



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

**MAYARA PONTE MADEIRA**

**INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA  
GENERALIZADA CONGÊNITA**

**FORTALEZA**

**2022**

MAYARA PONTE MADEIRA

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA  
GENERALIZADA CONGÊNITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

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

---

M153i Madeira, Mayara Ponte.  
Infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita / Mayara Ponte  
Madeira. – 2022.  
57 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

1. SARS-COV-2. 2. Lipodistrofia Generalizada Congênita. I. Título.

CDD 610

---

MAYARA PONTE MADEIRA

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA  
GENERALIZADA CONGÊNITA

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Aprovada em: 27/04/2022.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Rosa Pinto Quidute  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laura da Silva Girão Lopes  
Centro Universitário Christus

A Deus.

Aos meus pais, Rodolfo Basílio Madeira e  
Maria do Socorro Ponte Madeira.

Ao meu marido, José Tarcísio Fonteles Júnior

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho muito orgulho em citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço pela confiança, amizade, conselhos e paciência. O senhor é um exemplo de simplicidade, dedicação e competência.

À Profa. Virginia Oliveira Fernandes quero de uma forma especial agradecer pela acolhida, pela amizade, pelo estímulo contínuo ao aprendizado e por ser um exemplo de médica querida por todos os pacientes.

À Erika Lima Bastos Lima Freire e Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, minhas amigas na Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará, por terem sido parceiras e companheiras no ambulatório de Lipodistrofias do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Aos meus companheiros de pesquisa que me ajudaram na assistência ao ambulatório, na coleta de dados e 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 e José Ednésio 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 meu pais que sempre me estimularam a ter os estudos como alicerce para o crescimento profissional.

Ao meu marido agradeço pelo seu amor, por compreender minha dedicação ao projeto de pesquisa e por seu apoio emocional.

## RESUMO

Uma nova cepa de coronavírus humano (HCoV) se disseminou rapidamente pelo mundo. Diabetes e obesidade estão associados a pior prognóstico nesses pacientes. Pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) geralmente têm diabetes de difícil controle e requerem doses extremamente altas de insulina. Não há documentação na literatura de casos de COVID-19 em pacientes com LGC. Assim, nosso objetivo foi avaliar a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 e a associação entre os desfechos dessa infecção e características clínicas e metabólicas em pacientes com LGC. Este é um estudo transversal realizado entre julho e outubro de 2020. Os dados clínicos coletados foram sintomas respiratórios ou outros sintomas gripais, necessidade de internação nos últimos três meses, comorbidades e medicamentos em uso. Níveis sanguíneos de colesterol, triglicerídeos, glicohemoglobina A1c, anticorpos anti-SARS-CoV-2 e swab nasofaríngeo para RT-qPCR também foram obtidos em todos os pacientes com LGC. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram utilizados na investigação da associação entre variáveis categóricas. Foi adotado nível de significância de 5%. Foram avaliados 22 dentre 24 pacientes com LGC em seguimento em ambulatório especializado no Ceará, com mediana de idade de 20 anos (1 a 42). Oito desses pacientes (36,4%) tinham anticorpos anti-SARS-CoV-2 reativos (SARS-CoV-2+) e somente um deles também apresentou RT-qPCR detectável no momento da avaliação, com mediana de idade de 13,5 anos (1 a 37), dos quais 5 (62,5%) eram mulheres. Sintomas como febre, mal-estar, náusea, diarreia e dor no peito foram relatados, porém todas as crianças estavam assintomáticas. Todos os pacientes encontravam-se com controle metabólico inadequado, sem diferença entre aqueles que tiveram SARS-CoV-2 + ou não. Entre os indivíduos reativos não houve diferença entre aqueles os subtipos de LGC, com mutações nos genes *AGPAT2* (75%) e *BSCL2* (25%). Nenhum paciente precisou de hospitalização ou evoluiu à óbito. Em conclusão, trata-se da primeira descrição de desfechos clínicos de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC. Apesar do alto risco cardiovascular e das comorbidades metabólicas graves nessa rara enfermidade, foi observada excelente evolução em todos os casos. Tais achados podem estar relacionados ao predomínio de indivíduos jovens ou a ausência de tecido adiposo periférico na LGC e seu potencial papel como reservatório viral. Embora se trate de significativa casuística brasileira de LGC, novos estudos serão necessários para confirmar dessa associação.

**Palavras-chave:** SARS-COV-2; COVID-19; Lipodistrofia generalizada congênita; Lipodistrofia; Diabetes Mellitus; Resistência à insulina.

## ABSTRACT

A new strain of human coronavirus (HCoV) spread rapidly around the world. Diabetes and obesity are associated with a worse prognosis in these patients. Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) often have diabetes that is difficult to control and require extremely high doses of insulin. There is no documentation in the literature of cases of COVID-19 in patients with CGL. Thus, our objective was to assess the prevalence of SARS-CoV-2 infection and the association between the outcomes of this infection and clinical and metabolic characteristics in patients with CGL. 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. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used to investigate the association between categorical variables. A significance level of 5% was adopted. We evaluated 22 out of 24 patients with CGL under follow-up at a specialized outpatient in Ceará, with a median age of 20 years (1 to 42 years). Eight of these patients (36.4%) had reactive anti-SARS-CoV-2 antibodies (SARS-CoV-2+) and only one of them also had detectable RT-qPCR at the time of evaluation, with a median age of 13.5 years (1 to 37), of which 5 (62.5%) were women. Symptoms such as fever, malaise, nausea, diarrhea and chest pain were reported, but all children were asymptomatic. All patients had inadequate metabolic control, with no difference between those who had SARS-CoV-2+ or not. Among reactive individuals, there was no difference between those subtypes of LGC, with mutations in the *AGPAT2* (75%) and *BSCL2* (25%) genes. No patient required hospitalization or died. In conclusion, this is the first description of clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with CGL. Despite the high cardiovascular risk and severe metabolic comorbidities in this rare disease, excellent evolution was observed in all cases. Such findings may be related to the predominance of young individuals or the absence of peripheral adipose tissue in CGL and its potential role as a viral reservoir. Although this is a significant Brazilian case series of LGC, further studies will be needed to confirm this association.

**Keywords:** SARS-COV-2; COVID-19; Congenital generalized lipodystrophy; Lipodystrophy; Diabetes Mellitus; insulin resistance



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c	Glicohemoglobina A1c
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro de Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
COVID-19	Doença do Coronavírus-2019
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
F	Feminino
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCoV	Coronavírus Humano
HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidade
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
LDL	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
M	Masculino
MTF	Metformina
Não-HDL	Colesterol de lipoproteínas de não-alta densidade
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2
SARS-CoV-2 –	Testes sorológicos não reativos para infecção por SARS-CoV-2
SARS-CoV-2 +	Testes sorológicos reativos para infecção por SARS-CoV-2
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TG	Triglicerídeos

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<i>G (g)</i>	Gramma
<i>Kg</i>	Quilograma
<i>Mg</i>	Miligrana
<i>Mg/dL</i>	Miligrana por decilitro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>SARS-CoV2</b> .....	<b>12</b>
<i>1.1.1</i>	<i>Etiologia</i> .....	<i>12</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Aspectos epidemiológicos do SARS-CoV-2</i> .....	<i>12</i>
<i>1.1.3</i>	<i>Transmissão do SARS-CoV-2</i> .....	<i>13</i>
<i>1.1.4</i>	<i>Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2</i> .....	<i>13</i>
<i>1.1.5</i>	<i>Quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2</i> .....	<i>14</i>
<i>1.1.6</i>	<i>Fatores prognósticos da infecção pelo SARS-CoV-2</i> .....	<i>15</i>
<b>1.2</b>	<b>Lipodistrofia Generalizada Congênita</b> .....	<b>15</b>
<i>1.2.1</i>	<i>Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Generalizada Congênita</i> .....	<i>15</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Etiopatogenia da Lipodistrofia Generalizada Congênita</i> .....	<i>16</i>
<i>1.2.3</i>	<i>Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Generalizada Congênita</i> .....	<i>17</i>
<i>1.2.4</i>	<i>Fatores prognósticos da Lipodistrofia Generalizada Congênita</i> .....	<i>19</i>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>23</b>
<b>5.3</b>	<b>Aspectos éticos da pesquisa</b> .....	<b>23</b>
<b>5.4</b>	<b>Conflitos de interesse</b> .....	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>6.1</b>	<b>Descrição da amostra</b> .....	<b>24</b>
<b>6.2</b>	<b>Resultados da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC</b> .....	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>
	<b>APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS</b> .....	<b>40</b>

<b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>42</b>
<b>APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO.....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO B - ARTIGOS DESENVOLVIDOS OU COM CONTRIBUIÇÃO DA MESTRANDA .....</b>	<b>51</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SARS-CoV2

### 1.1.1 Etiologia

Os coronavírus humanos (HCoV) causam doenças respiratórias em humanos, desde o resfriado comum até doenças mais raras e graves. São vírus da família Coronaviridae e da ordem Nidovirales, classificados em quatro gêneros: coronavírus alfa, beta, gama e delta. São comuns entre pássaros e mamíferos, sendo os morcegos os maiores reservatórios. Do gênero alfa (HCoV-229E e HCoV-NL63) e beta (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS-CoV] e o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave [SARS-CoV]) (GORBALENYA et al., 2020).

Em dezembro de 2019, uma nova cepa de coronavírus humano (HCoV) surgiu em Wuhan (China) causando a síndrome respiratória aguda grave (SARS), que se espalhou rapidamente pelo mundo (LI et al., 2020a; WU et al., 2020b; ZHOU et al., 2020). Uma semana depois, em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que o agente responsável pelo cluster de casos de Wuhan foi identificado como um novo betacoronavírus (CHAN; KOK, 2020).

Esse novo coronavírus (que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV) recebeu o nome de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2, e a doença que ele causa foi nomeada Coronavirus Disease (COVID-19) (GORBALENYA et al., 2020).

### 1.1.2 Aspectos epidemiológicos do SARS-CoV-2

Em 11/03/2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de pandemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) e desde então já foram registrados 281.808.270 casos confirmados de COVID-19 com 5.411.759 mortes em todo o mundo (dados atualizados em 03/01/2022) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). No Brasil, o número de casos confirmados está em 22.246.276 e o número de mortes por COVID-19 somam 618.534 (dados referentes ao dia 03/01/2022) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). No Ceará, o número de casos estava contabilizando em 953.019, somando 24.717 óbitos até o dia 09/12/2021.

A partir de março de 2020, as autoridades do Brasil estabeleceram uma série de restrições para reduzir a propagação da infecção. Essas medidas culminaram em um bloqueio quase completo do Estado do Ceará (BRASIL, 2020). Em junho de 2020, o Brasil era o segundo país mais afetado no mundo (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

### ***1.1.3 Transmissão do SARS-CoV-2***

A transmissão respiratória é o principal meio de transmissão da SARS-CoV-2 (MEYEROWITZ et al., 2021). Acredita-se que ocorra principalmente por meio de contato próximo (ou seja, dentro de aproximadamente dois metros) por meio de partículas respiratórias (COURTEMANCHE et al., 2020; HU M, LIN H, WANG J, 2020). O vírus liberado nas secreções respiratórias quando uma pessoa com infecção tosse, espirra ou fala pode infectar outra pessoa se for inalado ou entrar em contato direto com as membranas mucosas (MEYEROWITZ et al., 2021).

A transmissão por contato direto (através do toque de alguém infectado em uma região com presença de vírus) ou por fômites é outros modos possíveis de transmissão, porém atualmente não há evidências conclusivas dessas formas em humanos (MEYEROWITZ et al., 2021). Gatos e furões podem ser infectados e se transmitirem uns aos outros (GAUDREULT et al., 2020; RICHARD et al., 2020), mas até o momento não há casos relatados de transmissão de animais domésticos para humanos (MEYEROWITZ et al., 2021). Não há casos relatados de transmissão do SARSCoV-2 por via fecal - oral, sexual ou sanguínea.

### ***1.1.4 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2***

Os métodos de detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 são realizados através da *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) ou da pesquisa de antígeno por meio do swab nasal ou nasofaríngea. O RT-PCR é o método preferido por possuir alta sensibilidade e especificidade, detectam um ou mais genes de ácido ribonucléico (RNA) viral e indicam uma infecção atual ou recente. Os testes de antígenos são imunoenaios que detectam a presença de um antígeno viral específico, geralmente têm especificidade semelhante, mas são menos sensíveis do que o RT-PCR. Esse é mais barato do que o RT-PCT e pode ser processada no ponto de atendimento com resultados disponíveis em minutos (CDC,2021).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (CDC) ressalta a possibilidade de que resultados negativos não necessariamente significam ausência de infecção.

Esse resultado, especialmente se o teste for pesquisa de antígeno, deve ser repetido para elucidação diagnóstica. Portanto, contactantes não vacinados com resultado negativo devem continuar em quarentena por 14 dias. Pessoas totalmente vacinadas devem ser testadas 5–7 dias após sua última exposição.

Os testes de anticorpos (ou sorologia) são usados para detectar infecção prévia com SARS-CoV-2. O CDC não recomenda o uso de testes de anticorpos para diagnosticar a infecção atual, pois o teste pode não detectar anticorpos em alguém com uma infecção vigente no momento. Além disso, atualmente não se sabe se um resultado de teste de anticorpos positivo indica imunidade contra SARS-CoV-2. Dessa forma, neste momento, os testes de anticorpos não devem ser usados para determinar se um indivíduo está imune à reinfeção. O teste de anticorpos está sendo usado para vigilância de saúde pública e estudos epidemiológicos.

### ***1.1.5 Quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2***

O período de incubação para COVID-19 se estende até 14 dias, com um tempo médio de 4-5 dias desde a exposição até o início dos sintomas (GUAN et al., 2020; LAUER et al., 2020).

O espectro da apresentação clínica varia bastante do início ao longo do curso da doença, desde quadro assintomático até quadro grave. Os sintomas mais frequentes são: Febre ou calafrios, tosse, dispneia, fadiga, mialgia, cefaleia, anosmia ou hiposmia, alteração de paladar, odinofagia, vômitos e diarreia.

Apresentações atípicas de COVID-19 ocorrem com frequência (NG et al., 2021), e idosos e pessoas com comorbidades médicas podem apresentar febre e sintomas respiratórios mais tardiamente durante o curso da doença do que pessoas mais jovens ou sem comorbidades (DONG et al., 2020).

Uma grande coorte chinesa realizada até fevereiro de 2020, que incluiu 44.672 pessoas com COVID-19, mostrou que a gravidade da doença pode variar de leve a crítica. Os pacientes com acometimento leve a moderado foram aqueles classificados com sintomas leve até pneumonia leve (81% dos casos), os pacientes graves foram aqueles que apresentaram dispneia, hipóxia ou mais de 50% de envolvimento pulmonar na imagem (14% dos casos) e os pacientes críticos aqueles com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos (5% dos casos). Nesse estudo, todas as mortes ocorreram entre pacientes com doença crítica e a taxa de letalidade foi de 2,3% e entre os pacientes com doença crítica foi de 49%

(WU; MCGOOGAN, 2020). Atualmente, no Brasil a taxa de letalidade encontra-se em 2,78% (atualizada em 02/01/2022 pela OMS).

### ***1.1.6 Fatores prognósticos da infecção pelo SARS-CoV-2***

A idade é um importante fator de risco para doença grave, complicações e morte (GUAN et al., 2020; WU et al., 2020a). Entre a coorte chinesa realizada com mais de 44.000 casos COVID-19, a taxa de letalidade aumentou com o avançar da idade. A letalidade entre pessoas com 80 anos ou mais foi de 14,8%; 70–79 anos, 8,0%; 60–69 anos, 3,6%; 50–59 anos, 1,3%; 40–49 anos, 0,4%; e para os menores de 40 anos, 0,2%.

Os pacientes com comorbidades, como Diabetes *mellitus* (DM) e obesidade, estão associados a pior prognóstico em pacientes infectados com SARS-CoV-2 (AGARWAL et al., 2020; COPPELLI et al., 2020; GAO et al., 2020; HOLMAN et al., 2020; QINGXIAN et al., 2020; SELVIN; JURASCHEK, 2020; THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY, 2020; VAMVINI; LIOUTAS; MIDDELBEEK, 2020; WANG et al., 2020; WU et al., 2020b). Ainda é incerto se essa suscetibilidade à gravidade da doença é particularmente alta ou reflete o aumento do risco causado por essas condições. Outras comorbidades também como hipertensão, doenças cardiovasculares e um estado pró-inflamatório e pró-coagulativo provavelmente contribuem para o risco de piores desfechos de COVID-19 (APICELLA et al., 2020; BELLO-CHAVOLLA et al., 2020; LAMPASONA et al., 2020; NARULA et al., 2020; RIDDLE, 2020; SOLDI et al., 2020; WU et al., 2020b).

## **1.2 Lipodistrofia Generalizada Congênita**

### ***1.2.1 Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Generalizada Congênita***

Foi inicialmente descrita em 1954 pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli (BERARDINELLI, 1954). Posteriormente, em 1959, o norueguês Seip descreveu três pacientes com as mesmas características clínicas, entre eles, dois irmãos, filhos de pais consanguíneos. Assim, também ficou conhecida como Síndrome de Berardinelli-Seip. É uma doença de herança autossômica recessiva.

Acredita-se que seja subdiagnosticada. Existe aproximadamente 500 casos descritos na literatura mundial. Estima-se prevalência de 1:10.000.000 nascidos vivos (PATNI; GARG, 2015b). No Brasil, foram descritas casuísticas provavelmente devido ao hábito de casamentos consanguíneos (LIMA et al., 2016a). Não há predominância quanto ao sexo. No



entanto, a maioria das casuísticas apresenta maior quantidade de mulheres (LIMA et al., 2016a; LIBERATO et al., 2020), provavelmente devido à apresentação clínica, pois a aparência de hipertrofia muscular (pseudo-hipertrofia) favorece que a população feminina procure a assistência médica.

### ***1.2.2. Etiopatogenia da Lipodistrofia Generalizada Congênita***

Caracteriza-se pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo a gordura do tecido subcutâneo, das cavidades intra-abdominal e intratorácica (GARG, 2000). Devido ao déficit de tecido adiposo metabolicamente ativo, há deficiência de leptina e adiponectina e redução da biossíntese de triglicerídeos. Desta forma, ocorre acúmulo anormal de gordura ectópica, incluindo em órgãos como o fígado e a musculatura esquelética (VILAR, 2021). Além disso, a deposição de ácidos graxos em tecidos não habituais, como nas ilhotas de Langerhans, altera a sensibilidade destas células à ação da insulina, diminuindo a captação de glicose.

O aumento de ácidos graxos livres (AGL) na circulação portal ocasiona redução da captação hepática de glicose, devido a diminuição da síntese de glicogênio e oxidação de glicose, agravando a resistência à insulina (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Com a redução da produção dos níveis das principais adipocitocinas envolvidas, leptina e adiponectina, ocorrem diversas alterações que predisõem ainda mais à piora da resistência à insulina. A leptina é um hormônio com função de sinalização para o sistema nervoso central sobre a reserva de energia corporal, sendo secretada quando esses níveis estão reduzidos. A leptina também reduz o acúmulo de triglicerídeos no fígado e miócitos, o que melhora a sensibilidade à insulina. Portanto, os pacientes com LGC que há baixos níveis de leptina ocorre apetite voraz característico e resistência à insulina. A adiponectina reduz o influxo e aumenta a oxidação de ácidos graxo à nível hepático e estimula a utilização de glicose e a oxidação de ácidos graxos à nível muscular (CHANDRAN et al., 2003).

Durante a evolução, os pacientes apresentam hipertrigliceridemia e resistência à insulina grave, que predisõem ao desenvolvimento de diversas complicações, como diabetes de difícil controle, hipertrigliceridemia e esteatohepatite não-alcoólica (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004; PATNI; GARG, 2015a).

Alguns genes produzem proteínas que desempenham funções na regulação da síntese de triglicerídeos, na formação da gotícula de gordura e na diferenciação do adipócito. Destes, quatro genes estão envolvidos no surgimento dos subtipos de LGC, são eles: *AGPAT2*

(1-ácilglicerol-3-fosfato O-áciltransferase), *BSCL2*, *CAVI* (*Caveolin1*) e *PTRF* (polimerase I e fator de liberação do transcrito).

### ***1.2.3 Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Generalizada Congênita***

A ausência do tecido adiposo, especialmente o tecido celular subcutâneo, compromete a sua função de armazenamento e de atividade metabólica, culminando no surgimento das diversas manifestações clínicas típicas da doença (GARG, 2000).

As manifestações clínicas surgem logo nos primeiros anos de vida. A escassez de tecido adiposo subcutâneo estabelece aos pacientes uma aparência musculosa (pseudo-hipertrofia muscular) com proeminência das veias subcutâneas superficiais. Outros achados típicos também podem ser observados, mimetizando um fenótipo acromegaloide, como fácies acromegálica, aumento de extremidades, acantose nigricante, hepato e esplenomegalia, hérnia umbilical e apetite voraz. As pacientes do sexo feminino podem apresentar pubarca e menarca precoce, irregularidade menstrual, síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo e clitoromegalia (PATNI; GARG, 2015b).

O acúmulo de gordura ectópica em fígado e músculos podem resultar em resistência à insulina severa caracterizando as alterações metabólicas que caracterizam a LGC. O menor armazenamento de gordura nesses locais promove redução da utilização de glicose pela musculatura esquelética e maior produção hepática de glicose, elevando o fluxo de AGL, contribuindo para a esteatose hepática, dislipidemia e resistência à insulina, levando ao desenvolvimento de DM (GARG, 2006; PATNI; GARG, 2015a).

Existem quatro subtipos clínico-moleculares de LGC (tipos 1 a 4). Cada subtipo apresenta características clínicas distintas e corresponde a um determinado genótipo.

A LGC tipo 1 é causada por mutação no gene *AGPAT2*. AGPATs são enzimas importantes envolvidas na biossíntese de triglicerídeos e fosfolípidos. Eles catalisam a acilação de ácidos graxos do glicerol e convertem o ácido lisofosfatídico em ácido fosfatídico (GARG, 2011). O *AGPAT2* está localizado no cromossomo 9q34, é altamente expresso no tecido adiposo, e sua deficiência pode causar lipodistrofia por limitar a biossíntese de triglicerídeos ou fosfolípidos nesse tecido (TAKEUCHI; REUE, 2009; GARG, 2011). Os pacientes apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo em região subcutânea, intra-abdominal, intratorácica e medula óssea, porém preservam gordura com função mecânica em palmas das mãos, plantas dos pés, sob o couro cabeludo, orbital, regiões peri-articulares,

períneo e vulva (GARG et al., 1992; SIMHA; GARG, 2003). Outra característica é a presença de lesões líticas em ossos longos (PATNI; GARG, 2015a).

A LGC tipo 2 é causada por mutações no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13, responsável pela codificação da proteína seipina, que apresenta diferentes ações sobre a homeostase lipídica. A Seipina, proteína codificada pelo gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13, parece desempenhar um papel na formação de gotículas de gordura e também pode estar envolvido na diferenciação dos adipócitos (SZYMANSKI et al., 2007; PAYNE et al., 2008). Na deficiência de Seipin, a fusão de gotículas de gordura pode não ocorrer, no entanto, a síntese de triglicerídeos pode continuar resultando em várias gotículas de gordura pequenas em vez de um ou mais gotículas de gordura grandes (GARG, 2011). Os pacientes apresentam perda quase total de tecido adiposo corporal, incluindo tecido metabolicamente ativo e gordura com função mecânica. Além disso, esses pacientes podem apresentar frequência aumentada de retardo mental leve e cardiomiopatia.

A LGC tipo 3 foi descrita em apenas uma paciente até este momento. Uma paciente de 20 anos de idade, brasileira, com perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, preservação de gordura mecânica e em medula óssea, resistência à insulina, DM desde os 13 anos, hipertrigliceridemia e baixa estatura (KIM et al., 2008). A LGC tipo 3 é causada pela mutação do gene da *caveolina-1 (CAVI)*. A *CAVI* é codificada pelo gene C, localizado no cromossomo 7q31. Esta é fundamental para formação das invaginações da membrana celular (cavéolas), que são essenciais para armazenamento e transporte de ácidos graxos e colesterol nos adipócitos (GARG; AGARWAL, 2008; GARG, 2011).

A LGC tipo 4 é causada por mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21.2, responsável pela codificação de uma proteína, *polymerase I and transcript release factor* que atua na expressão da caveolina-1, através da biogênese e estabilização da cavéola (HAYASHI et al., 2009; GARG, 2011). A cavina-1 também pode desempenhar papel na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo. Os pacientes com LGC tipo 4 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação de gordura com função mecânica e em medula óssea. Miopatia congênita, deformidades esqueléticas, osteopenia, instabilidade atlanto-axial, estenose pilórica, arritmias cardíacas graves e prolongamento do intervalo QT têm sido relatadas (PATNI; GARG, 2015a).

#### ***1.2.4 Fatores prognósticos da Lipodistrofia Generalizada Congênita***

Os pacientes com LGC apresentam baixíssimo percentual de gordura corporal total (LIMA et al., 2016a), causando a diminuição da leptina com consequente apetite voraz e resistência à insulina severa. A resistência severa à insulina causa diversas complicações metabólicas, incluindo diabetes de início em idade jovem e de difícil controle, associados as complicações microvasculares e macrovasculares referentes a esta. A deposição de gordura ectópica ocasiona em esteatose hepática com risco de evolução para cirrose (LIMA et al., 2018). Desta forma, espera-se que esses pacientes apresentem elevada taxa de mortalidade prematura. Entretanto, como é uma doença rara, com descrição de aproximadamente 500 casos na literatura (PATNI; GARG, 2015a), há poucas causas de óbitos documentadas na literatura. Uma das grandes casuísticas brasileira de pacientes com LGC tipo 2 realizada no Rio Grande do Norte evidenciou que o número potencial de anos de vida perdidos foi de 35 anos. Dentre as causas dos óbitos destacaram-se: causas infecciosas e doença hepática com 35% dos casos, cada (LIMA et al., 2018).

Pacientes com LGC apresentam maior predisposição a doenças infecciosas graves, uma das principais causas de mortalidade nessa população (LIMA et al., 2018). A leptina está relacionada ao potencial mecanismo de infecção nesses pacientes. A deficiência de leptina também exerce função sobre o sistema imunológico, modulando a resposta inflamatória, proliferação e função de linfócitos T, produção de citocinas, quimiotaxia de neutrófilos e fagocitose por macrófagos (PAZ-FILHO et al., 2012).

## 2 JUSTIFICATIVA

Enfermidades metabólicas como obesidade e diabetes estão associadas a pior prognóstico em pacientes infectados com SARS-CoV-2 (AGARWAL et al., 2020; COPPELLI et al., 2020; GAO et al., 2020; HOLMAN et al., 2020; QINGXIAN et al., 2020; SELVIN; JURASCHEK, 2020; THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY, 2020; VAMVINI; LIOUTAS; MIDDELBEEK, 2020; WANG et al., 2020; WU et al., 2020c). No caso do SARS-CoV-2, ainda é incerto se essa suscetibilidade à gravidade da doença é particularmente alta ou reflete o aumento do risco causado por essas condições. Outras comorbidades também como hipertensão, doenças cardiovasculares e um estado pró-inflamatório e pró-coagulativo provavelmente contribuem para o risco de piores desfechos de COVID-19 (APICELLA et al., 2020; BELLO-CHAVOLLA et al., 2020; LAMPASONA et al., 2020; NARULA et al., 2020; RIDDLE, 2020; SOLDO et al., 2020; WU et al., 2020c). Tais comorbidades são comuns em pacientes com LGC e usualmente se expressam precocemente e ainda apresentam maior predisposição a doenças infecciosas graves, uma das principais causas de mortalidade nessa população (LIMA et al., 2018). Não há documentação na literatura de casos de COVID-19 nos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita.

Portanto, esse estudo poderá contribuir no preenchimento dessa lacuna do conhecimento e poderá contribuir para uma melhor definição de risco de desfechos e, com isso, a definição de abordagem clínica mais apropriada para esses pacientes.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 e a associação entre os desfechos dessa infecção e características clínicas e metabólicas em pacientes com LGC.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características clínicas e genótípicas dos pacientes com LGC;
- Avaliar a soroprevalência e detectar a infecção ativa por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC;
- Determinar a presença de sintomas respiratórios e a necessidade de hospitalização nos pacientes com LGC;
- Comparar as características clínicas, metabólicas e desfecho entre os pacientes reativos e não-reativos para SARS-CoV-2.

## **4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO**

A problemática desta dissertação será desenvolvida através de um artigo produzido.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal realizado entre julho e outubro de 2020. Pacientes com diagnóstico de LGC cadastrados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio foram convidados por telefone a comparecer para reavaliação clínica e participação no estudo. Este hospital, sede do Grupo Brasileiro de Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas (BRAZLIPO), é referência no atendimento aos pacientes com lipodistrofias.

O principal critério de inclusão foi o diagnóstico clínico de LGC (ausência total ou quase total de gordura corporal associada à hipertrofia muscular presente ao nascimento ou logo após, flebomegalia, fácies acromegaloide, aumento do volume hepático, resistência à insulina e hipertrigliceridemia) (PATNI; GARG, 2015a). Tais dados clínicos, assim como o diagnóstico molecular foram obtidos por meio de revisão de protocolo assistenciais e prontuário médico. Atualmente, 24 pacientes com LGC são acompanhados. Foram excluídos aqueles que não puderam comparecer ao acompanhamento regular.

### **5.2 Coleta de dados**

Os pacientes compareceram à Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital Universitário Walter Cantídio para a pesquisa, foram encaminhados a um consultório e em seguida submetidos a uma entrevista, na qual responderam a um questionário estruturado com dados sociodemográficos e clínicos tais como: hábito de fumar, presença de DM, dislipidemia ou outras comorbidades e medicamentos em uso. Também foram questionados sobre a presença de sintomas respiratórios ou gripais e/ou necessidade de internação nos últimos três meses, visando detectar histórico compatível de infecção viral por SARS-CoV-2.

Posteriormente, os pacientes foram direcionados à sala de coleta da UPC. Foram analisados os níveis de glicose, colesterol e triglicerídeos no sangue após jejum noturno e determinados de acordo com métodos padrão usando equipamento automatizado. Os valores de glicohemoglobina A1c (A1c) foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência de troca iônica (HPLC).

Amostras de sangue para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2, incluindo IgG (Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 - *Roche Diagnostics*) foram coletadas em todos os pacientes. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 - *Roche Diagnostics* é um imunoenensaio para a detecção qualitativa in vitro de anticorpos COVID em soro e plasma humanos e tem 99,81% de especificidade (ROCHE DIAGNOSTICS INTERNATIONAL LTD, 2020).

Os pacientes também foram encaminhados para uma sala privativa por profissional de saúde treinado e com equipamento de proteção individual para coleta do swab nasofaríngeo. A presença de RNA viral foi determinada em todas as amostras pelo ensaio específico de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) por meio do Protocolo de Berlim - Kit Molecular SARS-CoV2 Biomanguinhos (E/RP). O resultado detectável indicou a presença das duas regiões de RNA do vírus SARS-CoV-2 (MOLECULAR, 2020).

## **5.2 Análise estatística**

Para as variáveis numéricas, os dados foram apresentados em mediana (mínimo - máximo). Para as variáveis categóricas, os dados foram expostos em termos de frequência e taxa de prevalência. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para analisar as características dos participantes, verificando a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação da associação entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Adotou-se o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOV e Microsoft Excel 2016.

## **5.3 Aspectos éticos da pesquisa**

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou o termo de assentimento informado livre e esclarecido (anexos A e B) para o estudo, após uma explanação verbal e escrita.

O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas da Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o número 4.145.342 e 4.255.817.

## **5.4 Conflitos de interesse**



Não houveram conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Descrição da amostra

Dos 24 pacientes em acompanhamento, foram incluídos 22 pacientes com LGC de 17 famílias diferentes. Treze sujeitos (59%) eram mulheres. A idade mediana foi de 20 anos, variando de 1 a 42 anos. Quase todas as famílias residiam no estado do Ceará. Oito pacientes (36%) eram procedentes da capital (Fortaleza) ou região metropolitana e quatorze indivíduos (64%) de outras cidades do Ceará. Apenas um paciente era do estado do Rio Grande do Norte. Nenhum adulto referiu ingestão de álcool e apenas um tinha o hábito de fumar.

Em relação às comorbidades, 21 (95%) pacientes apresentaram hipertrigliceridemia. Dois destes (9,5%) estavam em uso de fibratos. Dois pacientes (9%) tinham hipertensão. Dezoito pacientes (81,8%) apresentavam DM com tempo de doença de 10 anos (0,1 - 21 anos). Todos os diabéticos faziam uso de metformina, exceto uma paciente por estar em diálise. Doze indivíduos (75%) estavam em insulinoterapia, com dose média diária de 1,63 UI/kg (0,4 - 7,25). Três não diabéticos estavam em uso de metformina devido à resistência à insulina. A análise molecular identificou mutações no gene *AGPAT2* em 16 pacientes (72,8%) e mutações *BSCL2* em 6 pacientes (27,2%). As características clínicas e genotípicas dos 22 pacientes LGC estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características clínicas e genótípicas dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita

(Continua)

<b>CASO IDADE/GÊNERO</b>	<b>MUTAÇÃO</b>	<b>COMORBIDADES E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS</b>	<b>Testes para SARS-CoV-2</b>	<b>Níveis de A1C</b>	<b>Níveis de HDL</b>	<b>Níveis de Não-HDL</b>	<b>Níveis de TG</b>	<b>MEDICAÇÕES EM USO</b>
1 16, M	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica	Não-reativo	9,7	29	120	384	INSULINA (7,25), MTF
2 32, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, EH, DAC, HAS, DRC em diálise, neuropatia periférica	Reativo	6,6	23	91	125	INSULINA (5,8), ESTATINA
3 37, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica	Reativo	9,9	22	56	142	INSULINA (1,71), MTF, ESTATINA
4 42, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, EH, HAS, retinopatia	Não-reativo	5,6	25	96	191	INSULINA (1), MTF, ESTATINA
5 24, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS	Não-reativo	5,6	24	133	664	MTF, FIBRATE
6 32, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica, retinopatia	Não-reativo	11,2	31	200	634	INSULINA (1,55), MTF, FIBRATE, ESTATINA
7 7, F	<i>AGPAT2</i>	↑TG, ↓ HDL, HAS	Reativo	5,2	39	109	49	NÃOE

Quadro 1 - Características clínicas e genótípicas dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada

Congênita  
(Continuação)

CASO IDADE/GÊNERO	MUTAÇÃO	COMORBIDADES E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS	Testes para SARS-CoV-2	Níveis de A1C	Níveis de HDL	Níveis de Não-HDL	Níveis de TG	MEDICAÇÕES EM USO
8 33, M	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), retinopatia	Reativo	11,2	40	110	114	INSULINA (1,32), MTF
9 7, M	<i>AGPAT2</i>	↑TG, ↓ HDL, HAS	Não-reativo	5,3	26	118	268	MTF
10 10, M	<i>AGPAT2</i>	↑TG, ↓ HDL	Não-reativo	5	47	124	95	MTF
11 1, M	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL	Reativo	5,5	24	79	144	NÃO
12 11, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS	Reativo	8,6	41	172	427	MTF
13 13, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, neuropatia periférica	Não-reativo	6,8	24	123	436	MTF
14 20, M	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑ TG, ↓ HDL, HAS, neuropatia periférica	Não-reativo	9,9	34	153	262	MTF, ESTATINA
15 26, F	<i>AGPAT2</i>	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), retinopatia	Não-reativo	11,4	37	198	635	INSULINA (1,96), MTF

Quadro 1 - Características clínicas e genóticas dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita

(Conclusão)

CASO IDADE/GÊNERO	MUTAÇÃO	COMORBIDADES E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS	Testes para SARS-CoV-2	Níveis de A1C	Níveis de HDL	Níveis de Não-HDL	Níveis de TG	MEDICAÇÕES EM USO
16 29, F	AGPAT2	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica, retinopatia	Não-reativo	5,5	20	121	891	INSULINA (3,24), MTF, FIBRATE, ESTATINA
17 41, M	AGPAT2	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, retinopatia	Não-reativo	7,3	26	162	524	INSULINA (1,41), MTF
18 9, M	BSCL2	↑TG, ↓ HDL	Reativo	5	27	129	289	MTF
19 12, F	BSCL2	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica	Não-reativo	8,2	33	127	526	MTF
20 16, F	BSCL2	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, neuropatia periférica	Reativo	11	33	138	141	INSULINA (2,58), MTF
21 21, M	BSCL2	DM, ↑TG, ↓ HDL, HAS, nefropatia(albuminúria), neuropatia periférica	Não-reativo	10,4	45	146	139	INSULINA (1,53), MTF
22 35, F	BSCL2	DM, ↓ HDL, HAS	Não-reativo	5,6	29	83	80	INSULINA (0,39), MTF, ESTATINA

Fonte: Elaborado pelo autor.

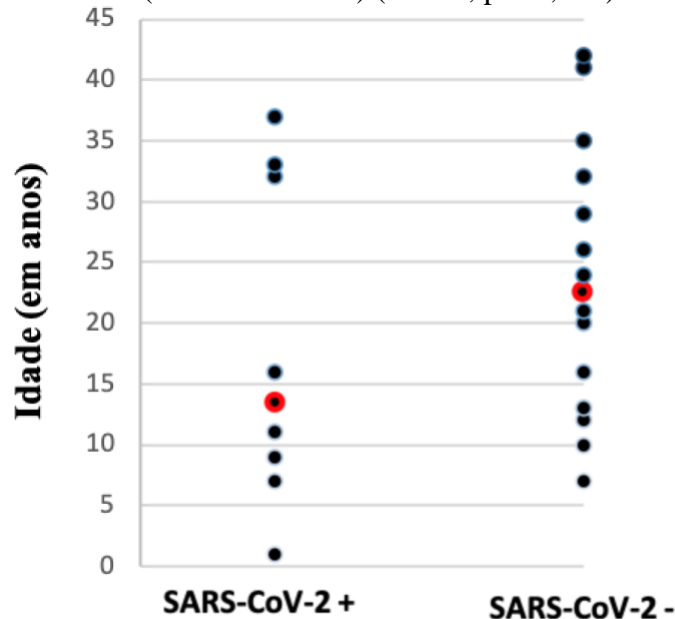
Notas: DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; EH, esteatose hepática; F, feminino; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; M, masculino; MTF, metformina; TG, triglicerídeos;

# Os números entre parênteses são o número de unidades de insulina por quilograma de peso.

## 6.2 Resultados da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC

A maioria dos pacientes apresentou testes sorológicos não reativos para infecção por SARS-CoV-2 (SARS-COV-2 -), mas oito indivíduos (36,4%) apresentaram resultados reativos (SARS-COV-2 +) (Figura 1). Um dos pacientes com sorologia reativa também apresentou swab nasofaríngeo RT-qPCR detectável. Cinco SARS-COV-2+ (62,5%) eram mulheres com idade média de 13,5 anos (1 a 37). Quatro destes (50%) residiam na capital cearense.

Figura 1 - Faixa etária e idade mediana (em vermelho) em pacientes com LGC com testes sorológicos reativo (SARS-COV-2 +) e não-reativo para infecção por SARS-CoV-2 (SARS-COV-2 -) (n = 22, p = 0,355).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Entre os pacientes com SARS-COV-2+ não houve diferença no perfil clínico ou metabólico entre aqueles com mutações nos genes *AGPAT2* (75%) e *BSCL2* (25%) ( $p > 0,05$ ). Neste grupo todos os adultos apresentaram sintomas como febre, mal-estar, náuseas, diarreia ou dor torácica nos últimos 3 meses antes da consulta, e todos os pacientes assintomáticos eram crianças. Foi observado também sintomas entre os pacientes com SARS-COV-2 - sem diferença entre os grupos (Tabela 1).

No momento de nossa avaliação, a maioria dos pacientes tanto no SARS-COV-2+ quanto no SARS-COV-2- apresentava controle metabólico inadequado, sem diferença entre os grupos (Tabela 1).

Ao comparar apenas pacientes com LGC menores de 18 anos, não houve diferença no genótipo, características clínicas ou metabólicas entre os indivíduos SARS-COV-2+ e SARS-COV-2- ( $p > 0,05$ ).

Tabela 1 - Características clínicas e desfecho de infecção por SARS-CoV-2 de acordo com testes sorológicos reativo (SARS-CoV-2+) e não-reativo (SARS-CoV-2-)

		(Continua)		
		SARS-CoV-2+	SARS-CoV-2-	<i>p</i>
	Pacientes, n	8 (36,3%)	14 (63,6%)	
	Feminino, n (%)	5 (62,5)	8 (57,1)	>0,999
	Idade (anos), mediana (min-máx)	13,5 (1-37)	22,5 (7-42)	0,355
	Menores de 18 anos, n (%)	5 (62,5)	5 (35,7)	0,378
<b>Mutação</b>	AGPAT2, n (%)	6 (75)	10 (71,4)	>0,999
	BSCL2, n (%)	2 (25)	4 (28,6)	>0,999
	A1C, mediana (min-máx)	7,6 (5-11,2)	7,05 (5-11,4)	0,86
<b>Perfil metabólico</b>	CT, mediana (min-máx)	149 (78-213)	158,5 (112-235)	0,159
	HDL, mediana (min-máx)	30 (22-41)	29 (20-47)	0,909
	Não-HDL, mediana (min-máx)	109,5 (56-172)	125,5 (83-200)	0,111
<b>Controle metabólico</b>	TG, mediana (min-máx)	141,5 (49-427)	410 (80-891)	0,023
	A1C > 7.0%, n (%)**	4 (66)	7 (58)	>0,999
	Não-HDL > 100, n (%)	5 (62,5)	12 (85,7)	0,5492
	Hipertrigliceridemia*, n (%)	4 (50)	10 (71,4)	0,3864
<b>Comorbidades</b>	DM, n (%)	6 (75)	12 (85,7)	0,602
	Duração de DM (anos), mediana (min - máx)	6,5 (0,1-19)	11 (0,1-21)	0,501
	HDL baixo, n (%)	8 (100)	14 (100)	-
	Hipertrigliceridemia, n (%)	8 (100)	13 (92,8)	>0,999
	Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	1 (12,5)	1 (7)	>0,999

Tabela 1 - Características clínicas e desfecho de infecção por SARS-CoV-2 de acordo com testes sorológicos reativo (SARS-CoV-2+) e não-reativo (SARS-CoV-2-)

(Continuação)

	SARS-CoV-2+	SARS-CoV-2-	<i>p</i>
	4 (50)	8 (57,2)	>0,999
<b>Medicamentos em uso</b>			
Insulina, n (%)	4 (50)	8 (57,2)	>0,999
Dose diária (Mediana) de insulina, UI/kg/dia	2,1 (1,3-5,8)	1,5 (0,4-7,2)	0,57
Metformina, n (%)	5 (62,5)	13 (92,8)	0,076
Fibrato, n (%)	0	2 (14,3)	0,5152
Estatina, n (%)	2 (25)	5 (35,7)	>0,999
Febre, n (%)	3 (37,5)	3 (21,4)	0,6244
Tosse, n (%)	1 (12,5)	2 (14,2)	>0,999
Odinofagia, n (%)	1 (12,5)	5 (35,7)	0,3512
Mialgia, n (%)	0	3 (21,4)	0,2727
<b>Sintomas***</b>			
Fadiga, n (%)	0	0	-
Dispneia, n (%)	1 (12,5)	2 (14,2)	>0,999
Dor torácica, n (%)	2 (25)	1 (7,1)	0,5273
Náusea, n (%)	3 (37,5)	1 (7,1)	0,1167
Diarreia, n (%)	3 (37,5)	3 (21,4)	0,6244
Sem sintomas, n (%)	5 (62,5)	6 (42,8)	0,6594
<b>Desfecho</b>			
Hospitalização, n (%)	0		
Óbito, n (%)	0		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Notas: A1C, Glicohemoglobina A1c; DM, diabetes *mellitus*; CT, colesterol total; HDL, *high-density lipoprotein*; Não-HDL, não-*high-density lipoprotein cholesterol*; TG, triglicerídeos;

Os níveis de triglicerídeos considerados elevados, foram classificados de acordo com a faixa etária: em crianças de 0 a 9 anos: > 75mg/dL; entre 10 e 19 anos: > 90mg/dL; e adultos > 150mg/dL (DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SBP, 2020).

\*\* Entre pacientes com diabetes \*\*\* Últimos 3 meses

## 7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar a prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC e a relação com seu perfil clínico e metabólico durante a pandemia de SARS-CoV-2.

No presente estudo, descrevemos uma alta prevalência de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC. Isso foi observado em um grupo predominantemente jovem, variando de 1 a 37 anos (mediana de 13,5 anos). Metade dos sujeitos residia na capital e região metropolitana do Ceará. A maioria dos pacientes apresentava hipertrigliceridemia e DM, e 72,7% apresentavam mutações no gene *AGPAT2* (subtipo 1 da LGC).

Na época de nosso estudo, 265.680 casos de COVID-19 haviam sido confirmados no Ceará (Brasil) e a soroprevalência de SARS-CoV-2 em Fortaleza (Ceará) era de 13,1% (CEARÁ, 2020). O pico de casos de COVID-19 no Ceará ocorreu entre maio e junho de 2020 e a pesquisa foi realizada posteriormente quando a incidência estava menor. Nesse contexto, foi plausível uma maior detecção de testes sorológicos reativos em pacientes com LGC (36,4%) e uma menor detecção no teste RT-PCR. O CDC recomendou testes sorológicos para infecção por SARS-CoV-2 como uma ferramenta importante para estudos epidemiológicos. Ao contrário de RT-PCR ou métodos de antígeno que detectam pessoas agudamente infectadas, os testes de anticorpos são úteis para determinar uma infecção anterior por SARS-CoV-2, mesmo em uma pessoa assintomática (CDC,2021).

Formas graves de COVID-19 têm sido associadas à idade avançada e várias comorbidades, como DM, hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares. Tais condições tendem a estar inter-relacionadas em uma rede de causalidade que prejudica sua compreensão adequada (FIGLIOZZI et al., 2020; SHAH et al., 2021). A LGC está associada a complicações metabólicas graves, DM descontrolado que exigiu doses extremamente altas de insulina (PATNI; GARG, 2015a). Assim, manifestações mais graves de COVID-19 seriam esperadas em nossa série. Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar o aumento da gravidade da COVID-19 em pacientes com DM, como controle glicêmico inadequado, disfunção imunológica relacionada ao diabetes pela diminuição da depuração viral, quimiotaxia de neutrófilos reduzida e presença de monócitos que expressam níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias (CRISTELO et al., 2020a; RIDDLE, 2020). Outra justificativa é a presença de comorbidades concomitantes com maior expressão da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). A ligação viral do SARS-CoV-



2 com os receptores ECA2 pode causar sua *downregulation*, resultando em disfunção do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), com atividade descontrolada da angiotensina II, o que pode contribuir para lesão pulmonar aguda (CRISTELO et al., 2020b; OBUKHOV et al., 2020; SANDOOJA; VURA; MOROCCO, 2020). Apesar das evidências contraditórias, a presença de DM parece estar associada ao aumento da expressão tecidual da ECA2 (SANDOOJA; VURA; MOROCCO, 2020). Em nossa série, a maioria dos pacientes com LGC tinha DM (81%), mas nenhum deles apresentou desfecho ruim, como óbito e necessidade de internação, mesmo pacientes com SARS-CoV-2+.

Uma hipótese para a doença assintomática ou apresentação leve da infecção encontrada em nosso grupo seria a redução da gordura corporal nesses pacientes, reservatório primário do vírus SARS-CoV-2. A obesidade tem sido relacionada a um pior desfecho e prognóstico da COVID-19. O tecido adiposo demonstra alta expressão de ECA2, que o SARS-CoV-2 precisa para entrar nas células hospedeiras, o que torna o tecido adiposo um reservatório principal para o vírus SARS-CoV-2, aumentando assim a carga viral integral (CRISTELO et al., 2020b).

Pacientes com LGC apresentam níveis reduzidos de leptina, que atuam na modulação da resposta inflamatória, proliferação e função dos linfócitos T, fagocitose por macrófagos e quimiotaxia de neutrófilos. Assim, pacientes com deficiência de leptina são mais suscetíveis a doenças infecciosas (PAZ-FILHO et al., 2012). Portanto, seria de se esperar que esses indivíduos apresentassem maior prevalência de formas mais graves de COVID-19 e alto risco de morte. No entanto, a idade predominantemente jovem de nossa população pode equilibrar esses achados. A revisão sistemática do COVID-19 em crianças mostrou casos mais leves e um prognóstico melhor do que em adultos (LUDVIGSSON, 2020). Uma hipótese seria que o sistema imunológico em crianças pode ser protegido contra SARS-CoV-2 porque a enzima ACE2 é menos madura em uma idade mais jovem (LI et al., 2020).

Nossos pacientes têm as duas formas mais comuns de LGC, Subtipo 1 (mutações no gene *AGPAT2*) e Subtipo 2 (mutações no gene *BSCL2*). O gene *AGPAT2* está envolvido na lipogênese, enquanto o *BSCL2* está envolvido na maturação de pré-adipócitos e adipócitos. O subtipo 2 é considerado uma forma mais grave (AGARWAL et al., 2003; LIMA et al., 2016b), porém não houve diferença na prevalência ou desfecho da infecção por SARS-CoV-2 em nossos pacientes entre esses subtipos.

Pacientes infectados com SARS-CoV-2 com pior desfecho foram associados a níveis mais baixos de colesterol total, HDL e LDL realizados durante o período infeccioso (HU et al., 2020a; WEI et al., 2020b). Além do receptor ECA2, os receptores de lipoproteínas podem ser outra via de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. O colesterol HDL foi inversamente correlacionado com a gravidade da doença e foi sugerido como um potencial biomarcador prognóstico (DING et al., 2020; HU et al., 2020a, 2020b; WEI et al., 2020b). O HDL pode facilitar uma possível rota de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira através do receptor SR-B1. O pré-tratamento de células HEK-293T com um potente antagonista de SR-B1 ITX5061 inibiu fortemente a entrada de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (WEI et al., 2020a). Em nosso estudo, os níveis de colesterol total, HDL e LDL não foram associados ao desfecho, pois quase todos os pacientes não foram avaliados na fase aguda da COVID-19.

Este estudo teve algumas limitações. O caráter retrospectivo da avaliação baseou-se principalmente no diagnóstico sorológico, embora o valor preditivo do ensaio utilizado fosse de até 95%. Também não foram avaliadas as características da exposição, uma vez que o objetivo do estudo não era determinar o risco de doença, mas a prevalência da infecção por SARS-COV-2 em pacientes com LGC, suas características clínicas e metabólicas e sua associação com desfechos.

Era esperado um risco aumentado de contaminação por SARS-CoV-2 uma vez que o bloqueio total (*lockdown*) não ocorreu durante todo o período do estudo, além de termos uma população jovem e economicamente ativa. No entanto, uma possível explicação é que a maioria desses pacientes estava desempregada.

Além disso, o pequeno número de pacientes avaliados pode ter interferido nos achados. No entanto, esta é uma das maiores séries desta doença rara no Brasil e o primeiro estudo nesta área.

## 8 CONCLUSÃO

Trata-se da primeira descrição de desfechos clínicos de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC. Observado uma alta prevalência de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LGC (36,4%) e, apesar do alto risco cardiovascular e das comorbidades metabólicas graves nessa rara enfermidade, foi observada excelente evolução em todos os casos. Tais achados podem estar relacionados ao predomínio de indivíduos jovens ou a ausência de tecido adiposo periférico na LGC e seu potencial papel como reservatório viral. Embora se trate de significativa casuística brasileira de LGC, novos estudos serão necessários para confirmar dessa associação.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K. et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4840–4847, 1 out. 2003. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/88/10/4840/2845803>>.
- AGARWAL, S. et al. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. **Diabetes Care**, v. 43, n. 10, p. 2339–2344, 2020.
- APICELLA, M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 8, n. 9, p. 782–792, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)>.
- BELLO-CHAVOLLA, O. Y. et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 105, n. 8, p. 2752–2761, 2020.
- 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.
- CDC. **CDC Visão geral dos testes para SARS-CoV-2 (COVID-19) \_ CDC**, [s.d.].
- CEARÁ, P. de F. / G. do E. do C. Dados Epidemiológicos Fortaleza. 2020.
- CHANDRAN, M. et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? **Diabetes Care**, v. 26, n. 8, p. 2442–2450, 2003.
- COPPELLI, A. et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The pisa COVID-19 study. **Diabetes Care**, v. 43, n. 10, p. 2345–2348, 2020.
- COURTEMANCHE, C. et al. Strong social distancing measures in the united states reduced the covid-19 growth rate. **Health Affairs**, v. 39, n. 7, p. 1237–1246, 2020.
- CRISTELO, C. et al. SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 164, p. 1–8, 2020a.
- DE CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.
- DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SBP. Dislipidemia na criança e no adolescente - Orientações para o pediatra. **Guia Prático de Atualização SBP**, v. 8, p. 1–13, 2020.

- DING, X. et al. High-density lipoprotein cholesterol as a factor affecting virus clearance in covid-19 patients. **Respiratory Medicine**, v. 175, n. May, p. 106218, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106218>>.
- DONG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, 2020.
- FIGLIOZZI, S. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **European journal of clinical investigation**, v. 50, n. 10, p. e13362, out. 2020.
- FILHO, P. P. F. et al. Lipodistrofia generalizada congênita Congenital generalized lipodystrophy. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 333–336, 2004.
- GAO, F. et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. E72–E74, 2020.
- GARG, A. et al. Congenital in Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 75, n. August, p. 358–361, 1992.
- GARG, A. Lipodystrophies. **American Journal of Medicine**, v. 108, n. 2, p. 143–152, 2000.
- GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clinical Cornerstone**, v. 8, n. SUPPL. 4, 2006.
- GARG, A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.
- GARG, A.; AGARWAL, A. K. Caveolin-1: A new locus for human lipodystrophy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1183–1185, 2008.
- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.
- HAYASHI, Y. K. et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 9, p. 2623–2633, 2009.
- HOLMAN, N. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 823–833, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)>.
- HU M, LIN H, WANG J, et al. The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study. **Clin Infect Dis**, p. 1–20, 2020.
- HU, X. et al. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. **SSRN Electronic Journal**, 2020a.

HU, X. et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, n. May, p. 105–110, 2020b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.015>>.

KIM, C. A. et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with berardinelli-seip congenital lipodystrophy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1129–1134, 2008.

LAMPASONA, V. et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. **Diabetologia**, n. July 2020, 2020.

LAUER, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.

LI, Y. et al. Systematic profiling of ACE2 expression in diverse physiological and pathological conditions for COVID-19/SARS-CoV-2. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 24, n. 16, p. 9478–9482, ago. 2020.

LIBERATO, C. B. R. et al. Early left ventricular systolic dysfunction detected by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in young patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 107–115, 2020.

LIMA, J. G. et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, p. 23, 2016a.

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, 2016b.

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.

LUDVIGSSON, J. F. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults** *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 2020. .

MEYEROWITZ, E. A. et al. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 1, p. 69–79, 2021.

MOLECULAR, K. I. T. KIT MOLECULAR SARS-CoV2 ( E / RP ). v. 2, n. c, p. 1–9, 2020.

NARULA, S. et al. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis. **The Lancet**, v. 396, n. 10256, p. 968–976, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31964-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31964-4)>.

NG, S. L. et al. Focused review: Potential rare and atypical symptoms as indicator for targeted covid-19 screening. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 2, p. 1–10, 2021.

OBUKHOV, A. G. et al. Sars-cov-2 infections and ace2: Clinical outcomes linked with increased morbidity and mortality in individuals with diabetes. **Diabetes**, v. 69, n. 9, p. 1875–1886, 2020.

PATNI, N.; GARG, A. **Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction** **Nature Reviews Endocrinology**, 2015a. .

PATNI, N.; GARG, A. **Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction** **Nature Reviews Endocrinology** Nature Publishing Group, , 20 set. 2015b. .

PAYNE, V. A. et al. The human lipodystrophy gene BSCL2/Seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. **Diabetes**, v. 57, n. 8, p. 2055–2060, 2008.

PAZ-FILHO, G. et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 9, 2012.

QINGXIAN, C. et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. **SSRN Electronic Journal**, n. 202002073000001, 2020.

RIDDLE, M. C. Diabetes and covid-19: Moving from news to knowledge and a glucose hypothesis. **Diabetes Care**, v. 43, n. 10, p. 2336–2338, 2020.

ROCHE DIAGNOSTICS INTERNATIONAL LTD. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 Immunoassay for the qualitative detection of antibodies against SARS-CoV-2. p. 1–2, 2020.

SANDOOJA, R.; VURA, N. V. R. K.; MOROCCO, M. Heightened ACE Activity and Unfavorable Consequences in COVID-19 Diabetic Subjects. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

SELVIN, E.; JURASCHEK, S. P. Diabetes epidemiology in the covid-19 pandemic. **Diabetes Care**, v. 43, n. 8, p. 1690–1694, 2020.

SHAH, H. et al. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. **Acta diabetologica**, n. 0123456789, fev. 2021.

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. 2003. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/88/11/5433/2656749>>.

SOLDO, J. et al. Increased hepatic ace2 expression in nafl and diabetes-a risk for covid-19 patients? **Diabetes Care**, v. 43, n. 10, p. e134–e136, 2020.

SZYMANSKI, K. M. et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 52, p. 20890–20895, 2007.

TAKEUCHI, K.; REUE, K. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and

lipin enzymes in triglyceride synthesis. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 6, 2009.

THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY. COVID-19 and diabetes: a co-conspiracy? **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 801, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30315-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30315-6)>.

VAMVINI, M.; LIOUTAS, V. A.; MIDDELBEEK, R. J. W. Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with covid-19 infection. **Diabetes Care**, v. 43, n. 10, p. e120–e122, 2020.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. [s.l: s.n.]

WANG, S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. **Diabetologia**, v. 63, n. 10, p. 2102–2111, 2020.

WEI, C. et al. SARS-CoV-2 manipulates the SR-B1-mediated HDL uptake pathway for its entry. **bioRxiv**, p. 2020.08.13.248872, 2020a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.08.13.248872>>.

WEI, X. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 14, n. 3, p. 297–304, 2020b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>>.

WU, C. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 2020a.

WU, J. et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1907–1914, 2020b.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239, 2020.



**APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS,  
CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

<b>Dados gerais</b>	
<b>Idade</b>	
<b>Estado civil</b>	
<b>Profissão</b>	
<b>Procedência</b>	
<b>Sexo</b>	
<b>Peso</b>	
<b>Altura</b>	
<b>IMC</b>	
<b>Tempo de DM</b>	
<b>Etilismo atual</b>	
<b>Tabagismo atual</b>	
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão	
Dislipidemia	
Hipertrigliceridemia	
Outras:	
<b>Sintomas nos últimos 3 meses?</b>	
Febre	
Tosse	
Falta de ar	

Sangramento nasal	
Dor no peito	
Dor de garganta	
Diarréia	
Náusea	
Vômito	
Falta de apetite	
Dor de cabeça	
Dor muscular	
<b>Diagnóstico de COVID prévio?</b>	

<b>Exames laboratoriais coletados no dia da avaliação:</b>	
Glicemia plasmática em jejum, em mg/dL	
HBA1c, %	
CT, em mg/dL	
LDL, em mg/dL	
HDL, em mg/dL	
TGL, em mg/dL	
Sorologia para SARS-CoV-2 IgM	
Sorologia para SARS-CoV-2 IgG	
RT-PCR para SARS-CoV-2	

<b>Medicações em uso:</b>	
Metformina	
Terapia com insulina (DTI/dia)	
Estatina	
Fibrato	
<b>Internamento hospitalar por COVID (S/N):</b>	

## **APÊNDICE B - 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 **“INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA”**.

Esta pesquisa tem o objetivo de avaliar como está a saúde das pessoas acompanhadas por Lipodistrofia Generalizada Congênita e os efeitos da pandemia do COVID-19 sobre seu controle metabólico.

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. Serão questionados presença de sintomas respiratórios nos últimos 3 meses. Se presentes, será documentado duração do início dos sintomas e quais os sintomas respiratórios relatados ao COVID-19 e necessidade de internamento hospitalar.

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 e sorologia para COVID-19 IgM/IgG. Coletará também amostra de urina recente para relação albumina/creatinina. A coleta destes exames apresenta pequenos riscos, como dor no momento da coleta e flebite (inflamação da veia). Qualquer sinal de um destes problemas, você poderá entrar em contato imediatamente com a pesquisadora responsável para que sejam tomadas as providências cabíveis.

Após, você será levado a uma sala reservada por um profissional de saúde treinado e com material de proteção individual para realizar a coleta do swab nasofaríngeo para RT-PCR SARS-CoV-2. Será solicitado que você incline a cabeça para trás, delicadamente será introduzido o swab com movimentos rotatórios em uma narina, até atingir a resistência da parede posterior da nasofaringe, deixando-o absorver as secreções por alguns segundos. A coleta deste exame pode apresentar riscos, como desconforto e dor no nariz no momento da coleta. Qualquer sinal de desconforto ou dor, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável para que sejam fornecidas medidas.

Serão necessários 30 minutos para responder o formulário, coletar os exames laboratoriais e o swab nasofaríngeo. 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.

Então, 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 da análise dos casos acompanhados com Lipodistrofia Congênita Generalizada durante o período de pandemia por COVID-19, avaliando as dificuldades

encontradas nesse período no tratamento e a interferência no controle metabólico 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) 996501300.** 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) 996501300. 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 Mayara Ponte Madeira*, que pode ser encontrada no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 996501300.

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 Capitão Francisco Pedro 1290, 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 paciente

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

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

### **APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO**

Olá,

Me chamo Mayara Ponte Madeira, sou médica do Hospital Universitário Walter Cantídio e estou realizando uma pesquisa para conhecer como está a saúde das pessoas acompanhadas por Lipodistrofia Congênita Generalizada durante o período de pandemia por COVID-19.

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. Serão questionados presença de sintomas respiratórios nos últimos 3 meses. 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 do fígado e dos rins, além de exame para saber se você teve contato/imunidade com

COVID-19. Após, você será levado a uma sala reservada por um profissional e será introduzido um swab (semelhante a um cotonete) em uma narina para coleta de material para COVID-19.

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. Se vocês não gostarem de alguma pergunta ou não quiserem responder não tem problema. Você só responderá as perguntas que sentir vontade.

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 Capitão Francisco Pedro 1290, 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: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## **ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

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 DOS EFEITOS DA PANDEMIA DE SARS-COV-2 SOBRE O CONTROLE METABÓLICO DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA

**Pesquisador:** Mayara Ponte Madeira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34533320.9.0000.5045

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.145.342

#### Apresentação do Projeto:

Projeto pesquisa para obtenção titulação acadêmica de MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS, com orçamento previsto de 12.980,00 (financiamento próprio) e cronograma junho de 20 a março de 21. Trata-se de um estudo transversal que será conduzido na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UPC-HUWC/UFC).

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), também chamada síndrome de Berardinelli-Seip, é uma doença rara, ainda subdiagnosticada. No Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio são acompanhados regularmente 24 pacientes, o que representa uma prevalência de, aproximadamente, 0,3 a cada 100.000 habitantes no Estado do Ceará.

A LGC 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 hepatoesplenomegalia com doença hepática gordurosa, metabolismo glicêmico alterado, fácies acromegálica e dislipidemia grave (SEIP, 1959). Outros achados comuns são hipertrofia muscular, acantose nigricans, xantomas eruptivos, episódios de pancreatite, ovários policísticos e irregularidade menstrual.

**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

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA PANDEMIA DE SARS-COV-2 SOBRE O CONTROLE METABÓLICO DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA

**Pesquisador:** Mayara Ponte Madeira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 34533320.9.0000.5045

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.255.817

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para inclusão de objetivo específico e devidos ajustes nos métodos e nos termos de consentimento e assentimento, com a justificativa de que um estudo multicêntrico mostrou que indivíduos do grupo sanguíneo A apresentaram risco aumentado de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e gravidade da doença. Os grupos sanguíneos B e O tiveram menos probabilidade de serem infectados e a doença evoluiu de forma menos severa. Daí surge a necessidade de avaliar em nossa população estudada se os pacientes que foram acometidos com COVID-19 tiveram maior frequência de tipagem sanguínea A quando comparados aos não acometidos. Tendo em vista o caráter pandêmico e risco de transmissibilidade, a realização do swab para COVID-19 pode determinar se o paciente que se encontra assintomático, que se encontra em período no qual a coleta de testes sorológicos se apresentaria com menor sensibilidade, apresenta teste confirmatório detectável de COVID-19.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos já aprovados no parecer original estão mantidos e foram acrescidos:

- Comparar a prevalência de infecção por SARS-COV-2 através de sorologia (anticorpos totais) e RT-PCR SARS-CoV-2 entre pacientes com LGC e com DM1, pareados para gênero, idade e índice

**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

## ANEXO B - ARTIGOS DESENVOLVIDOS OU COM CONTRIBUIÇÃO DA MESTRANDA

Madeira et al. *Diabetol Metab Syndr* (2021) 13:65  
<https://doi.org/10.1186/s13098-021-00680-1>

Diabetology &  
 Metabolic Syndrome

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

#### 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

\*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



© 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.



# 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:

Guðrun Stenbeck,  
Brunel University London,  
United Kingdom

### Reviewed by:

Ian R. Reid,  
The University of Auckland,  
New Zealand  
Anna Daroszewska,  
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).

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



**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 two types, associated with mutations in *AGPAT2* and *BSCL2*, correspond to almost 95% of patients [5].