

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 nacimiento<sup>2</sup>, 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<sup>1-3</sup>. Tal es así, que el propio Araújo-Vilar cita en otra publicación<sup>4</sup> 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-Seip<sup>5</sup>. 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



**Figura 1** Hipertrofia muscular en extremidades inferiores del caso 2.

la insulina con desarrollo de diabetes mellitus) necesarios para el diagnóstico. Respecto a los rasgos acromegaloides, coincidimos con Araújo-Vilar que no son tan marcados, aunque nosotros sí que evidenciamos cierto grado de hipertrofia muscular (fig. 1) y además presenta otros signos acromegaloides, como clitoromegalia y pies grandes. Por tanto, desde este enfoque, existe una base consistente para identificar a ambos pacientes con el epónimo de síndrome de Berardinelli-Seip.

Ahondando en las descripciones clínicas, debemos señalar que el fenotipo que presenta la paciente del caso 2 incluye características especiales definidas como rasgos progeriformes y que con gran probabilidad son atribuibles al tipo de mutación en LMNA. Es por ello que en nuestro trabajo señalábamos que la paciente fue inicialmente clasificada como síndrome progeriforme y posteriormente reclasificada a síndrome de Berardinelli-Seip, sobre la base de los hallazgos de lipodistrofia generalizada, diabetes e hipertrigliceridemia, de forma idéntica a la descripción que realiza Csoka et al<sup>6</sup> en una paciente con la misma mutación y similar expresión fenotípica. En nuestro caso, este hecho viene además avalado por el comportamiento metabólico ya que la paciente presenta una diabetes de inicio precoz en la primera década de la vida y complicaciones de rápida instauración, así como hipertrigliceridemia severa. Como describen varios autores<sup>7,8</sup> estos hechos están en relación con el grado de pérdida de tejido adiposo y los niveles de leptina sérica, mucho más pronunciados en los cuadros de lipodistrofia congénita generalizada que en los cuadros de lipodistrofia parcial (enfermedad de Dunningan y displasia mandíbulo-acral) que sugiere Araújo-Vilar. Por otra parte, la enfermedad de Dunningan cursa característicamente con conservación de la grasa de las mejillas, región supraclavicular y dorsocervical, mientras que nuestra paciente presenta atrofia de la grasa subcutánea en estas áreas. En el caso de la displasia mandíbulo-acral aparecen característicamente

áreas de osteólisis en mandíbulas, clavículas y dedos, que nuestra paciente tampoco presenta.

Respecto a la asociación de cardiopatía y enfermedades por alteración del gen LMNA<sup>6,9,10</sup>, a nuestra paciente se le realiza seguimiento en cardiología desde los 7 años con revisión anual (que incluye ecocardiograma), sin que por el momento se haya constatado ninguna cardiopatía ni alteración valvular. Todo ello nos sugiere que las enfermedades por alteraciones del gen LMNA comportan un amplio espectro de manifestaciones que hace que puedan solaparse signos típicos de la lipodistrofia de Berardinelli-Seip junto con otros característicos de los cuadros progeriformes e incluso de los cuadros de lipodistrofia parcial causados por esta mutación.

Respecto a la mutación de la paciente del caso 2 en el gen LMNA, efectivamente se trata de una mutación en sentido erróneo p.T10I (y no p.I10T como por errata se indica en el trabajo). Dicha mutación se produce en el exón 1 del gen LMNA y afecta al dominio N-terminal de la laminina A/C. Sin embargo, las lamininas A y C forman homo y heterodímeros que implican interacciones entre los residuos C-terminal y N-terminal. Garg et al<sup>9</sup> sugieren que estas mutaciones en el extremo amino terminal pudieran causar el fenotipo progeriforme debido a la disrupción de esta dimerización entre los dominios -N y -C terminal de las lamininas A y C mutadas, así como interacciones con otras proteínas laminares, factores de transcripción o cromatinas.

Finalmente, queremos reiterar que nuestro trabajo no pretende ahondar en descripciones clínicas ni genéticas de los síndromes (algo limitado además por la extensión máxima que se permite para un original breve), ni generar debate en torno a la clasificación y nomenclatura de los mismos, sino que hemos pretendido compartir y enfatizar el reto que supone el difícil control de la diabetes mellitus que existe en los cuadros de lipodistrofia congénita generalizada, tal como reza el título del trabajo.

## Bibliografía

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [269700]: [03/29/2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. Lipodystrophies: Windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res.* 2007;48:1433–44.
3. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010;16:310–23.
4. Araújo-Vilar D. Lipodistrofias: bases moleculares y manifestaciones clínicas. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:133–44.
5. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip Congenital lipodystrophy. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. [Actualizado 23/2/2010]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993. [Consultado 22/3/2010]. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1212/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1212/).
6. 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.
7. Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:162–9.
8. Jaquet D, Khallouf E, Lévy-Marchal C, Czernichow P. Extremely low values of serum leptin in children with congeni-

tal generalizad lipoatrophy. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:107–9.

9. Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, D'Apice MR, et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4971–83.
10. Mory PB, Crispim F, Kasamatsu T, Gabbay MA, Dib SA, Moisés RS. Atypical generalized lipoatrophy and severe insulin resistance due to a heterozygous LMNA p.T10I mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:1252–6.

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*

\*Autor para correspondencia.

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

doi:10.1016/j.anpedi.2011.01.035

## Esofagitis herpética y eosinofílica: ¿existe alguna relación entre ambas entidades?

### Herpetic and eosinophilic esophagitis: are these disorders related?

Sr. Editor:

La esofagitis herpética (EH) puede presentarse en individuos inmunocompetentes como una enfermedad aguda autolimitada. El inicio brusco de disfagia precedida de fiebre y odinofagia debe alertarnos sobre esta patología<sup>1,2</sup>. Una adecuada historia clínica investigando antecedentes como el reflujo gastroesofágico y las alergias alimentarias nos permitirán orientar el cuadro y descartar otras causas de disfagia<sup>3–5</sup>. La realización de una endoscopia digestiva alta confirmará el diagnóstico. Se presenta el caso clínico de un paciente que presentó una esofagitis herpética y posteriormente una esofagitis eosinofílica (EE), planteando la posible relación entre las dos entidades.

Se trata de un niño de 5 años que consulta por disfagia y fiebre iniciados 4 días antes, en las últimas 48 h se niega a hablar e ingerir alimentos. Sin antecedente de atragantamiento ni impactación alimentaria, sin ingesta de cuerpo extraño o gastroerosivos. Antecedentes personales: asmático sin tratamiento de base con alergias alimentarias múltiples. Sin reflujo gastroesofágico. Infecciones previas: varicela complicada con uveítis anterior aguda 6 meses antes. Aftas bucales de repetición. A la exploración: discreta hiperextensión cervical, sin aspecto séptico ni dificultad respiratoria. Faringe hiperémica sin exudados, sin aftas bucales. Lesión herpética en la comisura labial derecha.

Se realiza una analítica que orienta a patología viral. En la radiografía lateral de *cavum*: espacio retrofaríngeo con grosor conservado. Se realiza una fibroscopia, con epiglotis y laringe de tamaño normal, enrojecimiento de zona retrocricóidea, ausencia de cuerpo extraño. En endoscopia la digestiva alta se objetivan erosiones lineales con fibrina en todo el esófago. El estudio histológico del esófago muestra cambios citopáticos compatibles con infección herpética, sin identificarse estructuras micóticas con tinción de PAS (fig. 1). Cultivo esofágico positivo para virus herpes tipo I. Serologías: anticuerpos anti-herpes simple IgG positivos a título 1/16, antivariela zóster IgG positivos 1/1.024 con IgM negativa. Se inicia tratamiento con omeprazol por vía intravenosa, sin mejoría en las primeras 48 h, tras confirmar

etiología se añade al tratamiento aciclovir intravenoso con rápida mejoría clínica y desaparición de síntomas en una semana.

Por el antecedente de varicela complicada con uveítis y aftas orales de repetición, se sospechó inmunodeficiencia asociada, descartándose alteración de la inmunidad celular al ser el estudio de poblaciones linfocitarias, la respuesta a mitógenos, complemento e inmunoglobulinas normales. En la endoscopia de control de curación a las 6 semanas de finalizado el tratamiento no evidencia lesiones en el esófago de forma endoscópica ni histológica. Permanece asintomático hasta 2 años después, cuando acude a urgencias por impactación alimentaria. Se realiza una endoscopia urgente (fig. 2), extrayéndose un trozo de carne impactado y visualizándose erosiones lineales confluentes en todo el esófago con disminución de la movilidad e imagen de tubo corrugado. El estudio histológico confirma una EE.

Al realizar una anamnesis detallada de la alimentación, la madre refiere que desde hacía 6 meses, por indicación de un alergólogo de un centro privado, había comenzado a tolerar frutos secos en cantidades pequeñas a diario (las pruebas cutáneas a frutos secos eran levemente positivas previo al inicio de la desensibilización), destacando una ingesta excesiva en el último mes.

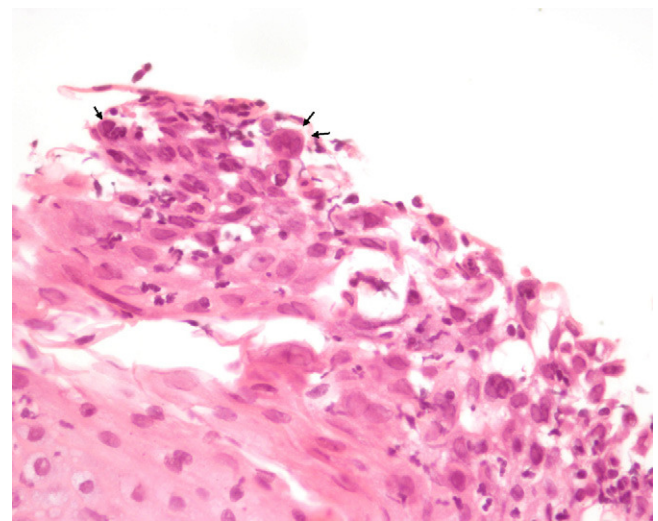


Figura 1 Mucosa esofágica con alteraciones citopáticas confluente con infección por virus herpes.