



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

IVANA DA PONTE MELO

**HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA E GENÉTICA EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR IDENTIFICADOS NO CEARÁ**

FORTALEZA

2022

IVANA DA PONTE MELO

HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA E GENÉTICA EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR IDENTIFICADOS NO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Mestrado 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
Sistema de Bibliotecas

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

M485h Melo, Ivana da Ponte.
Heterogeneidade fenotípica e genética em pacientes com lipodistrofia parcial familiar identificados no Ceará / Ivana da Ponte Melo. – 2022.
45 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. Lipodistrofia parcial familiar. 2. Gene LMNA. 3. Gene PPARG. 4. Diabetes mellitus. 5. Hipertrigliceridemia. I. Título.

CDD 610

IVANA DA PONTE MELO

HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA E GENÉTICA EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR IDENTIFICADOS NO CEARÁ

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

Aprovada em: 31 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof^a. Dr^a. Laura da Silva Girao Lopes
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof^a. Dr^a. Jaquellyne Gurgel Penaforte Saboia
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

À Deus

À minha filha, Maria Melo Magalhaes

Aos meus pais, Verônica Linhares da Ponte
Melo e Ivan Melo Ibiapina

Ao meu marido Ricardo Eustaquio Magalhaes

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 Livia Vasconcelos, Larissa Luna e Luana Matos, 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 Parcial do Hospital Universitário Walter Cantídio agradeço a paciência e sua doação de tempo.

À minha mãe que sempre me apoiou em todos os meus planos e que me mostrou que eu podia, quando nem eu mesma acreditava em mim.

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

RESUMO

Lipodistrofias são enfermidades caracterizadas por alterações nos depósitos de gordura corporal. São classificadas de acordo com a extensão da perda de gordura (generalizadas ou parciais) e com a forma de herança (herdadas ou adquiridas). As lipodistrofias parciais familiares (LPF) são formas raras, apresentando distribuição de adiposidade corporal centrípeta, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia de início precoce, muitas vezes diagnosticada apenas como síndrome metabólica. As diversidades de características dos subtipos geneticamente definidos da LPF são objetos de investigação, não havendo até este momento nenhuma casuística descrita no nordeste brasileiro. Este estudo teve por objetivo descrever características fenotípicas clínicas de pacientes com LPF com genótipo positivo, identificados no Ceará. Métodos: Trata-se de um estudo transversal, no qual foram analisados os registros clínicos dos pacientes com diagnóstico genético de LPF em seguimento no Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC) /Ebserh, no período de 2002 a 2022. Foram obtidos dados sociodemográficos e clínicos além de achados de exame físico e de antropometria, sendo analisados de acordo com os subtipos de LPF e mutações identificadas. Resultados: Foram identificados 44 pacientes com LPF em seguimento, dos quais 16 pacientes apresentavam diagnóstico genético positivo. Tais pacientes apresentaram mediana de idade de 35,5 anos (23-67), com predomínio de mulheres (15). Quatorze pacientes (87,5%) apresentavam mutação no gene da LMNA (LPF tipo 2) e dois (12,5%) mutação no gene do PPAR γ (LPF tipo 3). Dentre os com mutação no gene LMNA, dois (12,5%) apresentaram variante genética em homozigose (p.R582) e os demais em heterozigose, com alterações nos códons p.Arg482 (18,7%) e p.Arg582 (56,2%). Consanguinidade foi referida por 4 pacientes (25,0%). A percepção de mudança do padrão de gordura corporal foi aos 20 anos (9-65). O índice de massa corporal (IMC) foi de 25,5 kg/m² (19,0-36,1), com elevada prevalência de pacientes eutróficos (43,7%). A prega da coxa foi de 7mm (4-19) nas mulheres, e de 11mm no único homem da amostra. O índice entre a adiposidade no segmento superior e inferior do corpo (*Fat Mass Ratio - FMR*) foi de 1,58 (1,01-2,15). As comorbidades mais associadas a LPF nessa amostra foram: hipertrigliceridemia (93,7%), hepatopatia (75,0%), DM (68,7%) e HAS (43,7%). Controle metabólico inadequado foi prevalente (81,8%), com glicohemoglobina A1c > 8% (6,3-13,9), com dose diária de insulina de 2,05 UI/kg/dia (0,79-3,8). As complicações relacionadas ao DM, retinopatia, doença renal e polineuropatia estiveram presentes em 18,1%, 27,2% e 63,6% respectivamente. Apesar da prevalente hipertrigliceridemia grave, nenhum paciente apresentou pancreatite. Uma paciente evoluiu para falência hepática e transplante

hepático. Conclusão: Trata-se de uma grande série de casos dessa rara doença, sendo a primeira descrição de LPF dessa magnitude do nordeste do Brasil onde se observou heterogeneidade do fenótipo. As mutações no gene da LMNA p.Arg582, p.R582 foram as mais prevalentes; e comorbidades metabólicas (DM e hipertrigliceridemia) de difícil controle foram comumente associadas. As medidas de pregas cutâneas em coxa e o FMR se mostraram importantes marcadores clínicos da doença.

Palavras-chave: lipodistrofia parcial familiar; laminopatias, diabetes mellitus; hipertrigliceridemia; resistência à insulina.

ABSTRACT

Lipodystrophy is characterized by changes in body fat deposits. They are classified according to the extent of fat loss (generalized or partial) and the form of inheritance (inherited or acquired). Family partial lipodystrophy (PFL) are rare forms characterized by distribution of centripetal body adiposity, diabetes mellitus (DM) in this way often diagnosed clinically only as metabolic syndrome. The diversity of characteristics of the genetically defined subtypes of LPF is still the subject of investigation and there is no described series of this disease in northeastern Brazil. This study aimed to describe the clinical phenotypic characteristics of patients with LPF with positive genotype, identified in Ceará. This is a cross-sectional study in which clinical records were analyzed the clinical records of patients with genetic diagnosis of PFL under follow-up in the Hospital Complex of Universidade Federal do Ceará (UFC) /Ebserh from 2002 to 2022. Sociodemographic and clinical data were obtained, in addition to physical examination and anthropometry findings, being analyzed according to the PFL subtypes and mutations identified. Results: Forty-four patients with PFL were identified in follow-up, of which 16 patients had a positive genetic diagnosis. These patients had a median age of 35.5 years (23-67), with a predominance of women (15). Fourteen patients (87.5%) had mutation in the LMNA gene (type 2 PFL) and two (12.5%) mutation in the PPARG gene (ype 3 PFL). Among those with mutation in the LMNA gene, two (12.5%) presented genetic variant in homozygosis (p.R582) and the other in heterozygosis, with changes in the codons p.Arg482 (18.7%) and p.Arg582 (56.2%). Consanguinity was reported by 4 patients (25.0%). The perception of change in body fat pattern was at 20 years (9-65). Body mass index (BMI) was 25.5 kg/m² (19.0-36.1), with a high prevalence of eutrophic patients (43.7%).The skinfold thickness was 7mm (4-19) in women, and 11mm in the only man in the sample. The index between adiposity in the upper and lower body (*Fat Mass Ratio - FMR*) was 1.58 (1,01-2,15). The comorbidities most associated with PFL in this sample were: hypertriglyceridemia (93.7%), liver disease (75.0%), DM (68.7%) and SAH (43.7%). Inadequate metabolic control was quite prevalent (81.8%), with glycohemoglobin A1c > 8% (6.3-13.9), despite the use of high doses of insulin, with a daily dose of 2.05 IU/kg/day (0.79-3.8). Complications related to DM, retinopathy, kidney disease and polyneuropathy were present in 18.1%, 27.2% and 63.6%, respectively. Despite the prevalent severe hypertriglyceridemia, no patient evolved with pancreatitis. One patient evolved into liver failure and liver transplantation. Conclusion: This is a large series of cases of this rare disease, being the first description of LPF of this magnitude

of northeastern Brazil where there was an important heterogeneity of the phenotype and genotype. However, mutations in the LMNA p.Arg582, p.R582 gene were the most prevalent; and difficult-to-control metabolic comorbidities (DM and hypertriglyceridemia) were commonly associated. Skinfold measurements in the thigh and the MrF proved to be important clinical markers of the disease.

Keywords: partial family lipodystrophy, laminopathies, diabetes mellitus; hypertriglyceridemia; insulin resistance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo do genótipo e características metabólicas dos pacientes com LPF2.....	29
Tabela 2 – Resumo do genótipo e características metabólicas dos pacientes com LPF3.....	32
Tabela 3 – Resumo da antropometria dos pacientes com LPF2.....	32
Tabela 4 – Resumo da antropometria dos pacientes com LPF3.....	34
Tabela 5 – Análise das características clínicas dos pacientes com LPF.....	35
Tabela 6 – Análise das características laboratoriais dos pacientes com LPF.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HbA1c	Glicohemoglobina A1c
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro de Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
CIDEC	Morte celular induzida por DFFA como efetor C
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DHGM	Doença hepática gordurosa metabólica
DEXA	Densitometria por dupla emissão de Raio-X
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
F	Feminino
FMR	Fat Mass Ratio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidade
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
IMC	Índice de massa corpórea
LMNA	Lamina A/C
LDL	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LCG	Lipodistrofia congênita generalizada
LIPE	Lipase sensível a hormônios
LPF	Lipodistrofia parcial familiar
M	Masculino
MTF	Metformina
PLIN1	Perilipina 1
PPARG	Receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TG	Triglicerídeos

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$G (g)$	Gramma
Kg	Quilograma
Mg	Miligrana
Mg/dL	Miligrana por decilitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Lipodistrofia.....	13
1.2	Classificação.....	13
1.3	Diagnóstico.....	15
1.4	Características fenotípicas.....	17
1.5	Morbidade.....	17
1.6	Epidemiologia.....	18
1.7	Lipodistrofia parcial familiar.....	18
2	JUSTIFICATIVA.....	20
3	OBJETIVOS.....	21
3.1	Objetivo geral.....	21
3.2	Objetivos específicos.....	21
4	MÉTODOS.....	22
4.1	Tipo de estudo.....	22
4.2	Local do estudo.....	22
4.3	Sujeitos do estudo.....	22
4.4	Coletas de dados.....	22
4.4.1	<i>Avaliação clínica e antropométrica.....</i>	22
4.4.2	<i>Métodos laboratoriais.....</i>	24
4.5	Análise estatística.....	24
4.6	Aspectos éticos da pesquisa.....	25
4.7	Conflitos de interesse.....	25
5	RESULTADOS.....	26
6	DISCUSSÃO.....	38
7	CONCLUSÃO.....	41
	REFERÊNCIAS.....	42
	ANEXO A - ARTIGOS DESENVOLVIDOS OU COM	
	CONTRIBUIÇÃO DA MESTRANDA.....	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lipodistrofias

As lipodistrofias são desordens raras caracterizadas pela perda parcial ou total de tecido adiposo na ausência de deprivação nutricional ou de estado catabólico, sendo reportadas pela primeira vez há mais de 100 anos. Devido à perda da gordura subcutânea, é comum o surgimento de distúrbios metabólicos, tais como: diabetes, hipertrigliceridemia, síndrome dos ovários policísticos (SOP), esteatose hepática, hipertensão... (BROWN *et al*, 2016; MITCHEL, 1885).

Essa condição ainda é pouco conhecida por grande parte dos médicos, o que pode favorecer o seu subdiagnóstico.

1.2 Classificação

As lipodistrofias podem ser classificadas a depender do grau de extensão da perda de gordura (parcial ou generalizada) e da forma de herança (adquirida ou congênita) (CHAN *et al*, 2010; GARG, 2000). Dessa forma, são conhecidas quatro formas principais de lipodistrofia: congênita generalizada, parcial familiar, congênita adquirida e parcial adquirida.

Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG)

Primeiramente descrita por Berardinelli (1954) no Brasil e por Seip (1959) na Escandinávia, é uma desordem de herança autossômica recessiva caracterizada pela perda generalizada de tecido subcutâneo. Costuma se manifestar logo ao nascimento ou no primeiro ano de vida, sendo observada musculatura proeminente, acantosis nigricans, hepatomegalia, flebomegalia e apetite aumentado (AGARWAL *et al*, 2003). Devido a maior extensão de perda de tecido adiposo, a morbidade dessa condição é aumentada, quando comparada às formas parciais (AKINCI *et al*, 2019).

Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF)

A LPF apresenta transmissão predominantemente autossômica dominante, caracterizada por perda de tecido adiposo em membros e tronco e acúmulo progressivo de

gordura em região cervical, facial e intra-abdominal. Manifesta-se durante a infância ou, mais classicamente, durante ou após a puberdade. Foi descrita primeiramente por Dunnigan et al. (1974) e por Kobberling et al. (HEGELE *et al*, 2003).

Cursa com hipertrofia muscular em membros, flebomegalia, hipertensão arterial, dislipidemia e resistência à insulina em graus variados, com diabetes na vida adulta. Até um quarto das mulheres apresentam SOP. Alguns pacientes podem apresentar miopatia, cardiomiopatia e distúrbios de condução elétrica, sugerindo uma “síndrome distrófica multissistêmica” (HEGELE *et al*, 2007; GARG, 2011; DUNNIGAN *et al*, 1974; HEGELE *et al*, 2003).

Lipodistrofia Generalizada Adquirida

Apesar de também cursar com perda de tecido subcutâneo generalizada, o início do surgimento é a característica que mais ajuda a distinguir da LCG, uma vez que a perda de gordura costuma ocorrer na infância ou no início da adolescência (raramente após os 30 anos) na forma adquirida (MISRA, 2003).

O padrão e a extensão da perda de tecido adiposo costumam ser bastante variável, pois apesar de a maioria dos pacientes apresentarem perda generalizada de gordura, áreas do corpo, como gordura intra-abdominal e medula óssea, são poupadas em alguns deles (GARG, 2011).

Nódulos inflamatórios (paniculite) podem surgir no início do quadro descrito acima. Além disso, doenças auto-imunes, tais como: dermatomiosite e hepatite auto-imune podem estar associadas à lipodistrofia generalizada adquirida

Lipodistrofia Parcial Adquirida

Também conhecida como Barraquer-Simons, ela é caracterizada pela perda gradual, simétrica e céfalo-caudal, poupando tecido adiposo da parte inferior do corpo. As mulheres costumam ser mais atingidas, tendo início principalmente antes dos 15 anos de idade (MISRA, 2003). A etiologia ainda é incerta, porém se acredita que haja envolvimento auto-imune, já que esses pacientes podem cursar com glomerulonefrite membranoproliferativa,

quedas dos níveis de C3 e presença de fator nefrítico C3 (MISRA, 2003). As alterações metabólicas são pouco comuns (MISRA, 2003).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico das lipodistrofias é baseado na história clínica, exame físico, composição corporal e alterações metabólicas. O teste genético pode auxiliar nos casos de suspeição de lipodistrofias familiares, principalmente naqueles membros de famílias com maior grau de suspeição (BROWN *et al*, 2016).

Além disso, uma análise comparativa mostrou que a relação entre a massa gorda de tronco e membros inferiores avaliadas através da densitometria por dupla emissão de Raio-X (DEXA), caracterizada como Fat Mass Ratio (FMR), tem uma precisão aprimorada na identificação de LPF quando seu valor se encontra acima de 1,2 (VALERIO *et al*, 2012).

O achado mais importante para o diagnóstico de lipodistrofia é a perda seletiva de tecido subcutâneo. Em alguns casos, a perda de tecido adiposo é muito marcante, o que pode levar a um fácil diagnóstico quando a doença é do conhecimento do examinador (HANDELSMAN *et al*, 2013). Porém, em outras situações, devido à aparência física semelhante a outras condições mais comuns, como sobrepeso associado à síndrome metabólica e síndrome de Cushing, pode haver subdiagnóstico na população geral, principalmente em homens com LPF (HANDELSMAN *et al*, 2016; GARG *et al*, 1999).

Dessa forma, é necessário atenção a alguns sinais que indicam maior probabilidade de lipodistrofia, tais como: hiperglicemia e hipertrigliceridemia refratárias ao tratamento convencional. Valores de triglicérides acima de 250 mg/dL, apesar de tratamento otimizado e resistência insulínica severa com necessidade de doses de insulina > 200 UI/dia (> 2 UI/kg/dia) são indicativos de lipodistrofia mesmo em pacientes que não tenham perda de tecido adiposo subcutâneo sugestiva ao exame físico (HANDELSMAN *et al*, 2013).

Quadro 1 - Achados sugestivos de Lipodistrofia – Adaptado de referência 16

<p>Característica clínica central: ausência ou perda de tecido subcutâneo com extensão parcial ou generalizada</p>
<p>Comorbidades associadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Presença de diabetes com necessidade de altas doses de insulina <ul style="list-style-type: none"> ○ 200 UI/dia ou > 2UI/kg/dia ○ Achados de resistência insulínica severa ● SOP ● Hipertrigliceridemia severa <ul style="list-style-type: none"> ○ Triglicerídeos > 500 mg/dL ○ Triglicerídeos > 250 mg/dL apesar de terapia otimizada ○ História de pancreatite associada à hipertrigliceridemia ● Presença de esteatose hepática ou de esteato-hepatite ● Início precoce de cardiomiopatia
<p>Achados ao exame físico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Musculatura proeminente ● Flebomegalia ● Xantomas eruptivos ● Aparência cushingoide ● Aparência progeróide ● Acantosis nigricans ● Aparência agromegalóide
<p>Achados na história clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Distribuição de gordura ou história clínica similar em outros parentes ● Hiperfagia

Fonte: elaborado pela autora.

1.4 Características fenotípicas

Um estudo multicêntrico evidenciou as principais características clínicas das lipodistrofias, tanto generalizadas quanto parciais. A aparência musculosa foi a mais comum, estando presente em 76,1% dos pacientes. Foi seguida por veias proeminentes em 73,8% dos pacientes e perda de gordura em face em 55,3% (9). Essas três características foram mais comuns nos pacientes com lipodistrofia generalizada quando comparados aos pacientes com lipodistrofia parcial. Ao analisarmos separadamente as lipodistrofias generalizadas das parciais, se observa que a aparência musculosa é a característica fenotípica mais comum entre os pacientes com lipodistrofia generalizada dessa amostra, enquanto as veias proeminentes é a mais comum entre os pacientes com lipodistrofia parcial. Apesar de ser muito comum em pacientes com lipodistrofia generalizada, a perda de gordura facial é pouco frequente nos pacientes com LPF, presente em apenas 23,4% dos pacientes deste estudo (AKINCI *et al*, 2019).

1.5 Morbimortalidade

Por serem síndromes heterogêneas, a morbimortalidade pode variar a depender do tipo de lipodistrofia. No entanto, algumas características se assemelham entre elas, como a prevalência de diabetes que é observado em 58% dos pacientes com lipodistrofia generalizada e em 58,3% dos pacientes com lipodistrofia parcial. Além disso, a alteração dos triglicerídeos também foi semelhante entre esses dois grupos de paciente, sendo relatada em 81,5% dos pacientes com lipodistrofia generalizada e em 83,3% dos pacientes com lipodistrofia parcial (AKINCI *et al*, 2019). 71,7% dos pacientes apresentam acometimento hepático, sendo esse o órgão mais acometido. Após o fígado, o rim e o coração são, na sequência, os outros dois órgãos mais acometidos com 40,4% e 30,4% dos pacientes apresentando alterações (AKINCI *et al*, 2019).

Já em relação à mortalidade, pacientes com lipodistrofia generalizada costumam falecer mais precoce do que os pacientes com lipodistrofia parcial (AKINCI *et al*, 2019).

A sepse se destaca como causa de mortalidade em pacientes com lipodistrofia generalizada (18), já as doenças cardiovasculares são importantes causas de óbito em ambos os grupos (AKINCI *et al*, 2016; AKINCI *et al*, 2017).

1.6 Epidemiologia

A prevalência de lipodistrofia é de 3,07 por milhão. Quando se avalia separadamente lipodistrofia generalizada e lipodistrofia parcial, é observada uma prevalência de 0,23 e de 2,84 respectivamente (CHIQUETTE *et al*, 2017).

Esses dados da literatura reforçam a importância de conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes acompanhados no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC/EBSERH).

1.7 Lipodistrofia Parcial Familiar

A Lipodistrofia Parcial Familiar é uma desordem genética rara caracterizada pela perda parcial de gordura afetando primariamente membros, tronco e região glútea (HUSSAIN *et al*, 2016). Devido a essa alteração da distribuição do tecido adiposo, pode ocorrer acúmulo do mesmo em outras áreas tais como fígado e músculo. Assim, essa doença pode estar associada com resistência à insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, HDL baixo, esteatose hepática e aumento de risco cardiovascular (CHAN *et al*, 2016; HEGELE, 2000).

Existem as seguintes subclasses de LPF: LPF 1, também conhecida como Kobberling; LPF 2, também conhecida como Dunningan; LPF 3; LPF 4; LPF 5 e LPF 6 (JERU *et al*, 2016).

Em relação às bases genéticas, a LPF é causada por variantes patogênicas de alguns genes. Essas variantes podem ser tanto autossômicas dominantes, como nos seguintes casos: lamina A/C (LMNA), receptor gama ativado por proliferador do peroxissomo (PPARG) e perilipina 1 (PLIN1). Também pode ser devido variante recessiva, como por exemplo a lipase sensível a hormônios (LIPE) e morte celular induzida por DFFA como efetor C (CIDEA). A LPF 1 ainda não tem suas bases moleculares identificadas (JERU *et al*, 2016).

A forma de Dunningan, primeiramente descrita em 1974 (DUNNIGAN *et al*, 1974), ainda é a apresentação mais comum e mais estudada de LPF. Ela é considerada a forma típica da manifestação desta patologia, sendo caracterizada por perda progressiva de tecido adiposo em membros, abdome e tronco, dando aparência de aumento da musculatura. Esses pacientes costumam desenvolver excesso de gordura em face, pescoço e região supraclavicular (HANDELSMAN *et al*, 2013).

Pacientes com lipodistrofia parcial também podem ter diabetes de difícil manejo e aparência física que pode assemelhar-se a um paciente com sobrepeso/obeso e síndrome metabólica ou com diabetes tipo 2 ou com síndrome de Cushing (GARG *et al*, 1999; VALERIO *et al*, 2012), podendo causar subdiagnóstico.

Até o momento, não existe cura para esse distúrbio ou tratamento para regeneração do tecido adiposo, mas já existem tratamentos recentes que ajudam a reduzir a morbidade associada a essa doença (FERNANDEZ-POMBOM *et al*, 2021). Dessa forma, o subdiagnóstico pode levar a maior número de complicações nesses casos.

2 JUSTIFICATIVA

As lipodistrofias parciais costumam levar a diabetes de difícil manejo (CHAN *et al*, 2016), além de ser um dos diagnósticos diferenciais de hipertrigliceridemia severa (LAZARTE *et al*, 2021). Tais comorbidades, quando não tratadas, podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares e de pancreatites, o que leva a redução de expectativa de vida nesses pacientes (AKINCI *et al*, 2019). Os pacientes com lipodistrofias parciais apresentam heterogeneidade fenotípica e em alguns casos, poucas alterações na aparência física, o que pode dificultar o diagnóstico precoce e, dessa forma, aumentar a mortalidade nesse grupo de pacientes.

Até o momento, há pouca descrição dos casos de LPF no Brasil, não havendo nenhuma casuística descrita no Ceará. Esse estudo preencherá essa lacuna de conhecimento, facilitando o reconhecimento no meio médico dessa síndrome, o que pode levar ao diagnóstico mais precoce.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características fenotípicas clínicas de pacientes com LPF com genótipo positivo, identificados no Ceará

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a severidade da hipertrigliceridemia e do diabetes nesses pacientes;
- b) Avaliar a medida de *Fat Mass Ratio* (FMR) na densitometria (DXA);
- c) Avaliar medida da dobra cutânea da coxa.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, no qual foram analisados os registros clínicos dos pacientes com diagnóstico genético de LPF em seguimento no Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC) /Ebserh, no período de 2002 a 2022. Foram obtidos dados sociodemográficos e clínicos - idade ao diagnóstico de LPF, presença de DM (e complicações), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), medicamentos em uso, e controle metabólico, além de achados de exame físico e de antropometria, sendo analisados de acordo com os subtipos de LPF e mutações identificadas.

4.2 Local do estudo

Estudo foi realizado no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), situado na Unidade de Pesquisa Clínica, que se encontra na Rua Coronel Nunes de Melo, bairro Rodolfo Teófilo, no município de Fortaleza, Ceará. Este ambulatório constitui unidade de referência no atendimento dos casos de LPF do estado do Ceará.

4.3 Sujeitos do estudo

Foram incluídos no grupo de casos todos os indivíduos portadores de LPF com confirmação genética em acompanhamento no Ambulatório de Lipodistrofia do HUWC.

Os pacientes em acompanhamento concordaram em participar da pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Avaliação clínica e antropométrica

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa durante sua consulta regular no HUWC-UFC. Por meio de entrevista e utilizando formulário padronizado foram obtidos os dados sociodemográficos, como sexo, idade, idade ao diagnóstico de LPF, presença e duração

do diagnóstico do diabetes, complicações microvasculares e macrovasculares relacionadas ao diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, doença hepática gordurosa não alcoólica e medicamentos em uso.

Para obtenção desses dados, além da entrevista, os prontuários médicos foram revisados pelo investigador principal. Todos os dados foram registrados em instrumento elaborado pelo pesquisador para posterior transferência para banco de dados informatizado.

O diagnóstico de lipodistrofia consistiu na presença do seguinte critério essencial: ausência ou perda de tecido subcutâneo com extensão parcial com início após puberdade, associado a mais alguma outra comorbidade como SOP, DM, hipertrigliceridemia, HDL baixo, esteatose hepática e critério confirmatório (diagnóstico molecular através da genotipagem) (16)

Os pacientes foram examinados quanto à presença das manifestações fenotípicas da LPF através do exame físico, sendo avaliada a presença de duplo queixo, giba, padrão de deposição de gordura corporal, acantosis nigricans, hirsutismo (nas mulheres) e hipertrofia muscular.

A avaliação da composição corporal foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará como procedimento de rotina no seguimento ambulatorial dos pacientes com Lipodistrofia Parcial Familiar.

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, por examinador bem treinado. Foram avaliados: peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante; estatura em estadiômetro aferido/calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados e de pregas cutâneas com adipômetro calibrado.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em metros})^2$. Indivíduos com idade ≥ 18 anos e com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente. Posteriormente, os pacientes foram submetidos à densitometria por emissão de raios X de dupla energia e à bioimpedanciometria. A DEXA foi comparada com um banco de dados de indivíduos de mesma idade e sexo. O erro de precisão de cada técnico envolvido na realização das densitometrias foi avaliado com o objetivo de calcular a mínima variação significativa (MVS) do exame.

4.4.2 Métodos laboratoriais

Dados laboratoriais prévios foram obtidos através de revisão dos prontuários desses pacientes no HUWC.

O DNA genômico foi isolado de células do sangue periférico ou de células orofaríngeas usando técnicas padrão. Realizado o sequenciamento completo (éxons e regiões intrônicas flanqueadoras) e avaliação do número de cópias (CNV) por sequenciamento de nova geração (NGS) de genes que causam as formas mais comuns de LPF.

As determinações sanguíneas de glicose, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho automação Mindray BS120). Os níveis de leptina plasmática foram determinados por um imunoensaio usando um kit comercial (DIAsource Immunoassays, Louvain-la-Neuve, Bélgica).

O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald. Em acordo com o guideline do NCEP-ATPIII, serão adotadas as seguintes definições para a categorização do padrão de dislipidemia: a) Hipercolesterolemia: CT > 200 mg/dL; b) LDL alto: LDL > 100 mg/dL; c) HDL baixo: HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; d) hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/dL.

Serão considerados com diagnóstico de diabetes mellitus os indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos > 126 mg/dL ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia > 200 mg/dL ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose > 200 mg/dL. Nos adultos, a presença de hemoglobina glicada > 6,5% em duas ou mais ocasiões será considerada critério diagnóstico para diabetes

Foram analisados através de métodos enzimático: creatinina, aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransferase (TGP). A relação albumina/creatinina foi avaliada pela imunoturbidimetria.

4.5 Análise estatística

Os dados foram processados na plataforma REDCap e exportados para o programa de estatística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (USA) e software R 3.3.1. Variáveis numéricas foram apresentadas como média, desvio-padrão ou mediana e percentis. As variáveis categóricas foram descritas por frequência e taxa de prevalência. A análise das características dos grupos foi feita pelo teste t de Student, teste U de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis condicionado à aderência dos dados à distribuição

gaussiana. A associação entre as variáveis categóricas foi realizada pelo teste de qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher. O nível de significância é de 5%. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos, de acordo com o tipo de variável analisada (contínuas ou categóricas).

4.6 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) (anexos A) 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 2.262.84.

4.7 Conflitos de interesse

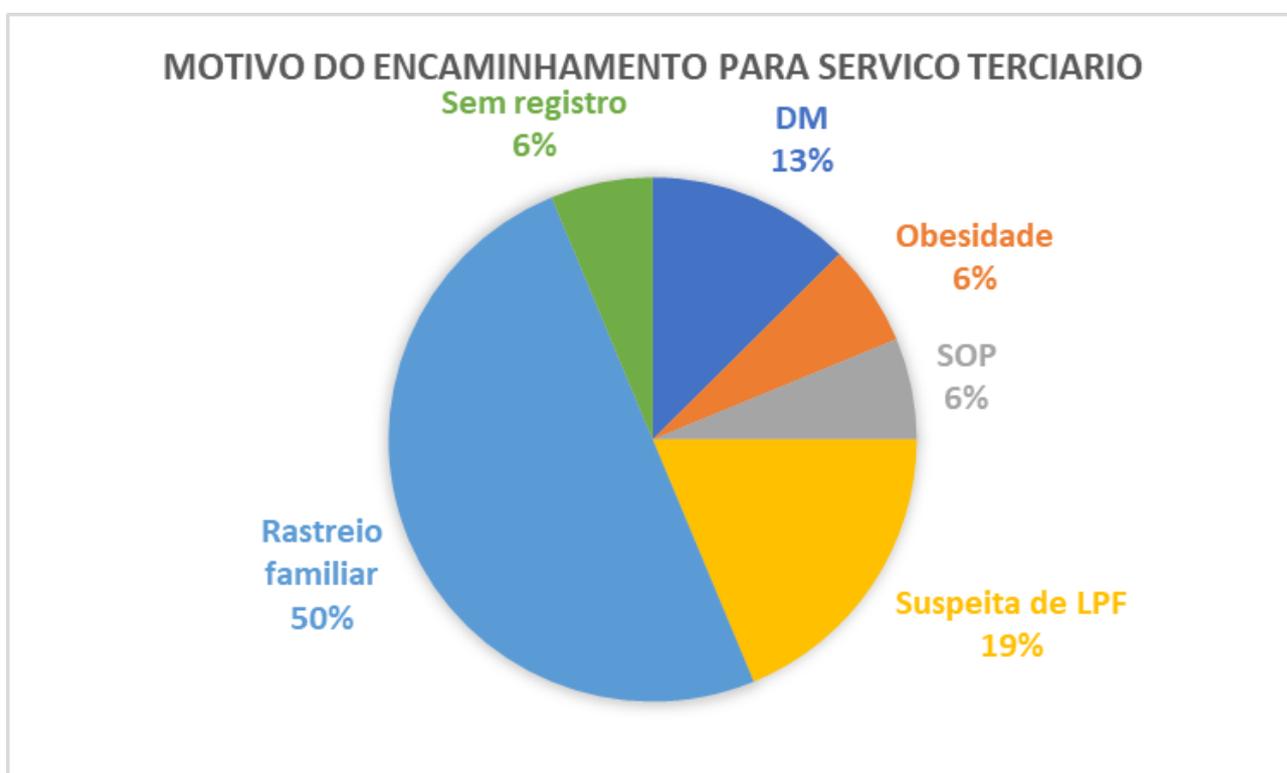
Não houve conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

5 RESULTADOS

Foram identificados 44 pacientes com LPF em seguimento, dos quais 16 pacientes apresentavam diagnóstico genético positivo. Dentre estes pacientes, há 1 homem e 15 mulheres, com mediana de idade 35,5 anos (23-67).

Em relação ao motivo que levou os pacientes ao ambulatório especializado, 2/16 (12,5%) foi devido diabetes, 1/16 foi devido SOP (6,25%), 1/16 (6,25%) foi devido obesidade, 3/16 (18,75%) foi devido suspeita do diagnóstico de LPF por médico externo e 8/16 (50%) foi através de rastreio em cascata devido a outros familiares com suspeita de LPF.

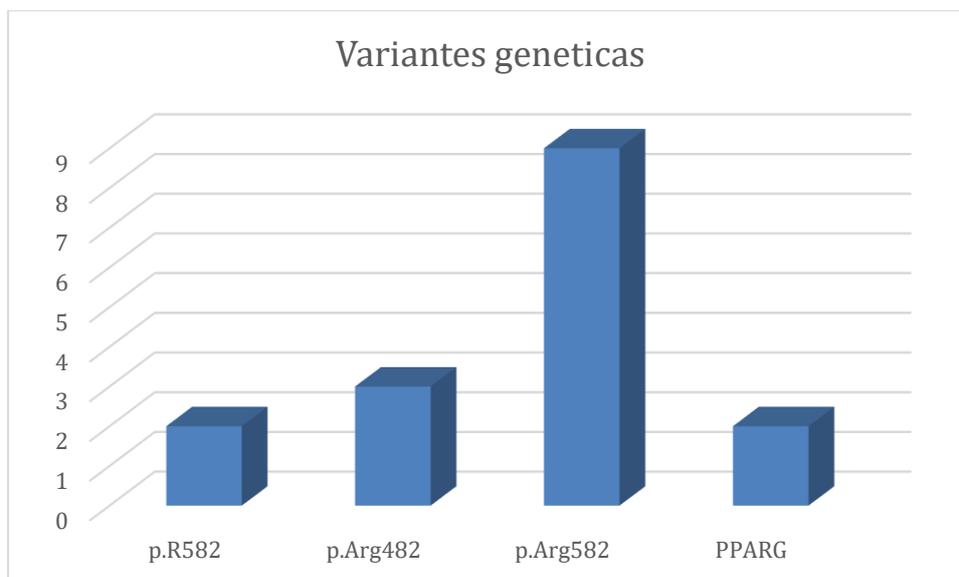
Gráfico 1 - Motivo que levou ao encaminhamento ao serviço terciário



Fonte: elaborado pela autora.

Quatorze pacientes (87,5%) apresentavam mutação no gene da LMNA (LPF tipo 2) e dois (12,5%) mutação no gene do PPARG (LPF tipo 3). Dentre os com mutação no gene LMNA, dois (12,5%) apresentaram variante genética em homozigose (p.R582) e os demais em heterozigose, com alterações nos códons p.Arg482 (18,7%) e p.Arg582 (56,2%). Consanguinidade foi referida por 4 pacientes (25,0%), estes pertencentes a duas famílias diferentes.

Gráfico 2 - Variantes genéticas presentes nos pacientes desse estudo



Fonte: elaborado pela autora.

A percepção de mudança do padrão da gordura corporal foi aos 20 anos (9 - 65). Metade dos pacientes (8/16; 50%) percebeu essa mudança com menos de 20 anos. Três pacientes (3/16; 18,75%) notaram na terceira década. Dois pacientes (2/16; 12,5%) relataram mudança com mais de 50 anos. Dois pacientes (2/16; 12,5%) não souberam especificar o período da alteração.

Em relação às comorbidades que costumam estar associadas a LPF, a hipertrigliceridemia esteve presente em 15 pacientes (15/16; 93,75%), sendo manifestada em sua forma grave em seis (6/16; 37,5%) destes (28) em algum momento do seguimento. O início da hipertrigliceridemia foi aos 30 anos (13-60). E o maior valor registrado de triglicerídeos foi de 385,5 mg/dL (83-4523).

HDL baixo foi um achado comum. Doze mulheres apresentaram HDL abaixo de 50 mg/dL (12/15; 80%), e o único homem da amostra apresentou HDL abaixo de 40 mg/dL.

A maioria dos pacientes apresentou diabetes (11/16; 68,75%), sendo o diagnóstico de DM aos 23,5 anos (17 -42). Entre os pacientes com diagnóstico de diabetes, 5 faziam uso de insulina (5/11; 45,4%) com dose diária de 2,05 UI/kg/dia (0,79-3,80).

Apesar das altas doses de insulina, o controle metabólico inadequado foi prevalente com glicohemoglobina A1c acima de 8% na maioria dos pacientes com diabetes (9 /11; 81,8%) , apenas dois (2/11; 18,1%) apresentaram valores inferiores a 7%. O valor de HbA1c nos diabéticos foi 8,08% (6,3-13,9). Já entre os pacientes sem DM, a HbA1c foi 5,7% (5,2 - 6,2).

As complicações relacionadas ao DM, retinopatia, doença renal e polineuropatia estiveram presentes em 18,1%, 27,2% e 63,6% respectivamente.

A esteatose hepática esteve presente em 11 dos 16 pacientes (68,75%), e um paciente (1/16; 6,25%) evoluiu para falência hepática e transplante hepático por DHGM.

A maioria das mulheres tinha SOP (9/15; 60%).

HAS foi observado em 43,75% dos pacientes.

Em relação a avaliação antropométrica, a maioria é eutrófica (7/16; 43,75). Cinco pacientes apresentaram sobrepeso (5/16; 31,25%), dois pacientes apresentaram obesidade grau 1 (2/16; 12,5%) e dois pacientes apresentaram obesidade grau 2 (2/16; 12,5%). O índice de massa corporal (IMC) foi de 25,52 kg/m² (19-36,1).

A prega da coxa nas mulheres foi de 7 mm (4 -19). Já o único homem da amostra apresentou prega da coxa de 11 mm.

Os pacientes tinham dados disponíveis de gordura corporal medida pela análise DEXA, 13 (13/16; 81,25) deles tinham FMR maior que 1,2 com a mediana de 1,58 (1,01 - 2,15).

Tabela 1 - Resumo do genótipo e características metabólicas dos pacientes com LPF2

Paciente/sexo/ idade	Mutacao	Características clinicas e metabólicas	Tratamento
P1/F/25	LMNA chr1:156.108.324 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Pre DM, SOP	Metformina
P2.1/F/53	LMNA chr1:156.138.533 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Gordura cervical, giba musculatura proeminente, acantose, DM, hipertrigliceridemia HAS, DHGM, nódulo tireoide, HDL baixo, SOP	Atorvastatina, Metformina Pioglitazona Dapaglifozina Insulina
P2.2/F/58	LMNA chr1:156.138.533 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	DM, hipertrigliceridemia HAS	Metformina, Pioglitazona, Gliclazida
P3.1/F/29	LMNA p.R582C lamin A Homozigose	Acantose,DM, NAC, HDL baixo, hipertrigliceridemia DHGM, nódulo de tireoide, hipotireoidismo, SOP	Metformina Pioglitazona Insulina
P3.2/F/31	LMNA p.R582C lamin A Homozigose	Gordura cervical, acantose, DM, neuropatia periférica, hipertrigliceridemia, HDL baixo, nódulo de tireoide, hipotireoidismo	Metformina Pioglitazona, Insulina, Ciprofibrato
P4/F/52	LMNA chr1:156.138.533 C > T p.Arg582Cys	Acantose, fascies acromegalóides, Pre	Metformina Atorvastatina

	Heterozigose (1 cópia)	DM, DAC, NAC, HAS hipertrigliceridemia DHGM, nódulo de tireoide	
P5.1/F/33	LMNA chr1:156.108.324 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, giba, DM, hipertrigliceridemia DHGM	Insulina
P5.2/F/30	LMNA chr1:156.108.324 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, giba, PreDM, hipertrigliceridemia, HDL baixo	Metformina
P6/F/57	LMNA chr1:156.138.533 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, pré DM, HAS, DHGM, HDL baixo hipertrigliceridemia	Metformina Sinvastatina Ciprofibrato
P7/F/32	LMNA chr1:156.108.324 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia)	Acantose, fascies acromegaloides, gordura cervical, giba, DM, SOP, DHGM, hipotireoidismo hipertrigliceridemia HDL baixo	Metformina Pioglitazona Ciprofibrato
P8/F/23	LMNA chr1:156.138.533 C > T p.Arg582Cys Heterozigose (1 cópia) + CFTR chr7:117.587.801 T > G p.Ser549Arg Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, giba, pré DM, HDL baixo, SOP hipertrigliceridemia,	Metformina
P9.1/F/33	LMNA chr1:156.136.984 C > T p.Arg482Trp Heterozigose (1 cópia)	Gordura cervical, acantose, DM, neuropatia periférica,	Metformina Pioglitazona Atorvastatina

		hipertrigliceridemia, HDL baixo, DHGM, SOP	
P9.2/M/64	LMNA chr1:156.136.984 C > T p.Arg482Trp Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, giba, DM, DAC, DAOP, neuropatia, disfunção erétil, HDL baixo, DHGM HAS, IC, DRD HDL baixo, hipertrigliceridemia	Insulina Atorvastatina Ciprofibrato
P9.3/F/67	LMNA chr1:156.136.984 C > T p.Arg482Trp Heterozigose (1 cópia)	Fascies acromegaloides, DM, DAOP, DRD, HAS retinopatia, neuropatia, HDL baixo, Tx por DHGM hipertrigliceridemia	Metformina Gliclazida Sinvastatina

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 2 - Resumo do genótipo e características metabólicas dos pacientes com LPF3

Paciente/sexo/ idade	Mutacao	Características clínicas e metabólicas	Tratamento
P10/F/38 Metformina Pioglitazona Gliclazida Alogliptina Rosuvastatina	PPARG p.Leu298 Profs*41 Heterozigose (1 cópia)	Acantose, gordura cervical, giba, DM, HDL baixo, HAS, hipertrigliceridemia, SOP	
P11/F/41	PPARG chr3:12.416.770 A > AC p.Leu298Profs*41 Heterozigose (1 cópia)	Gordura mamária, DM, PND, baixo HDL, hipertrigliceridemia	Metformina Insulina

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 3 - Resumo da antropometria dos pacientes com LPF2

Paciente/sexo/ da coxa (mm)	IMC/classificacao	FMR	Prega
P1/F/25	25,6 (sobrepeso)	1,75	5
P2.1/F/53	28,6 (sobrepeso)	1,53	6
P2.2/F/58	27,3 (sobrepeso)	1,63	9
P3.1/F/29	19 (eutrófica)	1,01	6
P3.2/F/31	20,3 (eutrófica)	1,16	4
P4/F/52	24,5 (eutrófica)	1,68	8
P5.1/F/33	32,3 (obesidade grau 1)	1,92	9
P5.2/F/30	31,6 (obesidade grau 1)	2,15	7
P6/F/57	24,58 (eutrófica)	1,8	4

P7/F/32	25,5 (sobrepesa)	1,71	8
P8/F/23	35,2 (obesidade grau 2)	1,29	19
P9.1/F/33	23,6 (eutrófica)	1,53	5,5
P9.2/M/64	36,1 (obesidade grau 2)	1,49	11
P9.3/F/67	22,9 (eutrófica)	1,31	5

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 4 - Resumo da antropometria dos pacientes com LPF3

Paciente/sexo/ da coxa (mm) idade	IMC (kg/m ²) classificação	FMR	Prega
P10/F/38	26 (sobrepeso)	1,15	10
P11/F/41	20,1 (eutrófica)	1,67	11

Tabela 5 - Análise das características clínicas dos pacientes com LPF

	Todos os pacientes
Idade	35,5 (23-67)
Sexo feminino(%)	15/16 (93,75)
Consanguinidade (%)	4/16 (25)
Percepção mudança gordura corporal	20 (9-65)
IMC	25,52 (19-36,1)
Eutrófico	7/16 (43,75)
Sobrepeso	5/16 (31,25)
Obesidade grau 1	2/16 (12,5)
Obesidade grau 2	2/16 (12,5)
Obesidade grau 3	0
LMNA (%)	14/16 (87,5)
p.Arg482	3/14 (21,4)
p.R582	2/14 (14,2)
p.Arg582	9/14 (64,2)
Prega da coxa (mm)	
Mulheres	7 (4-19)
Homem	11
FMR	1,58 (1,01-2,15)
DM diagnosis (%)	11/16 (68,75)

Idade de início DM (anos)	23,5 (17-42)
---------------------------	--------------

Uso de insulina nos pacientes com DM (%)	5/11 (45,4)
---	-------------

Dose diária de insulina (UI/kg)	2,05 (0,79-3,80)
------------------------------------	------------------

HbA1c pacientes com DM	
------------------------	--

>8% (%)	9/11 (81,8)
---------	-------------

7-8% (%)	0
----------	---

<7% (%)	2/11 (18,1)
---------	-------------

Retinopatia (%)	2/11 (18,1)
-----------------	-------------

DRD (%)	3/11 (27,2)
---------	-------------

PND (%)	7/11 (63,6)
---------	-------------

Hipertrigliceridemia (%)	15/16 (93,75)
--------------------------	---------------

Hipertrigliceridemia grave (%)	6/16 (37,5)
--------------------------------	-------------

Maior valor de triglicéridos (mg/dL)	385,5 (83-4523)
---	-----------------

Idade de início hipertrigliceridemia	30 (13-60)
---	------------

HDL baixo (%)	13/16 (81,25)
---------------	---------------

HAS (%)	7/16 (43,75)
---------	--------------

Esteatose hepática (%)	11/16 (68,75)
------------------------	---------------

Tx hepático por DHGM (%)	1/16 (6,25)
--------------------------	-------------

SOP (%) 9/15 (60)

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 6 - Análise das características laboratoriais dos pacientes com LPF

	Mediana (variação)	Média
(DP)		
Pico de triglicérideo (mg/dL) (1404,19)	385,5 (83-4523)	972,75
CT (mg/dL) (105,1)	171 (42-191)	199,9
LDL (mg/dL) (37,6)	78 (42-191)	88,6
HDL (mg/dL) (14,1)	31 (19-68)	31
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Diabetes	176 (101-318)	182 (75)
Nao diabetes	81 (72-106)	84 (13,2)
HbA1c (%)		
Todos pacientes (2,28)	8,05 (5,2-3,9)	7,96
Diabetes	8,8 (6,3-13,9)	8,9 (1,99)
Nao diabetes	5,7 (5,2-6,2)	5,6 (0,45)
Leptina	2,4 (1,8-10,1)	4,76 (4,6)

Fonte: elaborado pela autora.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a descrever casos de LPF no Nordeste do Brasil e relata 16 pacientes com LPF do Ceará. O estado conta com uma população atual de ~ 9 milhões (29%). Assim, a prevalência estimada de LPF no Ceará é de 1,77 por milhão de pessoas, semelhante à sua prevalência mundial de 1,7-2,8 casos/milhão (CHIQUETTE *et al*, 2017).

A mudança do padrão de gordura corporal, com perda de tecido subcutâneo em membros inferiores, faz parte dos critérios diagnósticos dessa síndrome. A maioria dos pacientes desta casuística tiveram percepção da alteração do tecido subcutâneo na infância e no início da idade adulta, conforme é descrito na literatura (HANDELSMAN *et al*, 2013). No entanto, essa mudança pode ser sutil em alguns casos, fato que também foi observado no presente estudo, onde 12,5% dos pacientes não conseguiram determinar o momento pelo qual passaram por essa alteração. Essa percepção além de ser difícil para o paciente, também pode ser difícil para o profissional de saúde, já que apenas 19% dos pacientes vieram encaminhados para o serviço terciário devido a suspeita de LPF por médico externo. Essa dificuldade no diagnóstico já foi descrita em outros guidelines sobre o assunto (HANDELSMAN *et al*, 2013), sendo a LPF muitas vezes confundida com síndrome metabólica, que é o seu diagnóstico diferencial principal. Esse atraso no diagnóstico da LPF pode levar a subtratamento e aumento das comorbidades associadas. Esse fato foi observado nesta série de casos, onde os pacientes que foram diagnosticados e iniciaram acompanhamento após os 60 anos de idade, já apresentavam insuficiência cardíaca grave e falência hepática, com necessidade de transplante de fígado.

Os pacientes desta série de casos tiveram seu diagnóstico confirmado através de análise genética das variantes mais comuns dessa síndrome. O gene mais comumente afetado foi o da LMNA, localizado no cromossomo 1q 21-22, assim como descrito na literatura (BAGIAS *et al*, 2020). Geralmente, a alteração afeta o exon 8, com a substituição da arginina por um aminoácido neutro na posição 482 (HEGELE *et al*, 2000). No entanto, no presente estudo, a alteração mais comum foi no exon 11 no códon 582, com substituição da arginina por cisteína. Apesar de ser uma doença com herança predominantemente heterozigótica, dois pacientes, pertencentes à mesma família com história de consanguinidade, apresentaram variação homozigótica. Isso ilustra a consanguinidade frequente no nosso meio. Essa família também ilustra a importante variabilidade fenotípica presente na LPF, pois, conforme já foi descrito previamente, alguns membros apresentaram aparência fenotípica de lipodistrofia generalizada e possuíam mais complicações clínicas quando comparadas a pacientes com

mutação em heterozigose na mesma faixa etária. É possível que a herança homozigótica herdada por estas pacientes tenha algum efeito metabólico mais grave (MONTENEGRO *et al*, 2018).

Na prática ambulatorial, a realização de análise genética é onerosa e de difícil acesso. Assim, se faz necessárias formas de menor custo e de maior disponibilidade para aumentar a suspeição diagnóstica. Foi demonstrado, com acurácia aprimorada, que a FMR, razão entre a porcentagem de massa gorda do tronco e dos membros inferiores, realizada através de densitometria de corpo inteiro, pode ser uma forma de avaliar LPF. O ponto de corte acima de 1,2 é preditor de LPF (VALERIO *et al*, 2015). O presente estudo corrobora esse achado, pois 81,25% dos pacientes apresentaram FMR acima de 1,2, reforçando a redução acentuada da gordura das extremidades inferiores e de regiões glúteas observadas nos pacientes com LPF. Além do método descrito acima, a lipoatrofia em membros inferiores pode ser avaliada através da dobra cutânea de coxa, que é uma forma ainda mais simples e de baixo custo. A literatura atual estabelece como ponto de corte para suspeição de LPF um valor menor do que 22 mm para mulheres e menor que 10 mm em homens (16). No presente estudo, foi observado que todas as mulheres apresentaram valor menor do que 22 mm, mas o único homem da amostra apresentou valor acima de 10mm. Porém, é importante destacar que essas medidas não são específicas para LPF, podendo esta alterada em outras situações clínicas como hipercortisolismo e infecção por HIV (BROWN *et al*, 2016; VALERIO *et al*, 2015).

Em relação às complicações metabólicas, foi descrita elevada prevalência, sendo hipertrigliceridemia, DHGM e DM as mais comuns. Além dessas complicações serem mais prevalentes nesse grupo de pacientes, elas também se manifestam de forma mais precoce quando comparadas à população geral. A maioria dos pacientes recebeu o diagnóstico de diabetes com menos de 30 anos, sendo essa idade abaixo da média de início do diabetes tipo 2, que geralmente é aos 42,5 anos (TAO *et al*, 2015). Embora o diagnóstico de diabetes em pessoas mais jovens esteja associado à epidemia de obesidade (LEE, 2009), isso não é observado nesta amostra, onde a maioria é eutrófica. Outro fato sobre o diabetes nesses pacientes é que a maioria apresentou mau controle da doença, apesar das altas doses de insulina e do tratamento otimizado. Porém esse mau controle glicêmico não é específico dessa síndrome; outro estudo no Brasil com diabéticos tipo 2 mostrou que a média de HbA1c foi de 8,6% e apenas 26% apresentavam HbA1c <7% (VIANA *et al*, 20132). Devido a esse mau controle, as complicações relacionadas ao DM, foram frequentes.

A hipertrigliceridemia é observada em quase todos os pacientes desta amostra, com apenas um paciente sem apresentar tal comorbidade. Assim como descrito no diabetes, a hipertrigliceridemia acometeu mais precocemente essa amostra quando comparada a população brasileira em geral, onde foi evidenciada média de início do acometimento aos 46,7 anos (LOTUFO *et al*, 2017). Além disso, uma parcela importante apresentou hipertrigliceridemia grave em algum momento do seguimento. No entanto, apesar dos níveis elevados de triglicérides, nenhum paciente apresentou pancreatite durante o período do seguimento desse estudo.

Apesar da esteatose hepática ser comum na população geral, fato esse que foi demonstrado em um estudo que avaliou a prevalência de esteatose hepática em pessoas que realizaram ultrassonografia abdominal de rotina, onde foi observada essa comorbidade em 29,1% dos pacientes (ZAPPAROLI, 2016), essa complicação metabólica foi ainda mais importante nessa série de casos comum na LPF e foi demonstrada em 68,75% dessa população. Esse acometimento foi bem superior quando comparado a prevalência de esteatose hepática numa população que realizou ultrassonografia abdominal de rotina, onde foi observada esteatose hepática em 29,1% dos pacientes (ZAPPAROLI, 2016).

7 CONCLUSÃO

Trata-se de uma grande série de casos dessa rara doença, sendo a primeira descrição de LPF dessa magnitude do nordeste do Brasil onde se observou importante heterogeneidade do fenótipo e do genótipo. Entretanto, as mutações no gene da LMNA p.Arg582, p.R582 foram as mais prevalentes; e comorbidades metabólicas (DM e hipertrigliceridemia) de difícil controle foram comumente associadas. Apesar da elevada prevalência de pacientes eutróficos, as medidas de pregas cutâneas em coxa e o FMR se mostraram importantes marcadores clínicos da doença.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A.K.; SIMHA, V.; ORAL, E. A. *et al.* Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 88, p. 4840-4847, 2003.
- AKINCI, B.; ONAY, H.; DEMIR, T.; OZEN, S.; KAYSERILI, H.; AKINCI, G. *et al.* Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 101, n. 7, p. 2759–2767, 2016.
- AKINCI, B.; ONAY, H.; DEMIR, T.; SAVAS-ERDEVE, S.; GEN, R.; SIMSIR, I.Y. *et al.* Clinical presentations, metabolic abnormalities and endorgan complications in patients with familial partial lipodystrophy. **Metabolism**, [S.l.], v. 72, p. 109–119, 2017.
- AKINCI, B.; ORAL, E.A.; NEIDERT, A. *et al.* Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 104, n. 11, p. 5120-5135, 2019.
- BAGIAS, C.; XIARCHOU, A.; BARGIOTA, A.; TIGAS, S. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, [S.l.], v. 13, p. 1531-1544, 2020.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 14, p. 193–204, 1954.
- BROWN, R.J.; ARAUJO-VILAR, D.; CHEUNG, P.T. *et al.* The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 101, n. 12, p. 4500-4511, 2016.
- CHAN, D.; MCINTYRE, A.D.; HEGELE, R.A.; DON-WAUCHOPE, A.C. Familial partial lipodystrophy presenting as metabolic syndrome. **J Clin Lipidol.**, [S.l.], v. 10, p. 1488–1491, 2016.
- CHAN, J.L.; ORAL, E.A. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. **Endocr Pract.**, [S.l.], v. 16, p. 310-323, 2010.
- CHIQUETTE, E.; ORAL, E.A.; GARG, A.; ARAÚJO-VILAR, D.; DHANKHAR, P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, [S.l.], v. 10, p. 375-383, 2017.
- DUNNIGAN, M.G.; COCHRANE, M.A.; KELLY, A *et al.* Familial lipoatrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome. **Q J Med.**, [S.l.], v. 43, p. 33-48, 1974.
- FERNÁNDEZ-POMBO, A. *et al.* Familial partial lipodystrophy syndromes. **La Presse Médicale**, [S.l.], v. 50, n. 3, 2021,
- GARG, A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 96, p. 3313-3325, 2011.
- GARG, A. Lipodystrophies. **Am J Med.**, [S.l.], v. 108, p. 143-152, 2000.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. **N Engl J Med.**, [S.l.], v. 350, n. 12, p. 1220–1234, 2004.

GARG, A.; PESHOCK, R.M.; FLECKENSTEIN, J.L. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 84, n. 1, p. 170–174, 1999.

GRUNDY, S.M.; STONE, N.J.; BAILEY, A.L. et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines [published correction appears in. **J Am Coll Cardiol.**, [S.l.], v. 73, n. 24, p. 3237–3241, 2019.

HANDELSMAN, Y.; ORAL, E.A.; BLOOMGARDEN, Z.T. *et al.* The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. **Endocr Pract.**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 107–116, 2013.

HEGELE, R.A. Insulin resistance in human partial lipodystrophy. **Curr Atheroscler Rep.**, [S.l.], v. 2, p. 397–404, 2000.

HEGELE, R.A.; JOY, T.R.; AL-ATTAR, S.A. *et al.* Thematic review series: adipocyte biology. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. **J Lipid Res.**, [S.l.], v. 48, p. 1433–1444, 2007.

HEGELE, R.A.; KRAW, M.E.; BAN, M.R.; MISKIE, B.A.; HUFF, M.W.; CAO, H. Elevated serum C-reactive protein and free fatty acids among nondiabetic carriers of missense mutations in the gene encoding lamin A/C (LMNA) with partial lipodystrophy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, [S.l.], v. 23, p. 111–116, 2003

HEGELE, R.A.; CAO, H.; ANDERSON, C.M.; HRAMIYAK, I.M. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 85, n. 9, p. 3431–3435, 2000.

HUSSAIN, I.; GARG, A. Lipodystrophy syndromes. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, [S.l.], v. 45, p. 783–797, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/>. Acesso em: 5 jul. 2022.

JERU, I.; VATIER, C.; ARAUJO-VILAR, D. *et al.* Clinical Utility Gene Card for: Familial partial lipodystrophy. **European Journal of Human Genetics**, [S.l.], p. e1–e5, 2016.

LAZARTE, J.; WANG, J.; MCINTYRE, A.D.; HEGELE, R.A. Prevalence of severe hypertriglyceridemia and pancreatitis in familial partial lipodystrophy type 2. **J Clin Lipidol.**, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 653–657, 2021.

LEE, Y. S. Consequences of childhood obesity. **Ann Acad Med Singap.**, v. 38, n. 1, p. 75–77, 2009.

LIMA, J.G.; NOBREGA, L.H.C.; LIMA, N.N.; DOS SANTOS, M.C.F.; SILVA, P.H.D.; BARACHO, M.F.P. *et al.* Causes of death in patients with BerardinelliSeip congenital generalized lipodystrophy. **PLoS One**, **This study evaluates the life expectancy and the causes of death of patients with CGL**, [S.l.], v. 13, n. 6, p. e0199052, 2018.

LOTUFO, P.A.; SANTOS, R.D.; SPOSITO, A.C.; BERTOLAMI, M.; ROCHA-FARIA NETO, J.; IZAR, M.C.; SZWARCOWALD, C. *et al.* Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S.l.], v. 108, n. 5, p. 411-416, 2017.

MISRA, A.; GARG, A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. **Medicine**, [S.l.], v. 82, p. 129-146, 2003.

MITCHELL, S.W. Singular case of absence of adipose matter in the upper half of the body. **Am J Med Sci.**, [S.l.], v. 90, p. 105–106, 1985.

MONTENEGRO JUNIOR, R.M. *et al.* Homozygous and Heterozygous Nuclear Lamin A p.R582C Mutation: Different Lipodystrophic Phenotypes in the Same Kindred. **Front Endocrinol**, Lausanne, v. 9, p. 458, 2018.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? **Acta Paediatrica**, [S.l.], v. 48, p. 555–574, 1959.

TAO, Z.; SHI, A.; ZHAO, J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. **Cell Biochem Biophys**, [S.l.], v. 73, n. 1, p. 181-185, set. 2015.

VALERIO, C.M.; ZAJDENVERG, L.; DE OLIVEIRA, J.E.; MORY, P.B.; MOYSES, R.S.; GODOY-MATOS, A.F. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: finding new tools for an objective evaluation [published correction appears in *Diabetol Metab Syndr.*]. **Diabetol Metab Syndr.**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 40, 2012.

VIANA, L.V.; LEITAO, C.B.; KRAMER, C.K.; ZUCATTI, A.T.; JEZINI, D.L.; FELICIO, J. *et al.* Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ Open.**, [S.l.], v. 3, n. 9, p. e003336, 2013.

ZAPPAROLI, M. Avaliação por imagem na síndrome metabólica: além da esteatose. **Radiologia Brasileira**, [S.l.], v. 49, n. 1, 2016

ANEXO A - 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 Porto Maddira^{1,2}, Fika Bastos Lima-Ferreira^{1,2}, Virginia Oliveira Fernandes^{1,2,4}, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima^{1,2}, Ivana da Ponte Melo^{1,2}, Ana Paula Dias Rangel Montenegro¹, José Ecnésio da Cruz Freire^{1,2}, Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes⁴, Raquel Carvalho Montenegro^{2,4}, Leová Kery Baíma Coares¹, Renan Magalhães Montenegro Junior^{1,2,3*} and Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZILPO)⁵

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 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. 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: renan@unifc.com.br
 Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Bloco das Ilhas, 2º Andar, Fortaleza, CE 60431-270, 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.