

Síndrome de Berardinelli-Seip, un hallazgo dermatológico

Berardinelli-Seip syndrome, a dermatological finding

Juan Carlos Marcillo Pantoja¹, Diego Martín Loriente², Sandra Miriam García³ y Patricia Silvia Della Giovanna⁴

RESUMEN

El síndrome de Berardinelli-Seip es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (prevalencia mundial de 1/10.000.000 habitantes), que pertenece al grupo de los síndromes con lipodistrofia congénita generalizada. Clínicamente, se caracteriza por la pérdida de tejido adiposo generalizada, hipertrofia del tejido muscular, crecimiento acelerado durante la infancia, pubertad precoz y trastornos lipídicos. Se lo ha clasificado en cuatro variantes con distintos genes implicados

que determinan sus características clínicas específicas.

Se comunica un caso clásico del síndrome de Berardinelli-Seip, detectado a partir de las manifestaciones dermatológicas, que permite realizar un adecuado diagnóstico y seguimiento multidisciplinario.

Palabras clave: Berardinelli-Seip, lipodistrofia generalizada, xantomas eruptivos, dislipidemia.

Dermatol. Argent. 2022, 28 (1): 43-45

ABSTRACT

Berardinelli-Seip syndrome is a rare autosomal recessive disease (worldwide prevalence of 1/10,000,000 inhabitants) belonging to the group of syndromes with generalized congenital lipodystrophy. Clinically, it is characterized by generalized loss of adipose tissue, muscle tissue hypertrophy, accelerated growth during childhood, precocious puberty, and lipid disorders.

It has been classified into four variants with different genes involved that

determine specific clinical characteristics.

We report a classic case of Berardinelli-Seip syndrome, detected from dermatological manifestations, which allows an adequate diagnosis and multidisciplinary follow-up.

Key words: Berardinelli-Seip, generalized lipodystrophy, eruptive xanthomas, dyslipidemia.

Dermatol. Argent. 2022, 28 (1): 43-45

¹ Residente de Tercer Año

² Médico de Planta

³ Médico de Planta, Anatomía Patológica

⁴ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Juan Carlos Marcillo Pantoja

E-mail: juankmuss@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 5/8/2021

Fecha de trabajo aceptado: 24/3/2022

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, hipetrigliceridemia y pancreatitis aguda (hace 5 años) tratada por el Servicio de Endocrinología, sin antecedentes familiares de relevancia. Presentó una dermatosis de 5 meses de evolución, localizada en los codos y los antebrazos. En el examen dermatológico se evidenciaron lesiones tumorales de aspecto papuloide, de 2 a 5 mm de diámetro, color amarillo y superficie lisa brillante, que al palparlas tenían con-

sistencia dura, no adheridas a los planos profundos, algunas se agrupaban para formar placas y eran asintomáticas. Presentaba, además, cara triangular, orejas grandes, frente prominente, agrandamiento de la mandíbula, manos y pies, hirsutismo, flebomegalia, hernia umbilical, hipertrofia muscular, y una notable pérdida de tejido celular subcutáneo generalizada, que se presentó de forma progresiva desde su nacimiento (Fotos 1, 2 y 3).

Se consideraron como diagnósticos diferenciales lipodistrofias generalizadas congénitas, histiocitosis y xantoma diseminado, por lo que se realizó una biopsia de piel que informó: dermis con denso infiltrado constituido por histiocitos xantomizados compatible con xantoma (Foto 4). Exámenes complementarios: glucosa 144 mg/dl, colesterol total 376 mg/dl, triglicéridos 3.275 mg/dl. El resto de los resultados (hemograma, hepatograma, perfil tiroideo, somatotrofina, cortisol, testosterona, dehidroepiandrosterona) estaban dentro

de los parámetros normales, con pruebas serológicas para VIH, hepatitis B y C no reactivas. Ecografía abdominal: hepatomegalia con esteatosis leve y esplenomegalia homogénea. Radiografía de los huesos largos: imágenes radiopacas, de aproximadamente 4 x 3 cm, en el fémur bilateral y de 2 cm en la tibia bilateral. Sobre la base de los criterios mayores y menores propuestos por Khandpur y colaboradores (los cuales se describen con detalle más adelante), se estableció el diagnóstico de síndrome de Berardinelli-Seip, ya que



FOTO 1: Cara triangular, orejas grandes, frente prominente, agrandamiento de la mandíbula, manos y pies, hirsutismo (aparición acromegaloide), pérdida de tejido celular subcutáneo abdominal e hipertrofia muscular.



FOTO 2: Rasgos acromegálicos con acentuación de la musculatura e hipertriosis.



FOTO 3: Xantomas eruptivos en el brazo derecho, hernia umbilical e hipertrofia muscular.

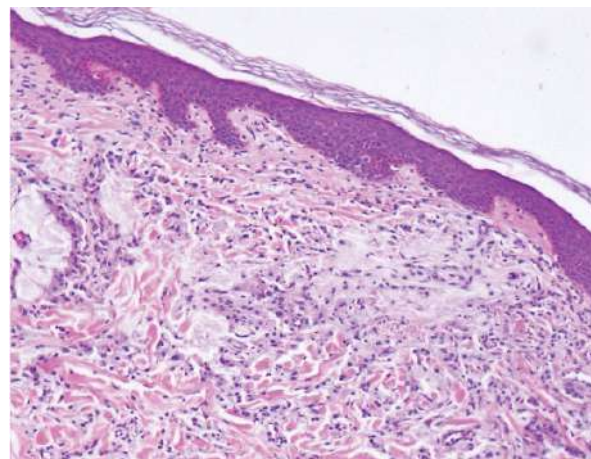


FOTO 4: Sección cutánea revestida por epidermis con hiperqueratosis. Dermis con denso infiltrado constituido por histiocitos xantomizados, compatible con xantoma (HyE 10x).

cumplía con cuatro criterios mayores (lipodistrofia generalizada, apariencia acromegálica, hepatomegalia e hipertrigliceridemia) y tres menores (hirsutismo, quistes óseos y flebomegalia).

La paciente informó que suspendió por su cuenta la medicación prescrita previamente (fenofibrato) durante varios meses, por lo que el Servicio de Endocrinología reinstauró el tratamiento, con buena respuesta. Actualmente, continúa con los controles periódicos en los Servicios de Endocrinología y Dermatología.

COMENTARIOS

El síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) pertenece al grupo de las lipodistrofias congénitas generalizadas. Se han publicado cerca de 300 casos en el mundo, con una prevalencia aproximada de 1/10.000.000 de habitantes y predominio en las mujeres¹. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva debido a la mutación de cuatro genes identificados hasta el momento que se han relacionado con subtipos clínicos²⁻⁶.

BSCL1-9q34 (95% de los casos) codifica la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa 2. Hallazgos clínicos: quistes en los huesos largos de los brazos y piernas después de la pubertad. *BSCL2-11q13* sintetiza la proteína seipina, con bajos niveles de leptina, inicio temprano de diabetes *mellitus* y discapacidad intelectual leve a moderada. *BSCL3-7q31* codifica la proteína caveolina-1 y se expresa clínicamente con estatura baja. *BSCL4-17q21* codifica la proteína cavina-1 y se asocia a debilidad muscular, retraso del desarrollo, anomalías articulares, estenosis pilórica y arritmia cardíaca grave²⁻⁴.

Para el diagnóstico clínico hay criterios mayores: lipodistrofia generalizada, apariencia acromegálica, he-

patomegalia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, y criterios menores: miocardiopatía hipertrófica, retraso psicomotor, hirsutismo, pubertad precoz en la mujer, quistes ováricos, flebomegalia. La presencia de tres criterios mayores o dos mayores más uno menor facilita el diagnóstico^{5,7}. Además, se debe solicitar una rutina completa, perfil tiroideo, IGF-1, hormona del crecimiento (GH), pruebas serológicas virales y niveles séricos de leptina; ecografía abdominal, radiografía, ecocardiograma y estudio de la edad ósea, que posibilitan esclarecer el diagnóstico y tratar los trastornos metabólicos asociados⁸. Se necesita el estudio genético para la identificación molecular del subtipo; sin embargo, los hallazgos clínicos asociados a los genes afectados permiten establecerlo. En la paciente del caso, la presencia de quistes en los huesos largos de los brazos y las piernas después de la pubertad hizo posible determinar el subtipo *BSCL1*²⁻⁴.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con patologías que presentan lipodistrofia como los síndromes de Lawrence, de Rabson-Mendenhall, de Donohue, de Barraquer-Simons y de Hutchinson-Gilford, acromegalia, lipodistrofia asociada al VIH, pérdida de peso importante y lipodistrofia parcial familiar, entre otros, como se realizó en el caso comunicado⁸.

Se recomienda el seguimiento multidisciplinario, con un régimen bajo en lípidos, y el manejo adecuado de la resistencia a la insulina y de la diabetes *mellitus*. Si es posible, se debe instaurar tratamiento con metreleptina (análogo de la leptina), que induce la disminución del apetito, el incremento de la saciedad, y la reducción de los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos y enzimas hepáticas^{2-4,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santana-Hernández EE, Rodríguez-Font EG. Berardinelli síndrome. *Rev Cubana Endocrinol.* 2017;28:1-7.
2. Araujo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:61-73.
3. Jéru I, Vattier C, Araujo-Vilar D, Vigouros, C, et al. Clinical utility gene card for: congenital generalized lipodystrophy. *Eu J Hum Genet.* 2016;24:1-4.
4. Álvarez I, Valencia A, Mena C. Lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip. *Dermatol Pediatr Lat.* 2012;10:21-25.
5. Khandpur S, Kumar A, Khadgawat R. Congenital generalized lipodystrophy of Berardinelli-Seip type: a rare case. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:402-402.
6. Lima-Martínez M. Metreleptina: tratamiento para las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia generalizada. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2016;14:16-28.
7. Machado P, Obadia D, Guimaraes M, Rodrigues, et al. ¿Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol.* 2013;88:1011-1013.
8. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4500-4511.
9. Araujo D, Sánchez S, Guillín C, Castro A, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Rev Endocrinol.* 2015;139-147.