

Lipodistrofia congénita generalizada: manifestaciones metabólicas, esqueléticas y tratamiento con análogos de leptina

Congenital generalized lipodystrophy: Metabolic and skeletal manifestations and treatment with leptin analogs

Johana Andrea Botero Hernandez¹, Catalina Forero Ronderos², Mauricio Coll Barrios³, Sandra Roa Rodríguez⁴, Nelly Johanna Silva Oviedo⁵, Paola Duran Ventura⁶, Camila Céspedes Salazar⁷

¹ *Endocrinología Pediátrica. Médica pediatra de Endociencia, fellow de Endocrinología Pediátrica en la Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia)*

² *Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Hospital Universitario San Ignacio y Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)*

³ *Endocrinología Pediátrica. Endocrinólogo pediatra de Endociencia. Bogotá (Colombia)*

⁴ *Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra. Clínica del Country y Clínica La Colina. Bogotá (Colombia)*

⁵ *Endocrinología Pediátrica. Pediatra de Endociencia. Clínica Infantil de Colsubsidio. Bogotá (Colombia)*

⁶ *Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Fundación Cardioinfantil. Bogotá (Colombia)*

⁷ *Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)*

Resumen

La lipodistrofia congénita generalizada es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva con cuatro diferentes subtipos, causada por variantes bialélicas en uno de los cuatro genes descritos *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1* y *CAVIN*. Se caracteriza por la alteración en el desarrollo y la distribución del tejido adiposo, así como disminución de la secreción de adipocinas como la leptina, alteraciones metabólicas graves y rasgos fenotípicos característicos. Se presentan tres casos clínicos de lipodistrofia congénita generalizada de tipos 1 y 2, las presentaciones más frecuentes a nivel mundial, con

manifestaciones de lipoatrofia en el tronco y los miembros, cara con rasgos acromegaloides, esteatosis hepática (y subsecuente hepatomegalia) y alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina) de instauración en la infancia. Se describe la heterogeneidad fenotípica y la afectación de órganos según el subtipo genético de la lipodistrofia, y la lipodistrofia de tipo 1 es la que tiene mayor afectación visceral y de la médula ósea, y la de tipo 2 del cerebro, los testículos, el tejido adiposo generalizado y la médula ósea, con una importante diferencia en el pronóstico y la capacidad intelectual. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento nutricional y farmacológico con análogos de la leptina y resaltamos la necesidad del reconocimiento de esta condición, el tratamiento multidisciplinar y el acompañamiento con nutrición, pediatría y endocrinología pediátrica.

Palabras clave: *Leptina. Lipodistrofia congénita generalizada. Resistencia a la insulina. Síndrome de Berardinelli-Seip.*

Correspondencia:

Johana Andrea Botero Hernández
Endocrinología pediátrica, médica pediatra de Endociencia,
fellow de endocrinología pediátrica en la Universidad de
Antioquia, Medellín, Colombia
E-mail: johana.botero@udea.edu.co
E-mail: johanabotero@gmail.com

Abstract

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive genetic disease with four different subtypes, caused by biallelic mutations in one of 4 described genes: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1*, and *CAVIN*. The condition is characterized by alteration in body fat development and distribution due to defects in the adipogenesis pathway as well as a decrease in the secretion of adiponeptins, such as leptin, severe metabolic alterations, and characteristic phenotypical traits. Here we report three clinical cases of CGL type 1 and 2, which are the most common presentations worldwide, with manifestations of lipoatrophy in the trunk, limbs and face with acromegaly features, hepatic steatosis (and subsequent hepatomegaly), metabolic alterations (hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and insulin resistance) which began in childhood. Phenotypic heterogeneity and organ involvement are described according to the genetic subtype of lipodystrophy. CGL type 1 presents the greatest visceral and bone marrow involvement, and CGL type 2 mainly affects the brain, testicles, generalized adipose tissue and bone marrow with an important difference in prognosis and intellectual capacity. We present our experience in nutritional and pharmacological management with leptin analogs, and highlight the need to recognize this condition, to establish multidisciplinary management, and to follow up with nutrition, pediatrics and pediatric endocrinology.

Key words: *Berardinelli-Seip syndrome. Congenital generalized lipodystrophy. Insulin resistance. Leptinn.*

Introducción

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. Es una enfermedad con patrón de transmisión autosómico recesivo con variantes patógenas que producen pérdida de la función del gen. Tiene una prevalencia poblacional variable, estimada según algunas publicaciones entre 1/10 millones a 1/40.000, y es más frecuente en Brasil, en países con migración de africanos y en algunos países árabes¹⁻³.

Se caracteriza por la alteración en el desarrollo y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo, con reducción en el número y tamaño de las células adiposas, y disminución en la cantidad de reservas de grasa y adipocinas, como la lipasa. Presenta desregulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa con las consecuentes manifestaciones de hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y pan-

creatitis, aceleración del crecimiento lineal, edad ósea avanzada, complicaciones microvasculares, cardíacas y renales, y manifestaciones cutáneas^{4,5}.

En la actualidad se conocen cuatro subtipos genéticos: la LCG de tipo 1, causada por variantes en el gen *AGPAT2*, codifica para la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 2, fundamental en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos; la LCG de tipo 2, causada por variantes en *BSCL2*, codifica la proteína seipina, necesaria para la adipogénesis, el plegamiento proteico en el retículo endoplásmico y la formación de la gota lipídica⁶; la LCG de tipo 3, causada por variantes del gen *CAV1*, codifica la caveolina 1, encargada de transportar y translocar ácidos grasos a la gota lipídica; y, por último, la LCG de tipo 4, causada por variantes en el gen *PTRF*, codifica la cavi-na, que afecta a la función de las cavéolas, que son invaginaciones de la membrana plasmática y participan en la transducción de señales y endocitosis, incluida la internalización del receptor de insulina y la formación de la gota lipídica intracelular^{7,8}.

Serie de casos

Presentamos a continuación tres casos clínicos de niños con diagnóstico de LCG Berardinelli-Seip, a quienes se les realizó diagnóstico de esta condición por sus manifestaciones clínicas y bioquímicas. La principal afectación bioquímica fue del metabolismo de los lípidos y de la glucosa. El fenotipo se caracterizó por escaso tejido adiposo, talla alta, hipertrofia muscular y *acantosis nigricans*. Los primeros dos casos son hermanas de padres consanguíneos con confirmación molecular de la variante genética *AGPAT2*. El tercer caso es un niño con padres consanguíneos en segundo grado y alteración genética de la variante del gen *BSCL2*. Estos dos subtipos de LCG presentados tienen diferencias en sus manifestaciones y gravedad, especialmente por la afectación neurológica en la LCG de tipo 2 y la temprana afectación metabólica en la LCG de tipo 1. Asimismo, se presenta el tratamiento recibido con nutrición y análogos de la leptina con respuesta favorable.

Caso 1

Paciente femenina de 11 años natural de Bogotá, Colombia, con descendencia familiar del Chocó, de raza afrocolombiana (Figura 1). Desde recién nacida presentó lipoatrofia generalizada, especialmente ausencia de grasa en los glúteos, falla de medro y aparición temprana de *acantosis nigricans* en el cuello y las axilas. La analítica desde el inicio presentó leptina baja e insulina elevada. Se le diagnosticó a los 6 meses de edad de lipodistrofia de Berardinelli-Seip por criterios clínicos y paraclínicos. Durante su crecimiento tuvo un adecuado desarro-

llo motriz y del lenguaje sin afectación cognitiva. A los 7 años apareció un quiste óseo en el antebrazo con crecimiento progresivo sin fracturas patológicas, que requirió resección quirúrgica, y después de este tratamiento presentó recidiva de crecimiento óseo anormal. Cursó con pubertad precoz rápidamente progresiva; desde los 2 años tenía olor apocrino; hacia los 6 años, pubarquia; y antes de los 8 años, telarquia con aceleración en la velocidad de crecimiento longitudinal, talla superior a más de dos desviaciones estándar (según los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud), con aumento del crecimiento de las manos y los pies. Se le realizó un carpograma con 2 años de aceleración ósea, perfil gonadal reactivo y ecografía pélvica con aumento del volumen ovárico y quistes en los ovarios. Recibió freno puberal con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina cada 84 días. Las alteraciones metabólicas se trataron inicialmente con restricciones nutricionales y control glucémico diario; sin embargo, ante la persistencia de leptina baja de 1,1 ng/mL, resistencia a la insulina definida por insulina basal de 21 uU/L, glucosa basal de 90 mg/dL e insulina posprandial hasta 188 uU/mL con glucosa a las dos horas posprandial de 109 mg/dL, hiperglucemias aisladas entre 150 y 200 mg/dL, y elevación de la hemoglobina glucosilada del 6,2%, se indicó tratamiento farmacológico con metreleptina. Se realizó un estudio genético a los 8 años que confirmó homocigosis de la variante en el gen *AGPAT2* NM_006412.3: c.589-2A>G, NC_000009.11:g.139569261T>C patognomónica de la enfermedad.



Figura 1. A. Características acromegálicas con prognatismo, bordes orbitarios prominentes y acantosis en el cuello. B. Manos y pies grandes, hipertrofia muscular en brazos y piernas, escaso tejido graso en las mamas en estado puberal.

Caso 2

Paciente femenina de 4 años, hermana de la paciente del caso 1 (**Figura 2**). A los 10 días de vida presentó hiperglucemia sintomática y elevación de



Figura 2. A y C. Lipoatrofia del tronco y los miembros que da aspecto atlético. B. Lipoatrofia de cara, leve prognatismo, ombligo prominente, abdomen sin panículo adiposo, y acantosis en la región cervical y el pliegue axilar anterior.

la aspartato transaminasa (56 U/L) y la alanina transaminasa (95 U/L), colesterol total de 71 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 9 mg/dl con hipertrigliceridemia de 675 e insulinemia de 60 uU/mL, y glucosa en ayunas de 124 mg/dL. El ecocardiograma no mostró estenosis pulmonar ni miocardiopatía hipertrófica, y la ecografía de abdomen, hepatomegalia e hígado graso, y fenotipo con rasgos faciales acromegaloides, prognatismo y acantosis en la región cervical anterior y posterior. Al mes de vida se documentaron bajos niveles de leptina (0,27 ng/mL), aumento del péptido C (12 ng/mL), elevación de los triglicéridos hasta 1.056,9 mg/dL, HDL de 6,4 mg/dL y lipoproteínas de baja densidad (LDL) de 14 mg/dL. Se realizó diagnóstico clínico y paraclínico de LCG y se inició tratamiento nutricional. A los 4 meses de edad presentó pancreatitis y hepatitis con ictericia e hiperglucemia en ayunas de 122 mg/dL. A los 15 meses de edad se encontró hemoglobina glucosilada del 5,6%, insulina de 67,2 uU/mL con glucosa en ayunas de 81 mg/dL y aparición de olor apocrino sin otros cambios puberales. A pesar del tratamiento nutricional no se logró control metabólico, por lo cual a los dos años se inició tratamiento con análogo de la leptina. Recibió metreleptina 0,8 mg/día subcutánea, con lo cual presentó inicialmente dificultad en la ganancia de peso y disminución del apetito transitorio, con posterior recuperación de peso y paraclínicamente con respuesta al tratamiento desde el primer mes, debido a la estabilización de los niveles de triglicéridos en 73,4 mg/dL, alanina transaminasa (19,6 U/L) y aspartato transaminasa (32,1 U/L) normales, glucemia (75,5 mg/dL) e insulina (2,8 uU/mL) normales, y disminución de la hemoglobina glucosilada al 5,2%. Se realizó un estudio de biología molecular a los dos años con confirmación genética de variante homocigota del gen *AGAT2-c.589-2A>G*.

Caso 3

Paciente masculino de 6 años, natural de Bogotá, con padres con consanguinidad en segundo grado nacido de 28 semanas de edad gestacional (Figura 3). Presentó dificultad en la ganancia ponderal a pesar de tener adecuado apetito y talla normal. Desde pequeño, su madre notó su cara delgada con mejillas hipoplásicas, labios delgados, mentón triangular y frente prominente, por lo cual se sospechó un síndrome de Silver Russell. Sin embargo, con el crecimiento se identificó el retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad cognitiva con retraso del lenguaje, trastorno del comportamiento y enuresis hasta los 4 años. Durante su maduración se hizo más evidente el fenotipo de hipertrofia muscular generalizada con boca, manos y pies grandes. Desde los 4 años presentó acantosis grave en el cuello, las axilas, la ingle, el abdomen, las rodillas, las manos y los pies, además de abdomen globoso con hepatomegalia. Se documentó una ecografía de abdomen con esteatosis hepática, y ecocardiograma sin hipertrofias ni cardiomegalia, sin historia de quistes o fracturas óseas ni hallazgos de pubertad en la fecha de la publicación del presente artículo. Recibió tratamiento nutricional sin lograr estabilización metabólica, con hipertransaminasemia (aspartato transaminasa, 62,2 U/L, y alanina transaminasa, 110,6 U/L), hipertrigliceridemia de 131,2 mg/dL, HDL de 49 mg/dL, elevación de los niveles de insulina en ayunas de 46,11 uU/mL con glucemia de 92 mg/dL y hemoglobina glucosilada del 5,11%. Por ello, a los 6 años de edad se indicó tratamiento con análogos de la leptina con adecuado control metabólico. Se le diagnosticó a los 4 años de edad síndrome de Berardinelli-Seip confirmado por biología molecular por variante genética en el gen *BSC12 C.782_783INSg (P.ILE262HISFS*12)* por técnica de secuenciación de nueva generación.



Figura 3. A. Crestas orbitarias prominentes, escasa grasa en las mejillas y leve prognatismo. B y C. Lipoatrofia generalizada, hipertrofia muscular en los brazos y piernas con articulaciones hipertróficas, y abdomen globoso con hepatomegalia.

Discusión

La LCG es una enfermedad poco frecuente con herencia autosómica recesiva. Como se demuestra en los casos previamente descritos, los diferentes subtipos de LCG tienen manifestaciones desde el nacimiento caracterizadas por escasa grasa subcutánea generalizada que lleva a rasgos faciales característicos y apariencia corporal musculosa, con adecuado crecimiento, apetito voraz, pero escasa ganancia de peso por el aumento de la tasa metabólica basal.

La consecuente incapacidad de almacenar grasa suficiente en los adipocitos, sumada a la lipogenia hepática compensatoria, la disminución en la oxidación de los ácidos grasos libres y la alteración en el aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos, lleva a síndrome metabólico con hipertrigliceridemia, niveles altos de LDL y bajos de HDL. Esto genera efectos antagónicos sobre la insulina, con la consecuente aparición de *acantosis nigricans* secundaria al hiperinsulinismo y a las hiperglucemias^{4,9}, además de que la reacción cruzada de la insulina con los receptores de factor de crecimiento pseudoinsulínico-1 lleva a rasgos acromegaloides durante el crecimiento¹⁰.

Estas alteraciones metabólicas son responsables de las principales dificultades en el tratamiento de estos pacientes, con riesgo de complicaciones secundarias a hiperinsulinismo e hipertrigliceridemia en edades tempranas, que progresan a esteatosis hepática en el período escolar y la adolescencia, así como a pancreatitis, insuficiencia hepática y diabetes hasta en un 25-35% de los casos, e incluso a xantomas cutáneos eruptivos dolorosos según la gravedad.

Otras alteraciones metabólicas que pueden presentarse son pubertad precoz, como en el caso 1, quien inició pubarquia hacia los 6 años y telarquia antes de los 8 años. También pueden presentarse síndrome de ovarios poliquísticos, oligomenorrea y rasgos masculinos en las mujeres con clitoromegalia y aumento del tamaño de los genitales antes de la pubertad, aunque estas manifestaciones suelen ser infrecuentes y no se han descrito en los casos presentados en esta publicación⁴.

El subtipo genético de la LCG determina la heterogeneidad fenotípica y la afectación de las regiones anatómicas. Es así como la mutación *AGPAT2* de los casos 1 y 2 se expresa abundantemente en el tejido adiposo del epiplón visceral, intratorácico y de la médula ósea, y conserva el tejido adiposo palmo-plantar y periarticular mecánico; mientras que la mutación *BSCL2* se expresa copiosamente en el cerebro, los testículos, el tejido adiposo generalizado y la médula ósea, lo que genera afectación de la

capacidad intelectual en los pacientes con LCG de tipo 2, como se identificó en el paciente del caso 3, así como también pérdida del tejido adiposo mecánicamente activo, como en las articulaciones, con la presencia de articulaciones hipertróficas con escasa grasa ilustradas en la [figura 3](#). Cabe destacar que los casos 1 y 2, aun teniendo la misma variante patógena, presentan diferente grado de gravedad.

Adicionalmente, la LCG de tipo 3 puede asociarse a resistencia a la vitamina D, y la LCG de tipo 4 puede presentar venas prominentes y alteraciones en la conducción cardíaca, estenosis pilórica y debilidad muscular¹.

La presentación más frecuente a nivel mundial es la LCG de tipo 1, su diagnóstico puede realizarse por confirmación biológica o clínica con la presencia de tres criterios mayores o dos criterios mayores y al menos dos criterios menores ([Tabla 1](#)). Es así como la paciente del caso 1 fue diagnosticada a los 6 meses de edad de LCG por criterios clínicos, al tener el fenotipo característico y hallazgos bioquímicos con elevación del péptido C y de la insulina, hipertrigliceridemia y bajos niveles de leptina. Asimismo, su hermana menor del caso 2 fue diagnosticada más tempranamente dado el antecedente familiar conocido, y la mayor afectación metabólica desde el período neonatal con requerimiento de hospitalización e intervención en cuidado neonatal. Recibió tratamiento médico y nutricional desde la infancia sin lograr estabilidad metabólica, con hipertriglice-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lipodistrofia congénita generalizada.

Criterios mayores	Criterios menores
I. Lipoatrofia del tronco, los miembros y la cara que da aspecto atlético	I. Cardiomiopatía hipertrófica
II. Características acromegálicas: prognatismo, bordes orbitarios prominentes, manos y pies grandes, orejas grandes, crestas orbitarias prominentes, clitoromegalia en mujeres y genitales aumentados en hombres, e hipertrofia muscular y edad ósea avanzada	II. Venas prominentes
III. Hepatomegalia con hígado graso que puede progresar a cirrosis	II. Pubertad precoz en niñas
IV. Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina con péptido C aumentado y <i>acantosis nigricans</i> de instauración temprana	IV. Quistes óseos en epífisis y metáfisis
	V. Hirsutismo

ridemia persistente, elevación de la hemoglobina glucosilada, y frecuentes hospitalizaciones por gastroenteritis, hepatitis y pancreatitis. Tuvo requerimiento temprano de intervención farmacológica con análogos de la leptina hacia los 2 años de edad, con lo cual se logró ganancia de peso, control de la hiperfagia y control metabólico exitoso.

Por el contrario, el niño del caso 3 tuvo un diagnóstico más tardío debido a la presentación similar a otros síndromes genéticos que se acompañan de bajo peso al nacer, premadurez, falla de medro, facies triangulares con frente prominente, retraso cognitivo y retraso motor, como el síndrome de Silver Russell y el síndrome SHORT, por lo cual deben tenerse presente otros diagnósticos diferenciales de la LCG, como síndromes de tipo progeria, síndrome de Cockayne, síndrome AREDYLD y síndrome de Donohue o leprechaunismo.

El tratamiento inicial de los pacientes con LCG incluye recomendaciones nutricionales con dieta baja en grasa saturada y colesterol, modificación de ingesta de carbohidratos complejos con índice glucémico bajo, actividad física y control de peso para reducir los niveles de triglicéridos, mejorar la resistencia a la insulina y mantener un control glucémico¹¹. Sin embargo, cuando no se logran los objetivos metabólicos, se recomienda el tratamiento farmacológico con análogos de la leptina, el cual está dirigido a corregir la deficiencia de leptina, y permitir el control de la hiperlipidemia por efecto sobre la oxidación de los ácidos grasos y reducción del contenido lipídico en las células, mejorar la sensibilidad de la insulina y disminuir la hiperfagia al incrementar la saciedad^{12,13}. Asimismo, mejora la hepatomegalia al reducir los depósitos de grasa en el hígado, y reduce el riesgo de diabetes y proteinuria, aunque no mejora la lipodistrofia¹.

Conclusiones

El síndrome de Berardinelli-Seip es una enfermedad huérfana que causa importantes alteraciones metabólicas, complicaciones microvasculares, cardíacas, renales, osteoarticulares y endocrinas, y no menos importantes manifestaciones cutáneas y corporales, con consecuencias en la apariencia física y la autoestima que afectan a la calidad de vida. El temprano reconocimiento de esta enfermedad entre los médicos pediatras y el seguimiento por endocrinólogos permiten un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico para prevenir complicaciones, mejorar el pronóstico y evitar desenlaces fatales. Conocer las actuales opciones terapéuticas e indicaciones para su uso cuando no hay respuesta al tratamiento convencional con cambios nutricionales, ejercicio y fármacos hipolipidémicos es esencial para lograr el control metabólico objetivo.

Consideraciones éticas

La presentación de los casos e imágenes fotográficas tuvo la aprobación de los padres de los pacientes. Se realizó consentimiento informado para la publicación de las imágenes fotográficas que incluyen rasgos faciales y se taparon los ojos para reservar la identidad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Tan SH, Tang MBY, Tey HL. Lipodistrofias. En Callen MF, Jeffrey P, Cowen MM, Edward W, Hruza MM George J, et al, eds. *Dermatología*. 4 ed.: Elsevier; 2019. p. 1758-74.
2. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. *Med Clin (Barc)* 2015; 144: 80-7. PubMed PMID: 24787681
3. Lima MM. Metreleptin: treatment for metabolic complications of generalized lipodystrophy. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2016; 14: 16-28.
4. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev* 2010; 19: 1-20.
5. Shawky RM, Gamal R, Seifeldin NS. Berardinelli-Seip syndrome type 2 – An Egyptian child. *Egypt J Med Hum Genet* 2015; 16: 189-93.
6. Araújo de Melo Campos JT, Dantas de Medeiros JL, Cardoso de Melo ME, Alvares da Silva M, Oliveira de Sena M, Sales Craveiro Sarmiento A, et al. Endoplasmic reticulum stress and muscle dysfunction in congenital lipodystrophies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021; 1867: 166120.
7. Agarwal AK, Garg A. Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 214-21.

8. Zammouri J, Vazier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, et al. Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12: 803189.
9. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 310-23.
10. Arshad Cheema H, Suleman Malik H, Waheed N, Mushtaq I, Fayyaz Z, Nadeem Anjum M. Berardinelli-Seip congenital generalised lipodystrophy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 406-8.
11. González-Clavijo AM, Fierro-Maya LF, Muñoz-Loaiza JD, Perilla-Roa D, Pérez-Moreno EJ, Guzmán-Rojas JD, et al. Uso de metformina y un inhibidor de SGLT2 en el tratamiento de lipodistrofia congénita generalizada. Reporte de caso. *Rev Fac Med* 2020; 68: 639-43.
12. Metreleptin for treating lipodystrophy, Highly specialised technologies guidance [Internet]. NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14>. Fecha última consulta: 28.02.2022.
13. Akinci B, Meral R, Oral EA. Update on therapeutic options in lipodystrophy. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 139.