

## Revisión

# Lipodistrofias: bases moleculares y manifestaciones clínicas

D. ARAÚJO VILAR

Servicio de Endocrinología e Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Departamento de Medicina. Universidade de Santiago de Compostela. España.

Las lipodistrofias son trastornos poco frecuentes que afectan al tejido adiposo, principalmente al metabólicamente activo, tanto subcutáneo como visceral, y que se caracterizan por la desaparición del mismo. La pérdida de tejido adiposo puede afectar a la práctica totalidad del mismo –como en las lipodistrofias generalizadas– o sólo a una parte –como en las lipodistrofias parciales y localizadas–. Las lipodistrofias pueden ser genéticas o adquiridas, y estas últimas suelen tener una base inmunológica. Con relativa frecuencia y generalmente debido a la extensa pérdida de tejido adiposo, las lipodistrofias se asocian a una serie de complicaciones metabólicas como son la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, el descenso del colesterol HDL y la hipoleptinemia. También es frecuente la asociación con la acantosis *nigricans*, la esteatosis hepática y el síndrome del ovario poliquístico. Esta revisión tiene como objetivo describir las características clínicas y los criterios diagnósticos de los distintos tipos de lipodistrofias y profundizar en las bases moleculares de las mismas.

## LIPODYSTROPHIES: MOLECULAR BASIS AND CLINICAL FEATURES

**Lipodystrophies are rare diseases which affect adipose tissue, usually metabolically active tissue, both subcutaneous and visceral, and which are characterized by fat loss. This loss of fat can affect almost the entire body, as in generalized lipodystrophies, or only part of the body, as in partial and localized lipodystrophies. The causes of lipodystrophies can be genetic or acquired, and the latter usually have an immunological basis. Lipodystrophies are frequently associated with a series of metabolic complications such as insulin resistance, hypertriglyceridemia, low HDL-cholesterol and hypoleptinemia, which are usually related to the extent of fat loss. Acanthosis nigricans, hepatic steatosis and polycystic ovaries are also frequently associated. The aim of this review is to describe the clinical features and diagnostic criteria of the different types of lipodystrophies, as well as to provide further information on their molecular bases.**

*Key words:* Adipose tissue. Insulin resistance. Hypertriglyceridemia. Lamin A/C. LMNA gene.

Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos de etiología diversa que afectan al tejido adiposo y se caracterizan por la desaparición del mismo en distintas partes del cuerpo. Tradicionalmente se han clasificado en congénitas y adquiridas, y suelen ser poco frecuentes. La repercusión clínica de estos trastornos es variable, y pueden pasar casi desapercibidos o bien comprometer la vida del paciente. La reciente identificación de la mutación responsable de una de ellas, la lipodistrofia parcial familiar (variedad Dunnigan)<sup>1</sup>, la relación de un tipo de lipodistrofia parcial adquirida con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y con el tratamiento con fármacos antirretrovirales<sup>2</sup>, y la frecuente asociación de estas patologías que afectan al tejido adiposo con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, han llamado la atención de los investigadores. Así, en los últimos dos años los estudios relacionados con las lipodistrofias se han multiplicado, abarcando desde aspectos puramente clínicos, con diversas opciones terapéuticas<sup>3,4</sup>, hasta estudios relacionados con la función de determinadas proteínas nucleares<sup>5,6</sup>.

Esta revisión pretende, por un lado, describir las características clínicas y los criterios diagnósticos de los diversos tipos de lipodistrofias, y por otro, profundizar en las bases moleculares de las

Correspondencia: Dr. David Araújo Vilar.  
Servicio de Endocrinología e Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago.  
Tv. Choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.  
Correo electrónico: david.araujo@ya.com

**Palabras clave:** Tejido adiposo. Resistencia a la insulina. Hipertrigliceridemia. Laminina A/C. Gen LMNA.

Manuscrito recibido el 19-9-2002; aceptado para su publicación el 3-2-2003.

TABLA 1. Clasificación de las lipodistrofias

Congénitas
Generalizadas
Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)
Parciales
Lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan
Lipodistrofia parcial familiar, variedad Köbberling
Lipodistrofia parcial familiar, variedad displasia mandibuloacral
Otras lipodistrofias genéticas
Adquiridas
Generalizadas
Lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence)
Parciales
Síndrome de Barraquer-Simons
Lipodistrofia asociada a la infección por VIH
Localizadas
Inducida por fármacos
Inducida por presión
Relacionada con paniculitis
Lipodistrofia centrífuga
Idiopática

Tomada de Garg<sup>16</sup>.

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de las lipodistrofias

Síndrome SHORT
Síndrome de Werner
Leprecaunismo
Síndrome progeroide neonatal
Pérdida de peso severa
Malnutrición
Anorexia nerviosa
Diabetes mellitus mal controlada
Tirotoxicosis
Insuficiencia suprarrenal
Cáncer
Sida
Infección crónica
Lipomatosis simétrica múltiple
Síndrome de Cushing

Síndrome SHORT (*short stature, hyperextensibility, ocular depression, Reiger anomaly and teething delay*). Tomada de Garg<sup>16</sup>.

mismas.

## CLASIFICACIÓN

Las lipodistrofias se clasifican en congénitas y adquiridas, y pueden ser generalizadas, parciales o localizadas (tabla 1). En las lipodistrofias generalizadas la pérdida de tejido adiposo afecta a todo el cuerpo, mientras que en las parciales sólo a una parte. El único representante de lipodistrofia congénita generalizada es el síndrome de Berardinelli-Seip<sup>7,8</sup> (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 269700). Entre las lipodistrofias congénitas parciales se encuentra la lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan<sup>9</sup> (OMIM 151660), variedad Köbberling<sup>10,11</sup>, y variedad displasia mandibuloacral (OMIM 248370)<sup>12</sup>. Entre las lipodistrofias adquiridas existe una forma generalizada, el síndrome de Lawrence<sup>13</sup>, probablemente un tras-

torno autoinmune, y distintos tipos de lipodistrofia parcial, como el síndrome de Barraquer-Simons<sup>14,15</sup> y otros relacionados con el sida y con diversos fármacos<sup>2,16</sup>. Esta clasificación está basada en la propuesta por A. Garg<sup>16</sup>. Este autor propone además una relación de patologías con las que debería hacerse el diagnóstico diferencial (tabla 2).

## LIPODISTROFIAS CONGÉNITAS

### Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)<sup>7,8</sup>

Se trata de un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro, con una prevalencia estimada de menos de un caso por cada 12 millones de personas. Actualmente se han reconocido dos variantes del síndrome, una asociada a mutaciones en el gen *AGPAT2* localizado en el cromosoma 9 (9q34) (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 1, BSCL1)<sup>17</sup> y otra asociada a mutaciones en un gen que codifica una proteína denominada "seipina" en el cromosoma 11 (11q13) (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2, BSCL2)<sup>18</sup>. Sin embargo, no todos los casos de BSCL han podido relacionarse con mutaciones en estos *loci*.

### Manifestaciones clínicas

La lipodistrofia congénita generalizada (BSCL) se caracteriza por una desaparición del tejido adiposo desde el nacimiento y una marcada musculatura (fig. 1). 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, apetito voraz y un gasto energético basal incrementado. La talla final, sin embargo, es normal o ligeramente superior a la normal<sup>16</sup>. Estos pacientes tienen una apariencia acromegaloide, con ligero agrandamiento de manos, pies y mandíbula, y surcos faciales muy pronunciados (fig. 2). 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<sup>19</sup>. La hernia umbilical es un hallazgo frecuente (fig. 1), como también lo es la acantosis *nigricans*, que suele aparecer después de los 8 años y afecta al cuello, las axilas y las ingles, y a veces se acompaña de acrocordones (fig. 2). Los pacientes tienen resistencia a la insulina y en la pubertad desarrollan diabetes mellitus que suele ser de difícil control y precisa dosis elevadas de insulina. La aparición precoz de diabetes y dislipemia podría acelerar la aterosclerosis. En la edad adulta pueden desarrollar retinopatía y nefropatía diabéticas. Otro de los trastornos metabólicos asociados a este



Fig. 1. Mujer de 29 años con lipodistrofia congénita generalizada. La paciente presenta una ausencia casi completa de grasa subcutánea con una marcada musculatura. Se puede apreciar la hernia umbilical característica. (Cortesía de los doctores Javier Martínez y Pedro L. de Pablos Velasco, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas.)

síndrome es la hipertrigliceridemia, que ya se detecta en la infancia y que puede ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. La infiltración grasa del hígado explica la hepatomegalia y puede conducir a cirrosis y sus complicaciones. Las concentraciones de colesterol HDL y leptina están reducidas<sup>20</sup>. Las mujeres afectadas pueden presentar clitoromegalia, hirsutismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos. Los varones tienen una capacidad reproductiva normal, pero en las mujeres las gestaciones a término son raras. Se han descrito lesiones líticas focales en huesos apendiculares<sup>21</sup>. En su trabajo inicial Seip<sup>8</sup> describió en tres pacientes con BSCL, mediante neuromiografía, dilatación de los ventrículos cerebrales y de la cisterna basal. Posteriormente, los exámenes *post mortem* y los estudios con tomografía computarizada y resonancia nuclear magnética no han evidenciado anomalías encefálicas estructurales<sup>3,21</sup>. Dada la rareza del síndrome no existen, obviamente, series representativas bien es-

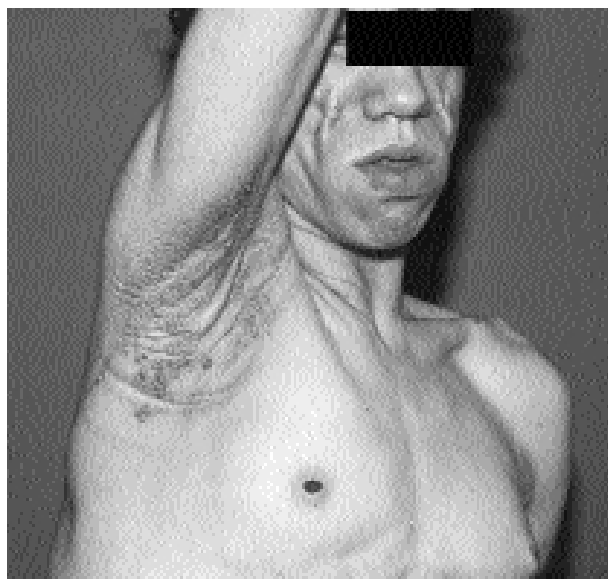


Fig. 2. Detalle de la paciente mostrada en la figura 1 donde se puede observar la acantosis nigricans y los acrocordones en la axila, así como el aspecto acromegaloide de sus facciones y los marcados surcos faciales. (Cortesía de los doctores Javier Martínez y Pedro L. de Pablos Velasco.)

tudiadas. Lo que se puede deducir de la bibliografía en lengua inglesa es que estos pacientes mueren jóvenes, en general a causa de las complicaciones de la cirrosis hepática y de la pancreatitis aguda; otras causas de morbilidad son las infecciones bacterianas repetidas, la enfermedad vascular aterosclerosa y la microangiopatía diabética<sup>21</sup>.

### Patogenia

La BSCL es una enfermedad autosómica recesiva probablemente debida a diferentes mutaciones. Se han descartado como posibles candidatos los siguientes genes que codifican proteínas implicadas en la acción de la insulina y en el metabolismo lipídico: receptor de la insulina, *IRS1*, *IGF-1*, *Rad* (*diabetes-associated ras-like protein*), glucógeno-sintetasa, apolipoproteínas *CII* y *CIII*, triglicérido lipasa hepática, lipasa hormonosensible, receptor  $\beta_3$  adrenérgico, leptina y proteína 2 ligadora de ácidos grasos<sup>22</sup>. Tampoco se han encontrado mutaciones en el gen *LMNA*<sup>23</sup> (responsable de la lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan; véase más adelante). Garg et al<sup>24</sup> han encontrado un *locus* relacionado con la BSCL en el cromosoma 9 (9q34), y Magré et al<sup>18</sup> encontraron otro *locus* en el cromosoma 11 (11q13). Posteriormente se han analizado otros pacientes con BSCL en los que no se ha encontrado relación con ninguno de estos dos *loci*<sup>25</sup>. Parece evidente que, cualquiera que sea la mutación responsable del síndrome, origina un escaso crecimiento y desarrollo del tejido adiposo metabólicamente activo, pero no del tejido adiposo mecánico. Garg<sup>16</sup> ha sugerido que el de-

fecto genético en la BSCL podría ocasionar una agenesia de los preadipocitos blancos, un fracaso en la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos metabólicamente activos o una incapacidad de los adipocitos maduros para sintetizar y almacenar triglicéridos. Recientemente se han identificado varias mutaciones en el gen *AGPAT2* en 20 sujetos de 11 pedigríes con BSCL<sup>17</sup>. Este gen se localiza en la región 9q34 y codifica el 1-acilglicerofosfato O-aciltransferasa 2. Esta enzima cataliza la acilación del ácido lisofosfatídico para formar ácido fosfatídico, que es un intermediario clave en la biosíntesis de triacilglicéridos y glicerofosfolípidos. Las mutaciones en este gen podrían causar BSCL inhibiendo la síntesis y el almacenamiento de triglicéridos en el adipocito. Por su parte, Magre et al<sup>18</sup> identificaron un *locus* en 5 familias libanesas y 4 noruegas con BSCL en el cromosoma 11 (11q13). Posteriormente, mediante análisis de secuenciación de genes identificaron diversas mutaciones en un gen de este intervalo que codifica una proteína de 398 aminoácidos de función desconocida y que denominaron "seipina". Dada la heterogeneidad genética de esta enfermedad, es posible que el mismo fenotipo (o fenotipos parecidos<sup>25</sup>) sea consecuencia de distintos defectos en el proceso de diferenciación y maduración del adipocito. Por lo pronto, al menos en dos pedigríes no se han encontrado mutaciones en el gen que codifica el PPAR- $\gamma$ , un candidato potencial dada su participación en la diferenciación del adipocito<sup>24</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación del fenotipo, y el criterio esencial es la ausencia generalizada de tejido adiposo y la extrema musculatura desde el nacimiento. La identificación de la distribución característica de la grasa corporal mediante resonancia magnética confirma el diagnóstico.

### Lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan

La lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan (OMIM 151660) (LPF/D)<sup>9</sup>, es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *LMNA* localizado en el cromosoma 1<sup>1</sup>. Este trastorno tiene una prevalencia estimada de un caso por cada 15 millones de personas y se caracteriza por una pérdida selectiva del tejido adiposo subcutáneo en extremidades y nalgas y una acumulación del mismo en la cara y sotaabarba. En el norte de España se ha identificado una familia de 5 generaciones, y la mutación se ha localizado en el exón 8 del gen *LMNA* (R482W)<sup>26</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Este trastorno se manifiesta de forma más evidente en mujeres que en varones. En las mujeres la pérdida de tejido adiposo comienza durante la pubertad<sup>16,23,26,27</sup>



Fig. 3. Mujer de 21 años con lipodistrofia parcial familiar, variedad Dunnigan, debido a una mutación en el gen *LMNA* (R482W). Obsérvese la disminución de la grasa fundamentalmente en las extremidades y el acúmulo de la misma en la cara y en el cuello, confiriendo un aspecto cushingoide.

y afecta a extremidades, nalgas y caderas. La pérdida de grasa subcutánea en abdomen y espalda es variable. Simultáneamente se produce un acúmulo de grasa en la cara y sotaabarba, lo que les confiere una apariencia cushingoide (fig. 3)<sup>26</sup>. El acúmulo de grasa se ha detectado también en el tejido adiposo intermuscular. La grasa visceral (intraabdominal e intratorácica) y la grasa de la médula ósea están conservadas, como también lo está la grasa mecánica<sup>28</sup>. Esto último, asociado a la pérdida de grasa en la pelvis, ha llevado a considerar que los labios mayores están aumentados de tamaño<sup>29</sup>. En los varones la pérdida de grasa es menos evidente, dada la distribución característica de la grasa corporal en el sexo masculino y a que el incremento de la musculatura no se considera dismórfico en el varón; además aparece de forma más tardía. Generalmente lo más llamativo en ellos es el acúmulo de grasa en la sotaabarba después de los 40 años. También las manifestaciones metabólicas aparecen más tardíamente en los varones<sup>16,26</sup>. La apariencia de exceso de musculatura podría deberse a la pérdida de tejido adiposo subcutáneo más que a una hipertrofia o hiperplasia de la masa muscular. Por la misma razón, las venas superficiales de las extremidades aparecen muy marcadas. La resistencia a la insulina se detecta desde las etapas iniciales de la enfermedad<sup>26</sup>. Hay una disminución del consumo periférico de glucosa, hiperinsulinemia, hipoleptinemia y disminución de la adiponectina<sup>23,26,30,31</sup>. La dislipemia más frecuente es la tipo IV<sup>9,23,32</sup>, aunque se han descrito fenotipos IIa y IIb en la misma familia. Además, el colesterol HDL está reducido. La hipertrigliceridemia puede ser grave y ocasionar xantomas eruptivos y crisis de pancreatitis aguda<sup>9</sup>. También puede aparecer, más tardíamente,





Fig. 4. Acanthosis nigricans en una mujer de 33 años que padece lipodistrofia parcial familiar y que pertenece al mismo pedigrí que la paciente de la figura 3.

acanthosis nigricans (fig. 4)<sup>26,27,31,32</sup> y, en ocasiones, hepatomegalia secundaria a una degeneración grasa del hígado<sup>26,28,33,34</sup>. Los pacientes susceptibles pueden desarrollar diabetes mellitus no cetósica<sup>9,16,23,28,32,35-38</sup>. En algunos casos se ha descrito hirsutismo, alteraciones menstruales y ovarios poliquísticos, pero la capacidad reproductora no está comprometida. Hegele et al<sup>36</sup> han comunicado que en los pedigríes estudiados en Canadá hay una mayor incidencia de enfermedad coronaria precoz e hipertensión arterial. Así, estos autores encontraron que en las mujeres con LPF/D la tasa de hospitalizaciones por enfermedad coronaria entre los 35 y 54 años fue 1:3.750, mientras que en la población general femenina canadiense era de 1:7.350. Parece que la incidencia de enfermedad vascular aterosclerosa es mayor en mujeres que en varones<sup>38</sup>. Ya que otras mutaciones en el gen LMNA dan lugar a la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) (OMIM 181350)<sup>39</sup> y a la miocardiopatía dilatada familiar (OMIM 115200)<sup>40</sup>, se han buscado, sin éxito, alteraciones musculares y miocárdicas en estos pacientes. Ninguno de los pacientes estudiados presentó una historia de debilidad muscular ni contracturas. Los estudios electrocardiográficos realizados no revelaron trastornos del ritmo ni de la conducción<sup>23,41</sup>, ni se han comunicado casos de muerte súbita. Por otra parte, muchos de estos pacientes tienen una apariencia atlética, mientras que la atrofia muscular es una caracterís-

tica típica de la DMED. No obstante, muy recientemente<sup>42</sup> se han comunicado dos nuevas mutaciones, una que afecta el extremo aminoterminal y otra que afecta al dominio central alfa-helicoidal, en donde la lipodistrofia y la miocardiopatía aparecen juntas.

El fenotipo de estos pacientes varía a lo largo de la vida: la resistencia a la insulina y la distribución anómala de la grasa aparecen en la pubertad, mientras que el resto de las alteraciones metabólicas se manifiestan más tarde. También se objetivan diferencias fenotípicas relacionados con el sexo de los pacientes<sup>23,26,37</sup>; la pérdida de tejido adiposo aparece en las mujeres durante la pubertad y las alteraciones metabólicas son más graves en éstas, como también lo es la enfermedad aterosclerosa. Por último se han comunicado diferencias en la expresividad fenotípica en función del tipo de mutación responsable del síndrome: en general, las mutaciones localizadas en el exón 8 (que da lugar a alteraciones en la laminina A y C) origina cuadros más sintomáticos que las localizadas en el exón 11<sup>43</sup> (en las que sólo se afecta la laminina A). En caso de ser heterocigotos compuestos, la clínica es más severa<sup>41</sup>.

#### Patogenia

La LPF/D es debida a una mutación con sentido equivocado en el gen LMNA, localizado en el cromosoma 1. Hasta la fecha se han comunicado un total de 9 diferentes mutaciones de este gen, la mayoría de ellas en la cola globular de la laminina A/C, en concreto en el exón 8 (G465D, R482W, R482Q, R482L, K486N).

En la actualidad no se dispone de una explicación mecanicista que ligue las mutaciones en el gen LMNA y la LPF/D. Este gen codifica una proteína nuclear, la laminina A/C, que forma parte de una familia multigenética de filamentos intermediarios y que participa en la replicación de ADN, en la organización de la cromatina, en el ordenamiento espacial de los poros nucleares, en el crecimiento nuclear y en el anclaje de proteínas nucleares. Las lamininas A/C forman una red filamentosa situada en la cara interna de la membrana nuclear, dando lugar a la denominada lámina nuclear. En las células que se están dividiendo, la disolución y la reconstrucción del envoltorio nuclear son esenciales para la perpetuación de la información genómica. En las células que no se están dividiendo, los componentes del envoltorio nuclear median el tráfico molecular bidireccional entre el citoplasma y el núcleo. Las mutaciones en LMNA podrían desestabilizar los multímeros de lamininas y, de esta manera, alterar la lámina nuclear. Según dónde tenga lugar la mutación se va a originar una afectación selectiva de tejidos. Algunas mutaciones en el dominio de la cola globular de la laminina A/C son las que originan la LPF/D. Hasta la fecha no se conoce con certeza por qué mutaciones en el mismo gen dan lugar a síndromes completamente diferentes, pero esto sugiere una relación precisa entre la posición de la mutación y la

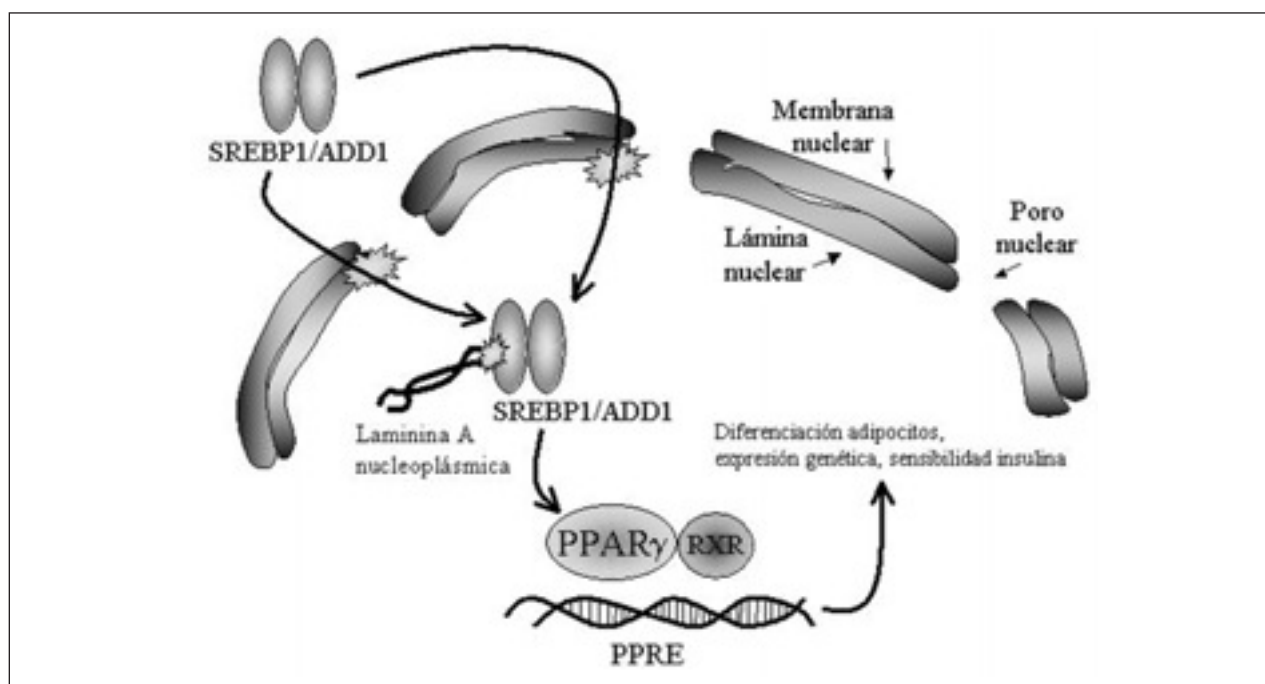


Fig. 5. Posible mecanismo por el que una mutación en la laminina A puede dar lugar a la desaparición de los adipocitos a través de la interacción con factores de transcripción que regulan la adipogénesis. (Modificado de Hegele<sup>37</sup>.)

respuesta biológica. Una posible explicación es que la función que se pierde podría ser rescatada por otras proteínas en otros tejidos, pero no en los adipocitos. Recientemente se ha propuesto<sup>44</sup> que la LDP/D se asocia con mutaciones de una subpoblación de laminina A de localización nucleoplásmica, mientras que la DMED se asociaría con mutaciones de lamininas localizadas en la membrana nuclear (esto explicaría por qué en ratones *knockout* para la laminina A/C la completa ausencia de expresión de lamininas lleva a un fenotipo similar al de la DMED y a una ausencia de grasa blanca). Alternativamente, la laminina mutada podría interactuar anormalmente con la cromatina o con las proteínas de la membrana nuclear. La laminina mutada también podría interactuar con factores de transcripción como la proteína 1c ligadora del elemento regulador de esteroides (SREBP1c) (fig. 5), lo que proporcionaría una asociación entre la LPF/D y la lipodistrofia de ratones transgénicos para SREBP1c<sup>45</sup>. La SREBP1c, cuyo extremo aminoterminal comparte identidad secuencial con el factor 1 de determinación y diferenciación del adipocito (ADD1), es parte de un entramado transcripcional de control de la adipogénesis<sup>37</sup>. La SREBP1c puede activar al receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) induciendo su expresión y promoviendo la producción de un ligando PPAR $\gamma$  endógeno. El PPAR $\gamma$  forma entonces un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR), y éste dirige los elementos de respuesta del proliferador de los peroxisomas (PPRE) para regular la expresión de genes involucrados en la diferen-

ciación del adipocito y en la sensibilidad a la insulina. Se cree que es necesario que la laminina A se una al SREBP1 para que este factor pueda entrar en el núcleo, o para facilitar su localización en el nucleoplasma<sup>46</sup>, o, incluso, la laminina A podría estar más directamente involucrada en la formación, estabilización o regulación de complejos de transcripción relacionados con este factor. Se ha demostrado que la capacidad de ligazón de la laminina A al SREBP1 está reducida en un 25-45% en los mutantes de LPF/D. En la línea de que la responsable de la LPF/D es una mutación en un subtipo de laminina A nucleoplásmica se halla el trabajo de Lloyd et al<sup>46</sup>, en el que sostienen que las mutaciones que originan esta enfermedad no afectan a la expresión ni localización de las lamininas en la lámina nuclear (aunque Vigouroux et al<sup>6</sup> sí encontraron que estas mutaciones originan cambios en la morfología nuclear). Para añadir un elemento más de confusión se debe tener en cuenta que las manifestaciones clínicas no aparecen hasta que las mujeres alcanzan la pubertad, y además son más acentuadas que en los varones, por lo que es de esperar que alguna hormona sexual femenina debe desempeñar un papel en la modulación de las funciones de la laminina.

Es posible además que las mutaciones que originan la LPF/D puedan afectar a otros tejidos, causando, por ejemplo, resistencia a la insulina a través de otros mecanismos en el hígado o en el músculo. No obstante, en un estudio reciente<sup>4</sup> se ha observado que la terapia con leptina recombinante humana mejora la resistencia a la insulina, el control metabólico y el perfil lipí-

dico de un paciente con LPF/D. Esto sugiere que parte de las alteraciones metabólicas observadas en este síndrome son consecuencia directa de la pérdida de tejido adiposo subcutáneo.

### Diagnóstico

El criterio esencial del diagnóstico es la desaparición de la grasa subcutánea en las extremidades y nalgas, y el acúmulo de ella en la cara y el cuello durante la pubertad en las mujeres, junto con una historia familiar compatible con el tipo de herencia de este trastorno. El diagnóstico de certeza se basa en identificar una mutación en el gen *LMNA*.

### Lipodistrofia parcial familiar, variedad Köbberling<sup>10,11,29</sup>

Es un tipo de lipodistrofia muy parecido a la LPF/D (de hecho es posible que se trate de una variante de la misma), pero la pérdida de tejido adiposo subcutáneo se restringe a las extremidades y hay un acúmulo de grasa en el tronco. Sólo se han descrito dos pequeños pedigrís y unos pocos casos esporádicos. Estos pacientes también pueden presentar diabetes mellitus e hipertrigliceridemia.

### Lipodistrofia parcial familiar, variedad displasia mandibuloacral

La lipodistrofia parcial familiar, variedad mandibuloacral<sup>12</sup> (LPF/DMA) (OMIM 248370), es un síndrome progeroide extremadamente raro que tienen un patrón de herencia autosómico recesivo y recientemente se ha asociado con mutaciones en el gen *LMNA*<sup>47</sup>. Se caracteriza por un retraso del crecimiento, anomalías craneofaciales (hipoplasia mandibular, cara de pájaro, apiñamiento dental, ojos prominentes y nariz picuda), esqueléticas (osteolisis progresiva de las clavículas y de las falanges terminales y retraso en el cierre de las fontanelas) y cutáneas (hiperpigmentación moteada en el tronco y atrofia en el dorso de manos y pies), voz aguda y rigidez articular. Simha y Garg<sup>48</sup> han descrito dos patrones de pérdida de tejido adiposo, uno muy similar a la LPF/D, en el que se pierde grasa subcutánea de las extremidades mientras se conserva en cara, cuello y tronco, así como la grasa mecánica, y otro en el que hay una pérdida generalizada de tejido adiposo, incluyendo el de las palmas y plantas. La diabetes mellitus o la intolerancia a la glucosa pueden estar presentes en los casos asociados a lipodistrofia, lo mismo que la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia.

La LPF/DMA debe diferenciarse de otros síndromes progeroides como el síndrome de Werner, la dermatodisostosis craneomandibular, la poiquilodermia esclerosante hereditaria, la progeria de Hutchinson-Gilford, la acrogeria y el síndrome de Hajdu-Cheney.

### Otras lipodistrofias congénitas

De forma aislada se han comunicado casos de lipodistrofia que no se pueden encuadrar en los síndromes anteriormente mencionados. Así, Pardini et al<sup>20</sup> han identificado a una familia con lipodistrofia congénita generalizada pero con un patrón de herencia autosómico dominante. Berger et al<sup>49</sup> han comunicado un caso de una familia afecta de lipodistrofia parcial familiar asociada a cataratas congénitas y enfermedad neurodegenerativa. Este tipo de lipodistrofia, con un patrón de herencia autosómico dominante, afectaba a cara, cuello, tórax y extremidades superiores, y no estuvo relacionado con mutaciones en el gen *LMNA* ni en el de la "seipina". Agarwal y Garg<sup>50</sup> han encontrado recientemente en una mujer con lipodistrofia parcial familiar, que no padecía la variedad Dunnigan, una mutación en el gen que codifica el PPAR $\gamma$ . Esta paciente presentaba pérdida de tejido adiposo en las extremidades y en la cara, así como diabetes mellitus e hipertrigliceridemia.

## LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

### Lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence)

Este trastorno, descrito inicialmente por Ziegler y Lawrence<sup>51,52</sup>, se caracteriza por una desaparición del tejido adiposo en todo el cuerpo, diabetes mellitus no cetósica, hipertrigliceridemia y hepatomegalia. A diferencia de la CLBS, no se manifiesta desde el nacimiento sino después de la primera infancia o adolescencia.

### Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad rara que afecta más frecuentemente a mujeres que a varones. La pérdida de grasa tiene lugar en todo el cuerpo, incluyendo característicamente la palma de las manos y la planta de los pies. La pérdida de tejido adiposo suele ser gradual y lenta, iniciándose en una parte determinada antes de generalizarse a lo largo de meses o años, aunque a veces el proceso apenas dura unas semanas. En ocasiones la presencia de hinchazón subcutánea nodular precede el comienzo de la lipodistrofia. También es frecuente que en las descripciones de esta enfermedad se incluya la musculatura excesiva. Además de la afectación del tejido adiposo, como ya se ha comentado, es frecuente la hipertrigliceridemia grave, que en ocasiones es responsable de episodios de pancreatitis y de la presencia de xantomas eruptivos<sup>53</sup>. Otras alteraciones metabólicas son la diabetes mellitus, el descenso del colesterol HDL, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hipoleptinemia<sup>20</sup>. También se han descrito acantosis *nigricans* e hirsutismo. La capacidad reproductiva está conservada<sup>54</sup>. La hepatomegalia, en ocasiones asociada con cirrosis, es consecuencia del

depósito de triglicéridos. En algún paciente se ha informado de lipodosis tubular renal y esclerosis glomerular focal<sup>53</sup>.

### Patogenia

Aunque se ha comunicado que este trastorno aparece después de infecciones como varicela, sarampión, hepatitis, difteria, neumonía, osteomielitis, parotiditis y mononucleosis infecciosa, en la actualidad no se cree que estas infecciones sean las responsables de la enfermedad.

La presencia, en ocasiones, de paniculitis con infiltrados de linfocitos y de macrófagos, la asociación clínica o serológica con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide, el vitíligo, la anemia hemolítica y la hepatitis crónica activa<sup>55-57</sup>, así como la identificación de anticuerpos contra la membrana del adipocito<sup>58</sup>, llevan a concluir que la lipodistrofia generalizada adquirida es una enfermedad autoinmune.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la detección de una pérdida progresiva de grasa subcutánea que se inicia en la pubertad o en la adolescencia, incluyendo la grasa de palmas y plantas y en la ausencia de antecedentes familiares que hagan sospechar una enfermedad hereditaria. La asociación con otras enfermedades autoinmunes y/o la presencia de anticuerpos antinucleares o paniculitis confirmaría el diagnóstico.

### Lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons)

La lipodistrofia adquirida parcial (LAP), síndrome de Barraquer-Simons o lipodistrofia cefalotorácica fue descrita a principios del siglo XX por Barraquer y Simons<sup>14,59</sup>; desde entonces apenas se han descrito 200 casos en la literatura.

### Manifestaciones clínicas

La LAP es un trastorno que comienza en la infancia, generalmente entre los 8 y los 16 años, a veces después de una afección vírica, y afecta más frecuentemente a mujeres que a varones (4:1). La pérdida de grasa se da en la cabeza, el cuello, los hombros, las extremidades superiores, el tórax y la parte superior del abdomen<sup>60</sup>. En la cara, la pérdida de grasa afecta especialmente a las sienes y las mejillas. En las extremidades superiores las venas superficiales son prominentes y la pérdida de tejido adiposo da una apariencia de extrema musculatura. En las mujeres, después de la pubertad, la grasa se deposita en las caderas y los muslos. También se han descrito depósitos de grasa en las mamas y en áreas dispersas del cuerpo. La grasa de la región glútea, de la médula ósea, de las órbitas y del mediastino no está afectada. También es normal la grasa intermuscular, la intraperitoneal y la perirrenal.

La pérdida de grasa se produce a lo largo de unos 18 meses, aunque puede ocurrir periódicamente durante varios años.

A diferencia de lo observado en otros tipos de lipodistrofia, la LAP raramente se asocia con resistencia a la insulina, dislipemia, diabetes mellitus, acantosis *nigricans* o trastornos menstruales.

Un rasgo característico es su asociación con la glomerulonefritis mesangiocapilar, que afecta aproximadamente a un tercio de estos pacientes. Estos enfermos no suelen presentar evidencias clínicas de enfermedad renal ni anomalías en la función renal hasta 10 años después de iniciarse la pérdida de tejido adiposo. También se han descrito asociaciones con enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo, la anemia perniciosa, la dermatomiositis, la artritis reumatoide, la enfermedad celíaca, la arteritis de la temporal, la dermatitis herpetiforme, el lupus eritematoso sistémico y la vasculitis leucocitoclástica<sup>61,62</sup>. En varios pacientes se han detectado anticuerpos antinucleares y anti-DNA<sup>16</sup>.

La morbilidad de este trastorno está fundamentalmente relacionada con la afectación renal y con las enfermedades autoinmunes con las que con frecuencia se asocia. Aunque es infrecuente, la resistencia a la insulina incrementaría el riesgo cardiovascular.

### Patogenia

La naturaleza genética de este trastorno ha sido descartada. Más del 90% de estos pacientes tienen un anticuerpo sérico tipo Ig G denominado factor nefrítico C3<sup>63</sup>. Los niveles del complemento C3 son bajos, mientras que los niveles de Cq1, C4, C5, C6 y factores B y P (properdina) son normales, lo que sugiere la activación de la vía alternativa del complemento. La reducción en los niveles de complemento C3 es debida a la presencia del factor nefrítico, que se uniría a la enzima convertasa C3 e impediría su degradación. El resultado es una activación permanente de la vía alternativa y el consumo de C3. La lisis de adipocitos en estos pacientes podría depender de la activación de diversas proteínas del complemento, como los factores D (adipsina), B, P y H. Estudios *in vitro* ha sugerido que el factor nefrítico C3 causa lisis de tejido adiposo que expresa el factor D. La heterogeneidad en la expresión del factor D en el tejido adiposo, dependiendo de la localización anatómica, explicaría la pérdida selectiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo.

### Diagnóstico

El criterio diagnóstico esencial sería la pérdida gradual de grasa subcutánea en cara, cuello, tronco y extremidades superiores durante la infancia o la adolescencia, sin una historia familiar sugestiva de enfermedad hereditaria. En algunos pacientes es posible objetivar proteinuria o glomerulonefritis mesangiocapilar en la biopsia. Los niveles séricos de C3 son habitualmente bajos y es frecuente detectar el factor nefrítico





Fig. 6. Paciente infectado por el VIH sometido a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA); se puede apreciar el acúmulo de grasa dorsocervical. (Cortesía de la Dra. Elena Losada, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.)

tico C3. La distribución característica de la grasa determinada mediante resonancia nuclear magnética (RNM) sería confirmatoria.

#### Lipodistrofia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Algunos pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), fundamentalmente los que están siendo tratados con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), pueden presentar alteraciones características en la distribución de la grasa corporal así como las complicaciones metabólicas frecuentemente asociadas a las lipodistrofias. Aunque se considera que la propia infección puede desempeñar algún papel en la génesis de este trastorno, hasta la introducción de la TARGA no pudo constatar un síndrome lipodistrófico asociado al sida<sup>64</sup>. Aunque parece que cualquier combinación de fármacos antirretrovirales puede ocasionar lipodistrofia, existen datos que señalan que la asociación de inhibidores de la proteasa (IP) origina los cuadros lipodistróficos más característicos<sup>65</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

Las características clínicas principales son la pérdida de grasa subcutánea en la cara, las extremidades y las nalgas, y un acúmulo de grasa en el abdomen, las mamas y la región dorsocervical (ocasionando la "giba de búfalo")<sup>65</sup>. Estos cambios han sido objetivados mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y tomografía computarizada (TC)<sup>66</sup>.

Los trastornos metabólicos asociados con la lipodistrofia y el consumo de IP son la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina<sup>64,65</sup>. La concentración plas-

mática de leptina está reducida<sup>65</sup>. Más recientemente la lipodistrofia se ha asociado con acidosis láctica de bajo grado y disfunción hepática, en ausencia de alteraciones lipídicas o glucémicas. Este tipo de anomalías se relacionan más con los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ANITR)<sup>67</sup>.

La prevalencia global de al menos una anomalía física característica de lipodistrofia está en torno al 50% después de 12-18 meses de tratamiento<sup>65</sup>. En un estudio muy reciente se ha objetivado que después de 20 meses de tratamiento con IP la prevalencia de atrofia periférica aislada fue del 21%, la de acumulación aislada de grasa del 17%, del 24% para el síndrome mixto, del 28% para la hipertrigliceridemia, del 23% para las alteraciones del metabolismo de la glucosa y del 57% para la hipercolesterolemia<sup>68</sup>. La prevalencia de diabetes es del 8-10%, y hay pocos casos con clínica cardinal, y la cetosis es muy rara. Otro 15% presenta intolerancia a los hidratos de carbono. Hasta la fecha no se han identificado los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en los pacientes que reciben IP.

El síndrome lipodistrófico en el sida puede dar lugar a diversas secuelas. En primer lugar, la adherencia a la terapia antirretroviral puede estar comprometida debido a los cambios físicos que comienzan a considerarse estigmatizadores. En segundo lugar, los efectos metabólicos pueden llevar a un incremento en el riesgo cardiovascular. De hecho se han comunicado varios casos de enfermedad coronaria prematura en sujetos con muy pocos factores de riesgo que recibían tratamiento con IP. Sin embargo, no se ha llegado a probar una relación causa-efecto y no hay datos de prevalencia ni de cuáles son los factores de riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a la TARGA. Otro posible riesgo es el de pancreatitis aguda si las concentraciones de triglicéridos plasmáticos fueran muy elevadas. Los pacientes que presenten diabetes mellitus tendrán mayor riesgo de padecer las complicaciones microvasculares de esta enfermedad.

#### Patogenia

Hasta la fecha no se conocen con exactitud los mecanismos patogénéticos responsables de la lipodistrofia y de las manifestaciones metabólicas asociadas que se observan en el sida. Es probable que exista más de un mecanismo y que se combinen sinérgicamente para dar lugar al cuadro clínico característico. Así, en el caso de los ANITR se cree que la afectación del tejido adiposo está relacionada con la toxicidad mitocondrial<sup>69</sup>; en el caso de los IP está afectada la función de determinados factores de transcripción que participan en la diferenciación del adipocito<sup>70</sup>, y también se ha postulado que la propia infección por el VIH-1 podría originar lipodistrofia debido a los efectos directos del virus, citoquinas u otros mecanismos desconocidos<sup>71</sup>.

Puesto que no todos los pacientes tratados con una

determinada combinación de fármacos antirretrovirales acaban desarrollando cambios en la grasa corporal, parece que deben existir determinados factores de riesgo, aunque éstos no se han identificado todavía<sup>72, 73</sup>.

Un estudio reciente<sup>74</sup> ha demostrado *in vitro* que no sólo los IP sino también los ANITR ocasionaban un retraso en la diferenciación de los adipocitos. En el caso de los inhibidores de la proteasa existen estudios que sugieren que el SREBP1 participa en la patogenia de la lipodistrofia relacionada con estos fármacos<sup>70</sup>.

## LIPODISTROFIAS LOCALIZADAS

Son pérdidas selectivas del tejido adiposo circunscritas a un área o áreas del cuerpo. Suelen ser zonas únicas o múltiples bien demarcadas y deprimidas debido a la atrofia del tejido celular subcutáneo.

### Lipodistrofia localizada inducida por fármacos

Este tipo de lipodistrofia era una complicación frecuente de la insulinoterapia antes de la introducción de la insulina purificada o la insulina humana. El mecanismo responsable probablemente es de naturaleza inmunológica, dada la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-insulina<sup>75</sup> y al depósito local de IgA y C3. No obstante, no se puede descartar que estén involucrados otros mecanismos, como la presencia de lipasas o el traumatismo repetido. Otros fármacos, como los esteroides y antibióticos, pueden originar una lipodistrofia localizada<sup>16</sup>.

### Lipodistrofia localizada inducida por presión

La presión repetida contra una parte del cuerpo puede dar lugar a una atrofia del tejido adiposo subcutáneo como consecuencia de microtraumatismos o de una reducción de la perfusión. Cuando la presión desaparece, la lipoatrofia mejora. En este apartado se incluiría la lipoatrofia *semicircularis*<sup>76, 77</sup>, un raro trastorno caracterizado por una atrofia del tejido adiposo que afecta como una banda a la mitad del aspecto anterolateral o posterior de los muslos.

### Lipodistrofia localizada y paniculitis

Se han descrito casos de lipodistrofia localizada secundaria a paniculitis aguda y que no se generalizó posteriormente. En sentido estricto, aquí deberíamos hablar de "lipoatrofia" localizada, que es el término de elección cuando la pérdida de tejido adiposo es consecuencia de un proceso inflamatorio previo que afecta al subcutis, mientras que "lipodistrofia" significa ausencia de tejido adiposo sin evidencia de inflamación<sup>78</sup>.

### Lipodistrofia centrífuga

Se trata de un trastorno de etiología desconocida, y

la mayoría de los casos se han descrito en países orientales (Japón, Corea y Singapur). La pérdida de grasa suele iniciarse antes de los 3 años de edad, comenzando en las ingles o axilas y zonas adyacentes y extendiéndose posteriormente al resto de la pared torácica o abdomen, y presentan cambios eritematosos y descamativos en la periferia. La anatomía patológica muestra una atrofia del tejido adiposo e infiltrados de linfocitos e histiocitos en las regiones periféricas. La diseminación centrífuga cesa normalmente entre los 3 y los 8 años. Posteriormente más de la mitad de los pacientes se recuperan espontáneamente. No hay evidencias de una etiopatogenia inmunológica<sup>79</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a los doctores J. Martínez y P.L. de Pablos, del Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, y a la doctora E. Losada, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por el excelente material fotográfico amablemente cedido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000;9:109-12.
2. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
3. Garg A, Fleckenstein JL, Peshock RM, Grundy SM. Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:358-61.
4. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-78.
5. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet* 2002;11:769-777.
6. Vigouroux C, Auclair M, Dubosclard E, Pouchelet M, Capeau J, Courvalin JC, et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci* 2001;114:4459-68.
7. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:193-204.
8. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr* 1959;48:555-74.
9. Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A, Scott JW. Familial lipodystrophic with dominant transmission. *Quarterly Journal of Medicine* 1974;43:33-48.
10. Köbberling J, Willms B, Kattermann R, Creutzfeldt W. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipoatrophic diabetes. *Humangenetik* 1975;29:111-20.
11. Ozer FL, Lichtenstein JR, Kwiterovich PO Jr, McKusick VA. New genetic variety of lipodystrophy. *Clin Res* 1973;21:533.
12. Young LW, Radebaugh JF, Rubin P. New syndrome manifested by mandibular hypoplasia, acroosteolysis, stiff joints and cutaneous atrophy (mandibuloacral dysplasia) in two unrelated boys. In: Bergsma D, editor. *The clinical delineation of birth defects: orofacial structures*. Baltimore: Williams & Wilkins,

- 1971; p. 291-3.
13. Lawrence RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet* 1946;i:724-31.
14. Barraquer L. Histoire clinique d'un cas d'atrophie du tissu celluloadipeux. *Neurolog Zentralblatt* 1907;26:1072.
15. Simons A. Eine seltenen Trophoneurose: "Lipodystrophia progressiva" *Z Ges Neurol Psychiat* 1911;5:29-38.
16. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-52.
17. Agarwal AK, Arioglu E, de Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002;31:21-3.
18. Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001;28:365-70.
19. Garg A, Parsons D, Stray-Gundersen J, Bertocci LA. Skeletal muscle morphology and exercise response in congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2000;23:1545-50.
20. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM, Andrade DG, Rocha AM, Pieroni FB, et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:503-8.
21. Chandalia M, Garg A, Vuitch F, Nizzi F. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3077-81.
22. Vigouroux C, Khallouf E, Bourut C, Robert JJ, de Kerdanet M, Tubiana-Rufi N, et al. Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipoatrophic diabetes using linkage analysis in 10 consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3438-44.
23. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy. *Diabetes* 2000;49:1958-62.
24. Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3390-4.
25. Heathcote K, Rajab A, Magre J, Syrris P, Besti M, Patton M, et al. Molecular analysis of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in Iman: evidence for multiple loci. *Diabetes* 2002;51:1291-3.
26. Araújo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J. Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. [en prensa] *Horm Metab Res* 2003.
27. Speckman RA, Garg A, Du F, Bennett L, Veile R, Arioglu E, et al. Mutational and haplotype analyses of familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2000;66:1192-8.
28. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:170-4.
29. Köbberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet* 1986;23:120-7.
30. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2395.
31. Ursich MJM, Fukui RT, Galvão MAS, Marcondes JA, Santomauro AT, Silva ME, et al. Insulin resistance in limb and trunk partial lipodystrophy (type 2 Köbberling-Dunnigan syndrome). *Metabolism* 1997;46:159-63.
32. Schmidt HH, Genschel J, Baier P, Schmidt M, Ockenga J, Tietge UJ, et al. Dyslipemia in familial partial lipodystrophy caused by an R482W mutation in the LMNA gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2289-95.
33. Davison MB, Young RT. Metabolic studies in familial partial lipodystrophy of the lower trunk and extremities. *Diabetologia* 1975;11:561-8.
34. Burn J, Baraitser M. Partial lipoatrophy with insulin resistant diabetes and hyperlipidaemia (Dunnigan syndrome). *J Med Genet* 1986;23:128-30.
35. Hegele RA, Anderson CM, Wang J, Jones DC, Cao H. Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and diabetes. *Genome Res* 2000;10:652-8.
36. Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation* 2001;103:2225-9.
37. Hegele RA. Molecular basis of partial lipodystrophy and prospects for therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:121-6.
38. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1776-82.
39. Bonne F, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-8.
40. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715-24.
41. Hegele RA, Cao H, Anderson CM, Hramiak IM. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3431-5.
42. Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med* 2002;112:549-55.
43. Garg A, Vinaitheerthan M, Weatherall PT, Bowcock AN. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin A/C gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:59-65.
44. Hutchison CJ, Álvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001;114:9-19.
45. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-6.
46. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet* 2002;11:769-77.
47. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002;71:426-31.
48. Simha V, Garg A. Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:776-85.
49. Berger JR, Oral EA, Taylor SI. Familial lipodystrophy associated with neurodegeneration and congenital cataracts. *Neurology* 2002;58:43-7.
50. Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:408-11.
51. Ziegler LH. Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain*

- 1928;51:145-67.
52. Lawrence RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet* 1946; i:724-31.
53. Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Leitman SF. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:380-84.
54. Dolberg BK, Lenhard MJ. Successful outcome of pregnancy in a patient with generalized lipodystrophic diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2000;6:34-6.
55. Billings JK, Milgram SS, Gupta AK, Headington JT, Rasmussen JE. Lipodystrophic panniculitis: a possible autoimmune inflammatory disease of fat. *Arch Dermatol* 1987;123:1662-6.
56. Edge JM, Dunger DB, Dillon MJ. Weber-Christian panniculitis and chronic active hepatitis. *Eur J Pediatr* 1986;145:227-9.
57. Sasaki T, Ono H, Nakajima H, Sugimoto J. Lipodystrophic diabetes. *J Dermatol* 1992;19:246-9.
58. Hubler A, Abendroth K, Keiner T, Stocker W, Kauf E, Hein G, et al. Dysregulation of insulin-like growth factors in a class of generalized acquired lipodystrophic diabetes mellitus (Lawrence-syndrome) connected with autoantibodies against adipocyte membranes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:79-84.
59. Simons A. Eine seltnen Trophoneurose: "Lipodistrophia progressiva". *Z Ges Neurol Psychiat* 1911;5:29-38.
60. Yuh WTC, Collison JS, Sickels WJ, Barloon TJ, Brennan DC, Flanagan MJ. Partial lipodystrophy. Magnetic resonance findings in one case. *J Comput Tomogr* 1988;12:287-91.
61. Peter JH, Gregoor S, van Bommel EFH, Ketterings C, van Saase JLCM, Kramer P. Progressive lipodystrophy, a diagnosis at a glance. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:507-9.
62. O'Mahony D, O'Mahony S, Whelton MJ, McKiernan J. Partial lipodystrophy in coeliac disease. *Gut* 1990;31:717-8.
63. Braimon JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup J, Gareth E, editors. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997; p. 11-26.
64. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patient receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
65. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
66. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musico M, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:465-72.
67. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to the protease inhibitor-related lipodystrophy. *AIDS* 2000;14:F25-32.
68. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;15:1396-405.
69. Brinkman K, Smeitink JA, Rominjn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
70. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002;359:1026-31.
71. Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1932-7.
72. Martínez E, Fernández-Miranda C, Conget I, et al. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de consenso de Gesida y del Plan Nacional sobre el sida. Grupo de Estudio del sida. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2002.
73. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
74. Roche R, Poizot-Martin I, Yazidi CM, Compe E, Gastaut JA, Torres Panells R. Effects of antiretroviral drugs combinations on the differentiation of adipocytes. *AIDS* 2002;16:13-20.
75. Amiel SA. Insulin injection treatment and its complications. In: Pickup J, Gareth E, editors. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997; p. 16-33-17-33.
76. Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Rodríguez-Serna M, Vilata JJ, Aliaga A. Lipodystrophia semicircularis – a traumatic panniculitis: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:879-81.
77. De Groot AC. Is lipodystrophia semicircularis induced by pressure? *Br J Dermatol* 1994;131:887-90.
78. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
79. Imamura S, Yamada M, Yamamoto K, Yamanishi Y. Infantile centrifugal abdominal lipodystrophy. *Hautarzt* 1979;30:360-4.