



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE  
MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MÉDICAS**

**ERIKA BASTOS LIMA FREIRE**

**ANORMALIDADES RADIOGRÁFICAS E DENSITOMÉTRICAS DOS  
PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

**FORTALEZA**

**2022**

ERIKA BASTOS LIMA FREIRE

ANORMALIDADES RADIOGRÁFICAS E DENSITOMÉTRICAS DOS PACIENTES  
COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia e Metabologia  
Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior  
Coorientadora: Prof. Dra. Catarina Brasil d'Alva

Aprovada em: 15/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dra. Catarina Brasil d'Alva (Coorientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Josivan Gomes de Lima  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula  
Universidade de São Paulo - USP

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- F933a Freire, Erika Bastos Lima.  
Anormalidades radiográficas e densitométricas dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita / Erika Bastos Lima Freire. – 2023.  
66 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior .  
Coorientação: Profa. Dra. Catarina Brasil d'Alva .
1. Lipodistrofia Generalizada Congênita. 2. Densidade mineral óssea.. 3. Lesão óssea. 4. Cisto ósseo. I.  
Título.

CDD 610

---

À Deus.

Aos meus pais, José Stélio Ribeiro Lima  
Junior e Maryane Vasconcelos Bastos Lima.

Ao meu marido, Caio César Furtado Freire.

Aos meus filhos Gabriel Lima Freire, Rafael  
Lima Freire e Felipe Lima Freire.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, a quem sou grata por tudo o que sou e que tenho.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Sou muito grata por todos os ensinamentos, pela dedicação, paciência e disponibilidade para seus pós-graduandos. Admiro demais seu amor pela ciência e pesquisa. O senhor não desiste nem desanima, mesmo sendo circunstâncias de pesquisa do Brasil nada fáceis. Vibra muito com cada conquista do nosso grupo. Aprendi muito além de pesquisa nesses anos.

À Prof. Dra Catarina Brasil D'Alva quero agradecer de uma forma especial por tantos ensinamentos e dedicação. Obrigada por tanto empenho e cuidado com a elaboração da minha dissertação e dos artigos científicos. Aprendi demais em todos os nossos encontros.

À Profa. Virginia Oliveira Fernandes agradeço a acolhida e por todo o suporte na realização do projeto. Admiro muito seu amor pelo ensino, pelo nosso Hospital e pelos pacientes.

À Mayara Ponte Madeira e Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, médicas muito competentes e humanas, e minhas queridas amigas na Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará, por terem sido parceiras e companheiras no ambulatório de Lipodistrofias do Hospital Universitário Walter Cantídio. Tenho muita sorte de ter tido vocês por perto.

Ao Dr. Lindemberg Aguiar pela disponibilidade e valioso trabalho nesse projeto

Aos meus colegas de pesquisa que me ajudaram na assistência ao ambulatório, na coleta de dados, de exames laboratoriais, e nas análises estatísticas: Samilla Ferreira Dantas, Rosângela Bezerra Barreto, Ocilia Maria Costa Carvalho, José Flávio Ribeiro Viana, Diana Maria da Silva, Antônio Brazil Viana Júnior, Leonardo Barreira Portella e José Ednézio da Cruz Freire.

Aos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita do Hospital Universitário Walter Cantídio agradeço a paciência ao fazer os testes, coletar os exames laboratoriais e sua doação de tempo.

Aos meus pais que sempre me apoiaram incondicionalmente e que, tanto com palavras como com seu exemplo me ensinaram que o amor pelos estudos e a dedicação são alicerces para o crescimento profissional. Especialmente, agradeço minha mãe por ser meu maior exemplo de ser humano.

Ao meu marido agradeço pelo seu amor, por ser meu companheiro de todas as horas, pela torcida a cada conquista minha, por não me deixar desistir, por compreender minha dedicação ao projeto de pesquisa e por seu apoio emocional tão essencial.

Aos meus filhos que são minha maior motivação e minha maior alegria, que compreenderam minha ausência infelizmente necessária.

Aos meus irmãos Alexandre Bastos Lima e Monique Bastos Lima por todo o suporte emocional.

À minha sogra Maria da Glória Furtado Freire por todo o apoio e por cuidar tão bem dos meus filhos para que eu pudesse trabalhar.

Às minhas cunhadas Danielle Pessoa Lima e Sarah Furtado Freire pelo apoio e torcida. Aos meus sobrinhos lindos Ellen Pessoa Lima, Anne Pessoa Lima e Otto Furtado Magalhães por serem mais um motivo da minha alegria.

## RESUMO

*Introdução* A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações em genes responsáveis pela formação e desenvolvimento de adipócitos, gerando graves distúrbios metabólicos. Anormalidades ósseas são descritas na LGC. Entretanto, há escassez de dados sobre tais manifestações e principalmente sobre sua ocorrência e caracterização nos subtipos da LGC. *Objetivo* - Descrever as características radiográficas e densitométricas em uma grande série de pacientes brasileiros com LGC. *Materiais e Métodos* -Estudo transversal que avaliou as alterações ósseas de portadores de LGC acompanhados em hospital de referência em Fortaleza, Ceará. Os pacientes foram submetidos a radiografias do esqueleto axial e apendicular, avaliação da densidade mineral óssea (DMO) por DEXA (absorciometria por raios-X de dupla energia), além de avaliação clínica e do metabolismo mineral ósseo. *Resultados* Dezenove pacientes foram incluídos no estudo, dos quais, 14 eram portadores de LGC tipo 1 (mutação no gene *AGPAT2* - LGC1) e 5 LGC tipo 2 (mutação no gene *BSCL2* - LGC2). A idade mediana foi 20 anos (8-42 anos) e 58% eram mulheres. Diabetes melitus e dislipidemia estavam presentes em 79 % e 63 % dos pacientes, respectivamente. Quanto ao metabolismo mineral ósseo, a mediana de cálcio e fósforo séricos estava normal em todos os pacientes exceto em uma com hipoparatiroidismo pós cirúrgico. O paratormônio e a 25-OH-vitamina D séricos medianos foram: 23 pg/mL (11-67 pg/mL) e 28 ng/mL (18-43 ng/mL), respectivamente. As principais manifestações ósseas foram lesões osteolíticas, osteoesclerose e pseudo-osteopoiquiose (ilhotas de esclerose óssea), presentes em respectivamente, 74%, 42% e 32% dos pacientes. As lesões líticas foram encontradas predominantemente em extremidades de ossos longos, de forma bilateral e simétrica, poupando a coluna. A osteoesclerose estava presente no esqueleto axial e apendicular. A pseudo-osteopoiquiose foi encontrada simetricamente em epífises de fêmur e úmero, além de pelve. Aumento da DMO (Z-escore superior a +2,5 DP) em pelo menos um sítio ósseo foi evidenciado em 13 pacientes (68%), 11 LGC1 e 2 LGC2. A massa óssea foi maior em LGC1 em comparação a LGC2 quando analisamos coluna (L1-L4) e corpo total (CT) em adultos, o que não foi verificado em outros sítios. Entretanto, apesar da maior DMO na coluna e corpo total nos pacientes com LGC1, não houve diferença entre as prevalências de elevada DMO nos subgrupos LGC1 e LGC2. Não foram encontradas associações entre elevada DMO e presença de DM ( $p = 0,750$ ), de osteoesclerose ( $p = 0,127$ ) ou de pseudo-osteopoiquiose ( $p = 0,342$ ). Não foi observada associação entre dor e lesões ósseas da LGC. Três pacientes tiveram fraturas prévias, uma delas em região de cistos ósseos. *Conclusão*- Alterações ósseas são muito

prevalentes na LGC1 e LGC2, sendo as lesões osteolíticas as mais comuns, seguidas de osteoesclerose e pseudo-osteopoiquiose. A LGC cursa com aumento da DMO na maioria dos casos. Assim, é essencial a avaliação sistemática de manifestações ósseas na LGC. Estudos futuros são necessários para melhor compreensão de sua patogênese, suas consequências clínicas e morbimortalidade.

**Palavras-chave:** Síndrome de Berardinelli-Seip <sup>1</sup>, Osso<sup>2</sup>, Lipodistrofia<sup>3</sup>, Densidade Mineral Óssea<sup>4</sup>, Cisto ósseo <sup>5</sup>

## ABSTRACT

*Introduction* Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in genes responsible for the formation and development of adipocytes, generating severe metabolic disorders. Bone abnormalities are described in CGL. However, there is a scarcity of data on such manifestations mainly on their occurrence and characterization among CGL subtypes *Objective* - To describe the radiographic and densitometric bone characteristics in a large Brazilian case series of patients with CGL. *Materials and Methods* - Cross-sectional study that evaluated bone alterations of patients with CGL followed up in a reference hospital in Fortaleza, Ceará. The patients underwent axial and appendicular skeletal radiographs, evaluation of bone mineral density (BMD) by DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), as well as clinical and bone mineral metabolism evaluation. *Results* Nineteen patients were included in the study, of which 14 had CGL subtype 1 (mutation in the *AGPAT2* gene - CGL1) and 5 CGL type 2 (mutation in the *BSCL2* gene - CGL2). Median age was 20 years (8- 42 years) and 58% were women. Diabetes mellitus and dyslipidemia were present in 79% and 63% of patients, respectively. As for bone mineral metabolism, the median serum calcium and phosphorus was normal in all patients except in one with post-surgical hypoparathyroidism. The median serum parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D were: 23 pg/mL (11-67 pg/mL) and 28 ng/mL.(18-43 ng/mL), respectively. The main bone manifestations were osteolytic lesions, osteosclerosis and pseudo-osteopoikylisis (bone sclerosis islets), present in 74%, 42% and 32% of patients, respectively. Lytic lesions were predominantly found in the extremities of long bones, bilaterally and symmetrically, sparing the spine. Osteosclerosis was present in the axial and appendicular skeleton. Pseudo-osteopoikylisis was found symmetrically in epiphyses of femur and humerus, in addition to the pelvis. An increase in BMD (Z-score greater than +2.5 SD) in at least one bone site was evidenced in 13 patients (68.4%), 11 CGL1 and 2 CGL2. Bone mass was higher in CGL1 compared to CGL2 when we analyzed spine (L1-L4) and total body (TB) in adults, which was not observed elsewhere. However, despite the higher BMD in the spine and total body in patients with CGL1, there was no difference between the prevalence of high BMD in the subgroups CGL1 and CGL2. No associations were found between high BMD and the presence of DM ( $p = 0.750$ ), osteosclerosis ( $p = 0.127$ ) or pseudo-osteopoikylisis ( $p = 0.342$ ). No association was observed between pain and bone lesions of the CGL. Three patients had previous fractures, one of them in a region of bone cysts. *Conclusion* - Bone manifestations are very prevalent in CGL1 and CGL2, with osteolytic lesions being the most common, followed

by osteosclerosis and pseudo-osteopoikylisis. BMD in CGL is increased in most cases. Thus, systematic evaluation of bone manifestations in CGL is essential. Future studies are needed to better understand its pathogenesis, its clinical consequences, morbidity and mortality.

**Keywords: Berardinelli-Seip Syndrome<sup>1</sup>, Bone<sup>2</sup>, Lipodystrophy<sup>3</sup>, Bone Mineral Density<sup>4</sup>, bone cyst<sup>5</sup>**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c.	Hemoglobina glicada
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro para o Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
CF	Colo de Fêmur
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy
CT	Colesterol total e frações
CTMC	Corpo total menos a cabeça
DEXA	Absorção de raios-X de energia dupla
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Densidade Mineral Óssea
FPT	Fêmur Proximal Total
GJ	Glicemia de jejum
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica
HOMA- IR	Modelo de avaliação de homeostase = glicemia de jejum [mmol/L] × insulina de jejum [ $\mu$ U/mL]/22,5)
HDL	High Density Lipoprotein
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
LGC 1	Portadores de mutação no gene <i>AGPAT2</i>
LGC 2	Portadores de mutação no gene <i>BSCL 2</i>
LGC 3	Portadores de mutação no gene <i>CAVI</i>
LGC 4	Portadores de mutação no gene <i>CAVIN1</i>
PTH	Paratormônio
RM	Ressonância Magnética
SPECT/CT	Tomografia computadorizada/tomografia computadorizada de emissão de fótons únicos
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
TC	Tomografia Computadorizada
TG	Triglicerídeos
TBS	Escore ósseo Trabecular
UFC	Universidade Federal do Ceará
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
25OHD	25-OH vitamina D

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Paciente portador de LGC1.....	13
Figura 2 –Escassez de gordura mecânica em pés e mãos de paciente portador de LGC2.....	14
Figura 3 –Preservação de gordura mecânica em mãos e pés em paciente portador de LGC1 .....	15
Figura 4- Conversão medula vermelha para amarelo durante o envelhecimento.....	21
Figura 5- A lesões císticas simples bilaterais. B lesão em favo de mel. C- Acentuação do trabeculado vertical em tarso. D Lesões císticas em metatarsos.....	30
Figura 6- Osteoesclerose em esqueleto axial e espessamento cortical de ossos longos.....	33
Figura 7-Pseudo-osteopoiquiose em cabeças umerais bilateralmente.....	34
Figura 8- Calcificações Serpinginosas intramedulares.....	37
Figura 9-Fratura óssea morfométrica de corpo vertebral em região torácica.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Número de pacientes com LGC1 e LGC2 com lesões simples ou multicísticas nos diferentes sítios ósseos .....	31
Tabela 2- N° de pacientes por classificação de lesões líticas e faixa etária em LGC1.....	32
Tabela 3- N° de pacientes por classificação de lesões líticas e faixa etária em LGC2.....	32
Tabela 4-DMO em portadores de LGC.....	35
Tabela 5 -DMO em portadores de LGC1 e LGC2.....	35
Tabela 6 -Percentual de pacientes com LGC1 e LGC2 com elevada DMO dos diferentes sítios ósseos.....	36
Tabela 7- Avaliação de DMO por faixa etária.....	37

## LISTA DE SÍMBOLOS

mg/dL	Miligramma por decilitro
g/cm <sup>2</sup>	Gramma por centímetro ao quadrado
pg/ml	Picogramma por mililitro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>Revisão sobre Lipodistrofia generalizada congênita.....</b>	<b>12</b>
<i>1.1.1</i>	<i>Introdução.....</i>	<i>12</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Quadro Clínico e diagnóstico.....</i>	<i>12</i>
<i>1.1.3</i>	<i>Classificação de LGC em subtipos.....</i>	<i>14</i>
<i>1.1.4</i>	<i>Tratamento .....</i>	<i>15</i>
<b>1.2</b>	<b>Alterações Ósseas em LGC.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3</b>	<b>História das anormalidades ósseas em LGC .....</b>	<b>16</b>
<b>1.4</b>	<b>Fisiopatologia das lesões ósseas .....</b>	<b>20</b>
<i>1.4.1</i>	<i>Conversão da medula vermelha para amarela .....</i>	<i>20</i>
<i>1.4.2</i>	<i>Tendência a DM elevada em LGC1 e LGC2 .....</i>	<i>21</i>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>Objetivos Secundários .....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Tipo e período do estudo.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Local do estudo .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Sujeitos do estudo .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>26</b>
<i>4.4.1</i>	<i>Avaliação Clínica .....</i>	<i>26</i>
<i>4.4.2</i>	<i>Diagnóstico de LGC.....</i>	<i>26</i>
<i>4.4.3</i>	<i>Avaliação laboratorial .....</i>	<i>26</i>
<b>4.5</b>	<b>Obtenção de Imagens .....</b>	<b>27</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise das imagens .....</b>	<b>28</b>
<b>4.7</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>Características Gerais .....</b>	<b>29</b>

5.2.	Perfil Metabólico.....	29
5.3.	Metabolismo Mineral Ósseo.....	29
5.4.	Principais Achados Radiográficos Ósseos.....	30
5.4.1.	<i>Lesões Ósseas Osteolíticas</i> .....	30
5.4.2.	<i>Osteoesclerose</i> .....	33
5.4.3	<i>Pseudo-osteopoiquiose</i> .....	34
5.4.4.	<i>Densidade Mineral Óssea</i> .....	35
5.3.4	<i>Outros achados ósseos</i> .....	38
5.3.5.	<i>Achados clínicos</i> .....	39
5.3.6	<i>Fratura</i> .....	39
6.	DISCUSSÃO.....	40
7.	CONCLUSÃO.....	48
8.	REFERÊNCIAS.....	49
9.	APÊNDICE A Descrição de todos os pacientes da amostra.....	53
10.	APÊNDICE B ARTIGO 1.....	54
11.	APÊNDICE C ARTIGO 2.....	55
12.	APÊNDICE D ARTIGO 3.....	56
13.	APÊNDICE E ARTIGO 4.....	57
13.	APÊNDICE F TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	58
14.	APÊNDICE F PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	63

## 1.INTRODUÇÃO GERAL

### 1.1 Revisão sobre Lipodistrofia Generalizada Congênita

#### 1.1.1 Introdução

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) foi inicialmente descrita em 1954 pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli (BERARDINELLI, 1954). Ele descreveu duas crianças com hepatoesplenomegalia, hiperlipidemia, hipertrofia muscular e distúrbio do metabolismo de carboidratos, mas não conseguiu estabelecer o diagnóstico. Após cinco anos, Martin Seip também relatou mais 3 casos de LGC na Noruega, o que levou à denominação de síndrome de Seip-Berardinelli (SEIP, 1959).

Trata-se de uma doença rara, havendo apenas cerca de 500 pacientes notificados no mundo até 2015 (PATNI; GARG, 2015). No entanto, possui maior concentração de casos em algumas áreas do Brasil, provavelmente devido à consanguinidade parental, uma vez que essa doença é causada pela herança autossômica recessiva de mutações em genes responsáveis pela formação e desenvolvimento de adipócitos (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968; DE AZEVEDO MEDEIROS et al., 2017; PATNI; GARG, 2015). Anormalidades desses genes resultam em perda total ou quase total de tecido adiposo desde o nascimento ou anos iniciais da infância, com consequente deficiência de adipocinas (leptina e adiponectina) e acúmulo ectópico prematuro de lipídios. Portanto, os pacientes desenvolvem resistência à insulina e distúrbios metabólicos graves, tais como diabetes mellitus (DM) de difícil controle, hipertrigliceridemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome dos ovários policísticos e hipertensão arterial sistêmica (LIMA; DOS SANTOS; DE MELO CAMPOS, 2018; PATNI; GARG, 2015).

#### 1.1.2 Quadro Clínico e diagnóstico

Entre suas características clínicas marcantes, encontramos a ausência generalizada de gordura subcutânea, *acanthosis nigricans*, xantomas eruptivos, hipertrofia muscular, fâcies acromegálica, veias proeminentes, protrusão umbilical e hepatomegalia (Figura 1) (LIMA et al., 2016a; PATNI; GARG, 2015).



Fonte: banco de dados da pesquisa, 2020

**Figura 1 – Paciente portador de LGC 1**

O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com características clínicas sugestivas da doença. A composição corporal e a avaliação metabólica podem ser bastante úteis (BROWN et al., 2016). Idealmente, o diagnóstico deve ser feito logo após o nascimento. Todavia, devido à sua raridade, à heterogeneidade fenotípica entre os subtipos e ao fato de algumas características clínicas serem pouco perceptíveis no sexo masculino, o diagnóstico tardio é descrito na literatura (BRENER et al., 2019; FREIRE et al., 2021a; GOMES et al., 2005; HASANI-RANJBAR et al., 2017). Ao nascimento, os pacientes podem apresentar proeminência umbilical com escassez de tecido adiposo, e, logo nos primeiros meses, aparente hipertrofia muscular. Na infância, os pacientes apresentam crescimento acelerado, apetite voraz e desenvolvem *acanthosis nigricans*. (PATNI; GARG, 2015). A hipertrigliceridemia pode estar presente desde os primeiros anos de vida, enquanto o DM costuma ser diagnosticado na puberdade (LIMA; DOS SANTOS; DE MELO CAMPOS, 2018). Atualmente, o diagnóstico é sugerido pelos critérios de PATNI e GARG, sendo considerados essenciais: ausência quase total ou generalizada de gordura corporal e hipertrofia muscular presente ao nascimento ou primeiros meses de vida; padrões característicos de distribuição de gordura corporal ao exame físico e à Ressonância Magnética (RM) de corpo inteiro consistentes com os diferentes subtipos

de LGC (PATNI; GARG, 2015). A confirmação é feita com testes genéticos quando disponíveis (BROWN et al., 2016).

### 1.1.3 Classificação de LGC em subtipos

A LGC é uma doença heterogênea atualmente classificada em quatro subtipos de acordo com a mutação dos seguintes genes envolvidos na formação e desenvolvimento de adipócitos: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAVI* e *CAVIN1* (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019; PATNI; GARG, 2015). Aproximadamente 95 % dos pacientes atualmente descritos são portadores de mutação no *AGPAT2* (LGC1) ou *BSCL2* (LGC2) (PATNI; GARG, 2015). No Brasil, também a maioria dos casos relatados apresentam mutação nesses dois subtipos, havendo uma descrição de LGC por mutação em *CAVI* (BARRA et al., 2011; LIMA et al., 2016a). LGC1 e LGC2 podem ser diferenciados de acordo com sua apresentação clínica, uma vez que LGC1 cursa com perda menos acentuada de tecido adiposo que LGC2 (GOMES et al., 2005). Simha et al. (SIMHA; GARG, 2003) compararam a distribuição de gordura entre os subtipos 1 e 2 através de RM de corpo inteiro, constatando que ambos apresentam importante escassez de tecido adiposo metabolicamente ativo com função endócrina (situados na maioria das regiões subcutânea, intermuscular, intra-abdominal e intratorácica, assim como na medula óssea) (SIMHA; GARG, 2003). Porém no LGC1, o tecido adiposo mecânico, que funciona como acolchoamento físico nas regiões palmares e plantares, órbitas, couro cabeludo e regiões peri articulares é poupado, o que não foi percebido nos portadores de LGC2. Ausência de gordura mecânica é muito sugestiva de LGC2 e auxilia na diferenciação clínica entre os dois subtipos mais comuns. (MONTENEGRO et al., 2019) (Figura 2 e 3).



Fonte: Montenegro et al. 2019

**Figura 2 –Escassez de gordura mecânica em pés e mãos de paciente portador de LGC 2**



Fonte: banco de dados da pesquisa, 2020

**Figura 3 – Preservação de gordura mecânica em mãos e pés em paciente portador de LGC1**

Os subtipos 1 e 2 não apresentam tecido adiposo em medula óssea, em contraste com os subtipos menos comuns de LGC (causados por mutações em *CAVI*- LGC3 e *CAVIN*-LGC4) que possuem gordura medular preservada (SCHELLER; ROSEN, 2014). Portanto, as diferentes mutações têm efeitos distintos nos tipos de tecido adiposo, justificando, em parte a heterogeneidade clínica desta síndrome.

Outra característica clínica que já foi usada para distinguir LGC1 e LGC2 foi a presença de cistos ósseos, considerada por alguns autores uma característica de alta especificidade para o diagnóstico clínico de LGC1 (BRENER et al., 2019).

#### **1.1.4 Tratamento**

No Brasil, o tratamento geralmente baseia-se em orientação dietética, exercício físico e tratamento específico das comorbidades, uma vez que o fármaco de primeira linha, metreleptina, não está disponível. Infelizmente, sem a reposição de metreleptina, os pacientes com LGC apresentam expectativa de vida reduzida, com óbito antes da quarta década de vida. A maioria dos pacientes morre em decorrência de doença hepática ou infecção (LIMA et al., 2018).

## 1.2 Alterações Ósseas na LGC

Por ser uma doença rara, há poucos estudos disponíveis sobre seus achados radiológicos ósseos. A maioria são relatos ou série de casos (PATNI; GARG, 2015). Recentemente, Teboul-Coré *et al.* (TEBOUL-CORÉ *et al.*, 2016) descreveram três tipos principais de anormalidades ósseas em LGC: osteosclerose difusa (caracterizada pelo aumento da densidade óssea), lesões líticas, podendo ter característica cística (simples ou multicísticas) ou não, e pseudo-osteopoiquiose (lesões de radiodensidade aumentada, múltiplas e agrupadas). A identificação de anormalidades esqueléticas é importante em virtude do risco de fraturas em locais de lesões líticas, além de serem diagnósticos diferenciais de outras doenças ósseas (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968; FREIRE *et al.*, 2021a; SCHELLER; ROSEN, 2014).

## 1.3 História das anormalidades ósseas na LGC

A osteosclerose difusa e a idade óssea avançada foram inicialmente mencionadas em 1967 e a primeira descrição dos cistos ósseos em LGC ocorreu um ano depois (GOLD RH, 1967).

Brunzell *et al.* (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968) estudaram uma família de cinco irmãos com LGC, dos quais quatro tinham lesões císticas esqueléticas. A única paciente não portadora dessas lesões tinha 4 anos de idade. Eles suspeitaram de associação com Angiomatose Cística Sistêmica, uma doença hereditária também extremamente rara, com apenas cerca de 50 casos notificados, que também apresenta cistos ósseos (DOS ANJOS *et al.*, 2019; NAJM *et al.*, 2016; SECKLER; RUBIN; RABINOWITZ, 1964). A Angiomatose Cística Sistêmica caracteriza-se por múltiplos tumores ósseos vasculares benignos representados como lesões em favo de mel localizadas no esqueleto axial e apendicular, enquanto os cistos ósseos em portadores de LGC estão limitados ao esqueleto apendicular (NAJM *et al.*, 2016; TEBOUL-CORÉ *et al.*, 2016). Ao contrário da LGC, na Angiomatose Cística Sistêmica, os órgãos viscerais também podem ser afetados com cistos. Nessa patologia, os pacientes podem ser assintomáticos, apresentar dor ou deformidades ósseas e complicações devido a cistos da coluna cervical e lesões esplênicas (NAJM *et al.*, 2016). A Angiomatose Cística Sistêmica também já foi confundida com outros distúrbios císticos esqueléticos, como metástases ósseas. Sua avaliação histológica revela múltiplos canais vasculares císticos com uma única camada de células endoteliais, semelhante à análise histopatológica das lesões da LGC que mostra áreas císticas repletas de capilares e veias de paredes finas (CHANDALIA *et al.*, 1995; MARQUES;

VEDES; RICO, 2013). O caso-índice descrito por Brunzell foi uma jovem de 17 anos com hipertrofia muscular, aumento do tamanho das mãos e pés e intolerância à glicose leve ao teste oral de tolerância à glicose (TTGO), que procurou atendimento médico por oligomenorreia. Ela apresentava radiografias dos membros superiores e inferiores com cistos nas extremidades ósseas distais e proximais, além de radiografias de mãos também com numerosos pequenos cistos nas extremidades das falanges. A biópsia óssea revelou cistos com única linha de células endoteliais preenchidas com um fluido claro. Aos 23 anos, essa paciente apresentou fratura no úmero direito bem como no antebraço esquerdo, locais de cistos ósseos. Seu irmão mais velho, também portador de LGC, sofreu uma fratura traumática no cotovelo esquerdo (região de cisto ósseo) aos 20 anos de idade. Este e outro irmão (15 anos) também apresentavam múltiplos cistos em ambas as extremidades de ossos longos. O quarto irmão foi avaliado aos 7 anos e não manifestava lesões ósseas, enquanto nova avaliação aos 10 anos mostrou os mesmos achados de cistos ósseos de seus familiares. O irmão mais jovem, avaliado na idade de 4 anos, não tinha lesões císticas na época, sugerindo que elas poderiam se desenvolver após a primeira década de vida. Embora o autor inicialmente suspeitasse de associação com Angiomatose Sistêmica Cística, ele também argumentou que, em 1968, cistos ósseos poderiam não ter sido ainda relatados na LGC, uma vez que a maioria dos pacientes descritos eram crianças. Após a descrição inicial, a associação de LGC com cistos ósseos foi denominada Síndrome de Brunzell, havendo discordância entre os estudiosos se esta seria uma doença diferente de LGC sem lesões ósseas (FU et al., 2004). Em 2016, entretanto, cistos ósseos foram considerados manifestações raras de LGC (VAN MALDERGEM, 2016)

Em 1971, Güell-González *et al.* (GÜELL-GONZÁLEZ et al., 1971) estudaram seis pacientes com LGC (um bebê e cinco mulheres) e encontraram lesões císticas nos adultos, radiologicamente semelhantes àquelas descritas por Brunzell em 1968, localizadas nas epífises dos ossos longos. A biópsia óssea revelou sinais de esclerose, áreas com trabéculas irregulares e finas e alguns verdadeiros cistos preenchidos com tecido vascularizado. Os autores afirmaram não ser possível estabelecer o diagnóstico de Angiomatose Cística Sistêmica e suspeitaram que as lesões císticas faziam parte da apresentação clínica da LGC em adultos.

Em 1975, Griffiths *et al.* (HARRY J. GRIFFITHS, M.D. AND ALDO A. ROSSINI; A, 1975) descreveram uma paciente do sexo feminino de 18 anos com LGC e consideraram a combinação de lesões císticas ósseas e áreas escleróticas como as características radiológicas mais interessantes. Essa paciente também apresentava pseudo-osteopoiquiose (lesões de radiodensidade aumentada, múltiplas e agrupadas).

Em 1992, Fleckenstein *et al.* (FLECKENSTEIN et al., 1992) avaliaram pela primeira vez anormalidades ósseas em pacientes com LGC através de exames radiológicos de corpo inteiro, ressonância magnética (RM) e cintilografia óssea. O autor estudou dois irmãos (21 e 19 anos) e um outro paciente de 21 anos. Somente os dois irmãos foram submetidos a avaliação radiológica óssea prévia ao estudo. O irmão mais velho não apresentava lesões aos 5 anos de idade, mas, aos 13 anos, sofreu fratura patológica devido a uma lesão lítica. Em 1992, todos os três pacientes apresentaram lesões líticas focais no esqueleto apendicular (epífises, metáfise e diáfise) por avaliação radiográfica. A RM mostrou que todo o espaço da medula óssea em ossos longos estava anormal, o que foi atribuído, em parte, à ausência difusa de gordura da medula óssea. Heterogeneidade na intensidade do sinal nas sequências ponderadas em T1 e T2 (significando alteração na gordura medular), além de realce intenso após a infusão de gadolínio foram observados até mesmo em ossos longos aparentemente normais na radiografia, o que sugeriu anormalidades ósseas difusas em LGC. Algumas lesões radiograficamente líticas apresentaram níveis líquido-líquido na RM (indicando líquidos de densidades diferentes), com realce periférico após a injeção do gadolínio, o que é consistente com transformação serosa da medula. Os autores argumentaram que esse achado só valida o termo “cisto” para parte das lesões esqueléticas. Os achados da cintilografia óssea foram sutis.

Três anos depois, um dos pacientes relatados por Fleckenstein teve morte acidental e uma autópsia foi realizada (CHANDALIA et al., 1995). A análise histológica de uma lesão cística no úmero revelou áreas císticas repletas de capilares e veias de paredes finas, estando a vascularidade anormal. Eles hipotetizaram que, devido à ausência difusa de gordura medular e devido à ocorrência de anormalidades ósseas somente após a puberdade, distúrbios no processo fisiológico normal na conversão da medula vermelha para a amarela poderiam estar envolvidos na fisiopatogênese das lesões.

Em 2002, Van Maldergem (VAN MALDERGEM et al., 2002), avaliou 70 pacientes portadores de LGC, identificando cistos ósseos em 7 % dos LGC2 (45 indivíduos) e 28 % dos LGC1 ou pacientes sem mutação identificada (25 indivíduos). Desde então, lesões císticas ósseas têm sido mais atribuídas à LGC1.

Em 2007, Shinya *et al.* (SHINYA et al., 2007) relataram pela primeira vez esclerose do esqueleto axial e ilhas de lesões osteoblásticas em pacientes com LGC utilizando TC.

Em 2014, Scheller *et al.* (SCHELLER; ROSEN, 2014) realizaram uma revisão abrangente dos relatos de casos e estudos longitudinais a fim de caracterizar o fenótipo ósseo de LGC. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro, constituído por 14 pacientes LGC1, 12 LGC2 e 49 indivíduos com mutação desconhecida, mostrando que a maioria dos

dados foram publicados antes da genotipagem estar disponível. O outro grupo foi composto 1 LGC3 e 17 pacientes LGC4. No primeiro grupo, se observou, na primeira década de vida, idade óssea avançada e crescimento ósseo acelerado. À medida que os pacientes cresciam, havia o surgimento de espessamento cortical e esclerose, caracterizados por aumento da radiodensidade óssea. Essa anormalidade estava presente no esqueleto axial e nas metáfises dos ossos apendiculares. Após a primeira década de vida, alguns pacientes com LGC1 e LGC2 desenvolveram lesões císticas de caráter progressivo no esqueleto apendicular e falanges, havendo preservação da elevada densidade mineral óssea (DMO), assim como osteoesclerose. Já o segundo grupo, não apresentou idade óssea avançada, crescimento ósseo acelerado, osteoesclerose ou cistos ósseos após a puberdade. Nos poucos pacientes relatados foi verificada, inclusive, baixa massa óssea após a primeira década de vida.

Em 2016, Lima *et al.* (LIMA *et al.*, 2016b) estudaram a densitometria óssea de 21 pacientes com LGC (15 LGC2, 3 LGC1, 3 não genotipados). A maioria dos indivíduos (57%) apresentava elevada DMO, apesar da presença de fatores que influenciam negativamente a massa óssea, como menarca atrasada, insuficiência de 25-OH vitamina D (25OHD), baixa ingestão de cálcio, baixo índice de massa corpórea (IMC), além de inatividade física. Nesta coorte, uma das maiores do mundo, não foram descritas anormalidades radiográficas ósseas.

No mesmo ano, Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ *et al.*, 2016) publicaram características radiológicas ósseas da lipodistrofia em uma coorte representada por 10 pacientes com LGC (8 LGC1 e 2 LGC2), acompanhados entre 1978 e 2014. Os pacientes mais jovens tinham idade de 15 e 16 anos na última avaliação por imagem. Os dois LGC2 tinham 17 e 21 anos. Todos os pacientes fizeram uma avaliação radiográfica óssea, quatro pacientes com LGC1 fizeram RM e três LGC1 foram submetidos a TC da pelve e fêmur. As três principais anormalidades ósseas identificadas foram: osteoesclerose, lesões líticas e pseudo-osteopoiquiose. O levantamento radiográfico revelou que sete pacientes (6 LGC1 e 1 LGC2) apresentaram osteoesclerose difusa axial e apendicular, onde havia um espessamento homogêneo do córtex ósseo que frequentemente reduzia a cavidade medular. Os compartimentos trabeculares e corticais foram afetados. As lesões líticas (simples ou múltiplas) eram bilaterais, simétricas e observadas em todo o esqueleto apendicular em oito pacientes (7 LGC1 e 1 LGC2), principalmente em ossos longos (epífise e diáfise), ossos do metacarpo e ilíacos. O esqueleto axial não foi afetado por lesões líticas (exceto ossos ilíacos). Todos os pacientes acometidos apresentaram lesões com margens bem definidas sem borda esclerótica, embora outros 6 indivíduos também tenham apresentado lesões osteolíticas com esclerose óssea circundante. Dos oito pacientes com lesões líticas, cinco LGC1 apresentavam lesões de

aparência multicística ou em favo de mel nas extremidades dos fêmures e úmeros. O único paciente LGC2 acometido com lesões osteolíticas, que tinha 21 anos, foi também o único que apresentava uma lesão lítica com padrão unilateral do fêmur direito (em adição a lesões tibiais bilaterais). Pseudo-osteopoiquiose foi manifestada por 4 pacientes portadores de LGC1, mais frequentemente na epífise e metáfise proximais dos fêmures e ossos ilíacos. A avaliação por RM, em 4 pacientes com LGC1, mostrou ausência de gordura em medula óssea, conforme descrito em relatos anteriores. Três desses 4 indivíduos apresentaram lesões císticas, também observadas em radiografias ósseas, e localizadas nas regiões diafisárias, metafisárias e epífise de ossos longos. O esqueleto axial foi poupado (exceto a pélvis). Conforme evidenciado ao exame radiográfico, a TC dos 3 pacientes com LGC1 confirmou os achados de osteoesclerose do osso trabecular com espessamento cortical, lesões líticas e pseudo-osteopoiquiose.

Recentemente, em 2019, cistos ósseos foram novamente descritos em portadores de LGC2. Eles foram relatados em uma paciente de sexo feminino de 25 anos com lesões líticas multicísticas e pseudo-osteopoiquiose em ambas as mãos e pés (YAMAMOTO et al., 2019).

#### **1.4 Fisiopatologia das lesões ósseas**

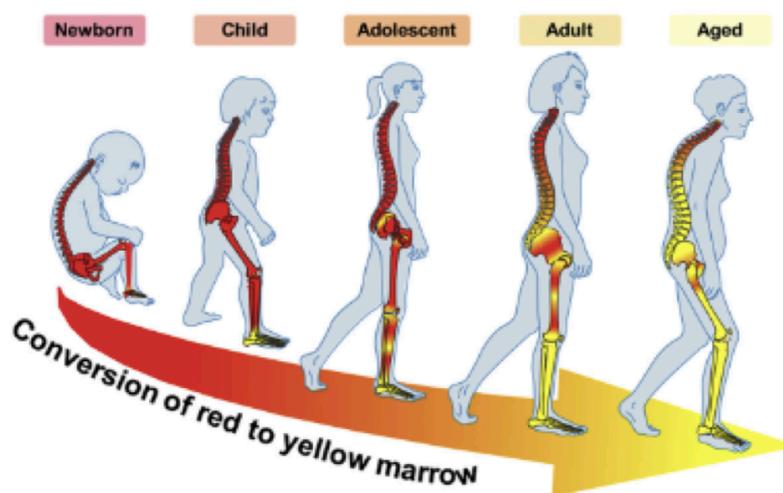
O mecanismo fisiopatológico subjacente às lesões ósseas e à elevada DMO em LGC1 e LGC2 não é bem compreendido. Desde a primeira descrição de cistos ósseos em 1968, já foi observado que estes estavam presentes após a puberdade (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968). Em 1995, pela primeira vez, foi sugerida a hipótese de que as lesões líticas poderiam ser decorrentes de falha no processo fisiológico normal de conversão da medula vermelha para amarela, uma vez que LGC1 e LGC2 não possuem tecido adiposo na medula (CHANDALIA et al., 1995; FLECKENSTEIN et al., 1992). Desde a década de 90, muito pouco foi acrescentado a essa hipótese inicial (SCHELLER; ROSEN, 2014).

##### **1.4.1 Conversão da medula vermelha para amarela**

A substituição fisiológica da medula vermelha para amarela normalmente começa pouco antes do nascimento, iniciando-se no esqueleto apendicular distal (especificamente falanges terminais de pés e mãos) em direção aos ossos proximais, ocorrendo mais rapidamente em áreas distais (KRICUN, 1985; LI et al., 2018). Aos sete anos, a gordura medular já é detectada em epífises distais de ossos longos, e aos 12 anos é observada nas diáfises (KRICUN, 1985). No esqueleto apendicular, a conversão ocorre até a idade de 25 anos de regiões distais a

proximais. Por outro lado, a conversão óssea axial continua até a idade avançada (Figura 4) (SCHELLER; ROSEN, 2014).

Durante esse processo fisiológico, a vascularização intramedular também sofre mudanças. As artérias e sinusóides são substituídos por capilares esparsos, vênulas, e veias de paredes finas (KRICUN, 1985). Vale ressaltar que a medula óssea vermelha normalmente é composta por 40 % de gordura e 60 % de células hematopoiéticas em contraste com a medula amarela que possui com 95% de células adiposas (MAŁKIEWICZ; DZIEDZIC, 2012).



Fonte : Li et al. Bone 2018

**Figura 4 - Conversão medula vermelha para amarela durante o envelhecimento.**

Scheller *et al.* (SCHELLER; ROSEN, 2014) argumentaram que a hipótese de que lesões líticas poderiam ser decorrentes da falha no processo fisiológico normal de conversão da medula vermelha para amarela é reforçada uma vez que os subtipos LGC que apresentam tecido adiposo na medula óssea preservado (LGC3 e LGC4), possivelmente não apresentam falha na substituição fisiológica da gordura da medula óssea após a primeira década de vida, não havendo evidência de cistos ósseos descritos até o momento.

#### 1.4.2 Tendência a DM elevada em LGC1 E LGC2

Especula-se que a elevada DMO e as lesões escleróticas também sejam influenciadas pela ausência de tecido adiposo na medula óssea. Isso poderia favorecer uma possível diferenciação osteoblástica, uma vez que tanto adipócitos quanto osteoblastos são provenientes de células-tronco mesenquimais pluripotentes e competem entre si (SCHELLER; ROSEN, 2014; SCHILLING *et al.*, 2007). O fato de LGC3 e LGC4, que têm gordura medular

preservada, apresentarem baixa massa óssea reforça essa hipótese (SCHELLER; ROSEN, 2014). Na anorexia nervosa, também há aumento da adiposidade medular e perda óssea, demonstrando a importância da gordura medular nesse processo. Entretanto, esta patologia cursa com outras alterações endócrinas que também podem contribuir para a perda óssea (DE PAULA; ROSEN, 2018).

Baixos níveis de leptina e adiponectina, bem como hiperinsulinemia já foram implicados no papel do aumento da osteogênese em LGC1 e LGC2 (FREIRE et al., 2021b; LIMA et al., 2016b). É possível que todos esses elementos estejam envolvidos. No entanto, como os estudos com adipocinas ainda são controversos, e como a resistência à insulina está também presente em LGC3 e LGC4, não implicando em DMO elevada, deve haver fisiopatologia complexa por trás do achado da osteosclerose (FREIRE et al., 2021b). Outra explicação envolvida já relatada foi a extrema musculatura contribuindo para aumento da DMO (LIMA et al., 2016b; SCHELLER; ROSEN, 2014)

## 2.JUSTIFICATIVA

A LGC é uma doença rara e possivelmente subdiagnosticada. A falta de conhecimento dessa síndrome por grande parte da comunidade científica pode ser um fator contribuinte.

Existem poucos estudos que descrevem características radiográficas ósseas assim como sua fisiopatologia em pacientes com LGC, sendo a maioria compostos por relatos de casos ou estudos retrospectivos de pacientes que realizaram exames radiológicos. Em alguns desses estudos, existe evidência clara de diferenças das manifestações ósseas entre os subtipos de LGC.

Considerando que o Brasil é um dos países com maior prevalência desta síndrome no mundo e que o Ceará tem um provável efeito fundador, abrigando a segunda maior casuística do país, é importante o conhecimento da sua etiologia molecular, das manifestações clínicas e das características radiográficas ósseas dos pacientes com LGC.

Assim, o estudo das radiografias e da densidade mineral óssea de portadores de LGC em uma casuística expressiva pode contribuir para o melhor entendimento das manifestações esqueléticas dessa doença, assim como para o seu diagnóstico e possíveis diagnósticos diferenciais, podendo ainda auxiliar na prevenção fraturas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever as características radiográficas ósseas e densitométricas dos indivíduos portadores de LGC em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do HUWC.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.2.1. Descrever características radiográficas ósseas em pacientes com LGC
- 3.2.2. Comparar características radiográficas ósseas entre pacientes com LGC tipo 1 e 2
- 3.2.3. Descrever achados densitométricos em pacientes com LGC
- 3.2.4. Comparar achados densitométricos entre pacientes com LGC tipo 1 e 2

#### **3.3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- 3.3.1 Descrever avaliação laboratorial do metabolismo mineral ósseo em pacientes com LGC

## **4.MÉTODOS**

### **4.1 Tipo e período do estudo**

Estudo descritivo transversal, realizado no período de novembro de 2020 a novembro de 2021.

### **4.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC)/EBSERH. O atendimento foi conduzido na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do CH-UFC/EBSERH localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, bairro Rodolfo Teófilo, em Fortaleza, Ceará. Este ambulatório constitui unidade de referência no atendimento dos casos de LGC do estado do Ceará.

### **4.3 Sujeitos do estudo**

Foram convidados a participar todos os pacientes com diagnóstico de LGC matriculados no Ambulatório de Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC)/EBSERH (Fortaleza, Ceará). Atualmente, 22 pacientes com LGC estão em acompanhamento neste centro de referência de Lipodistrofia, que está associado ao Grupo Brasileiro para o Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas (BRAZLIPO). O principal critério de inclusão no estudo foi o diagnóstico clínico de LGC (ausência total ou quase total de gordura corporal associada à hipertrofia muscular presente ao nascer ou logo depois, veias preeminentes, fâcies acromegálica, hepatomegalia, resistência à insulina e hipertrigliceridemia), embora todos os pacientes tenham realizado avaliação genética (PATNI; GARG, 2015). Este estudo foi realizado de acordo com os requisitos do Comitê de Ética Institucional do Nosso Hospital Universitário (número de protocolo: 4.564.593). Os critérios de exclusão foram a recusa à participação, assim como doença renal crônica uma vez que essa condição pode cursar com achados ósseos, como a osteosclerose, podendo representar um fator de confusão (MURPHEY et al., 1993). O consentimento informado por escrito foi obtido de

todos os participantes adultos e dos pais ou responsáveis para os participantes com idade inferior a 18 anos.

#### **4.4 Coleta de dados**

##### ***4.4.1 Avaliação clínica***

Todos os indivíduos realizaram avaliação médica para obtenção dos seguintes dados: sexo, idade, peso, estatura, IMC, diagnóstico de DM, dislipidemia, histórico de fraturas ósseas anteriores e seus mecanismos, bem como dor óssea. Foi realizada a revisão dos prontuários médicos de todos os pacientes pelo investigador principal a fim de complementar dados obtidos durante a entrevista.

##### ***4.4.2 Diagnóstico de LGC***

Foram utilizados os critérios clínicos de Patni & Garg para o diagnóstico de LGC, que consistem na presença de critérios essenciais (déficit quase total, generalizado, de gordura corporal e hipertrofia muscular presentes ao nascimento ou logo após; padrão característico de distribuição da gordura corporal ao exame físico ou RM de corpo inteiro consistente com os diferentes subtipos de LGC) e critério confirmatório (diagnóstico molecular através da genotipagem) (PATNI; GARG, 2015)

Para fim de análise dos resultados, procedemos à diferenciação dos indivíduos com LGC de acordo com o estudo genético e com as características clínicas, subdividindo-os em tipo 1 e tipo 2. Foram caracterizados como LGC1 os indivíduos com mutação no gene *AGPAT2*. Caracterizamos como LGC2, indivíduos com mutação identificada no gene *BSCL2*.

##### ***4.4.3 Avaliação laboratorial***

Os pacientes foram convidados a coletar amostra de sangue periférico (10 mL). O colesterol total (CT), o colesterol HDL, os triglicérides (TG) e a glicemia foram obtidos após jejum de 12 horas e determinados de acordo com os métodos padrão utilizando equipamentos automatizados. Concentrações séricas de cálcio total, fósforo e albumina foram determinadas em um analisador bioquímico automático (CMD 800ix1, Wiener Lab Group, Argentina). Cálcio e fósforo em adultos e crianças apresentaram os respectivos limites de referência: 8,3-

10,5 mg/dL, 2,5-5,6 mg/dL, 4,0-7,0 mg/dL, e o cálcio foi ajustado pela concentração de albumina sérica. O Paratormônio (PTH) sérico foi medido por quimioluminescência (IMMULITE 2000, Siemens, Llanberis, Reino Unido); com limites de normalidade de 11-67 pg/mL, e os coeficientes de variação intra-ensaio e ensaio foram de 5,7% e 8,8%, respectivamente. Os valores de hemoglobina glicada (A1c) foram determinados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e os níveis de insulina basal do soro (em não usuários de insulina) foram medidos por imunoenaios com reagentes fornecidos pela Roche Diagnostics (Basileia, Suíça). HOMA-IR (modelo de avaliação homeotase = glicemia de jejum [mmol/L] × insulina de jejum [μU/mL]/22,5) superior a 2,7 foi indicativo de resistência à insulina em não usuários de insulina (GELONEZE et al., 2009; MATTHEWS et al., 1985). As concentrações séricas de 25-OH-vitamina D (25OHD) foram determinadas por quimioluminescência (Arquiteto, Abbott, Sligo, Irlanda), com coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio de 2,9 e 5,5%. Foram consideradas adequadas as concentrações de 25OHD ≥ 20 ng/mL e insuficientes os valores abaixo de 20 ng/mL (SBEM) (DE MORAES et al., 2018).

A coleta de exames foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará como procedimento de rotina no seguimento ambulatorial dos pacientes com LGC.

#### 4.5 Obtenção de Imagens

Todos os pacientes foram submetidos à radiografia do esqueleto axial e apendicular e tiveram a DMO avaliada pelo mesmo aparelho de DEXA (absorciometria de raios-X de energia dupla, GE Prodigy Lunar). O valor absoluto da densidade mineral óssea foi medido em g/cm<sup>2</sup> na coluna lombar (L1-L4), colo femoral, fêmur proximal total e corpo total em adultos e L1-L4 e corpo total (excluindo cabeça) em crianças (BISHOP et al., 2008). A DMO foi comparada com um banco de dados de indivíduos da mesma idade e sexo para obtenção do Z-escore, calculado em desvios-padrão (DP), considerando que todos os indivíduos têm idade menor que 50 anos. Baixa DMO foi considerada quando o Z-escore foi inferior a -2,0 DP e DMO elevada quando foi superior a +2,5 DP (LIMA et al., 2016b; WHYTE, 2005).

No esqueleto axial, radiografias da coluna cervical, torácica e lombar, bem como pelve, foram obtidas em incidências ântero-posterior (AP) e laterais. Para realização de radiografia de coluna lombar e bacia, os pacientes foram submetidos a preparo no dia anterior ao exame com restrição de leguminosas e de leite e uso de laxativo às 22 horas (04 comprimidos de Bisacodil

5mg para adultos e 2 colheres de óleo mineral para crianças). No dia do exame, foi recomendado o jejum habitual, porém sem laticínios. No esqueleto apendicular, foram realizadas radiografias de mãos em incidência pósterio-anterior (PA), pés em incidência ântero-posterior (AP), membros superiores e inferiores em incidências ântero-posterior (AP) e perfil.

#### **4.6 Análise das imagens**

Todas as radiografias foram analisadas por dois radiologistas, um deles com experiência em características radiológicas em pacientes com LGC, e um endocrinologista associado ao BRAZLIPO. As radiografias foram revisadas buscando-se três principais achados ósseos: osteoesclerose difusa, pseudo-osteopoiquiose e lesões osteolíticas e sua distribuição entre segmentos ósseos (diáfise, metáfise ou epífise de ossos longos). Também procuramos espessamento cortical e sinais radiográficos de fratura.

#### **4.7 Análise estatística**

As variáveis numéricas foram apresentadas em mediana (mínimo - máximo). As variáveis categóricas foram descritas em frequência e prevalência. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para analisar as variáveis numéricas, de acordo com a adequação dos dados à distribuição gaussiana. Para a análise de variáveis categóricas, usamos o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Foi adotado um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa estatístico JAMOVI e o Microsoft Excel 2016.

## **5.RESULTADOS**

### **5.1 Características Gerais**

Do total de 22 pacientes em seguimento, 19 foram incluídos. Uma mulher de 32 anos foi excluída em virtude de doença renal crônica dialítica; um paciente morava na Irlanda durante a execução do estudo e um terceiro recusou a participação. Onze indivíduos (58%) eram mulheres.

A análise molecular identificou que a maioria dos pacientes, 14 (74%), eram portadores de LGC1 e 5 (26%) LGC2. A idade mediana foi 20 anos (8-42 anos). Três pacientes (16%) tinham idade menor que 10 anos, seis (31%) entre 10 e 19 anos e dez (53 %) tinham idade maior que 20 anos. O IMC mediano foi 21 Kg/m<sup>2</sup> (16 -24 kg/m<sup>2</sup>).

### **5.2 Perfil Metabólico**

Quanto ao perfil glicêmico, 15 pacientes (79 %) eram portadores de DM e 11 (58 %) estavam em insulinoterapia. Dezoito indivíduos (95%) estavam em uso de metformina. Apesar deste antidiabético oral, os oito pacientes (42%) não insulinizados apresentaram HOMA-IR mediano 6,3 (1,9-47,3). Somente uma paciente teve seu valor abaixo de 2,7 (1,9). A hemoglobina glicada (A1c) mediana considerando diabéticos e não diabéticos foi 8,5% (4,5% -12,5%) e 72% dos pacientes apresentavam este parâmetro acima de 7,0%.

Em relação ao perfil lipídico, a mediana dos triglicérides séricos foi 169 mg/dL (61-1800 mg/dL) e 63 % dos pacientes apresentavam valores acima 150 mg/dL. O HDL mediano foi 29 mg/dL (23-62 mg/dL).

### **5.3 Metabolismo mineral ósseo**

A avaliação do metabolismo mineral ósseo revelou cálcio total corrigido pela albumina sérica 9,5 mg/dL (8,3-10,1mg/dL). Somente uma paciente com hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia por carcinoma papilífero de tireoide apresentou anormalidade no valor do cálcio (8,3 mg/dL), sendo esta também a única a apresentar PTH abaixo do limite de referência (6,9 pg/mL) e fósforo sérico elevado (8,9 mg/dL)

O valor mediano de PTH foi 23 pg/mL (6,9-75 pg/mL). Apenas um paciente, com dosagem de 25OHD 26 ng/mL, manifestou PTH elevado (75 pg/mL). O fósforo estava normal em todos os pacientes, exceto naquela portadora de hipoparatiroidismo pós cirúrgico acima

descrita. Em adultos, o fósforo mediano foi 4,5 mg/dL (2,7-5,4 mg/dL). Em crianças, o valor mediano do fósforo foi 6,1 mg/dL (5 -8,9 mg/dL).

Quanto à 25OHD, sua mediana foi 28 ng/mL (18-43 ng/mL). Somente um paciente apresentou nível abaixo de 20 ng/mL. Características gerais individuais, perfil metabólico e avaliação do metabolismo ósseo estão dispostos no apêndice 1.

#### 5.4 Principais achados radiográficos ósseos

As manifestações ósseas identificadas foram lesões osteolíticas (74 %), osteoesclerose (42%) e pseudo-osteopoiquiose (32%).

##### 5.4.1 Lesões ósseas osteolíticas

As lesões osteolíticas foram categorizadas em lesões simples (únicas ou isoladas) e lesões multicísticas ou em favo de mel. Além delas, foram observadas áreas de lesões com acentuação do trabeculado ósseo vertical devido a áreas osteolíticas intermediárias (Figura 5).

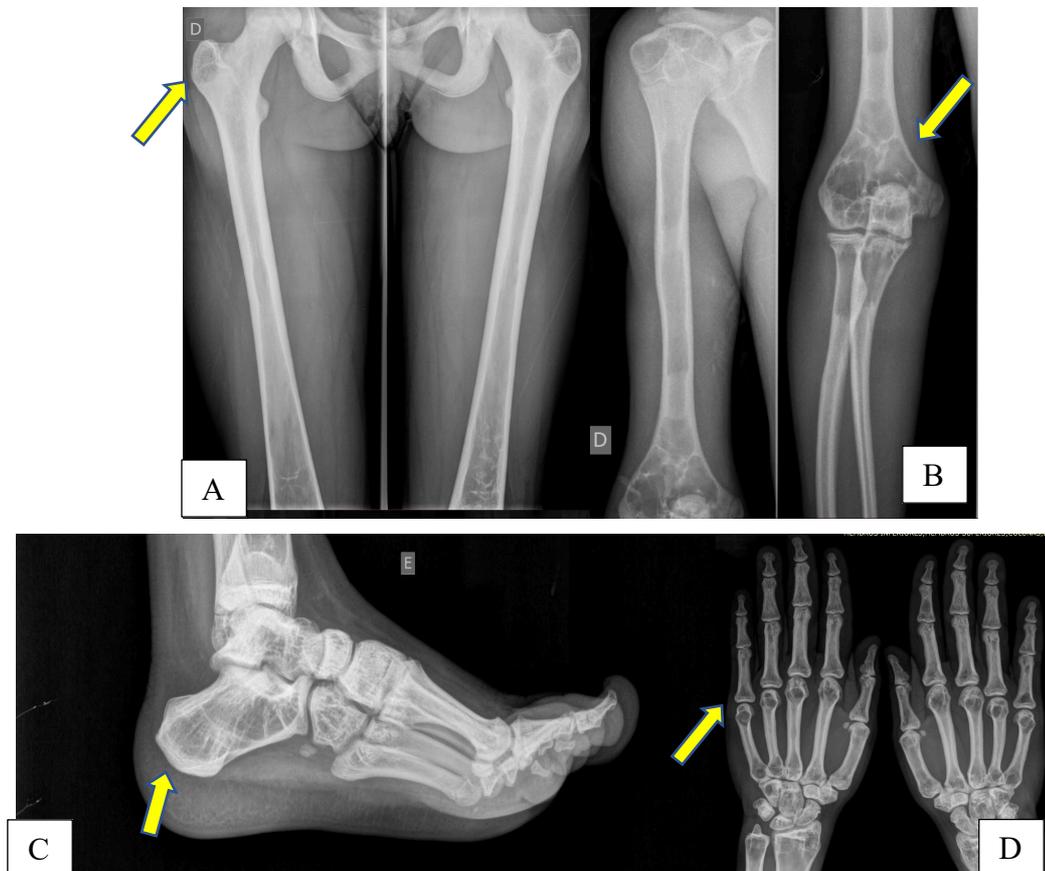


Figura 5 A- Lesões císticas simples bilaterais. B- Lesão em favo de mel. C- Acentuação do trabeculado vertical em tarso. D- Lesões císticas em metatarsos

Lesões osteolíticas simples ou múltiplas estavam presentes em 14 (74%) pacientes (12 LGC1 e 2 LGC2). Dessa forma, 86 % dos LGC1 e 40% de LGC2 apresentaram este tipo de lesão, que foi observada em ossos longos, mãos e pés. A coluna vertebral foi poupada em todos os pacientes.

Foram encontradas, ao total, 138 lesões únicas ou multicísticas (129 em 12 LGC1 e 9 em 2 pacientes com LGC2) na avaliação dos seguintes ossos longos: fêmur, pés, tibia, úmero, mãos, radio, ulna, fíbula e acrômio. Apenas 20 (14%) das 138 lesões eram unilaterais, tendo sido encontradas em 10 pacientes (57 %) (8 LGC1 e 2 LGC2). Portanto, 118 lesões (86%), 59 pares, possuíam envolvimento bilateral e simétrico. A maioria dos pacientes (53%) apresentou lesão em fêmur, sendo este o local mais comum de lesões simples ou múltiplas. Em segundo lugar, os ossos mais acometidos foram os pés e tíbias (47 % dos pacientes), e em terceiro lugar, úmeros e mãos (42%). (Tabela 1).

**Tabela 1- Sítios ósseos de lesões simples ou multicísticas em pacientes com LGC1 e LGC2**

OSSO	LGC1 (14 pacientes)			LGC2 (5 pacientes)			Total de pacientes*(%)
	Simple	Multicística	Simple ou Múltipla*(%)	Simple	Multicística	Simple ou Múltipla*(%)	
<b>FÊMUR</b>	7	2	<b>9 (64%)</b>	1	0	<b>1 (20%)</b>	<b>10(53%)</b>
<b>TIBIA</b>	8	0	<b>8 (57%)</b>	1	0	<b>1 (20%)</b>	<b>9 (47%)</b>
<b>PÉS</b>	7	1	<b>7 (50%)</b>	1	2	<b>2 (40%)</b>	<b>9 (47%)</b>
<b>ÚMERO</b>	5	6	<b>8 (57%)</b>	0	0	<b>0</b>	<b>8(42%)</b>
<b>MÃOS</b>	7	0	<b>7 (50%)</b>	1	0	<b>1 (20%)</b>	<b>8 (42%)</b>
<b>RADIO</b>	5	1	<b>5 (36%)</b>	0	0	<b>0</b>	<b>5 (26%)</b>
<b>ULNA</b>	4	1	<b>5 (36%)</b>	0	0	<b>0</b>	<b>5(26%)</b>
<b>FÍBULA</b>	2	0	<b>2 (14%)</b>	0	0	<b>0</b>	<b>2 (11%)</b>
<b>ACRÔMIO</b>	0	1	<b>1 (7%)</b>	0	0	<b>0</b>	<b>1 (5%)</b>

Treze pacientes (68 %), 12 LGC1 e 1 LGC2, apresentaram lesões líticas simples, sendo esta, portanto, a forma mais comum de apresentação das lesões líticas. Todos esses indivíduos apresentavam lesões com margens nítidas, bem definidas, sem bordas escleróticas e 4 (3 LGC1 e 1 LGC2) também apresentavam lesões de margens escleróticas.

Oito indivíduos (42 %), 6 LGC1 e 2 LGC2, apresentaram lesões multicísticas (em favor de mel). Elas eram bilaterais e simétricas em todos os pacientes, exceto em um indivíduo que havia sofrido uma amputação prévia do pé direito. Tanto as lesões simples quanto as multicísticas estavam localizadas principalmente nas regiões de epífise e metáfise dos ossos longos (76 % dos casos). A diáfise abrigou 24 % das lesões líticas.

Observamos locais com acentuação do trabeculado ósseo vertical devido a áreas osteolíticas intermediárias em 16 pacientes (84 %), 12 LGC1 e 4 LGC2. Treze (68%) pacientes tinham acometimento em pés (predominantemente em tarso e calcâneo), 4 (21%) em tibia, 3 (16 %) no fêmur, 2 (10%) em fíbula e 1(5%) em úmero. O padrão foi bilateral e simétrico também em todos os pacientes.

Quanto à idade de apresentação, as lesões líticas e acentuação do trabeculado vertical estavam presentes em 2 (67%) dos 3 pacientes com idade menor que 10 anos (ambos LGC1 com 7 anos de idade), em todos os 6 pacientes com idade entre 10 e 19 anos (4 LGC1 e 2 LGC2) e todos os 10 pacientes adultos (8 LGC1 e 2 LGC2) (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2- Prevalência de lesões líticas de acordo com a faixa etária em pacientes com LGC1**

	LGC1			
	<u>Acentuação do trabeculado</u>	<u>Lesões simples n(%)</u>	<u>Lesões multicísticas</u>	<u>Total de pacientes com algum tipo de lesão osteolítica</u>
	<u>vertical n(%)</u>			
<10 anos (n=2)	1 (50%)	2 (100%)	0	2 (100%)
10 - 19 anos (n=4)	3 (75%)	3 (75%)	2 (50%)	4 (100%)
>19 anos(n=8)	8 (100%)	7 (88%)	4 (50%)	8 (100%)
<b>Total(n=14)</b>	<b>12(86)</b>	<b>12(86)</b>	<b>6(43)</b>	

**Tabela 3- Prevalência de lesões líticas de acordo com a faixa etária em pacientes com LGC2**

	LGC2			
	<u>Acentuação do trabeculado</u>	<u>Lesões simples n(%)</u>	<u>Lesões multicísticas</u>	<u>Total de pacientes com algum tipo de lesão osteolítica</u>
	<u>vertical n(%)</u>			
<10 anos (n=1)	0	0	0	0
10 - 19 anos (n=2)	2 (100%)	1(50%)	1(50%)	2(100%)
>19 anos(n=2)	2 (100%)	0	1(50%)	2(100%)
<b>Total(n=5)</b>	<b>4(80%)</b>	<b>2(40%)</b>	<b>3(75%)</b>	

### 5.4.2 Osteoesclerose

A osteoesclerose foi observada em 8 pacientes portadores de LGC1 (57 %), não tendo sido encontrada em indivíduos com LGC2. Foi identificada tanto no esqueleto axial quanto apendicular. Dois pacientes tinham idade entre 10 e 19 anos (o mais jovem tinha 12 anos) e 6 eram adultos. A esclerose óssea mostrou-se homogênea em toda a coluna vertebral, enquanto, em ossos longos, o padrão observado foi de espessamento cortical difuso, presente em 6 LGC1 (32%), muitas vezes resultando em redução da cavidade medular (Figura 6).

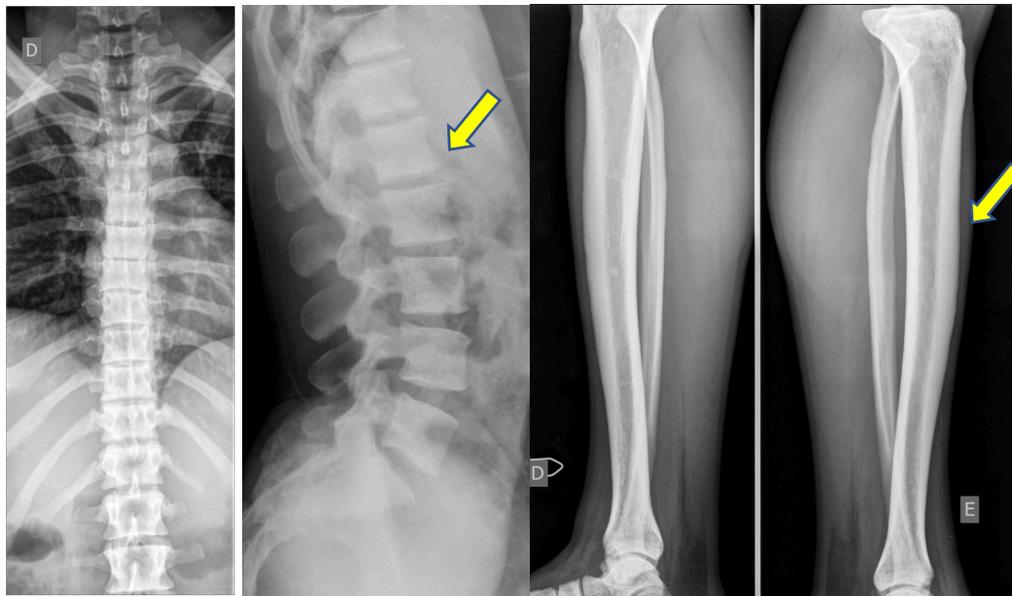
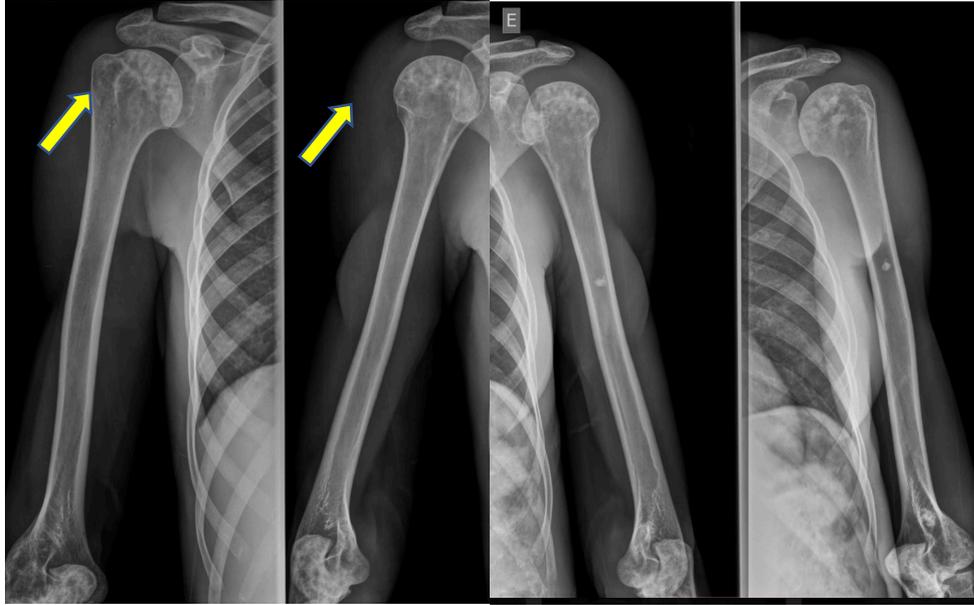


Figura 6- Osteoesclerose em esqueleto axial e espessamento cortical de ossos longos

### 5.4.3 Pseudo-osteopoiquiose

A pseudo-osteopoiquiose foi observada em 6 (32%) pacientes, sendo 4 LGC1 (29%) e 2 LGC2 (40%). Um paciente tinha idade de 12 anos e 5 tinham idade maior que 20 anos. Essa lesão foi encontrada na região epifisária do fêmur e do úmero, de forma bilateral e simétrica, em 5 e 2 pacientes, respectivamente, e na pelve em 4 pacientes (Figura 7).



**Figura 7- Pseudo-osteopoiquiose em cabeças umerais bilateralmente**

### **5.5 Densidade Mineral Óssea**

Elevação da densidade mineral óssea (Z-escore superior a +2,5 DP) em pelo menos um sítio ósseo foi confirmado em treze pacientes (68%), 11 LGC1 e 2 LGC 2 (Tabelas 5 e 6). A DMO mediana, considerando os dois subtipos de LGC, está descrita na tabela 4.

A análise da mediana do Z-escore dos dois grupos separadamente mostrou massa óssea maior em LGC1 em comparação a LGC2, porém não houve significância estatística (Tabelas 5 e 6). Na análise da prevalência DMO elevada, também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos do estudo.

**Tabela 4–Densidade mineral óssea em portadores de LGC**

CF – Colo de Fêmur, FPT – Fêmur Proximal Total, CTMC- Corpo total menos a cabeça

LGC	
L1-L4 - DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,210 (0,720 -1,760)
Z-escore	1,6 (-3,4 a + 4,8)
CF DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,260 (0,920 - 1,700)
Z-escore	1,9 (-1,2 a + 4,6)
FPT DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,320 (0,960 -1,750)
Z-escore	2,2 (-0,8 a+ 5,8)
CORPO TOTAL DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,360 (1,090 - 1,650)
Z-escore	2,2 (-0,6 a + 5,2)
CTMC DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,010 (0,760 -1,320)
Z-escore	2,3 (-2,3 a + 5,5)

**Tabela 5–Densidade mineral óssea em portadores de LGC1 e LGC2**

CF – Colo de Fêmur, FPT – Fêmur Proximal Total, CTMC- Corpo total menos a cabeça

	LGC1	LGC2	p
L1-L4 - DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,256 (0,770 -1,760)	1,110 (0,720 – 1,220)	0.186
Z-escore	<u>2,5</u> (-0,8 a + 4,8)	-0,2 (-3,4 a + 2,5)	0.046
CF DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,338 (0,880 – 1,710)	1,070 (0,980 – 1,170)	0.267
Z-escore	<u>2,5</u> (-1,2 a + 4,6)	0,1 (-1,0 a +1,2)	0.400
FPT DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,356 (0,960- 1,750)	1,030 (1,000 – 1,050)	0.178
Z-escore	<u>3,0</u> (-0,4 a + 5,8)	-0,1 (-0,8 a +0,5)	0.089
CORPO TOTAL DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,412 (1,100 – 1,650)	1,120 (1,090 – 1,140)	0.089
Z-escore	<u>2,7</u> (+0,2 a + 5,2)	-0,2 (-0,6 a + 0,1)	0.049
CTMC DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,023 (0,800 – 1,320)	1,07 (0,760 – 1,130)	0.905
Z-escore	<u>2,7</u> (+0,6 a + 5,5)	<u>2,6</u> (-2,3 a + 3.1)	0.604

Quando analisamos o percentual de pacientes com alterações densitométricas, observamos DMO elevada no corpo total menos cabeça (CTMC) de crianças ou corpo total de adultos (CT) em 12 indivíduos (63%); na coluna lombar (L1-L4) em 9 indivíduos (47%); no colo do fêmur (CF) em 4/10 (40%) e no fêmur proximal total (FPT) em 5/10 (50%) indivíduos (Tabela 6).

**Tabela 6 Percentual de pacientes com densidade mineral óssea elevada dos diferentes sítios ósseos nos subgrupos LGC1 e LGC2**

CF – Colo de Fêmur, FPT – Fêmur Proximal Total, CTMC- Corpo total menos a cabeça

	LGC1 (n=14) n (%)				LGC2 (n=5) n (%)				TOTAL* n (%)
	<10 anos (n=2)	10 - 19 anos (n=4)	>19 anos (n=8)	Total n (%)	<10 anos (n=1)	10 - 19 anos (n=2)	>19 anos (n=2)	Total n (%)	
<b>L1-L4 -</b>	1	2	5	8 (57)	0	1(50)	0	1(20)	9 (47)
<b>CF</b>	-	-	4	4 (50)	-	-	0	0	4(40)**
<b>FPT</b>	-	-	5	5 (63)	-	-	0	0	5(50)**
<b>CT ou CTMC</b>	2	2	6	10(71)	1(100)	1(50)	0	2(40)	12(63)
<b>Total *</b>	2(100)	3(75)	8 (100)		1 (100)	1(50)	0		13 (68)

\*O número total pode não corresponder à soma pois alguns pacientes possuem DMO elevada em mais de um sítio ósseo. \*\* Somente avaliados 10 indivíduos com mais de 19 anos

No grupo de pacientes com LGC1, observamos elevação da DMO no CTMC de crianças ou CT de adultos em 10 (71 %) indivíduos, em L1-L4 em 8 (57%) pacientes e CF em 4 (40 % dos adultos) com LGC1 e no FPT em 5 (50% dos adultos). (tabela 5).

Nos pacientes com LGC2, observamos DMO elevada somente no CTMC de crianças ou CT de adultos em 2 (40 % de LGC2) indivíduos e na coluna lombar em 1 (20%) paciente (Tabela 5).

Não observamos associação entre HOMA-IR (pacientes não usuários de insulina) e elevação de DMO. As associações de DMO elevada e presença de DM ( $p = 0,750$ ), de osteosclerose ( $p = 0,127$ ) e de pseudo-osteopoiquiose ( $p = 0,342$ ) também não foram significativas.

Apenas uma paciente hipogonádica com idade de 16 anos, cirrose hepática e IMC baixo portadora de LGC2 apresentou baixa DMO: L1-L4 Z-escore -3,4 (DMO  $0,724 \text{ g/cm}^2$ ) e CTMC Z- escore -2,4 (DMO  $0,854 \text{ g/cm}^2$ ).

A avaliação do radio 33% não foi realizada rotineiramente por ser um possível sítio de cisto ósseo e poder resultar em redução da DMO localmente, como demonstrado no exame de uma paciente portadora de LGC1, idade de 26 anos, com Z-escore -4,8 (DMO  $0,462 \text{ g/cm}^2$ ) no radio 33%. Os outros sítios ósseos mostraram-se diferentes: em L1-L4 Z-escore -0,8 (DMO  $1,080$

g/cm<sup>2</sup>) em colo de fêmur Z-escore -1,1 (DMO 0,877 g/cm<sup>2</sup>). A avaliação da massa óssea por faixa etária se encontra na tabela 7.

**Tabela 7. Avaliação da densidade mineral óssea por faixa etária**

	Faixa Etária		
	< 10 anos (n=3)	Entre 10 a 19 anos (n=6)	>= 20 anos (n=10)
<b>L1-L4 - DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,800 (0,770 – 1,060)	1,070(0,720 – 1,350)	1,410 (1,080- 1,760)
Z-escore	1,3 (+0.8 a +4.4)	1.85 (-3.4 a + 3.2)	1.9 (-0.8 a + 4.8)
<b>CF DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>			1,260(0,880 – 1,710)
Z-escore			1.8 (-1.2 a + 4.6)
<b>FPT DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>			1,280 (0,960 – 1,750)
Z-escore			1.9 (-0.8 a + 5.8)
<b>CORPO TOTAL DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>			1,340 (1,090 – 1,650)
Z-escore			<u>2.5</u> (-0.6 a + 5.2)
<b>CTMC DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1,010(0,800- 1,070)	1,050(0,760 – 1,320)	
Z-escore	<u>3.3</u> (3.1 -a +5.5)	2.35 (-2.3 a +2.9)	

### 5.3.4 Outros achados radiológicos

Cinco pacientes (26 %), todos portadores de LGC1, apresentaram calcificações serpiginosas na cavidade medular, consistentes com osteonecrose localizada ou infarto ósseo. Esse tipo de lesão não foi encontrado em pacientes com LGC2.



**Figura 8- Calcificações Serpiginosas intramedulares**

### 5.3.5 Achados Clínicos

Quanto às possíveis consequências clínicas das lesões ósseas, do total de 19 pacientes, três (16%) queixaram-se de dor. Entretanto, dois deles apresentavam dor em coluna lombar de caráter mecânico, tendo um deles diagnóstico de discopatia degenerativa (o outro ainda aguarda RM de coluna lombar); o terceiro paciente apresentava dores difusas associadas a depressão grave com ideação suicida.

### 5.3.6 Fraturas

Três pacientes (16%) apresentaram antecedente de fratura (duas fraturas clínicas traumáticas e uma fratura morfométrica), todos portadores de LGC1. Os dois primeiros relataram fratura óssea em acidente de moto. O primeiro fraturou a tíbia (região sem cistos) e a segunda fraturou os dois punhos (sítio de lesões líticas difusas à esquerda e em favo de mel à direita) e o ombro direito. Após uma segunda queda de moto, essa paciente fraturou o punho direito novamente. Somente em uma mulher portadora de LGC1 com idade de 32 anos, assintomática e sem antecedente de trauma, foi identificada uma fratura óssea morfométrica ao exame radiológico caracterizada pela redução de 25% da altura anterior do corpo vertebral de T7, representando uma fratura leve. Ela apresentava osteoesclerose difusa com espessamento cortical e elevada DMO (Z-escore em L1-L4 +4,4 e em colo de fêmur +4,4).

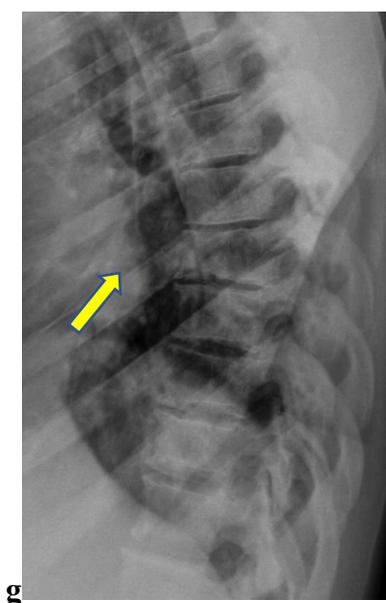


Figura 9. Fratura óssea morfométrica de corpo vertebral em região torácica

## 6. DISCUSSÃO GERAL

Relatamos os achados radiográficos ósseos e a apresentação clínica de uma série de casos de LGC do Ceará, estado localizado na região Nordeste do Brasil. Até onde sabemos, este é o maior estudo sobre as características radiográficas da LGC, por ser uma doença muito rara, ainda pouco conhecida pela comunidade médica e com poucas descrições de manifestações ósseas na literatura. Além disso, pela primeira vez, os pacientes foram submetidos a um inventário radiológico ósseo extenso, enquanto a maioria dos estudos avaliou imagens de pacientes com LGC de forma retrospectiva.

Em relação às características sociodemográficas, houve uma predominância do sexo feminino (58%), assim como na maior casuística brasileira, em que a prevalência do sexo feminino foi de 61% (LIMA et al., 2016a). Isso provavelmente se deve ao fato de as características fenotípicas serem menos usuais em mulheres (hipertrofia muscular, proeminência das veias periféricas e  *fácies* acromegálica), o que facilita a suspeita diagnóstica (GOMES et al., 2005).

Quanto ao IMC, nossa a mediana foi normal, porém chama a atenção que quatro (21%) pacientes tiveram IMC abaixo de 18 kg/m<sup>2</sup>. Possíveis explicações seriam: má nutrição, uma vez que são pacientes com baixo poder aquisitivo e diabetes descompensado acrescidos à ausência de gordura periférica.

A prevalência de DM em nossa casuística foi elevada, atingindo 79% dos pacientes, percentual inclusive mais elevado do que aquele da maior casuística brasileira (68%) em que predominavam pacientes com a forma mais grave da doença (LGC2) (LIMA et al., 2016a). Quanto ao perfil glicêmico, observou-se que a mediana de hemoglobina glicada estava elevada, apesar de 18 indivíduos (95 %) estarem em uso de metformina e 11 (58 %), em insulinoterapia. Esses dados estão em acordo com a literatura, que descreve diabetes de difícil controle nessa população a partir da puberdade devido à instalação de resistência à insulina precocemente na infância (PATNI; GARG, 2015). A mediana de HOMA-IR dos não usuários de insulina também estava significativamente acima do valor de referência (6,3). Somente uma paciente do grupo tinha HOMA-IR abaixo de 2,7. Este dado representa a constatação laboratorial da importante hiperinsulinemia em decorrência da resistência à insulina, alteração metabólica mais precoce na LGC (PATNI; GARG, 2015) .

Quanto aos parâmetros lipídicos, o HDL-colesterol estava bastante reduzido. Esse achado, associado a hipertrigliceridemia encontrada, é também consequência da extrema resistência à insulina característica da LGC.

Quanto à avaliação do metabolismo mineral ósseo, somente uma paciente com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico apresentou alteração das concentrações de cálcio e fósforo, assim como PTH baixo. Apenas um paciente apresentou uma leve elevação do PTH, podendo ser secundária à deficiência de 25OHD (VIEIRA, 2007). Quanto à dosagem de 25OHD, apenas 1 paciente (5%) apresentou níveis inferiores a 20 ng/mL.

A avaliação das lesões ósseas na LGC tem importância especialmente com o objetivo de aconselhar os pacientes sobre o possível risco de fratura em sítios de lesão lítica. Portanto, os pacientes devem ser avaliados e orientados para evitar algumas situações como sobrecarga, e esportes radicais e de contato (PATNI; GARG, 2015). Os achados ósseos dificilmente conduzem ao diagnóstico de LGC, mas as lesões esqueléticas quando associadas ao alargamento acral e hepatomegalia foram características importantes que ajudaram o estabelecimento do diagnóstico tardio de LGC1 no caso de uma mulher de 25 anos descrito por Hasani-Ranjbar et al. (HASANI-RANJBAR et al., 2017). Brener et al. (BRENER et al., 2019) também relataram o caso de um homem de 19 anos com fenótipo LGC e DM que iniciou a investigação de LGC1 devido a uma fratura óssea e lesão cística na ulna direita. No passado, os achados ósseos também levaram a um diagnóstico incorreto de Angiomatose Cística Sistêmica (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968; HASANI-RANJBAR et al., 2017).

Recentemente, nosso grupo relatou o caso de um homem LGC1 de 42 anos que teve um diagnóstico incorreto da doença óssea de Paget antes do diagnóstico da lipodistrofia (FREIRE et al., 2021a). Achados radiológicos ósseos, especialmente a osteosclerose com espessamento cortical, podem estar presentes em ambas as doenças, o que torna a correlação clínica muito importante. Assim, além da importância na avaliação dos diagnósticos diferenciais radiológicos e histológicos da LGC, o conhecimento das características esqueléticas dessa síndrome rara poderia ajudar a estabelecer o diagnóstico em pacientes menos sintomáticos (LIMA et al., 2018).

Como Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016), descrevemos três principais padrões de características ósseas entre os pacientes LGC tipo 1 e 2: osteosclerose difusa, lesões osteolíticas e pseudo-osteopoiquiose. Também procuramos sinais de fratura. Interessantemente, temos uma proporção semelhante de pacientes com LGC1 e LGC2 à esta série de casos (TEBOUL-CORÉ et al., 2016).

Lesões líticas simples ou multicísticas foram o tipo de acometimento ósseo mais frequente, estando presente em 74% dos pacientes, prevalência semelhante à série de Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016), em que estava presente em 80% da amostra. O padrão de acometimento das lesões líticas na nossa casuística foi caracteristicamente bilateral e simétrico,

predominando nas regiões de metáfise e epífises, observadas em ossos longos, mãos e pés. A coluna vertebral foi poupada, assim como relatado anteriormente (TEBOUL-CORÉ et al., 2016). Nossos dados em conjunto com os de Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016), mostram que as lesões líticas são manifestações frequentes na LGC, em contraste com VAN MALDERGEM *et al.* (LIONEL VAN MALDERGEM, MD, 2016) que consideraram as lesões ósseas incomuns em LGC, presentes em 8-20 % dos pacientes de sua casuística.

A esclerose óssea difusa foi a segunda forma mais frequente de acometimento ósseo, observada em 8 pacientes com LGC1 no nosso estudo (42%). Assim como descrito anteriormente, a esclerose é homogênea em todo o esqueleto axial e representada por espessamento da cortical nos ossos longos. Entretanto, na série de Teboul e colaboradores (TEBOUL-CORÉ et al., 2016), esse achado esteve presente em 70 % dos pacientes, inclusive um paciente LGC2 (TEBOUL-CORÉ et al., 2016). Tal discrepância talvez possa ser atribuída à dificuldade de padronização no diagnóstico de osteoesclerose por radiografia. A pseudo-osteopoiquiose foi observada em 6 (32%) pacientes. A proporção foi semelhante à encontrada anteriormente (40%), porém na nossa casuística ocorreu também em pacientes com LGC2, como relatado por Yamamoto (YAMAMOTO et al., 2019) e ao contrário do relatado por Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016)

Calcificações serpinginosas na cavidade medular estiveram presentes em 26 % dos indivíduos, o que é consistente com osteonecrose localizada ou infarto ósseo. Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016) também relataram que 25 % dos pacientes apresentavam calcificações localizadas no espaço medular dos ossos tubulares. Alterações no suprimento de sangue intramedular ocorrem com maior frequência em hemoglobinopatias, disbarismo, uso de esteroides ou doenças hematológicas (VAN HOUTEN et al., 2021). Fatores de risco como DM e hipercolesterolemia, presentes em pacientes com LGC, podem contribuir para formas idiopáticas de infarto ósseo (CATTO, 1977).

Nossos dados sobre DMO estão em acordo com o maior estudo sobre a avaliação de DMO em LGC até o momento, embora a maioria dos pacientes (71%) naquele estudo fossem portadores de LGC2 em oposição à nossa amostra composta por 74% de pacientes com LGC1 (LIMA et al., 2016b). Lima *et al.* (LIMA et al., 2016b) estudaram achados de DMO de 21 pacientes com LGC (15 LGC2, 3 LGC1, 3 indivíduos sem genótipo estabelecido). Os autores constataram que a maioria dos indivíduos (57%) apresentava DMO elevada (Z-escore maior que +2,5 DP) em pelo menos um sítio ósseo, independentemente da presença de fatores que influenciam negativamente a DMO (menarca atrasada, reduzidos níveis 25OHD e ingestão de cálcio, baixo IMC e inatividade física). Os locais de maior massa óssea foram o rádio ultra-

distal, não avaliado neste estudo, e a coluna lombar. Em nosso estudo, elevação de DMO também foi encontrada na maioria (68%) dos indivíduos. Do grupo LGC1, 79 % apresentaram elevada DMO e do grupo LGC2, 40%. A massa óssea foi maior em LGC1 em comparação a LGC2, porém não houve significância estatística possivelmente devido à pequena amostra, especialmente de LGC2. Lima e *colaboradores* (LIMA et al., 2016b) observaram Z-escore médio em L1-L4 +1,2 DP, em CF + 0,7 DP, em FPT +1,2 DP (em rádio ultra-distal + 3,4 DP e em CTMC + 1,8 DP. Nós observamos Z-escore mediano em L1-L4 +1,6 DP, em CF + 1,9 DP, em FPT +2,2 DP, em corpo total + 2,2 e em CTMC + 2,3 DP. Observamos que o Z-escore na coluna lombar, fêmur, corpo total e CTMC estava aparentemente maior na nossa casuística composta de 74% de LGC1, em oposição à amostra de Lima et al. (LIMA et al., 2016b), em que 71% portavam LGC2. Tal comparação reforça a possibilidade de maior DMO em LGC1. Interessantemente, nenhum dos 3 pacientes LGC1 da avaliação de Lima e *colaboradores* (LIMA et al., 2016b) apresentou massa óssea aumentada; na verdade, apresentaram menor DMO no CTMC. Lima *et al.* (LIMA et al., 2016b) relataram 2 pacientes portadores de LGC2 (9%) com DMO reduzida e nós observamos esse achado em apenas 1 indivíduo (5%). Nossa paciente era uma mulher com LGC2 de 16 anos com menarca atrasada, cirrose hepática e IMC baixo, todos fatores de risco conhecidos para baixa DMO.

Na investigação da associação entre elevada DMO e osteoesclerose, não observamos significância estatística apesar de ambas serem formas diferentes de avaliar aumento da massa óssea. Tal fato pode ser devido ao pequeno número da amostra. A elevada DMO foi atribuída por Lima et al. (LIMA et al., 2016b) em grande parte à hiperinsulinemia, uma vez que, naquele estudo, HOMA-IR correlacionou-se positivamente com a DMO de todos os sítios ósseos analisados, exceto o rádio 33%. Os autores, inclusive atribuíram a menor massa óssea em LGC1 à menor hiperinsulinemia quando comparado ao grupo LGC2. Entretanto, com nossos dados, acreditamos que o pequeno número de pacientes com LGC1 daquela casuística pode ter afetado a análise. Vale ressaltar que no trabalho de Lima *et al.* (LIMA et al., 2016b), HOMA-IR estava acima de 2,7 em 7 pacientes não usuários de insulina, o que representava apenas 33% de uma amostra já pequena, tornando essa correlação menos forte. Em nossa casuística, não pudemos estabelecer uma correlação entre DMO e HOMA-IR, apesar de 32% dos pacientes (não usuários de insulina) apresentarem HOMA-IR e DMO elevados (em pelo menos um sítio ósseo). Se a hiperinsulinemia fosse realmente fator determinante, portadores de LGC2, que apresentam quadro metabólico mais grave, teriam massa óssea mais elevada, o que não foi verificado em nossa amostra (talvez pelo número reduzido de participantes). Além disso, os subtipos LGC3 e LGC4, também portadores de extrema resistência a insulina, apresentariam elevada DMO, o

que não foi demonstrado na literatura até o momento (SCHELLER; ROSEN, 2014). Anormalidades radiográficas ósseas da coorte de Lima e colaboradores (LIMA et al., 2016b) não foram descritas.

Não realizamos rotineiramente avaliação de radio 33%, pois é um possível local de cisto ósseo que pode levar a uma armadilha devido à redução localizada da massa óssea. Assim, segundo a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), a avaliação de rádio 33% deve ser reservada para casos de hiperparatireoidismo, indivíduos muito obesos (peso excede o limite da máquina) ou em situações nas quais a coluna vertebral e o quadril não puderem ser medidos ou interpretados (ISCD, 2019). Uma paciente LGC1 teve Z-escore do radio 33% extremamente baixo (-4,8) em virtude de lesões multicísticas que levaram a uma fratura no punho anteriormente. Se as lesões osteolíticas no punho fossem desconhecidas, possivelmente teria sido iniciado tratamento anti-osteoporótico. Este sítio ósseo foi avaliado por Lima *et al.* (LIMA et al., 2016b) em 13 LGC2 e dois pacientes não genotipados. Mesmo com a menor probabilidade de cistos em ossos longos em LGC2, esse foi o sítio ósseo com menor Z-escore (-0,5) e 4 pacientes tiveram valor menor que -1,5.

A fisiopatologia subjacente às lesões líticas ósseas na LGC permanece incerta. A primeira hipótese, ainda vigente, considera que essas lesões poderiam ser decorrentes de alterações no processo fisiológico normal na conversão da medula vermelha para amarela (FLECKENSTEIN et al., 1992). Tal hipótese pode ser reforçada pelo fato de que pacientes com LGC3 e LGC4, assim como os portadores de lipodistrofia parcial hereditária, que possuem gordura medular preservada, provavelmente não apresentam falha na substituição fisiológica da gordura da medula óssea após a primeira década de vida, não havendo evidência cistos ósseos até o momento nesses subtipos de LGC. (SCHELLER; ROSEN, 2014; TEBOUL-CORÉ et al., 2016). Pacientes com lipodistrofia parcial hereditária apresentam apenas anormalidades radiográficas degenerativas inespecíficas, tais como osteoartrite (TEBOUL-CORÉ et al., 2016).

A substituição da medula vermelha normalmente começa nos primeiros anos no esqueleto apendicular distal (pés e mãos), em um padrão centrípeto. Em nossos pacientes, a ausência dessa conversão poderia justificar a acentuação do trabeculado ósseo vertical devido às áreas osteolíticas intermediárias no esqueleto distal (tarso e calcâneo) na maioria dos pacientes (KRICUN, 1985). Lesões líticas em extremidades (pés e/ou mãos) foram detectadas em 2 dos 3 pacientes menores que 10 anos de idade, sendo esta a única forma de lesão óssea nesses pacientes. Além disso, os pés foram o segundo local ósseo mais afetado com lesões líticas. De fato, a partir da adolescência, todos os pacientes já apresentavam alguma forma de acometimento osteolítico. A incapacidade de pacientes lipodistróficos substituírem a medula

vermelha por gordura pode resultar em persistência do tecido hematopoiético da medula ou na sua substituição parcial por tecido vascular, que, juntamente com a ausência de gordura de medula óssea, poderia contribuir para a formação de lesões osteolíticas. Na LGC, artérias e sinusoides são substituídos por capilares esparsos, vênulas e veias de paredes finas, como demonstrado pela avaliação histológica dos cistos ósseos mostrando áreas císticas preenchidas com vascularização anormal (CHANDALIA et al., 1995).

Reconversão à medula vermelha pode ocorrer em adultos normais, de forma difusa ou focal, em algumas situações que exigem aumento da hematopoiese, tais como estresse, tabagismo importante, obesidade, síndrome da apneia do sono obstrutivo e anemia crônica (TANAKA et al., 2016). Matkiewicz *et al.* (MAŁKIEWICZ; DZIEDZIC, 2012) descreveram características na RM que podem indicar uma reconversão da medula, como a simetria nas áreas afetadas com baixa intensidade de sinal em T1, o que indica perda de tecido gorduroso normal. Interessantemente, estas são características semelhantes às descritas em lesões líticas de LGC.

É possível que a redução da cavidade medular (observada no subgrupo com LGC1) e uma condição metabólica, como o DM, possam estimular a hematopoiese e, conseqüentemente, a necessidade de uma reconversão. Uma falha nesse processo também poderia ocorrer devido à ausência de gordura de medula e poderia contribuir para a gerar lesões ósseas. O diagnóstico de reconversão da medula óssea pode ser sugerido também por 111 cloreto de índio (<sup>111</sup>In-C13) com tomografia computadorizada/tomografia computadorizada de emissão de fótons únicos (SPECT/CT) e confirmado por biópsia óssea (TANAKA et al., 2016). Outros estudos usando essa nova tecnologia poderiam ajudar a elucidar se uma reconversão à medula vermelha contribui para o achado de lesões ósseas em LGC.

Quanto à fisiopatologia da tendência à DMO elevada em LGC1 e LGC2, a ausência de tecido adiposo na medula óssea parece ter papel protagonista apesar dos baixos níveis de leptina e adiponectina, hiperinsulinemia e hipertrofia muscular já terem sido implicados (FREIRE et al., 2021b; LIMA et al., 2016b). É possível que todos esses elementos estejam envolvidos. A falta de gordura na medula óssea favoreceria uma diferenciação osteoblástica, A diferenciação em osteoblastos ou adipócitos é regulada positivamente pelos fatores de transcrição específicos da linhagem, como PPAR $\gamma$  (adipócitos) e RUNX2 (osteoblastos). Já foi proposto que, sob outras condições como envelhecimento, menopausa, distúrbios hormonais (hipoestrogenismo e hipercortisolismo) e escassez nutricional, ocorre a expansão da gordura medular com influência negativa sobre a diferenciação osteoblástica. (DE PAULA; ROSEN, 2018). Na anorexia nervosa, devido à desnutrição, os níveis elevados de fator 1 pré-adipócito (PREF1), importante regulador da diferenciação de células estromais mesenquimais, pode ser

um dos mecanismos relacionados ao aumento da gordura medular (SCHORR; MILLER, 2017). De forma semelhante, fatores hormonais e nutricionais individuais podem também alterar os fatores de transcrição medulares, ocasionando mudanças na massa óssea. Além disso, é possível que a expressão alterada de fatores de transcrição em LGC em diferentes locais da medula óssea possa favorecer uma ou outra via de diferenciação mesenquimal, porém, até o momento, não temos estudos.

Em suma, a ausência de tecido adiposo da medula óssea na LGC1 e LGC2 pode representar um fator causal para a DMO elevada e osteosclerose, uma vez que pode favorecer a diferenciação osteoblástica. Por outro lado, a manutenção do tecido medular hematopoiético ou sua substituição parcial por tecido vascular pode estar envolvida, de alguma forma, na gênese das lesões osteolíticas. Em nosso estudo, também encontramos uma tendência à maior DMO na LGC1 quando comparado à LGC2.

Três pacientes (16%) apresentaram dor óssea inespecífica, não associada a lesões líticas ou fraturas ósseas. Esses dados estão de acordo com a escassa literatura publicada até agora, sugerindo que lesões osteolíticas sintomáticas são incomuns e que os sintomas são associados à fratura óssea (BRUNZELL; SHANKLE; BETHUNE, 1968; TEBOUL-CORÉ et al., 2016; WESTVIK, 1996; YAMAMOTO et al., 2019). Por outro lado, Fleckenstein *et al.* (FLECKENSTEIN et al., 1992) descreveram uma paciente feminina com queixa de dor óssea supra patelar bilateral associada a novos focos de lesões osteolíticas na área afetada. Yamamoto et al. (YAMAMOTO et al., 2019) também relataram uma paciente feminina portadora de LGC2 com dor no quinto metacarpo direito onde havia uma lesão osteolítica. Dos 10 pacientes com LGC avaliados por Teboul *et al.* (TEBOUL-CORÉ et al., 2016), apenas um homem de 70 anos com LGC1 apresentava lesões líticas sintomáticas que evoluíram com fratura tibial espontânea e osteoartrite secundária do joelho.

Dois dos nossos pacientes tiveram fraturas clínicas anteriores, ambas associadas a acidente de motocicleta. Um deles teve fratura tibial, sítio sem lesões ósseas, e o outro teve fraturas nos punhos, local de lesões multicísticas, que podem ter contribuído para a fratura. Um aspecto importante da avaliação densitométrica do antebraço em pacientes com lesões osteolíticas no punho é a possibilidade de resultados falso-positivos (indicando osteoporose sistêmica), pois os cistos podem reduzir a DMO localmente.

Apenas um paciente apresentou fratura óssea identificada nas radiografias; uma fratura morfométrica Genant I na coluna torácica, sem histórico de trauma, apesar de DMO elevada, podendo sugerir uma pior qualidade óssea. Há apenas um estudo que avaliou o escore de osso trabecular (TBS) em pacientes com LGC, ferramenta densitométrica utilizada para avaliar a

microarquitetura trabecular e o risco de fratura (LIMA et al., 2017). Dos onze indivíduos avaliados (8 LGC2 e 3 LGC1), 8 apresentaram TBS normal, mostrando que a maioria dos pacientes com LGC tem microarquitetura óssea normal. Desse modo, tal fratura em coluna torácica provavelmente não deve ser explicada por fragilidade óssea nesses pacientes.

Este é o maior estudo sobre as características radiográficas em portadores de LGC que também avaliou as consequências clínicas das lesões ósseas. Todos os pacientes realizaram estudo molecular, permitindo a classificação adequada dos subtipos LGC1 e LGC2 e a comparação dos seus achados esqueléticos, ao contrário da maioria dos estudos anteriores. Apesar de a nossa amostra ser composta principalmente por LGC1, havendo apenas 5 pacientes com LGC2, 2 destes apresentaram lesões líticas císticas e 2, áreas de acentuação trabeculado ósseo vertical. As lesões ósseas líticas já foram descritas como mais prevalentes na LGC1. (TEBOUL-CORÉ et al., 2016; VAN MALDERGEM et al., 2002). De fato, sua constatação na LGC já apontou para o diagnóstico de LGC1 (BRENER et al., 2019). Uma vez que a distinção dos dois subtipos mais comuns se baseia principalmente em suas características clínicas, e que os testes genéticos podem não estar disponíveis, nosso trabalho mostra que a presença de cistos ósseos não deve ser considerada isoladamente na diferenciação entre os subtipos de LGC, apesar de serem mais frequentes na LGC1. Esta é a segunda descrição de lesões osteolíticas em pequenos ossos tubulares e pseudo-osteopoiquiose em LGC2 (YAMAMOTO et al., 2019).

Este estudo tem algumas limitações. Inicialmente, a avaliação óssea foi feita somente através de radiografias. Uma investigação com RM e/ou TC poderia ser mais esclarecedora. Embora esta seja a maior coorte de achados ósseos em LGC já publicada, ela ainda envolve um pequeno número de casos por ser uma doença rara, sobretudo quando se trata de LGC2. Em terceiro lugar, não estudamos a fisiopatologia das lesões ósseas, o que certamente auxiliaria na compreensão das relações entre osso, gordura medular e tecido adiposo branco neste modelo humano de extrema resistência à insulina.

## 7.CONCLUSÃO

Em conclusão, manifestações ósseas são altamente prevalentes e heterogêneas na LGC. Lesões osteolíticas são as manifestações esqueléticas mais frequentes nessa síndrome, prioritariamente na LGC1, podendo ser simples ou multicísticas, ocorrendo principalmente em ossos longos, mãos e pés e poupando a coluna vertebral. Porém, quase metade dos pacientes portadores de LGC2 apresentou este tipo de lesão, sendo, portanto, inadequado usar esse dado para distinguir clinicamente os subtipos 1 e 2, quando a genotipagem não estiver disponível. As lesões líticas têm padrão predominantemente bilateral e simétrico em regiões de epífise e metáfise. O fêmur foi o local mais afetado e, em segundo lugar, pés e tíbias.

A osteoesclerose foi o segundo achado mais comum, estando presente em quase metade dos pacientes, porém não foi identificada na LGC2. Apresenta padrão homogêneo no esqueleto axial e, em ossos longos, se caracteriza por espessamento cortical muitas vezes levando a redução do espaço medular. A pseudo-osteopoiquiose, de padrão bilateral e simétrico, foi o terceiro achado mais comum.

A densidade mineral óssea estava elevada na grande maioria dos pacientes. A massa óssea foi maior em LGC1 em comparação a LGC2, porém não houve significância estatística possivelmente devido à pequena amostra, especialmente do grupo LGC2.

Poucos pacientes queixaram-se de dor, provavelmente não relacionada com as lesões ósseas da LGC, o que mostra ser essa uma doença silenciosa. Entretanto, é importante conhecimento dessas manifestações ósseas uma vez que observamos fraturas prévias em sítios de lesões líticas, o que pode piorar a qualidade de vida destes pacientes.

O conhecimento das manifestações radiográficas e densitométricas dessa síndrome rara é importante para diversas especialidades médicas, tais como radiologistas, endocrinologistas, ortopedistas e reumatologistas, podendo ajudar a estabelecer o diagnóstico de LGC, além de possibilitar orientações para prevenção de fraturas em portadores de lesões líticas, apesar da tendência à DMO elevada. Outros estudos prospectivos ajudarão a elucidar a fisiopatologia deste complexo mecanismo e proporcionarão melhor compreensão de suas consequências clínicas.

## REFERÊNCIAS

- BARRA, C. B. et al. Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes TT - Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 55, n. 1, p. 54–59, 2011.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 14, n. 2, p. 193–204, 1954.
- BISHOP, N. et al. Dual-Energy X-ray Absorptiometry Assessment in Children and Adolescents with Diseases that May Affect the Skeleton: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 11, n. 1, p. 29–42, 2008.
- BRENER, A. et al. Case report: investigation of an osteolytic lesion leading to the diagnosis of congenital generalized lipodystrophy due to a novel AGPAT2 mutation. **Bone Abstracts**, 31 jul. 2019.
- BROWN, R. J. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 12, p. 4500–4511, 2016.
- BRUNZELL, J. D.; SHANKLE, S. W.; BETHUNE, J. E. Congenital generalized lipodystrophy accompanied by cystic angiomas. **Annals of internal medicine**, v. 69, n. 3, p. 501–516, 1968.
- CATTO, M. Ischaemia of bone. **Journal of Clinical Pathology**, n. S3-11, p. 78–93, 1977.
- CHANDALIA, M. et al. Postmortem Lipodystrophy in Congenital Generalized Lipodystrophy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 80 number, n. September, p. 3077–3081, 1995.
- CRAVEIRO SARMENTO, A. S. et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, v. 781, n. January, p. 30–52, 2019.
- DE AZEVEDO MEDEIROS, L. B. et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, p. 1–6, 2017.
- DE MORAES, A. C. F. et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 53, n. 6, p. 377–381, 2018.
- DE PAULA, F. J. A.; ROSEN, C. J. Structure and function of bone marrow adipocytes. **Comprehensive Physiology**, v. 8, n. 1, p. 315–349, 2018.

- DOS ANJOS, C. S. et al. Cystic angiomas, pleural effusion and multiple bone lesions mimicking a metastatic malignant neoplasia: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 13, n. 1, p. 3–7, 2019.
- FLECKENSTEIN, J. L. et al. The skeleton in congenital, generalized lipodystrophy: evaluation using whole-body radiographic surveys, magnetic resonance imaging and technetium-99m bone scintigraphy. **Skeletal Radiology**, v. 21, n. 6, p. 381–386, 1992.
- FREIRE, E. B. L. et al. Misdiagnosis of Paget's Disease of Bone in a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient: Case Report. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, n. June, p. 1–6, 2021a.
- FREIRE, E. B. L. et al. Bone mineral density in congenital generalized lipodystrophy: The role of bone marrow tissue, adipokines, and insulin resistance. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 18, 2021b.
- FU, M. et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: Phenotype variability suggests important modifier effects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2916–2922, 2004.
- GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281–287, 2009.
- GOLD RH, S. M. LIPOATROPHIC DIABETES MELLITUS ( GENERALIZED ROENTGEN FINDINGS IN TWO WITH CONGENITAL DISEASE \*. **Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.**, v. 101, p. 884–896, 1967.
- GOMES, K. B. et al. Phenotypic heterogeneity in biochemical parameters correlates with mutations in AGPAT2 or Seipin genes among Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy patients. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 28, n. 6, p. 1123–1131, 2005.
- GÜELL-GONZÁLEZ, J. R. et al. Bone Lesions in Congenital Generalised Lipodystrophy. **The Lancet**, v. 298, n. 7715, p. 104–105, 1971.
- HARRY J. GRIFFITHS, M.D. AND ALDO A. ROSSINI, M. D.; A. A case of lipomatous diabetes. **Radiology**, v. 114, p. 329–330, 1975.
- HASANI-RANJBAR, S. et al. Congenital generalized lipodystrophy in a youth presented with sclerotic and lytic bone lesions; a family with AGPAT2 mutation. **International Journal of Pediatrics**, v. 5, n. 2, p. 4275–4284, 2017.
- ISCD. Official Positions Adult ISCD 2019. **Psychology Applied to Work: An Introduction to Industrial and Organizational Psychology, Tenth Edition Paul**, p. 1–34, 2019.
- KRICUN, M. E. Red-yellow marrow conversion: Its effect on the location of some solitary bone lesions. **Skeletal Radiology**, v. 14, n. 1, p. 10–19, 1985.

- LI, Z. et al. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. **Bone**, v. 110, n. 734, p. 134–140, 2018.
- LIMA, J. G. et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, p. 1–7, 2016a.
- LIMA, J. G. et al. Bone Density in Patients With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Is Higher in Trabecular Sites and in Type 2 Patients. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 21, n. 1, p. 61–67, 2016b.
- 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. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–10, 2018.
- LIMA, J. G.; DOS SANTOS, M. C. F.; DE MELO CAMPOS, J. T. A. Congenital generalized lipodystrophy. **Journal of Rare Diseases Research & Treatment**, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2018.
- LIONEL VAN MALDERGEM, MD, P. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. **Genereviews**, 2016.
- MALKIEWICZ, A.; DZIEDZIC, M. Bone marrow reconversion - Imaging of physiological changes in bone marrow. **Polish Journal of Radiology**, v. 77, n. 4, p. 45–50, 2012.
- MARQUES, L.; VEDES, E.; RICO, M. T. Skeletal cystic angiomas: A rare cause of unilateral lytic bone lesions. **Case Reports in Clinical Medicine**, v. 02, n. 07, p. 381–385, 2013.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.
- MONTENEGRO, R. M. et al. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. **Journal of Pediatrics**, v. 207, p. 257- 257.e1, 2019.
- MURPHEY, M. D. et al. Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 13, n. 2, p. 357–379, 1993.
- NAJM, A. et al. Cystic angiomas, a heterogeneous condition Four new cases and a literature review. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 43, 2016.
- PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 9, p. 522–534, 2015.
- SHELLER, E. L.; ROSEN, C. J. What's the matter with MAT? Marrow adipose tissue, metabolism, and skeletal health. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n.

1, p. 14–30, 2014.

SCHILLING, T. et al. Plasticity in adipogenesis and osteogenesis of human mesenchymal stem cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 271, n. 1–2, p. 1–17, 2007.

SCHORR, M.; MILLER, K. K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: Mechanisms and management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 3, p. 174–186, 2017.

SECKLER, S. G.; RUBIN, H.; RABINOWITZ, J. G. Systemic cystic angiomas. **The American Journal of Medicine**, v. 37, n. 6, p. 976–986, 1964.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? **Acta paediatrica**, v. 48, p. 555, 1959.

SHINYA, T. et al. Computed tomography findings of congenital generalized lipodystrophy: Multiple nodular fatty liver and diffuse sclerosis of bones. **Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 25, n. 9, p. 484–487, 2007.

SIMHA, V.; GARG, A. Phenotypic Heterogeneity in Body Fat Distribution in Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy Caused by Mutations in the AGPAT2 or Seipin Genes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5433–5437, 2003.

TANAKA, T. et al. A case of focal bone marrow reconversion mimicking bone metastasis: The value of <sup>111</sup>Indium chloride. **Acta Medica Okayama**, v. 70, n. 4, p. 285–290, 2016.

TEBOUL-CORÉ, S. et al. Bone imaging findings in genetic and acquired lipodystrophic syndromes: an imaging study of 24 cases. **Skeletal Radiology**, v. 45, n. 11, p. 1495–1506, 2016.

VAN HOUTEN, P. et al. Spontaneous bone infarction of the distal femur in a patient with Cushing's disease: a case report. **Bone Reports**, v. 14, n. January, p. 100756, 2021.

VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Journal of Medical Genetics**, v. 39, n. 10, p. 722–733, 2002.

VAN MALDERGEM, L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. **Genereviews**, 2016.

VIEIRA, J. G. H. Laboratory diagnosis and follow-up in osteometabolic diseases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 2, p. 75–82, 2007.

WESTVIK, J. Radiological features in generalized lipodystrophy. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement**, v. 85, n. 413, p. 44–51, 1996.

WHYTE, M. P. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density: BMD  $Z \geq +2.5$  is not “normal”. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2005.

YAMAMOTO, A. et al. Seipin-linked congenital generalized lipodystrophy type 2: a rare case with multiple lytic and pseudo-osteopoikilosis lesions. **Acta Radiologica Open**, v. 8, n. 12, p. 205846011989240, 2019.

## APÊNDICE A

DIAGNÓSTICO	IDADE EM ANOS	IMC	DM	INSULINOTERAPIA	HOMA-IR	HBA1C %	TRIGLICÉRIDES mg/dl	HDL mg/dl	CÁLCIO CORRIGIDO mg/dl	25OHD ng/dl	PTH pg/ml	FÓSFORO mg/dl	LESÕES MULTICÍSTICAS	LESÃO SIMPLES COM BORDA ESCLERÓTICA	LESÃO SIMPLES SEM BORDA ESCLERÓTICA	ACENTUAÇÃO DO TRABECULADO VERTICAL	OSTEOESCLEROSE AXIAL	PSEUDO-OSTEOPOQUILOSE	Z SCORE L1-L4	Z SCORE CF	Z SCORE FPT	Z SCORE CTMC	Z SCORE CT	FRATURA	DOR
AGPAT2	32	21.4	+	+	-	10.2	378	35	9.1	26.4	17.1	4.6	-	-	+	+	+	-	+4.8	+4.4	+5.1		+4.8	+	-
AGPAT2	37	22.8	+	+	-	9.3	167	28	9.2		23	4.0	+	+	+	+	-	+	+2.5	+1.1	+2.7		+2.5	-	+
AGPAT2	41	22.7	+	+	-	7.4	246	29	9.4	24.7	32.8	5.4	-	-	+	+	+	+3.6	+2.4	+1.1		+2.8	+	+	
AGPAT2	26	23.6	+	+	-	12.5	549	27	10	26.9	14.5	4.3	+	-	+	+	-	-0.8	-1.2	-0.4		+0.2	+	-	
AGPAT2	10	16.9	-	-	3.1	4.5	72	37	9.4	42.6	20.1	5.1	+	-	+	+	-	-	+0.7			+0.6	-	-	
AGPAT2	11	19.1	+	-	8.7	12.1	341	32	9.8	22.1	31.7	6.1	+	-	+	-	-	-	+3.2			+2.6	-	+	
AGPAT2	7	16.1	-	-	3.2	5.7	135	32	9.4	24.7	28.4	5.6	-	-	+	+	-	-	+1.3			+3.3	-	-	
AGPAT2	20	21.8	+	+	-	9	135	26	9.7	28.7	23.7	4.4	-	+	+	+	+	+	+2.6	+4.2	+3.5		+3.4	-	-
AGPAT2	7	20.3	-	-	9.8	5.5	446	24	9.6	30.2	14.3	7.0	-	-	+	-	-	-	+4.4			+5.5	-	-	
AGPAT2	11	18.5	+	+	-	9.9	756	41	10	29.7	6.8	6.2	-	-	-	+	+	-	+1.2			+2.9	-	-	
AGPAT2	14	21.9	+	-	47.3	7.5	1880	26	9.5	17.8	4.6	6.2	-	-	+	+	+	-	+2.7			+2.1	-	-	
AGPAT2	24	22.8	+	-	1.9	7.2	545	29	9.9	29.6	24	5.2	+	+	+	+	+	+	+4.7	+4.6	+5.8		+5.2	-	-
AGPAT2	33	21.1	+	+	-	9.8	97	41	9.4	25.6	23.4	4.6	+	+	+	+	+	-	-0.6	+0.9	+1.0		+1.4	-	+
AGPAT2	42	24.1	+	+	-	6.7	155	23	8.9	35.5	25.8	4.9	-	-	-	+	+	-	+1.3	+2.6	+3.2		+2.5	-	-
BSCL2	35	17.7	+	+	-		115	29	9.7	34.4	33.8	2.7	-	-	-	+	-	+	-0.6	+1.2	+0.5		+0.1	-	-
BSCL2	21	24.2	+	+	-	11.1	61	62	9.7	33.5	12.4	4.2	+	-	-	+	-	-	-0.2	-1.0	-0.8		-0.6	-	-
BSCL2	12	19.8	+	-	20.3	8	375	33	8.3	30.7	6.9	8.9	-	-	-	+	-	+	+2.5			+2.6	-	+	

### Descrição de todos os pacientes da amostra

**CF – Colo de Fêmur, FPT – Fêmur Proximal Total, CTMC- Corpo total menos a cabeça, DM- Diabetes Mellitus, 25OHD- 25 OH vitamina D, PTH- Paratormônio**



# Misdiagnosis of Paget's Disease of Bone in a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient: Case Report

Erika Bastos Lima Freire<sup>1,2,3</sup>, Mayara Ponte Madeira<sup>1,2,3</sup>, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima<sup>1,2,4</sup>, Virginia Oliveira Fernandes<sup>1,2,5</sup>, Lindenberg Barbosa Aguiar<sup>6</sup>, João Paulo Uchoa Fontenele<sup>7</sup>, Ana Paula Dias Rangel Montenegro<sup>1</sup>, Thyciara Fontenele Marques<sup>8</sup>, Renan Galvão Ozório<sup>2</sup>, Catarina Brasil d'Alva<sup>1,2,5</sup> and Renan Magalhães Montenegro Jr.<sup>1,2,5\*</sup> on behalf of Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO)

<sup>1</sup> Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>2</sup> Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>3</sup> Health Sciences Center, Christus University Center (UNICHRISTUS), Fortaleza, Brazil, <sup>4</sup> Health Sciences Center, University of Fortaleza, (UNIFOR) Fortaleza, Brazil, <sup>5</sup> Department of Community Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>6</sup> Department of Radiology, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>7</sup> Pathology Department, Dr. Cesar Cals de Oliveira General Hospital, Fortaleza, Brazil, <sup>8</sup> Health Sciences Center, Medical Faculty of Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Brazil

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Gudrun Stenbeck,  
Brunel University London,  
United Kingdom

### Reviewed by:

Ian R. Reid,  
The University of Auckland,  
New Zealand  
Anna Daroszevska,  
University of Liverpool,  
United Kingdom

### \*Correspondence:

Renan Magalhães Montenegro Jr.  
renanmj@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Bone Research,  
a section of the journal  
Frontiers in Endocrinology

**Received:** 22 March 2021

**Accepted:** 07 June 2021

**Published:** 28 June 2021

### Citation:

Freire EBL, Madeira MP, Lima GECP, Fernandes VO, Aguiar LB, Fontenele JPU, Montenegro APDR, Marques TF, Ozório RG, d'Alva CB and Montenegro RM Jr. (2021) Misdiagnosis of Paget's Disease of Bone in a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient: Case Report. *Front. Endocrinol.* 12:683697. doi: 10.3389/fendo.2021.683697

Paget's disease of bone (PDB) is a common skeleton disorder in which the diagnosis is suggested by radiological analyses. Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare, but a radiologic differential diagnosis of Paget's disease. Patients present total or almost total lack of subcutaneous adipose tissue, leptin deficiency, and precocious ectopic lipid accumulation, which lead to intense insulin resistance, poorly controlled diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia. CGL subtypes 1 and 2 present sclerosis and osteolytic lesions that can resemble "pagetic" lesions. The clinical correlation is, therefore, essential. We report a CGL patient with bone lesions in which the radiographic findings led to a misdiagnosis of PDB. This case report brings awareness to CGL, a life-threatening condition. Its early recognition is essential to avoid clinical complications and premature death. Therefore, it is important to consider CGL as PDB's differential diagnosis, especially in countries with high prevalence of this rare disease, such as Brazil.

**Keywords:** Berardinelli-Seip syndrome, Paget's Disease of bone, congenital generalized Lipodystrophy patient, Bone, Lipodystrophy, case report

## INTRODUCTION

Paget's disease of bone (PDB) was first described in 1876 and was named "osteitis deformans" because of its most impressive feature at that time (1). Next to osteoporosis, it is the most frequent metabolic bone disease (2). It is characterized by focal increase in bone turnover followed by a high rate of bone formation. This results in the bone's microarchitecture alterations, which can lead to skeletal deformity and fractures (3, 4). Along with the intense osteoblastic and osteoclastic performance, affected bones present marrow fibrosis and increased vascularity (5). Its epidemiology varies among countries. A meta-analysis in 2013 showed the highest prevalence rate of 5.4% in United Kingdom and a drop in global incidence over the recent years (2).

## APÊNDICE C



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



Review

## Bone Mineral Density in Congenital Generalized Lipodystrophy: The Role of Bone Marrow Tissue, Adipokines, and Insulin Resistance

Erika Bastos Lima Freire , Catarina Brasil d'Alva, Mayara Ponte Madeira, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima , Ana Paula Dias Rangel Montenegro, Virginia Oliveira Fernandes, Renan Magalhães Montenegro Junior \* and Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO) †

Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza 60416200, CE, Brazil; erikaendocrinologia@gmail.com (E.B.L.F.); cbdalva@terra.com.br (C.B.d.); mayara.madeira@hotmail.com (M.P.M.); grayceellen@yahoo.com.br (G.E.d.C.P.L.); apdrmontenegro@gmail.com (A.P.D.R.M.); virginiafernande@hotmail.com (V.O.F.)

\* Correspondence: renanmmjr@gmail.com; Tel./Fax: +55-85-3366-8600 or +55-85-3366-8619 or +55-85-99994-0909  
† on the behalf of consortium Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO).



**Citation:** Freire, E.B.L.; d'Alva, C.B.; Madeira, M.P.; Lima, G.E.d.C.P.; Montenegro, A.P.D.R.; Fernandes, V.O.; Montenegro Junior, R.M.; Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO). Bone Mineral Density in Congenital Generalized Lipodystrophy: The Role of Bone Marrow Tissue, Adipokines, and Insulin Resistance. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9724. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189724>

Academic Editor: Eusebio Chiefari

Received: 11 June 2021

Accepted: 16 July 2021

Published: 15 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) is a rare syndrome characterized by the almost total absence of subcutaneous adipose tissue due to the inability of storing lipid in adipocytes. Patients present generalized lack of subcutaneous fat and normal to low weight. They evolve with severe metabolic disorders, non-alcoholic fatty liver disease, early cardiac abnormalities, and infectious complications. Although low body weight is a known risk factor for osteoporosis, it has been reported that type 1 and 2 CGL have a tendency of high bone mineral density (BMD). In this review, we discuss the role of bone marrow tissue, adipokines, and insulin resistance in the setting of the normal to high BMD of CGL patients. Data bases from Pubmed and LILACS were searched, and 113 articles published until 10 April 2021 were obtained. Of these, 76 were excluded for not covering the review topic. A manual search for additional literature was performed using the bibliographies of the studies located. The elucidation of the mechanisms responsible for the increase in BMD in this unique model of insulin resistance may contribute to the understanding of the interrelationships between bone, muscle, and adipose tissue in a pathophysiological and therapeutic perspective.

**Keywords:** congenital generalized lipodystrophy; Berardinelli–Seip syndrome; bone; bone mineral density

### 1. Introduction

Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL), also called Berardinelli–Seip syndrome, was first described in 1954 in two Brazilian children. Both patients had chronic diarrhea and hepatosplenomegaly and also presented muscle hypertrophy, acromegalic facies, changes in glycemic metabolism, and hyperlipidemia [1]. Five years later, Seip described three cases with the same clinical characteristics in Norway. In 1968, autosomal recessive transmission was suggested [2], and compound heterozygosity was found in many of those [3]. However, in rare cases, an autosomal dominant pattern was featured [4]. It is a rare disease and about 500 cases were reported since its first description [5]. The worldwide prevalence of 1:10,000,000 was estimated in 2004 [6].

CGL is characterized by the almost total absence of subcutaneous adipose tissue observed since birth or early childhood due to the inability of storing lipid in adipocytes. The extremely low adipose tissue is caused by mutations of genes responsible for adipocyte development [7]. Currently, the syndrome is described in four subtypes according to the corresponding mutations in four genes: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1*, and *CAVIN 1* [7]. The first

## RESEARCH

## Open Access



## SARS-COV-2 infection outcomes in patients with congenital generalized lipodystrophy

Mayara Ponte Madeira<sup>1,2</sup>, Erika Bastos Lima Freire<sup>1,2</sup>, Virginia Oliveira Fernandes<sup>1,2,3</sup>, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima<sup>1,2</sup>, Ivana da Ponte Melo<sup>1,2</sup>, Ana Paula Dias Rangel Montenegro<sup>1</sup>, José Ednézio da Cruz Freire<sup>1,2</sup>, Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes<sup>4</sup>, Raquel Carvalho Montenegro<sup>2,4</sup>, Jeová Keny Baima Colares<sup>5</sup>, Renan Magalhães Montenegro Junior<sup>1,2,3\*</sup> and Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO)<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** A new strain of human coronavirus (HCoV) spread rapidly around the world. Diabetes and obesity are associated with a worse prognosis in these patients. Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) patients generally have poorly controlled diabetes and require extremely high doses of insulin. There is no documentation in the literature of cases of COVID in CGL patients. Thus, we aimed to evaluate the prevalence of SARS-CoV-2 infection in CGL patients, and the association of their clinical and metabolic characteristics and outcomes.

**Methods:** This is a cross-sectional study carried out between July and October 2020. Clinical data collected were respiratory or other flu-like symptoms, need of hospitalization in the last three months, CGL comorbidities, and medications in use. Cholesterol, triglycerides, glycohemoglobin A1c levels, anti-SARS-CoV-2 antibodies and nasopharyngeal swab for RT-qPCR were also obtained in all CGL patients. Mann-Whitney U test was used to analyze the characteristics of the participants, verifying the non-adherence of the data to the Gaussian distribution. In investigating the association between categorical variables, we used Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. A significance level of 5% was adopted.

**Results:** Twenty-two CGL patients were assessed. Eight subjects (36.4%) had reactive anti-SARS-CoV-2 antibodies. Only one of these, also presented detectable RT-qPCR. Five individuals (62.5%) were women, median age of 13.5 years (1 to 37). Symptoms like fever, malaise, nausea, diarrhea and chest pain were present, and all asymptomatic patients were children. All subjects had inadequate metabolic control, with no difference between groups. Among positive individuals there was no difference between those with *AGPAT2* (75%) and *BSCL2* gene mutations (25%) ( $p > 0.05$ ). No patient needed hospitalization or died.

**Conclusions:** We described a high prevalence of SARS-CoV-2 infection in CGL patients with a good outcome in all of them. These findings suggest that at least young CGL patients infected by SARS-COV-2 are not at higher risk of poor outcome, despite known severe metabolic comorbidities.

**Keywords:** SARS-COV-2, COVID-19, Congenital generalized lipodystrophy, Lipodystrophy, Diabetes, Insulin resistance

\*Correspondence: [renanmmjr@gmail.com](mailto:renanmmjr@gmail.com)

<sup>1</sup> Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Bloco das Ilhas – 1º Andar, Fortaleza, CE 60430-270, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

### Background

In December 2019, a new strain of human coronavirus (HCoV) emerged in Wuhan (China). It causes the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which spread rapidly around the world [1–3]. From



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## APÊNDICE E

3 Biotech (2022) 12:344  
<https://doi.org/10.1007/s13205-022-03406-w>

## REVIEW ARTICLE



## Evaluation of the anti-diabetic drug sitagliptin as a novel attenuate to SARS-CoV-2 evidence-based in silico: molecular docking and molecular dynamics

José Ednéio da Cruz Freire<sup>1,2,3</sup> · José Edvar Monteiro Júnior<sup>4</sup> · Daniel Pascoalino Pinheiro<sup>5</sup> · Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima<sup>1,2,3,6</sup> · Camila Lopes do Amaral<sup>1,2,3</sup> · Victor Rezende Veras<sup>1,2</sup> · Mayara Ponte Madeira<sup>1,2,3,7</sup> · Erika Bastos Lima Freire<sup>1,2,3,7</sup> · Renan Galvão Ozório<sup>1,2</sup> · Virginia Oliveira Fernandes<sup>1,2,3,8</sup> · Ana Paula Dias Rangel Montenegro<sup>1</sup> · Raquel Carvalho Montenegro<sup>2</sup> · Jeová Keny Baima Colares<sup>3</sup> · Renan Magalhães Montenegro Júnior<sup>1,2,3,8</sup>

Received: 30 July 2022 / Accepted: 30 September 2022  
 © King Abdulaziz City for Science and Technology 2022

### Abstract

The current outbreak of COVID-19 cases worldwide has been responsible for a significant number of deaths, especially in hospitalized patients suffering from comorbidities, such as obesity, diabetes, hypertension. The disease not only has prompted an interest in the pathophysiology, but also it has propelled a massive race to find new anti-SARS-CoV-2 drugs. In this scenario, known drugs commonly used to treat other diseases have been suggested as alternative or complementary therapeutics. Herein we propose the use of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 (DPP<sub>4</sub>) used to treat type-II diabetes, as an agent to block and inhibit the activity of two proteases, 3CL<sup>pro</sup> and PL<sup>pro</sup>, related to the processing of SARS-CoV-2 structural proteins. Inhibition of these proteases may possibly reduce the viral load and infection on the host by hampering the synthesis of new viruses, thus promoting a better outcome. In silico assays consisting in the modeling of the ligand sitagliptin and evaluation of its capacity to interact with 3CL<sup>pro</sup> and PL<sup>pro</sup> through the prediction of the ligand bioactivity, molecular docking, overlapping of crystal structures, and molecular dynamic simulations were conducted. The experiments indicate that sitagliptin can interact and bind to both targets. However, this interaction seems to be stronger and more stable to 3CL<sup>pro</sup> ( $\Delta G = -7.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), when compared to PL<sup>pro</sup> ( $\Delta G = -7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). This study suggests that sitagliptin may be suitable to treat COVID-19 patients, beyond its common use as an anti-diabetic medication. In vivo studies may further support this hypothesis.

**Keywords** COVID-19 · iDPP<sub>4</sub> · Sitagliptin · 3CL<sup>pro</sup> · PL<sup>pro</sup> · Anti-SARS-CoV-2

### Introduction

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) was first reported in Wuhan, China, and it is caused by a novel  $\beta$ -*Coronavirus*, a zoonotic emerging pathogen identified in 2019. Systemic complications associated with COVID-19 disease, usually involve gastrointestinal infections, renal injury, heart failure (Amaral et al. 2022), leading to a relatively high mortality rate. Since the clinical manifestations of this disease resemble those caused by the classic SARS-CoV virus, the new

pathogen was named SARS-CoV-2. COVID-19 has been reported as the most devastating outbreak known to humans to date being responsible (Singh et al. 2021, 2022), only in Brazil, for a total of 683,965 deaths (<https://covid.saude.gov.br/>), until August 2022.

All *CoV*s are featured by a positive single-stranded RNA (Freire et al. 2020), and the increased lethality of this group is partly related to the presence of a high mutation rate due to their propensity to errors during the replication. In addition, it has been shown that during the infection, a mixture of different *CoV*s viral strains commonly causes an RNA homologous recombination of around 20% (Denison et al. 2011), which is assumed to explain the high tropism and pathogenicity the virus presents to the host (Cui et al. 2019).

✉ José Ednéio da Cruz Freire  
jednesio@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article

## APÊNDICE F

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, uma via será dada a você e a outra permanecerá com a pesquisadora principal.

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa intitulado **“AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DAS CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA”**.

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação do metabolismo mineral, densidade mineral óssea e das alterações radiográficas dos pacientes com lipodistrofia generalizada. A lipodistrofia generalizada é uma condição rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. A dra. Erika Bastos Lima Freire está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações ósseas que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar no melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões de prevenção de fraturas e relacionadas a futuros tratamentos.

O processo vai funcionar da seguinte maneira: Por meio de entrevista e utilizando formulário padronizado serão coletadas informações, como: estado civil, ocupação, procedência, história de tabagismo, presença e duração do diagnóstico do diabetes, comorbidades e medicamentos em uso. Serão coletados peso e altura.

Em seguida, você será convidado a coletar amostra de sangue periférico (10ml) para documentação de glicemia em jejum e Hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemograma completo, transaminases, creatinina, cálcio, vitamina d, fósforo e PTH. A coleta destes exames apresenta pequenos riscos, como dor no momento da coleta e flebite (inflamação da veia), porém será realizada por profissionais treinados e capacitados do Hospital Universitário Walter Cantídio, o que reduz esta possibilidade. Qualquer sinal de um destes problemas, você poderá entrar em contato imediatamente com a pesquisadora responsável para que sejam tomadas as providências cabíveis.

Iremos também realizar o exame de Densitometria óssea em que se quantifica a massa óssea de alguns locais do corpo como coluna e fêmur assim radiografias em coluna e membros

inferiores e superiores para avaliar a presença de alterações ósseas. Um risco desses procedimentos é exposição à radiação embora pequena quantidade de radiação seja necessária. Os exames serão realizados por profissionais treinados e capacitados do serviço de radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio em ambiente estruturado para menor exposição à radiação.

. Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Precisaremos coletar os dados contidos no seu prontuário do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Esta pesquisa trará como benefício oferecer elevada possibilidade de gerar conhecimento a partir do estudo de exames que avaliam o osso desses pacientes, podendo o paciente se beneficiar no futuro.

Um possível risco desse estudo é a quebra de sigilo das informações contidas no prontuário, no entanto, há compromisso do pesquisador responsável em manter a confidencialidade das informações contidas no prontuário. **Além disso, o (a) Sr (a) poderá obter informações sobre o andamento da pesquisa, obtendo inclusive dados parciais, através do contato do responsável da pesquisa pelo telefone (85) 991444499.** O Sr. (a) poderá interromper o procedimento se assim desejar. A participação é de caráter **voluntária**, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode desistir da participação do (a) seu filho (a) da pesquisa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 991444499 Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a *Dra Erika Bastos Lima Freire*, que pode ser encontrada no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 991444499

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e do pesquisador.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo,1142; Rodolfo Teófilo Fone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura de testemunha

## TERMO DE ASSENTIMENTO

Olá,

Me chamo Erika Bastos Lima Freire, sou médica do Hospital Universitário Walter Cantídio e estou realizando uma pesquisa para conhecer os casos acompanhados com Lipodistrofia Congênita

Já conversei com seus pais e eles concordaram em convidarmos você a participar desta pesquisa com a gente. Agora eu vou te explicar sobre a pesquisa e você deve ouvir atentamente. Depois de ouvir e ler estas explicações você poderá dizer se quer ou se não quer participar:

Farei algumas perguntas a você e seus pais sobre os seus dados clínicos, como onde você mora, presença e duração do diagnóstico do diabetes, presença de outras doenças e medicamentos em uso. Serão coletados peso e altura. Em seguida, você será convidado a coletar amostra de sangue periférico (10ml) para documentação de exames importantes para sabermos como está o controle do seu diabetes, exames de cálcio e dos rins. A coleta destes exames pode apresentar dor no momento da coleta. Qualquer sinal de um destes problemas, você poderá entrar em contato imediatamente comigo para que sejam solucionados os problemas. Você também será convidado a realizar exame de densitometria óssea (realizada através de uma radiografia dos ossos) e radiografias de coluna e membros superiores e inferiores para avaliar o seu osso

Se quiser conversar com seus pais ou com outra pessoa tudo bem! Você não precisa responder agora se quer participar. No final da pesquisa contaremos para você e para seus pais o que aprendemos com a pesquisa. Os resultados da pesquisa vão ser também contados para outros médicos que também cuidam de pessoas com diagnóstico de Lipodistrofia Generalizada Congênita.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, você pode pedir para seus responsáveis entrarem em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone abaixo. O Comitê de ética é formado por um grupo de pessoas que trabalham para defender os interesses dos participantes das pesquisas. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142; Rodolfo Teófilo ; Telefone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Declaro que entendi e concordo em participar. Ficarei com uma via deste termo assinada pelo pesquisador que conversou comigo e me explicou sobre minha participação.

---

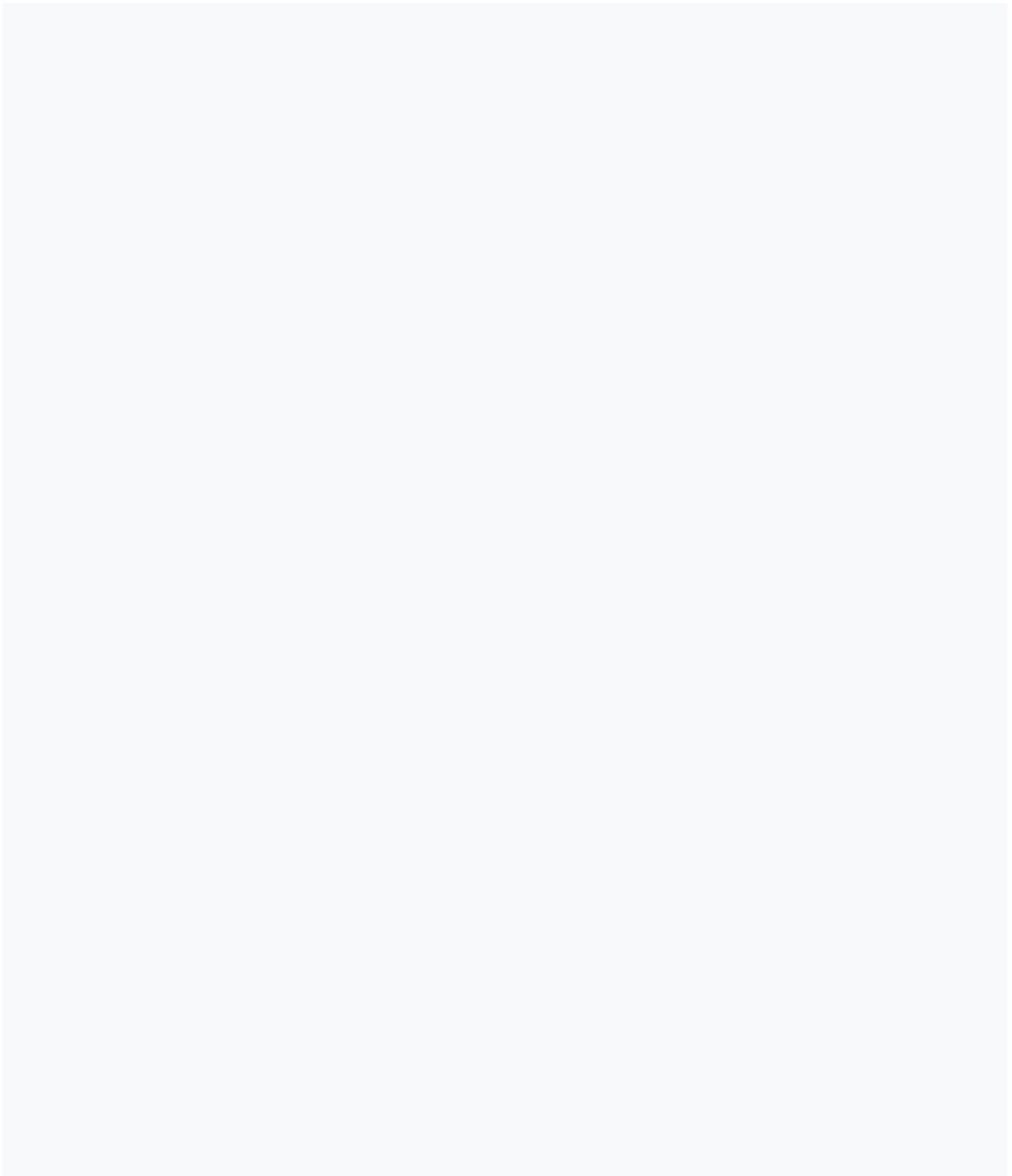
Nome e Assinatura do Pesquisador – (pesquisador de campo)

---

(Assinatura do participante da pesquisa)

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



## APÊNDICE G

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DAS CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM LIPODISTROFIA CONGÊNITA GENERALIZADA

**Pesquisador:** ERIKA BASTOS LIMA FREIRE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 42570521.8.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.564.593

#### Apresentação do Projeto:

A síndrome de Seip-Berdinarelli, também chamada Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG), foi inicialmente descrita em 1954. É uma doença rara, de transmissão autossômica recessiva e ainda subdiagnosticada. No Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio são acompanhados 24 pacientes, o que representa uma prevalência de, aproximadamente, 0,3 a cada 100.000 habitantes no Estado do Ceará. A LCG é caracterizada pela ausência quase total de tecido adiposo subcutâneo, observada desde o nascimento ou início da infância, leptina baixa (responsável pelo apetite aumentado) e intensa resistência insulínica. As características clínicas incluem doença hepática gordurosa, hipertrofia muscular, acantose nigricans, flebomegalia, xantomas eruptivos, episódios de pancreatite, ovários policísticos. Pacientes com LCG, além da tendência a densidade mineral óssea (DMO) normal ou aumentada, apresentam alterações radiográficas como osteosclerose difusa, lesões osteolíticas (cistos ósseos) e pseudo-osteopoiquiose (lesões escleróticas irregulares). Portadores de cistos ósseos têm um risco aumentado de fraturas patológicas nos ossos afetados, sendo fundamental o aconselhamento de evitar atividades desportivas de contato. Propomos, nesse trabalho, o estudo do metabolismo mineral, da DMO e das características radiográficas dos pacientes com LCG

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br