



ORIGINAL BREVE

Diabetes mellitus de difícil manejo asociada síndrome de lipodistrofia congénita generalizada

R. Cardona-Hernández*, L. Suárez-Ortega y M. Torres

Unidad de Diabetes, Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 22 de junio de 2010; aceptado el 24 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Lipodistrofia congénita generalizada; Berardinelli-Seip; Leptina; Resistencia a la insulina; Diabetes mellitus

KEYWORDS

Generalized congenital lipodystrophy; Berardinelli-Seip; Leptin; Insulin resistance; Diabetes mellitus

Resumen La lipodistrofia generalizada congénita o síndrome de Berardinelli-Seip es una entidad rara con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por una ausencia congénita de tejido adiposo y secundariamente un defecto en la síntesis de leptina. Los sujetos afectados presentan un fenotipo clásico con rasgos acromegaloides, atrofia generalizada del tejido graso subcutáneo, apariencia musculada, acantosis nigricans, hepatomegalia y abdomen prominente. Desde el punto de vista metabólico, y como consecuencia del déficit de la leptina son características la hipertrigliceridemia marcada, que suele conllevar esteatosis hepática y la resistencia a la insulina. Presentamos el caso de dos sujetos de distintas familias afectados de lipodistrofia generalizada congénita que durante su evolución desarrollaron diabetes mellitus con mal control que fueron tratados con dosis elevadas de insulina y que presentaron precozmente complicaciones microvasculares. Se constató la existencia de mutación para el gen LMNA en uno de los sujetos.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Difficult to manage diabetes mellitus associated with generalized congenital lipodystrophy. Report of two cases

Abstract Generalized congenital lipodystrophy or Berardinelli-Seip Syndrome is a rare autosomal recessive condition characterized by the absence of adipose tissue and eventually a defect in leptin synthesis. Affected subjects tend to show a classical phenotype with acromegaloid appearance, generalized atrophy of subcutaneous adipose tissue with muscular hypertrophy, acanthosis nigricans, hepatomegaly and prominent abdomen. From metabolic point of view and as a consequence of leptin absence, hypertriglyceridemia leading to hepatic steatosis and insulin resistance may appear. Two cases of unrelated subjects affected of generalized

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcardona@hsjdbcn.org (R. Cardona-Hernández).

congenital lipodystrophy are presented. Both developed difficult-to-manage diabetes mellitus and were treated with high doses of insulin. In both cases early microvascular complications were present. A mutation for LMNA gene was found in one of the subjects.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las lipodistrofias congénitas representan un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por alteraciones generalizadas o parciales del desarrollo y la distribución de la grasa corporal. La fisiopatología de la mayoría de lipodistrofias humanas continúa siendo desconocida; sin embargo, existe evidencia de que distintas alteraciones genéticas primarias son responsables de la alteración del desarrollo del tejido graso y la generación de las distintas alteraciones metabólicas. Atendiendo a la distribución corporal las lipodistrofias congénitas pueden clasificarse en generalizadas o parciales. La clasificación actual comporta distintos tipos de lipodistrofia congénita generalizada según el gen implicado: lipodistrofia congénita generalizada (LCG) tipo 1 (gen AGPAT2), LCG tipo 2 (gen BSCL2), LCG tipo 3 (gen CAV1) y LCG tipo 4 (gen PTRF). La lipodistrofia congénita familiar parcial tipo 2 tiene como gen candidato a LMNA, que codifica la proteína laminina A/C, si bien en algunos casos, mutaciones del gen PPAR- γ (peroxisome-proliferator-activated receptor γ) también han sido implicadas.

La LCG o síndrome de Berardinelli-Seip es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por una ausencia casi total de tejido adiposo desde el nacimiento^{1,2}. Fue originalmente descrita por Berardinelli (1954) y Seip (1959) como un trastorno metabólico con lipoatrofia y alteraciones endocrinas. Como consecuencia de la ausencia de tejido adiposo hay un déficit de producción de leptina que condiciona una resistencia a la insulina muy marcada y un desarrollo precoz de diabetes mellitus, a menudo con presentación rápida de complicaciones microvasculares asociadas³. Los individuos afectados muestran un fenotipo característico con un marcado aspecto musculado, rasgos acromegaloides, acantosis nigricans, hepatomegalia y abdomen prominente. En algunos pacientes se ha descrito miocardiopatía hipertrófica y retardo mental leve^{4,5}.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 13 años procedente de Arabia Saudí, hijo de padres consanguíneos de segundo grado que acude a urgencias por hiperglucemia >400 mg/dl. El paciente no refería seguimiento médico en nuestro país desde su llegada hacía 9 meses. Durante este tiempo no había presentado ningún síntoma cardinal de diabetes mellitus. Refería como antecedentes de interés tiroiditis crónica autoinmune en tratamiento con preparado farmacológico de levotiroxina y triyodotironina, glomerulonefritis proliferativa-mesangial con semilunas y macroproteinuria en tratamiento con ramipril y cuadros de bronquitis de repetición por disfunción mucociliar.



Figura 1 Fenotipo caso 1.

Exploración física (fig. 1): peso: 50 kg (-0,42 DE). Talla: 173 cm (+1,09 DE); índice de masa corporal (IMC): 16,71 kg/m² (-1,19 DE). Tensión arterial: 102/53 mmHg. Lipodistrofia generalizada, con importante acantosis nigricans en región retrocervical y axilar así como xantoma duro en región inframandibular izquierda. Hepatomegalia blanda de 8 cm. Genitales prepuberales. En la analítica sanguínea llevada a cabo destacaba: glucemia 706 mg/dl; cetonemia 0,1 mmol/l; pH: 7,35; péptido C 1,21 mmol/l, anticuerpos anti-GAD 1225 UI/ml (+) y antiIA2 0,23 UI/ml (-), creatinina 1,24 mg/dl; colesterol total 244 mg/dl; colesterol LDL 94 mg/dl; triglicéridos 552 mg/dl; hemoglobina glucada (HbA_{1c}) 9,4%; insulina 18,5 mU/l; Se decidió iniciar pauta basal-bolus de insulina LysPro y glargina (1 U/kg/día) que se fue ajustando en función de los controles de glucemia capilar, precisando cantidades de insulina mayores a 2 U/kg/día. Así mismo se añadió al tratamiento metformina (1.700 mg/día) y benzafibrato para control de la hipertrigliceridemia. Se efectuó examen de fondo de ojo que fue normal y analítica de orina que evidenció datos de hiperfiltración (aclaramiento de creatinina 137 ml/min/1,73m²) y aumento del índice albúmina/creatinina (índice Alb/Cr 74 mg/mmol).

En los meses posteriores ha persistido mal control metabólico con HbA_{1c} >14% y requerimientos de insulina superiores a 4 U/kg/día que se han mantenido hasta el momento actual. Dado que el paciente cumplía criterios clínicos de LCG, se realizó determinación sérica de leptina que resultó ser anormalmente baja (<0,2 mg/dl). El estudio genético no ha mostrado alteraciones en los genes BSCL2 ni AGPAT2. A la edad de 14 años y 7 meses presentó episodio de pancreatitis aguda coincidente con cifra de triglicéridos séricos elevada (5.836 mg/dl) que se resolvió con éxito tras realización de plasmaféresis.

Caso 2

Paciente mujer de 8 años y 11 meses remitida a consulta de Endocrinología para valoración de hiperglucemia asociada a dislipemia. Refería como antecedentes lesiones hiperpigmentadas en cuello, axilas, ingles y rodillas que presentaba desde el primer mes de vida y desde entonces en seguimiento por Dermatología que fueron clasificadas inicialmente como síndrome progeriforme. Un año antes de ser remitida a Endocrinología, se había iniciado seguimiento en Nutrición por hallazgo casual hipertrigliceridemia de 292 mg/dl en tratamiento con benzafibrato, gemfibrozilo y ácidos omega 3. Igualmente se constató glucemia basal en ayunas alterada (113 mg/dl) motivo por el cual se derivó a Endocrinología.

Exploración física (fig. 2): peso: 28 kg (-0,55 DE); talla: 141,1 cm (+1,7 DE); IMC: 14,08 kg/m² (-1,44 DE); tensión arterial: 105/59 mmHg. Aspecto distrófico por atrofia generalizada del tejido adiposo subcutáneo, hipertrofia muscular importante y hepatomegalia de 9 cm. Exámenes complementarios: test de tolerancia oral a la glucosa: glucemia basal 112 mg/dl; insulinemia basal 290 mU/l; péptido C basal 5,5 nmol/l; glucemia 120 min 288 mg/dl; insulinemia 120 min 1069 mU/l; péptido C 120 min 11,6 nmol/l; La determinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 resultó ser negativa con valores de péptido C >1,5 ng/ml. Se decidió iniciar tratamiento con acarbosa, presentando en ese momento buena respuesta. Al año de iniciar dicho tratamiento sufrió deterioro del control metabólico con glucemias superiores a 300 mg/dl (fig. 3) y HbA_{1c} de 8,7%. En ese momento se sustituyó acarbosa por insulina (glargina y LysPro). A los 11 años y coincidiendo con el inicio del desarrollo puberal presentó empeoramiento del control glucémico (HbA_{1c} 10%), aumento de necesidades de insulina (1,3 U/kg/día), hipertrigliceridemia (>2.000 mg/dl) y proteinuria persistente (3.910 mg/24 h). El estudio renal



Figura 2 Fenotipo caso 2.

(ecografía y biopsia) no detectó ninguna nefropatía estructural. En ese momento se añadió al tratamiento metformina (1.700 mg/día), pioglitazona (7,5 mg/24 h) para mejora de la resistencia a la insulina y enalapril (10 mg/día) y losartán (50 mg/día) para control de la nefropatía diabética. Desde entonces persistió mal control glucémico (HbA_{1c} 13%) pese al aumento de la cantidad total de insulina diaria hasta 4,2 U/kg/día), hipertrigliceridemia (>2500 mg/dl) con

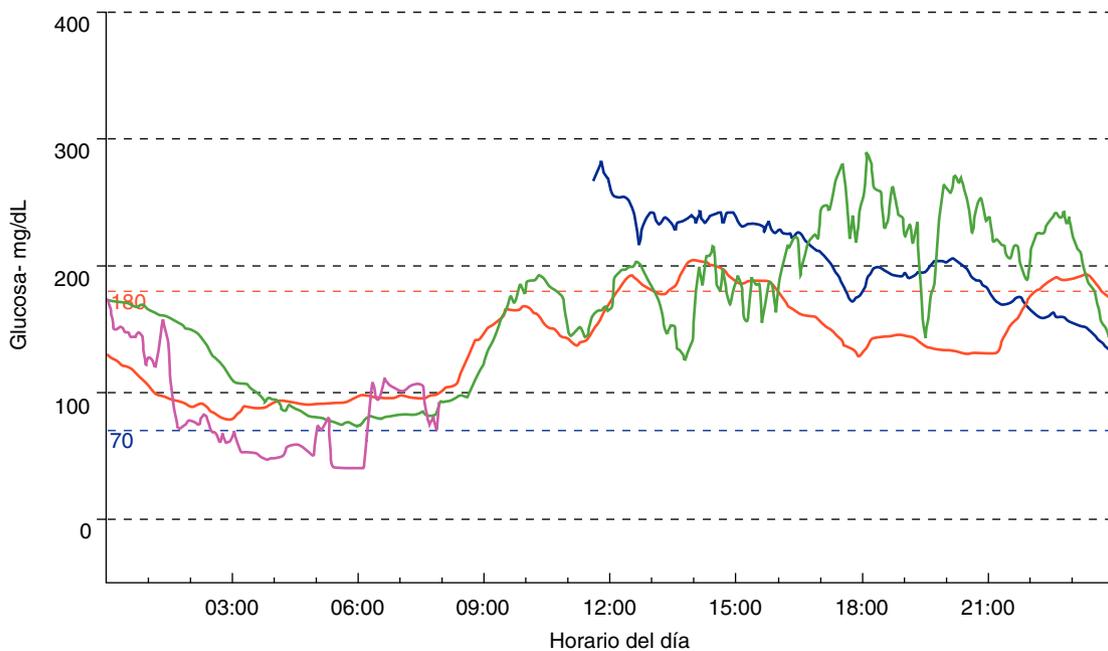


Figura 3 Registro de monitorización de glucemia intersticial (CGMS) del Caso 2.

desarrollo de esteatosis hepática y deterioro progresivo de la función renal (FG 58 ml/min/m²). Hasta el momento el examen de fondo de ojo ha sido normal. Durante la evolución mejoró puntualmente el control glucémico tras terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina pero la aparición de abscesos en zonas de inserción del catéter obligó a su retirada.

Actualmente se mantiene con pauta de insulina con bolus preprandiales de insulina aspartica (4,5 U/kg/día). El análisis de los niveles de leptina ha revelado valores indetectables de la misma. Se realizó estudio genético (Hospital Saint Antoine de París) mediante técnica de secuenciación de fragmentos de ADN obtenidos por PCR para búsqueda sistemática de mutaciones constitucionales de la secuencia codificante de los genes de AGPAT2 y BSCL2, donde no se hallaron alteraciones. Una búsqueda posterior por esta misma técnica de alteraciones en el gen LMNA determinó mutación sin sentido en heterocigosis (C.29C > T, I10T) localizada en el exón 1 del gen LMNA que afecta a los dominios N-terminal y C-terminal de las lamininas A y C. Dicha mutación da lugar a una proteína truncada. Esta mutación ya ha sido descrita previamente^{6,7}.

Discusion

Presentamos dos pacientes con síndrome de lipodistrofia congénita generalizada o síndrome de Berardinelli-Seip y diabetes mellitus asociada de difícil control con desarrollo precoz de complicaciones microvasculares. Varios genes han sido implicados en el desarrollo de LCG. Garg et al⁸ encontraron relación de la LCG con el locus 9q34 (BSCL1). Posteriormente Agarwal et al⁹ identificaron el gen AGPAT2, que podría causar la LCG inhibiendo la síntesis de tri-acilglicerol en el adipocito. Magré et al¹⁰ identificaron otro locus (BSCL2 o seipina) en el cromosoma 11q13. Se han encontrado mutaciones en el gen de la seipina en familias del Líbano, Turquía, India, Sudáfrica, Brasil y Europa. Finalmente estudios recientes han podido demostrar implicaciones de los genes CAV1^{11,12}, PTRF¹³ y LMNA^{6,7}. El paciente del caso 1, que cumplía todos los criterios mayores para el diagnóstico de LCG (lipoatrofia que afecta al tronco, muslos y cara; rasgos acromegaloides, hepatomegalia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina), no presentó mutación asociada a estos genes. El paciente del caso número 2 presentaba una mutación puntual en heterocigosis del gen de la laminina. Mutaciones en este gen, se han descrito asociadas a síndromes de lipodistrofia parcial como la progeria de Hutchinson-Gilford o la lipodistrofia parcial familiar tipo Dunningan¹⁴⁻¹⁶. Únicamente dos publicaciones relacionan alteraciones en este gen con el desarrollo de lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip^{6,7}. Consideramos que la paciente del caso 2 sería la tercera descripción en la literatura de LCG asociada a mutación en el gen LMNA.

Los individuos afectados de LCG desarrollan resistencia a la insulina asociada al déficit de leptina y aproximadamente un 25-35% desarrollan diabetes mellitus entre los 15-20 años de edad⁵. La paciente del caso 2 desarrolló diabetes a una edad considerablemente más precoz que los casos descritos hasta ahora para mutaciones de este gen. A menudo se trata de diabetes con difícil control, requiriendo en muchos casos cantidades muy elevadas de insulina. No existen

pautas específicas para este tipo de pacientes, por lo cual se suelen emplear regímenes terapéuticos similares a los de pacientes con diabetes tipo 1 y, posteriormente ir aumentando progresivamente las dosis según la resistencia a la insulina mostrada.

Un prometedor tratamiento para los pacientes con LCG lo constituye el empleo de leptina recombinante. En este sentido, varios ensayos clínicos controlados han mostrado beneficios metabólicos tras el empleo de leptina recombinante¹⁷⁻¹⁹. Beltrand et al¹⁷ demostraron que el tratamiento con leptina recombinante durante 4 meses en un grupo de 9 pacientes con LCG sin diabetes mellitus consiguió reducir las cifras de triglicéridos séricos en un 63%, reducir el volumen del hígado un 20% y mejorar significativamente los parámetros de sensibilidad a la insulina. Oral et al¹⁸ demostraron que la terapia con leptina recombinante en pacientes LCG y diabetes mellitus mejoró significativamente el control glucémico, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia. No obstante, la disponibilidad de la leptina fuera de ensayos clínicos controlados parece ser limitada y no mejora el aspecto físico de los pacientes²⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr Olivier Lascols (Hospital Saint-Antoine, París) por la realización de los estudios genéticos de ambos pacientes.

Bibliografía

- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14:193-204.
- Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl.* 1996;413:2-28.
- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *New Eng J Med.* 2004;350:1220-334.
- Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4840-7.
- Van Maldergem L, Magré J, Khallouf T, Gedde-Dahl T, Delépine M, Trygstad O, Seemanova E, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet.* 2002;39:722-33.
- Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA. Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet.* 2004;41:304-8.
- Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, DiApace R, et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4971-83.
- Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaide Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3390-4.
- Agarwal A, Arioglu E, Almeida S, Akkoc N, Taylor S, Bowcock A, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31:21-3.
- Magré J, Delépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T, Van Maldergem L, Sobel E, et al. Identification of the gene altered

- in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001;28:367–70.
11. Kim CA, Delépine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1129–34.
 12. Simha V, Agarwal AK, Aronin PA, Iannaccone ST, Garg A. Novel subtype of congenital lipodystrophy associated with muscular weakness and cervical spine instability. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2318–26.
 13. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, et al. Human PTFR mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009;119:2523–33.
 14. Cao H, Hegele RA. LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet.* 2003;48:271–4.
 15. Peters JM, Barnes R, Bennett L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunningan variety) to chromosome 1q21-22. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;84:170–4.
 16. Jackson SN, Pinkney J, Bargiotta A, Veal CD, Howlett TA, McNally PG, et al. A defect in the regional deposition of adipose tissue (partial lipodystrophy) is encoded by a gene at chromosome 1q. *Am J Hum Genet.* 1999;63:534–40.
 17. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics.* 2007;120:e291–6.
 18. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570–8.
 19. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:532–41.
 20. Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A. Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4942–5.