

## Síndrome Berardinelli

### Berardinelli syndrome

Elayne Esther Santana Hernández,<sup>1</sup> Elena Gertrudis Rodríguez Font<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Universitario "Octavio de la Concepción y de la Pedraja". Holguín, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome Berardinelli es una enfermedad poco frecuente, con amplia heterogeneidad clínica y genética, clínicamente caracterizada por pérdida de tejido adiposo a nivel subcutáneo y de otros tejidos. Esta lipodistrofia generalizada congénita provoca hipertrofia muscular, asociada a trastornos endocrinos, con crecimiento acelerado durante la infancia, pubertad precoz e hiperglicemia. Está considerada una enfermedad metabólica rara, que se hereda de forma autosómico recesiva. En la actualidad se describen 4 variantes de este síndrome, con varios genes implicados. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas en una niña, en la cual su aspecto fenotípico recuerda este síndrome, por la lipodistrofia marcada y aumento de la musculatura desde la etapa de lactante, por lo cual se consideró necesaria la valoración en equipo multidisciplinario para su adecuado seguimiento y asesoramiento genético a sus familiares.

**Palabras clave:** lipodistrofia tipo Berardinelli; síndrome de Seip; síndrome de Lawrence; síndrome de Berardinelli-Seip-Lawrence; lipodistrofia generalizada congénita.

---

#### ABSTRACT

Berardinelli syndrome is a rare disease, with broad clinical and genetic heterogeneity, and clinically characterized by loss of fatty tissue at subcutaneous level and of other tissues. This generalized congenital lipodystrophy causes muscle hypertrophy associated to endocrine disorders, accelerated growth at childhood,

early puberty and hyperglycemia. It is considered as a rare metabolic disease and also recessive autosomal inheritance. Nowadays, four variants of the syndrome are described in which several gens are involved. The objective of this paper was to describe the clinical characteristics of a girl whose phenotypical aspect resembles this syndrome due to the marked lipodystrophy and increased musculature since her breastfeeding phase. Therefore, it was necessary to make an assessment by a multidisciplinary team for her adequate follow-up and the genetic counselling to her family.

**Keywords:** Berardinelly-type lipodystrophy; Seip syndrome; Lawrence syndrome; Berardinelli-Seip-Lawrence syndrome; congenital generalized lipodystrophy.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome Berardinelli -o lipodistrofia generalizada congénita (BSCL)- se describió por primera vez en 1954 por *Berardinelli* en Brasil, en un niño de 2,5 años. Posteriormente fue detallado por *Seip*, en 1959, en 3 pacientes. Se han notificado aproximadamente 300 pacientes de diferentes orígenes étnicos. La prevalencia mundial está estimada 1 por cada 10 millones de habitantes, mientras que en la población europea se valora 1/400 000 habitantes aproximadamente.<sup>1,2</sup>

Se denominan por las características clínicas cuatro tipos, como son:

- Lipodistrofia total congénita (síndrome de Seip-Berardinelli).
- Lipodistrofia total adquirida (síndrome de Lawrence-Seip).
- Lipodistrofia parcial cefalotorácica (síndrome de Barraquer-Simons).
- Lipodistrofia parcial cefálica (síndrome de Kuberlain-Dunningan).<sup>2-4</sup>

Estas cuatro variantes del síndrome, una asociada a mutaciones en el gen AGPAT2 localizado en el cromosoma 9 (9q34) (*Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 1*, [BSCL1]); otra, asociada a mutaciones en un gen que codifica una proteína denominada seipina en el cromosoma 11 (11q13) (*Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2*, [BSCL2]); una variante asociada al gen CAV1 (cromosoma 7); y, por último, una variante asociada a mutaciones en el gen PTRF. Sin embargo, no todos los casos de BSCL han podido relacionarse con mutaciones en estos loci.<sup>5</sup>

Las familias BSCL se clasifican en BSCL1, BSCL2, y BSCLX. Esta entidad se caracteriza por defecto en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa-2 (AGPAT2) en el cromosoma 9q34 en la variante tipo 1, y en el gen BSCL2 en el cromosoma 11q13 en la variante de tipo 2.<sup>6-8</sup>

El diagnóstico se basa en la identificación del fenotipo, y el criterio esencial es la ausencia generalizada de tejido adiposo y el desarrollo muscular desde el nacimiento.<sup>9-11</sup>

La poca documentación sobre esta afección se debe, entre otros aspectos, a que se trata de una enfermedad hereditaria de baja frecuencia, y en nuestro país no se conoce con exactitud su prevalencia. Es importante realizar un examen físico exhaustivo que permita llegar a un diagnóstico clínico, con un equipo

---

multidisciplinario que brinde un adecuado seguimiento y asesoramiento genético a sus familiares.

## PRESENTACIÓN DE CASO

A la consulta de Genética Clínica asiste una niña de 3 años de edad, por ausencia de tejido celular subcutáneo de los miembros superiores e inferiores, con marcado aumento de la musculatura.

- Antecedentes familiares: con historia obstétrica, dos embarazos, dos partos, un aborto, de padres no consanguíneos.
- Antecedentes prenatales: no se refiere ninguno de interés.
- Antecedentes perinatales: parto eutócico, a término, a las 39 semanas, con peso de 2 940 g, talla 51 cm, Apgar 8-9.
- Antecedentes postnatales: ganancia de peso insuficiente en el primer año de vida, se mantuvo en el tercer percentil, con disminución del panículo adiposo apreciable desde el séptimo mes de vida, y llamaba la atención la musculatura prominente en los miembros superiores e inferiores.

Las características faciales con la cara triangular y ausencia de las bolsas Bichat, son evidencia de la disminución del panículo adiposo en esta región, donde se observan orejas grandes y prominentes crestas orbitales, al igual que la mandíbula, como se muestra en la [figura 1](#).



**Fig. 1.** Características faciales de la paciente afectada.

La prominencia muscular generalizada evidente por disminución marcada del tejido celular subcutáneo, se aprecia en la [figura 2 A, B y C](#), donde la musculatura de los miembros superiores e inferiores se observa de forma sobresaliente asociada a la distensión abdominal, por estar muy disminuida la musculatura del abdomen.



Fig. 2 A, B y C. Lipodistrofia y distensión abdominal de la paciente.

Al examen físico se constata paciente con ausencia de tejido celular subcutáneo generalizado, con prominencia muscular.

- Cara: *facie* triangular con cráneo dolicocefalo, y ausencia bolsas de Bichat ([figura 1](#)). Presenta hipertrichosis, pelo rizado con baja implantación frontal, mentón pequeño y dientes prominentes; igualmente, acantosis nigricans en las regiones de flexión, con preferencia de la nuca.
- Cardiovascular: taquicardia sinusal, galope, soplo sistólico grado II/IV.
- Abdomen: distendido, con circulación colateral y disminución de la musculatura abdominal, y diátesis de los rectos abdominales. No visceromegalias.
- Miembros superiores: delgados, con prominencia muscular dada por la lipoatrofia y manos grandes.
- Miembros inferiores: muy delgados, aumento de la musculatura de los cuádriceps con articulación de las rodillas salientes y pies anchos.
- Genitales externos: virilización de los genitales (hipertrofia de clítoris).

Esta paciente fue valorada por un equipo multidisciplinario que involucró a especialistas en Nutrición, Gastroenterología, Endocrinología, Pediatría, Cardiología y Genética, por las características de su fenotipo, y se efectuó valoración antropométrica que resultó como sigue:

- Peso/edad: 11 kg (3<sup>ro</sup> -10<sup>mo</sup> percentil).
- Talla/edad: 96 cm (75-90 percentil).
- Peso/talla: < 3<sup>er</sup> percentil.
- IMC/edad: < 3<sup>er</sup> percentil.
- Circunferencia cefálica (CC): 46 cm (10<sup>mo</sup> percentil).
- Brazada: 99 cm.

Los exámenes complementarios arrojaron:

- Glucemia: 3,4 mmol/L
- TSH: 2,1 mUI/L
- T4: 89,3 nmol/L
- Triglicéridos: 1,71 mmol/L

Se le realizó ecocardiograma que no identificó ningún defecto estructural, pero se comprobó un soplo sistólico funcional sin repercusión hemodinámica. En el estudio radiológico para la edad ósea, se apreció edad ósea acelerada, que corresponde a la de 4 años, con características acromegaloides.

Se llegó al diagnóstico clínico de síndrome Berardinelli, conocido también como lipodistrofia generalizada congénita, enfermedad poco frecuente, de la que aún se desconoce su fisiopatología, que se manifiesta desde el nacimiento, o a edad temprana.

Por su rareza y lo importante de hacer el diagnóstico oportuno antes que aparezcan las complicaciones, nos motivamos para publicar este caso clínico.

## DISCUSIÓN

El síndrome Berardinelli es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, por lo general se presentan casos esporádicos en las familias con más de un hermano afectado. Existe baja frecuencia en nuestro país de esta enfermedad, se conoce la prevalencia en otras regiones, como la población europea, donde está estimada en 1: 400 000.<sup>1,2</sup>

La BSCL se caracteriza por una disminución del tejido adiposo desde el nacimiento y una marcada musculatura. La pérdida de grasa afecta prácticamente a todo el cuerpo (tanto grasa subcutánea, como visceral), excepto aquella grasa que tiene una función de protección mecánica (tejido adiposo de palmas y plantas, grasa orbitaria y periarticular, cuero cabelludo y perineo, mamas, lengua, región bucal y región epidural).<sup>3</sup> Los individuos afectados presentan un crecimiento acelerado, con un incremento de la edad ósea, un apetito voraz y un gasto energético basal incrementado. La talla final, sin embargo, es normal, o ligeramente superior a la normal. Estos pacientes tienen una apariencia acromegaloide, con ligero agrandamiento de manos, pies y mandíbula, y surcos faciales muy pronunciados.<sup>4-7</sup>

El aspecto de extrema musculatura es debido, por una parte, a la ausencia de grasa subcutánea; y por otra, a la hiperplasia de la masa muscular. La hernia umbilical es un hallazgo frecuente, como también lo es la acantosis nigricans, que suele aparecer después de los 8 años, y afecta al cuello y las axilas.<sup>6</sup> El trastorno metabólico más frecuente es la hipertrigliceridemia, que se detecta en la infancia, y que puede ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda, aunque la paciente estudiada aún no ha presentado ninguna alteración metabólica.<sup>8</sup>

El diagnóstico diferencial incluye otras lipodistrofias, como la lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan. Esta enfermedad se observa en varios integrantes en una misma familia de forma localizada de una región o miembro; la lipodistrofia localizada inducida, casi siempre tiene causa medicamentosa, como el síndrome de Parry-Romberg, que se caracteriza por una disminución del panículo adiposo de una hemicara solamente, pero no es lo que ocurre con esta paciente. También debe plantearse el leprechaunismo que cursa con lipoatrofia, acantosis nigricans, displasia de uñas, labios gruesos, hipertrofia gingival, diabetes y retardo del crecimiento óseo.<sup>8-10</sup>

El tratamiento consiste en un régimen bajo en lípidos, y en un manejo adecuado de la resistencia a la insulina y de la diabetes, en los casos que se presente. El pronóstico depende de las complicaciones asociadas.<sup>11,12</sup> El reconocimiento temprano y la diferenciación de otras lipodistrofias generalizadas congénitas, hace posible instaurar medidas preventivas y terapéuticas apropiadas, tales como, la modificación del estilo de vida y la farmacoterapia, que ayudan a posponer la aparición de síndrome metabólico.<sup>13,14</sup>

Es muy importante el tratamiento multidisciplinario, para su mejor seguimiento y un adecuado asesoramiento genético. Actualmente se mantiene en consulta de seguimiento por Nutrición con dieta, de Endocrinología para la valoración de parámetros metabólicos, y de Genética Clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferraria N, Pedrosa C, Amaral D, Lopes L. Berardinelli-Seip syndrome: highlight of treatment challenge. *BMJ Case Report* [serie en Internet]. 2013 [citado 20 de abril de 2016];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604279/>
2. Chakraborty PP, Datta S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Pseudoacromegaly in congenital generalised lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *BMJ Case Rep* [serie en Internet]. 2016 Apr 11 [citado 10 de octubre de 2016];2016(1136). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068725>.
3. Van der Pol RJ, Benninga MA, Magré J, Van Maldergem L, Rotteveel J, van der Knaap MS, et al. Berardinelli-Seip syndrome and achalasia: a shared pathomechanism? *Eur J Pediatr* [serie en Internet]. 2015 [citado 10 de octubre de 2016];174(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994244>.
4. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [serie en Internet]. 2016 Dec [citado 10 de octubre de 2016];45(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823605>.
5. Schuster J, Tahir Naeem K, Muhammad T, Pakeeza Arzoo S, Katrin M, Shahid M, et al. Exome sequencing circumvents missing clinical data and identifies a BSCL2 mutation in congenital lipodystrophy. *BMC Med Genet* [serie en Internet]. 2014 [citado 20 de abril de 2016];15:71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961962>.
6. Akinci G, Topaloglu H, Akinci B, Onay H, Karadeniz C, Ergul Y, et al. Spectrum of clinical manifestations in two young Turkish patients with congenital generalized lipodystrophy type 4. *Eur J Med Genet* [serie en Internet]. 2016 Jun [citado 10 de octubre de 2016];59(6-7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167729>.
7. Buffet A, Lombes M, Caron P. Genetics of congenital lipodystrophies. *Ann Endocrinol (Paris)* [serie en Internet]. 2015 Oct [citado 10 de octubre de 2016];76(6 supp 1):S2-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776286>.

8. Knebel B, Kotzka J, Lehr S, Hartwig S, Avci H, Jacob S, et al. A mutation in the c-Fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* [serie en Internet]. 2013 [citado 10 de octubre de 2016];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919306>.
9. Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento Santos MG, Baracho MF, Jeronimo SM. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr* [serie en Internet]. 2016 Mar [citado 20 de abril de 2016];15(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985241>.
10. Araujo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine* [serie en Internet]. 2015 [citado 10 de octubre de 2016];49(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367549>.
11. Opri R, Fabrizi GM, Cantalupo G, Ferrarini M, Simonati A, Dalla Bernardina B, et al. Progressive Myoclonus Epilepsy in Congenital Generalized Lipodystrophy type 2: Report of 3 cases and literature review. *Seizure* [serie en Internet]. 2016 Sep [citado 10 de octubre de 2016];42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632409>.
12. Su X, Lin R, Huang Y, Sheng H, Li X, Ting TH, et al. Clinical and mutational features of three Chinese children with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [serie en Internet]. 2016 Sep 9 [citado 20 de abril de 2016];10.4274. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612026>.
13. Jéru I, Vatier C, Araujo-Vilar D, Vigouroux C, Lascols O. Clinical Utility Gene Card for: Congenital Generalized Lipodystrophy. *Eur J Hum Genet* [serie en Internet]. 2016 May [citado 20 de abril de 2016];24(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189019>.
14. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies-new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* [serie en Internet]. 2015 Sep [citado 10 de octubre de 2016];11(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26239609>.

Recibido: 1º de junio de 2016.

Aprobado: 11 de octubre de 2016.

*Elayne Esther Santana Hernández*. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Avenida de Libertadores # 91, reparto Peralta, municipio Holguín. Holguín, Cuba. Correo electrónico: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)