

# Diabetes mellitus de difícil controlo na lipodistrofia congénita generalizada

## *Diabetes mellitus of difficult control in congenital generalized lipodystrophy*

Dora Fontes<sup>1</sup>, Carla Pereira<sup>2</sup>, Maria de Lurdes Sampaio<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Departamento da Criança, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada, Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica (Directora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Celeste Barreto). Departamento da Criança. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (Directora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria do Céu Machado).

**Correspondência:** Dora Fontes › Serviço de Pediatria › Hospital do Espírito Santo de Évora › Largo Senhor da Pobreza › 7000-811 ÉVORA › dorafontes@gmail.com

### RESUMO

A lipodistrofia congénita generalizada (LCG) ou síndrome de Berardinelli-Seip é uma doença rara, caracterizada por ausência congénita de tecido adiposo e, secundariamente, defeito da síntese de leptina. Os indivíduos afectados apresentam atrofia generalizada do tecido adiposo subcutâneo, aparência musculada e traços acromegalóides. O défice de leptina cursa com hipertrigliceridemia marcada e consequentemente, esteatose hepática e resistência à insulina. As alterações microvasculares ocorrem precocemente no decurso da doença.

Os autores apresentam o caso de um jovem do sexo masculino, actualmente com 18 anos de idade, seguido na Consulta de Endocrinologia Pediátrica desde o primeiro ano de vida por LCG Tipo 2, com mutação heterozigótica no gene BSCL2. Aos 7 anos e 8 meses de idade, desenvolveu diabetes mellitus, sendo inicialmente medicado com doses crescentes de metformina e posteriormente com insulina, sempre com difícil controlo metabólico. Aos 16 anos e 6 meses, por necessidade de doses crescentes de insulina foi-lhe colocada uma bomba infusora de insulina, com melhoria das glicemias, contudo a omissão de bólus tornou o controlo metabólico suboptimizado. Actualmente, mantém diabetes mellitus de difícil controlo, com microalbuminúria e esteatose hepática persistentes, estando medicado com antagonistas dos receptores da angiotensina II, metformina e doses elevadas de insulina.

A evolução da doença para diabetes mellitus é inevitável, com complicações microvasculares precoces. A metformina aliada à insulina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II, permitem atrasar estas complicações, aumentando a esperança de vida dos doentes. A bomba infusora de insulina, usada correcta e adequadamente, constitui a forma mais cómoda e eficaz de controlar as glicemias.

### PALAVRAS-CHAVE

Lipodistrofia congénita generalizada; Diabetes mellitus; Bomba infusora de insulina.

### ABSTRACT

*Congenital generalized lipodystrophy (CGL) or Berardinelli-Seip syndrome is a rare disease characterized by congenital absence of fatty tissue and secondarily, defective leptin synthesis. Affected individuals have generalized atrophy of subcutaneous adipose tissue, athletic appearance and*

*acromegaloïd features. The leptin deficit results in marked hypertriglyceridemia and consequently, steatosis and insulin resistance. Microvascular complications occur early in the course of the disease. The authors present the case of a young male, currently with 18 years of age, followed in Pediatric Endocrinology Consultation since the first year of life with CGL Type 2 with mutation in the BSCL2 gene. At 7 years and 8 months old, he developed diabetes mellitus, initially being treated with metformin and later with insulin, always with difficult metabolic control. At 16 years and 6 months, face of increased requirement of insulin, he was put on continuous subcutaneous insulin infusion, with improvement of glucose control, however the bolus omission makes metabolic control difficult. Diabetes mellitus remains of difficult control, with microalbuminuria and persistent liver steatosis, managed with antagonists of receptor of angiotensin II, metformin and great insulin needs. The evolution of the disease for diabetes mellitus is certain with early microvascular complications. The addition of metformin to insulin and antagonists of receptor of angiotensin II, allows delay of these complications, increasing the life expectancy of these patients. Insulin pump therapy, used adequately and appropriately, is a more convenient and efficient way to control glucose level.*

#### KEY-WORDS

*Congenital generalized lipodystrophy; Diabetes mellitus; Insulin pump therapy.*

## INTRODUÇÃO

As lipodistrofias congénitas representam um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por ausência parcial ou total de tecido adiposo<sup>1</sup>. As alterações mais frequentemente observadas são a insulinoresistência, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e a esteatose hepática. A gravidade destas comorbilidades relaciona-se tipicamente com o grau de perda de tecido adiposo. Outros achados incluem acantose nigricans, síndrome do ovário poliquístico, hipertensão arterial e proteinúria<sup>2</sup>.

As lipodistrofias podem ser classificadas em congénitas ou adquiridas e, atendendo à distribuição corporal, em generalizadas ou parciais<sup>1</sup>.

As lipodistrofias congénitas generalizadas (LCG) classificam-se ainda segundo a mutação genética e o fenótipo associado. A LCG Tipo 1 está associada a uma mutação no gene AGPAT2 localizado no cromossoma 9q31, sendo apenas o tecido adiposo metabolicamente activo afectado. Na LCG Tipo 2 a mutação ocorre no gene BSCL2 localizado no cromossoma 11q13, com afectação do

tecido adiposo metabólica e mecanicamente importante e consequentemente com alterações fenotípicas mais acentuadas<sup>3</sup>. Outras mutações descritas menos frequentemente localizam-se nos genes CAV1 e PTRF<sup>1,4</sup>.

A LCG ou síndrome de Berardinelli-Seip foi descrita pela primeira vez em 1954 por Berardinelli e posteriormente por Seip<sup>5,6</sup>. É uma doença rara, autossómica recessiva, que se caracteriza por ausência praticamente total de tecido adiposo desde o período neonatal. Como consequência, a síntese de leptina é deficitária condicionando resistência à insulina, desenvolvimento precoce de diabetes mellitus e, frequentemente, complicações microvasculares associadas. Os indivíduos afectados apresentam um fenótipo caracterizado por aparência musculada devida à atrofia generalizada do tecido adiposo subcutâneo, traços acromegalóides em consequência do crescimento somático e esquelético acelerado, acantose nigricans, hepatomegalia e abdómen proeminente. Menos frequentemente podem ocorrer alterações cardíacas, nomeadamente a hipertrofia ventricular, a miocardiopatia hipertrofica, e défice cognitivo ligeiro a modera-

do, achados estes mais sugestivos de LCG Tipo 2<sup>7,8</sup>.

A diabetes mellitus nos doentes com LCG é geralmente de difícil controlo metabólico, sendo inicialmente tratada com antidiabéticos orais com o objectivo de diminuir a resistência periférica à insulina, mas com a evolução da doença a insulina torna-se uma terapêutica imprescindível<sup>1,2,9</sup>.

A leptina recombinante parece ser uma aposta terapêutica promissora, contudo a sua aplicação apenas se encontra disponível para ensaios clínicos<sup>10</sup>.

Os autores apresentam o caso de um jovem de sexo masculino com diagnóstico de LCG Tipo 2 desde o primeiro ano de vida, com difícil controlo metabólico e complicações microvasculares precoces.

## CASO CLÍNICO

Jovem de sexo masculino, 18 anos de idade, sem antecedentes familiares relevantes, filho de pais saudáveis, não consanguíneos, mas provenientes da mesma Ilha do Arquipélago dos Açores. A gestação foi vigiada e sem intercorrências. O parto foi no termo da gestação, em meio hospitalar, com somatometria ao nascer adequada à idade gestacional, Índice de Apgar de 8 aos cinco minutos e o período neonatal decorreu sem complicações.

Internado aos três meses de vida por infecção do tracto urinário com diagnóstico de dilatação pielocalicial esquerda e refluxo vesicoureteral grau II bilateral. Nesse internamento foi notado fenótipo musculado e hepatomegalia à palpação abdominal. O estudo analítico revelou hipertrigliceridemia marcada, alteração das provas de função hepática, com glucorregulação normal, motivo pelo que foi referenciado à Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria com suspeita de LCG. Teve alta do internamento com indicação para fazer dieta com triglicéridos de cadeia média. O estudo do

aparelho urinário realizado posteriormente ao internamento (cintigrafia renal e renograma) não mostrou alterações.

À observação na primeira Consulta de Endocrinologia Pediátrica, aos 9 meses de idade, foi constatado o aspecto musculado, tecido adiposo escasso e hepatomegalia. Analiticamente persistia hipertrigliceridemia marcada com triglicéridos de 1360 mg/dL (normal < 150 mg/dL), transaminases ligeiramente aumentadas com aspartato aminotransferase de 91 U/L (normal entre 0 e 34 U/L) e alanina aminotransferase de 97 U/L (normal entre 10 e 49 U/L), com glicemia em jejum, pós-prandial e índice de insulino-resistência normais. Não foi realizado doseamento sérico da leptina. A ecografia abdominal mostrou hepatomegalia com esteatose. Os achados clínicos foram compatíveis com LCG pelo que manteve dieta com triglicéridos de cadeia média e seguimento regular em consulta.

FIGURA 1: 6 meses de idade



FIGURA 2: 11 meses de idade



A diminuição da tolerância à glicose manifestou-se aos 5 anos e 7 meses, com valor de glicemia pós-prandial de 180 mg/dL (normal < 140 mg/dL) e anomalia da glicemia em jejum de 117 mg/dL (normal < 110 mg/dL), glicosúria e insulinoresistência (HOMA-IR de 30,9), com hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 5,6% (normal entre 4 e 6%). O perfil lipídico, incluindo os triglicéridos, estava normal, pelo que manteve dieta com triglicéridos de cadeia média, mas com alguma liberalização de lípidos e redução do aporte de hidratos de carbono.

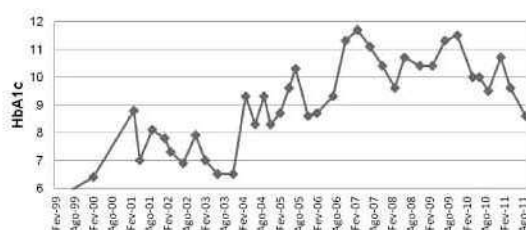
Dois anos após (7 anos e 8 meses), foi notada acantose nigricans nas zonas cervical e axilar. Analiticamente apresentava HbA1c de 8,8%, péptido C de 8,6 ng/mL (normal entre 0,8 e 3,9 ng/mL), glicosúria, microalbuminúria significativa (179,2 mg/g de creatinina; normal < 30 mg/g de creatinina), transaminases persistentemente aumentadas e lípidos normais. Foi feito o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, iniciando antidiabéticos orais (metformina) e inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ramipril) com o objectivo de melhorar o controlo metabólico e diminuir a proteinúria. A avaliação oftalmológica com fundoscopia realizada nessa altura foi normal. Na avaliação cardiológica, apresentava ligeira hipertrofia do ventrículo esquerdo sem outras alterações no ecocardiograma. Na ecografia abdominal persistia hepatomegalia esteatósica clinicamente estável.

Apesar do incremento gradual de metformina até dose máxima e da terapêutica com ramipril manteve mau controlo metabólico e microalbuminúria persistentemente elevada (máximo de 644 mg/g de creatinina). Foi iniciada insulina subcutânea aos 11 anos de idade. De salientar que iniciou nessa altura a puberdade que decorreu dentro da normalidade. A avaliação cardiológica anual por ecocardiograma mostrou miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva. Com o início da adolescência e a maior aquisição de autonomia, a adesão terapêutica diminuiu, com omissão frequente da terapêutica oral e sub-

cutânea, constatando-se um aumento dos valores de Hb A1c até 11,7%.

Aos 16 anos e 6 meses, por necessidade de doses crescentes de insulina (máximo de 2 U/kg/dia), foi-lhe colocada bomba infusora de insulina subcutânea, com resultados subotimizadas devido à omissão dos bólus de insulina. Salienta-se melhoria do controlo metabólico, com descida da HbA1c de 11,5% para 10% aos 3 meses posteriores à colocação do dispositivo. Por manter microalbuminúria acentuada, com tensão arterial sistólica superior ao percentil 95 para a idade e o sexo, substituiu-se o ramipril pelo irbesartan (antagonista dos receptores da angiotensina), mas sem melhoria significativa por toma irregular.

FIGURA 3: Evolução laboratorial dos valores de HbA1c



Actualmente tem 18 anos de idade, está bem integrado na sociedade, com aproveitamento escolar razoável, frequentando o terceiro ano de um curso profissional com equivalência ao 12º ano. Mantém dificuldades de aceitação da doença, recusando o apoio psicológico proposto. A confirmação genética do diagnóstico apenas foi possível nesta altura, com identificação de duas mutações heterozigóticas no gene BSCL2.

Clinicamente mantém hipertensão arterial sistólica, fenótipo musculado com tecido adiposo praticamente ausente, hepatomegalia e miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva, estando clinicamente estável. Do ponto de vista analítico o último valor de HbA1c é de 8,6%, persiste microalbuminúria importante, com relação microalbuminúria/creatinúria máxima de 260,4 mg/g de creatinina, função renal e hepática, taxa de filtrado glomerular e perfil lipídico normais. Apesar da bomba infusora de

insulina, mantém difícil controlo metabólico, com necessidades diárias de insulina superiores a 2,9 U/Kg/dia e dose máxima de metformina e de irbesartan.

## COMENTÁRIOS

Foram descritos cerca de 250 casos de LCG ou síndrome de Berardinelli-Seip na literatura<sup>2</sup>. Em Portugal estima-se que a prevalência seja de 1 por 500 000 nados vivos<sup>11</sup>.

A LCG tipo 2 está associada a mutações no gene BSCL2 no cromossoma 11q13. Presume-se que este gene codifique a seipina, uma proteína responsável pela diferenciação do adipócito e formação da gotícula lipídica, pelo que estes doentes carecem de tecido adiposo metabólico e mecanicamente importante. Consequentemente surge hipertrigliceridemia e défice de leptina<sup>11</sup>.

Os indivíduos com LCG desenvolvem resistência à insulina associada ao défice de leptina e aproximadamente 25-35% desenvolvem diabetes mellitus entre os 15 e 20 anos de idade, frequentemente com difícil controlo metabólico, requerendo doses elevadas de insulina<sup>11</sup>. Tal como descrito, as complicações microvasculares ocorreram precocemente no caso reportado, contudo a diabetes manifestou-se numa idade mais prematura do que o habitualmente descrito.

Relativamente à abordagem da hipertrigliceridemia, recomenda-se a restrição da ingestão de gorduras para 20 a 30% do valor energético total diário, atitude que foi eficaz na situação reportada, sem que tenha sido necessário adicionar fibratos e ácidos gordos insaturados à dieta<sup>11</sup>.

A cardiomiopatia hipertrófica está descrita em 20 a 25% dos doentes, sendo uma causa importante de morte prematura, mais frequentemente relatada na terceira década de vida. Contudo estão descritos casos em idades mais precoces, tal como acontece neste doente, pelo que a referência a uma consulta de cardiologia pediátrica deve ser precoce<sup>2,7</sup>.

O défice cognitivo, descrito em 80% dos doentes com mutação no gene BSCL2, não parece estar presente neste jovem, que tem um aproveitamento escolar razoável e boa integração social<sup>9</sup>.

A evolução da doença para diabetes mellitus é inevitável, com complicações microvasculares precoces. A abordagem terapêutica da diabetes é semelhante aquela que é preconizada para as situações com início no adolescente e adulto. A metformina associada à insulina e à terapêutica nefroprotectora, tem como objectivo atrasar as complicações vasculares, aumentando a esperança de vida dos doentes.

A insulino-terapia intensiva com bomba infusora de insulina é o método mais fisiológico de administração de insulina. Todos os doentes em idade pediátrica com diabetes mellitus são potenciais candidatos a insulino-terapia com bomba infusora, sem limite inferior de idade para o seu início. Dentro das várias indicações para colocação de bomba infusora, este adolescente apresentava mau controlo metabólico e complicações microvasculares, assim como factores de risco para complicações macrovasculares. A escassez do tecido adiposo subcutâneo na lipodistrofia com consequente diminuição da absorção da insulina administrada por via subcutânea pode ser considerada outra indicação para apoiar o uso da insulino-terapia intensiva nesta patologia.

A bomba infusora de insulina, quando usada correcta e adequadamente, é a forma mais cómoda e eficaz de controlar as glicemias, contudo a omissão voluntária de bólus torna o controlo metabólico suboptimizado<sup>12</sup>.

O tratamento com leptina recombinante parece promissor, mostrando benefícios no controlo da diabetes mellitus e na diminuição dos triglicéridos. Actualmente, a sua utilização está restrita a ensaios clínicos, pelo que se aguarda que este tratamento seja em breve disponibilizado para a prática clínica. Contudo, na literatura já se encontram descrições de resistência imunológica à terapêutica de substituição com leptina<sup>10,13</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiorenza C, Chou S, Mantzoros C. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 137-50.
2. Cardona-Hernández R, Suárez-Ortega L, Torres M. Diabetes mellitus de difícil manejo asociada síndrome de lipodistrofia congénita generalizada. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(2): 126-30.
3. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *Clin Chim Acta* 2009; 402: 1-6.
4. Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001; 28 (4): 365-70.
5. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14: 193-204.
6. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 413: 2-28.
7. Rêgo A, Mesquita E, Faria C, et al. Cardiometabolic abnormalities in patients with Berardinelli-Seip Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (1): 102-10.
8. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10): 4840-7.
9. Roth T, Nair S, Kumar A. Monogenic diabetes secondary to congenital lipodystrophy in a 14-year-old yemeni girl. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(4): 176-9.
10. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New Eng J Med* 2002; 346: 570-78.
11. Malgergem L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *GeneReviews* (internet) 2010.
12. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kauman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 2007; vol 30, 6: 1653- 1662.
13. Beltrand J, Lahlou N, Charpentier T, et al. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 1083-1091.