

Espectros clínicos y fisiopatológicos del síndrome de Bernardinelli Seip

Clinical and pathophysiological spectra of Bernardinelli Seip syndrome

Eduardo Josué Milian Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6157-9202>

Jazmín Beatriz Anzules Guerra¹ <https://orcid.org/0000-0002-2789-5831>

Liset Betancourt-Castellanos¹ <https://orcid.org/0000-0002-4628-7698>

¹Universidad Técnica de Manabí, Facultad Ciencias de la Salud. Manabí, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: milianeduardojosue@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip es un síndrome genético autosómico recesivo, caracterizado por la ausencia generalizada del tejido adiposo, el déficit de leptina y las alteraciones metabólicas incluidas la resistencia a la insulina, la esteatohepatitis y la hipertrigliceridemia.

Objetivo: Definir los diferentes espectros clínicos y fisiopatológicos del síndrome y su relación con el fenotipo definiendo las estrategias terapéuticas actuales.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática en las bases de datos Science Direct, EMBASE, LILACS, Redalyc, SciELO y PubMed. Los criterios de inclusión fueron publicaciones en inglés, portugués o español, en las que el título y las palabras clave, abordaban el tema planteado con una vigencia de 10 años. Se obtuvieron 50 artículos relacionados con el síndrome, de los cuales 30 fueron seleccionados para su revisión.

Conclusiones: El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico. Se establece en presencia de tres criterios mayores o la combinación de dos mayores con dos menores y/o por la identificación de variantes patogénicas por medio del estudio genético y molecular. La dieta y el ejercicio conjuntamente con la administración de la metreleptina son pilares fundamentales en el manejo de estos pacientes. El reconocimiento temprano del síndrome es

esencial para prevenir las complicaciones, y brindar asesoría genética y reproductiva a los pacientes y familiares.

Palabras clave: lipodistrofia generalizada congénita; síndrome metabólico; resistencia a la insulina; leptina; hiperfagia; adipocitos.

ABSTRACT

Introduction: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy is an autosomal recessive genetic syndrome, characterized by the general absence of adipose tissue, leptin deficiency and metabolic alterations including insulin resistance, steatohepatitis and hypertriglyceridemia.

Objective: To present the different clinical and pathophysiological spectra of the syndrome, its relationship with the phenotype, defining the current therapeutic strategies.

Methods: A non-systematic bibliographic search was carried out in Science Direct, EMBASE, LILACS, Redalyc, SciELO and PubMed databases. The inclusion criteria were publications in English, Portuguese and Spanish, in which the title and keywords included information pertinent to the stated objective with a periodicity of 10 years, 50 articles were retrieved, and 30 of them were selected.

Conclusions: The diagnosis of the disease is mainly clinical. It is established in the presence of three major criteria or the combination of two major and two minor criteria and/or by the identification of pathogenic variants through genetic and molecular studies. Diet and exercise together with the administration of metreleptin are fundamental pillars in the management of these patients. Early recognition of the syndrome is essential to prevent complications, allowing genetic and reproductive counseling to be provided to patients and their families.

Keywords: congenital generalized lipodystrophy; metabolic syndrome; insulin resistance; leptin; hyperphagia; adipocytes.

Recibido: 22/09/2021

Aprobado: 17/01/2022

Introducción

Las lipodistrofias comprenden un grupo de síndromes caracterizados por una reducción severa del tejido adiposo por falta de diferenciación, pérdida de función o apoptosis prematura.⁽¹⁾ De acuerdo a su distribución anatómica pueden ser generalizadas o parciales,⁽²⁾ de etiología congénita y adquirida.⁽³⁾ La prevalencia estimada es de 1,3 a 4,7 casos por millón en todo el mundo.^(1,4) Uno de los elementos característicos es la asociación con el síndrome metabólico, niveles bajos de leptina y adiponectina, sobre todo en los casos de lipodistrofia generalizadas congénita (CGL). Son las principales causas de morbimortalidad las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades hepáticas, la pancreatitis aguda, la insuficiencia renal y la sepsis.^(5,6,7)

El objetivo de esta investigación se centró en definir los diferentes espectros clínicos y fisiopatológicos del síndrome y su relación con el fenotipo definiendo las estrategias terapéuticas actuales.

Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura relevante sobre el tema por medio de buscadores de información científica como Science Direct, EMBASE, LILACS, Redalyc, Pubmed y SciELO. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos como palabras clave: lipodistrofia generalizada, leptina, síndrome de Berardinelli Seip y resistencia a la insulina. Se evaluaron artículos de revisión, de investigación y páginas Web que, en general, tenían menos de 10 años de publicación, en idioma español, portugués e inglés, cuyo título tenía una relación específica con el tema de estudio, exceptuando los artículos en que por el aporte requirió la exoneración de este último criterio. Una vez identificados los artículos de interés, se consideraron como criterios de elección para la presente revisión la temática del síndrome de Berardinelli Seip, las manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos y el manejo terapéutico de esta patología. Fueron excluidos los artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió el estudio de 50 referencias bibliográficas, de las cuales 30 se citaron en el presente artículo.

Síndrome de Berardinelli-Seip (SBCL)

El síndrome de Berardinelli-Seip (SBCL), fue descrito originalmente por Berardinelli⁽⁸⁾ y Seip.⁽⁹⁾ Se trata del subtipo de lipodistrofia más común en la infancia, con un patrón de herencia autosómico recesivo, donde la consanguinidad y la endogamia pueden estar presentes.^(10,11) Un elemento característico del síndrome es la ausencia casi completa de tejido adiposo corporal, de modo que los pacientes presentan anomalías en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.^(4,7)

La prevalencia del síndrome se estima en alrededor de 1:12 000 000 en EE.UU.⁽¹²⁾ y en Noruega de 1:1,000.000. No obstante, se supone que solo el 25 % de las personas son diagnosticadas, por lo que se desconoce la verdadera prevalencia del síndrome.⁽¹³⁾ En otros países como Líbano, Portugal, Brasil y Omán se han reportado tasas de 1:200 000, 1:500 000, 1:128 000 y 1:25 000, respectivamente.⁽¹⁴⁾ Las estadísticas acerca de esta patología a nivel de Latinoamérica es muy limitada. Siendo así, en Ecuador hasta la fecha no existen reportes sobre esta afección.⁽¹²⁾

En cuanto a su etiología, se han identificado varias mutaciones genéticas causales, de las cuales las variaciones más comunes son la 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 2 (AGPAT2; BSCL tipo 1) y BSCL2 (BSCL tipo 2) que representan el 95 %. Otras menos comunes son la caveolina (CAV1; BSCL tipo 3) y la de proteína asociada a caveolas PTRF (BSCL tipo 4) que corresponden al 5 % restante.^(12,15)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del síndrome guardan relación con el fenotipo⁽¹⁶⁾ y el subtipo BSCL1, el cual es debido a mutaciones en el gen AGPAT2. Puede tener una presentación inusual, especialmente en recién nacidos y lactantes, los cuales pudieran cursar con retraso del crecimiento, hepatomegalia y trastornos metabólicos,⁽¹⁷⁾ quistes en huesos largos después de la pubertad,⁽¹⁸⁾ edad ósea avanzada⁽¹⁹⁾ y escoliosis.⁽²⁰⁾

El subtipo BSCL2 es causado por mutaciones en el gen BSCL y tiende a ser más grave que el BSCL1. Se caracteriza por una mayor pérdida de grasa, aparición más temprana de diabetes y una incidencia alta de muerte prematura. Además, algunos pacientes pueden tener un inicio prenatal con retraso de crecimiento intrauterino⁽²¹⁾ y discapacidad intelectual leve debido a que la proteína Seipin se expresa en tejidos en el hígado, el músculo esquelético,

los riñones, el páncreas, los testículos, y con alta expresión en el sistema nervioso central. Por su parte, la AGTPA 2 es casi indetectable en el cerebro.^(10,17)

Todas las formas de CGL implican ausencia de grasa metabólica desde el nacimiento,⁽²²⁾ respetando áreas como la bucal, la lengua, la palma de la mano, la planta de los pies, el cuero cabelludo, las regiones articulares y las áreas epidurales. Los pacientes desarrollan hipertrigliceridemia severa asociada a episodios de pancreatitis recurrente,⁽²³⁾ hepatoesplenomegalia y esteatosis hepática con evolución hacia cirrosis.⁽¹⁰⁾ Otro elemento llamativo es la acantosis nigricans de localización en el cuello, la axila, la rodilla y el ingle, de aspecto verrugoso,⁽¹⁹⁾ con acrocordones y piel seca.⁽²⁰⁾ Se destaca también la resistencia a la insulina, que generalmente conduce a diabetes en la adolescencia temprana.⁽²³⁾ El 25 % de los pacientes presentan signos y síntomas de disfunción ventricular asociados a la presencia de miocardiopatía hipertrófica.⁽²²⁾

Estos pacientes se caracterizan por hiperfagia, asociado a un crecimiento lineal acelerado y en consecuencia un aumento de la tasa metabólica y anabólica, las cuales son responsables de los rasgos acromegaloides con manos y pies levemente agrandados, por hipersecreción del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF 1) y de organomegalia con infiltración grasa.⁽⁴⁾ Otras manifestaciones presentes son la macrogenitosomía (agrandamiento de pene, testículo y escroto en varones), (hipertrofia de los labios mayores y clitoromegalia en mujeres)⁽²⁰⁾ y signos de virilización como el hirsutismo. A consecuencia del hiperandrogenismo se presentan niveles bajos de leptina y el aumento de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), LH (hormona luteinizante), y FSH (hormona foliculoestimulante). Se presenta pubertad precoz y síndrome de ovario poliquístico⁽¹⁰⁾ con disfunción reproductiva (retardo en la menarca y ciclos menstruales irregulares e hipomenorreico e infertilidad). Las mujeres eventualmente pueden tener embarazos, mientras que en los hombres la fertilidad es normal. En algunos casos se ha reportado angustia psicológica y dolor,⁽²⁴⁾ los cuales afectan la calidad de vida del paciente.

Diagnóstico

La confirmación de la enfermedad a menudo se retrasa debido a la rareza del síndrome y al fracaso de los médicos para reconocer esta enfermedad. En parte debido a su baja prevalencia, frecuente heterogeneidad fenotípica, perjudicial para los pacientes.⁽⁵⁾

La enfermedad se manifiesta al nacer o durante el primer año de vida y el inicio puede ser repentino o insidioso. El elemento característico es la deficiencia congénita de tejido adiposo subcutáneo (SAT) en las formas generalizadas. Se puede observar una pérdida total o casi total de grasa subcutánea, en contraposición con las formas parciales, en las que se afectan particularmente las extremidades. Se debe evaluar la consanguinidad, pues la presencia en los padres sería casi confirmatoria cuando se asocia con rasgos fenotípicos.⁽²¹⁾

Criterios diagnósticos

Diagnóstico clínico. El diagnóstico del SBSL requiere la presencia de tres criterios mayores o dos criterios mayores y dos menores (Tabla 1).^(2,16,19)

Tabla 1 - Criterios diagnósticos del síndrome de Bernardinelli Seip

Criterios mayores	Criterios menores
-Lipoatrofia -Facies acromegaloides -Hepatomegalia -Hipertrigliceridemia -Resistencia a la insulina	-Miocardiopatía hipertrófica -Retraso psicomotor o mental -Hirsutismo e hipertricosis -Pubertad precoz en mujeres- -Quistes óseos -Flebomegalia -Apetito voraz y crecimiento acelerado -Prominencia del ombligo y hernia umbilical -Periodos menstruales irregulares con ovarios poliquísticos -Edad ósea avanzada

Como indicador de sospecha de la enfermedad se debe tener presente la diabetes de debut en la infancia, la falta generalizada de grasa corporal, la hipertrofia muscular extrema, la hipertrigliceridemia, la esteatosis hepática, la hepatoesplenomegalia, la acantosis nigricans y otras características.^(21,25,26,27)

Diagnóstico molecular. Desde el punto de vista genético el síndrome se confirma por el hallazgo de mutaciones en los genes:

- AGPAT2, localizado en el cromosoma 9 (9q34) que codifica para la proteína 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa [lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip 1 (BSCL1)].
- BSCL2, localizado en el cromosoma 11 (11q13) que codifica para la proteína Seipin [lipodistrofia congénita Berardinelli-Seip 2 (BSCL2)].

- CAV1 localizado en el cromosoma 7 (LCG3), que codifica para la proteína caveolin 1.
- PTRF (LCG4) que codifica para la proteína cavin 1.

No obstante, es necesario señalar que la totalidad de los casos de BSCL no se han podido relacionar con mutaciones en estos loci.^(2,28) En ocasiones, es necesario realizar la secuenciación del exoma o genoma completo, el cual, acompañado del análisis genómico comparativo con los padres y hermanos no afectados, aumenta la probabilidad de identificar variantes genéticas patogénicas.⁽²⁾

Se resalta la importancia de correlacionar las manifestaciones clínicas con las variantes identificadas de lipodistrofia, lo que direccionaría a la búsqueda de mutaciones ya descritas, y de ser necesario, se procedería a realizar la secuenciación del exoma o genoma completo.

Otros estudios de laboratorio

Como parte del protocolo de seguimiento se recomiendan los siguientes exámenes:⁽²¹⁾

- Hemograma completo para evaluar y caracterizar la presencia de anemia.
- Concentración sérica de electrolitos, aspartato transferasa (AST), alanina transaminasa (ALT), urea, creatinina, insulina, péptido C, triglicéridos, colesterol y leptina.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral, hemoglobina glucosilada y glucemia.
- Ecografía abdominal y renal.
- Ecocardiograma.
- Estudio radiológico para evaluar edad ósea. (mano izquierda).
- Examen oftalmológico completo. (fondo de ojo, campimetría, agudeza visual, lensometría, retinoscopía, oftalmoscopia, visión de colores, estereopsis, valoración binocular, evaluación de mácula con toma de presión ocular).

Tratamiento

El tratamiento de las lipodistrofias generalizadas debe ser multidisciplinario e involucra el manejo de las complicaciones metabólicas y el apoyo psicológico. Las formas congénitas y

adquiridas se caracterizan por la disminución de las concentraciones plasmáticas de leptina.⁽²⁴⁾ Otros estudios señalan la utilidad en la reversión de estos síndromes con la terapia de reemplazo con leptina recombinante. La dosis recomendada de inicio para sujetos con un peso menor o igual a 40 Kg es de 0,06 mg/kg/día, la cual puede aumentar de 0,02 mg/Kg hasta de 0,13 mg/Kg/día en pacientes con más de 40 Kg. La dosis inicial es de 2,5 mg/kg/día y en mujeres de 5 mg/Kg/día. En ambos casos hasta una dosis máxima de 10 mg/Kg/día.⁽²⁹⁾

Un pilar fundamental en el tratamiento de estos pacientes es la restricción de la ingesta total de grasas entre el 20 y el 30 % de la energía alimentaria total. Relacionado con las alteraciones metabólicas para el manejo de la diabetes mellitus, cuando no se logran alcanzar los objetivos glucémicos con agentes orales, está indicada la insulina exógena frente a la resistencia insulínica. Se requieren más de 3 unidades/kg/día de insulina concentrada (U-500). Para mantener la concentración sérica normal de triglicéridos se debe tener en cuenta que el exceso de grasas saturadas e hidratos de carbono pueden favorecer el aumento de la síntesis de triglicéridos e hiperlipidemia. Se recomiendan los fibratos, las estatinas y los ácidos grasos omega-3 en el manejo de la hipertrigliceridemia grave.^(29,30)

Como parte del asesoramiento genético, se debe proporcionar información a las personas afectadas y a los familiares sobre la naturaleza, los modos de herencia y la evaluación del riesgo genético, herramientas importantes a la hora de tomar decisiones médicas y personales. El momento óptimo para determinar el riesgo genético, aclarar el estado del portador y discutir la disponibilidad de pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales es antes del embarazo. Es conocido que el síndrome se hereda de forma autosómica recesiva, por tanto, una pareja de individuos sanos portadores tiene una probabilidad del 25 % de tener hijo enfermo, el 25 % de tener hijo sano y un 50 % de tener hijo sano portador, en cada embarazo.⁽²¹⁾

El síndrome de Berardinelli-Seip es el subtipo de lipodistrofia más común en la infancia, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Las manifestaciones clínicas guardan relación con el fenotipo. El subtipo BSCL2 tiende a ser más grave que el BSCL1.

Todas las formas de presentación se caracterizan por la asociación de falta completa de grasa corporal, el síndrome metabólico y la deficiencia de leptina. Las enfermedades cardiovasculares, hepáticas y la pancreatitis aguda son las principales causas de morbimortalidad, lo que requiere un seguimiento regular para su control.

El tratamiento con leptina y la dieta resultan pilares fundamentales en el abordaje integral en estos pacientes. También, se debe considerar el asesoramiento genético para la toma de decisiones de la familia y el paciente.

Referencias bibliográficas

1. Knebel B, Müller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies disorders of the fatty tissue. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8778. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228778>
2. Cortés V, Santos JL. Clinical presentation and treatment of primary lipodystrophies. *Rev Med Chile.* 2019;147(11):1449-57. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019001101449>
3. Purizaca N, Mori T, Benites Y, Hisama FM, Martin GM, Oshima J. High incidence of BSCL2 intragenic recombinational mutation in Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):471-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38053>
4. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy syndromes: Presentation and treatment. South Dartmouth (MA). 2018 [acceso: 06/09/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>
5. Araújo Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(1):61-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
6. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):783-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.012>
7. Özen S, Akıncı B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 [acceso: 06/09/2021];12(1):17-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434462/>
8. Berardinelli W. An undiagnosed endocrino metabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14(2):193-204. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-14-2-193>
9. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr.* 1959 [acceso: 06/09/2021];48:555-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14444642/>

10. Ferraria N, Pedrosa C, Amaral D, Lopes L. Berardinelli-Seip syndrome: highlight of treatment challenge. *Case Rep.* 2013;2013:bcr2012007734. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007734>
11. Ceccarini G, Magno S, Pelosini C, Ferrari F, Sessa MR, Scabia G, *et al.* Congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome) Type 1: Description of novel AGPAT2 homozygous variants showing the highly heterogeneous presentation of the disease. *Front Endocrinol.* 2020 [acceso: 06/09/2021];11:39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034310/>
12. Miranda Suárez K, Ochoa Andrade M, Giler N, Bonifaz Valverde M. Lipodistrofia congénita generalizada. *Informe de caso. Práctica Famil Rural.* 2020;5(3). DOI: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i3.181>
13. De Brito É, Gomes J, Bezerra JM, Duarte JC, Araújo RE, Pereira L. Experiência de pessoas que vivem com a Síndrome de Berardinelli-Seip no Nordeste brasileiro. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2018 [acceso: 06/09/2021];23:389-98. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/csc/a/mpnc4P3D7JSx5zxvYjSyzYG/?lang=pt>
14. Cândido Dantas VK, Soares J da S, de Azevedo Medeiros LB, Craveiro Sarmento AS, Xavier Nobre TT, de Andrade FB, *et al.* Nurses' knowledge about Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *PLOS ONE.* 2018;13(6):e0197784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197784>
15. Guerreiro V, Bernardes I, Pereira J, Silva RP, Fernandes S, Carvalho D, *et al.* Acromegaly with congenital generalized lipodystrophy, two rare insulin resistance conditions in one patient: a case report. *J Med Case Reports.* 2020;14(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-2352-9>
16. Servin R, Benítez A, Ferreiro ME, Avalos M, Cammarata MIC. Enfermedades raras: síndrome de Berardinelli-Seip presentación de un caso. *Rev Fac Med.* 2015 [acceso: 06/09/2021];35(3):64-9. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/rem/article/view/4698>
17. Vatier C, Vantighem MC, Storey C, Jéru I, Christin S, Fève B, *et al.* Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(3):543-52. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1533459>

18. Ren M, Shi J, Jia J, Guo Y, Ni X, Shi T. Genotype-phenotype correlations of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and novel candidate genes prediction. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01383-y>
19. Rao T, Chennamsetty K. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in two siblings. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(5):20. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.144511>
20. Lima JG, Campos JT. Síndrome de Berardinelli-Seip: aspectos genéticos e morfofisiológicos. EDUFRN. 2020 [acceso: 06/09/2021]. Disponible en: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/29270/1/SINDROME_BERARDINELLI.pdf
21. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. Seattle (WA): University of Washington; 2016 [acceso: 06/09/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1212/>
22. Oswiecimska J, Dawidziuk M, Gambin T, Ziora K, Marek M, Rzonca S, *et al.* A patient with Berardinelli-Seip syndrome, novel AGPAT2 splice site mutation and concomitant development of non-diabetic polyneuropathy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 [acceso: 06/09/2021];11(3):319-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563316/>
23. Diker T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: Comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1802-10. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4491>
24. Akinci B, Oral EA, Neidert A, Rus D, Cheng WY, Thompson P, *et al.* Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: An international chart review study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5120-35. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02730>
25. Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento MG, Baracho MF, Jeronimo SM. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0140-x>
26. Chaudhary H, Panigrihi I, Bhatia P. Oil Red-O positive lipid blobs on peripheral blood film examination in a muscular infant with the diagnosis of Berardinelli-Seip syndrome. *Oxf Med Case Rep.* 2019 [acceso: 06/09/2021];2019(7):omz062. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624998/>

27. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(9):522-34. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
28. Santana Hernández EE, Rodríguez Font EG. Síndrome Berardinelli. Rev Cubana Endocrinol. 2017 [acceso: 06/09/2021];28(1):1-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532017000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Lima Martínez MM. Metreleptina: Tratamiento para las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia generalizada. Rev Venez Endocrinol Metab. 2016 [acceso: 06/09/2021];14(1):16-28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3755/375545154003/html/index.html>
30. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(1):59-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465174/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.