

Caso clínico

Síndrome de Berardinelli-Seip en diálisis peritoneal

José Joaquín Bande-Fernández, Raúl García-Castro, José Emilio Sánchez-Alvarez*, Carmen Rodríguez-Suárez, Diego Coronel-Aguilar, Carlos Hidalgo, Beatriz Istanbuli, Carmen Merino-Bueno y Laura del Río-García

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2014

Aceptado el 6 de marzo de 2015

On-line el 19 de septiembre de 2015

Palabras clave:

Síndrome de Berardinelli-Seip

Enfermedad renal crónica

Nefropatía diabética

Diálisis peritoneal

Keywords:

Berardinelli-Seip syndrome

Chronic kidney disease

Diabetic nephropathy

Peritoneal dialysis

R E S U M E N

Se describe el caso de una paciente con síndrome de Berardinelli-Seip, un tipo de lipodistrofia congénita generalizada, que inició a los 20 años, con marcada resistencia insulínica y complicaciones micro- y macroangiopáticas, entre ellas una enfermedad renal crónica que la ha llevado a iniciar tratamiento renal sustitutivo en la modalidad de diálisis peritoneal. Para ello llevamos un repaso de la historia de la paciente desde la edad pediátrica (momento en el que ya aparecen los primeros signos de la enfermedad) hasta la actualidad. Más allá de lo infrecuente de esta enfermedad, es de destacar que lo excepcional del caso es que se trata del único caso (al menos registrado en la literatura) de pacientes afectos de síndrome de Berardinelli-Seip en programa de diálisis.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Berardinelli-Seip syndrome in peritoneal dialysis

A B S T R A C T

A case of Berardinelli-Seip syndrome, a congenital generalised lipodystrophy, is reported. Symptoms first appeared when the patient was 20 years old. She showed severe insulin resistance as well as micro- and macro-angiopathic complications, including chronic kidney disease, which required renal replacement therapy with peritoneal dialysis. The patient's clinical course was reviewed since paediatric age (when initial signs of the disease being already evident) to present time. Berardinelli-Seip syndrome is very uncommon, and the present case is particularly rare because it is the only case (at least as reported in the literature) in a patient receiving dialysis.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesastur@hotmail.com (J.E. Sánchez-Alvarez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.08.002>

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de Berardinelli-Seip es un trastorno extremadamente raro encuadrado en el grupo de las lipodistrofias congénitas generalizadas. Los síndromes lipodistróficos son un conjunto heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, que se caracterizan por una ausencia total o parcial del tejido adiposo, así como insulinoresistencia, hipertriglicéridemia, déficit de colesterol HDL, enfermedad hepática y enfermedad renal, con proteinuria habitualmente en rango nefrótico y aumento del riesgo cardiovascular. Se pueden clasificar en generalizadas/localizadas y congénitas/adquiridas, y es destacable que la forma más prevalente sería la adquirida (localizada o generalizada), secundaria a la terapia antirretroviral utilizada contra el VIH.

El síndrome de Berardinelli-Seip fue descrito por primera vez en 1954 por Berardinelli¹ en 2 niños y por Seip² en 1959 en 3 pacientes más, con transmisión autonómica recesiva y una prevalencia de 1/10.000.000³. Puede estar causado por 3 mutaciones características: la tipo I o mutación en el gen *AGPAT2* (en el axón 9q34), que codifica la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 2; la tipo II o mutación en el gen *BSCL2* (en el axón 11q13), que codifica la proteína llamada seipina (y que generalmente se asocia con peor pronóstico) y un tercer tipo de mutación que implica una alteración en la síntesis de la proteína de membrana *CAV1*. El 95% de los pacientes presentan una de las 2 primeras mutaciones.

Esta enfermedad se caracteriza por una desaparición casi total del tejido adiposo, desde el momento del nacimiento, que afecta a prácticamente todo el cuerpo. Se asocia a resistencia insulínica (puede llegar a desarrollar diabetes), dislipidemia (a expensas de hipertriglicéridemia y disminución del HDL), esteatosis hepática, pseudohipertrofia muscular (fig. 1), rasgos acromegaloides (fig. 2) y crecimiento acelerado, acantosis nigricans y disminución de la concentración de leptina y adiponectina, circunstancias todas ellas que aceleran el proceso de aterosclerosis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular con complicaciones micro- y macroangiopáticas. Además, hasta un 25% de los pacientes presentan miocardiopatía hipertrófica^{4,5}.



Figura 1 – Pseudohipertrofia muscular torácica.



Figura 2 – Rasgos acromegaloides.

En ocasiones desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) en probable relación con la aparición de nefropatía diabética, habiéndose descrito también su asociación (al igual que otras lipodistrofias) con una glomerulopatía esclerosante y focal, y con la glomerulonefritis membranoproliferativa⁶⁻⁹.

El síndrome de Berardinelli-Seip es una entidad poco reflejada en la literatura dada su escasa prevalencia. Pocos son los casos que desarrollan ERC y, hasta nuestro conocimiento, no hay descrito el caso de pacientes en diálisis peritoneal. Cabe destacar que, si bien el diagnóstico definitivo de esta enfermedad sería la detección de la mutación, la ausencia total de tejido adiposo y la hipertrofia muscular en ausencia de otros criterios serían suficientes para el diagnóstico.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente nacida en 1961, sin antecedentes de consanguinidad ni de enfermedad lipodistrófica. A los 6 años, fue intervenida de una hernia umbilical; en ese momento ya se describe una hepatomegalia de 2 cm (sin ampliarse estudios en ese momento). A los 11 años se diagnosticó de un bocio multinodular asintomático, se realizaron controles seriados ecográficos, fue operada en el año 2002 por compresión de vía aérea y ha estado desde entonces con tratamiento hormonal sustitutivo. Asimismo, a los 20 años de edad se detectó un adenoma hipofisario no funcionante; se realizó un despistaje de acromegalia (debido a los rasgos acromegaloides que la paciente ya presentaba por aquel entonces): las somatomedinas y el test de estimulación de la hormona del crecimiento fueron normales.

La clínica cardinal de diabetes mellitus se inició ya en la pubertad, comprobándose elevación de péptido C y marcada insulinoresistencia. La evolución de la diabetes desde el diagnóstico fue muy tórpida, requiriendo altas dosis de insulina (hasta 5 UI/kg), asociadas con distintos antidiabéticos orales, a pesar de lo cual mantiene un mal control. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha estado permanentemente mal

controlada, llegando hasta el 13%. Presenta importante repercusión macro- y microangiopática, con isquemia crónica de miembros inferiores (grado III-IV de Fontaine) que condujo a múltiples amputaciones de falanges en ambos pies (2003, 2004, 2007, 2014). Se objetivó, además, retinopatía grado I-II y una marcada neuropatía periférica (diagnosticada en el año 2000) que con el paso de los años se tornó invalidante (año 2008) y la obliga a desplazarse en silla de ruedas. Además, con el paso de los años se hizo patente la presencia de hipotonía detrusoriana (atribuible a la neuropatía diabética) que condicionó megavejiga y reflujo vesicoureteral grado I e infecciones del tracto urinario de repetición.

A los 38 años, se objetivó alteración de pruebas de función hepática, por lo que en el año 2002 se decidió realización de biopsia hepática y se diagnosticó de cirrosis estadio A de Child-Pugh, secundaria a esteatosis hepática con hipertensión portal y desarrollo de varices esofágicas sin episodios de sangrado, iniciándose tratamiento con propranolol. Presentó un episodio de descompensación hidrónica en 2008 que se resolvió con tratamiento conservador.

Otro problema asociado fue la instauración de una leucopenia y una trombocitopenia que se volvieron persistentes. Fue valorada por el Servicio de Hematología, que realizó una biopsia de médula ósea también en 2002 que se catalogó como normal, atribuyéndose esta bicitopenia al fenómeno de hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal.

Fue en el año 2005 cuando se planteó la posibilidad de que esta paciente pudiera padecer un síndrome de Berardinelli-Seip (a partir de una visión holística de las múltiples enfermedades que la paciente había ido presentando a lo largo de los años). Se realizó por ese motivo el estudio genético, aunque desafortunadamente, por motivos técnicos no se pudo secuenciar el exón 4 del gen BSCL2. En el resto de los 11 exones no se encontraron mutaciones. La conclusión a la que llegaron los genetistas fue que debía de tener una delección de ese exón. A pesar de esto, se estableció el diagnóstico de síndrome de Berardinelli-Seip basado en la publicación de Garg⁴ en la que establece que, aun no pudiendo objetivarse mutación en los genes arriba descritos, a aquellos pacientes con ausencia generalizada de grasa corporal e hiper muscularidad desde el nacimiento como criterios esenciales, se les podría asignar dicho diagnóstico.

La paciente fue remitida a nuestra consulta externa desde el Servicio de Endocrinología en 2008 por proteinuria nefrótica (de hasta 6 g/24 h), con función renal plena, inmunología normal (salvo discreta elevación de IgA), sistemático y sedimento anodino y ecografía abdominal con riñones de tamaño normal y dilatación del sistema pielocalicial. En ese momento no se realizó biopsia renal y se achacó el cuadro a una nefropatía diabética. Se decidió en ese momento el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con ARA-II, no realizándose en ese momento más estudios. La función renal se mantuvo estable hasta junio de 2012, momento en que sin desencadenante previo, se objetivó una creatinina sérica de 2,8 mg/dl y un aclaramiento de creatinina de 9 ml/min, con proteinuria de 4 g/24 h. En inmunofijación en suero y orina se detectó un componente IgG kappa y lambda, que se puso en el contexto de gammapatía policlonal de significado incierto. Se planteó entonces la duda diagnóstica entre una probable nefropatía diabética, una glomerulonefritis

membranoproliferativa (asociada al síndrome de Berardinelli-Seip, pero que parece poco probable dado lo inexpresivo del sedimento), una glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada al reflujo vesicoureteral, y un síndrome hepatorenal asociado a cirrosis. Se valoró en ese momento la posibilidad de realizar una biopsia renal, que fue descartada dada la marcada trombocitopenia y el hecho de que la actitud terapéutica no se iba a ver, llevándose a cabo un manejo conservador de la situación. En un ecocardiograma transtorácico reciente se objetivó hipertrofia miocárdica con signos sugestivos de infiltración grasa, compatibles con los hallazgos esperados en esta enfermedad.

Ingresó de nuevo en 2013 por deterioro de la función renal, sin causa clara, pero con una acentuada clínica urémica en forma de náuseas y vómitos que la llevó a iniciar terapia renal sustitutiva. Se colocó un catéter peritoneal tipo *swan-neck* de alto flujo (Fresenius Medical Care®), implantado quirúrgicamente por el Servicio de Cirugía General sin complicaciones. Tras un mes, la paciente inició la modalidad de diálisis peritoneal continua ambulatoria con soluciones biocompatibles y con buena adaptación y tolerancia a la técnica. La pauta de diálisis incluía 3 intercambios diarios, uno con glucosa a baja concentración, otro con icodextrina y finalmente otro con aminoácidos para minimizar las posibilidades de desnutrición. Desde entonces ha presentado unos Kt/V aceptables y adecuado manejo del volumen, manteniendo una diuresis residual de alrededor de 1.500 cc/día. Las únicas incidencias desde el inicio de la técnica han sido un episodio de infección peritoneal por *Staphilococo epidermidis* resuelto con tratamiento AB específico y la amputación del primer dedo del pie derecho por isquemia/necrosis.

Conclusiones

Presentamos este caso dado que nos parece importante por varios motivos: la baja prevalencia de la enfermedad en sí, el hecho de que no hemos podido encontrar ningún caso publicado del síndrome de Berardinelli-Seip en programa de terapia renal sustitutiva, el ejemplo de cómo, aún en pacientes con mal pronóstico vital, un adecuado manejo de la ERC (primero en Consultas externas y luego en nuestra unidad de ERC avanzada) y la posibilidad de aplicar técnicas poco agresivas pueden proporcionar una buena calidad de vida al paciente (basándonos en cuestionarios de calidad de vida como el Euro-qual y el SF-36).

No se ha administrado ningún tratamiento específico para el síndrome de Berardinelli-Seip; únicamente se ha intentado el control de los distintos problemas que surgen a lo largo de la enfermedad, tales como uso de hipolipemiantes, medidas dietéticas, cirugía cosmética y, evidentemente, la diálisis.

Se ha descrito la utilidad del tratamiento con leptinas (r-met-Huleptin) en pacientes aquejados de lipodistrofia, consiguiendo la disminución de la HbA1c, de la hipertriglicéridemia, del volumen hepático y normalizar el perfil calórico, así como un aumento de la saciedad (todo ello en un plazo de unos 4 meses); sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren de forma fehaciente su utilidad^{10,11}. En esta paciente en concreto, a pesar de lo anteriormente expuesto, teniendo en cuenta la marcada alteración en el metabolismo

de los hidratos de carbono, el Servicio de Endocrinología de nuestro hospital llevó a cabo los trámites necesarios para implementar en ella la terapia con leptina del National Institute of Health (NIH), suministro que fue denegado dado que en ese momento el uso de leptina recombinante no tenía aún la indicación para el síndrome de Berardinelli-Seip.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14:193-204.
2. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr Scand.* 1959;48:555-74.
3. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220-34.
4. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med.* 2000;108:143-52.
5. Viegas RF. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq Bras Cardiol.* 2000;75:243-8.
6. Van Maldergem L, Magré J, Khallouf TE, Gedde-Dahl T Jr, Delépine M, Trygstad O, et al. Genotype- phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet.* 2002;39:722-3.
7. Gomes KB. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL). *Clin Chim Acta.* 2009;402:1-6.
8. Agarwal AK. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu Rev Med.* 2006;57:297-311.
9. Javor ED. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: Baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3199-207.
10. Oral EA. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570-8.
11. Oral EA. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3110-7.