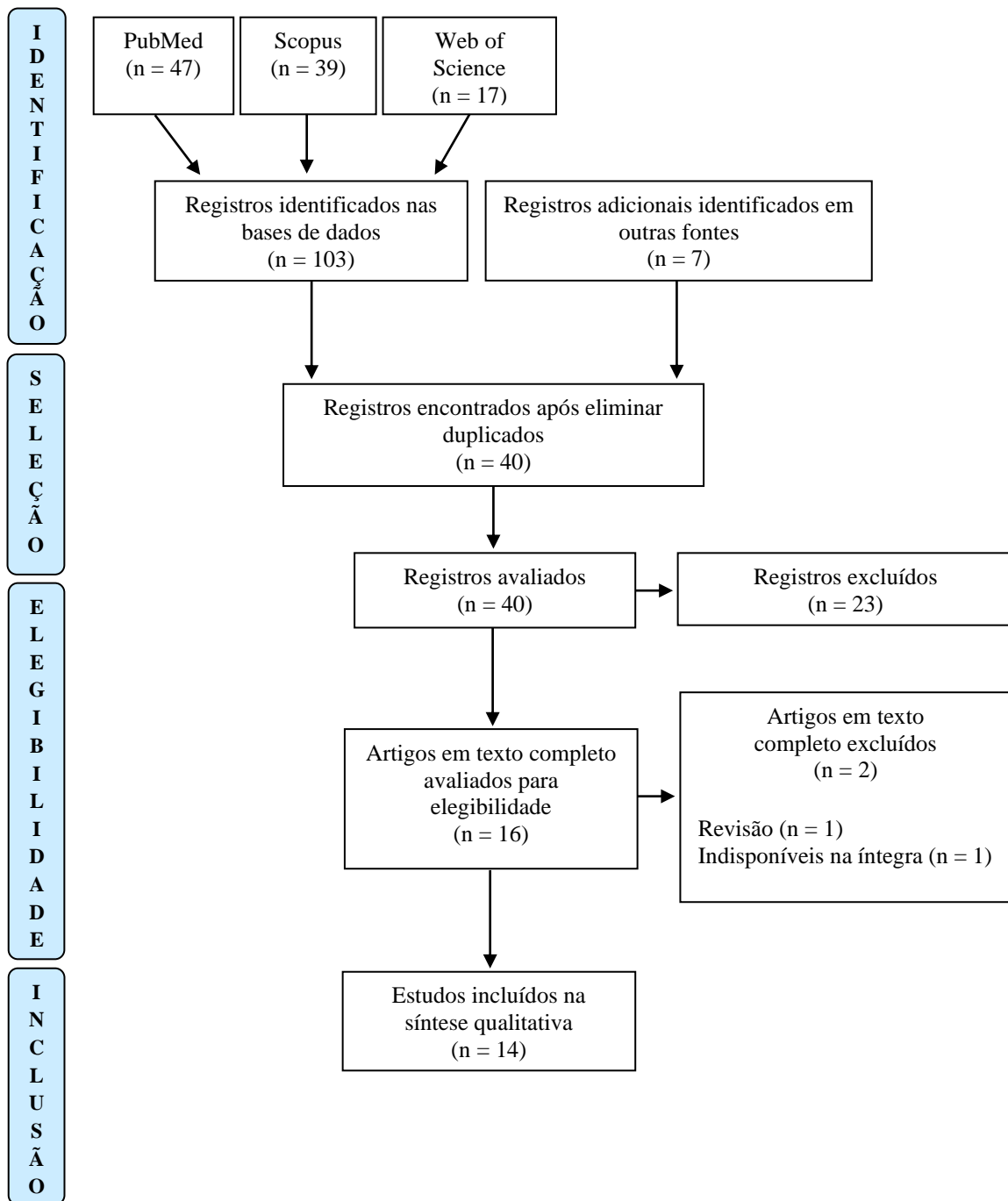
Base de Dados	Idioma utilizado	Conjunto de Palavras 1	Conjunto de Palavras 2
PubMed	Inglês	("Congenital generalized lipodystrophy" OR Berardinelli-Seip) AND	(oral OR dental OR periodontal OR facial OR maxillofacial)
Scopus	Inglês	("Congenital generalized lipodystrophy" OR Berardinelli-Seip) AND	(oral OR dental OR periodontal OR facial OR maxillofacial)
Web of Science	Inglês	("Congenital generalized lipodystrophy" OR Berardinelli-Seip) AND	(oral OR dental OR facial)

Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

A Figura 1 ilustra os 103 registros identificados nas três bases de dados escolhidas e os 7 registros encontrados em outras fontes através da pesquisa manual, dos quais, após a eliminação dos estudos duplicados, 40 foram avaliados a partir da leitura dos títulos e resumos. Subsequente a essa etapa, 16 artigos foram avaliados para elegibilidade em texto completo e, ao final das análises, 14 foram incluídos na presente revisão após leitura na íntegra, todos esses dados estão descritos.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de artigos nas bases de dados selecionadas.



Fonte: Autores.

A Tabela 2 apresenta os dados dos 14 estudos selecionados, que corresponderam a 3 séries de casos e 11 relatos de casos, realizados no Paquistão (Arif, et al., 2019), Polônia (Oswiecimska, et al., 2019), Índia (Solanki, et al., 2008; Dal, et al., 2010; Indumathi, et al., 2011; Poovazhagi, et al., 2013; Chakraborty, et al., 2016; Shetty, et al., 2016), Reino Unido (Bhujel & Clark, 2016), Egito (Metwalley & Farghaly, 2014; Shawky & Gamal, 2015), Iêmen

(Roth, et al., 2010), Espanha (Friguls, et al., 2009) e Brasil (Santos, et al., 2020), publicados entre 2007 e 2020. Ao todo, foram avaliados 23 pacientes diagnosticados com a LGC, sendo 10 do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A idade dos indivíduos variou de 42 dias de nascido a 35 anos. Os principais achados orofaciais identificados foram prognatismo, ausência de gordura subcutânea facial, saliências frontais e supraorbitais proeminentes, linha frontal do cabelo baixa, face triangular, hirsutismo facial, macroglossia, hipertrofia labial, morfologia dentária anormal, cárie dentária, ausências dentárias, diastemas e apinhamentos dentários.

**Tabela 2.** Descrição dos estudos incluídos na presente revisão.

Autor e ano	Local	n	Sexo	Idade	Achados orofaciais
Arif et al. (2019)	Paquistão	1	M	11 anos	Prognatismo e ausência de gordura subcutânea facial.
Oswiecimska et al. (2019)	Polônia	1	F	27 anos	Macroglossia, hipertrofia labial e linha frontal do cabelo baixa.
Chakraborty et al. (2016)	Índia	1	F	13 anos	Ausência de gordura subcutânea facial, macroglossia, prognatismo, nariz deprimido, diastemas nos incisivos e saliência frontal proeminente.
Shetty et al. (2016)	Índia	1	F	24 anos	Saliências frontais e supraorbitais proeminentes, macroglossia e prognatismo.
Bhujel & Clark (2015)	Reino Unido	1	F	6 anos	Desenvolvimento dentário precoce, apinhamento dentário generalizado, cárie dentária, gengivite, morfologia dentária anormal e macrodontia.
Shawky et al. (2015)	Egito	1	M	2,5 anos	Saliências frontais, dentes cariados, morfologia dentária anormal e ausência de gordura subcutânea facial.
Metwalley & Farghaly (2014)	Egito	1	M	12 anos	Saliência supraorbital e mandíbula proeminentes, e ausência de gordura subcutânea facial.
Poovazhagi et	Índia	1	M	42 dias	Face triangular, macroglossia e ausência de

al. (2012)

gordura subcutânea facial.

Indumathi et al. (2011)	Índia	1	M	5 meses	Ausência de gordura subcutânea facial, linha frontal do cabelo baixa, nariz deprimido, macroglossia.
Dal & Patel, (2010)	Índia	2	F e M	15 e 12 anos	Face triangular e alongada, ausência de gordura subcutânea facial, musculatura facial proeminente e amígdalas faríngeas hipertrofiadas.
Roth et al. (2010)	Iêmen	1	F	14 anos	Enoftalmia, saliências frontais e supraorbitais proeminentes, ausências dentárias, cárie dentária, mandíbula proeminentes e hirsutismo facial.
Friguls et al. (2009)	Espanha	1	M	4 meses	Face triangular, micrognatia, macroglossia, hirsutismo facial, linha frontal do cabelo baixa, ausência de gordura subcutânea facial.
Solanki et al. (2008)	Índia	2	F	12 e 14 anos	Hiperpigmentação perioral e periorbital, mucosa jugal aveludada e leucoplásica, palato alto e arqueado, língua fissurada, papilas linguais alongadas, hiperplasia gengival, hipertrofia labial, cárie dentária, hipossalivação, apinhamento severo, macrodontia, morfologia dentária anormal.
Lima et al. (2007)	Brasil	8	F e M	4 a 35 anos	Bolsas periodontais, periodontite avançada, alto grau de sangramento gengival, cárie dentária, ausências dentárias.

Legenda: n = número de pacientes estudados. Fonte: Autores.

Os pacientes acometidos pela LGC podem apresentar uma ampla variedade de manifestações acarretadas por essa condição. Dentre essas implicações, destacam-se as que acometem as regiões oral e facial, sendo as características faciais bastante indicativas da doença (Medeiros, et al., 2017). As pacientes do sexo feminino representaram 56,5% da amostra total, enquanto os do sexo masculino, 43,5%. Tais dados estão coerentes com o proposto por Santos et al. (2020), os quais afirmam que, embora seja uma síndrome rara, a prevalência é maior no sexo feminino.



O prognatismo ou mandíbula proeminente corresponde a uma alteração esquelética na face responsável por causar uma protrusão anormal do osso mandibular (Durão & Amarante, 2017). Essa alteração facial foi umas das mais prevalentes, sendo encontrada em diversos pacientes acometidos com a síndrome (Indumathi, et al., 2011; Poovazhagi, et al., 2013; Chakraborty, et al., 2016; Shetty, et al., 2016). Tal característica pode estar relacionada ao diferente processo anabólico dos indivíduos, que apresentam elevada energia disponível, provavelmente pela alta taxa de insulina no sangue, que pode se ligar ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Isso também pode contribuir para a idade óssea avançada nesses pacientes, também evidenciada na literatura (Santos, et al., 2020).

Outra característica frequente induzida pela LGC é a perda ou ausência de gordura subcutânea facial (Poovazhagi, et al., 2013; Chakraborty, et al., 2016; Shetty, et al., 2016). Isso ocorre porque as células adiposas estão presentes em uma quantidade menor que o ideal, bem como apresentam um tamanho reduzido, em virtude de sua incapacidade de armazenar conteúdo lipídico. Esse mecanismo resulta no aspecto facial característico das pessoas com LGC, que torna a musculatura facial proeminentee deixa a face dos indivíduos com aspecto triangular (Poovazhagi, et al., 2013; Dal, et al., 2010).

Além da musculatura frontal proeminente, os estudos relataram saliência frontale supraorbital, também proeminentes. Tais achados podem estar relacionados com a ausência de gordura subcutânea facial, mas também devido a um aumento na massa óssea desses pacientes, uma vez que altos níveis de insulina e baixos níveis de leptina afetam o pico de massa óssea (Chen & Yang, 2015). Lima et al. (2018) verificaram que a densidade mineral óssea em mais da metade dos pacientes com LGC avaliados em seu estudo é alta, pois devido à baixa gordura corporal total, a leptina sérica baixa é característica desses pacientes. Uma vez que a relação entre baixa leptinemia e alta massa óssea já foi bem descrita em animais, sabe-se que a leptina age ativando os receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos osteoblastos, causando uma redução na proliferação de osteoblastos e um aumento na reabsorção óssea dos osteoclastos (Takeda, et al., 2002; Chen & Yang, 2010).

Alguns achados faciais menos frequentes observados nos indivíduos com LGC são também observados em diversas síndromes que promovem dismorfismos faciais, tais como linha frontal do cabelo baixa (Eleferiou, et al., 2004; Friguls, et al., 2008), também observada na síndrome de Rubinstein-Taybi (Eser, et al., 2017), síndrome de Cornélia de Lange (Parenti, et al., 2017) e síndrome de Martsolf (Hozhabri, et al., 2020). A presença de hirsutismos localizados é frequente em várias doenças sistêmicas hereditárias, dentre elas a síndrome de Berardinelli-Seip. Outros achados dessa síndrome incluem amígdalas faríngeas hipertrofiadas,

hipertrofia labial e enoftalmia, para os quais não foi encontrada associação com nenhuma síndrome, tampouco elucidação de seus mecanismos (Roth, et al., 2010).

Dentre os achados orais, a macroglossia, que é o aumento anormal da língua, foi descrita em alguns estudos como um achado clínico frequente em pacientes com LGC (Elefteriou, et al., 2004; Friguls, et al., 2008). A presença de massa muscular aumentada é perceptível desde o nascimento nesses pacientes, e ocorre por um processo hiperplásico e não hipertrófico, que ocorre devido à resistência à insulina, uma vez que a concentração de hormônios relacionados ao aumento da massa muscular, como IGF-1 e testosterona, não se encontra elevada (Friguls, et al., 2008). Não há, na literatura, um esclarecimento claro sobre os mecanismos envolvidos nesse processo. No entanto, a macroglossia pode causar alterações estéticas e funcionais, como falar, comer, engolir e dormir, podendo ser significativamente desconfortável para os pacientes (Shahbaz, et al., 2018).

Um dos estudos selecionados apontou a presença de diastemas em incisivos (Chakraborty, et al., 2016), no entanto, o apinhamento dentário severo ou generalizado foi mais frequente (Solanki, et al., 2008; Bhujel & Clark, 2016). Essa alteração da disposição dos elementos dentários pode favorecer o acúmulo do biofilme dental, principal fator etiológico da cárie dentária. Isso pode explicar a grande presença de cárie dentária observada nos pacientes relatados por alguns autores e as ausências dentárias também relatadas (Solanki, et al., 2008; Bhujel & Clark, 2016). A retenção mecânica do biofilme dentário também pode causar uma inflamação dos tecidos circundantes do dente, que pode ser responsável por problemas como doença periodontal, sangramento gengival e bolsas periodontais, conforme relatado nos em pacientes com LGC avaliados por Lima et al. (2007).

Além disso, foram observadas alterações anormais na morfologia dentária, tais como macrodontia (Solanki, et al, 2008; Bhujel & Clark, 2016), desenvolvimento dentário precoce, dentes com formato triangular ou conoide, característica também observada com frequência na síndrome de Christ-Siemens-Touraine, e dentes anteriores com cúspide talão (Solanki, et al., 2008). O Dens Evaginatus é uma aberração no desenvolvimento dentário decorrente da formação de uma cúspide acessória que, quando presente em região anterior, é conhecida como cúspide talão, alteração que tem sido associada a síndromes como Rubinstein-Taybi e Berardinelli-Seip, e foi relatada por Solanki et al.(2008). Esses autores também relataram achados orais menos frequentes da LGC e pouco explorados na literatura para essa síndrome, tais como hiperplasia gengival, hipossalivação, língua fissurada, mucosa jugal aveludada e leucoplásica, palato alto e arqueado e papilas linguais alongadas.

As limitações do presente estudo estão relacionadas às estratégias e idioma de busca utilizados, uma vez que apenas artigos em inglês foram rastreados e incluídos, bem como à heterogeneidade amostral dos estudos selecionados, que variou de indivíduos com 42 dias de vida a 35 anos de idade. Outra limitação consiste nos tipos de estudos incluídos, sendo eles somente relatos e séries de casos, uma vez que não foram identificados estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados a respeito da temática pesquisada. Por se tratar de uma síndrome rara, existem lacunas na literatura a respeito do mecanismo exato de certas alterações orofaciais identificadas, o que reforça a necessidade de realização de estudos adicionais e mais robustos.

#### **4. Considerações Finais**

Os resultados indicam que a LGC pode causar alterações orofaciais nos pacientes acometidos por essa condição, tanto diretamente, como alterações ósseas e dentárias e perda de gordura subcutânea facial, quanto indiretamente, favorecendo o desenvolvimento de cárie dentária e inflamação nos tecidos periodontais. Dessa forma, é importante que os indivíduos sejam acompanhados por uma equipe de saúde multiprofissional, e que esses profissionais saibam identificar essas manifestações, uma vez que esses pacientes apresentam sinais clínicos diversos. Apesar disso, a atuação clínica dos profissionais de saúde acerca dessa síndrome pode vir a ser limitada, uma vez que a literatura apresenta escassez de estudos longitudinais bem como ensaios clínicos randomizados que tratam de aspectos orofaciais da LGC, sendo relatos e séries de casos os desenhos de estudo mais identificados a respeito dessa temática.

#### **Referências**

Arif, A., Afzal, M. F., & Hamid, M. H. (2019). Berardinelli-Seip Syndrome: A Rare Autosomal Disorder. *Annals of King Edward Medical University*, 25(3), 1-3. Retrieved from <https://annalskemu.org/journal/index.php/annals/article/view/3039>

Bhujel, N., & Clark, H. (2016). Case report: Dental management of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 17(2), 137-140. doi: 10.1007 / s40368-015-0210-z

- Chakraborty, P. P., Datta, S., Mukhopadhyay, S., & Chowdhury, S. (2016). Pseudoacromegaly in congenital generalised Lipodystrophy (Berardinelli-seip syndrome). *BMJ Case Reports*, 2016(1), 2–4. doi: 10.1136/bcr-2016-214493
- Chen, X. X., & Yang T. (2015). Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33(1), 474-485. doi: 10.1007 / s00774-014-0569-7
- Dal, A. I., & Patel, H. (2010). Berardinelli-Seip Syndrome. *Online Journal of Health and Allied Sciences*, 9(4), 28. Retrieved from <http://cogprints.org/7275/1/2010-4-28.pdf>
- Durão, N., & Amarante, J. (2017). Osteossíntese no tratamento cirúrgico dos prognatismos: Estado da arte. *Acta Médica Portuguesa*, 30(3), 224-232. doi: 10.20344/amp.7788
- Elefteriou, F., Takeda, S., Ebihara, K., Magre, J., Patano, N., Kim, C. (2004). Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 3258-3263. doi: 10.1073/pnas.0308744101
- Eser, M., Ayaz, A., & Yeşil, G. (2017). A case with Rubinstein-Taybi syndrome: A novel frameshift mutation in the CREBBP gene. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 59(5), 601-603. doi: 10.24953 / turkjped.2017.05.017
- Friguls, B., Coroleu, W., Del-Alcazar, R., Hilbert, P, Van-Maldergem, L., & Pintos-Morell, G. (2009). Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation. *European Journal of Medical Genetics*, 52(1), 14-16. doi: 10.1016 / j.ejmg.2008.10.006
- Hozhabri, H., Talebi, M., Mehrjardi, M. Y. V., Luca, A., & Dehghani, M. (2020). Martsolf syndrome with novel mutation in the TBC1D20 gene in a family from Iran. *American Journal of Medical Genetics Part A*, (5), 957-961. doi: 10.1002/ajmg.a.61543
- Indumathi, C., Ayyar, V., & Lewin, S. (2011). Berardinelli Seip syndrome with insulin-resistant diabetes mellitus and stroke in an infant. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(5), 62. doi: 10.4103 / 2230-8210.83054

Lima, D. L. F., Montenegro-Júnior, R. M., Fernandes, V. O., Barros, A. I. S., & Rêgo, D. M. (2007). Dental and periodontal alterations in Berardinelli-Seip syndrome. *International Academy of Periodontology*, 9(2), 63-67. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/17506386>

Lima, J. G., Nobrega, L. H. C., Lima, N. N., Santos, M. C. F., Baracho, M. F. P., & Bandeira, F. (2018). Bone Density in Patients With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Is Higher in Trabecular Sites and in Type 2 Patients. *Journal of Clinical Densitometry*, 21(1), 61-67. doi: 10.1016 / j.jocd.2016.10.002

Medeiros, L. B. A., Dantas, V. K. C., Sarmiento, A. S. C., Agnez-Lima, L. F., Meireles, A. L., & Nobre, T. T. X. (2017). High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 80. doi: 10.1186 / s13098-017-0280-7

Metwalley, K. A., & Farghaly, H. S. (2014). Berardinelli-Seip syndrome type 1 in an Egyptian child. *Indian Journal of Human Genetics*, 20(1), 75–78. doi: 10.4103/0971-6866.132762

Oswiecimska, J., Dawidziuk, M., Gambin, T., Ziora, K., Marek, M., & Rzonca, S. (2019). A Patient with Berardinelli-Seip Syndrome, Novel AGPAT2 Splicesite Mutation and Concomitant Development of Non-diabetic Polyneuropathy. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 11(3), 319-326. doi: 10.4274 / jcrpe.galenos.2018.2018.0227

Parenti, I., Teresa-Rodrigo, M. E., Pozojevic, J., Gil, S. R., & Bader, I., Braunholz, D.(2017). Mutations in chromatin regulators functionally link Cornelia de Lange syndrome and clinically overlapping phenotypes. *Human Genetics*, 136(3), 307-320. doi: 10.1007 / s00439-017-1758-y

Poovazhagi V., Shanthi S., Jahnavi S., Radha V., & Mohan, V. (2013). Berardinelli Seip congenital lipodystrophy presenting with neonatal diabetes mellitus due to a mutation in the AGPAT2 gene. *International Journal of Diabetes in Developing*, 33(1), 66-68. doi: 10.1007/s13410-013-0124-4

Purizaca-Rosillo, N., Mori, T., Benites-Cóndor, Y., Hisama, FM., & Martin, GM., Oshima, J. (2017). High incidence of BSCL2 intragenic recombinational mutation in Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 173(2), 471-478. doi: 10.1002 / ajmg.a.38053

Roth, T., Nair, S., & Kumar, A. (2010). Monogenic diabetes secondary to congenital lipodystrophy in a 14-year-old yemeni girl. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 2(4), 176-179. doi: 10.4274 / jcrpe.v2i4.176

Santos, I. C. C., Azevedo, M. F. C., & Batista, V. L. C. (2020). Síndrome de Berardinelli – Um Relato de Caso em Manaus, Amazonas. *European Academic Research*, 8(1), 155-163. Retrieved from [www.euacademic.com](http://www.euacademic.com)

Serino, D., Davico, C., Specchio, N., Marras, C. E., & Fioretto, F. (2019). Berardinelli-Seip syndrome and progressive myoclonus epilepsy. *Epileptic Disorders*, 21(1), 117-121. doi: 10.1684 / epd.2019.1038

Shahbaz, A., Aziz, K., Umair, M., Malik, Z. R., Awan, S. I., & Sachmechi, I. (2018). Amyloidosis Presenting with Macroglossia. *The Cureus Journal of Medical Science*, 10(8), e3185. doi: 10.7759 / cureus.3185

Shawky, R. M., Gamal, R., & Seifeldin, N. S. (2015). Berardinelli–Seip syndrome type 2 – An Egyptian child. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 16(2), 189-193. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.08.004

Shetty, S., Chapla A., Kapoor, N., Thomas, N., & Vizhalil-Paul, T. (2016). A Novel Variant of the Agpat2 Mutation in Generalized Congenital Lipodystrophy. *Australasian Medical Journal*, 9(6), 164-168. doi: 10.21767 / AMJ.2016.2640

Solanki, M., Patil, S. S., Baweja, D K., Noorani, H., & P. K. S. (2008). Talon cusps, macrodontia, and aberrant tooth morphology in Berardinelli-Seip syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 105(1), 41-47. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.022

Takeda, S., Elefteriou, F., Levasseur, R., Liu, X., Zhao, L., & Parker, KL. (2002). Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 111(3), 305-317. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01049-8

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Lucas Cavalcante de Sousa– 15%

Amanda de Medeiros Amancio– 15%

Érika Giovana Carvalho da Silva– 15%

Francisca Jennifer Duarte de Oliveira– 15%

Gabriel Coutinho Gonçalves– 10%

Dennys Ramon de Melo Fernandes Almeida– 10%

Gabriel Gomes da Silva– 10%

Juliana Campos Pinheiro– 10%