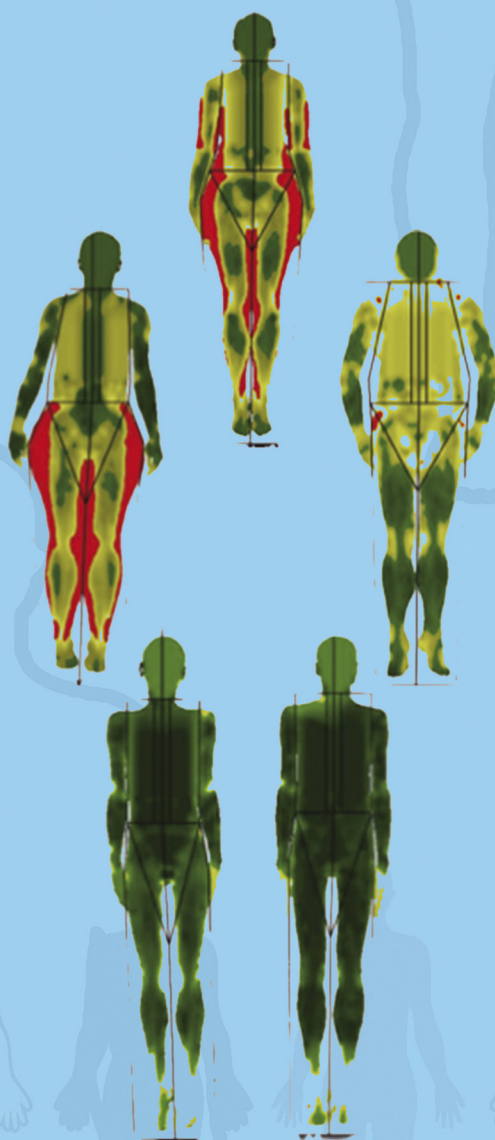


Guia Prática para o Diagnóstico e Tratamento das Lipodistrofias Raras



David Araújo-Vilar
Sofía Sánchez-Iglesias
Cristina Guillín-Amarelle
Antia Fernández-Pombo

Guia Prática para o
Diagnóstico e Tratamento
das Lipodistrofias Raras



Título: Guia Prática para o Diagnóstico e Tratamento das Lipodistrofias Raras.

Autores: David Araújo-Vilar, Sofía Sánchez-Iglesias, Cristina Guillín-Amarelle,
Antia Fernández-Pombo.

Edição: AELIP © 2020.

Editores: Naca Eulalia Pérez de Tudela Cánovas, Juan Carrión Tudela,
David Araújo-Vilar, José Jerez Ruiz.

Desenho e maquetação: Luis Silvestre.

ISBN: 978-84-09-25566-5

Depósito: MU-1006-2020

Impresso na Totana por Gráficas Hermanos Romero

À Celia
In memoriam



O Dr. **David Araújo-Vilar** é Professor Catedrático de Medicina na Universidade de Santiago de Compostela e médico especialista de Endocrinologia e Nutrição no Complexo Hospitalar Universitário de Santiago (CHUS). Desde 2003 tem centrado a sua atividade clínica e de investigação nos síndromes lipodistróficos raros, sendo na atualidade um dos expertos mais reconhecidos internacionalmente no estudo destas doenças.

É o Diretor da Unidade de Doenças da Tireoide e Metabólicas do Centro de Investigação em Medicina Molecular e Doenças Crónicas (CiMUS) da Universidade de Santiago de Compostela e é o responsável da Unidade de Lipodistrofias do Serviço de Endocrinologia do CHUS.

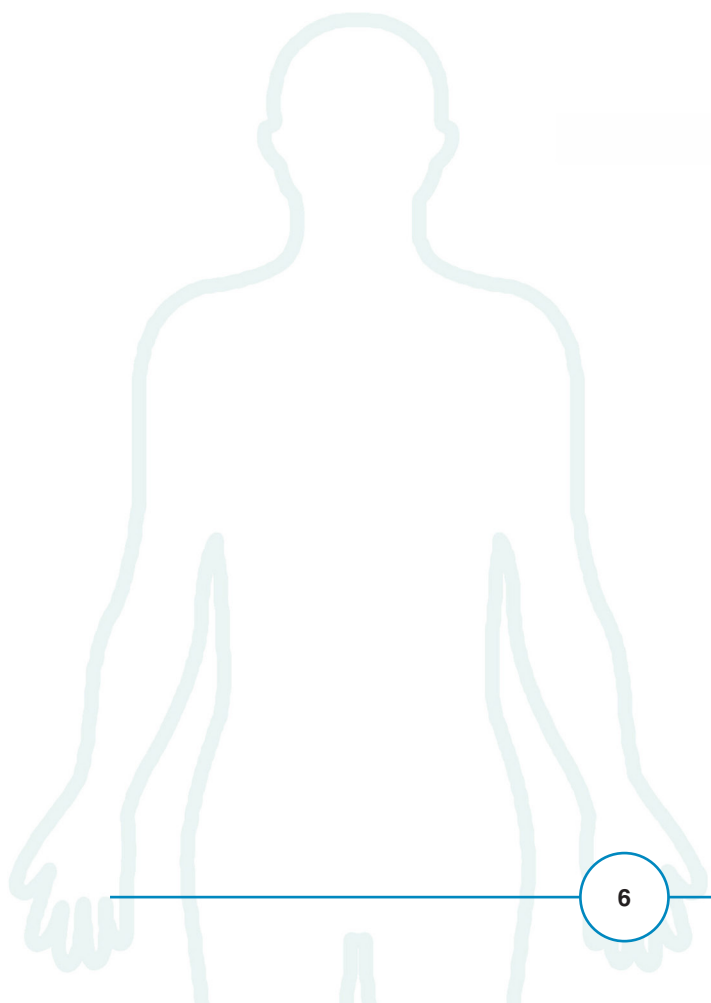
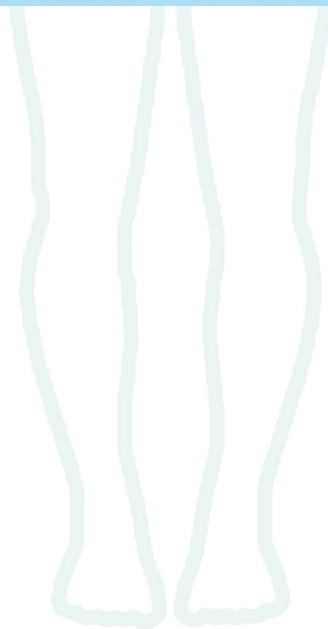
O Dr. Araújo-Vilar é membro do Conselho de Administração e Consultor científico da AELIP, membro do Conselho de Administração do Consórcio Europeu de Lipodistrofia e membro do Conselho de administração do Registo Europeu de Lipodistrofias; é também Presidente - Fundador da Sociedade Espanhola das Lipodistrofias.

O Dr. Araújo-Vilar publicou mais de 30 artigos científicos sobre esta matéria.

Sofía Sánchez-Iglesias é Doutora em Bioquímica pela Universidade de Santiago de Compostela e investigadora na Unidade de Doenças da Tireoide e Metabólicas do Centro de Investigação em Medicina Molecular e Doenças Crónicas (CiMUS) da Universidade de Santiago de Compostela.

Cristina Guillín-Amarelle é Doutora em Medicina pela Universidade de Santiago de Compostela, médica especialista em Endocrinologia e Nutrição e investigadora na Unidade de Doenças da Tireoide e Metabólicas do Centro de Investigação em Medicina Molecular e Doenças Crónicas (CiMUS) da Universidade de Santiago de Compostela.

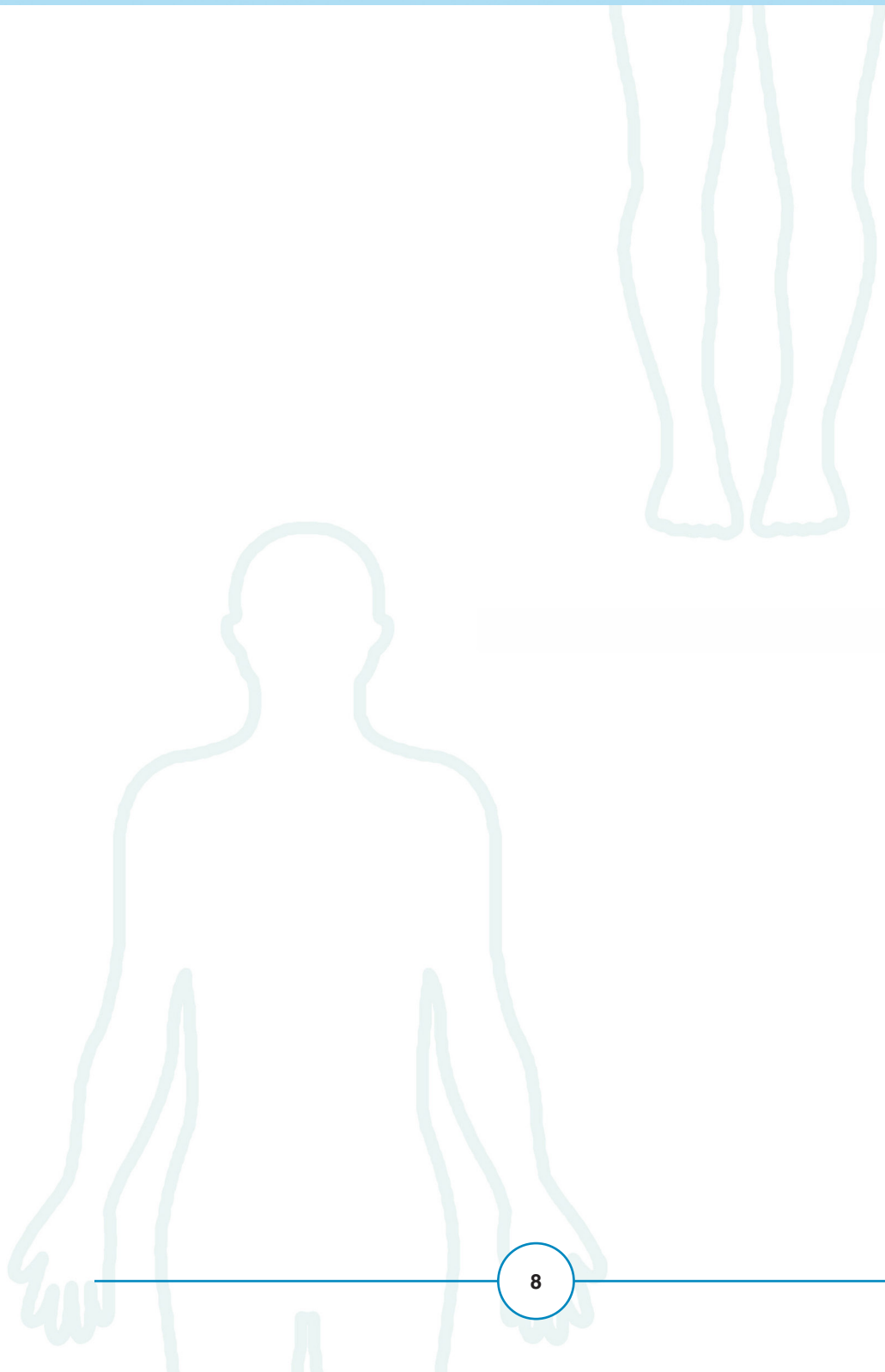
Antía Fernández-Pombo é médica residente de Endocrinologia e Nutrição no Complexo Hospitalário Universitário de Santiago e investigadora pré-doutoral na Unidade de Doenças da Tireoide e Metabólicas do Centro de Investigação em Medicina Molecular e Doenças Crónicas (CiMUS) da Universidade de Santiago de Compostela.





ÍNDICE

Prólogo	9
1. Introdução	17
2. Definição	18
3. Classificação	18
4. Epidemiologia.....	21
5. Diagnóstico.....	21
6. Avaliação das lipodistrofias generalizadas.....	24
7. Lipodistrofia congénita generalizada.....	24
8. Lipodistrofia generalizada adquirida.....	29
9. Avaliação das lipodistrofias parciais.....	31
10. Lipodistrofia parcial familiar.....	31
11. Lipodistrofias parciais adquiridas	38
11.1 Síndrome de Barraquer-Simons.....	38
11.2 Lipodistrofia associada a transplante de células -tronco hematopoiéticas.....	40
12. Síndromes complexos.....	41
13. Síndromes de envelhecimento prematuro	41
13.1 Progerias associadas a lipoatrofia generalizada.....	42
13.2 Progerias associadas a lipoatrofia parcial.....	51
14. Síndromes Auto inflamatórios	53
15. Lipodistrofias localizadas	54
16. Controle e seguimento dum paciente com lipodistrofia.....	56
17. Tratamento.....	61
18. Bibliografia.....	72





É uma honra para mim poder participar neste prólogo com o que significa dispor de um guia desta importância. Eu me dirijo a vocês como representante de pacientes e familiares dos que padecem na sua vida, de uma das Lipodistrofias raras que existem, pois sou a mãe de Celia, uma menina, - a minha menina, que lutou durante os 8 anos da sua curta vida contra a mais grave e incapacitante patologia rara que se ocultava sem o saber, baixo o diagnóstico de uma Lipodistrofia.

É na qualidade de presidente da AELIP - Associação Internacional de familiares e pessoas afetadas pelas Lipodistrofias, que, desde Abril de 2012, me dirijo aos profissionais de saúde, em especial, aos médicos de saúde primária, pediatras e médicos de adultos, e mais concretamente, aos especialistas que se encarregam de resolver os problemas que atacam os órgãos vitais das pessoas que padecem de algum dos diferentes tipos de Lipodistrofias raras dos quais se fala neste guia.

Um guia que ajudará a diagnosticar mais rapidamente os afetados e assim, reduzir a angústia e a incerteza que sentem as famílias durante longos períodos de espera dos resultados de exames médicos, desorientados e sem saber o que fazer e a onde se dirigir, aguardando ansiosos para receber aquela que possivelmente será a notícia que marcará as suas vidas, e provavelmente a dos seus descendentes.

Sempre acreditei que, devia existir um protocolo para os médicos que tem a tarefa de informar a família sobre o diagnóstico, sendo eu consciente do difícil que deve ser exercer esta tarefa como parte de uma profissão apaixonante e de plena dedicação como a medicina.

Recordarei sempre como me marcou aquela consulta, durante a qual, num quarto pequeno e cinzento, num canto remoto de um complexo hospitalário, recebi aquela que possivelmente terá sido e será a pior notícia da minha vida.

O recebimento do diagnóstico que é ansiado e desejado, para poder ter uma ferramenta contra o desconhecido, é a notícia que acompanhará cada um dos dias dos afetados e daqueles familiares de afetados que tive a oportunidade de conhecer, em diferentes regiões e países do mundo.



Como familiar direto, estou implicada, pois também sou portadora de uma mutação, que juntamente com o meu esposo, transmitimos à nossa princesinha, deixando-lhe assim a pior das heranças - uma doença rara chamada Lipodistrofia congênita, ou síndrome de Berardinelli-Seip

Nunca antes tinha ouvido falar desta doença no meu ambiente geral, nem durante as pesquisas que fazíamos para encontrar informação na internet.

Assim, estou consciente da confusão dos profissionais que nos conheceram no centro de saúde e no hospital quando aí nos dirigimos com a nossa bebé em busca de uma solução, de possível imediata, estando eu acostumada ao que havia ouvido na minha vida até esse momento.

Quer dizer, até esse momento, para mim, ir ao médico com um bebé resultava em voltar para casa com um diagnóstico e um tratamento para solucionar o problema, isto era o que eu habitualmente conhecia como procedimento.

Nesta difícil etapa de conflito interior, como pais nos questionávamos como poderíamos explicar às outras pessoas algo que, a nós ainda não nos tinham explicado no decurso de dois anos de vida da nossa bebé. Nem sequer tínhamos um nome para dar ao que padecia a nossa bebé, nem muito menos algum tratamento. Incerteza total, dia após dia, e sempre, as mesmas perguntas- Como foi a gravidez? Que aconteceu nos primeiros dias após o nascimento? Como se deram conta de que algo estava acontecendo no seu fígado grande e gordo...?

A cada chamada que recebíamos de pessoas do nosso meio mais próximo: dos avós da Celia, e dos seus tios, não ter uma resposta para lhes dar, nos fazia sentir incapazes para com a nossa recém estreada família. O que é que estávamos a fazer mal? Necessitávamos de uma explicação para o que estava a acontecer, para procurar os meios para sair desse episódio amargo. Esperávamos receber um tratamento para a cura (como para qualquer doença que conhecia até então) e continuar com a nossa vida, como tinha sido anteriormente até à chegada do novo ser nas nossas famílias, e desfrutar da nossa menina.

Por este motivo me dirijo a vocês, e também me coloco na vossa posição, uma posição sem ferramentas e sem procedimento a seguir. Uma posição em que se questiona a humanidade do profissional, perante a profissão. Por tudo isto me reconforta poder contar com esta primeira guia para o diagnóstico das Lipodistrofias.

A aprendizagem desde o sofrimento, convertida em ferramenta profissional para o alívio dos afetados, é o que proporcionará doravante, este guia. Dado que o desconhecimento nos conduz a paragens muito incertas, cheias de insegurança e a perspetivas negativas com respeito à ampliação de qualquer projeto de família.



Para todas as FAMILIAS que lutam, defendendo-se das adversidades que encontram, ao conviverem com uma Lipodistrofia rara, em qualquer parte do mundo, e para todos os que estão à espera de receber um diagnóstico - este guia é da máxima importância, necessário para eles e para todos os que virão.

Que seria das esperanças da mente humana sem a dedicação à INVESTIGAÇÃO, uma das tarefas mais invisíveis a que só se atrevem a dedicar os valentes, sobretudo contando com meios e orçamentos escassos.

Gente corajosa que dedica o que de mais valioso existe na vida - o tempo, tempo que retiram da sua vida familiar, das suas horas de descanso, com esforço, perseguindo um objetivo que só as vezes se converte numa logro.

Um logro, e o apreço para uns poucos que, dão o seu maior empenho, e que ficará para sempre na história da humanidade.

Depois de tanto sofrimento, encontramos uma luz no caminho, uma oportunidade de olhar para o futuro, com uma esperança descarnada! No meu caso, e em outros tantos.

Conhecemos um profissional médico, que já se dedicava à investigação no campo das Lipodistrofias, o meu estimado amigo Dr. David Araujo Vilar, galego por excelência, endocrinologista e Professor da Universidade de Santiago de Compostela, e incansável defensor do trabalho em equipe, rigoroso e disciplinado.

OBRIGADA, sinto-me muito agradecida ao Dr. Araujo e àqueles que de forma voluntária se dedicam ao máximo, e investem a sua sabedoria e esforço na colaboração em trabalhos de equipe, para alcançar objetivos tais como este - um guia para o diagnóstico de Lipodistrofias raras.

O meu mais sincero agradecimento, a todas e cada uma das pessoas que deram a sua participação.

Meus parabéns a todos, e muito especialmente, ao nosso mentor de investigação e especialista mundial em Lipodistrofias: Dr. David Araujo Vilar.

Desejo que todos aqueles a quem chegue este guia, dele façam um uso responsável e em benefício de todos os intervenientes, e lhes peço que o compartilhem com colegas do grémio.

Desde o legado que Celia nos deixou aos vários promotores deste guia, me dirijo emocionada a todos os que estejam dispostos a fazer eco dele.

Atentamente, a mamã de Celia:

Naca Eulalia Pérez de Tudela Cánovas
President of AELIP



Estimados amigos e amigas:

É um orgulho para mim pessoalmente, e para toda a família FEDER - Federação Espanhola de Doenças Raras, saudar a todos os profissionais, através desta Guia prática para o diagnóstico e tratamento das Lipodistrofias raras.

Como sabem, as características comuns das doenças raras fazem com que sejam muitos difíceis de diagnosticar e, em consequência, de se tratarem de forma eficaz. Sem ir mais longe - praticamente a metade das pessoas das que convivemos com alguma destas patologias, em Espanha, sofremos um atraso na obtenção do diagnóstico, das quais quase um 20% tivemos que esperar mais de uma década.

As consequências que se produzem desde o aparecimento dos primeiros sintomas até que lhe seja dado um nome à doença, são graves, tanto para a pessoa afetada como para o seu ambiente familiar e social. Assim sendo, a demora para obter um diagnóstico priva o paciente de receber intervenções terapêuticas rápidas para ajudar na abordagem da doença.

Tudo isto traz como consequência sequelas físicas, e por vezes intelectuais e psicológicas, que poderiam ter sido evitadas ou mitigadas se tivesse havido um diagnóstico precoce.

Para além disso, e juntamente com este problema, no caso das doenças genéticas, como é o caso de algumas Lipodistrofias, a ausência de um diagnóstico, gera tensão no seio familiar, por se ter que lidar com a incerteza não isenta de risco, já que se podem dar novos casos de outros filhos terem a mesma patologia.

A tudo isto se acrescenta que, um 47% de nós não conta com tratamento e se o tem, não é o adequado. Esta situação é em grande medida influenciada pelo momento em que se obtém o diagnóstico. O diagnóstico precoce é útil, para garantir uma abordagem da doença de forma a que assegure um prognóstico adequado.



Durante todo este processo as famílias vem-se obrigadas a fazer uma peregrinação pelo sistema de saúde em busca de respostas, o que também tem impacto na economia familiar. Uma situação agravada pela impossibilidade de aceder às ajudas sociais a que teriam direito, até que exista um diagnóstico. Tudo isto traz sequelas físicas, intelectuais ou psicológicas para o paciente e toda a família que, em alguns casos são irreversíveis.

Conhecemos a situação atual e as dificuldades que gera o atraso no diagnóstico, mas, quais são as causas? Uma das principais é precisamente o desconhecimento.

As dificuldades para aceder à informação e a falta de coordenação entre as unidades de assistência e os profissionais da saúde primária e hospitalar condicionam, em grande parte, as possibilidades de dar um nome a uma doença.

É por isso essencial implementar guias como este para dar formação e informação específica em doenças raras tais como as Lipodistrofias, bem como criar sistemas de informação compartida que recolham o registo de atividades de diagnóstico. E não somente isso, mas também, que combinem a experiência de profissionais, pacientes e incluso da administração, como um claro exemplo de trabalho em rede.

Na perspetiva do grupo associativo da AELIP - a Associação Internacional de Famílias e Afetados de Lipodistrofias - tem servido de referência para as próprias famílias e também para promover iniciativas de formação, tais como o Simpósio Internacional de Lipodistrofias, em que estão envolvidos todos os agentes. Para além disso serve como apoio a diferentes linhas de investigação, aplicadas ao diagnóstico e tratamento dessas patologias.

Desde a sua criação em 2012, a AELIP, tem trabalhado com centros especializados, como o Serviço de Endocrinologia e Nutrição do Complexo Hospitalar da Universidade de Santiago de Compostela, no qual se criou uma Unidade de Lipodistrofias, dirigida pelo Dr. David Araújo-Vilar que é para além disso, o impulsionador deste guia.

Juntamente com o Dr. David Araújo-Vilar, a Dra. Sofía Sánchez-Iglesias e a Dra. Cristina Guillín-Amarelle, e também a médica - Dra. Antía Fernández-Pombo, compuseram esta obra fundamental, não só para as famílias, mas principalmente para os profissionais sócio- sanitários, que como eles se confrontam com quadros de Lipodistrofia.

Desde aqui quero elogiar e agradecer a cada um deles pelo seu esforço e trabalho diário neste guia. Porque no que se refere às doenças raras, como fa-



mílias, precisamos de pessoas como eles, com a sua especialização, que dão prioridade aos pacientes e, estão também comprometidos com parar a falta de informação que existe sobre as doenças raras.

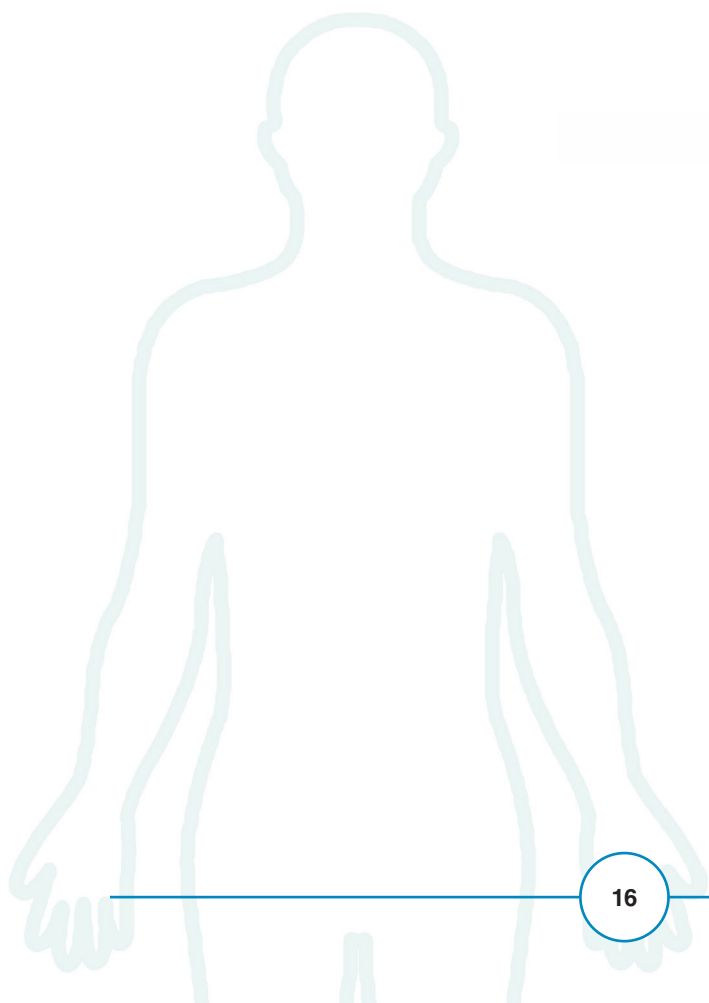
Por definitivo, o Guia prático para o diagnóstico e tratamento das Lipodistrofias raras, é configurado como uma obra transversal para entender a origem, abordagem e as necessidades que criam este grupo de patologias. Estas páginas são um exemplo!

Aos três milhões de pessoas que convivem com doenças raras em Espanha, aos que estão à espera de receber um diagnóstico, a todas as equipas de referência e a todo coletivo: obrigada.

Porque é quando nos unimos e coordenamos juntos, quando sumamos a nossa experiência ao conhecimento, que logramos obter a verdadeira transformação que o nosso coletivo necessita e que também incentiva.

Obrigada por o fazer possível.

Juan Carrión
Presidente da FEDER e da sua Fundação





1. INTRODUÇÃO

Etimologicamente, a palavra lipodistrofia provêm do grego Lipo (λιπο-) que significa gordura, -dys (δυσ-) que significa defeituoso e -trophe (τροφος) que significa nutrição; quer dizer, literalmente, “má metabolização da gordura”. Duma maneira mais adequada, poderia dizer-se que lipodistrofia se refere aos distúrbios nos quais o tecido adiposo, a gordura, possui uma estrutura e/ou função defeituosa ou alterada.

As lipodistrofias constituem entidades nosológicas que são, excetuando a associada à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), extremamente raras, mas que, em general, tem graves consequências para as pessoas que delas padecem, seja porque podem reduzir significativamente a sua esperança de vida, ou porque frequentemente estão associadas a complicações em diferentes órgãos e sistemas e porque sempre conduzem a alterações no aspeto físico. Na realidade, estes transtornos podem estar associados a uma forma grave de síndrome metabólico causada pelo depósito anormal de gordura que não se pode armazenar nos depósitos subcutâneos apropriados [Diker-Cohen 2015]. A perda de tecido adiposo resulta com frequência numa diminuição dos níveis de leptina [Haque 2002], o que interfere com os sinais de fome-saciedade e que muitas vezes conduz à hiperfagia [Garg 2004]. O excesso de calorías armazenam-se como gordura no fígado e no tecido muscular, o que leva à resistência à insulina, hipertrigliceridemia e esteatose hepática.

A extrema rareza destes transtornos faz com que sejam muito mal conhecidos, não somente pela população em geral, mas também pelos médicos, incluídos os especialistas que, por razões óbvias, melhor deveriam conhecê-las, endocrinólogos e pediatras. Isto leva a que seja muito difícil fazer o diagnóstico das mesmas e que em não poucas vezes este seja incorreto, tardio, e que não se tenham desenvolvido medidas curativas. Este último aspeto está estreitamente ligado ao facto de que são poucos os grupos de investigação que se dedicam em todo mundo, a estas doenças, um facto habitual com respeito às doenças raras.

A tudo isto se pode somar que, a caracterização clínica das lipodistrofias é em muitos casos deficiente, que existe uma grande variabilidade fenotípica entre os diferentes subtipos de lipodistrofia e que a etiologia é variada (às vezes desconhecida) assim como os mecanismos patogénicos que conduzem à alteração do tecido adiposo.

O objetivo deste Guia é pois, oferecer aos facultativos uma ferramenta prática que permita uma abordagem diagnóstica fiável aos mais de 40 subtipos de lipodistrofias descritas até ao presente, tendo como base os conhecimentos



científicos que estão disponíveis até ao momento, sendo conscientes de que determinados quadros lipodistróficos continuarão estando num limbo de diagnóstico. Da mesma forma, se pretende proporcionar uma aproximação terapêutica às complicações associadas a estes transtornos, tendo em mente que, até ao presente momento, as lipodistrofias não tem cura. A lipodistrofia associada à infeção pelo HIV, não se inclui nesta Guia.

2. DEFINIÇÃO

Não obstante a etimologia da palavra “lipodistrofia” existe um consenso entre a comunidade científica de que as lipodistrofias são um conjunto heterogêneo de transtornos caracterizados por uma perda ou desaparecimento do tecido adiposo uma vez que se tenham descartado outras causas associadas a consumo ou emagrecimento como a caquexia do câncer, a diabetes mal controlada, a má nutrição, a anorexia nervosa, a tireotoxicose ou as infeções crónicas [Brown 2016, Araujo-Vilar 2018]. Em alguns subtipos, a perda de tecido adiposo em determinadas áreas corporais está associada a uma acumulação anormal em outras. Em regra geral, salvo raras exceções [Patni 2015], a perda de gordura não se recupera.

3. CLASSIFICAÇÃO

As lipodistrofias podem classificar-se de acordo com a extensão da perda de gordura como: generalizadas, parciais e localizadas; e de acordo com a sua etiologia, em congénitas ou adquiridas. Inicialmente estabeleceram-se quatro subtipos de lipodistrofias raras, a congénita generalizada (LCG) ou síndrome de Berardinelli-Seip, a adquirida generalizada (LGA) ou síndrome de Lawrence, a parcial familiar e a parcial adquirida ou síndrome de Barraquer-Simons [Garg 2004, Brown 2016]. Atualmente esta classificação tem vindo a complexificar-se à medida que se vão descobrindo novos fenótipos nos quais a perda de tecido adiposo se apresenta como mais uma característica desta doença [Araujo-Vilar 2018]. Por outro lado, cada subtipo, inclui variantes com características clínicas peculiares, etiologia diferente e mecanismos patogénicos singulares. A Tabela 1 mostra a classificação atualizada das lipodistrofias.



Tabela 1. Classificação das Lipodistrofias

Congenitas	Tipo de herança
Generalizadas (Síndrome de Berardinelli-Seip)	
Tipo 1 (AGPAT2)	AR
Tipo 2 (BSCL2)	AR
Tipo 3 (CAV1)	AR
Tipo 4 (PTRF)	AR
Associada a PPARG	AR
Parcial Familiar	
Tipo 1 ou Síndrome de Köbberling	AD/Poligénica
Tipo 2 ou Síndrome de Dunnigan (LMNA)	AD
Tipo 3 (PPARG)	AD
Tipo 4 (PLIN1)	AD
Tipo 5 (CIDEA)	AR
Tipo 6 (LIPE)	AR
Associada a AKT2	AD
Associada a PCYT1A	AR
Associada a ADRA2A	AD
Associada a MFN2	AD
Síndromes complexos	
Síndromes de envelhecimento precoce	
Associados à lipoatrofia generalizada	
Síndrome de Hutchison-Gilford (LMNA)	AD (de novo)
Displasia mandíbulo-acral tipo B (ZMPSTE24)	AR
Síndrome Néstor-Guillermo (BANF1)	AR
Síndrome progeroide atípico* (LMNA)	AD (de novo)
MDPL (POLD1)	AD (de novo)
Síndrome de Marfan com lipodistrofia tipo síndrome progeride neonatal (FBN1)	AD (de novo)
Síndrome de Cockayne (ERCC6, ERCC8)	AR
Síndrome de Keppen-Lubinsky (KCNJ6)	AD (de novo)
Síndrome de Ruijs-Aalfs (SPRTN)§	AR

*O síndrome progeroide atípico pode associar-se também à lipodistrofia parcial ou não levar à lipodistrofia.



Associados a lipoatrofia parcial	
Displasia mandíbulo-acral tipo A (LMNA)	AR
Síndrome de Werner (RECQL2/WRN)	AR
SHORT (PIK3R1)	AD
Síndrome de Bloom (BLM)	AR
Fontaine Progeroid Syndrome (SLC25A24)	AD
Síndrome Progeroide Neonatal (síndrome de Wiedemann- Rautenstrauch) (POLR3A, CAV1)	AR
Síndromes autoinflamatórias	
Síndrome de Nakajo-Nishimura (PSMB8)	AR
JMP (PSMB8)	AR
Síndrome de CANDLE (PSMB8)	AR

Adquiridas

Generalizada

- Lipodistrofia generalizada adquirida ou síndrome de Lawrence
- Variante autoimune
- Variante associada a paniculite
- Variante idiopática

Parcial

- Associada à infeção pelo HIV
- Lipodistrofia parcial adquirida, Céfalo-caudal ou síndrome de Barraquer-Simons
- Associada ao transplante de células mãe – hematopoéticas

Localizada

- Associada a fármacos (insulina, corticoides, pegvisomant)
 - Lipoatrofia semicircularis
 - Lipodistrofia centrifugal abdominal infantil
 - Associada a paniculite
 - Idiopática
-

Entre parênteses o gene responsável de cada subtipo de lipodistrofia congénita.

AD: Autossómica dominante; AR: Autossómica recessiva; MDPL: hipoplasia mandibular, surdez, características progeroides, e síndrome de lipodistrofia; SHORT: acrónimo de S =estatura; H = hiperextensibilidade das articulações ou hérnia (inguinal) ou ambos; O = depressão ocular ; R = anomalia de Rieger; T = atraso na denteição; JMP: contracturas das articulações, atrofia muscular, anemia microcítica, e lipodistrofia induzida por paniculite; CANDLE, dermatose neutrofilica crónica com lipodistrofia e temperatura elevada.



4. EPIDEMIOLOGIA

Ao se tratar de doenças sumamente raras resulta muito difícil estabelecer a prevalência real das mesmas. Não obstante, calculou-se recentemente, a partir da pesquisa em grandes bases de dados dos registos médicos eletrónicos que, excluindo a lipodistrofia relacionada com o HIV, a prevalência mundial de lipodistrofia é de 3,07 casos por milhão de habitantes (0,23 casos/milhão para a lipodistrofia generalizada [LG] e 2,84 casos/milhão para a lipodistrofia parcial [LP]). Através de pesquisas bibliográficas, estimou-se que a prevalência de LG e LP era de 0,96 e 1,67 casos por milhão de habitantes, respetivamente [Chiquette 2017].

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico duma lipodistrofia baseia-se na anamnese, na exploração física e na avaliação da composição corporal, sendo em alguns casos uteis as descobertas em laboratórios. Se bem que, não se estabeleceram critérios de diagnóstico da lipodistrofia baseados nas medições das dobras cutâneas (Tabela 2) ou em técnicas de imagem como a absorciometria por Raios X de dupla energia (DXA) (Tabela 3) ou a Ressonância Nuclear Magnética, todos estes exames podem ajudar no diagnóstico [Garg 1992, Agarwal 2003, Misra 2003, Misra 2004, Guillín-Amarelle 2016]. Ainda que os níveis séricos de leptina em pacientes com lipodistrofia tendem a ser baixos (em níveis absolutos ou em relação com o índice da massa corporal), não se pode utilizar um limiar definido de concentração sérica de leptina para descartar o diagnóstico de lipodistrofia [Brown 2016].

Tabela 2. Dobras cutâneas [Brown 2016]. Os valores de espessuras das dobras cutâneas por debaixo do percentil 10 pode levar ao aumento da suspeita de lipodistrofia, mas não serve de diagnóstico para as lipodistrofias.

Localização	Homens adultos (1)	Mulheres adultas (2)	Meninos (3)	Meninas (4)
Tórax (mm)	5	6.5	3	4
Axila (mm)	6	6.5	3	4
Subescapular (mm)	8	7.5	4	5
Supraíliaco (mm)	6	6	4	7
Abdómen (mm)	9	12.2	5	6.5
Tríceps (mm)	6	11	6	7.5
Coxa (mm)	8	19.5	9	13
Pantorrilha (mm)	ND	ND	6	8



Os valores de homens correspondem a adultos dos 18-61 anos (1), os valores das mulheres correspondem a adultas dos 18-55 anos (2); os valores para os meninos, são de meninos pré - púberes de 4 a 10 anos e para as meninas, de meninas pré - púberes de 4 a 10 anos (3 e 4).

Tabela 3. Percentagem de gordura corporal em adultos saudáveis e magros quantificado mediante DXA.

Localização	Homens	Mulheres
Total	12	23
Tronco	10	18
Extremidades superiores	12	23
Extremidades inferiores	12	26

Valores correspondentes ao 1er decil obtidos de 17 homens saudáveis de entre 20 e 40 anos, com IMC entre 18.7 y 24.9 kg/m² e de 23 mulheres saudáveis de entre 23 e 42 anos com IMC entre 18 e 24.6 kg/m².

Como mais adiante se verá, as LG costumam apresentar um fenótipo facilmente reconhecível. Pelo contrario, a apresentação das LP pode ser mais subtil, e serão reconhecidas, em parte, por um padrão característico de perda de gordura [Garg 2004, Misra 2004, Vantyghem 2012]. Os pacientes com lipodistrofia podem apresentar -se com a doença na infância ou na idade adulta, e o inicio pode ser repentino ou insidioso. Com poucas exceções [Patni 2015], a característica principal das lipodistrofias é a perda de gordura que nunca se recupera.

Deve suspeitar-se de lipodistrofia quando um paciente apresenta una deficiência congénita do tecido adiposo subcutâneo (TAS), perda progressiva de TAS associada a doenças autoimunes, perda de TAS nas extremidades associada à acumulação de gordura em outras regiões do corpo, ou deficiência de TAS associada a outras anomalias somáticas [Garg 2011]. As características físicas adicionais podem incluir: atraso no crescimento (em crianças), músculos e veias proeminentes, acantose nigricans, xantomas eruptivos ou aparência cushingóide ou acromegaloide [Brown 2016]. O diagnóstico pode ver-se reforçado se o paciente também tem diabetes mellitus associado à resistência grave à insulina, hipertrigliceridemia grave, esteatohepatite não alcoólica ou síndrome de ovário policístico (SOP) [Garg 2011].

O diagnóstico diferencial no caso das lipodistrofias generalizadas inclui uma variedade de condições diferentes do emagrecimento severo [Garg 2011, Araujo-Vilar 2018, Guillín-Amarelle 2018] tais como: anorexia nervosa, fome, desnutri-



ção, diabetes não controlada, tireotoxicose, insuficiência suprarrenal, caquexia do câncer ou infecção crônica grave.

No caso de certos subtipos como o síndrome de Berardinelli-Seip, e em menor grau, o síndrome de Lawrence, a hiperinsulinemia associada pode causar o aparecimento de características acromegalóides a partir da puberdade/adolescência que podiam ser confundidas com a acromegalia.

No caso das lipodistrofias parciais, particularmente a lipodistrofia parcial familiar, devido ao acúmulo de gordura na cara e pescoço pode levar a confundir a com a síndrome de Cushing.

No entanto, no síndrome de Cushing não existe lipoatrofia nas extremidades, mas sim uma distribuição anormal da gordura corporal [Rockall 2003], e tão pouco existe hipertrofia muscular ou musculatura bem definida nem flebomegalia. Em qualquer caso, tanto na suspeita de hipercortisolismo crônico quanto na de acromegalia, os correspondentes testes bioquímicos permitem que sejam descartados com segurança.

A acantose nigricans grave costuma ser um estigma cutâneo habitualmente presente em muitas lipodistrofias, sobretudo, no síndrome de Berardinelli-Seip e no síndrome de Lawrence. Outros quadros que se associam com a acantose nigricans grave são os síndromes de resistência à insulina grave, particularmente o síndrome de Donohue o leprechaunismo e o síndrome de Rabson-Mendenhall, ambos causados por variantes bialélicas no gene que codifica o receptor da insulina (INSR). Se bem que o síndrome de Donohue pode ir associado a certo grau de lipodistrofia nas extremidades, apresenta um fenótipo singular que dificilmente poderia ser confundido com um síndrome de Berardinelli-Seip. Assim, estas crianças apresentam anomalias craniofaciais que incluem cara de duende, pavilhões auriculares grandes e com implantação baixa, atraso do crescimento, diminuição da massa muscular, hipertricose, paquidermia, virilização e resistência à insulina com hipoglicemia paradoxal. A morte ocorre frequentemente durante a primeira infância. Pelo seu lado, as crianças com síndrome de Rabson-Mendenhall tem uma sobrevivência mais longa (15-20 anos) e apresentam uma cara tosca com prognatismo, apinhamento dentário, baixa estatura, corpo magro mas não lipoatrófico, acantose nigricans muito grave, aumento fático ou clitoromegalia, hipoglicemia paradoxal, hiperinsulinemia e cetocidose diabética [West 1975].



6. AVALIAÇÃO DAS LIPODISTROFIAS GENERALIZADAS

The generalised lipodystrophies include congenital generalised lipodystrophy (CGL or Berardinelli-Seip syndrome), acquired generalised lipodystrophy (AGL or Lawrence syndrome) and certain premature ageing disorders (progeroid syndromes). One key, but not pathognomonic, characteristic for establishing the presence of CGL is the age at which weight loss begins, usually at birth or during the first year of life. However, in some subtypes of CGL (Lawrence syndrome and some progeroid syndromes), the lipodystrophy appears during childhood.

7. LIPODISTROFIA CONGÊNITA GENERALIZADA

(Síndrome de Berardinelli-Seip)

O síndrome de Berardinelli-Seip é um transtorno autossômico recessivo associado com uma ausência quase total de tecido adiposo (Fig. 1) [Brown 2016, Agarwal 2003]. A perda de tecido adiposo aparece evidente ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida nos subtipos 1 [MIM: #608594] e 2 (MIM: #269700), enquanto que nos subtipos 3 e 4 aparece durante a infância [Brown 2016]. Os pacientes tem uma musculatura marcada, flebomegalia que se observa tanto nas extremidades superiores como inferiores (Fig. 2), e acantose nigricans com marcas de pele (Fig. 3), que com frequência se estendem para além das axilas e do as pescoço e afetam ingles, a flexura dos cotovelos e o abdómen [Brown 2016, Hussain 2016]. Os pacientes podem apresentar características acromegaloides (Fig. 4), que costumam ser mais evidentes a partir da adolescência. A distensão abdominal (Fig. 5), devida à hepatomegalia, geralmente observa -se desde a primeira infância; a hérnia ou a protrusão umbilical são frequentes (Fig. 6) [Garg 2011, Brown 2016]. Em alguns casos, uma característica destacada, é a hipertricosose (Fig. 7) [Garg 2011]. Um apetite voraz é comum na primeira infância [Garg 2004]. Geralmente estes pacientes apresentam um crescimento acelerado durante os primeiros anos de vida, ainda que a altura final é a que corresponderia à estatura dos pais.

Desde os primeiros meses da doença os pacientes com LCG podem apresentar hipertrigliceridemia que, se é grave, pode provocar uma pancreatite aguda [Garg 2011]. Os níveis plasmáticos de insulina são elevados, e a diabetes não cetósica, que geralmente aparece na segunda década da vida, é geralmente muito difícil de controlar, mesmo com doses altas de insulina [Garg 2011]. Sem o tratamento, o prognóstico para os pacientes com LCG é pobre (falecimento antes dos 50 anos de idade) devido a cirrose hepática, complicações cardiovas-



Figura 1. Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2



Figura 2. Flebomegalia num paciente com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.



Figura 3. Acanthose nigricans e marcas na pele num paciente com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.



Figura 4. Traços acromegaloides em dois pacientes com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.



Figura 5. Distensão abdominal por hepatomegalia e hipertricose numa paciente com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.

culares da diabetes, pancreatite, sepsis ou doença renal, na etapa terminal [Garg 2011].

O nível médio de leptina em pacientes com LCG é de 1ng/ml e é baixo independentemente do sexo e da idade [Lima 2016].

Em alguns casos, e quase sempre, os traços fenotípicos dos pacientes, ajudaram no diagnóstico do síndrome de Berardinelli-Seip. A presença de consanguinidade deve ser tida em conta já que a existência de vínculos de sangue nos pais do propositus deveria sugerir - síndrome de Berardinelli- Seip, e a existência de algum irmão afetado seria quase confirmadora desde que esteja associada com certos traços fenotípicos.

Certas características clínicas podem estar associadas com o gene responsável de cada subtipo do síndrome Berardinelli-Seip [Brown 2016, Garg 2011] (Tabla 1), mas é necessário ter provas genéticas para confirmar o subtipo de LCG [Brown 2016]. Os subtipos 1 (associado ao gene AGPAT2) e 2 (associado ao gene BSCL2) de LCG são os mais frequentes, sendo o subtipo 2 o que



Figura 6. Protrusão umbilical nos pacientes com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.



tem as complicações metabólicas mais graves e uma associação com o atraso mental de grau leve-moderado [Garg 2011, Agarwal 2003]. Em particular, algumas variantes em BSCL2 estão associadas com uma encefalopatia letal na primeira infância [Guillén-Navarro 2013]. Os pacientes com variantes em BSCL2 tem níveis mais baixos de leptina e um surgimento mais precoce da diabetes que nos outros subtipos [Agarwal 2003]. Foi descrita cardiomiopatia hipertrófica assim como um crescimento acelerado nos subtipos 1 e 2, e nas mulheres clitoromegalia e puberdade precoce [Garg 2011, Van Maldergem 2002]. Pelo contrário, a gordura mecânica (por exemplo, nas palmas e plantas) às vezes está reduzida no subtipo 2, enquanto que em outros subtipos se conserva [Garg 2011, Simha 2003].

Características clínicas adicionais tais como a elevação muscular à percussão, debilidade muscular, instabilidade atlantoaxoidea, arritmias cardíacas as vezes malignas, osteopenia, deformação metafisaria distal com rigidez articular, estenose pilórica hipertrófica e dismotilidade esofágica podem ser muito sugestivas do síndrome de Berardine- Ili-Seip tipo 4 (MIM: #613327) [Hayashi 2009, Rajab 2010], associado a variantes no gene PTRF. Certas variantes bialélicas no gene PPARG foram associadas com lipodistrofia congénita generalizada, que acompanha com a diabetes refrataria, hipertrigliceridemia, pancreatite, menstruações irregulares e insuficiência renal [Dyment 2014].



Figura 7. Hipertricose numa paciente com Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2.



A encefalopatia de Celia ou Encefalopatia Progressiva com/sem Lipodistrofia (PELD, MIM: #615924) é um subtipo do síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2, extremamente raro devido à variante c.985C>T no gene BSCL2 [Guillén-Narvarro 2013]. Esta doença caracteriza-se por uma encefalopatia epilética muito grave que se inicia aos 2 anos com um atraso psicomotriz e que, a partir dos 3-4 anos se manifesta com um retrocesso neurológico que afeta particularmente a linguagem e posteriormente as capacidades cognitivas e a motricidade. Ao redor dos 4-5 anos costuma surgir um quadro de epilepsia mioclônica de difícil controle farmacológico. A morte acontece entre os 7-9 anos à consequência do transtorno neurológico. Nos pacientes homozigotos a lipoatrofia não é tão aparente como nos heterozigotos compostos. Não obstante, as alterações metabólicas e hepáticas próprias do síndrome de Berardinelli- Seip (hipertrigliceridemia, HLD-colesterol baixo, resistência à insulina, esteatose hepática) estão presentes desde os primeiros meses de vida.

8. LIPODISTROFIA GENERALIZADA ADQUIRIDA

(Síndrome de Lawrence)

Comparada com a LCG, a LGA tem um início mais tardio (infância o adolescência) e é mais comum nas mulheres que nos homens (proporção 3:1) (Fig. 8) [Misra 2003, Araujo- Vilar 2018]. A perda de tecido adiposo durante a infância ou a adolescência, que afeta a quase totalidade do corpo, precedida ou seguida por manifestações autoimunes em outros órgãos, é muito sugestiva de LGA [Brown 2016]. Inicialmente, a perda de gordura subcutânea pode ocorrer em zonas corporais limitadas, mas tende a generalizar- se com a progressão da doença ao largo de semanas, meses ou anos. Em alguns casos, a perda de gordura facial não está presente inicialmente, ainda que geralmente acontece com o passar do tempo. Em alguns casos, a LGA é uma fenocópia do síndrome de Berardinelli-Seip.

A diabetes resistente à insulina, a hipertrigliceridemia grave, a esteatose hepática e os estigmas de resistência à insulina são comorbidades frequentes do síndrome de Lawrence. A hiperinsulinemia e os níveis baixos de leptina no plasma estão tipicamente presentes. A perda de gordura nas palmas e plantas foi registada em aproximadamente um terço e na metade dos pacientes, respetivamente [Misra 2003]. Em alguns pacientes, registou-se lipidose tubular renal e esclerose glomerular focal [Giralt 2017]. Ao se tratar de uma doença adquirida não existem, nestes casos, antecedentes familiares de lipodistrofia, mas



Figura 8. Paciente com síndrome de Lawrence

a presença de outras doenças autoimunes em familiares pode ajudar no diagnóstico. A ativação da via clássica do complemento e níveis baixos de complemento C4 tem sido associados com níveis baixos de leptina e adiponectina e com a destruição de adipócitos e lipodistrofia nestes pacientes [Savage 2009].

Foram propostos três tipos de LGA (associadas a paniculite, autoimune e idiopática) [Misra 2003]. O início da lipodistrofia tem sido associada com o aparecimento da paniculite em 25% dos casos e com a presença de outras doenças autoimunes em outro 25%, enquanto que para a maioria dos casos (subtipo idiopático), não se puderam identificar causas específicas.

Os pacientes que desenvolveram LGA em associação com doença autoimune, tendiam a ter mais idade que aqueles que desenvolveram outros subtipos [Misra 2003].

A dermatomiosite juvenil autoimune, em particular, tem sido associada com a LGA [Huemer 2001]. Muito recentemente, foi divulgada a descoberta do primeiro auto-anticorpo (anti-perilipin 1) relacionado com a etiologia de certos casos de síndrome de Lawrence [Corvillo 2018]. De acordo com a análise de uma série de casos, a doença associada à paniculite pode progredir mais lentamente que a LGA autoimune ou idiopática, com uma menor prevalência da diabetes e hipertrigliceridemia [Misra 2003].



9. AVALIAÇÃO DAS LIPODISTROFIAS PARCIAIS

A distribuição da perda de gordura, a idade em que se iniciou a perda, certos rasgos fenotípicos e os antecedentes familiares são fatores determinantes no diagnóstico dos subtipos de lipodistrofia parcial, que incluem transtornos congênitos e adquiridos (Tabela 1).

10. LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR

A Lipodistrofia Parcial Familiar (LDPF) inclui um conjunto de transtornos que compartilham uma aparência cushingoide e uma associação variável com um excesso de peso corporal.

A perda de gordura subcutânea nas extremidades e na região dos glúteos, que surge geralmente durante a infância ou puberdade, nas mulheres (mais tarde nos homens) associada à acumulação de gordura na cara, ou pescoço e na região intra-abdominal, é muito indicativo de LDPF [Garg A 2011b].

Já se procedeu à identificação de LDPF (Tabela 1) em função do gene responsável.

A **LDPF tipo 1** (síndrome de Köbberling, MIM: %608600) é uma variedade hereditária que geralmente se inicia cedo (infância /adolescência) embora também se possa iniciar na fase adulta. Até ao momento não se puderam identificar genes específicos, responsáveis por este transtorno, tendo sido sugerido um padrão de herança dominante ou poligénica [Köbberling 1986, Guillín-Amarelle 2016, Lotta 2017]. O diagnóstico de LDPF de tipo 1 constitui um desafio já que se pode confundir facilmente com a obesidade androide em mulheres associada ao síndrome metabólico. Os pacientes com LDPF de tipo 1 são geralmente obesos, diabéticos e hipertriglicéridémicos e tem uma acumulação significativa de gordura abdominal, com lipoatrofia mais evidente nas nádegas, quadris e extremidades inferiores (Fig. 9) [Guillin-Amarelle 2016]. Ainda que pode não sempre estar presente a acantose nigricans. A doença pode representar parte de um espectro que inclui a obesidade central essencial, e já foram propostos pontos de corte específicos para a espessura e a distribuição da gordura subcutânea (índice KöB) que podem ser úteis na discriminação entre síndrome de Köbberling e obesidade androgénica nas mulheres [Guillin-Amarelle 2016]. Devido à distribuição característica da gordura nos homens obesos (de predomínio central) e a ausência de um gene responsável específico, não é possível diagnosticar este transtorno nos homens.



Figura 9. Paciente com síndrome de Köbberling

A **LDPF tipo 2** ou doença de Dunnigan (MIM: #151660) [Guillin-Amarelle 2018] segue um padrão de herança autossômica dominante. O fenótipo clássico da doença de Dunnigan está associado a variantes no exon 8 do gene LMNA (Fig. 10), embora se tenham descrito muitas outras variantes em outros exones. Na forma clássica, a perda de gordura inicia-se ao redor da puberdade nas mulheres. A perda de gordura afeta as extremidades, o tronco, anca e as nádegas. É notável a acumulação de gordura na cara, pescoço, axilas, região interescapular ou na área abdominal visceral e nos lábios maiores destas pacientes [Bidault 2011]. Nos homens, este padrão de perda de gordura aparece mais tarde e é menos evidente [Araújo-Vilar 2003]. Na realidade, os homens afetados são geralmente diagnosticados a partir dos seus familiares femininos.

A musculatura apresenta-se bem definida, podendo inclusive apresentar hipertrofia muscular na barriga das pernas (Fig. 11). Esta musculatura bem definida e aumentada, conjuntamente com a distribuição específica da gordura, dá a estas mulheres uma aparência androide [Brown 2016, Ji 2013]. A flebomegalia é frequente nos membros superiores e inferiores (Fig. 12) e as mãos costumam ser largas e com dedos curtos.

Estes pacientes tem comorbidades metabólicas, cardiovasculares, hepáticas e pancreáticas.

Os pacientes com LDPF tipo 2, especialmente as mulheres, apresentam frequentemente resistência precoce à insulina [Araújo-Vilar 2003], que às vezes está associada a acantose nigricans e marcas na pele (Fig. 13), e que pode levar à diabetes não cetótica durante a fase adulta. A hipertrigliceridemia é frequente e pode ser grave, levando, em algumas vezes a episódios de pancreatite aguda. No entanto, de acordo com a nossa experiência: o estilo de vida, em particular, a dieta, tem influência no surgimento destas complicações. Para além disso o colesterol HDL costuma estar baixo. A esteatose hepática ocorre com frequência, geralmente associada aos níveis plasmáticos de aminotransferasas elevados, sendo a cirrose hepática pouco comum [Lüdtke 2005]. As mulheres afetadas apresentam distúrbios ginecológicos como o SOP, diabetes gestacional, abortos espontâneos, morte fetal [Vantyghe 2008] e um maior risco de doença cardiovascular [Hegele 2001]; bem como dores musculares [Bidault 2011]. A presença de lipomas subcutâneos, não presente em todos os



Figura 10. Paciente com a Doença de Dunnigan



Figura 11. Hipertrofia dos gêmeos numa paciente com a Doença de Dunnigan

pacientes, poderia levar o clínico a suspeitar de doença de Dunnigan no contexto de um fenótipo de LDPF (Figura 14) [Araújo-Vilar 2012].

O espectro de transtornos cardiovasculares nesta lipodistrofia é amplo, incluindo doença cardiovascular aterosclerótica precoce, alterações do ritmo cardíaco, valvulopatias o miocardiopatia hipertrófica [Hegele 2001, Vantyghem 2004, Araújo-Vilar 2008, Bidault 2013, Andre 2015]. As alterações do ritmo cardíaco são mais frequentes naqueles casos devidos a variantes na lamina A/C diferentes do codão Arg482 [Kwapich 2018].

A prevalência de alterações metabólicas e doença vascular aterosclerótica é notavelmente mais frequente nas mulheres que nos homens [Garg 2000]; por outro lado, foi relatado recentemente, um fenómeno de antecipação com ligação a complicações metabólicas da doença de Dunnigan [Jeru 2017].

A história familiar (dominante vs. recessivo) e certos rasgos fenotípicos e transtornos associados (valvulopatias, hipertrofia miocárdica e/ou transtornos do sistema de condução cardíaco) podem servir de guia para o diagnóstico molecular.



Figura 12. Flebomegalia numa paciente com a Doença de Dunnigan



Figura 13. Acanthose nigricans numa paciente com a Doença de Dunnigan



Figura 14. Lipomas numa paciente com a Doença de Dunnigan



Outras laminopatias (distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular dos membros e cinturas ou cardiomiopatia dilatada familiar) também podem estar associadas com a LDPF tipo 2 ou incluso estar presentes em outros membros da família [Subramanyam 2010, Guillín-Amarelle 2018b]. Por tanto, recomenda-se uma avaliação cardíaca e muscular cuidadosa, inclusive dos familiares sem fenótipo evidente. As variantes com exons diferentes do 8 na LMNA podem levar a formas atípicas de LDPF tipo 2, nas quais a lipodistrofia é menos evidente, o inclusive se pode confundir com o síndrome de Köbberling.

Os níveis séricos de leptina tendem a ser baixos nas lipodistrofias parciais familiares, embora não se tenha definido um limiar específico como critério de diagnóstico [Brown 2016].

A **LDPF tipo 3** (MIM: #604367) [Barroso 1999, Agarwal 2002] segue um padrão de herança autossômica dominante. A lipoatrofia aparece na adolescência ou na idade adulta, afetando as extremidades, nádegas e quadris. Embora nem sempre, pode haver uma acumulação de gordura na cara, pescoço e região supraescapular, bem como na região abdominal. Também foram relatadas hipertrofia muscular, particularmente nos antebraços e nas panturrilhas, bem como amenorreia, hirsutismo e acantose nigricans. Também pode ocorrer hipertensão grave e mal controlada no caso de gravidez, eclâmpsia [Al-Shali 2004, Heggele 2006, Francis 2006, Auclair 2013]. As complicações cardiometabólicas são geralmente graves [Semple 2006]. No entanto as características diferenciadoras incluem a presença de alguma gordura subcutânea na parte superior dos braços e panturrilhas.

A **FPLD tipo 4** (MIM: #613877), associada a variantes no gene PLIN1, segue um padrão de herança autossômica dominante. A lipoatrofia aparece na infância ou na idade adulta, com possível acumulação de gordura facial.

Estes pacientes também apresentam diabetes resistente à insulina, acantose nigricans, hipertrigliceridemia grave, hipertensão e esteatose hepática [Gandotra 2011]. A lipoatrofia afeta predominantemente a região glútea e as extremidades inferiores, embora também se tenha observado uma diminuição do tecido adiposo subcutâneo no tronco e nas extremidades superiores. Também apresentam hipertrofia muscular, mais notória nas extremidades inferiores. O tecido adiposo faciocervical pode apresentar-se normal, mas 2 pacientes tinham aparência cushingóide. Duas das pacientes apresentavam disfunção ovárica, com oligomenorreia crônica e hiperandrogenemia, respetivamente.

Os tipos 5 e 6 de LDPF são condições recessivas e apenas foram relatados alguns casos. A **LDPF tipo 5** (MIM: #615238) aparece na primeira infância, enquanto que a tipo 6 aparece na idade adulta.



Até à data somente se publicou um caso de **LDPF tipo 5** [Rubio-Cabezas 2009] decorrente de uma variante no gene CIDEA. Nesta paciente verificou-se, mediante ressonância magnética, a ausência de depósitos de gordura nos glúteos, quadris e extremidades inferiores com a preservação da gordura visceral, do pescoço e das axilas, bem como das extremidades inferiores musculosas. A paciente apresentava acantose nigricans e diabetes mellitus com propensão à cetose, dislipidemia grave com hipertrigliceridemia e pancreatite secundária, bem como hepatomegalia relacionada com esteatose hepática.

A **LDPF tipo 6** (MIM: #615980) [Farhan 2014, Carboni 2014, Zolotov 2017] é uma lipodistrofia parcial de início tardio (2^a-3^a década) devido a variantes bialélicas no gene LIPE que estão associadas a lipomatose múltipla ou com acúmulos anormais de gordura no pescoço, área supraclavicular, as axilas, e a região debaixo dos tríceps, costas, abdômen e lábios maiores. A lipoatrofia afeta principalmente as nádegas, quadris e extremidades inferiores. Notavelmente, estes pacientes podem apresentar distrofia muscular progressiva que se manifesta como fraqueza proximal nas extremidades inferiores, embora também possa afetar a cintura escapular, aumento da creatina e da quinase e alterações distróficas na biópsia muscular. Como no resto das LDPF não são incomuns, a presença da diabetes mellitus, a hipertrigliceridemia e a esteatose hepática que aparecem na maturidade.

A **LDPF associada a PCYT1A** segue um padrão de herança autossômico recessivo [Payne 2014] e só 2 casos foram registados até à data. O início do fenótipo é precoce, durante a infância, e a lipoatrofia afeta os braços, pernas e nádegas, com a preservação de gordura no tronco, regiões dorsocervical e submandibular, assim como também no monte de Venus e nos grandes lábios. Ao contrário de outros subtipos de LDPF esta condição apresenta baixa estatura e atrofia muscular. A diabetes secundária e a resistência à insulina aparecem na segunda década. Estes pacientes apresentam hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol-HDL, hipertransaminasemia e esteatose hepática grave.

A **LDPF associada a ADRA2A** segue um padrão de herança autossômico dominante [Garg 2016] e até à data, foram identificados 3 pacientes pertencentes à mesma linhagem. A doença inicia-se na adolescência e é caracterizada por uma acentuada perda de gordura subcutânea nas extremidades superiores e inferiores (incluindo as plantas dos pés), e na região anterior do tronco e nos quadris, bem como no crânio e nas órbitas. Para além disso, estes pacientes apresentam um aumento da gordura na cara e no pescoço, tanto na região anterior quanto posterior, na região cervicotorácica posterior e na região intra-abdominal, enquanto que a gordura perirrenal e intraperitoneal posterior se



encontra preservada. Também apresentam hipermusculação nas extremidades e acantose nigricans. As complicações metabólicas (diabetes e dislipidemia) e hipertensão arterial aparecem na 3^a- 4^a década de vida. A paciente de mais idade que foi estudada também apresentou hirsutismo, oligomenorréia e doença cardiovascular precoce.

A **LDPF associada a MFN2** [Sawyer 2015, Rocha 2017, Capel 2018] é um transtorno autossômico recessivo com início na infância ou na adolescência associado a uma variante p.Arg707Trp na proteína mitofusina 2 na homozigose ou heterozigose composta. É caracterizada pela presença de massas lipomatosas, que podem ser de tamanho grande, na parte superior do corpo, podendo comprometer as vias aéreas, associadas a uma perda de tecido adiposo na região glúteo-femoral, antebraços e extremidades inferiores. Com frequência também associada a neuropatia periférica axonal, também de início precoce, e contraturas secundárias nos pés.

As mulheres podem apresentar amenorreia primária em relação com hipogonadismo hipogonadotrópico, atraso na idade óssea, atraso no desenvolvimento de características sexuais secundárias e útero pequeno.

Outras características clínicas que podem estar presentes são: um aumento de musculatura nas extremidades, flebomegalia, aumento do apetite, crescimento do cabelo com padrão masculino, acantose nigricans, bem como câibras nas pernas após fazer exercício e sensações de queimação e formiguelo nas mãos e nos pés. Metabolicamente apresentam resistência à insulina com hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia com baixos níveis de colesterol-HDL. Apesar destes pacientes terem um peso normal ou estarem obesos, os níveis plasmáticos de leptina e adiponectina apresentam-se muito reduzidos.

11. LIPODISTROFIAS PARCIAIS ADQUIRIDAS

11.1 Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) ou Síndrome de Barraquer-Simons

O síndrome de Barraquer-Simons é um transtorno muito raro de etiologia desconhecida (possivelmente autoimune) caracterizado por uma perda cefalocaudal do TAS. É mais comum em mulheres que em homens (relação 4: 1) (Fig. 15), e a perda de gordura começa geralmente na infância ou na adolescência, e as vezes depois de uma infecção viral. A perda de gordura afeta inicialmente a cabeça, dando às crianças uma aparência envelhecida, e progride depois até a cintura escapular, até às extremidades superiores e tronco [Brown 2016] um processo que pode levar semanas, meses ou anos. Quando uma mulher afeta-



Figura 15. Paciente com síndrome de Baraquer-Simons

da ganha peso, ela acumula gordura nos quadris e nas extremidades inferiores, apresentando um fenótipo único de LPA. Também foram descritos depósitos de gordura nos seios e áreas dispersas do corpo. A gordura da região glútea, da medula óssea, órbitas e região mediastinal não se apresenta afetada. A gordura intra muscular, intraperitoneal e perirrenal também se apresenta normal. Os braços tem musculatura bem definida e flebomegalia aparente. A acantose nigricans está geralmente ausente [Misra 2004]. Embora a etiologia da LPA seja ainda desconhecida, a presença de outras doenças autoimunes podem ajudar na confirmação do diagnóstico, em particular a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), que pode provocar insuficiência renal [Brown 2016].

Embora historicamente se considere que as complicações metabólicas não são especialmente relevantes neste subtipo de lipodistrofia [Misra 2004], um estudo recente sugere que essas complicações foram subestimadas [Akinci 2015]. Os pacientes tendem a apresentar níveis séricos baixos de complemento C3 e leptina e o fator nefrítico C3 detetável [Misra 2004].

Como já se mencionou, um rasgo característico é a sua associação com a GNMP, que afeta aproximadamente um terço dos pacientes (Misra, 2004). Em



Figura 16. Paciente com lipodistrofia parcial associada com o trasplante de células - troco hematopoiéticas

geral, estes pacientes não apresentam evidência clínica de doença renal ou anormalidades na função renal até 10 anos após o início da perda de tecido adiposo. Foram detetadas doenças autoimunes e anticorpos antinucleares e anti-ADN em vários pacientes. A morbidade e mortalidade deste trastorno estão fundamentalmente relacionadas com a doença renal e as doenças autoimunes a que frequentemente está associado.

11.2. Lipodistrofia parcial associada ao transplante de células – tronco hematopoiéticas na infância

Foi descrita em vários relatórios, a existência de um padrão anormal de gordura subcutânea e visceral entre os pacientes submetidos a radioterapia corporal total, incluindo os sobreviventes de câncer infantil (leucemia, retinoblastoma) e naqueles que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas [Adachi 2013, Wei 2015, Adachi 2017]. A referida lipodistrofia aumenta o risco de desenvolver endocrinopatias e transtornos metabólicos como complicações tardias após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Este síndrome é conhecido como "lipodistrófico e sarcopênico" devido à baixa massa magra dos pacientes [Adachi 2013]. Nestes pacientes, a lipoatrofia é notável nas regiões glúteas e nas extremidades, enquanto que a gordura se apresenta preservada nas bochechas, no pescoço e no abdômen. Isto está associado a uma maior deposição de gordura visceral, resistência à insulina e hipertrigliceridemia. Estas características assemelham-se às da LDPF (Fig. 16).



12. SINDROMES COMPLEXOS

Consideram-se síndromes lipodistróficas complexas aqueles em os que a lipodistrofia é um componente mais, e não necessariamente o mais relevante, de uma constelação de sinais e sintomas que são reflexo de alterações em diferentes tecidos, órgãos ou sistemas, e que com frequência apresentam características dismórficas. Eles incluem os síndromes de envelhecimento precoce e certos síndromes auto-inflamatórios

13. SINDROMES DE ENVELHECIMENTO PRECOCE (Progerias)

Os síndromes progeroides são caracterizados pela presença de estigmas de envelhecimento precoce geral, como alopecia, cabelo grisalho, osteoporose, contraturas articulares, um grau variável de lipodistrofia, perda de massa muscular ou alterações senis na pele, entre outros [Conneely 2012, Lessel 2015 Carrero 2016] (Tabela 4).

Tabla 4. Sinais sugestivos de quadros de envelhecimento precoce

Atraso no desenvolvimento
 Estatura baixa
 Alopecia
 Grisalho prematuro do cabelo
 Olhos esbugalhados
 Cataratas
 Micrognatia
 Surdez neurosensorial
 Apinhamento dental
 Nariz pontiagudo/bulboso
 Voz de apito, nasal
 Pele esticada, seca, com rugas
 Lesões esclerodermiformes
 Máculas leucomelano-dérmicas
 Displasia ungueal
 Ombros caídos
 Acro-osteólise
 Osteopenia-osteoporose
 Contraturas articulares
 Escassa massa muscular



Algumas características, como baixa estatura, alopecia, cabelos grisalhos, alterações esclerodérmicas da pele, atrofia cutânea, distrofia das unhas, osteoporose, acro-osteólise, contraturas articulares, mandíbula pequena, apinhamento dentário, baixa massa muscular ou pigmentação manchada da pele, entre outros, são altamente sugestivos de síndromes de envelhecimento precoce [Hennekam 2006].

13.1. Progerias associadas à lipoatrofia generalizada

Síndrome de Hutchinson-Gilford



As características fenotípicas da progeria Hutchinson-Gilford (HGPS) (MIM: #176670) são semelhantes independentemente do sexo ou etnia. Os pacientes são normais ao nascer. A aparência física específica começa a ser evidente aos 18-24 meses de idade e inclui uma gama ampla de sinais e sintomas [Hennekam 2006, Mazereeuw-Hautier 2007, Merideth 2008]: atraso no crescimento, estatura baixa, baixo peso, desenvolvimento sexual incompleto (pré-púbere), cabeça desproporcionalmente grande com palato ogival, nariz pontiaguda micrognatia, voz nasal ou de apito, cianose circumoral, osteólise mandibular e apinhamento dentário, lipodistrofia generalizada que preserva a gordura intra-abdominal, acroosteólise, osteopenia e osteoporose, massa muscular reduzida e rigidez articular com mobilidade restrita (Fig. 17). A pele fica mais fina e esclerótica, com muitas manchas leucomelanodérmicas (Fig. 18) e uma vasculatura proeminente. As características clínicas adicionais são hipoacusia neurossensorial condutiva ou de alta frequência, alopecia precoce com ausência de sobrancelhas e cílios, com veias proeminentes no couro cabeludo e distrofia ungueal (Fig. 19). As neoplasias malignas não são típicas no HGPS.

Os testes bioquímicos podem mostrar tempos prolongados de protrombina, contagem elevada de plaquetas e níveis séricos elevados de fósforo. Os valores de

Figura 17. Paciente com Progeria de Hutchinson-Gilford

insulina em jejum podem ser altos e, às vezes, acompanhados de diabetes não cetótica e hipertrigliceridemia [Merideth 2008].

Existem evidências de espessamento da adventícia arteriolar em pacientes com HGPS e, ao mesmo tempo, baixa complacência vascular. Estes pacientes sofrem de hipertensão arterial, o que leva a hipertrofia biventricular e aumento biauricular [Merideth 2008]. A doença cardiovascular (acidente vascular, cerebral, infarto do miocárdio) é causa de morte prematura, com uma expectativa de vida média de 13.4 anos (7-27.5) [Hennekam 2006, Merideth 2008].



Figura 18. Máculas leucomelanodérmicas numa paciente com Progeria de Hutchinson-Gilford



Figura 19. Distrofia ungueal numa paciente com Progeria de Hutchinson-Gilford



Progeria de Néstor-Guillermo

Esta progeria (MIM: #614008) deve o seu nome a Néstor e Guillermo, dois pacientes de 31 e 24 anos, provenientes de duas famílias espanholas não aparentadas. O transtorno é definido como uma laminopatia secundária. Surge de uma variante homozigótica de sentido errado no gene BANF1, o gene que codifica o Fator Barreira de Auto-integração (BAF), uma proteína que medeia nas interações entre as lâminas nucleares e a cromatina ao longo do ciclo celular [Cabanillas 2011].

Os pacientes afetados apresentaram desenvolvimento normal até aos dois anos. A partir desse momento mostraram uma falha no desenvolvimento e uma aparência peculiar que inclui características de envelhecimento: micrognatia, crista nasal convexa, proptose, pele atrófica com manchas senis, lipoatrofia generalizada com flebomegalia. Sofriam de osteoporose, escoliose acentuada desde os 18 anos e osteólise severa da mandíbula, ou maxilar superior, das clavículas, das costelas e das falanges distais. Ao contrário do que acontece com a HGPS, ambos pacientes eram mais altos (145 cm) e tinham preservadas as sobrancelhas, cílios e couro cabeludo, até ao menos os 12 anos de idade. No entanto, a diferença mais importante entre estes transtornos reside em dois pontos chave: uma esperança de vida muito mais longa e a ausência de aterosclerose e síndrome metabólica. De facto, alguns chamam-lhe "a progeria crónica" devido a um curso clínico mais indolente e uma maior sobrevivência. Por outra parte, os pacientes apresentavam hipertensão pulmonar secundária e um padrão severo de espirometria restritiva com aumento biauricular. Os estudos analíticos revelaram apenas deficiência de vitamina D2 e hipoleptinemia grave. Ao contrário do HGPS e do MAD, esses pacientes não apresentavam alterações metabólicas, esteatose hepática ou aterosclerose [Cabanillas 2011, Puente 2011].

Displasia mandibular-acral tipo B

A displasia mandibular - acral (MAD) é um transtorno autossómico recessivo extremamente raro que aparece na primeira infância (2-4 anos) e que é caracterizado por múltiplas anomalias osteomusculares e características progeroides. Existem dois tipos de MAD: A (perda parcial de gordura nas extremidades conservando-se a gordura do pescoço e do tronco) e B (generalizada). A MAD pode ser devida a variantes no gene LMNA (tipo A) [Novelli 2002] (ver abaixo) ou no gene ZMPSTE24 (tipo B) [Agarwal 2003b, Ben Yaou 2011]. Foram relatados casos de cerca de 30 pacientes com MADA, enquanto que os pacientes com MADB não chegam a uma dúzia [Garg, 2011, Vantyghem 2012, Worman 2009].



O fenótipo de MADB (MIM: #608612) aparece ao nascimento, com atraso no crescimento pós-natal e dificuldades na alimentação, não tendo ocorrido um parto infrequente ou um nascimento prematuro. As crianças tem queixo pequeno e o nariz pontiagudo, boca pequena, apinhamento dentário e retrognatia. Apresentam também contraturas devido ao estiramento da pele. São características típicas, as manchas de pele pigmentadas, fechamento tardio das fontanelas, persistência de ossos wormianos [Bertrand 2011], clavículas pequenas e hipoplásicas, osteólise distal progressiva das falanges e clavículas e outros estigmas do envelhecimento como surdez neurosensorial ou queda do cabelo.

Um fator de diferenciação deste síndrome progeroide é a presença de nódulos subcutâneos escleróticos e calcificados, ausência de acantose nigricans, doença renal (glomerulopatia) e um padrão generalizado de lipodistrofia [Schrandner-Stumpel 1992, Simha 2002, Ben Yaou 2011]. A tolerância à glicose é normal, mas há hiperinsulinismo nos estados de jejum e pós-prandial, hipertrigliceridemia e níveis baixos de colesterol-HDL [Simha 2003b].

Síndrome progeroide atípico

Em todos os casos, está presente a lipodistrofia, embora em graus variados, desde formas generalizadas a formas parciais que afetam apenas as extremidades distais dos membros. As características clínicas destes transtornos coincidem em alguns casos com outras entidades relacionadas com variantes na LMNA, como o HGPS, LDPF2, MAD, distrofia muscular de Emery-Dreiffus o cardiomiopatia dilatada familiar, o que sugere que as entidades clínicas independentes são na realidade formas diferentes. Algumas variantes “missense” em heterozigossidade e, geralmente, de novo, no gene LMNA dão origem a outros subtipos de envelhecimento precoce diferente do HGPS clássico: são chamados de apresentação do mesmo transtorno, modulado por fatores desconhecidos (endógenos e/ou exógenos). Além disso, a mesma variante pode causar diferentes características clínicas.



Figura 20. Paciente com síndrome progeroide atípico

Por tanto, os síndromes progeróides atípicos (APS) constituem um pequeno conjunto de transtornos devidos a variantes de sentido errado heterozigóticas no gene LMNA, com um começo ligeiramente atrasado de manifestações clínicas quando comparadas com HGPS e MAD (Fig. 20) [Garg 2009, Guillín-Amarelle 2015]. Da mesma forma, os pacientes parecem viver mais tempo, inclusive mais de 50 anos [Motegi 2014].

Clinicamente eles são marcadamente heterogêneos, mas compartilham várias características comuns com o resto dos síndromes de envelhecimento precoce, como os cabelos grisalhos, surdez neurosensorial e em alguns casos, pele esclerótica (Fig. 21) com lesões leucomelanodérmicas (Fig. 22), rigidez articular, alopecia (às vezes leve ou ausente), mandíbula pequena, implantação anormal dos dentes com apinhamento, palato ogival ou nariz pontiaguda [Csoka 2004, Doubaj 2012]. No entanto, diferentemente dos pacientes com MAD ou HGPS, na APS a acroosteólise está ausente ou apresenta-se de forma leve, afetando somente as falanges distais, e o mesmo se pode dizer com respeito à hipoplasia clavicular [Garg 2009]. Curiosamente, apesar de os ciclos menstruais serem normais, as mamas hipoplásicas são comuns em mulheres com APS. Foi relatada falência ovárica prematura apenas em alguns poucos casos [Garg 2009].



Figura 21. Lesões esclerodermiformes em paciente com síndrome progeroide atípico



Figura 22. Máculas leucomelanodérmicas num paciente com síndrome progeroide atípico

A nível cardiovascular são frequentes as anormalidades graves nas válvulas cardíacas, que incluem a insuficiência mitral, aórtica e, às vezes, tricúspide, assim como a estenose aórtica. Os pacientes podem ter que submeter-se a um trasplante de coração devido a cardiomiopatia dilatada [Hussain 2018]. Em relação ao tipo de lipodistrofia na APS, esta pode ser generalizada (com ou sem excesso de gordura visceral) ou parcial, e estar acompanhada de diabetes, hipertrigliceridemia e esteatose hepática com hepatomegalia. Em geral, as alterações metabólicas são piores que as observadas na HGPS ou MAD e, surpreendentemente, a acantose nigricans está ausente [Csoka 2004, Mory 2008].

Registou-se recentemente uma síndrome de envelhecimento precoce associada a variantes no códon 55 (exon 1) no gene LMNA [Soria-Valles 2016]. O quadro clínico desta progeria neonatal atípica associada a LMNA, observada em três crianças, recapitula o dos pacientes com HGPS e MAD. No entanto, os sintomas aparecem cedo no ciclo da vida, a lipodistrofia pode ser generalizada ou parcial, e o pronóstico é pobre em relação às apneias obstrutivas associadas ao retrognatismo e ao acidente vascular cerebral.



Finalmente, a cardiomiopatia dilatada com hipogonadismo hipergonadotrópico é uma forma atípica de HGPS de início tardio, devido a variantes “missense” no gene LMNA (A57P e L59R) (MIM: #212112) [McPherson 2009]. É caracterizada pela presença de cardiomiopatia dilatada, insuficiência ovárica precoce, lipodistrofia generalizada associada à resistência à insulina e alterações faciais e esqueléticas progressivas (hipoplasia clavicular, baixa densidade óssea). Ao contrário da forma clássica, os pacientes não sofrem de acroosteólise distal, alopecia, insuficiência grave de crescimento e aterosclerose acentuada. Neste caso, pode estar presente uma deficiência intelectual (9-25%).

Síndrome MDPL

O MDPL (hipoplasia mandibular, surdez, características progeróides, e síndrome da lipodistrofia) (MIM: #615381) é um transtorno autossômico dominante devido a variantes de novo no gene POLD1 caracterizado por hipoplasia mandibuloacral, surdez, manifestações progeróides, lipodistrofia generalizada e hipogonadismo masculino [Weedon 2013]. A doença aparece na primeira infância com baixo crescimento e extremidades magras devido à perda de tecido adiposo subcutâneo. A surdez neurosensorial aparece geralmente entre os 6 e os 18 anos de idade. As características faciais incluem nariz aquilino, olhos proeminentes, dentes apinhados e boca pequena. Alguns pacientes apresentavam uma perda mais generalizada de gordura subcutânea, inclusive na cara e no pescoço, que tende a aumentar com a idade. A acentuada diminuição da gordura subcutânea contrastava com um aumento marcado do tecido adiposo visceral. Todos os indivíduos afetados apresentavam evidência clínica e bioquímica de resistência à insulina, apesar de terem baixos valores de IMC. As características mais variáveis incluem doença hepática, telangiectasias, esclerodermia, atrofia cutânea e cataratas, bem como contraturas de ligamentos, osteoporose, cifose/escoliose, redução da massa muscular nas extremidades, hipogonadismo e testículos não descendentes nos homens. Muitas destas características são uma reminiscência da displasia mandibuloacral, ainda que nestes pacientes não se tenham observado acroosteólise, hipoplasia clavicular ou cabelo escasso [Shastri 2010].

Síndrome de Marfan com lipodistrofia semelhante ao síndrome progeróide neonatal

É uma doença autossômica dominante (MIM: #616914) devido a variantes de novo no gene FBN1 [O'Neill 2007, Graul-Neumann 2010, Takenouchi 2013, Passarge 2016].



A lipoatrofia já se manifesta no nascimento e é generalizada. Essa perda generalizada de gordura subcutânea é semelhante à da LCG, ainda que em alguns pacientes o padrão consistia numa diminuição da gordura subcutânea na região paravertebral, na região glútea lateral, na face e na parte distal das extremidades distais, com uma diminuição acentuada da gordura intra-abdominal e intermuscular. Além disso, e com diferença da CGL que está associada com a hipertrofia muscular, estes pacientes também tem perda concomitante de massa muscular que pode contribuir para uma aparência extremamente magra. Observam-se igualmente, veias proeminentes, possivelmente devido à hipoplasia da derme.

Já ao nascimento os pacientes apresentam uma aparência progeróide, com testa proeminente, escafocefalia com a fontanela anterior aberta, nariz afiado, palato alto e estreito e retrognatismo, baixa implantação dos pavilhões auriculares, braços e pernas alongadas, aracnodactilia e artrogripose, principalmente nas extremidades inferiores. Também apresentam proptose e pectus excavatum, assim como miopia grave bilateral. A postura é ligeiramente cifótica sem escoliose, com escápulas aladas. Havia uma leve hiperextensibilidade das articulações dos dedos.

Não foram encontradas anormalidades metabólicas importantes, exceto hipertrigliceridemia leve a moderada que geralmente é transitória, hiperinsulinemia com glicose plasmática em jejum normal e hemoglobina A1c normal.

Estes pacientes não apresentavam sinais de fígado gordo, esplenomegalia, aterosclerose ou ovários policísticos. O desenvolvimento mental e motor estão dentro dos limites normais.

Os sinais clínicos associados ao síndrome de Marfan são variáveis. Embora a hiperextensibilidade articular, a aracnodactilia e a miopia grave sejam frequentes, outros sinais como a ectopia lentis, a dilatação do arco aórtico, o prolapso mitral, e a ectasia dural lombossacra apenas estão presentes em alguns pacientes.

Síndrome de Cockayne

A síndrome de Cockayne (MIM: #216400, #133540) é um transtorno multissistêmico do desenvolvimento, com um fenótipo clínico não homogêneo [Nance 1992] e é considerada uma progeria, e muitas das suas características clínicas, incluída a neurodegeneração que aparece cedo e que resulta em deficiência mental, e a aparência da pele se assemelham ao envelhecimento acelerado. Este quadro autossômico recessivo é devido a variantes bialélicas nos genes



ERCC6 ou ERCC8 [Licht 2003, Henning 1995]. Deve-se suspeitar deste diagnóstico em qualquer criança com falha no crescimento pós-natal, microcefalia e duas das seguintes características: mãos e pés persistentemente frios, surdez bilateral, sensibilidade aumentada à luz solar, contraturas nas articulações, perda progressiva de gordura corporal, cataratas ou características faciais características. A idade média da morte é de 8.4 anos, geralmente devida a uma neurodegeneração progressiva.

Os pacientes podem apresentar retinopatia progressiva, atrofia do disco ótico, pupilas mióticas ou lacrimejamento reduzido; cáries dentárias; uma aparência física característica- a do "nanismo caquético", com uma postura característica no paciente ambulatorio.

Os achados menos comuns incluem hipertensão, disfunção renal, hepatomegalia e/ou transaminases elevadas, testículos não descidos e anidrose.

Síndrome de Keppen-Lubinsky

Esta síndrome é uma condição autossômica recessiva causada por variantes bialélicas no gene KCNJ6 [Masotti 2015] associado à lipodistrofia generalizada (MIM: #614098).

Estes pacientes apresentam atraso grave no desenvolvimento, deficiência intelectual, hipertonia, hiperreflexia, crescimento abaixo do quinto percentil aos 6-9 meses, microcefalia, olhos grandes proeminentes, ponte nasal estreito, lábio superior reservado, palato ogival, boca aberta, pele aderida e uma aparência envelhecida.

Síndrome de Ruijs-Aalfs

A síndrome de Ruijs-Aalfs (MIM: #616200) é um transtorno autossômico recessivo causado por variantes bialélicas no gene SPRTN [Lessel 2014].

Estes pacientes apresentam atraso no crescimento, baixa estatura, lipodistrofia, atrofia muscular, sinais de envelhecimento precoce, e falecem antes dos 20 anos como resultado de hepatocarcinoma. Entre os sinais clínicos que apresentam destacam-se: cataratas, cabelo grisalho prematuro, olhos pequenos, nariz bulboso com ponte nasal alta, lábio superior pequeno, e anormalidades esqueléticas: micrognatia, pequeno diâmetro frontotemporal, ombros caídos, cifoescoliose, pectus excavatum leve, contraturas bilaterais moderadas de ambos cotovelos, clinodactilia bilateral e pés chatos.



13.2. Progerias associadas à lipoatrofia parcial

Displasia mandíbuloacral tipo A

Displasia mandíbuloacral tipo A (MADA, MIM: #248370) é um transtorno autosômico recessivo muito raro (homozigoto o heterozigoto composto) devido a variantes no gene LMNA.

A MADA é identificada entre a infância e a puberdade (média de 5 anos) devido à baixa estatura e características fenotípicas específicas: nariz pontiaguda, palato ogival, cabelo escasso, anormalidades craniofaciais como mandíbula hipoplásica e apinhamento dentário displasia clavicular, osteoporose, osteólise progressiva dos ossos distais, suturas cranianas persistentemente largas, múltiplos ossos wormianos, pigmentação anormal da pele e rigidez articular. Curiosamente, no caso da osteólise, com os anos, ela pode estender-se a outras regiões do esqueleto, como os cotovelos [Young 1971, Novelli 2002, Kosho 2007, Guglielmi 2010].

O padrão de lipodistrofia é parcial e está associado com uma resistência extrema à insulina e um acentuado hipermetabolismo [Freidenberg 1992]. Os pacientes apresentam tolerância normal à glicose, mas pode haver hiperinsulinemia pós-prandial e em jejum e hipertrigliceridemia com baixos níveis de HDL. Além disso, foi observada disfunção adrenal cortical prematura em alguns casos, como ocorre no envelhecimento normal [Ng 2000].

Síndrome de Werner

A síndrome de Werner [Yu 1996] (MIM: #277700) é causada por uma variante homozigótica ou heterozigótica composta no gene RECQL2, que codifica uma exonuclease nuclear.

O fenótipo típico deste transtorno começa progressivamente na primeira ou segunda décadas de vida, por isso a síndrome de Werner pode considerar-se uma síndrome progeóide de início tardio [Hegele 2007]. Os pacientes apresentam estatura baixa, face de pássaro com nariz pontiaguda, voz aguda, cataratas, grisalho prematuro, sinais cutâneos de esclerodermia e osteoporose. Além disso, estes pacientes apresentam lipodistrofia que afeta a face e as extremidades, com tronco robusto, associada com resistência à insulina e diabetes, hipogonadismo (atrofia gonadal), atrofia muscular das extremidades, calcificação dos vasos sanguíneos, demência senil e morte prematura (3^a-4^a década) relacionada com doenças cardiovasculares ou câncer. A malignidade é frequente nestes pacientes (10%) [Goto 1996], com cânceres não epiteliais (osteossarcoma, sarcoma de tecidos moles, melanoma) mais frequentes que na população geral.



Síndrome SHORT

SHORT (MIM: #269880) é o acrônimo de S = altura; H = hiperextensibilidade das articulações ou hérnia (inguinal) ou ambas; O = depressão ocular; R = anomalia de Rieger; T = atraso na denteição. Nesta síndrome autossômica dominante, a lipodistrofia não progressiva manifesta-se principalmente pela falta de gordura subcutânea na face, no tórax e nas extremidades superiores, respeitando as pernas; uma estatura magra generalizada e, às vezes, perda local de gordura que resulta em pequenas cavidades cutâneas nos cotovelos ou nádegas [Koenig 2003]. Todos os pacientes apresentavam estatura relativamente baixa em comparação com as suas famílias. Outras características incluem rosto triangular, testa proeminente, olhos afundados, hipoplasia ou asas nasais finas, queixo pequeno e pavilhões auriculares grandes. A hipoplasia do terço medio facial dá aos pacientes a impressão de prognatismo aparente apesar da micrognatia. Apresentam também atraso na idade óssea e hipotricose [Aarskog 1983]. A pele fina e enrugada e as veias facilmente visíveis intensificam a impressão progeoidea [Koenig 2003]. A anomalia de Rieger pode manifestar-se ao nascimento com glaucoma congênito e córnea turva ou com ausência completa do estroma da íris. Apesar do atraso na fala na infância, o estado mental parece ser normal ou ligeiramente inferior ao normal [Gorlin 1975]. O transtorno é causado por uma variante heterozigótica no gene PIK3R1 [Thauvin-Robinet 2013].

Metabolicamente, podem apresentar diabetes mellitus não cetótico com resistência à insulina [Aarskog 1983, Schwingshandl 1993, Avila 2016].

Em 2008 Reardon e Temple descreveram 2 pacientes com nefrocalcinose na infância e também mostraram um aumento no cálcio sérico e urinário, postulando que o metabolismo alterado do cálcio pode ser uma característica da síndrome SHORT.

Em 2016, Avila et al. Concluíram depois de examinar as características clínicas de 32 pacientes com diagnóstico de SHORT que, as características principais do transtorno incluem a lipoatrofia e resistência à insulina, e que as características menores da síndrome SHORT devem incluir atraso na denteição, pele enrugada, atraso na fala, surdez neurosensorial, hiperextensibilidade das articulações e hérnia inguinal.

Síndrome de Bloom

A síndrome de Bloom (MIM: #210900) é um transtorno pediátrico autossômico recessivo causado por mutações no RECQL3, que codifica RecQ helicase [Ellis 1995]. Esta síndrome caracteriza-se por deficiência no crescimento, telangiect-



tasia, pigmentação da pele alterada, fotosensibilidade, hipertricose, polidactilia, predisposição à malignidade e instabilidade cromossômica. A lipodistrofia afeta as extremidades e o abdômen. A diabetes pode estar presente.

Fontaine Progeroid Syndrome

A síndrome progeroide de Fontaine [Fontaine 1977] é um transtorno autossômico dominante devido a variantes no gene SLC25A24 [Ehmke 2017] (MIM: #612289). Provavelmente se trate da mesma entidade que a síndrome progeroide de Petty.

Estes pacientes apresentam um atraso no crescimento pré e pós - natal; uma aparência envelhecida que se caracteriza por uma diminuição da gordura subcutânea, pele enrugada e veias proeminentes; a fontanela anterior grande, padrão anormal de cabelo no couro cabeludo, dismorfismos faciais semelhantes (por exemplo, face triangular, crista nasal convexa e orelhas afundadas) e unhas pequenas e falanges distais, especialmente nos lados ulnar e peroneal. Além disso, dois dos indivíduos tiveram craneosinostose [Writzl 2017]. A maioria tem uma morte prematura.

Síndrome progeroide neonatal

Este transtorno, também conhecido como síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, segue um padrão de herança autossômica recessiva. Desconhece-se a sua base molecular, embora tenha sido sugerido que a síndrome pode ser causada por alteração no funcionamento da subunidade A do ARN polimerase III (POLR3A) [Paolacci 2017]. As crianças afetadas são caracterizadas pelo atraso no crescimento intrauterino, atraso no crescimento, estatura baixa, aparência progeroide com deformidades cranianas, hipotonia, declínio mental variável e morte na infância [Hegele 2007]. A lipodistrofia é quase generalizada, e em alguns casos foi relatada um acúmulo paradoxal de gordura ao redor das nádegas, na área anogenital e nos flancos [Arboleda 1997, O'Neill 2007]. Recentemente [Garg 2015], foram relatadas duas variantes do gene CAV1 em dois pacientes com algumas características semelhantes ao síndrome progeroide neonatal, mas com maior sobrevivência.

14. SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

As síndromes auto-inflamatórias que causam lipodistrofia incluem a síndrome de Nakajo-Nishimura; JMP: contraturas articulares, atrofia muscular, anemia microcítica e síndrome da lipodistrofia induzida por paniculite; e dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e síndrome da temperatura elevada



(CANDLE). Estes transtornos começam na infância e a lipodistrofia pode ser generalizada ou parcial, afetando a face e as extremidades. Todos são transtornos recessivos relacionados com mutações em genes que codificam proteínas que são essenciais para a maturação e montagem das subunidades proteossomais [Agarwal 2010, Arima 2011, Kluk 2014].

A síndrome de Nakajo-Nishimura é uma doença inflamatória que inclui atrofia lipomuscular e contraturas nas articulações [Arima 2011]. Tal como o próprio nome indica a síndrome de JMP é caracterizada por contraturas nas articulações, atrofia muscular, anemia microcítica e lipodistrofia induzida por paniculite [Garg 2010]. Outras características incluem febre intermitente, hipergamaglobulinemia, aumento da velocidade de sedimentação, hepatoesplenomegalia e calcificação dos gânglios basais. Na síndrome CANDLE, os pacientes apresentam febre recorrente na infância e placas anulares violáceas nas pálpebras e lábios, evoluindo durante a infância com perda de gordura subcutânea na face e nas extremidades superiores. Os pacientes apresentam também hepatoesplenomegalia, artralgias, anemia microcítica, aumento da velocidade de sedimentação e calcificações nos gânglios basais [Torrelo 2010].

15. LIPODISTROFIAS LOCALIZADAS

Estas formas de lipodistrofia são caracterizadas por perda de gordura subcutânea em uma pequena área do corpo, que contrasta com as formas de lipodistrofia generalizadas ou parciais (mas não localizadas) descritas anteriormente.

Lipodistrofia localizada causada por fármacos

Foram relatadas reações anormais na gordura subcutânea a medicamentos, principalmente injeção de insulina em pacientes com diabetes [Radermecker 2007]. A insulina injetada pode causar lipohipertrofia (um desenvolvimento lipomatoso secundário ao efeito lipogénico da insulina) ou lipoatrofia, que se considera um efeito secundário imunológico adverso da ação da insulina [Peiteiro-González 2011]. A lipoatrofia induzida por injeção de insulina ocorre geralmente em crianças e jovens diabéticos tipo 1 (Fig. 23). A lipoatrofia está se tornando progressivamente pouco comum com a disponibilidade de análogos de insulina desenhados mais recentemente, enquanto que a lipohipertrofia continua predominante [Hussein 2007]. Além disso, foi relatado que o pegvisomant injetado, um antagonista da hormona do crescimento usado no tratamento da acromegalia, causa lipohipertrofia na parede abdominal, no local das injeções, em alguns pacientes [Bonert, 2008]. Estas lipoatrofias primárias localizadas re-



Figura 23. Lipoatrofia localizada secundária devido à injeção de insulina

solvem-se geralmente de forma espontânea e não estão associadas a transtornos sistêmicos. A educação dos pacientes sobre a rotação do local da injeção e mudança da área de injeção parece ser o mais benéfico para evitar a lipodistrofia local como consequência das injeções de insulina ou pegvisomant nos pacientes afetados.

A lipoatrofia subcutânea localizada também é um efeito adverso frequente devido à repetição da injeção de corticosteróides intramusculares (Hamidou et al., 1991; Avilés-Izquierdo et al., 2006) e também se resolve espontaneamente, embora tenham sido relatados tratamentos de cosmética com ácido poliláctico (Brodell y Marchese Johnson, 2014) ou enchimentos de ácido hialurônico [Di Gregorio, 2016].

Lipoatrofia semicircular

A lipoatrofia semicircular é uma entidade rara que se caracteriza por depressões semicirculares no tecido adiposo subcutâneo nos aspectos ântero-laterais das coxas [Hodak

1990]. Afeta principalmente a pessoas que tenham trabalho de escritório e é considerada uma doença ocupacional. A pele e os músculos subjacentes permanecem intactos. Desconhece-se a origem desta forma peculiar de lipoatrofia, mas foram sugeridas causas como microtraumas mecânicos repetidos e pressão localizada sobre as coxas afetadas, e inclusive campos eletromagnéticos [Linares-García 2015], embora esta última pareça pouco plausível. Os relatos de atrofia semicircular envolvem principalmente mulheres, e foi sugerido que a constituição anatômica adiposa das coxas das mulheres predispõe a que uma pressão mecânica persistente prejudique a circulação no tecido perfundido e leve ao desenvolvimento deste tipo de lipoatrofia [Herane 2007]. Estudos recentes afirmam que evitar a exposição à pressão mecânica (bordes da mesa de escritório) leva a uma melhoria na incidência de novos casos, bem como na recuperação das pessoas afetadas [Reinoso-Barbero 2013].



Lipodistrofia centrífuga

A lipodistrofia centrífuga ("lipodistrofia centrífuga abdominal infantil") é uma forma localizada de lipodistrofia que afeta crianças pequenas. A maioria dos pacientes são japoneses, coreanos ou chineses, embora se tenham constatado alguns casos de pacientes caucasianos [Imamura, 2012]. Os pacientes geralmente desenvolvem lesões deprimidas, com perda de tecido adiposo subcutâneo, durante os primeiros 3-4 anos de vida na virilha ou na axila, muitas vezes rodeadas por uma ligeira aparência eritematosa. As lesões deprimidas espalham-se centrifugamente até afetar as paredes abdominais ou torácicas. Na maioria dos casos, essa extensão cessa espontaneamente após alguns anos e a maioria dos pacientes apresenta uma melhora espontânea depois da interrupção da extensão, antes de atingir a idade adulta. A etiopatologia dessa alteração é desconhecida.

Lipodistrofia associada à paniculite

Esta é uma condição rara, também chamada de paniculite lipoatrófica e paniculite lipoatrófica anular dos tornozelos [Shen 2010, Corredera 2011], na qual a lipoatrofia local permanente em crianças está associada a paniculite inflamatória [Peters 1980]. Nos pacientes observam-se com frequência bandas de lipoatrofia circunferenciais nos braços e nas pernas. As causas desta doença são desconhecidas, mas foram associadas a fenômenos autoimunes. Foi levantada a hipótese de que os sinais inflamatórios surgem localmente dos adipócitos alvo da paniculite e potenciam a lipoatrofia [Levy 2017].

16. CONTROL E SEGUIMENTO DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA

Distinguir a lipodistrofia genética da adquirida [Brown 2016]

A análise genealógica pode indicar lipodistrofia genética versus adquirida. A revisão de fotografias da infância poderia permitir distinguir as LCG da LGA, já que na LCG tipos 1 e 2 os bebês mostram tipicamente ausência de gordura, enquanto que na LGA a gordura é normal. No entanto, tem havido casos de LGA com perda de gordura durante os primeiros meses de vida [Misra 2003]. Os pacientes com LGA não tem histórico familiar, mas podem confundir-se com pacientes com qualquer tipo de lipodistrofia genética, especialmente aquelas causadas por variantes genéticas de novo. A presença de sinais sugestivos de envelhecimento prematuro (Tabela 4) deve orientar para uma causa genética.



A presença de doenças autoimunes (miosite, diabetes tipo 1, hepatite autoimune e outras) [Garg 2004, Misra 2004, Pope 2006, Savage 2009, Safar Zadeh 2013] aumenta a suspeita de lipodistrofia adquirida. Na LPA, concentrações baixa de complemento C3, a presença de C3NeF, proteinúria ou GNMP comprovada por biópsia apoiariam o diagnóstico.

Estudos genéticos

A genotipagem pode incluir uma sequência de genes candidatos limitada, um painel de genes candidatos ou a sequenciamento completo do exoma/genoma. Na Espanha, o Sistema Nacional de Saúde permite a realização dos estudos genéticos através do Centro Nacional de Genotipagem (CeGen) (www.usc.es/cegen). O CeGen é uma plataforma tecnológica criada em 2003 e que atualmente forma parte da Plataforma em Rede de Recursos Biomoleculares e Bioinformáticos (PRB3) do Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (CeGen-ISCIII). O CeGen-ISCIII está formado por dois nós de genotipagem, localizados na Universidade de Santiago de Compostela (www.xenomica.eu) e no Centro Nacional de Investigações Oncológicas (Madri). Fruto da colaboração entre a Unidade de Lipodistrofias do Serviço de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar Universitário de Santiago de Compostela e da Fundación Galega de Medicina Xenómica desenvolveu-se um painel NGS que inclui 25 genes envolvidos na etiologia das lipodistrofias congénitas (Tabela 5). Dado que existe uma forte evidência de locus adicionais nas lipodistrofias genéticas, testes negativos não descartam uma condição genética.

Conselho e triagem familiar

O conselho genético deve ter em conta que o entendimento atual sobre a história natural das lipodistrofias genéticas é incompleto. Com respeito às linhagens afetadas, deve ser considerado o aconselhamento pré-concepcional com provas genéticas para detetar o estado de portador.

Aqueles indivíduos portadores tanto de variantes dominantes como recessivas que desejem procriar devem ser informados de que existe em Espanha a possibilidade de realizar o diagnóstico pré-implantacional. Da mesma forma, as mulheres grávidas, portadoras ou doentes, tem a possibilidade de saber se a seus descendência irá padecer deste transtorno e, se for o caso, devem ser informadas do seu direito à interrupção voluntária da gravidez.

O diagnóstico clínico de lipodistrofia pode ser difícil nos homens [Garg 2000], e alguns genótipos estão associados com fenótipos de lipodistrofia leve [Savage 2004, Decaudain 2007]. A triagem genética de membros da família pode ajudar



a identificar pessoas com fenótipos sutis. A triagem genética pode ser particularmente importante para famílias com mutações específicas de LMNA associadas com cardiomiopatia e arritmia no BSCL2 com risco de encefalopatia de Celia.

Tabela 5. Lista de genes incluídos no Painel de Lipodistrofias da Fundación Galega de Medicina Xenómica

ADR2A
 AGPAT2
 AKT2
 BANF1
 BLM
 BSCL2
 CAV1
 CIDEA
 ERCC6
 ERCC8
 FBN1
 KCNJ6
 LIPE
 LMNA
 MFN2
 PCYT1A
 PIK3R1
 PLIN1
 POLD1
 PPARG
 PSMB8
 PTRF
 WRN
 SPRN
 ZMPSTE24

Estudo das comorbidades

Os níveis de evidência científica são baseados nos critérios da Associação Americana de Cardiologia[Gibbons 2003] (Tabela 6).



Tabela 6. Sistema de avaliação de evidências da Associação Americana de Cardiologia

Classificação

I: A intervenção é útil e eficaz

Ila: O peso da evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia

Ilb: Utilidade/eficácia está menos bem estabelecida pela evidência/opinião

III: A intervenção não é útil/eficaz e pode ser prejudicial

Nível de evidência

A: evidência suficiente procedente de múltiplos ensaios aleatórios

B: evidência limitada de um único ensaio aleatório ou outros não aleatórios

C: baseada na opinião de especialistas, estudos de casos ou padrões de tratamento

Todos os pacientes deveriam submeter-se a exames de detecção da diabetes, dislipidemia, EHNA, disfunção cardiovascular e reprodutiva. Devido a que os pacientes com LPA apresentam baixo risco de complicações metabólicas, o raciocínio clínico deve orientar a avaliação do acompanhamento. O rastreio das comorbidades específicas de todos os subtipos de lipodistrofia individuais não se trata (não se discute,) extensivamente aqui.

Diabetes mellitus

1. A detecção da diabetes deve ser realizada anualmente (Classe IIa, Nível C)

A detecção da diabetes deve seguir as diretrizes da Associação Americana de Diabetes (glicemia plasmática em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou hemoglobina A1c). Os pacientes com LGA podem desenvolver diabetes mellitus tipo 1 para além de resistência à insulina [Park 2008]; a medição de auto-anticorpos pode esclarecer o diagnóstico.

Dislipidemia

1. Os triglicéridos devem ser medidos ao menos uma vez por ano, ou mais cedo se surge dor abdominal ou xantomas eruptivos. (Classe I, Nível C)
2. Um perfil lipídico em jejum (10-12 horas) (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) deve ser obtido no momento do diagnóstico e anualmente depois dos 10 anos. (Classe IIa, Nível C)



Hepatopatía

1. A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) deveriam ser medidas anualmente. (Classe IIa, Nível C)
2. Deveria ser realizada uma ecografia hepática no momento do diagnóstico, e depois de acordo com critérios opcionais (Classe IIa, Nível C)
3. A biópsia hepática deve ser realizada de acordo com critérios opcionais. (Classe IIa, Nível C)

Além do exame físico, a ecografia e a elastografia hepáticas são úteis para calcular o tamanho do fígado e do baço, a gravidade da esteatose e fibrose e existência de hipertensão portal. Os pacientes com LCG tipo 2 apresentam alto risco de cirrose precoce, e aqueles que tem LGA podem desenvolver hepatite autoimune para além de EHNA [Safar Zadeh 2013].

Transtornos reprodutivos

1. Os esteroides gonadais, as gonadotrofinas e a ecografia pélvica deveriam realizar-se de forma opcional. (segundo critério facultativo) (Classe IIa, Nível C)
2. O estadiamento puberal deve ser realizado anualmente em crianças. Classe IIa, Nível C)

Pode ocorrer adernara precoce, puberdade precoce ou hipogonadismo central em crianças com lipodistrofia generalizada. A oligo/amenorréia, a diminuição da fertilidade e o SOP são comuns nas mulheres lipodistróficas.

Doença cardíaca

1. A pressão arterial deveria ser medida pelo menos uma vez por ano. (Classe I, Nível C)
2. Um eletrocardiograma e um ecocardiograma devem ser realizados anualmente no caso da LCG e nos transtornos progeroides no momento do diagnóstico e de acordo com critérios opcionais no caso da LDPF e da LGA. (Classe IIa, Nível C)
3. A avaliação da cardiopatia isquémica e a monitorização do ritmo devem ser consideradas em pacientes com transtornos progeroides e no caso da LDPF tipo 2 com miocardiopatia. (Classe IIa, Nível C)

A hipertensão é comum [Brown 2015] mesmo nas crianças. Os pacientes com LCG tipo 4, com síndromes progeroides atípicas ou com LDPF tipo 2 podem apresentar anormalidades cardíacas que incluem cardiopatia isquémica, mio



cardiopatia, arritmias e morte súbita [Rheuban 1986, Bhayana 2002, Caux 2003, Decaudain 2007, Araujo-Vilar 2008, Khalife 2008, Ben Turkia 2009, Lupsa 2010, Debray 2013, Andre 2015].

Nefropatia

1. A proteinúria deveria ser quantificada anualmente bem como albuminúria na urina de 24 horas ou como quociente albumina/creatinina. (Classe IIa, Nível C)

A proteinúria é comum [Javor 2004]. Deveria realizar-se uma biópsia renal realizar-se de forma opcional (segundo critério facultativo), e a patologia pode incluir nefropatia diabética, glomeruloesclerose segmentar focal (especialmente na LCG) [Javor 2004] ou GNMP (especialmente na LPA) [Misra 2004].

Câncer

Os linfomas, particularmente o linfoma periférico de células T, podem ocorrer na LGA, com uma prevalência de 7% [Misra 2003, Brown 2015b]. Embora a este respeito não haja se tenha chegado a consenso sobre a triagem, parece razoável que incluía um exame anual da pele e dos gânglios linfáticos. A lipodistrofia generalizada tem sido relatada como uma manifestação paraneoplásica do astrocitoma pilocítico em três crianças que recuperaram a gordura corporal depois da terapia contra este tumor [Patni 2015]. Portanto, os médicos deveriam considerar a detecção de tumores cerebrais em crianças que apresentam LGA idiopática ou LCG atípica. Certas síndromes progeóides (p.e., síndrome de Bloom e Werner) estão associadas a um maior risco de malignidade.

17. TRATAMENTO

Considerações gerais

As bases do tratamento das lipodistrofias estão definida na Guia Multisociedad para el Diagnóstico y Tratamiento de las Lipodistrofias [Brown 2016] publicadas em 2016 no J Clin Endo Metab. Os níveis de evidência científica estão baseados nos critérios da Associação Americana de Cardiologia [Gibbons 2003] (Tabela 6).

As lipodistrofias são doenças progressivas e potencialmente mortais. Atualmente, **não há cura para a lipodistrofia**, e não há um tratamento que possa regenerar o tecido adiposo. As comorbidades metabólicas devem ser tratadas para gerir as complicações a curto e longo prazo da doença.



Dieta [Brown 2016]

1. A maioria dos pacientes deveriam seguir uma dieta com uma composição equilibrada de macronutrientes. (Classe IIa, Nível C)
2. As dietas hipocalóricas melhoram as anormalidades metabólicas e podem ser apropriadas para os adultos. (Classe I, Nível C)
3. Devem ser seguidas dietas com muito baixo conteúdo de gordura em casos de pancreatite aguda induzida por hiperquilomicronemia. (Classe I, Nível C)
4. Deve consultar-se a um endocrinologista em caso de necessidades dietéticas especiais, principalmente em bebês e crianças pequenas. **Deve evitar-se a superalimentação.** (Classe IIa, Nível C)
5. As fórmulas oleosas de triglicerídeos de cadeia média (MCT) podem fornecer energia e reduzir os triglicerídeos nos bebês. (Classe IIa, Nível C)

A pedra angular da terapia para as complicações metabólicas das lipodistrofias é a dieta. Os estudos de dietas específicas para a lipodistrofia são insuficientes, e as recomendações baseiam-se na escassa literatura e na experiência clínica.

Os pacientes com lipodistrofia, especialmente nas formas generalizadas, são tipicamente hiperfágicos devido à deficiência de leptina. As dietas restringidas em energia nos adolescentes e adultos reduzem os triglicerídeos e a glicose [Robbins 1979], mas a restrição dietética é difícil de alcançar. A restrição de alimentos para controlar as complicações metabólicas deve ser ajustada aos requisitos de crescimento nas crianças. **A superalimentação com objetivo de atingir um peso normal pode piorar as complicações metabólicas e a esteatose hepática.** A avaliação do peso com respeito à altura e do índice de massa corporal (IMC) em comparação com os dados de referência de crescimento não adequada porque a composição corporal é atípica. Um peso baixo com respeito ao comprimento ou IMC seria aceitável sempre que se mantenha um crescimento linear.

Os pacientes devem seguir uma dieta com 50-60% de carboidratos, 20-30% de gorduras e 20% de proteínas. Os açúcares simples deveriam ser restringidos, sendo preferíveis os carboidratos complexos com alto teor de fibras, distribuídos uniformemente entre as refeições e bebidas e consumidos em combinação com proteínas e gorduras. A gordura dietética deveria ser constituída principalmente por gorduras monoinsaturadas e ácidos gordos ómega-3 de cadeia longa. As fórmulas baseadas em MCT, podem ser benéficas para crianças extremamente hipertrigliceridémicas [Glueck 1977, Wilson 1983].



No caso de pancreatite aguda, deve ser feito repouso intestinal seguido de uma dieta com muito pouca gordura (20 g).

Exercício físico [Brown 2016]

1. Os pacientes com lipodistrofia devem ser incentivados a fazer exercício quando não existam contraindicações específicas. (Classe IIa, Nível C)
2. Os pacientes com subtipos de lipodistrofia e predisposição à cardiomiopatia devem submeter-se a uma avaliação cardíaca antes de iniciar um regime de exercício. (Classe III, Nível C)

As pessoas com lipodistrofia que fazem exercício intenso têm uma melhora nas complicações metabólicas. A maioria dos pacientes deve encorajada a se manter fisicamente ativos. Porém, os pacientes com cardiomiopatia devem evitar exercícios extenuantes. Os pacientes com hepatoesplenomegalia e os pacientes com LCG com lesões ósseas líticas devem evitar os desportos de contacto.

Leptina Humana Recombinante (Metreleptina) [Brown 2016]

De acordo com a Guia Multisociedad para el Diagnóstico y Tratamiento de las Lipodistrofias, a Metreleptina está indicada:

1. Para a lipodistrofia generalizada, a metreleptina (com dieta) é um tratamento de primeira linha para as anormalidades metabólicas e endócrinas (Classe I, Nível B), e pode ser considerado para uso na prevenção destas comorbidades em crianças. (Classe IIb, Nível C)
2. A utilização de Metreleptina pode considerada em pacientes hipoleptinémicos (leptina <4 ng/mL) com lipodistrofia parcial e transtornos metabólicos graves (HbA1c >8% e/ou triglicéridos >500 mg/dL). (Classe IIb, Nível B)

Atualmente, a Metreleptina (metionil-leptina humana recombinante) é o único medicamento aprovado especificamente para a lipodistrofia. Está aprovado nos EUA como complemento da dieta para o tratamento das complicações metabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada.

(www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125390s010lbl.pdf).

No Japão está aprovado tanto para a lipodistrofia generalizada como parcial.

(www.shionogi.co.jp/en/company/news/2013/pmrltj0000000ufd-att/e_130325.pdf).

Em 2018 a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a utilização da Metreleptina em adultos e crianças maiores de 2 anos com lipodistrofia generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip e síndrome de Lawrence); e em adultos e crian-



ças maiores de 12 anos com lipodistrofia parcial (incluída a síndrome de Barraquer-Simons), quando os tratamentos padrão não resultam.

(www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004218/human_med_002251.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Na Tabela 7 está representado um algoritmo de dosagem [Meehan 2016]. Os ajustes de dose devem ser feitos em resposta aos parâmetros metabólicos e alteração do peso, com uma avaliação clínica e laboratorial realizada a cada 3-6 meses.

Tabela 7. Dose recomendada de Metreleptina

Peso de referência	Dose diária inicial (volume de injeção)	Ajuste da dose (volume da injeção)	Dose diária máxima (volume da injeção)
Mulheres e homens ≤ 40 kg	0.06 mg/kg (0.012 ml/kg)	0.02 mg/kg (0.004 ml/kg)	0.13 mg/kg (0.026 ml/kg)
Homens >40 kg	2.5 mg (0.5 ml)	from 1.25 mg (0.25 ml) to 2.5 mg (0.5 ml)	10 mg (2 ml)
Mulheres >40 kg	5 mg (1 ml)	from 1.25 mg (0.25 ml) to 2.5 mg (0.5 ml)	10 mg (2 ml)

Metreleptina e lipodistrofia generalizada

A Metreleptina diminui a hiperfagia [Oral 2002, Moran 2004, McDuffie 2004, Musso 2005, Ebihara 2007], o que com frequência leva à perda de peso. A ingestão reduzida de alimentos é pelo menos parcialmente responsável por muitas das melhorias metabólicas.

Se ocorrer uma perda de peso excessiva, a dose de Metreleptina deve ser reduzida [Meehan 2016].

A Metreleptina melhorou notavelmente o nível da glicose em jejum desde a primeira semana [Ebihara 2007] e reduziu a HbA1c em um 2% depois de um ano [Diker-Cohen 2015]. Recomenda-se a monitorização frequente da glicose para reduzir o risco de hipoglicemia. Os médicos devem considerar reduzir as doses de insulina em um 50% com o início do tratamento com metreleptina em pacientes com diabetes bem controlada. Muitos pacientes jovens com LCG podem suspender a insulina [Diker-Cohen 2015]. A Metreleptina reduziu os triglicéridos em uma semana [Ebihara 2007], alcançando uma redução de 60% ao ano [Diker-Cohen 2015]. A Metreleptina também diminuiu o colesterol- LDL e o



colesterol total, mas não modificou o colesterol-HDL [Chong 2010, Chan 2011]. Foi documentado que alguns pacientes que interromperam de maneira brusca ou reduziram a dose de Metreleptina sofreram episódios de pancreatite aguda devido a hipertrigliceridemia grave [Chan 2011]

A Metreleptina reduziu a esteatose hepática, as transaminases séricas e as pontuações de EHNA dos 6 aos 12 meses de tratamento [Petersen 2002, Simha 2003c, Javor 2005, Ebihara 2007]. Em um caso, a Metreleptina melhorou a recorrência de esteatose hepática grave após transplante de fígado. [Casey 2013].

A Metreleptina diminuiu a proteinúria na maioria dos pacientes [Javor 2004, Ebihara 2007]. No entanto, em 4 pacientes a doença renal terá piorado durante o tratamento com metreleptina, portanto deve controlar-se de perto o funcionamento renal dos pacientes com nefropatia pré-existente [Javor 2004].

Nas mulheres, a metreleptina normalizou a secreção de gonadotrofinas, o que levou a uma progressão normal da puberdade, à normalização dos períodos menstruais [Oral 2002, Musso 2005, Ebihara 2007, Abel 2016] e a uma melhora na fertilidade [Brown 2016]. A Metreleptina diminuiu a testosterona nas mulheres, mas não modificou a morfologia ovárica [Oral 2002, Musso 2005, Lungu 2012]. Nos homens, a metreleptina fez aumentar a testosterona [Musso 2005].

A terapia de reposição de leptina também se associou com uma diminuição do volume hepático e diminuição dos níveis séricos de aminotransferase [Oral 2002, Javor 2005, Chan 2011]. Os estudos de biópsia combinados demonstraram que a EHNA associada com LCG melhorou com o tratamento com metreleptina [Javor 2005, Safar Zadeh 2013]. Durante 52 semanas de tratamento com metreleptina, observou-se uma conectividade cerebral melhorada associada com o controle hedônico e homeostático da conduta alimentária, diminuição do apetite e aumento da saciedade [Schlogl 2016].

Num estudo recente [Brown 2018] foi avaliada a eficácia e segurança de Metreleptina em 66 pacientes com lipodistrofia generalizada aos 4, 12 e 36 meses, tendo-se constatado reduções significativas desde o início ao 12 mês na HbA1c (-2.2%) e glicose em jejum (-54 mg/dL) e uma variação percentual média dos triglicerídeos em jejum (- 32.1%). As reduções com respeito a valor inicial ao longo do tempo com relação a estes parâmetros também foram significativas no 36 mês. No 4 mês, 34.8% dos pacientes tiveram uma redução $\geq 1\%$ em HbA1c e 62.5% teve uma redução $\geq 30\%$ nos triglicerídeos em jejum. Ao 12 mês, 80% dos pacientes teve uma diminuição $\geq 1\%$ na HbA1c ou uma diminuição $\geq 30\%$ nos triglicerídeos, e um 66% tiveram uma redução de $\geq 2\%$ na HbA1c ou uma diminuição $\geq 40\%$ nos triglicerídeos. Dos que tomavam medicamentos, um 41%,



um 22% e um 24% suspenderam a insulina, os medicamentos antidiabéticos orais e os hipolipemiantes, respetivamente. A diminuição média no volume hepático no 12 mês foi de 33.8%.

Metreleptina em la lipodistrofia parcial

A resposta à Metreleptina na lipodistrofia parcial é menos sólida que na lipodistrofia generalizada. Em um estudo mostrou-se que a Metreleptina reduziu a hipertrigliceridemia e melhorou a glicemia em pacientes com hipoleptinemia grave com lipodistrofia parcial e transtornos metabólicos graves (HbA1c inicial > 8%, triglicerídeos > 500 mg/dl, leptina <4 ng/ml) [Diker-Cohen 2015]. Um segundo estudo demonstrou que, a Metreleptina melhorou os triglicerídeos e os índices de sensibilidade e secreção de insulina em pacientes com LDPF tipo 2 com hipolipidemia moderada a grave [Vatier 2016]. No entanto, em um terceiro estudo, não se observou uma melhoria glicémica em pacientes com LDPF tipo 2 com leptina sérica <7 ng/ml [Simha 2012], embora tenham diminuído os triglicerídeos plasmáticos. Em outro estudo, com um pequeno subconjunto de pacientes com anormalidades graves ao início (HbA1c \geq 8.0% o triglicerídeos \geq 500 mg/dL) e que foram tratados com metreleptina durante 1 ano parece ter resultado em benefícios substanciais pelo tratamento em comparação com o total da população tratada [Ajluni 2016]. A Metreleptina só está disponível para pacientes com lipodistrofia parcial na Europa e no Japão.

Eficácia da metreleptina em crianças com lipodistrofia

Existe alguma evidência de que Metreleptina é eficaz em pacientes pediátricos com lipodistrofia generalizada ou parcial. Foram alcançadas melhorias nos parâmetros glicémicos, triglicerídeos, histologia hepática e marcadores de saúde hepática durante 1 ano de tratamento em 53 pacientes com lipodistrofia generalizada ou parcial e que se mantiveram ao longo de um seguimento médio de 5 anos na coorte dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA [Brown 2017]. A terapia com Metreleptina não acelerou nem desencadeou a puberdade, e foi associada à normalização do crescimento nesta coorte. No entanto somente 8 pacientes com lipodistrofia parcial foram incluídos, sete dos quais com idades superiores ao 12 anos, o que limita a generalização desta intervenção a crianças mais pequenas.

Efeitos adversos e tolerância à Metreleptina

Aproximadamente 30% dos pacientes experimentaram efeitos secundários [Chan 2011]. Os mais relevantes clinicamente foram hipoglicemia (em pacien-



tes que recebiam insulina concomitante) e reações no local da injeção (eritema, urticária).

Foi relatada atividade de anticorpos anti-metrelptina in vitro [Beltrand 2010, Chan 2016]. Continuam sem estar claras as implicações clínicas, mas estas podem incluir o fracasso do tratamento e sepsis [Chan 2016]. Os efeitos adversos graves adicionais que acontecem durante o tratamento com leptina estão provavelmente relacionados com el subtipo de lipodistrofia e não com o próprio fármaco. Estes incluem o linfoma de células T em pacientes com LGA [Brown 2015], pancreatite ou piora da doença hepática [Chan 2011] e renal [Javor 2004].

Foi registado o desenvolvimento de linfomas em pacientes com LGA, tanto com ausência como com presença de tratamento com Metrelptina [Brown 2015]. O maior risco de malignidade nestes indivíduos pode ser atribuível à própria doença autoimune; contudo, não se pode descartar o papel deste fármaco no desenvolvimento de tumores [Brown 2015].

Tratamento da diabetes mellitus [Brown 2016]

1. A metformina é um agente de primeira linha para o tratamento da diabetes e da resistência à insulina (Classe IIa, Nível C)
2. A insulina é eficaz no tratamento da hiperglicemia. Em alguns pacientes, pode ser necessário utilizar preparações concentradas e doses altas (Classe IIa, Nível C)
3. As tiazolidindionas podem ajudar a melhorar as complicações metabólicas na lipodistrofia parcial. (Classe IIb, Nível B)

Entre os agentes hipoglicemiantes orais, a metformina é o que se utiliza com maior frequência. Na Espanha a metformina apenas está autorizada em crianças com mais de 10 anos de idade, embora em nossa experiência o medicamento, administrado com uso compassivo, na dose de 500-1000 mg bid é bem tolerado em crianças com mais de 5 anos de idade. Em pacientes com lipodistrofia parcial, a utilização das tiazolidinedionas leva à melhoria da HbA1c, dos triglicédeos, do volume hepático e da esteatose, mas pode aumentar o excesso de gordura localizada [Arioglu 2000, Victoria 2010, Luedtke 2012]. A pioglitazona não está autorizada em Espanha em menores de 18 anos, no entanto, pode ser prescrita na forma de uso compassivo a crianças com lipodistrofia generalizada e resistência grave à insulina, numa dose de 15-30 mg qd, sem que se tenham registado feitos adversos para além da náusea e dor de cabeça [Ghaleiha 2015]. A utilização de insulinas concentradas deve ser considerada para tratamento em pacientes com necessidades elevadas de insulina [Lane



2009]. A insulina glargina e a insulina degludec podem sofrer alteração quando se injetam em áreas lipodistróficas já que a sua ação prolongada requer gordura subcutânea [Bolli 2000, Karges 2005], pelo que seria mais recomendável utilizar a insulina NPH ou a insulina detemir. Os pacientes com lipodistrofia generalizada podem necessitar tomar insulina por via intramuscular devido à falta de gordura subcutânea. Muitos outros agentes hipoglicemiantes tem sido utilizados no tratamento da lipodistrofia, mas a sua eficácia não foi estudada.

Tratamento da dislipidemia [Brown 2016]

1. As estatinas devem ser usadas concomitantemente com a modificação do estilo de vida (após consideração sobre a idade, o estado reprodutivo e a tolerância). (Classe 1, Nível C)
2. Os fibratos e/ou ácidos gordos ômega-3 de cadeia longa devem ser usados, para os valores de triglicédeos >500 mg/dl, e pode ser considerado o seu uso no caso de valores de triglicédeos >200 mg / dL (Classe IIb, Nível C)

Os lípidos devem ser controlados de acordo com as diretrizes dos E.U.A e Europa para a população geral com estatinas, como terapia de primeira linha [Capano 2011, Je-llinger 2012, Stone 2014]. As estatinas e os fibratos devem usados com precaução, devido ao aumento do risco de miopatia, especialmente quando se conhece a existência miosite ou distrofia muscular [Settergren 2013]. Devido a que o risco cardiovascular pode aumentar nas síndromes lipodistróficas, independentemente de outros fatores de risco, os médicos podem considerar aplicar objetivos lipídicos mais estritos (p.e., colesterol-LDL <100 mg/dl, colesterol não HDL <130 mg/dl, triglicédeos <200 mg/dL) inclusive em pacientes sem diabetes. Para além da dieta, os fibratos os ácidos gordos ômega-3 de cadeia longa tem um amplo uso clínico para evitar as complicações agudas da hipertrigliceridemia grave [Diker-Cohen 2015], mas não foram formalmente estudados. A plasmaférese tem sido utilizada em caso hipertrigliceridemia grave, mas deve ser repetida com frequência [Bolan 2002]. Não foi estudado o uso de outros medicamentos hipolipemiantes em pacientes com lipodistrofia.

Tratamento da hipertensão [Brown 2016]

1. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) are first-line treatments for hypertension in patients with diabetes. (Class IIa, Level C)

Da mesma forma que em outros pacientes com diabetes, os IECA ou os ARB devem ser usados no tratamento da hipertensão [Associação Americana de Diabetes].



Tratamento da hepatopatia [Brown 2016]

Num estudo cruzado duplo-cego controlado com placebo verificou-se que o ácido cólico não reduziu a esteatose hepática em pacientes com LDPF [Ahmad 2013]. A dieta e o exercício são os tratamentos de primeira linha para a esteatose hepática não alcoólica. (EHNA) não associada com lipodistrofia [Mitchel 2014], e com relação aos tratamentos farmacológicos, a vitamina E (em crianças e adultos) [Sanyal 2010, Lavine 2011] (73, 74) e a pioglitazona (em adultos) [Sanyal 2010, Boettcher 2012] tem demonstrado benefício mais consistente no tratamento da histopatologia hepática. Não obstante, estes tratamentos não foram estudados em pacientes com lipodistrofia.

Tratamento da Encefalopatia de Celia

A encefalopatia de Celia não tem cura. No entanto, foi publicado recentemente [Araujo-Vilar 2018b] que a associação da metreleptina com uma dieta baixa em ácidos gordos saturados, rica em polinsaturados e com um suplemento de ácidos gordos omêga-3 desacelerou a involução neurológica de uma paciente, observando-se para além disso uma melhora no consumo encefálico de glicose avaliado por PET. Estes resultados foram apoiados por estudos in vitro em neurónios tratados com leptina e ácido docosahexaenóico no qual a expressão do transcrito da aberrante de BSCL2 se reduziu em 30%. Estes resultados devem ser interpretados com extrema cautela já que se trata de um caso isolado.

Tratamento cosmético [Brown 2016]

1. Os pacientes devem ser avaliados em termos de angústia/ansiedade relacionada com a lipodistrofia, e encaminhados se necessário derivados a profissionais de saúde mental e/ou cirurgiões plásticos. (Classe IIa, Nível C).

As alterações na aparência física da lipodistrofia podem causar angustia e desconforto físico (p. e., por ausência de almofadas de gordura nos pés ou nas nádegas). Os dados referentes à cirurgia estética são limitados. A transferência autóloga de gordura (em APL [Heidemann 2016]) ou preenchimentos dérmicos [Graivier 2007, Garg 2011, Vallejo 2] podem ser usados no caso da lipoatrofia facial. O excesso de gordura na cara, no pescoço ou na vulva pode ser reduzido ou aliviado cirurgicamente através da lipoaspiração [Garg 2011]. Os implantes mamários são úteis em algumas mulheres [Calderoni 2011, Hughes 2011]. A acantose nigricans melhora através de tratamento bem sucedido da resistência à insulina [Eberting 2005, Araujo-Vilar 2015].



Contraceção [Brown 2016]

1. Os estrogênios orais estão contraindicados. (Classe IIa, Nível C)
2. Se a contraceção é necessária, devem para efeito considerar-se os anticoncectivos exclusivamente de progestina ou não hormonais. (Classe IIa, Nível C)
3. Se for necessária a reposição de estrogênios, devem utilizar-se estrogênios transdérmicos. (Classe IIa, Nível C)

Os estrogénios orais estão contraindicados nas lipodistrofias devido ao risco de hipertrigliceridemia grave e pancreatite aguda. Os estrogénios transdérmicos podem ser mais seguros devido à menor exposição hepática [Walsh 1991]. Existe experiência clínica no uso seguro de progestinas orais e dispositivos intrauterinos que contem progestina.

Gravidez e lactância [Brown 2016]

1. As pacientes grávidas devem receber atendimento pré-natal de um obstetra com experiência no controle da diabetes e um médico com experiência no controle da lipodistrofia. (Classe IIa, nível C)
2. Se uma paciente fica grávida enquanto está a tomar Metreleptina, os médicos podem considerar continuar com a medicação no caso de que a suspensão represente um risco para a mãe e/ou para o feto, e desde que a paciente entenda que os efeitos da Metreleptina na gravidez são desconhecidos (Categoria C da FDA) e que deseje continuar. (Classe IIc, nível C)

Em pacientes com lipodistrofia com extrema resistência à insulina, o agravamento da resistência à insulina durante a gravidez pode dificultar o controle da diabetes, com os consequentes riscos para o feto. Além disso, a retirada da Metreleptina foi associada à hipertrigliceridemia de efeito ricochete [Oral 20002], o que coloca as pacientes em risco de sofrerem pancreatite, pondo em perigo tanto a mãe como o feto.



CONFLITO DE INTERESSES

D.A-V é Consultor científico de Aegerion Pharmaceuticals.

AGRADECIMENTOS

Queremos mostrar nosso agradecimento a los pacientes y a sus tutores legais por terem autorizado a publicação das fotografias.

D.A-V recebeu financiamento do Instituto de Saúde Carlos III (PI081449, PI10/02873, PI13/00314), da Xunta de Galicia (PGIDIT03PXIB20801PR, PS09/17, 10PXIB2080- 13PR, IN845B-2010/033, PGIDIT06PXIB208360PR, INCITE09E1R208068ES, GPC-2014/036), da Fundação Mutua Madrileña e da Associação de Familiares e Afetados por Lipodistrofias (AELIP).



18. BIBLIOGRAFIA

Aarskog D, Ose L, Pande H, Eide N (1983). Autosomal dominant partial lipodystrophy associated with Rieger anomaly, short stature, and insulinopenic diabetes. **Am. J. Med. Genet.** 15: 29-38.

Abel BS, Muniyappa R, Stratton P, Skarulis MC, Gorden P, Brown RJ (2016) Effects of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) on Nocturnal LH Secretion in Lipodystrophy Patients. **Neuroendocrinology** 103:402-7

Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Goto H, Kigasawa H (2013) Abnormal adipose tissue distribution with unfavorable metabolic profile in five children following hematopoietic stem cell transplantation: a new etiology for acquired partial lipodystrophy. **Clinical Pediatric Endocrinology** 22: 53-64.

Adachi M, Oto Y, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Goto H (2017) Partial lipodystrophy in patients who have undergone hematopoietic stem cell transplantation during childhood: an institutional cross-sectional survey. **Clinical Pediatric Endocrinology** 26: 99-108.

Agarwal AK, Garg A (2002) A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. **J Clin Endocr Metab** 87: 408-411.

Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, Zaidi Z, Gurakan F, Arslanian SA, Klar A, Ricker A, White NH, Bindl L, Herbst K, Kennel K, Patel SB, Al-Gazali L, Garg A (2003) Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 88:4840-4847.

Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A (2003) Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. **Human Molecular Genetics** 12:1995-2001.

Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, Mizrahi D, Hernandez MD, Sousa AB, Martinez de Villarreal L, dos Santos HG, Garg A (2010) PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. **Am J Hum Genet** 87:866-872

Ahmad Z, Subramanyam L, Szczepaniak L, Simha V, Adams-Huet B, Garg A (2013) Cholic acid for hepatic steatosis in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled trial. **Eur J Endocrinol.** 168:771-778.

Ajluni N, Dar M, Xu J, Neidert AH, Oral EA (2016) Efficacy and safety of metreleptin in patients with partial lipodystrophy: lessons from an expanded access program. **J Diabetes Metab** 7:659



Akinci B, Koseoglu FD, Onay H, Yavuz S, Altay C, Simsir IY, Ozisik S, Demir L, Korkut M, Yilmaz N, Ozen S, Akinci G, Atik T, Calan M, Secil M, Comlekci A, Demir T (2015) Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for developing metabolic abnormalities. **Metabolism** 64:1086–1095

Al-Shali K, Cao H, Knoers N, Hermus AR, Tack CJ, Hegele RA (2004) A single-base mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma4 promoter associated with altered in vitro expression and partial lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 89: 5655-60.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. **Clin Diabetes** 34:3-21.

Andre P, Schneebeli S, Vigouroux C, Lascols O, Schaaf M, Chevalier P (2015) Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with non-farnesylated mutated prelamin A. **Am Heart J** 169: 587-93.

Araújo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J (2003) Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. **Horm Metab Res** 35: 29-35.

Araújo-Vilar D, Lado-Abeal J, Palos-Paz F, Lattanzi G, Bandín MA, Bellido D, Domínguez-Gerpe L, Calvo C, Pérez O, Ramazanov A, Martínez-Sánchez N, Victoria B, Costa-Freitas AT (2008) A novel phenotypic expression associated with a new mutation in *LMNA* gene, characterized by partial lipodystrophy, insulin resistance, aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 69: 61-8.

Araújo-Vilar D, Victoria B, Gonzalez-Mendez B, Barreiro F, Fernandez-Rodriguez B, Cereijo R, Gallego-Escuredo JM, Villarroya F, Paneda-Menendez A (2012) Histological and molecular features of lipomatous and nonlipomatous adipose tissue in familial partial lipodystrophy caused by *LMNA* mutations. **Clin Endocrinol (Oxf)** 76:816–824.

Araújo-Vilar D, Sanchez-Iglesias S, Guillin-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, Rial JM, Blasco J, Guillen-Navarro E, Domingo-Jimenez R, del Campo MR, Gonzalez-Mendez B, Casanueva FF (2015) Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. **Endocrine** 49: 139 –147.

Araújo-Vilar D, Santini F (2018) Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. **J Endocrinol Invest**. Apr 27. doi: 10.1007/s40618-018-0887-z. [Epub ahead of print].

Araújo-Vilar D, Domingo-Jiménez R, Ruibal Á, Aguiar P, Ibáñez-Micó S, Garrido-Pumar M, Martínez-Olmos MÁ, López-Soler C, Guillín-Amarelle C, González-Rodríguez



M, Rodríguez-Núñez A, Álvarez-Escudero J, Liñares-Paz M, González-Méndez B, Rodríguez-García S, Sánchez-Iglesias S (2018) Association of metreleptin treatment and dietary intervention with neurological outcomes in Celia's encephalopathy. **Eur J Hum Genet.** 26:396-406.

Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K (2011) Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA** 108:14914–14919.

Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, Herion D, Kleiner DE, Reynolds J, Premkumar A, Sumner AE, Hoofnagle J, Reitman ML, Taylor SI (2000) Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. **Ann Intern Med** 133:263–274.

Arboleda H, Quintero L, Yunis E (1997) Wiedemann-Rautenstrauch neonatal progeroid syndrome: report of three new patients. **Journal of Medical Genetics** 34: 433–437.

Auclair M, Vigouroux C, Boccara F, Capel E, Vigerat C, Guerci B, Lascols O, Capeau J, Caron-Debarle M (2013) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mutations responsible for lipodystrophy with severe hypertension activate the cellular renin-angiotensin system. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 33: 829-38.

Avila M, Dyment DA, Sagen JV, St-Onge J, Moog U, Chung BHY, Mo S, Mansour S, Albanese A, Garcia S, Martin DL, Lopez AA, and 33 others (2016) Clinical reappraisal of SHORT syndrome with *PIK3R1* mutations: toward recommendation for molecular testing and management. **Clin. Genet.** 89: 501-506.

Avilés-Izquierdo, J.A., Longo-Imedio, M.I., Hernández-Hermosa, J.M., Lázaro-Ochaita, P., 2006. Bilateral localized lipoatrophy secondary to a single intramuscular corticosteroid injection. **Dermatology Online Journal** 12:1.

Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Schwabel JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TDM, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VKK, O'Rahilly S (1999) Dominant negative mutations in human PPAR- γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. **Nature** 402: 880-883.

Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Chehida A, Hubert P, Douira W, Ben Dridi MF (2009) [Congenital generalized lipodystrophy: a case report with neurological involvement] **Archives de Pédiatrie** 16: 27-31



Ben Yaou R, Navarro C, Quijano-Roy S, Bertrand AT, Massart C, De Sandre-Giovannoli A, Cadiñanos J, Mamchaoui K, Butler-Browne G, Estournet B, Richard P, Barois A, Lévy N, Bonne G (2011) Type B mandibuloacral dysplasia with congenital myopathy due to homozygous ZMPSTE24 missense mutation. **Eur J Hum Genet** 19: 647-54.

Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, Tubiana-Rufi N, Lacombe D, de Kerdanet M, Huet F, Robert JJ, Chevenne D, Gressens P, Levy-Marchal C (2010) Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. **Eur J Endocrinol** 162:1083–1091.

Bertrand AT, Chikhaoui K, Ben Yaou R, Bonne G (2011) [Laminopathies: one gene, several diseases]. **Biol Aujourdhui** 205: 147-62.

Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA (2002) Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. **Clinical Genetics** 61:283–287.

Bidault G, Vatiez C, Capeau J, Vigouroux C, Bereziat V (2011) *LMNA*-linked lipodystrophies: from altered fat distribution to cellular alterations. **Biochem Soc Trans** 39:1752–1757.

Bidault G, Garcia M, Vantighem MC, Ducluzeau PH, Morichon R, Thiyagarajah K, Moritz S, Capeau J, Vigouroux C, Béréziat V (2013) Lipodystrophy-linked *LMNA* p.R482W mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 33: 2162-71.

Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R (2012) Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Alimentary pharmacology, therapeutics** 35:66–75.

Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Reitman SF (2002) Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 87:380 –384.

Bolli GB, Owens DR (2000) Insulin glargine. **Lancet** 356:443–445.

Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S (2008) Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. **J Clin Endocrinol Metab**. 93:3515-8.

Brodell, D.W., Marchese Johnson, S (2014) Use of intralesional poly-L-lactic acid in the treatment of corticosteroid-induced lipodystrophy. **Dermatologic Surgery** 40: 597–599.



Brown RJ, Meehan CA, Gorden P (2015) Leptin Does Not Mediate Hypertension Associated With Human Obesity. **Cell** 162:465– 466.

Brown RJ, Chan JL, Jaffe ES, Cochran E, DePaoli AM, Gautier JF, Goujard C, Vigouroux C, Gorden P (2015) Lymphoma in acquired generalized lipodystrophy. **Leuk Lymphoma**. 57(1):45-50.

Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T (2016) The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab** 101:4500–4511.

Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, Gorden P (2017) Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 102:1511–1519.

Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, Fine G, Salinardi T, Gorden P. (2018) Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. **Endocrine**. 60:479-489.

Cabanillas R, Cadiñanos J, Villameytide JA, Pérez M, Longo J, Richard JM, Alvarez R, Durán NS, Illán R, González DJ, López-Otín C (2011) Néstor- Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. **Am J Med Genet A** 155A: 2617-25.

Calderoni DR, Ramos TM, de Castro JR, Kharmandayan P (2011) Surgical management of phenotypic alterations related to the Dunnigan variety of familial partial lipodystrophy. **Journal of plastic, reconstructive, aesthetic surgery** 64:1248–1250.

Capel E, Vatier C, Cervera P, Stojkovic T, Disse E, Cottureau AS, Auclair M, Verpont MC, Mosbah H, Gourdy P, Barraud S, Miquel A, Züchner S; MFN2-Study Group, Lascols O, Vigouroux C, Jéru I (2018) *MFN2*-associated lipomatosis: Clinical spectrum and impact on adipose tissue. **J Clin Lipidol** Jul 25. doi: 10.1016/j.jacl.2018.07.009

Carboni N, Brancati F, Cocco E, Solla E, D'Apice MR, Mateddu A, McIntyre A, Fadda E, Mura M, Lattanzi G, Piras R, Maioli MA, Marrosu G, Novelli G, Marrosu MG, Hegele R (2014) A partial lipodystrophy associated with muscular dystrophy of unknown genetic origin. **Muscle Nerve** 49: 928-930.

Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C (2016) Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. **Dis Model Mech** 9: 719-35.



Casey SP, Lokan J, Testro A, Farquharson S, Connelly A, Proietto J, Angus PW (2013) Post-liver transplant leptin results in resolution of severe recurrence of lipodystrophy-associated nonalcoholic steatohepatitis. **American Journal of Transplantation** 13:3031–3034.

Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen MR (2011) The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. **Atherosclerosis** 217:1.

Caux F, Dubosclard E, Lascols O, Buendia B, Chazouilleres O, Cohen A, Courvalin JC, Laroche L, Capeau J, Vigouroux C, Christin-Maitre S (2003) A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 88:1006–1013.

Chan JL, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, Gorden P (2011) Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. **Endocr Pract** 17:922–932.

Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, Brown RJ (2016) Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 85:137-49.

Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P (2010) Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. **Diabetologia** 53:27–35.

Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P (2017) Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. **Diabetes Metab Syndr Obes** 10:375–383.

Conneely KN, Capell BC, Erdos MR, Sebastiani P, Solovieff N, Swift AJ, Baldwin CT, Budagov T, Barzilai N, Atzmon G, Puca AA, Perls TT, Geesaman BJ, Boehnke M, Collins FS (2012) Human longevity and common variations in the LMNA gene: a meta-analysis. **Aging Cell** 11: 475-81.

Corvillo F, Aparicio V, López-Lera A, Garrido S, Araújo-Vilar D, de Miguel MP, López-Trascasa M. (2018) Autoantibodies against perilipin 1 as a cause of acquired generalized lipodystrophy. **Frontiers in Immunology** 19;9:2142. doi: 10.3389/fimmu.2018.02142.

Corredera C, Iglesias M, Hernández-Martín A, Colmenero I, Dilme E, Torrelo A (2011) Annular lipoatrophic panniculitis of the ankles. **Pediatric Dermatology** 28: 146–148.

Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA (2004) Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. **J Med Genet** 41: 304-8.



Debray FG, Baguette C, Colinet S, Van Maldergem L, Verellen-Dumouin C (2013) Early infantile cardiomyopathy and liver disease: a multisystemic disorder caused by congenital lipodystrophy. **Molecular genetics and metabolism** 109:227–229.

Decaudain A, Vantyghe MC, Guerci B, Hecart AC, Auclair M, Reznik Y, Narbonne H, Ducluzeau PH, Donadille B, Lebbe C, Bereziat V, Capeau J, Lascols O, Vigouroux C (2007) New metabolic phenotypes in laminopathies: *LMNA* mutations in patients with severe metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 92:4835–4844.

Di Gregorio C, D'Arpa S (2016) Therapeutic Use of Hyaluronic Acid Fillers in the Treatment of Corticosteroid-Induced Skin and Subcutaneous Atrophy. **Dermatol Surg.** 42:1307-1310.

Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ (2015) Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. **J Clin Endocrinol Metab** 100:1802–1810.

Doubaj Y, De Sandre-Giovannoli A, Vera EV, Navarro CL, Elalaoui SC, Tajir M, Lévy N, Sefiani A (2012) An inherited *LMNA* gene mutation in atypical Progeria syndrome. **Am J Med Genet A** 158A: 2881-7.

Dyment DA, Gibson WT, Huang L, Bassyouni H, Hegele RA, Innes AM (2014) Biallelic mutations at *PPARG* cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. **Eur J Med Genet** 57:524–526.

Eberting CL, Javor E, Gorden P, Turner ML, Cowen EW (2005) Insulin resistance, acanthosis nigricans, and hypertriglyceridemia. **J Am Acad Dermatol** 52:341–344.

Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, DePaoli AM, Fukushima M, Nakao K (2007) Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 92:532–541.

Ehmke N, Graul-Neumann L, Smorag L, Koenig R, Segebrecht L, Magoulas P, Scaglia F, Kilic E, Hennig AF, Adolphs N, Saha N, Fauler B, and 20 others. (2017) De novo mutations in *SLC25A24* cause a craniosynostosis syndrome with hypertrichosis, progeroid appearance, and mitochondrial dysfunction. **Am J Hum Genet** 101: 833-843.

Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J (1995) The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. **Cell** 83, 655–666.



Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD, Marrosu MG, Ticca AF, Loddo S, Carboni N, Brancati F, Hegele RA (2014) A novel *LIFE* nonsense mutation found using exome sequencing in sib- lings with late-onset familial partial lipodystrophy. **Can J Cardiol** 30:1649–1654.

Fontaine, G., Farriaux, J.P., Blanckaert, D., and Lefebvre, C. (1977). [A new complex polymalformative syndrome]. **J. Genet. Hum.** 25, 109–119.

Francis GA, Li G, Casey R, Wang J, Cao H, Leff T, Hegele RA (2006) Peroxisomal proliferator activated receptor-gamma deficiency in a Canadian kindred with familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3). **BMC Med Genet** 7: 3.

Freidenberg GR, Cutler DL, Jones MC, Hall B, Mier RJ, Culler F, Jones KL, Lozzio C, Kaufmann S (1992) Severe insulin resistance and diabetes mellitus in mandibuloacral dysplasia. **Am J Dis Child** 146: 93-9.

Garg A, Fleckenstein JL, Peshock RM, Grundy SM (1992) Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 75:358–361

Garg A (2000) Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). **J Clin Endocrinol Metab** 85: 1776-82.

Garg A (2004) Acquired and inherited lipodystrophies. **N Engl J Med** 350:1220–1234.
 Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, D’Apice MR, Novelli G, Crow Y (2009) Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense *LMNA* mutations. **J Clin Endocrinol Metab** 94:, 4971-83.

Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, Subramanyam L, Martinez de Villarreal L, dos Santos HG, Barboza O (2010) An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 95:E58–E63

Garg A (2011) Clinical review#: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 96:3313–3325

Garg A (2011) Clinical review#: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 96:3313–3325.

Garg A, Kircher M, Del Campo M, Amato RS, Agarwal AK (2015) Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous *CAV1* mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A** 167A: 1796–1806.



Garg A, Sankella S, Xing C, Agarwal AK (2016) Whole-exome sequencing identifies *ADRA2A* mutation in atypical familial partial lipodystrophy. **JCI Insight** 16;1(9). pii: e86870.

Giralt M, Villarroya F, Araújo-Vilar D (2017) Lipodystrophy. **Reference Module in Biomedical Research** DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.65165-6

Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, Cervera P, Giral P, Reznik Y, Charpentier G, Auclair M, Delepine M, Barroso I, Semple RK, Lathrop M, Lascols O, Capeau J, O’Rahilly S, Magre J, Savage DB, Vigouroux C (2011) Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. **N Engl J Med** 364:740–748.

Ghaleiha A, Rasa SM, Nikoo M, Farokhnia M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S (2015) A pilot double-blind placebo-controlled trial of pioglitazone as adjunctive treatment to risperidone: Effects on aberrant behavior in children with autism. **Psychiatry Res** 229:181-7.

Gibbons RJ, Smith S, Antman E, American College of C, American Heart A (2003) American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: where do they come from? **Circulation** 107:2979 –2986.

Glueck CJ, Mellies MJ, Tsang RC, Kashyap ML, Steiner PM (1977) Familial hypertriglyceridemia in children: dietary management. **Pediatric Research** 11:953–957.

Gorlin RJ, Cervenka J, Moller K, Horrobin M, Witkop J (1975) Rieger anomaly and growth retardation (the S-H-O-R-T syndrome). In: Bergsma, D. (Ed.), **Malformation syndromes. Excerpta Medica for the National Foundation**. March of Dimes, New York, pp. 46–48. BD:OAS XI(2).

Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H (1996) Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 5: 239–246.

Graivier MH, Bass LS, Busso M, Jasin ME, Narins RS, Tzikas TL (2007) Calcium hydroxylapatite (Radiessse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. **Plastic and reconstructive surgery** 120:55S–66S.

Graul-Neumann LM, Kienitz T, Robinson PN, Baasanjav S, Karow B, Gillissen-Kaesbach G, Fahsold R, Schmidt H, Hoffmann K, Passarge E (2010) Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3’ terminus of the *FBN1*-gene. **Am J Med Genet A** 152A: 2749-55.



Guglielmi V, D'Adamo M, D'Apice MR, Bellia A, Lauro D, Federici M, Lauro R, Novelli G, Sbraccia P (2010) Elbow deformities in a patient with mandibuloacral dysplasia type A. **Am J Med Genet A** 152A: 2711-3.

Guillén-Navarro E, Sanchez-Iglesias S, Domingo-Jimenez R, Victoria B, Ruiz-Riquelme A, Rabano A, Loidi L, Beiras A, Gonzalez-Mendez B, Ramos A, Lopez-Gonzalez V, Ball-esta-Martinez MJ, Garrido-Pumar M, Aguiar P, Ruibal A, Requena JR, Araujo-Vilar D (2013) A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. **J Med Genet** 50:401-409.

Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D (2015) Uncommon lipodystrophic syndromes. **Medicina Clínica** 144: 80-87.

Guillín-Amarelle C, Sanchez-Iglesias S, Castro-Pais A, Rodriguez-Cañete L, Ordoñez-Mayan L, Pazos M, Gonzalez-Mendez B, Rodriguez-Garcia S, Casanueva FF, Fernandez-Marmiesse A, Araujo-Vilar D (2016) Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. **Endocrine** 54:411-421

Guillín-Amarelle C, Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D (2018) Lipodystrophic laminopathies: Diagnostic clues. **Nucleus** 9:249-260.

Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Mera A, Pintos E, Castro-Pais A, Rodríguez-Cañete L, Pardo J, Casanueva FF, Araújo-Vilar D (2018) Inflammatory myopathy in the context of an unusual overlapping laminopathy. **Arch Endocrinol Metab** 62:376-382.

Hamidou M, Barrier JH, Planchon B, Raffi F, Grolleau JY (1991) Lipoatrophy of the buttocks after intramuscular injection of adrenal cortex hormones. **La Revue De Medecine Interne** 12: 316.

Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A (2002) Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. **J Clin Endocrinol Metab** 87:2395.

Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, Park YE, Nonaka I, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Sugano H, Nishino I (2009) Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. **J Clin Invest** 119:2623-2633.

Hegele RA (2001) Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. **Circulation** 103: 2225-9.

Hegele RA, Ur E, Ransom TP, Cao H (2006) A frameshift mutation in peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma in familial partial lipodystrophy subtype 3 (FPLD3; MIM 604367). **Clin Genet** 70: 360-2.



Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK (2007) Thematic review series: adipocyte biology. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. **Journal of Lipid Research** 48: 1433–1444.

Heidemann LN, Thomsen JB, Sørensen JA (2016) Barraquer-Simons syndrome: a unique patient's perspective on diagnosis, disease progression and recontouring treatment. **BMJ Case Rep.** 11; doi: 10.1136/bcr-2016-21613.

Hennekam RC (2006) Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. **Am J Med Genet A** 140:2603–2624.

Henning KA, Li L, Iyer N, McDaniel LD, Reagan MS, Legerski R, Schultz R., Stefanini M, Lehmann AR, Mayne LV, Friedberg EC (1995) The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIH. **Cell** 82: 555-564.

Herane MI, Urbina F, Sudy E (2007) Lipoatrophia semicircularis: a compressive lipoatrophy consecutive to persistent mechanical pressure. **Journal of Dermatology** 34: 390–393.

Hodak E, David M, Sandbank M (1990) Semicircular lipoatrophy—a pressure-induced lipoatrophy? **Clinical and Experimental Dermatology** 15: 464–465.

Hussain I, Garg A (2016) Lipodystrophy syndromes. **Endocrinol Metab Clin N Am** 45:783–797.

Hussain I, Patni N, Ueda M, Sorkina E, Valerio CM, Cochran E, Brown RJ, Peeden J, Tikhonovich Y, Tiulpakov A, Stender SRS, Klouda E, Tayeh MK, Innis JW, Meyer A, Lal P, Godoy-Matos AF, Teles MG, Adams-Huet B, Rader DJ, Hegele RA, Oral EA, Garg A (2018) A novel generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome due to recurrent heterozygous *LMNA* p.T10I mutation. **J Clin Endocrinol Metab.** 103:1005-1014.

Hussein SF, Siddique H, Coates P, Green J (2007) Lipoatrophy is a thing of the past, or is it?. **Diabetic Medicine** 24: 1470–1472.

Imamura S (2012) Lipodystrophia centrifugal abdominalis infantilis: statistical analysis of 168 cases. **Pediatric Dermatology** 29: 437–441.

Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, DePaoli AM, Oral EA, Turman MA, Blackett PR, Savage DB, O'Rahilly S, Balow JE, Gorden P (2004) Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 89: 3199 –3207.



Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. (2005) Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. **Hepatology** 41:753–760.

Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, Depaoli AM, Gorden P (2005) Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. **Diabetes** 54:1994–2002.

Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA, AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. (2012) American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. **Endocrine practice** 18 Suppl 1:1–78.

Jeru I, Vazier C, Vantighem MC, Lascols O, Vigouroux C (2017) *LMNA*-associated partial lipodystrophy: anticipation of metabolic complications. **J Med Genet** 54: 413-416.

Ji H, Weatherall P, Adams-Huet B, Garg A (2013) Increased skeletal muscle volume in women with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. **J Clin Endocrinol Metab** 98: E1410-3.

Karges B, Boehm BO, Karges W (2005) Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. **Diabet Med** 22:1444 –1445.

Khalife WI, Mourtada MC, Khalil J (2008) Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. **Texas Heart Institute journal** 35:196 –199.

Kluk J, Rustin M, Brogan PA, Omoyinmi E, Rowczenio DM, Willcocks LC, Melly L, Lachmann HJ (2014) Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a report of a novel mutation and review of the literature. **Br J Dermatol** 170:215–217

Kobberling J, Dunnigan MG (1986) Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. **J Med Genet** 23:120–127.

Koenig R, Brendel L, Fuchs S, (2003) SHORT syndrome. **Clinical Dysmorphology** 12: 45–49.

Kosho T, Takahashi J, Momose T, Nakamura A, Sakurai A, Wada T, Yoshida K, Wakui K, Suzuki T Kasuga K, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y (2007) Mandibuloacral dysplasia and a novel *LMNA* mutation in a woman with severe progressive skeletal changes. **Am J Med Genet A** 143A: 2598-603.



Kwapich M, Lacroix D, Espiard S, Ninni S, Brigadeau F, Kouakam C, Degroote P, Laurent JM, Tiffreau V, Jannin A, Humbert L, Ben Hamou A, Tard C, Ben Yaou R, Lamblin N, Klug D, Richard P, Vigouroux C, Bonne G, Vantyghem MC; Diamenord–AEDNL Working Group. 2018 Cardiometabolic assessment of lamin A/C gene mutation carriers: A phenotype-genotype correlation.

Diabetes Metab. pii: S1262-3636(18)30177-0. doi: 10.1016/j.diabet.2018.09.006

Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, Skyler JS (2009) High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? **Endocrine practice** 15:71–79.

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR (2011) Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research N. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non- alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. **JAMA** 305:1659–1668.

Lessel D, Vaz B, Halder S, Lockhart PJ, Marinovic-Terzic I, Lopez-Mosqueda J, Philipp M, Sim JC H, Smith KR, Oehler J, Cabrera E, Freire R, and 25 others (2014) Mutations in SPRTN cause early onset hepatocellular carcinoma, genomic instability and progeroid features. **Nature Genet.** 46: 1239-1244.

Lessel, D.; Hisama, F. M.; Szakszon, K.; Saha, B.; Sanjuanelo, A. B.; Salbert, B. A.; Steele, P. D.; Baldwin, J.; Brown, W. T.; Piussan, C.; Plauchu, H.; Szilvássy, J.; Horkay, E.; Högel, J.; Martin, G. M.; Herr, A. J.; Oshima, J.; Kubisch, C (2015) *POLD1* Germline Mutations in Patients Initially Diagnosed with Werner Syndrome. **Hum Mutat** 36: 1070-9.

Levy, J., Burnett, M.E., Magro, C.M. (2017) Lipophagic panniculitis of childhood: a case report and comprehensive review of the literature. **American Journal of Dermatopathology** 39: 217–224.

Licht, C. L., Stevnsner, T., Bohr, V. A. (2003) Cockayne syndrome group B cellular and biochemical functions. **Am. J. Hum. Genet.** 73: 1217-1239.

Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento Santos MG, Baracho MF, Jeronimo SM (2016) Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetol Metab Syndr** 8:23.

Linares-García, R., Cuerda-Galindo, E., Bargeño, J.R., Naranjo Garcia P, Vogel-frang-Garncarz D, Palomar-Gallego MA (2015) Semicircular lipopatropy: an electrostatic hypothesis. **Dermatology** 230: 222–227.



Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, Gaulton KJ, Eicher JD, Sharp SJ, Luan J, De Lucia Rolfe E, Stewart ID, Wheeler E, Willems SM, Adams C, Yaghootkar H, Consortium EP-I, Cambridge FC, Forouhi NG, Khaw KT, Johnson AD, Semple RK, Frayling T, Perry JR, Dermitzakis E, McCarthy MI, Barroso I, Wareham NJ, Savage DB, Langenberg C, O'Rahilly S, Scott RA (2017) Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. **Nat Genet** 49:17–26

Lüdtke A, Genschel J, Brabant G, Bauditz J, Taupitz M, Koch M, Wermke W, Worman HJ, Schmidt HH (2005) Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. **Am J Gastroenterol** 100: 2218-24.

Lüdtke A, Boschmann M, Colpe C, Engeli S, Adams F, Birkenfeld AL, Haufe S, Rahn G, Luft FC, Schmidt HH, Jordan J (2012) Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. **Hormone and metabolic research.** 44:306 –311

Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, Cochran E, Gorden P. (2012) Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 97:563–567.

Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. (2010) Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. **Medicine (Baltimore)** 89:245–250.

Masotti, A., Uva, P., Davis-Keppen, L., Basel-Vanagaite, L., Cohen, L., Pisaneschi, E., Celluzzi, A., Bencivenga, P., Fang, M., Tian, M., Xu, X., Cappa, M., Dallapiccola, B. (2015) Keppen-Lubinsky syndrome is caused by mutations in the inwardly rectifying K⁺ channel encoded by *KCNJ6*. **Am. J. Hum. Genet.** 96: 295-300.

Mazereeuw-Hautier, J.; Wilson, L. C.; Mohammed, S.; Smallwood, D.; Shackleton, S.; Atherton, D. J.; Harper, J. I. (2007) Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. **Br J Dermatol** 156: 1308-14.

McPherson, E.; Turner, L.; Zador, I.; Reynolds, K.; Macgregor, D.; Giampietro, P. F. (2009) Ovarian failure and dilated cardiomyopathy due to a novel lamin mutation. **Am J Med Genet A** 149A: 567-72.

McDuffie JR, Riggs PA, Calis KA, Freedman RJ, Oral EA, DePaoli AM, Yanovski JA. (2004) Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 89:4258 – 4263.



Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P (2016) Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. **Expert review of clinical pharmacology** 9:59 – 68.

Merideth, M. A.; Gordon, L. B.; Clauss, S.; Sachdev, V.; Smith, A. C.; Perry, M. B.; Brewer, C. C.; Zalewski, C.; Kim, H. J.; Solomon, B.; Brooks, B. P.; Gerber, L. H.; Turner, M. L.; Domingo, D. L.; Hart, T. C.; Graf, J.; Reynolds, J. C.; Gropman, A.; Yanovski, J. A.; Gerhard-Herman, M.; Collins, F. S.; Nabel, E. G.; Cannon, R. O.; Gahl, W. A.; Introne, W. J (2008) Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. **N Engl J Med** 358: 592-604.

Misra A, Garg A (2003) Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. **Medicine (Baltimore)** 82:129–146

Misra A, Peethambaram A, Garg A (2004) Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. **Medicine (Baltimore)** 83:18–34.

Mitchel EB, Lavine JE. (2014) Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Alimentary pharmacology, therapeutics.** 40:1155–1170.

Moran SA, Patten N, Young JR, Cochran E, Sebring N, Reynolds J, Premkumar A, Depaoli AM, Skarulis MC, Oral EA, Gorden P (2004) Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. **Metabolism** 53:513–519.

Motegi, S.; Yokoyama, Y.; Uchiyama, A.; Ogino, S.; Takeuchi, Y.; Yamada, K.; Hattori, T.; Hashizume, H.; Ishikawa, Y.; Goto, M.; Ishikawa, O (2014) First Japanese case of atypical progeroid syndrome/atypical Werner syndrome with heterozygous *LMNA* mutation. **J Dermatol** 41: 1047-52.

Mory, P. B.; Crispim, F.; Kasamatsu, T.; Gabbay, M. A.; Dib, S. A.; Moisés, R. S (2008) Atypical generalized lipoatrophy and severe insulin resistance due to a heterozygous *LMNA* p.T10I mutation. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 52: 1252-6.

Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, Depaoli AM, Gorden P. (2005) The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. **Metabolism** 54:255–263.

Nance MA, Berry SA. (1992) Cockayne syndrome: review of 140 cases. **Am J Med Genet.** 42:68-84.



Ng, D.; Stratakis, C. A. (2000) Premature adrenal cortical dysfunction in mandibuloacral dysplasia: a progeroid-like syndrome. **Am J Med Genet** 95: 293-5.

Novelli, G., Muchir, A., Sanguuolo, F., Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, Capon F, Sbraccia P, Federici M, Lauro R, Tudisco C, Pallotta R, Scarano G, Dallapiccola B, Merlini L, Bonne G (2002) Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. **American Journal of Human Genetics** 71: 426–431.

O'Neill, B., Simha, V., Kotha, V., Garg, A (2007) Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A** 143A: 1421–1430.

Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A (2002) Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. **N Engl J Med**. 346:570 –578.

Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, Depaoli AM, Gorden P. (2002) Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab**. 87:3110 –3117.

Paolacci, S., Bertola, D., Franco, J., Mohammed, S., Tartaglia, M., Wollnik, B., Hennekam, R.C., 2017. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: a phenotype analysis. **American Journal of Medical Genetics Part A** doi: 10.1002/ajmg.a.38246.

Park JY, Chong AY, Cochran EK, Kleiner DE, Haller MJ, Schatz DA, Gorden P. (2008) Type 1 diabetes associated with acquired generalized lipodystrophy and insulin resistance: the effect of long-term leptin therapy. **J Clin Endocrinol Metab**. 93:26 –31.

Passarge E, Robinson PN, Graul-Neumann LM. (2016) Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. **Eur J Hum Genet**. 24:1244-7.

Patni N, Alves C, von Schnurbein J, Wabitsch M, Tannin G, Rakheja D, Garg A (2015) A novel syndrome of generalized lipodystrophy associated with pilocytic astrocytoma. **J Clin Endocrinol Metab** 100:3603–3606.

Payne F, Lim K, Girusse A, Brown RJ, Kory N, Robbins A, Xue Y, Sleigh A, Cochran E, Adams C, Borman AD, Russel-Jones D, Gorden P, Semple RP, Saudek V, O'Rahilly S, Walther TC, Barroso I, Savage DB (2014) Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 111:8901-6.



- Peteiro-González D, Fernández-Rodríguez B, Cabezas-Agrícola JM, Araújo-Vilar D (2011) Severe localized lipoatrophy related to therapy with insulin analogs in type 1a diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract** 91:e61-3.
- Peters, M.S., Winkelmann, R.K. (1980) Localized lipoatrophy (atrophic connective tissue disease panniculitis). **Archives of Dermatology** 116: 1363–1368.
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. (2002) Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. **J Clin Invest** 109:1345–1350.
- Petty, E.M., Laxova, R., and Wiedemann, H.R. (1990). Previously unrecognized congenital progeroid disorder. **Am. J. Med. Genet.** 35, 383–387.
- Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B (2006) Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. **J Am Acad Dermatol** 55:947–950.
- Puente, X. S.; Quesada, V.; Osorio, F. G.; Cabanillas, R.; Cadiñanos, J.; Fraile, J. M.; Ordóñez, G. R.; Puente, D. A.; Gutiérrez-Fernández, A.; Fanjul-Fernández, M.; Lévy, N.; Freije, J. M.; López-Otín, C (2011) Exome sequencing and functional analysis identifies BANF1 mutation as the cause of a hereditary progeroid syndrome. **Am J Hum Genet** 88: 650-6.
- Radermecker, R.P., Piérard, G.E., Scheen, A.J (2007) Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. **American Journal of Clinical Dermatology** 8: 21–28.
- Rajab A, Straub V, McCann LJ, Seelow D, Varon R, Barresi R, Schulze A, Lucke B, Lutzkendorf S, Karbasiyan M, Bachmann S, Spuler S, Schuelke M (2010) Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to *PTRF*-CAVIN mutations. **PLoS Genet** 6:e1000874.
- Reardon, W., Temple, I. K. (2008) Nephrocalcinosis and disordered calcium metabolism in two children with SHORT syndrome. **Am. J. Med. Genet.** 146A: 1296-1298.
- Reinoso-Barbero, L., González-Gómez, M.F., Bélanger-Quintana, D., Piñaga-Solé M, Fernández-Fernández M, Garrido-Astray MC, Capapé-Aguilar A, Mota-Olmeda A, Díaz-Garrido R, Gómez-Gallego F, Bandrés-Moya F, Sanz-González J (2013) Case-control study of semicircular lipoatrophy, a new occupational disease in office workers. **Journal of Occupational Health** 55: 149–157.
- Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, Carter T, Wilson T, Gutgesell HP. (1986) Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. **The Journal of Pediatrics** 109:301–302.



Robbins DC, Danforth E, Jr., Horton ES, Burse RL, Goldman RF, Sims EA. (1979) The effect of diet on thermogenesis in acquired lipodystrophy. **Metabolism** 28:908–916.

Rocha N, Bulger DA, Frontini A, Titheradge H, Gribsholt SB, Knox R, Page M, Harris J, Payne F, Adams C, Sleight A, Crawford J, Gjesing AP, Bork-Jensen J, Pedersen O, Barroso I, Hansen T, Cox H, Reilly M, Rossor A, Brown RJ, Taylor SI, McHale D, Armstrong M, Oral EA, Saudek V, O’Rahilly S, Maher ER, Richelsen B, Savage DB, Semple RK. (2017) Human biallelic MFN2 mutations induce mitochondrial dysfunction, upper body adipose hyperplasia, and suppression of leptin expression. *Elife*. 6. pii: e23813. doi: 10.7554/eLife.23813.

Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Reznick RH (2003) Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing’s syndrome. **Eur J Endocrinol** 149:561-567.

Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I, Saudek V, Semple RK, Dash S, Hyden CS, Bottomley W, Vigouroux C, Magre J, Raymond-Barker P, Murgatroyd PR, Chawla A, Skepper JN, Chatterjee VK, Suliman S, Patch AM, Agarwal AK, Garg A, Barroso I, Cinti S, Czech MP, Argente J, O’Rahilly S, Savage DB (2009) Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in *CIDEA*. **EMBO Mol Med** 1:280–287.

Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, Kleiner DE, Gorden P. (2013) The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. **J Hepatol**. 59:131-137.

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Ro buck PR, Nash CRN.(2010) Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med** 362:1675–1685.

Savage DB, Soos MA, Powlson A, O’Rahilly S, McFarlane I, Halsall DJ, Barroso I, Thomas EL, Bell JD, Scobie I, Belchetz PE, Kelly WF, Schafer AJ. (2004) Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the *LMNA* gene. **Diabetologia** 47:753–756.

Savage DB, Semple RK, Clatworthy MR, Lyons PA, Morgan BP, Cochran EK, Gorden P, Raymond-Barker P, Murgatroyd PR, Adams C, Scobie I, Mufti GJ, Alexander GJ, Thiru S, Murano I, Cinti S, Chaudhry AN, Smith KG, O’Rahilly S (2009) Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. **J Clin Endocrinol Metab** 94:10–16.

Sawyer SL, Cheuk-Him Ng A, Innes AM, Wagner JD, Dymont DA, Tetreault M; Care-4Rare Canada Consortium, Majewski J, Boycott KM, Sreaton RA, Nicholson G (2015).



Homozygous mutations in MFN2 cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy. **Hum Mol Genet.** 24:5109-14.

Schlogl H, Muller K, Horstmann A, Miehle K, Puschel J, Villringer A, Pleger B, Stumvoll M, Fasshauer M (2016) Leptin substitution in patients with lipodystrophy: neural correlates for long-term success in the normalization of eating behavior. **Diabetes** 65:2179–2186

Shastri, S., Simha, V., Godbole, K., Sbraccia, P., Melancon, S., Yajnik, C. S., Novelli, G., Kroiss, M., Garg, A. (2010) A novel syndrome of mandibular hypoplasia, deafness, and progeroid features associated with lipodystrophy, undescended testes, and male hypogonadism. **J. Clin. Endocr. Metab.** 95: E192-E197.

Shen, L.Y., Edmonson, M.B., Williams, G.P., Gottam CC, Hinshaw MA, Teng JM (2010) Lipoatrophic panniculitis: case report and review of the literature. **Archives of Dermatology** 146, 877–881.

Schrander-Stumpel, C.; Spaepen, A.; Fryns, J. P.; Dumon, J (1992) A severe case of mandibuloacral dysplasia in a girl. **Am J Med Genet** 43: 877-81.

Schwingshandl, J., Mache, C. J., Rath, K., Borckenstein, M. H.(1993) SHORT syndrome and insulin resistance. **Am. J. Med. Genet.** 47: 907-909.

Semple RK, Chatterjee VK, O’Rahilly S (2006) PPAR gamma and human metabolic disease. **J Clin Invest** 116:581–589.

Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B (2013) Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin induced myopathy—a nationwide register study. **PloS one.** 3;8: e69545.

Simha, V.; Garg, A (2002) Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 87: 776-85.

Simha V, Garg A (2003) Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the *AGPAT2* or *seipin* genes. **J Clin Endocrinol Metab** 88:5433–5437.

Simha, V.; Agarwal, A. K.; Oral, E. A.; Fryns, J. P.; Garg, A (2003) Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 88: 2821-4.

Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A. (2003) Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. **Diabetes Care** 26:30 –35.



Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, Garg A. (2012) Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. **J Clin Endocrinol Metab** 97:785–792.

Soria-Valles, C.; Carrero, D.; Gabau, E.; Velasco, G.; Quesada, V.; Bárcena, C.; Moens, M.; Fieggen, K.; Möhrcken, S.; Owens, M.; Puente, D. A.; Asensio, Ó.; Loeys, B.; Pérez, A.; Benoit, V.; Wuyts, W.; Lévy, N.; Hennekam, R. C.; De Sandre-Giovannoli, A.; López-Otín, C., (2016) Novel LMNA mutations cause an aggressive atypical neonatal progeria without progerin accumulation. **J Med Genet** 53:776-785.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 (2014) ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol** 63:2889–2934.

Subramanyam L, Simha V, Garg A (2010) Overlapping syndrome with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety and cardio- myopathy due to amino-terminal heterozygous missense lamin A/C mutations. **Clin Genet** 78:66–73.

Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. (2013) Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable phenotype. **Am J Med Genet A** 161A:3057-62

Thauvin-Robinet, C., Auclair, M., Duplomb, L., Caron-Debarle M, Avila M, St-Onge J, Le Merrer M, Le Luyer B, Héron D, Mathieu-Dramard M, Bitoun P, Petit JM, Odent S, Amiel J, Picot D, Carmignac V, Thevenon J, Callier P, Laville M, Reznik Y, Fagour C, Nunes ML, Capeau J, Lascols O, Huet F, Faivre L, Vigouroux C, Rivière JB (2013) *PIK3R1* mutations cause syndromic insulin resistance with lipoatrophy. **American Journal of Human Genetics** 93: 141–149.

Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendinez F, Hernandez A, Lopez-Robledillo JC, Dadban A, Requena L, Paller AS (2010) Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. **J Am Acad Dermatol** 62:489–495.

Vallejo A, Garcia-Ruano AA, Pinilla C, Castellano M, Deleyto E, Perez-Cano R. (2018) Comparing Efficacy and Costs of Four Facial Fillers in Human Immunodeficiency Virus-Associated Lipodystrophy: A Clinical Trial. **Plast Reconstr Surg** 41:613-623.



Van Maldergem L, Magre J, Khallouf TE, Gedde-Dahl T Jr, Del-epine M, Trygstad O, Seemanova E, Stephenson T, Albott CS, Bonnici F, Panz VR, Medina JL, Bogalho P, Huet F, Savasta S, Verloes A, Robert JJ, Loret H, De Kerdanet M, Tubiana-Ru N, Megarbane A, Maassen J, Polak M, Lacombe D, Kahn CR, Silveira EL, D'Abronzio FH, Grigorescu F, Lathrop M, Capeau J, O'Rahilly S (2002) Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **J Med Genet** 39:722–733.

Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, Mil-laire A, Lascols O, Vermersch P, Wemeau JL, Capeau J, Vigouroux C (2004) Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a *LMNA* R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab** 89: 5337-46.

Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, Lascols O, Hecart AC, Pigny P, Delemer B, Vigouroux C, Wemeau JL (2008) Fertility and obstetrical complications in women with *LMNA*-related familial partial lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 93: 2223-9.

Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, Le-maire C, Bertrand-Escouffaire N, Bourdelle-Hego MF, Devemy F, Evrard A, Gheerbrand D, Girardot C, Gumuche S, Hober C, Topolinski H, Lamblin B, Mycinski B, Ryndak A, Karrouz W, Duvivier E, Merlen E, Cortet C, Weill J, Lacroix D, Wemeau JL (2012) How to diagnose a lipodystrophy syndrome. **Ann Endocrinol (Paris)** 73:170–189.

Vatier C, Fetita S, Boudou P, Tchankou C, Deville L, Riveline J, Young J, Mathivon L, Travert F, Morin D, Cahen J, Lascols O, Andreelli F, Reznik Y, Mongeois E, Madelaine I, Vantyghem M, Gautier J, Vigouroux C (2016) One-year metreleptin treatment improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. **Diabetes, obesity, metabolism**. 18:693-7.

Victoria B, Cabezas-Agrícola JM, González-Méndez B, Lattanzi G, Del Coco R, Loidi L, Barreiro F, Calvo C, Lado-Abeal J, Araújo-Vilar D. (2010) Reduced adipogenic gene expression in fibroblasts from a patient with type 2 congenital generalized lipodystrophy. **Diabet Med** 27:1178-87.

Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM (1991) Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. **N Engl J Med** 325:1196 –1204.

Weedon, M.N., Ellard, S., Prindle, M.J., Caswell R, Lango Allen H, Oram R, Godbole K, Yajnik CS, Sbraccia P, Novelli G, Turnpenny P, McCann E, Goh KJ, Wang Y, Fulford J, McCulloch LJ, Savage DB, O'Rahilly S, Kos K, Loeb LA, Semple RK, Hattersley AT. (2013) An in-frame deletion at the polymerase active site of *POLD1* causes a multisystem disorder with lipodystrophy. **Nature Genetics** 45: 947–950.



Wei, C., Thyagarajan, M.S., Hunt, L.P., Shield JP, Stevens MC, Crowne EC (2015) Reduced insulin sensitivity in childhood survivors of haematopoietic stem cell transplantation is associated with lipodystropic and sarcopenic phenotypes. **Pediatric Blood and Cancer** 62: 1992–1999.

West RJ, Lloyd JK, Turner WM (1975) Familial insulin-resistant diabetes, multiple somatic anomalies, and pineal hyperplasia. **Arch Dis Child** 50:703–708.

Wilson DE, Chan IF, Stevenson KB, Horton SC, Schipke C. (1983) Eucaloric substitution of medium chain triglycerides for dietary long chain fatty acids in acquired total lipodystrophy: effects on hyperlipoproteinemia and endogenous insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab.** 57:517–523.

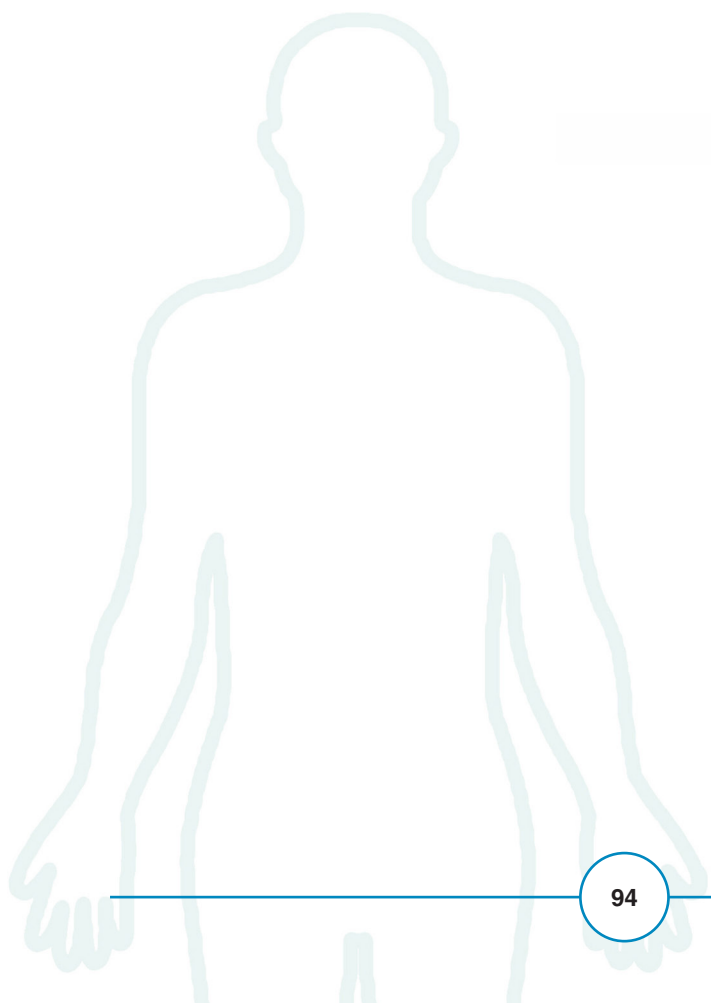
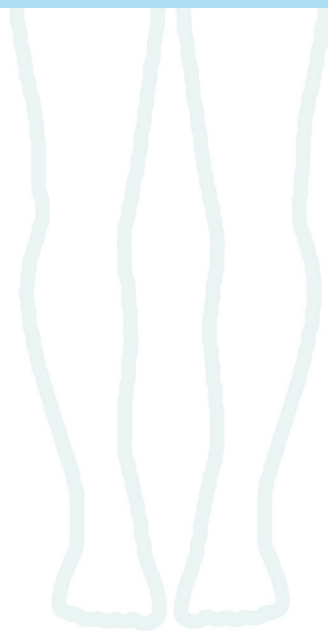
Writzl, K., Maver, A., Kovacic, L. Martinez-Valero, P., Contreras, L., Satrustegui, J., Castori, M., Faivre, L., Lapunzina, P., van Kuilenburg, A. B. P., Radovic, S., Thauvin-Robinet, C., Peterlin, B., del Arco, A., Hennekam, R. C. (2017) De novo mutations in SLC25A24 cause a disorder characterized by early aging, bone dysplasia, characteristic face, and early demise. **Am. J. Hum Genet.** 101: 844-855.

Worman, H.J., Fong, L.G., Muchir, A., Young, S.G (2009) Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. **Journal of Clinical Investigation** 119: 825–836

Young, L. W.; Radebaugh, J. F.; Rubin, P.; Sensenbrenner, J. A.; Fiorelli, G.; McKusick, V. A (1971) New syndrome manifested by mandibular hypoplasia, acroosteolysis, stiff joints and cutaneous atrophy (mandibuloacral dysplasia) in two unrelated boys. **Birth Defects Orig Artic Ser** 7: 291-7.

Yu, C.E., Oshima, J., Fu, Y.H., Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, Martin GM, Mulligan J, Schellenberg GD (1996) Positional cloning of the Werner's syndrome gene. **Science** 272, 258–262.

Zolotov S, Xing C, Mahamid R, Shalata A, Sheikh-Ahmad M, Garg A (2017) Homozygous *LIPF* mutation in siblings with multiple symmetric lipomatosis, partial lipodystrophy, and myopathy. **Am J Med Genet A** 173:190–194.





Asociación Internacional de Familiares y Afectados de Lipodistrofias
www.aelip.org