



## NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E DIAGNÓSTICAS DA SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Rennan Loureiro Batista Marinho<sup>1</sup>, André Luiz Correia Brasil<sup>1</sup>, Beatriz Bezerra de Oliveira<sup>1</sup>, Ana Amélia Soares<sup>1</sup>, Ezymar Gomes Cayana<sup>2</sup>

*1 Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande*

*2 Professor Adjunto do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande*

*rennanloureiro@gmail.com; andrebrasil86@hotmail.com; beatrizboliveira@hotmail.com; nameliias@gmail.com; egcayana@gmail.com*

**Resumo:** Inicialmente descrita por Berardinelli em um paciente brasileiro de dois anos, em 1954, e, posteriormente, por Seip, em 1959, ao registrar três casos, sendo dois deles em irmãos, com condições clínicas semelhantes, a Síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL), após pesquisas apontarem sua causa genética, mantém-se no campo das condições raras e sem muitas intervenções ou tratamentos padrão. Caracterizada pela deficiência no armazenamento lipídico no organismo, o avançar das técnicas diagnósticas e da compreensão da doença permitiram relacionar de modo mais eficiente certas recorrências sintomatológicas com a síndrome - a resistência à insulina e a esteatose hepática, por exemplo -, permitindo uma maior gama de sinais para se trabalhar em busca de resolução ou de atenuação. Contudo, um método terapêutico base ainda não foi consolidado. Este trabalho tem como objetivo realizar uma abordagem geral da BSCL, destacando as intervenções e os métodos diagnósticos empregados desde seu primeiro registro e apontando descritivamente seus sintomas mais recorrentes e os avanços médicos e científicos relativos à condição. Foi realizado um estudo nas bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), reunindo dados relacionados ao título, com abordagem sintomatológica, diagnóstica e terapêutica. Os resultados obtidos apontam conquistas consideráveis na atenuação dos sintomas com o uso da leptina humana recombinante, sendo necessárias maiores análises e estudos para outorgar seu uso como tratamento padrão.

**Palavras-chave:** Síndrome Berardinelli-Seip; Lipodistrofia; Leptina recombinante humana.

### Introdução

A Síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) é uma alteração genética autossômica



recessiva, que impede a estocagem de lipídios nos adipócitos, correspondendo, desse modo, a uma lipodistrofia. Sua prevalência é de uma em dez milhões, classificando-a como rara, e seu primeiro caso registrado no Brasil data de 1954, em uma criança de 2 anos (VAN DER POL *et al.*, 2015). Os primeiros sintomas da síndrome surgem na infância, como apetite voraz, rápido crescimento e puberdade precoce. Além desses, ao longo da vida, surgem hipertrofias muscular e genital, acantose nigricans, diabetes e, em alguns casos, retardo mental como indicadores.

O tratamento, atualmente, consiste em métodos paliativos, focados em reduzir as consequências das comorbidades dessa síndrome, como o uso de fármacos para a redução de esteatose hepática nos pacientes. Porém, pesquisas recentes (ARAUJO-VILAR *et al.*, 2015) investigam a possibilidade de inovações na correção da síndrome, sendo de grande relevância para a melhora na qualidade de vida da população portadora e para ampliação dos conhecimentos científicos e médicos na área.

A presente revisão foi desenvolvida com o objetivo de abordar os aspectos diagnósticos e terapêuticos aplicados desde o registro inicial da BSCL, incluindo um método atual ainda em teste, além de informar a respeito da lipodistrofia, incentivando maiores buscas e pesquisas a respeito da condição.

## Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica utilizando como base de dados LILACS e MedLine. O termo para a pesquisa empregado foi “Berardinelli Syndrome” e utilizados os seguintes filtros: “Textos completos disponíveis dos últimos 4 anos em Português e Inglês. Foram encontradas, por fim, 35 artigos, dos quais cinco atenderam os objetivos para a realização desta revisão literária.

## Resultados

A pesquisa realizada encontrou um total de 148 artigos, sendo seis que apresentaram coerência para a inclusão neste trabalho. A explicação e o detalhamento dos critérios de exclusão estão apresentados na tabela 1:

Filtros			Total
Trabalhos Encontrados	(Pesquisa: Berardinelli Syndrome)		148
Trabalhos Completos Disponíveis			78



Publicados nos últimos 4 anos	39
Base de Dados (LILACS e MEDLine)	38
Publicados em Português e Inglês	35

Tabela 1 – Critérios de seleção de artigos

Foram encontrados 148 artigos, mas apenas 78 possuíam o texto completo disponível. Destes, 39 estavam no período de publicação (2013-2016) e 38 nas bases de dados escolhidas (Lilacs e MedLine). E por fim, na seleção por idiomas, foram encontrados 35 artigos. A partir disso, encontrados 35 artigos, dos quais foram selecionados cinco. Para a seleção final foi considerado o títulos e resumos dos artigos. Aqueles que apresentavam relevância para uma descrição da síndrome, alguns relatos de caso e ainda novas metodologias terapêuticas, como o uso de leptina modificada. Um artigo discorre sobre as generalidades da BSCL; dois apresentam casos clínicos; e os dois últimos associam sintomas à lipodistrofia.

### Discussão

A Síndrome de Berardinelli-Seip é uma doença autossômica rara que tem seu mecanismo patogênico relacionado com a incapacidade dos adipócitos de metabolizar e armazenar lipídios. Assim, os lipídeos passam a ser armazenados no fígado e em músculos. Seus achados iniciais ocorrem nos primeiros anos de vida e há uma progressão dos sintomas na adolescência (VAN DER POL *et al.*, 2015). O seu desenvolvimento é responsável por sérias comorbidades, estando entre elas a diabetes mellitus tipo II, cirrose, doenças cardiovasculares e pancreatite aguda.

Critérios Primários	Critérios Secundários
Lipoatrofia do tronco, membros e face;	Cardiomiopatia hipertrófica
Hepatomegalia;	Aparência de acromegalia
Aumento da concentração sérica de triglicerídeos;	Leve ou médio retardo psicomotor
Resistência à insulina;	Puberdade precoce em meninas
Acantose nigricans.	Hirsutismo
	Cistos ósseos
	Proeminência de veias (“Phlebomegaly”)

Tabela 2 – Critérios diagnósticos da BSCL



O diagnóstico é baseado no surgimento conjunto de três critérios primários ou de dois critérios secundários em associação a dois primários, sendo os mais representativos citados na tabela 2 (MACHADO *et al.*, 2013).

O conjunto de aspectos indicadores da ocorrência da doença está relacionado ao acúmulo deficitário da gordura no organismo, que compromete o funcionamento habitual desse. A deficiência faz com que grande parte dos lipídios não seja absorvida pelo tecido adiposo, permanecendo em circulação e sendo destinada ao fígado que passa a trabalhar em sobrecarga e, por não conseguir metabolizar todo o conteúdo vindo do sangue, passa a armazenar o que é excedente, promovendo a esteatose hepática.

A musculatura, por sua vez, também é afetada com o acúmulo lipídico, juntamente com o miocárdio, determinando hipertrofia muscular e complicações cardíacas. Pacientes com lipodistrofias, inclusive a BSCL, também estão propensos à uma maior absorção de ácidos graxos no substrato cardíaco, ocasionando assim a esteatose cardíaca (NELSON *et al.*, 2013). Os critérios menores estão, em parte, relacionados com a disfunção do metabolismo da glicose, que vem por afetar, em particular, o hipotálamo, desencadeando, por exemplo, a acromegalia e a puberdade precoce.

Findando em caso de diagnóstico positivo, após a avaliação dos critérios citados, a possibilidade da cura ainda é inviável, estando em desenvolvimento pesquisas que envolvem, em especial, o tratamento por administração de um tipo de leptina recombinante (“methionyl leptina”) (ARAUJO-VILAR *et al.*, 2015).

Tal tratamento consiste em administrar o hormônio leptina, tomando por base o peso do paciente, visando reduzir os efeitos da síndrome. A administração da substância permite que o organismo armazene, mesmo que minimamente, a gordura, evitando ou reduzindo os efeitos secundários da doença.

O método, ao ser testado em alguns estudos descritos em publicações (ARAUJO-VILAR *et al.*, 2015), foi apontado como promissor ao trazer melhorias significativas no controle da glicemia, melhora na esteatose e redução da hipertrigliceridemia, além de, em pacientes em idade infantil, promover avanços na resolução da acantose nigricans, um dos graves sintomas da lipodistrofia. A resolução de tais sintomatologias está vinculada a eficácia da leptina para tratamento por longos períodos, sendo bem tolerada pelo organismo e com quase nenhum efeito colateral.

Um estudo publicado em 2015 apontou que o uso da leptina melhorou a sensibilidade da insulina, reduziu pela metade os níveis de triglicerídeos plasmáticos após 3 meses de



administração – chegando a uma redução de 78% até os últimos registros - e promoveu melhorias da esteatose hepática dos pacientes submetidos ao tratamento com esse hormônio (ARAÚJO-VILAR *et al.*, 2015).

A terapia convencional utiliza medicamentos paliativos para cada sintoma. Um estudo de caso, realizado no Brasil com uma paciente de 19 anos, relata tal procedimento, apresentando para controle da diabetes a administração de metformina, para a hipertrigliceridemia o fenofibrato, os quais, em conjunto, contribuem diretamente no controle da esteatose hepática (FERRARIA *et al.*, 2013). O uso do hormônio leptina demonstrou maior eficácia para o controle de toda a sintomatologia, dispensando, inclusive, a utilização de muitas drogas para o tratamento dos portadores da Síndrome de Berardinelli-Seip.

A leptina apresentou-se como um fármaco importante na melhoria do metabolismo hepático, perdurando seu efeito por um longo período (mais de 5 anos). A redução na quantidade de gordura acumulada no fígado e nos músculos, incluindo o coração, trouxe aos pacientes, submetidos a este tratamento, uma melhor qualidade de vida. Menos de 6 meses de terapia demonstrou resultados significativos e aponta tal tratamento como melhor comparado ao convencional, já que controla simultaneamente a diabetes, a hipertrigliceridemia e a esteatose hepática, sem causar efeitos colaterais importantes (ARAÚJO-VILAR *et al.*, 2015). A leptina humana modificada surge como uma possível terapêutica, visto que os resultados apresentados nesses estudos (ARAÚJO-VILAR, D. *et al.*, 2015) foram promissores, demonstrando uma boa perspectiva para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com BSCL e também com outras lipodistrofias.

## Conclusão

Sendo uma lipodistrofia congênita, a BSCL apresenta um conjunto de sinais e sintomas que, de acordo com o surgimento, permitem diagnosticá-la. Dentre os aspectos para o diagnóstico destaca-se a presença de três critérios primários associados (Resistência à insulina, Acantose nigricans e Hepatomegalia associadas, por exemplo) ou a percepção de dois critérios primários associados a dois critérios secundários (Resistência à insulina, Acantose nigricans, Hirsutismo e cistos ósseos perceptíveis, por exemplo). Quanto aos aspectos terapêuticos, foram apresentadas soluções paliativas de acordo com o surgimento do sinal/sintoma. Então, nos estudos de caso, utilizou-se fármacos com o objetivo de controlar as comorbidades da síndrome. Neste caso, utilizou-se metformina para o controle da esteatose hepática (um dos critérios primários para o diagnóstico da BSCL).



Frente a situação, é necessário o incentivo á busca científica de métodos de tratamento inovadores e efetivos e uma maior divulgação da doença no meio acadêmico e dos profissionais da saúde, visando informar, orientar e incentivar o desenvolvimento de novas práticas diagnósticas e terapêuticas , potencializando o registro dos casos e a qualidade de vida dos pacientes.

## **Referências**

ARAÚJO-VILAR, D. et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. **Endocrine**, v. 49, n. 1, p. 139-47, May 2015.

FERRARIA, N. et al. Berardinelli-Seip syndrome: highlight of treatment challenge. **BMJ Case Rep**, v. 2013, Jan 28 2013.

MACHADO, P. V. et al. Do you know this syndrome? Berardinelli-Seip syndrome. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 6, p. 1011-3, Nov-Dec 2013.

NELSON, M. D. et al. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. **Am J Cardiol**, v. 112, n. 7, p. 1019-24, Oct 01 2013.

VAN DER POL, R. J. et al. Berardinelli-Seip syndrome and achalasia: a shared pathomechanism? **Eur J Pediatr**, v. 174, n. 7, p. 975-80, Jul 2015.