

Síndrome de Seip-Berardinelli

ROSA M.^a LIMA, FERNANDA TEIXEIRA, ESMERALDA CLETO, ANTÓNIO GUIMARÃES *,
FERNANDA MANUELA COSTA, DIAS DE SOUSA

Serviço de Pediatria
** Serviço de Neuropatologia*
Hospital Geral de Santo António

Resumo

Os autores descrevem um caso clínico de uma criança internada aos 4 meses no Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António, que apresentava uma diminuição global da panícula adiposa e sinais clínicos acromegalóides compatíveis com o S. de Seip-Berardinelli ou Lipodistrofia Congénita Generalizada (LCG).

A evolução clínica até aos dois anos de idade, demonstrou uma velocidade de crescimento aumentada e um avanço da idade óssea, sem alterações endocrinometabólicas. A biópsia de pele revelou uma ausência de tecido adiposo do tipo adulto na hipoderme.

É efectuada uma breve revisão sobre este síndrome, dada a sua raridade.

Palavras-chave: S. Seip-Berardinelli, Lipodistrofia Congénita.

Summary

The authors review a case report regarding a 4 month old infant, admitted due to acromegaloid features and a generalized paucity of subcutaneous fat. A diagnosis of Seip-Berardinelli Syndrome or Congenital Lipodystrophy was established.

The clinical course during its first two years of life showed an increase in growth velocity and an advanced bone age without endocrino-metabolic alterations. The skin biopsy demonstrated an absence of adult type fat tissue.

Due to its rarity, the authors review this syndrome.

Key-words: Seip-Berardinelli syndrome, Congenital Lipodystrophy.

Introdução

O Síndrome de Seip-Berardinelli ou Lipodistrofia Congénita Generalizada foi descrito pela primeira vez em 1954 por Berardinelli, no Brasil, que apresentou 2 casos clínicos de gigantismo acromegalóide infantil acompanhado de alterações endocrinometabólicas. Estas alterações foram atribuídas a uma hiperfunção da pituitária com aumento dos níveis de hormona de crescimento circulantes ⁽¹⁾. Posteriormente, em 1959 M. Seip, na Noruega, publicou 3 casos com características semelhantes, mas relacionou-os com uma libertação inapropriada de hormonas do eixo hipotálamo-hipofisário, dado os doseamentos da hormona de crescimento terem sido normais ⁽²⁾.

O mecanismo específico responsável pela lipodistrofia mantém-se desconhecido, embora exista subjacente um mecanismo de resistência à insulina ⁽³⁾.

A alta incidência de casos em irmãos, a associação frequente de consanguinidade e o atingimento de ambos os sexos sugere uma transmissão autossómica recessiva.

Este síndrome foi descrito pela primeira vez em Portugal em 1970 por Mateus Marques et al. em 1970 ⁽⁴⁾.

Caso Clínico

Nuno A. O., nascido em 09/03/92, natural e residente em Mirandela, raça caucasiana, internado aos 4 meses de idade no Hospital Geral de Santo António por má evolução ponderal e fáceis dismórfica.

Era o 2.^o filho de mãe jovem, saudável, pai desconhecido, mas que mãe admite possível consanguinidade. A irmã de outra paternidade, com 2 anos é saudável. A família vivia num contexto de más condições sócio-económicas.

A gravidez não foi vigiada e o parto às 39 semanas foi por cesareana no Hospital de Mirandela com APGAR 9 aos 5'. O peso ao nascer foi de 2600g (P5), o comprimento 46 cm (P<5) e o perímetro cefálico 32,5 cm (P5). O período neonatal decorreu sem intercorrências.

Dos seus antecedentes, havia uma história de 2 internamentos anteriores no H. de Mirandela por má nutrição e um terceiro internamento com 4 meses por gastroenterite aguda com desidratação grave.

Do exame físico era de salientar um aspecto geral grosseiro e envelhecido, uma diminuição global da panícula adiposa e hipertrofia aparente e generalizada das massas musculares.

A pele era grossa e de textura dura, com distribuição pilosa e circulação venosa superficial exuberantes. Apresentava nariz e orelhas grandes, lábios proeminentes e macroglossia (Fig. 1).

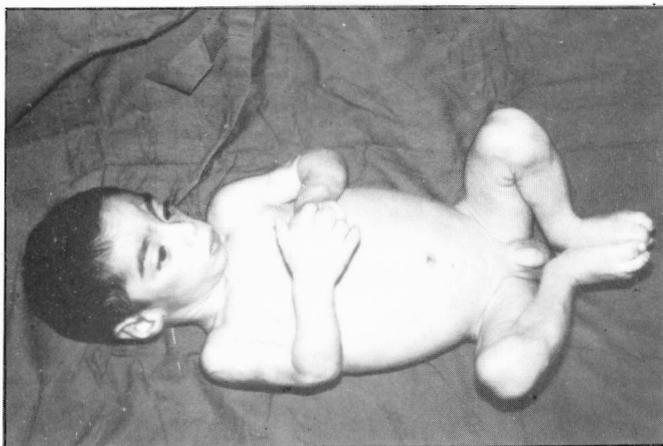


FIG. 1 - Evidência do aspecto geral envelhecido, diminuição global da panícula adiposa e hipertrofia aparente e generalizada das massas musculares.

A auscultação cardíaca revelou um sopro sistólico de grau III/VI mais audível no foco mitral. O abdômen era globoso e apresentava hepatomegalia (3-4 cm abaixo do rebordo costal direito na linha médio-clavicular). As extremidades eram grandes e desproporcionadas ao resto do corpo e apresentava hipertrofia genital externa (Fig. 2).



FIG. 2 - Evidência de alguns aspectos dismórficos faciais (lábios proeminentes, nariz e orelhas grandes, ausência de bolsa adiposa de Bichat e aspecto geral envelhecido).

A somatometria à data de internamento era: Peso 5000 g (P<5), comprimento 62 cm (P25) e o perímetro cefálico de 39,5 cm (P<5).

O desenvolvimento psicomotor era adequado à idade de 4 meses e o exame neurológico revelava hipertonia ligeira generalizada e hiperreflexia rotuliana, hipereactividade e hiperexcitabilidade.

Na investigação laboratorial a hemoglobina, leucograma, glicose em jejum, ureia, creatinina, proteínas totais e albumina, colesterol total e triglicérides e ferro sérico, transaminases e equilíbrio ácido-base eram normais.

O estudo metabólico, nomeadamente o lactato, piruvato, amônia, o doseamento de aminoácidos no sangue e urina e o doseamento de mucopolissacáridos na urina eram normais.

O Rx do esqueleto não apresentava alterações morfológicas, apresentando a idade óssea compatível com a idade real. A ecografia abdominal confirmou uma hepatomegalia homogênea. O ecocardiograma revelou uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e o TAC cerebral um alargamento dos espaços de líquido.

O cariótipo de sangue periférico foi normal.

O doseamento de androgêneos e insulina não apresentava alterações.

Perante este quadro clínico pusemos como hipótese de diagnóstico um síndrome genético acromegalóide compatível com o S. de Seip-Berardinelli ou o Leprechaunismo (S. de Donohue).

Realizaram-se biópsias de músculo e pele, aos 6 meses de idade, que revelaram um tecido muscular esquelético normal, ausência de tecido adiposo do tipo adulto na hipoderme e presença de tecido adiposo de tipo fetal, quer na hipoderme quer dentro da loca aponevrótica do músculo estudado, o que normalmente não se verifica nesta localização na idade do doente (Figs. 3, 4, 5, 6).

O Rx de punhos realizado aos 8 meses revelou uma idade óssea de 16 meses.

Aos 2 anos de idade, a criança apresenta uma acentuação do seu síndrome dismórfico, um comprimento de 92 cm (P90) com velocidade de crescimento estatural acima do P97.

Mantem hepatomegalia e cardiomegalia moderadas e apresenta um atraso do desenvolvimento psicomotor.

A função hepática revela uma TGO 119 U/L (N: 0-37 U/L) e uma TGP 269 U/L (N: 0-40 U/L). O colesterol total e os triglicérides mantêm-se em valores normais, assim como as proteínas totais e albumina. A prova oral de tolerância à glicose era normal.

Posteriormente não foi possível qualquer outra observação por abandono da consulta.

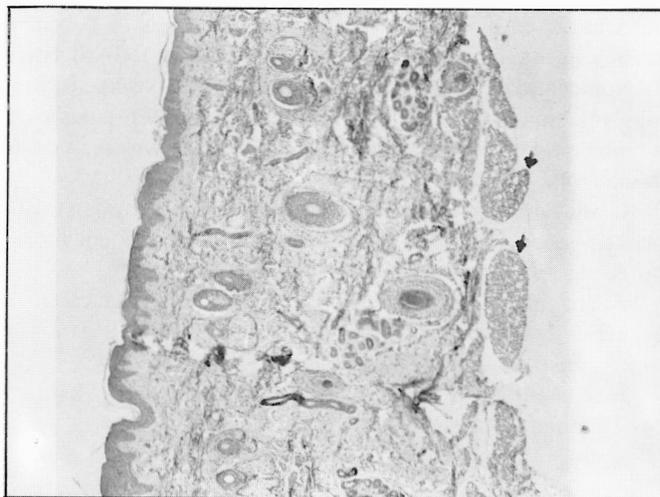


FIG. 3 - Secção total de pele. Ausência de tecido adiposo adulto na hipoderme, onde se observam apenas ilhas de tecido adiposo fetal. H.-E. x 50.

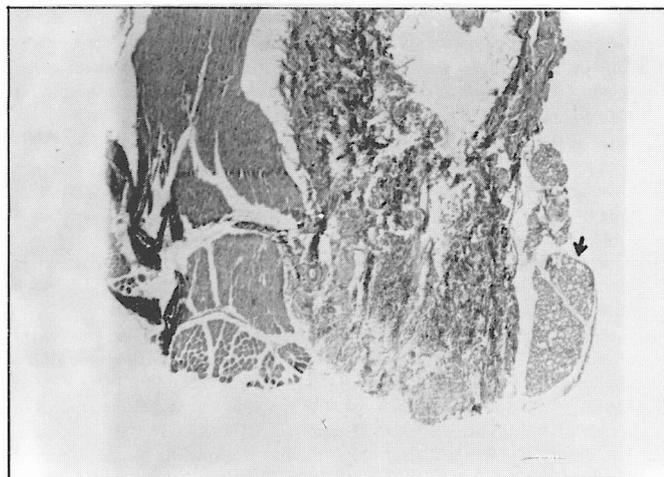


FIG. 4 – Músculo esquelético. Feixes musculares à esquerda, feixes fibrosos no centro e ilhotas de tecido adiposo fetal à direita. H.-E. x 500.

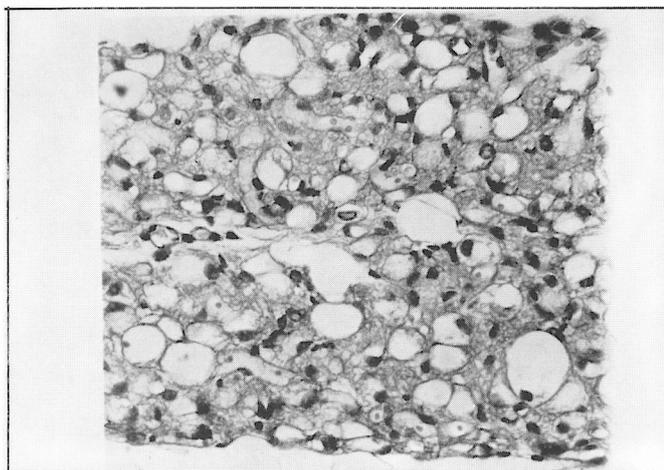


FIG. 5 – Ilha de tecido adiposo fetal com as suas características células multiloculares. H.-E. x 500.

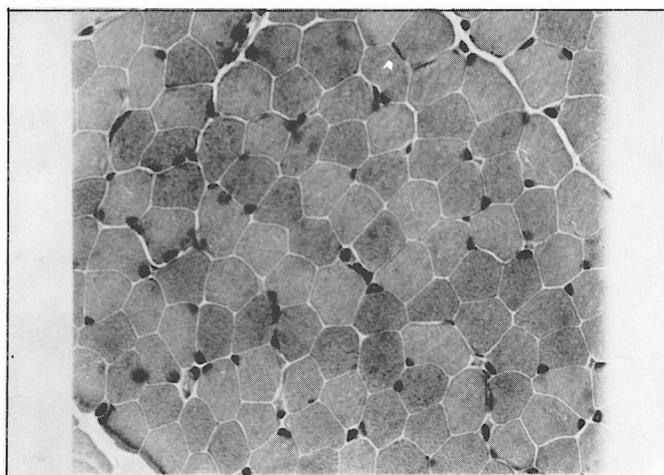


FIG. 6 – Músculo esquelético. Aspecto normal. H.-E. x 500.

Discussão

O atingimento hepático, a cardiomegalia, o avanço da idade óssea e a velocidade de crescimento acelerada são características do S. de Seip-Berardinelli que não estão presentes no Leprechaunismo.

A Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG) é uma doença genética, rara, em que o achado mais relevante é uma diminuição global da gordura desde o nascimento.

As imagens por RMN de todo o corpo feitas em doentes com LCG revelaram gordura apenas em locais anatómicos particulares, nomeadamente nas órbitas, palmas e solas, e regiões periarticulares e epidural. Alguma gordura foi também localizada na língua, mama, vulva e área bucal. A gordura em outras áreas como subcutânea, intraabdominal, intratorácica e medula óssea estava essencialmente ausente. Assim, doentes com LCG não têm uma completa ausência de gordura, mas apresentam-na nos locais em que o tecido ediposo pode servir principalmente como uma função mecânica ⁽⁶⁾.

O Síndrome é caracterizado, essencialmente, pelos sinais acromegalóides, nomeadamente a hipertrofia muscular, veias periféricas proeminentes, pele grossa e dura, face grosseira com nariz e orelhas grandes e lábios proeminentes, mãos e pés grandes e desproporcionados ao resto do corpo. As veias periféricas parecem aumentadas e os músculos proeminentes, não só por um aumento genuíno do seu tamanho como também pela ausência de gordura circundante. Apresentam, ainda hipertrofia genital externa. Habitualmente, apresentam hipertricosis e o cabelo é grosso e encaracolado.

A velocidade de crescimento nos primeiros 4 - 5 anos está aumentada e a maturação do esqueleto acelerada ⁽⁷⁾.

Devido à hepatomegalia e à ausência de gordura subcutânea, habitualmente apresentam protuberância abdominal marcada. A hepatomegalia pode ser considerável e é devida à infiltração gorda e à deposição de glicogénio. Os estudos histológicos do fígado revelam cirrose e esteatose e os estudos ultraestruturais mostram anormalidades mitocondriais e aumento do número de peroxisomas ^(8, 9).

A cardiomegalia tem sido observada frequentemente nestes doentes. Os achados patológicos no ecocardiograma vão aumentando com a idade, como tem sido observado na maioria dos doentes, e quando encontrados são um aspecto adicional desfavorável a este síndrome ⁽¹⁰⁾.

As alterações metabólicas são ainda, uma evolução importante deste síndrome. Um marcador importante de lipodistrofia congénita é o desenvolvimento de diabetes insulinoresistente e acetonémica existindo evidência de defeitos heterogêneos na relação insulina-receptor ⁽⁵⁾. A hiperlipidemia desenvolve-se na infância e pode ser marcada. Os triglicéridos estão elevados, embora o colesterol e os fosfolípidos também possam estar. As tentativas terapêuticas não são usualmente bem sucedidas.

A aparência acromegalóide dos doentes com lipodistrofia leva a suspeitar de uma hipersecreção de hormona do crescimento, mas os doseamentos não são consistentes. Alguns investigadores relatam hipersecreção de hormona de crescimento ⁽¹²⁾, enquanto outros relatam níveis normais e ausência de resposta após estimulação ⁽¹¹⁾. Estes dados fazem suspeitar que em alguns

casos poderia existir secreção de um péptido anormal que seria mensurável por algumas técnicas de doseamento de hormona de crescimento, mas não por outras.

A doença evolui com má evolução ponderal e psicomotora, avanço da idade óssea e velocidade de crescimento aumentada nos primeiros anos de vida, na idade pré-escolar e adolescência, evolui para fígado gordo, fibrose e cirrose hepática, diabetes insulinoresistente, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. A morte ocorre habitualmente na adolescência ou início da idade adulta por estas complicações se tornarem fatais.

Para além do tratamento da diabetes, não há tratamento para este síndrome.

BIBLIOGRAFIA

- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinomatabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14:193.
- Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr* 1959; 48:555.
- Moller DE, Flier JS. Insuline resistance - mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938-48.
- Mateus Marques JA, Silva A, Tomé F. *Rev Port Pediatr* 1970; 1:1-15 (?).
- Wachslicht-Rodbard H, Muggeo M, Kahn CR, Saviolakis GA, Harrison LC, Flier JS. Heterogeneity of the insulin-receptor interaction in lipoatropic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:416-25.
- Garg A, Fleckenstein JL, Peshock RM, Grundy SM: Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 (2) 358-61.
- Seip M. Generalized lipodystrophy. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1971; 31:59.
- Craemer D, Van Maldergem L, Roels F Hepatic ultrastructure in congenital total lipodystrophy with special reference to peroxisomes. *Ultrastruct Pathol* 1992; 16 (3) 307:16.
- Klar A, Livni N, Gross-Kieselstein E, Navon P, Shahin A, Branski D Ultrastructural abnormalities of the liver in the total lipodystrophy. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111 (2) 197:9.
- Bjornstad PG, Semb BK, Trygstad O, Seip M Echocardiographic assessment of cardiac function and morphology in patients with generalised lipodystrophy. *Europ J Pediatr* 1985; 144 (4) 355-9.
- Rossini A A, Self J, Aoki T T, et al. Metabolic and endocrine studies in a case of lipoatropic diabetes. *Metabolism* 1977; 26:637.
- Tzagournis M, George J, Herrold J. Increased growth hormone in partial and total lipoatropy. *Diabetes* 1973; 22:388.

Correspondência: Rosa Maria Lima
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
4000 Porto