



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA

“Características fenotípicas de pacientes con lipodistrofia congénita generalizada asociada a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen BSCL2”

Nombre del Autor: Nelson David Purizaca
Rosillo

Nombre del Asesor: Yasser Sullcahuaman
Allende

LIMA – PERÚ
2020

RESUMEN

La Lipodistrofia Congénita Generalizada (LCG) es un conjunto de enfermedades poco frecuentes a nivel mundial, caracterizado por la ausencia casi total de tejido adiposo y se han descrito hasta seis tipos dependiendo de las características clínicas y el gen afectado. En Perú, se ha descrito una alta prevalencia de LCG asociada a la variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA del gen *BSCL2*, sin embargo esta variante no ha sido reportada en otra parte del mundo. El objetivo de este estudio es determinar las características fenotípicas de los pacientes con LCG asociados a esta variante patogénica. Se realizará un estudio transversal, descriptivo observacional. Se revisará las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico clínico y molecular de LCG asociado a c.213-1336_c.294+1921 delinsCA del gen *BSCL2*, que acuden a los consultorios externos de pediatría, endocrinología, genética y endocrinología pediátricas de los hospitales de referencia de Piura y Lima. Se recolectarán las características epidemiológicas, manifestaciones endocrinológicas, cardiovasculares, renales y coeficiente intelectual. Se realizará una base de datos en Microsoft Excel, asignándole un código a cada sujeto de estudio. Las medidas de tendencia central de los datos cuantitativos serán expresadas mediante la media y los datos cualitativos mediante porcentajes.

Palabras clave : lipodistrofia, lipodistrofia congénita generalizada, enfermedades raras.

INTRODUCCIÓN

La lipodistrofia congénita generalizada (LCG) es un conjunto de enfermedades poco frecuentes de origen genético autosómico recesivo caracterizado por una ausencia casi total del tejido adiposo en todo el cuerpo de la persona afectada desde su nacimiento ó durante el primer año de vida(1-3). La prevalencia de LCG a nivel mundial se estima en 2.3 en cada 10 millones, sin embargo puede variar según la región estudiada. (4)

La LCG se caracteriza por pseudohipertrofia muscular, flebomegalia, acantosis nigricans, hepatomegalia, prominencia umbilical y apetito voraz en la infancia (5). Además dentro de las principales complicaciones se encuentran disfunción hepática, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia (6-8).

Se han identificado hasta seis tipos de LCG según los genes afectados: LCG tipo1(gen *AGPAT2*), LCG tipo 2(gen *BSCL2*), LCG tipo 3(gen *CAVI*), LCG tipo 4(gen *PTRF*), LCG asociado a *PPARG* (gen *PPARG*) y encefalopatía progresiva con/sin lipodistrofia (gen *BSCL2*) (1,9) siendo las más frecuentes la LCG tipo 1 y 2.(10-12) La LCG tipo 2 es el subtipo más severo del grupo de las LCG (13,14), por ejemplo, además de las manifestaciones clásicas, pueden presentar cardiomiopatía, discapacidad intelectual y presentación temprana de diabetes mellitus (5,14,15).

En Perú, en 1999 se describieron los primeros casos de LCG tipo 2 (16) , y en 2017 describimos la primera serie de pacientes con LCG tipo 2 en el departamento de Piura,

asociado a una nueva variante patogénica en el gen *BSCL2* (c.213-1336_c.294+1921 delinsCA) no descrita en otra parte del mundo (17), además reportamos que esta región tiene una de las más altas prevalencias en todo el mundo de esta enfermedad (18).

Se han descrito al menos 36 variantes patogénicas en el gen *BSCL2* relacionados con LCG tipo 2 (11), sin embargo se han descrito variantes genéticas inicialmente relacionadas a LCG tipo 2, que posteriormente se demostró que era una expresión fenotípica variable de una enfermedad distinta, la Enfermedad de Celia (encefalopatía progresiva con/sin lipodistrofia) (EPCSL) (19,20).

Por ejemplo, en España se describió el caso de una paciente que presentó durante el primer año, características clínicas de LCG (hepatomegalia, hipertrigliceridemia, pseudohipertrofia muscular) y además se detectó la variante patogénica c.985C>T en el gen *BSCL2*, sin embargo posteriormente presentó manifestaciones de neuroregresión, lo que no estaba descrito en el fenotipo típico de LCG tipo 2, y tras estudios neuropatológicos se demostró que se trataba de una nueva enfermedad, la EPCSL. (21) Esto plantea la posibilidad que algunas alteraciones en el gen *BSCL2* no siempre se relacionan con el LCG tipo 2.

A la fecha no se ha descrito las características fenotípicas de los pacientes con LCG asociados a la variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA del gen *BSCL2* presentes sólo en la población peruana, considerando que es una variante genética no descrita en otra parte del mundo es necesario describirla para evaluar la expresión fenotípica asociada.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar las características fenotípicas de los pacientes peruanos con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*

ESPECÍFICOS

- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes peruanos con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*
- Determinar las manifestaciones endocrinológicas de los pacientes peruanos con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*
- Determinar las manifestaciones cardiovasculares de los pacientes con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*
- Determinar las manifestaciones renales de los pacientes con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*

- Determinar el coeficiente intelectual de los pacientes peruanos con LCG asociado a variante patogénica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen *BSCL2*

MATERIAL Y MÉTODO

- a) **Diseño del estudio:** Transversal, descriptivo, observacional.
- b) **Población:** Pacientes con LCG que acudan a los servicios de pediatría y endocrinología de los hospitales de referencia de Piura (Hospital III Cayetano Heredia, Hospital Santa Rosa, Hospital Jorge Reátegui Delgado) y de los servicios de genética, endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña y Hospital Guillermo Almenara durante el periodo 2015-2020.
- c) **Muestra:** Se incluirá a todas las personas que cumplan con los criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Personas con identificación de variantes patogénicas bialélicas (c.213-1336_c.294+1921 delinsCA) en el gen *BSCL2*

Criterios de exclusión

- Paciente con tratamiento con leptina recombinante humana
- Pacientes heterocigoto compuesto con variantes patogénicas en el gen *BSCL2*

d) Definición operacional de variables:

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala de medición	Valores Finales	Instrumento
Edad	Tiempo de vida en años desde el nacimiento	Cuantitativa	De razón		Historia clínica
Lugar de nacimiento	Distrito de nacimiento según documento de identidad	Cualitativa	Nominal		Historia clínica
Familiar con diagnóstico de LCG	Familiar de hasta tercer grado de consanguinidad con diagnóstico de LCG	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Acantosis nigricans	Hiperpigmentación oscura en pliegues del cuerpo (cuello, ingle, axilas)	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Rasgos acromegaloides	Apariencia facial con engrosamiento de los labios y la mandíbula inferior	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Lipoatrofia tronco, cara y extremidades	Atrofia localizada en el tejido adiposo subcutáneo en tronco, cara y extremidades	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Pseudohipertrofia muscular	Apariencia de aumento de masa muscular dada por la ausencia de tejido graso.	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Flebomegalia	Venas prominentes	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Hepatomegalia	Aumento del tamaño del hígado demostrado ecográficamente	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Hirsutismo	Incremento del vello en zonas andrógeno dependientes (cara, tórax, abdomen, espalda)	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Alteración en el metabolismo de la glucosa	Alteración en el metabolismo de la glucosa según la HBA1c	Cualitativa	Nominal	Normal (<5.7) Prediabetes (5.7 - 6.4) Diabetes (≥6.5)	Examen de sangre

Hipertransaminasemia	Elevación de las transaminasas por encima de los valores normales	Cualitativa	Nominal	Normal Sólo TGO elevada Sólo TGP elevada y TGP elevadas TGO	Examen de sangre
Hipertrigliceridemia	Elevación de los triglicéridos por encima de los valores normales	Cualitativa	Nominal	Si No	Examen de sangre
Coficiente intelectual	Estimación de la inteligencia general según la Escala Wechsler de Inteligencia	Cualitativa	Nominal	Normal (>80) Limítrofe (70-79) Discapacidad Cognitiva (<70)	Escala Wechsler de Inteligencia
Alteraciones cardiovasculares	Enfermedades con compromiso cardiaco y de vasos sanguíneos	Cualitativa	Nominal	Cardiomiopatía Arritmia cardiaca Infarto de Miocardio Insuficiencia Valvular	Historia clínica
Injuria Renal Crónica	Deterioro progresivo y a largo plazo de la función renal, medido a través de la Tasa de Filtración Glomerular.	Cualitativa	Nominal	Normal Etapa 1 (TFG >90 + microalbuminuria) Etapa 2 (TFG 60 - 89) Etapa 3 (TFG 30 - 59) Etapa 4 (TFG 15 - 29) Etapa 5 (TFG <15)	Historia clínica
Alteración genética en gen BSCL2	Variante patogénica homocigota c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen BSCL2	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia Clínica

e) Procedimientos y técnicas:

Se incluirá a los pacientes que cumplan los criterios de selección.

Para la confirmación molecular de la variante genética se utilizarán los resultados de la determinación de la variante específica c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen BSCL2 a través de una técnica de PCR convencional ya estandarizada y utilizada en investigaciones previas (18) ó a través de secuenciamiento genético.

Se procederá a completar la ficha clínica (Anexo 01) con su información y exámenes complementarios. Todos los exámenes son parte de su plan de control sustentado en las guías clínicas actuales y los reportes clínicos en la bibliografía (1,2)

f) Aspectos éticos del estudio

Este proyecto de investigación será presentado para su ejecución por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Por ser un estudio transversal a través de una recolección de datos de las historias clínicas no será necesario solicitar consentimiento informado a los pacientes.

Los sujetos de estudio serán manejados por códigos y no por nombre y así asegurar confidencialidad de los datos.

El investigador principal de estudio declara no tener conflicto de intereses de ningún tipo en este estudio.

g) Plan de análisis

Se realizará una base de datos en Microsoft Excel, asignándole un código a cada sujeto de estudio. Las medidas de tendencia central de los datos cuantitativos serán expresadas mediante medias y los datos cualitativos mediante frecuencias y porcentajes.

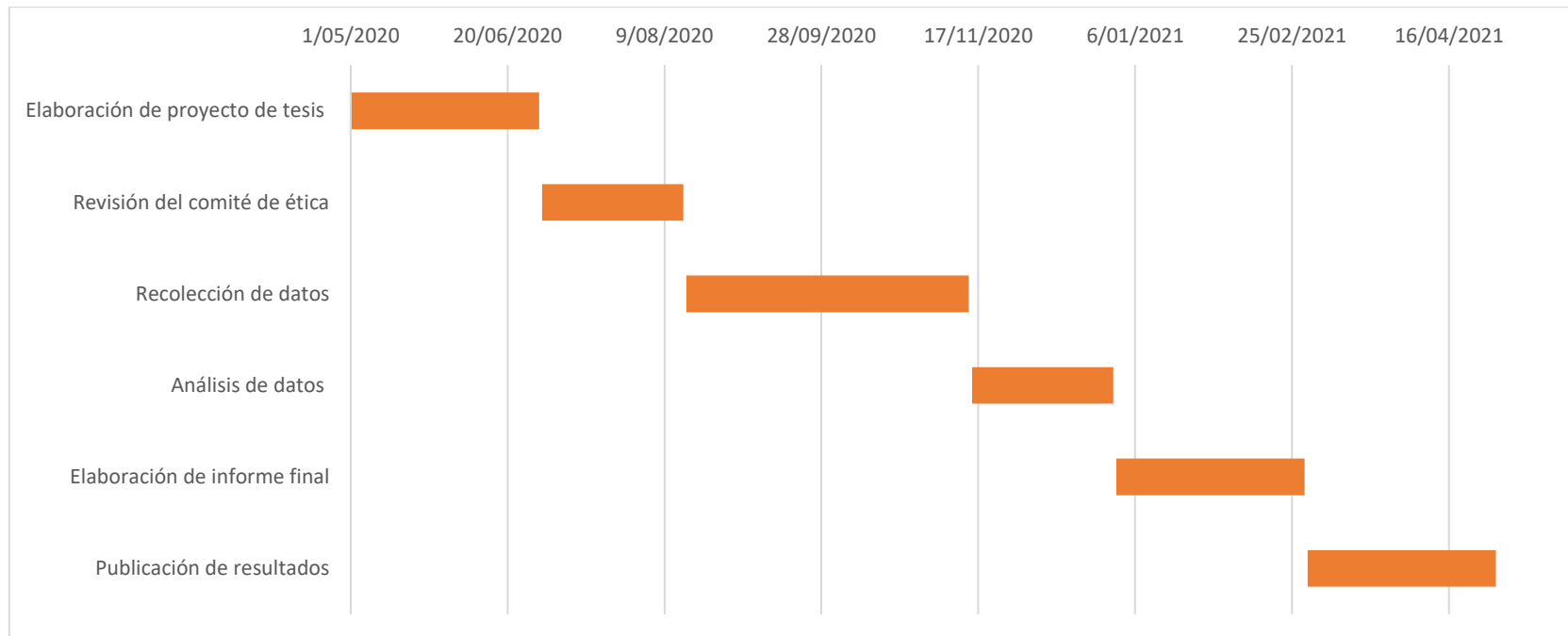
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(1): 61–73.
2. Brown RJ , Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4500–4511.
3. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2016;45:783–797.

4. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:375–383
5. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4840–7.
6. Akinci B, Oral EA, Neidert A, Rus D, Cheng WY, Thompson-Leduc P, Cheung HC, Bradt P, Foss de Freitas MC, Montenegro RM, Fernandes VO, Cochran E, Brown RJ. Comorbidities and Survival in Patients with Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5120–35
7. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies - new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(9):522e34.
8. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. 2003 Sep 8 [Updated 2016 Dec 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
9. Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Martínez-Olmos MÁ, Cantón A, Villar-Taibo R, Hermida-Ameijeiras Á, Santamaría-Nieto A, Díaz-Ortega C, Martínez-Rey C, Antela A, Losada E, Muy-Pérez AE, González-Méndez B, Sánchez-Iglesias S. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Apr 2;15(1):81.
10. Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento Santos MG, Baracho MF, Jeronimo SM. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndrome* 2016;8:23.
11. Craveiro Sarmiento AS, Ferreira LC, Lima JG, de Azevedo Medeiros LB, Barbosa Cunha PT, Agnez-Lima LF, et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Mutat Res.* (2019) 781:30–52.
12. Hsu RH, Lin WD, Chao MC, Hsiao HP, Wong SL, Chiu PC, et al. Congenital generalized lipodystrophy in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2018. February 22.
13. 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 Oct;39(10):722-33. doi: 10.1136/jmg.39.10.722. Erratum in: *J Med Genet.* 2003 Feb;40(2):150
14. Ren M, Shi J, Jia J et al. Genotype-phenotype correlations of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and novel candidate genes prediction. *Orphanet J Rare Dis* 15, 108 (2020).
15. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet.* 2002;61(4):283-287.
16. Torres R, Ballona R, Caytano M. Seip Berardinelli Syndrome: Report of 5 cases at the Institute of Child Health (ISN). *Folia Dermatol (Peru).* 1999; 10:43-47
17. Purizaca-Rosillo N, Mori T, Benites-Cóndor Y, Hisama FM, Martin GM, Oshima J. High incidence of BSCL2 intragenic recombinational mutation in

- Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):471-478
18. Purizaca-Rosillo ND, Benites-Cóndor YE, Abarca H, Del Águila C, Chávez M, Franco L et al. High prevalence of congenital generalized lipodystrophy in Piura, Peru. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(1):58-60.
 19. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(6):401-409.
 20. Sánchez-Iglesias S, Crocker M, O'Callaghan M, et al. Celia's encephalopathy and c.974dupG in BSCL2 gene: a hidden change in a known variant. *Neurogenetics*. 2019;20(2):73-82.
 21. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(6):401-409.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA



Nombre	Fecha de Inicio	Duración (días)	Fecha final
Elaboración de proyecto de tesis	01/05/2020	60	30/06/2020
Revisión del comité de ética	01/07/2020	45	15/08/2020
Recolección de datos	16/08/2020	90	14/11/2020
Análisis de datos	15/11/2020	45	30/12/2020
Elaboración de informe final	31/12/2020	60	01/03/2021
Publicación de resultados	02/03/2021	60	01/05/2021

RECURSOS NECESARIOS	UNIDAD DE MEDIDAD	CANTIDAD NECESARIA	COSTO UNITARIO (SOLES)	COSTO TOTAL
HUMANOS				
Asesor	Honorario	1	1500	1500
MATERIALES				
Papel bond 80 gr.	Millar	1	30	30
Tinta de impresora negra	Unidad	1	50	50
Impresora	Unidad	1	250	250
Lapiceros	Unidad	10	1	10
Laptop Intel Core i5 RAM 4G	Unidad	1	2500	2500
FINANCIEROS				
Movilidad local	Unidad	20	15	300
Fotocopias	Unidad	100	0,05	5
Otros	Unidad	1	100	100
				4745

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres :

Fecha :

Hospital :

HC :

Fecha de nacimiento :

Lugar de nacimiento :

CONFIRMACIÓN DE DIAGNÓSTICO

Criterios mayores

- Lipoatrofia que afecta tronco, extremidades y cara ()
- Características acromegaloides ()
- Hepatomegalia ()
- Concentración sérica elevada de triglicéridos ()
- Resistencia a la insulina ()

Criterios menores

- Miocardiopatía hipertrófica ()
- Retraso psicomotor o discapacidad intelectual ()
- Hirsutismo ()
- Pubertad precoz ()
- Quistes óseos ()
- Flebomegalia ()

Resultado genético:

- c.213-1336_c.294+1921 delinsCA en el gen BSCL2 homocigota ()
- Otra :

COMORBILIDADES

- Alteraciones en el metabolismo de la glucosa (ver HbA1c)
Normal ()
Prediabetes () Fecha : _____ Edad : _____
Diabetes () Fecha : _____ Edad : _____
- Transaminasas Fecha :
TGO _____ Normal () Elevada ()
TGP _____ Normal () Elevada ()
- Triglicéridos Fecha :
Normal ()
Elevados ()

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

Ecocardiografía

Fecha : _____

Electrocardiograma

Fecha : _____

EVALUACIÓN RENAL

Ecografía renal

Fecha : _____

Creatinina

Fecha : _____

Tasa de filtración glomerular : _____