

## Síndrome de Berardinelli-Seip com acometimento familiar em Patos de Minas - MG: um relato de caso

### Berardinelli-Seip syndrome with Family involvement in Patos de Minas - MG: a case report

DOI:10.38152/bjtv5n3-004

Recebimento dos originais: 08/08/2022

Aceitação para publicação: 08/09/2022

#### **Júlia Caixeta Loureiro**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: juliacaixetaloureiro@gmail.com

#### **Bianca Caribé Araújo**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: biancaca@unipam.edu.br

#### **Roniclei Henrique Duarte**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: ronicleiduarte@unipam.edu.br

#### **Amanda Mendonça de Brito**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: amandabrito30@outlook.com

#### **Marthius Campos Oliveira Santos**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: marthiusc@yahoo.com.br

#### **Vinicius Luiz da Silva Pena**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: viniciuspenna@unipam.edu.br

#### **Thalisson Ramon Araújo Neves**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)  
Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207  
E-mail: thalissonramon@unipam.edu.br

**Marcos Leandro Pereira**

Doutorando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: R. Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - MG, CEP: 38700-207

E-mail: marcoslp@unipam.edu.br

**RESUMO**

A síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é uma desordem genética rara, de herança autossômica recessiva, que possui relação direta com consanguinidade paterna. Caracteriza-se por uma lipodistrofia total congênita, que acarreta atrofia completa do tecido adiposo subcutâneo e extrema resistência à insulina. Diabetes melito tipo II não cetótico e insulino resistente, hepatomegalia secundária a esteatose hepática, dislipidemia com significativa hipertrigliceridemia e hipertrofia do músculo esquelético compõe clinicamente sua apresentação. O diagnóstico de tal enfermidade é normalmente firmado até a adolescência a partir de critérios específicos, distribuídos entre critérios maiores e menores. O manejo clínico é essencialmente centrado na modulação e enfrentamento das complicações metabólicas relacionadas à síndrome, sendo o gerenciamento dietético o aspecto de maior relevância. Este estudo busca relatar o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Berardinelli, com acometimento familiar, acompanhada no serviço de Atenção Primária no município de Patos de Minas – Minas Gerais. Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura realizada em janeiro de 2021.

**Palavras-chave:** Lipodistrofia generalizada congênita, relato de caso, Síndrome de Berardinelli-Seip.

**ABSTRACT**

Berardinelli-Seip syndrome (SBS) is a rare genetic disorder, of autosomal recessive inheritance, which has a direct relationship with paternal consanguinity. It is characterized by a congenital total lipodystrophy, which causes complete atrophy of the subcutaneous adipose tissue and extreme resistance to insulin. Non-ketotic type II diabetes mellitus and resistant insulin, hepatomegaly secondary to hepatic steatosis, dyslipidemia with significant hypertriglyceridemia and skeletal muscle hypertrophy make up its presentation clinically. The diagnosis of such a disease is usually made until adolescence based on specific criteria, distributed between major and minor criteria. Clinical management is essentially centered on modulating and coping with metabolic complications related to the syndrome, with dietary management being the most relevant aspect. This study seeks to report the case of a patient with Berardinelli Syndrome, with family involvement, followed up in the Primary Care service in the city of Patos de Minas - Minas Gerais. This is a case report with a literature review carried out in January 2021.

**Keywords:** Berardinelli-Seip Syndrome, case report, Lipodystrophy congenital generalized.

**1 INTRODUÇÃO**

A síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é uma desordem genética rara, de herança autossômica recessiva, que possui relação direta com consanguinidade paterna.<sup>1, 2</sup> Caracterizada como uma lipodistrofia total congênita, que acarreta atrofia completa do tecido adiposo subcutâneo e extrema resistência à insulina.<sup>3</sup> Epidemiologicamente, é uma

patologia de baixíssima prevalência, aproximadamente 1:10.000.000 de nascidos vivos, sendo que o Brasil concentra uma das maiores taxas de incidência desse transtorno, especialmente, na região Nordeste.<sup>4,5,6</sup>

No que tange a sua etiologia, onexo causal é indeterminado, apenas há evidência da presença de mutação no gene BSCL1 ou AGPAT2 em até 95% dos casos<sup>7</sup>, sendo ele responsável por codificar a enzima 1-acilglicerol-3-fosfato-0-aciltransferase-2, catalizadora da biossíntese de glicerofosfolipídeos e triacilglicerol.<sup>5</sup> Dessa forma, essa alteração genética culmina na alteração da adipogênese e da lipogênese, incluindo o desenvolvimento e maturação de adipócitos, a síntese de triacilglicerol e a fusão de gotículas de lipídeos.<sup>8</sup> Desse modo, há ineficiência em metabolizar lipídeos e carboidratos, não sendo capaz de estocar material lipídico nos adipócitos, resultando em acúmulo de gordura em locais não habituais, como fígado, baço, pâncreas, coração, endotélio arterial e pele.<sup>9</sup>

Apresenta-se clinicamente, em todos os pacientes afetados, como um quadro de redução ou ausência de tecido adiposo subcutâneo e conseqüentemente da leptina, repercutindo com resistência insulínica, diabetes melito tipo II não cetótico e insulino resistente, hepatomegalia secundária a esteatose hepática, dislipidemia com significativa hipertrigliceridemia e hipertrofia do músculo esquelético.<sup>5,10,11</sup> Ademais, outras características podem estar associadas: acantose nigricans, alongamento de extremidades, aparência acromegálica, hipertricose, macroglossia, ginecomastia, síndrome dos ovários policísticos, hérnia umbilical, esplenomegalia, cardiomiopatia hipertrófica e aterosclerose de início precoce.<sup>12,13</sup>

O diagnóstico clínico geralmente é estabelecido ao nascer ou durante a adolescência, devido ao fenótipo clássico do recém-nascido com presença hipertrofia muscular e ausência de tecido adiposo subcutâneo ou do púbere com resistência insulínica de rápida progressão para diabetes e dislipidemia.<sup>3,9,10</sup> Laboratorialmente configura-se por hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipercolesterolemia com altos níveis de colesterol total e LDL-colesterol e baixos níveis HDL-colesterol. Além disso, a dosagem dos níveis séricos de leptina e adinopectina são extremamente baixas.<sup>7</sup> A confirmação diagnóstica se dá através da realização de testes genéticos.<sup>11,14</sup>

O manejo clínico é essencialmente centrado na modulação e enfrentamento das complicações metabólicas relacionadas à síndrome.<sup>2</sup> O gerenciamento dietético é o aspecto mais relevante, deve-se orientar restrição do aporte energético total, de gordura saturada e de carboidratos simples, dando preferência aos carboidratos complexos, fibras, triglicerídeos de cadeia média e ácidos graxos insaturados.<sup>3,4</sup> A conduta terapêutica medicamentosa é primordialmente, insulina, hipoglicemiantes orais, estatinas e fibratos. Por

fim, as últimas evidências demonstram promissora utilização da terapia com a substituição da leptina humana recombinante.<sup>3</sup>

Este estudo busca relatar o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Berardinelli, com acometimento familiar, acompanhada no serviço de Atenção Primária no município de Patos de Minas – Minas Gerais.

## 2 METODOLOGIA

Este é um relato de caso com revisão de literatura. Para tanto utilizaram-se artigos das bases de dados PUBMED e MEDLINE pesquisados pelos descritores: *Berardinelli Syndrome* e *Congenital Total Lipodystrophy*. A busca foi realizada durante o mês de janeiro de 2021 e foram considerados estudos em língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados no período compreendido entre os anos de 2010 a 2021. Foram incluídos neste estudo artigos completos originais, relatos de casos, meta análises, que abordaram o tema pesquisado e permitiram acesso integral ao seu conteúdo, sendo excluídos aqueles estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados e os estudos duplicados nas duas plataformas.

Associado a obtenção de informações por meio de revisão do prontuário e entrevista com o paciente, sendo esses direitos cedidos pelo próprio paciente, ao firmar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação neste estudo.

## 3 RELATO DO CASO

A.A. sexo feminino, 38 anos, residente em Patos de Minas procurou a Unidade Básica de Saúde (UBS) para acompanhamento clínico e cuidado continuado à longo prazo após diagnóstico de Síndrome de Berardinelli-Seip.

Paciente fruto de uma primigesta de parto a termo, com neonato apresentando bom apgar e peso de 2680g, sem demais intercorrências. Durante acompanhamento puerperal, ficou evidente ganho de peso abaixo do percentil adequando, resultando em restrição do crescimento. Apresentava quadro compatível com possível intolerância à lactose, por isso, foi suspenso o aleitamento materno, contudo, não houve prova positiva significativa.

Desde criança sempre apresentou valores de triglicérides e colesterol (total e LDL) muito acima do limite superior, mesmo com dieta adequadamente restritiva. Associado a episódios frequentes de hiperexia e polifagia, além de perfil anatômico com distensão abdominal.

Na adolescência, apresentou quadro de puberdade tardia, com menarca aos 18 anos, associada a ciclos anovulatórios e ao não desenvolvimento dos caracteres femininos,

especialmente as mamas, além de apresentar perfil anatômico com ausência de tecido subcutâneo e acentuado desenvolvimento da musculatura, mesmo sem praticar exercícios físicos.

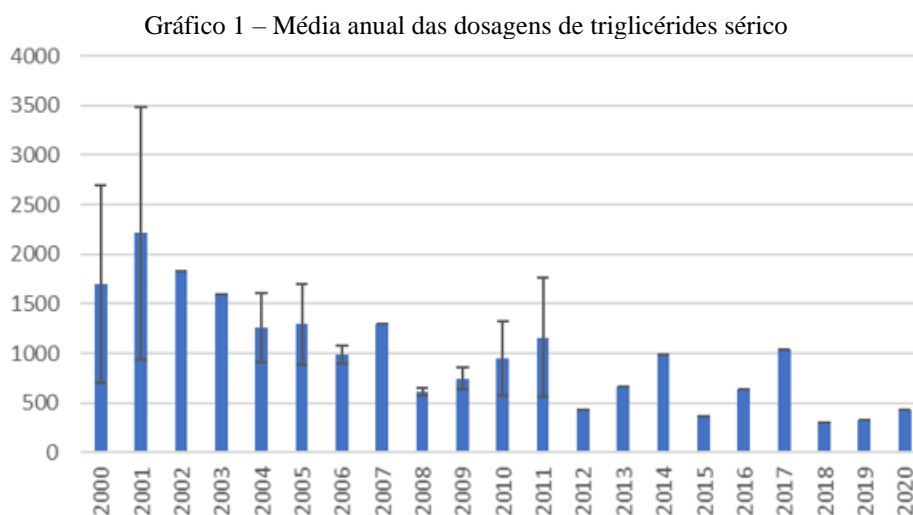
Aos 14 anos desenvolveu acantose nigricans intensa em fossa axilar, cervical, fossa antecubital e região inguinal. Diante disso, procurou dermatologista para consulta médica, durante a qual o mesmo lhe encaminhou para o ambulatório de endocrinologia. Foi em inúmeras consultas endocrinológicas, sendo diagnosticada com diabetes melito, que evoluiu com difícil controle glicêmico apesar da insulino terapia, associada a importante hipertrigliceridemia.

Aos 17 anos foi encaminhada para o ambulatório de endocrinologia em Uberaba-MG, quando foi diagnosticada com Síndrome de Berardinelli-Seip. Desde então, seu caso foi acompanhado pelo médico responsável pelo diagnóstico, que veio a falecer em 2011, e, diante disso, a paciente solicitou acompanhamento na Atenção Básica de sua cidade.

O aspecto de fácies sindrômica tornou-se mais evidente com o passar dos anos, caracterizando-se por face em formato triangular, devido à ausência de bolsas de Bichat e de tecido adiposo em região zigomática, além de cristas orbitais proeminentes.

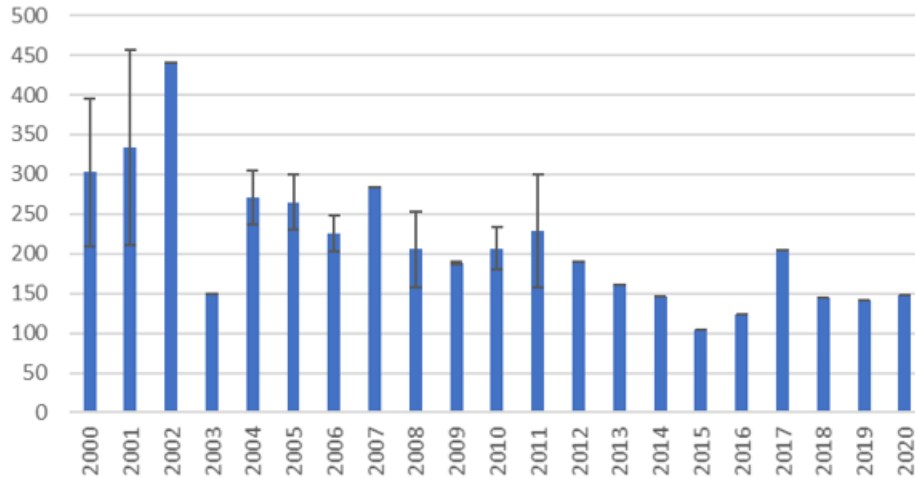
Ademais, foi verificada presença de hepatomegalia e esteatose hepática a realização de ultrassom de abdome total prévio.

### 3.1 ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL



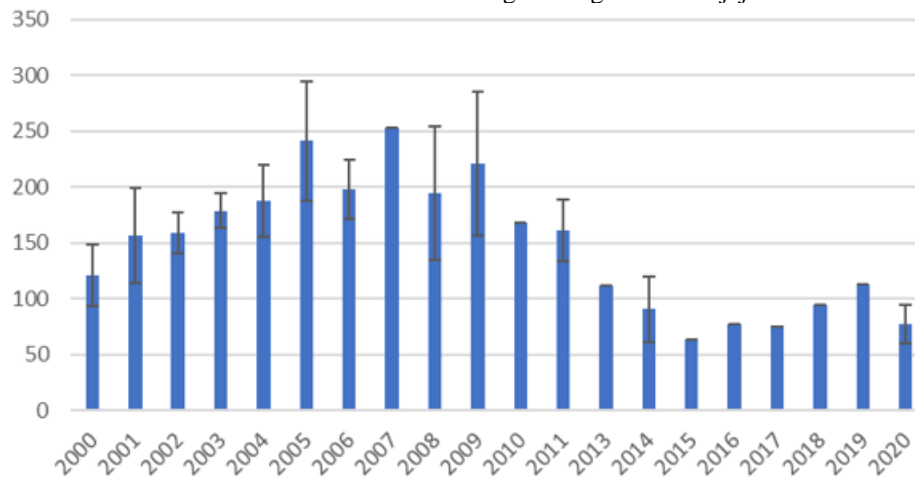
Fonte: Dados do estudo, 2021. Exames laboratoriais cedidos pela paciente.

Gráfico 2 - Média anual das dosagens de colesterol total



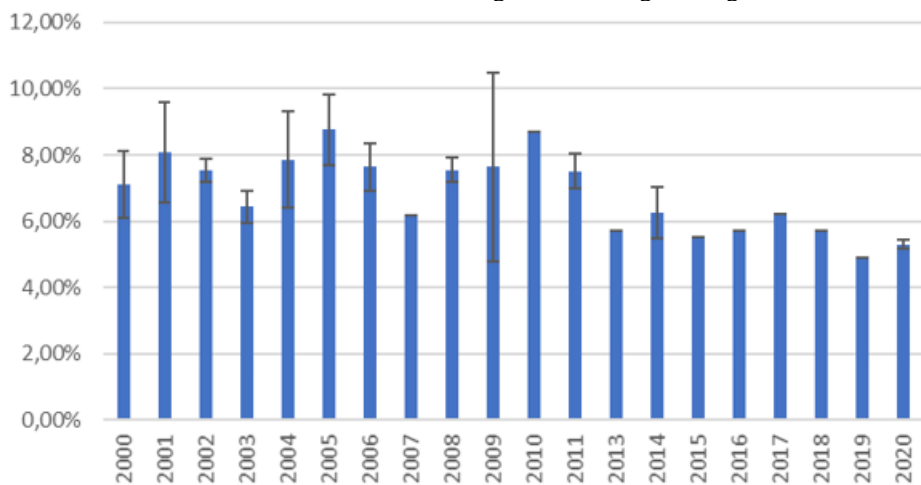
Fonte: Dados do estudo, 2021. Exames laboratoriais cedidos pela paciente.

Gráfico 3 - Média anual das dosagens de glicemia de jejum



Fonte: Dados do estudo, 2021. Exames laboratoriais cedidos pela paciente.

Gráfico 4 - Média anual das dosagens de hemoglobina glicada



Fonte: Dados do estudo, 2021. Exames laboratoriais cedidos pela paciente.

### 3.2 TRATAMENTO ATUAL

Encontra-se em uso de medicamentos orais de diversas classes, incluindo,

antidibéticos orais, insulina, fibratos, anti-hipertensivos, antiagregante plaquetário, vitamina D, além de uso oftalmológico de metildopa e brimonidina 0,2%. Fez uso por vários anos consecutivos de variantes da classe das estatinas, as quais atualmente foram suspensas.

Atualmente, segue acompanhamento periódico na Unidade Básica de Saúde, sendo conjuntamente conduzida em atenção especializada a cada 6 meses em Patos de Minas, MG. Contudo, seu seguimento clínico é prejudicado pela raridade do caso. Ademais, necessita de consulta anual com oftalmologista para verificação da pressão intraocular e com cardiologista, necessitando de realizar novo ecocardiograma anualmente.

#### 4 DISCUSSÃO

O principal mecanismo fisiopatológico da síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é a incapacidade de realizar metabolismo e armazenamento de lipídeos, repercutindo como uma lipodistrofia generalizada.<sup>1</sup> Classicamente, os pacientes desenvolvem resistência à insulina, com precoce evolução para diabetes melito tipo 2, dislipidemia tipo V (Classificação de Fredrickson) e doença hepática gordurosa não alcoólica.<sup>1,9</sup> O diagnóstico é firmado a partir de critérios, sendo admitido na presença de 3 critérios maiores ou 2 critérios maiores e 2 ou mais critérios menores (*Quadro 1*).<sup>9</sup>

Quadro 1: Critérios diagnóstico para síndrome de Berardinelli-Seip

Critérios maiores	Critérios menores
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoatrofia em tronco, membros e face;</li> <li>• Hepatomegalia;</li> <li>• Aparência acromegálica (gigantismo, hipertrofia muscular com aparência atlética, idade óssea avançada e aumento de pés e mãos);</li> <li>• Hipertrigliceridemia;</li> <li>• Resistência à insulina (acantose nigricans e aumento nos níveis séricos de peptídeo C e insulina).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica;</li> <li>• Leve (QI*: 50-70) a moderado(QI: 35-50) retardo psicomotor;</li> <li>• Hirsutismo;</li> <li>• Puberdade precoce em meninas;</li> <li>• Cistos ósseos;</li> <li>• Flebomegalia.</li> </ul>

\*QI: quociente de inteligência

Fonte: Adaptado de MACHADO et al<sup>9</sup>

No caso exposto a paciente apresentava quatro critérios maiores, sendo eles lipoatrofia que afeta o tronco, membros e face, aparência acromegálica, hipertrigliceridemia e sinais de resistência à insulina, porém não foram realizadas dosagem sérica de insulina e de peptídeo C.

Fenotipicamente, a SBS se divide em dois tipos de acordo com a divisão do tecido adiposo em metabólico (subcutâneo, intermuscular, intra-abdominal, intratorácico, medula óssea, etc.) e mecânico (palmas das mãos, solas dos pés, orbitas e periarticular) e genotipicamente, de acordo com o defeito genético expresso. Sendo no tipo 1 afetada apenas a gordura metabólica, devido a presença de mutação no gene AGPAT2 e no tipo 2 a gordura

metabólica e mecânica, devido ao comprometimento do gene BSCL2, representando o fenótipo mais grave, com ausência quase completa de gordura no corpo.<sup>3,12,10,11</sup> Esta paciente representa a classificação tipo 2.

Na evolução natural da SBS, a maioria dos pacientes evolui com marcante hipertrigliceridemia e diabetes melito insulinoresistente.<sup>4</sup> No estudo de Barra<sup>5</sup>, demonstrou-se que a totalidade de pacientes estudados com SBS apresentaram níveis elevados de triglicérides e 60% apresentaram diabetes melito.<sup>5</sup> Sendo essas alterações metabólicas condizentes e relacionadas no caso do presente estudo.

O desequilíbrio glicêmico, geralmente, ocorre no início da puberdade, com diminuição da tolerância à glicose e aumento da resistência insulínica, já com o avanço da idade culmina na instalação do diabetes.<sup>5</sup> É comum também, o surgimento de acantose nigricans concomitantemente, geralmente simétrica, envolvendo as regiões de flexuras.<sup>12</sup> No caso da paciente em questão houve coincidência da instalação do diabetes e da puberdade, além do aparecimento de acantose nigricans intensa precipitando o diagnóstico.

A adipogênese deficitária altera a capacidade de metabolismo e armazenamento lipídico no adipócito, repercutindo como um excesso de lipídeos circulantes que irão se depositar no músculo esquelético, miocárdio e fígado, resultando na intensa hipertrigliceridemia e esteatose hepática, ambos aspectos observados na paciente relatada.<sup>5</sup> Os elevados níveis de triglicérides podem causar xantomas eruptivos e pancreatite aguda, apesar de a paciente estudada não ter apresentado tais complicações.<sup>12</sup> Pode cursar também, com hepatomegalia, devido ao acúmulo lipídico no fígado (esteatose hepática), que pode ser capaz de alterar as funções hepáticas e até levar à cirrose.<sup>12</sup>

Quanto a apresentação laboratorial, Lima<sup>8</sup> demonstraram em seu estudo que a maioria dos pacientes com SBS são diabéticos e não conseguem alcançar um bom alvo glicêmico, com média de hemoglobina glicada de 8,3%. Em relação a hipertrigliceridemia, está presente em 95,5% dos pacientes, com níveis sérios entre 330 – 1121 mg/dl. Acerca da hipercolesterolemia, ela não se revelou tão frequente, menos de um quarto dos pacientes avaliados apresentaram colesterol total maior que 200 mg/dl.<sup>8</sup>

No caso apresentado, a paciente apresentou valores bem semelhantes ao esperado em seu acompanhamento laboratorial (*Gráficos 1, 2, 3, 4*), sendo durante o período analisado, o triglicérides apresentando maior desvio padrão, com valores mínimos de 350mg/dL e máximos de 2280 mg/dL e a hemoglobina glicada com menor variabilidade, com valores mínimos de 5,2% e máximos de 9%, mantendo uma média de 7,5%

Além disso, o excesso de triglicérides séricos favorece uma concentração mais alta do colesterol de baixa densidade (LDL) e mais baixa de colesterol de alta densidade (HDL),



com consequente apresentação da tríade aterogênica (hipertrigliceridemia, alto LDL e baixo HDL), resultando em maior risco cardiovascular.<sup>8</sup>

Além dessas apresentações mais clássicas, essa patologia pode cursar com certo grau de disfunção intelectual e cognitiva. Tal fato pode ser explicado pela mutação no gene *BSCL2*, comumente vista no genótipo tipo 2, sendo este gene o responsável pela codificação da proteína *seipin*, atuante na neurotransmissão sináptica excitatória, que se encontra diminuída nesses casos. Apesar da disfunção cognitiva estar associada ao fenótipo tipo 2, no caso apresentado esta manifestação não se encontra bem estabelecida.<sup>3</sup>

A baixa gordura corporal e a hipoleptinemia causam alteração na via de regulação dos hormônios anorexígenos, resultando no aumento do apetite e na dificuldade de se controlar esse apetite voraz, sendo esta uma queixa muito comum relatada pela paciente estudada.<sup>8</sup>

A abordagem terapêutica possui enfoque no controle das complicações crônicas da SBS. Antidiabéticos orais, especialmente a metformina, estatinas e fibratos são empregados com o objetivo de controlar a resistência insulínica, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia.<sup>5</sup> Para o tratamento não farmacológico, deve-se realizar acompanhamento nutricional, com restrição dietética extrema de gordura, a fim de controlar os níveis de lipídeo e glicose plasmáticos.<sup>12</sup>

Estudos mais recentes analisaram a reposição de leptina humana recombinante como alternativa ao tratamento, levando em consideração que a leptina atua na liberação de vias anorexígenas, possuindo ação regulatória do apetite e do metabolismo de glicose, além de reduzir o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e melhor a sensibilidade à insulina. Por conseguinte, a reposição da leptina recombinante mostrou-se capaz de aumentar a sensibilidade à insulina, reduzindo valores de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, além de reduzir a deposição de gordura no fígado.<sup>5,8,15</sup> Em 2014, a terapia de reposição da leptina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar as graves anormalidades metabólicas das formas generalizadas de Lipodistrofia.<sup>11</sup>

No que tange as principais complicações, as anormalidades cardíacas encontram-se dentre as principais. No caso relatado, a paciente não apresentou complicações desse gênero, contudo a realização de ecocardiograma anual é importante para o rastreamento, principalmente de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, complicação presente em até 50% dos casos de BSB, explicada pelo fato de a resistência à insulina ocasionar hipertrofia de miócito, via ação direta da insulina nos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), culminando em uma cardiomiopatia hipertrófica.<sup>2,7</sup>

A investigação da produção científica disponível permite reconhecer limitações para

a pesquisa. A Síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é uma doença singular e incomum, o que culmina em descrições e publicações exíguas. Consequentemente, percebe-se relevante dificuldade no manejo de pacientes acometidos com tal patologia.

## 5 CONCLUSÃO

A Síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é uma enfermidade genética escassa que altera o metabolismo lipídico e glicídico. Cursa clinicamente com severa diminuição do tecido adiposo subcutâneo e com acentuada resistência insulínica. Esteatose hepática, hepatomegalia, dislipidemia com importante hipertrigliceridemia e hipertrofia do músculo esquelético compõe a apresentação clínica da doença, que com frequência tem diagnóstico firmado até a adolescência. Tais achados permitem estabelecer o diagnóstico de SBS para a paciente relatada no presente estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Santana Hernández EE, Elena I, Rodríguez G. Síndrome Berardinelli Berardinelli syndrome. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2017;28(1):1–7. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v28n1/end07117.pdf>
2. Romano MMD, Chacon PAI, Ramalho FNZ, Foss MC, Schmidt A. Cardiac alterations in patients with familial lipodystrophy. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):305–12. <https://doi.org/10.36660/abc.20190016>
3. Damasceno É de B, de Figueiredo JG, França JMB, Veras JCD, Borges REA, de Melo LP. Experiência de pessoas que vivem com a Síndrome de Berardinelli-Seip no Nordeste brasileiro. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(2):389–98. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.16802017>
4. Faria CA, Moraes RS, Sobral-Filho DC, Rego AG, Baracho MFP, Egito EST, et al. Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (berardinelli-seip syndrome). *Europace*. 2009;11(6):763–9. <https://doi.org/10.1093/europace/eup095>
5. Barra CB, Savoldelli RD, Manna TD, Kim CA, Magre J, Porta G, et al. Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes TT - Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;55(1):54–9. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100007>
6. Guerreiro V, Bernardes I, Pereira J, Silva RP, Fernandes S, Carvalho D, et al. Acromegaly with congenital generalized lipodystrophy - Two rare insulin resistance conditions in one patient: A case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-2352-9>
7. Rêgo AG do, Mesquita ET, Faria CA de, Rêgo MAG do, Baracho M de FP, Santos MG do N, et al. Cardiometabolic abnormalities in patients with Berardinelli-Seip syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):109–18. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100017>
8. Lima JG, Nobrega LHC, De Lima NN, Do Nascimento Santos MG, Baracho MFP, Jeronimo SMB. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0140-x>
9. Machado PV, Daxbacher ELR, Obadia DL, Cunha EF da, Alves M de FGS, Mann D. Do you know this syndrome? Berardinelli-Seip syndrome. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1011–3. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132178>
10. Montenegro RM, Fernandes VO, Penaforte Saboia JG, Montenegro APDR, Lima JG. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. *J Pediatr* [Internet]. 2019;207:257–257. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.030>
11. Hsu RH, Lin W De, Chao MC, Hsiao HP, Wong SL, Chiu PC, et al. Congenital generalized lipodystrophy in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1P1):142–7. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.003>

12. Giori SF, Palhares LGA, Castro IF, Salgado PDO. Congenital Generalized Lipodystrophy : Case Report. *Brazilian J Surg Clin Res.* 2020;29:2019–21. Available from: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200209\\_174646.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200209_174646.pdf)
13. Ceccarini G, Magno S, Pelosini C, Ferrari F, Sessa MR, Scabia G, et al. Congenital Generalized Lipoatrophy (Berardinelli-Seip Syndrome) Type 1: Description of Novel AGPAT2 Homozygous Variants Showing the Highly Heterogeneous Presentation of the Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(February):1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00039>
14. Joshi R, Sharma S. Berardinelli Seip Congenital Lipodystrophy Syndrome: 10 Year Follow-up. *Indian Pediatr.* 2019;56(9):877–8. Available from: <https://www.indianpediatrics.net/oct2019/877.pdf>
15. Lima-martínez MM. Metreleptin: Treatment for metabolic complications of generalized. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2016;16–28. Available from: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v14n1/art03.pdf>