

Bibliografía

1. Camposano SE, Greenberg E, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann Hum Genet.* 2009;73:141–6.
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:189–202.
3. Northrup H, Sing Au K. (Updated May 7, 2009) Tuberous sclerosis complex. En: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online) [consultado 28/9/2010]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2010. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
4. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009;31:104–13.
5. Jansen FE, Van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2005;46:415–9.
6. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la vigabatrina. *Rev Neurol.* 2000;30 Suppl1:S115–120.
7. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med.* 2003;33:335–44.

S. Ibáñez Micó^{a,*}, R. Domingo Jiménez^a, E. Guillén Navarro^b y C. Casas Fernández^a

^a Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Unidad de Genética, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salibmi@hotmail.com (S. Ibáñez Micó)..

doi:10.1016/j.anpedi.2011.01.031

Lipodistrofia congénita generalizada versus síndrome de Berardinelli-Seip

Congenital generalized lipodystrophy versus Berardinelli-Seip syndrome

Sr. Editor:

En relación con el trabajo publicado recientemente por Cardona-Hernández et al¹ en su prestigiosa revista, me gustaría hacer los siguientes comentarios.

Los autores presentan dos casos de lipodistrofia congénita generalizada que identifican con el síndrome de Berardinelli-Seip. De la lectura de este estudio y la observación de las fotografías de los pacientes debo decir que no concuerdo con la consideración de síndrome de Berardinelli-Seip que hacen los autores, especialmente en lo que se refiere al segundo caso. Según mi opinión y la de otros^{2,3}, esta denominación debe reservarse a pacientes con lipodistrofia congénita generalizada debida a mutaciones en los genes *BSCL2*, *AGPAT2*, *CAV1* o *PTRF*, tal como está indicado en OMIM. Estos trastornos comparten características clínicas (aspecto hercúleo y rasgos acromegaloides) que los diferencian de otros cuadros congénitos de lipodistrofia generalizada, así como mecanismos patogénicos responsables de la ausencia de tejido adiposo (básicamente, una alteración en la formación de liposomas⁴) diferentes de los descritos en las lipodistrofias familiares debidas a mutaciones en *LMNA* (alteración de los factores de transcripción que regulan la adipogénesis⁵). En el caso del primer paciente se echa en falta una descripción de la facies, y además, según se puede observar en la iconografía, no presenta hipertrofia muscular. Además, entiendo que se debió completar el estudio genético secuenciando los genes *CAV1* y *PTRF*.

En el caso de la segunda paciente, en la que se identificó una mutación en *LMNA*, por otra parte ya descrita como indican los autores, hubiera sido deseable una descripción clínica más exhaustiva. De los cuatro casos ya descritos en

la literatura con esta mutación^{6–8}, tres de ellos presentaron anomalías cardíacas. Creo que hubiera sido importante realizar un ecocardiograma en esta paciente. Hay que tener en cuenta que la asociación de mutaciones en *LMNA*, lipodistrofia y enfermedad valvular está bien documentada en la literatura^{9,10}. La fotografía de esta segunda paciente no evidencia la presencia de hipertrofia muscular y, además, sugiere retrognatia (un rasgo de cuadros progeroides como la displasia mandíbulo-acral). Una descripción clínica más completa habría podido perfilar mejor el cuadro clínico.

Los pacientes, por tanto, portadores de este tipo de mutación en *LMNA*⁷ no presentan un síndrome de Berardinelli-Seip, sino un síndrome progeroide atípico, aunque es cierto que en la primera descripción Csoka et al⁶ lo denominan síndrome de Seip.

He observado que la mutación encontrada en el gen *LMNA* está erróneamente descrita. Se trata de c.29 C>T, Thr 10 Iso^{6–8}, no, como se indica en el artículo, I10T. Tampoco se trata de una mutación sin sentido (como se señala en el trabajo), sino una mutación de sentido erróneo (*missense*), que, por supuesto, no da lugar a una proteína truncada sino a una sustitución del aminoácido treonina por el aminoácido isoleucina. No entiendo la razón de la afirmación de los autores de que esta mutación «afecta a los dominios N-terminal y C-terminal de las lamininas A y C». Una mutación en el exón 1 afectará al extremo amino terminal de la proteína. El dominio carboxi-terminal de la lamina A se sitúa en el exón 12 y en la lamina C en el exón 10 (debido al *splicing* alternativo que sufre esta proteína).

Las mutaciones en *LMNA* pueden dar lugar a distintas formas de lipodistrofias, unas parciales (enfermedad de Dunnigan, displasia mandíbulo-acral) y otras generalizadas (cuadros progeroides, progeria de Hutchinson-Gilford, aunque en este síndrome se conserva la grasa visceral y los ya referidos en las referencias 7, 8 y 10), pero son clínica y patogénicamente distintas del síndrome de Berardinelli-Seip. Otras mutaciones en el dominio «rod» de la lamina A/C también producen lipodistrofia generalizada con afectación sistémica¹⁰. Por tanto, se debe reservar el epónimo

Berardinelli-Seip a las lipodistrofias generalizadas debidas a mutaciones en los genes indicados, o, de no encontrar mutación en estos genes, a aquellos pacientes que presenten ausencia generalizada de grasa corporal e hiper-muscularidad extrema desde el nacimiento², como criterios diagnósticos esenciales.

Bibliografía

- Cardona-Hernández R, Suárez-Ortega L, Torres M. Diabetes mellitus de difícil manejo asociada síndrome de lipodistrofia congénita generalizada. *An Pediatr (Barc)*. 2010;doi:10.1016/j.anpedi.2010.09.020.
- Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108:143–52.
- Rochford JJ. Molecular mechanisms controlling human adipose tissue development: insights from monogenic lipodystrophies. *Expert reviews in molecular medicine*. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e24.
- Szymanski KM, Binns D, Bartz R, Grishin NV, Li WP, Agarwal AK, et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. *PNAS*. 2007;104:20890–5.
- Araújo-Vilar D, Lattanzi G, González-Méndez B, Costa-Freitas AT, Prieto D, Columbaro M, et al. Site-dependent differences in both prelamin A and adipogenic genes in subcutaneous adipose tissue of patients with type 2 familial partial lipodystrophy. *J Med Genet*. 2009;46:40–8.
- 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, D'Apice MR, Novelli G, et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4971–83.
- Mory PB, Crispim F, Kasamatsu T, Gabbay MAL, Dib SA, Moise RS. Atypical generalized lipoatrophy and severe insulin resistance due to a heterozygous LMNA p.T10I Mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/8:1252-1256.
- Araújo-Vilar D, Lado-Abeal J, Palos-Paz F, Lattanzi G, Bandín MA, Bellido D, et al. 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)*. 2008;69: 61–8.
- Caux F, Dubosclard E, Lascols O, Buendia B, Chazouilleres O, Cohen A, et al. 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*. 2006;88:1006–13.

D. Araújo-Vilar

UETeM, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
Correo electrónico: david.araujo@usc.es.

doi:10.1016/j.anpedi.2010.12.015

Lipodistrofia congénita generalizada versus síndrome de Berardinelli-Seip. Respuesta de los autores

Congenital generalized lipodystrophy versus Berardinelli-Seip Syndrome. Author's reply

Sr. Editor:

Agradecemos a Araújo-Vilar el interés en nuestro trabajo «Diabetes mellitus de difícil control asociada síndrome de lipodistrofia congénita generalizada» y los comentarios realizados al respecto. No obstante, deseáramos matizar algunos de estos comentarios.

En nuestro trabajo presentamos a dos pacientes con cuadros de lipodistrofia congénita generalizada. Respecto a si debieran ser clasificados únicamente como síndrome de lipodistrofia congénita generalizada o también como síndrome de Berardinelli-Seip, no existe tanto consenso. La mayor parte de las descripciones en la literatura (incluyendo el OMIM) se refieren a uno u otro término como sinónimos^{1–3}. Tal es así, que el propio Araújo-Vilar cita en otra publicación⁴ que el único representante de lipodistrofia congénita generalizada es el síndrome de Berardinelli-Seip. Pese a ello, somos conscientes de que a medida que vayan describiéndose nuevas mutaciones y nuevos genes implicados, con distinta variabilidad fenotípica, parece lógico que

se propongan nuevas clasificaciones y formas de nomenclatura, como la que emplean algunos autores que denominan síndrome de Berardinelli-Seip sólo a aquellas lipodistrofias generalizadas asociadas a los genes BSCL2, AGPAT2, CAV1 y PTRF.

Sin embargo, existen publicados criterios diagnósticos de síndrome de Berardinelli-Seip⁵. Según éstos, para establecer un diagnóstico con alto grado de probabilidad son necesarios tres criterios mayores o dos criterios mayores y dos o más criterios menores. Los criterios mayores son: *a)* lipoatrofia que afecte al tronco, los miembros y la cara; *b)* rasgos acromegaloides (incluidos gigantismo, hipertrofia muscular, prognatismo, contornos orbitarios prominentes, agrandamiento de manos y pies, clitoromegalia y/o maduración ósea adelantada); *c)* hepatomegalia secundaria a esteatosis hepática o cirrosis; *d)* elevación de la concentración sérica de triglicéridos (> 80 g/l) en algunos casos asociada hipercolesterolemia, y *e)* resistencia insulínica. Los criterios menores son: *a)* miocardiopatía hipertrófica; *b)* retardo psicomotor o disfunción cognitiva leve-moderada; *c)* hirsutismo; *d)* pubertad precoz en pacientes de sexo femenino; *e)* quistes óseos, y *e)* venas prominentes.

En relación con los casos expuestos en el trabajo, el paciente del caso 1 cumple los cinco criterios mayores y un criterio menor (venas prominentes) tal y como se describe. La paciente del caso 2 cumple claramente al menos cuatro criterios mayores (lipoatrofia generalizada, hepatomegalia con esteatosis hepática, hipertrigliceridemia y resistencia a