

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS EN UN CASO DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA

RAMÓN M. VARGAS-VERA^{1,2}, MARTHA V. PLACENCIA-IBADANGO¹, KALID S. VARGAS-SILVA³,
SILVIA M. PLACENCIA-IBADANGO¹

¹Universidad de Guayaquil, Ecuador, ²Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador,

³Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Ramón M. Vargas-Vera, Universidad de Guayaquil, Bosques de la Costa Mz 592 V 1, CP 090902 Guayaquil, Ecuador

E-mail: dr.ramonmiguelvargasvera@gmail.com

Recibido: 1-VIII-2025

Aceptado: 25-XI-2025

Resumen

La lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, caracterizada por ausencia casi total de tejido adiposo y alteraciones metabólicas graves. Su diagnóstico temprano es esencial para prevenir complicaciones. Se presenta el caso de una niña de 7 años, sin antecedentes familiares, con rasgos dismórficos faciales, hiperpigmentación cutánea y pliegues abdominales profundos. La radiografía de cráneo evidenció alteraciones en la base craneal y mandíbula compatibles con displasia ósea. El hallazgo clínico-radiológico orientó hacia lipodistrofia congénita generalizada. A pesar de presentar niveles de leptina normales y un exoma completo sin variantes patogénicas, el fenotipo justifica la sospecha clínica, sugiriendo la necesidad de técnicas genéticas complementarias para descartar grandes rearrreglos. La combinación de dismorfismos faciales, alteraciones cutáneas y hallazgos radiográficos en hueso craneofacial es sugestiva de este trastorno. Las imágenes aportan evidencia complementaria que refuerza la sospecha clínica y permiten diferenciarla de otras displasias.

Palabras clave: lipodistrofia congénita, síndrome de Berardinelli-Seip, displasia ósea, pediatría, radiografía, genética

Abstract

Radiographic findings in a case of congenital generalized lipodystrophy

Congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome) is a rare autosomal recessive disorder characterized by near-complete absence of adipose tissue and severe metabolic disturbances. Early diagnosis is crucial to prevent complications. We present a 7-year-old female with no relevant family history, showing facial dysmorphism, diffuse skin hyperpigmentation, and deep abdominal folds. Skull radiography revealed structural abnormalities of the cranial base and mandible compatible with bone dysplasia. These clinical and radiographic findings supported the diagnosis of congenital generalized lipodystrophy. Despite normal leptin levels and a whole exome sequencing without pathogenic variants, the phenotype justifies clinical suspicion, suggesting the need for complementary genetic techniques to rule out large rearrangements. The association of facial dysmorphism, skin abnormalities, and craniofacial radiographic findings is highly suggestive of this rare disorder. Radiological imaging provides complementary evidence that strengthens clinical suspicion and helps differentiate it from other dysplasias.

Key words: congenital lipodystrophy, Berardinelli-Seip syndrome, bone dysplasia, pediatrics, radiography, genetics

La lipodistrofia congénita generalizada (LCG), también llamada síndrome de Berardinelli-Seip, fue descrita por primera vez por Berardinelli en 1954 en Brasil y más tarde por Seip en 1959. Se trata de una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas con pérdida de función genética. La prevalencia es variable, estimada entre 1/10 millones y 1/40 000, siendo más común en Brasil, países con migración africana y algunos países árabes^{1,2}.

Se caracteriza por una alteración en el desarrollo y la distribución del tejido adiposo, reducción del número y tamaño de adipocitos, y disminución de reservas grasas y adipocinas. Esta disfunción conlleva desregulación del metabolismo lipídico y glucémico, manifestándose con hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, riesgo de diabetes mellitus, pancreatitis, crecimiento lineal acelerado, edad ósea avanzada y complicaciones microvasculares, cardíacas, renales y cutáneas³⁻⁵.

Actualmente, se han identificado cuatro subtipos genéticos principales: tipo 1 (AGPAT2), tipo 2 (BSCL2), tipo 3 (CAV1), y tipo 4 (PTRF), cada uno con implicaciones específicas en la síntesis de triglicéridos, formación de la gota lipídica y transducción de señales⁶⁻⁸.

Caso clínico

Niña de 7 años, sin antecedentes personales ni familiares relevantes, referida por alteraciones faciales progresivas y pigmentación cutánea anormal. En el examen físico se observaron hiperpigmentación difusa, piel engrosada, rasgos dismórficos faciales (macroquelia, nariz ancha, ojos prominentes) y pliegues cutáneos abdominales profundos, consistentes con un fenotipo de lipodistrofia. No presentaba contracturas ni anomalías en extremidades^{4,5} (Fig. 1).

Se solicitó radiografía de cráneo lateral, que evidenció alteraciones óseas en la base craneal y mandíbula, compatibles con displasia estructural (Fig. 2). Se estudió la leptina a través de un análisis de sangre, con 12 horas de ayuno, mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) que reportó 24.5 ng/mL [rango ref: 14,1-37,0], un hallazgo que contrasta con los niveles típicamente bajos de la enfermedad clásica.

Dado el fenotipo clínico y la sospecha de trastorno genético, se inició estudio por genética médica⁹. El estudio citogenético resultó en un cariotipo 46,XX normal. Poste-

Figura 1 | Se observan rasgos dismórficos faciales y displasia ectodérmica: piel seca, engrosada y rugosa. Rasgos faciales toscos, frente amplia, nariz ancha, labios gruesos. Hipoplasia del tercio medio facial. Proptosis ocular. Alopecia parcial. Tórax y abdomen con pliegues cutáneos prominentes. Constitución corporal delgada, sin telarquia ni obesidad

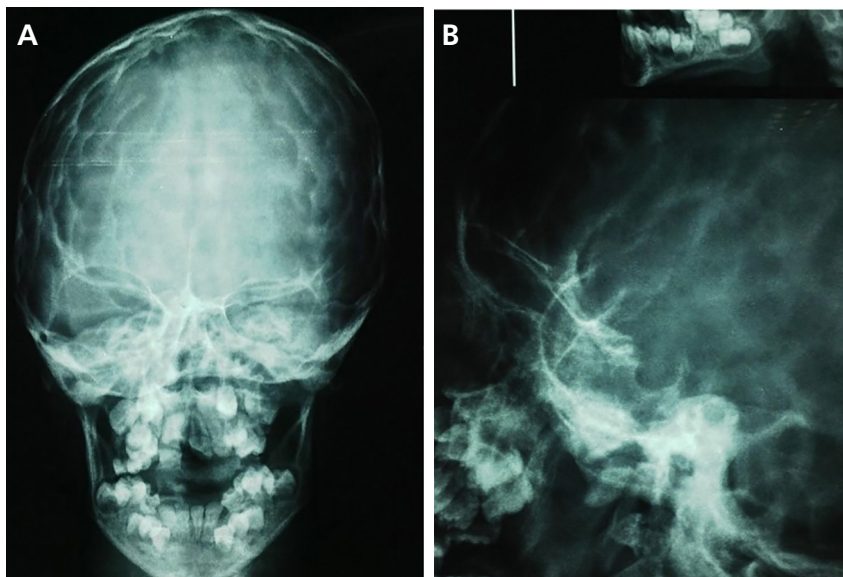


riormente se realizó Secuenciación de Exoma Completo (WES), en la cual no se identificaron variantes clínicamente significativas en los genes AGPAT2, BSCL2, CAV1 ni PTRF, ni en otros genes asociados (como PCYT1A, PPARG o PLAAT3).

La niña continúa en seguimiento pediátrico y bajo soporte nutricional estricto, el cual consiste en una dieta hipolipídica (restricción de grasas totales <25-30% del valor calórico total), eliminación de azúcares simples de rápida absorción y aporte adecuado de carbohidratos complejos y proteínas, con el objetivo de mitigar el riesgo de dislipidemias graves y resistencia a la insulina.

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento

Figura 2 | A y B: Radiografía lateral de cráneo: Base del cráneo y hueso temporal: visualización parcial, con zonas irregulares y pérdida de definición ósea. Maxilar y mandíbula: imagen radiopaca heterogénea, con disrupción aparente de la morfología mandibular. Senos paranasales: sin ocupación evidente. Tejidos blandos: visualización limitada, con sombras pericraneales sugestivas de edema o superposición anatómica



to informado por escrito de los padres para la evaluación, toma de imágenes y publicación con fines académicos, garantizando la protección de la identidad de la paciente.

Discusión

Este caso presenta un fenotipo clínico y radiológico altamente sugestivo de lipodistrofia congénita generalizada (LCG), cumpliendo criterios mayores como la lipodistrofia, rasgos acromegaloideos e hipertrofia muscular aparente.

Sin embargo, los hallazgos bioquímicos y genéticos plantean un desafío diagnóstico. En primer lugar, la paciente presenta niveles de leptina dentro del rango de referencia. En los tipos clásicos de LCG (especialmente tipo 1 y 2), los niveles de leptina suelen ser indetectables o extremadamente bajos debido a la ausencia casi total de tejido adiposo funcional. El hallazgo de leptina normal en esta paciente sugiere una fisiopatología potencialmente diferente, un subtipo muy raro o una lipodistrofia parcial con preservación de ciertos depósitos grasos metabólicamente activos que mantienen la producción hormonal, a pesar del fenotipo generalizado aparente.

En segundo lugar, la ausencia de mutaciones en el estudio de exoma completo (WES) no excluye definitivamente el diagnóstico. La técnica de WES, si bien es útil para variantes de nucleótido único (SNVs) y pequeñas inserciones/deleciones, tiene limitaciones significativas para detectar grandes rearrreglos estructurales, grandes deleciones o duplicaciones (CNVs) y variantes en regiones intrónicas profundas o promotoras no codificantes. Se ha descrito que un porcentaje de casos con fenotipo clínico claro de LCG resultan negativos en secuenciación estándar. Por tanto, sería necesario ampliar el estudio utilizando técnicas como MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) o hibridación genómica comparativa (aCGH) para buscar grandes deleciones en genes como *BSCL2* o *AGPAT2*, que podrían explicar el cuadro clínico en ausencia de mutaciones puntuales^{9,10,11}.

Aunque la metreleptina es el tratamiento de elección en pacientes con lipodistrofia generalizada y deficiencia de leptina, su uso en este caso no estaría indicado *a priori* dado los niveles normales de la hormona, lo que refuerza la impor-

tancia del manejo dietético estricto descrito previamente^{12,13}.

En conclusión, la presentación clínica y los hallazgos radiográficos proporcionan evidencia fuerte para el diagnóstico sindrómico de LCG. Sin embargo, los niveles normales de leptina y el exoma negativo subrayan la necesidad de realizar pruebas genéticas dirigidas a grandes arreglos (MLPA/CGH) para identificar la etiología molecular precisa. El reconocimiento temprano,

apoyado en hallazgos radiográficos, facilita un abordaje integral y la prevención de complicaciones a largo plazo^{14,15}.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al equipo del Departamento de Patología y Genética Médica del Interhospital y a los padres de la paciente por su colaboración.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-25.
- Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 2001; 103: 2225-9.
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-11.
- Van Maldergem L. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. GeneReviews® Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2025.
- Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 783-97.
- Agarwal AK, Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu Rev Med* 2006; 57: 297-311.
- Magré J, Delépine M, Khallout E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001; 28: 365-70.
- Shastri S, Delgado MR, et al. Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:2245-53.
- Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V. Congenital generalized lipodystrophy: Clinical features, molecular genetics, and genotype-phenotype correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:301-8.
- Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2759-67.
- Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 23.
- Özalkak Ş, Demiral M, Ünal E, et al. Metreleptin treatment in a boy with congenital generalized lipodystrophy due to homozygous c.465_468delGACT (p.T156Rfs*8) mutation in the BSCL2 gene: results from the first-year. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023; 15:329-33.
- Brown RJ, Valencia A, Startzell M, et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2018; 128:3504-16.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3313-25.
- Foss-Freitas M, Gilio D, Oral EA. lipodystrophy syndromes: one name but many diseases highlighting the importance of adipose tissue in metabolism. *Curr Diab Rep* 2025; 25:46.