



ELSEVIER  
MASSON

Annales d'Endocrinologie 68 (2007) 10–20

Annales  
d'Endocrinologie  
Annals of Endocrinology

Mise au point

## Les lipodystrophies primitives<sup>☆</sup>

### Primary lipodystrophies

J. Capeau\*, J. Magré, O. Lascols, M. Caron, V. Béréziat, C. Vigouroux

*Inserm, U680, 75012 Paris, France*

*Faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie–Paris-VI, UMRS680, 75005 Paris, France*

*Service de biochimie, APHP, hôpital Tenon, 75020 Paris, France*

Disponible sur internet le 21 février 2007

#### Abstract

Primary lipodystrophies represent a heterogeneous group of very rare diseases with a prevalence of less than 1 case for 100.000, inherited or acquired, characterized by a loss of body fat either generalized or localized (lipoatrophy). In some forms, lipoatrophy is associated with a selective hypertrophy of other fat depots. Clinical signs of insulin resistance are often present: *acanthosis nigricans*, signs of hyperandrogenism. All lipodystrophies are associated with dysmetabolic alterations with insulin resistance, altered glucose tolerance or diabetes and hypertriglyceridemia leading to a risk of acute pancreatitis. Chronic complications are those resulting from diabetes involving the retina, kidney and nerves, cardiovascular complications and steatotic liver lesions that could result in cirrhosis. Genetic forms of generalized lipodystrophy (or Berardinelli-Seip syndrome) result, in most cases, from recessive mutations in one of two genes: either *BSCL2* coding seipin or *BSCL1* coding AGPAT2, an acyltransferase involved in triglyceride synthesis. Acquired generalized lipodystrophy (Lawrence syndrome) is of unknown origin but is sometimes associated with signs of autoimmunity. Partial lipodystrophies can be familial with dominant transmission. Heterozygous mutations have been identified in the *LMNA* gene encoding nuclear lamin A/C belonging to the nuclear lamina, or in *PPARG* encoding the adipogenic transcription factor PPAR $\gamma$ . Some less typical lipodystrophies, associated with signs of premature aging, have been linked to mutations in *LMNA* or in the *ZMPSTE24* gene encoding the protease responsible for the maturation of prelamin A into lamin A. Acquired partial lipodystrophy (Barraquer-Simons syndrome) is characterized by cephalothoracic fat loss. Its aetiology is unknown but mutations in *LMNB2*, encoding the lamina protein lamin B2, could represent susceptibility factors. Highly active antiretroviral treatments for HIV infection are currently the most frequent cause of acquired secondary lipodystrophic syndromes. The genetic diagnosis is performed in specialized laboratories and, in the most severe forms, antenatal diagnosis could be proposed. Treatment of diabetes, dyslipidemia and complications involves the classical intervention strategies. Insulino-sensitizing drugs are useful. Therapeutic trials with recombinant human leptin in patients with very low leptin levels reported good results with respect to the metabolic and liver alterations. The prognosis is linked to the precocity and severity of the diabetic, cardiovascular and liver complications.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### Résumé

Les lipodystrophies primitives constituent un groupe hétérogène de maladies très rares et dont la prévalence peut être évaluée à moins de 1 pour 100 000, congénitales ou acquises, caractérisées par une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux corporel, la lipoatrophie, qui peut être associée, dans certaines formes, à une hypertrophie du tissu adipeux d'autres sites. Des signes cliniques d'insulinorésistance sont souvent présents : *acanthosis nigricans*, signes d'hyperandrogénie. Un tableau dysmétabolique avec insulinorésistance, troubles de la tolérance au glucose ou diabète et hypertriglycéridémie, avec risque de pancréatite aiguë est présent dans toutes les lipodystrophies. Les complications chroniques sont les complications rénales, rétiniques et nerveuses dues au diabète, les complications cardiovasculaires et les lésions hépatiques de stéatose pouvant conduire à une cirrhose. Les formes génétiques de lipoatrophie généralisée ou syndrome de Berardinelli-Seip résultent pour la plupart de mutations récessives touchant les deux allèles du gène *BSCL2*, codant la seipine ou *BSCL1*, codant une acyltransférase, *AGPAT2* impliquée

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Jacqueline.Capeau@st-antoine.inserm.fr](mailto:Jacqueline.Capeau@st-antoine.inserm.fr) (J. Capeau).

<sup>☆</sup> Cet article est publié en partenariat avec Orphanet et disponible sur le site [www.orpha.net](http://www.orpha.net). © 2007 Orphanet. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

dans la synthèse des triglycérides. La forme acquise de lipodystrophie généralisée, le syndrome de Lawrence, est d'étiologie inconnue, parfois observée dans un contexte d'auto-immunité. Les lipodystrophies partielles sont représentées tout d'abord par les formes familiales, de transmission dominante, pour lesquelles des mutations hétérozygotes du gène *LMNA* codant une des protéines de la lamina nucléaire, la lamine A/C, ou du gène *PPARG*, codant le facteur de transcription adipogénique *PPAR $\gamma$* , ont été décrites. Certaines formes atypiques, associées à des signes de vieillissement prématuré résultent de mutations dans le gène *LMNA* ou dans celui codant l'enzyme capable de maturer la prélamine A en lamine A, *ZMPSTE24*. Parmi les lipodystrophies partielles acquises, le syndrome de Barraquer-Simons se caractérise par une répartition particulière céphalothoracique de la lipodystrophie. Son étiologie est inconnue, mais des mutations du gène *LMNB2*, codant la lamine B2 participant à la lamina, seraient des facteurs de susceptibilité. Par ailleurs, les traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH représentent aujourd'hui la cause la plus fréquente des syndromes lipodystrophiques acquis secondaires. Le diagnostic génétique est réalisé dans les laboratoires spécialisés et, pour les formes les plus sévères, un diagnostic anténatal peut être proposé. La prise en charge du diabète, de la dyslipidémie et des complications utilise l'arsenal thérapeutique classique tout en privilégiant les molécules insulinosensibilisatrices. Des essais thérapeutiques utilisant la leptine recombinante ont donné de très bons résultats sur les paramètres métaboliques et hépatiques chez les patients à leptine très basse. Le pronostic est lié à la précocité et à la sévérité des complications diabétiques, cardiovasculaires et hépatiques.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Keywords:** Insulin resistance; Hyperandrogenism; Dyslipidemia; Diabetes; Lamin; PPAR $\gamma$ ; Seipin; AGPAT2

**Mots clés :** Insulinorésistance ; Hyperandrogénie ; Dyslipidémie ; Diabète ; Lamine ; PPAR $\gamma$  ; Seipine ; AGPAT2

## 1. Définition et épidémiologie

La lipodystrophie se définit comme une absence localisée ou généralisée de tissu adipeux. Elle est, dans certains syndromes, associée à une hypertrophie d'autres dépôts adipeux, différenciant en fonction du syndrome. Elle est associée à un tableau dysmétabolique souvent sévère, avec résistance à l'insuline, diabète, hypertriglycéridémie et stéatose hépatique.

Les syndromes lipodystrophiques représentent un groupe hétérogène de pathologies qui peuvent être classées en fonction de leur étiologie, génétique ou acquise, ou de leur localisation, généralisée ou partielle. Les syndromes lipodystrophiques étaient très rares jusqu'à il y a une dizaine d'années où sont apparues les formes liées aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH, actuellement de loin les plus fréquentes. Enfin, on peut considérer aussi que l'altération de la répartition du tissu adipeux secondaire aux hypercorticismes, endogènes ou exogènes, est aussi une forme de syndrome lipodystrophique [6]. Nous n'aborderons pas ces formes secondaires de lipodystrophie dans cette revue, formes qui doivent être recherchées dans le cadre d'un diagnostic différentiel.

On peut aussi distinguer des lipodystrophies, les lipomatoses avec accumulation de lipomes indolores, surtout sous-cutanés, mais qui peuvent être également profonds. Ces lipomatoses, lorsque les lipomes sont multiples et symétriques, sont dénommées syndrome de Launois-Bensaude et relèvent de trois types. Une intoxication chronique présente ou passée par l'alcool est souvent retrouvée. Ces patients présentent un tableau dysmétabolique en rapport avec leur excès de tissu adipeux, mais sans aggravation par rapport à un tableau d'obésité de niveau comparable. Des lipomatoses ont été également associées à des mutations de l'ADN mitochondrial touchant le gène codant le tRNALys.

### 1.1. Lipodystrophies généralisées

Les formes de lipoatrophies généralisées congénitales se regroupent sous le nom du syndrome de Berardinelli-Seip ou

BSCL (*Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy*) ou CGL (*congenital generalized lipodystrophy*). Le terme de diabète lipoatrophique, qui désignait le plus souvent ces syndromes, mais également toutes les formes de diabète associées à des lipodystrophies sans distinction de leur cause, doit être évité aujourd'hui. De transmission récessive, les deux formes génétiquement identifiées sont BSCL1 (OMIM 608594) due aux mutations du gène *AGPAT2* codant l'enzyme 1-acylglycérol-3-phosphate-acyltransférase [2,3], et BSCL2 (OMIM 269700) due aux mutations du gène codant la seipine [15] (Tableau 1). Assez semblables cliniquement, la forme BSCL2 se distingue par une grande sévérité de la lipodystrophie et de ses complications souvent associées à une déficience intellectuelle [3,24]. La prévalence est difficile à évaluer : dans le cadre du BSCL, la répartition entre les formes BSCL1 et BSCL2 semble à peu près égale, mais avec une répartition ethnique différente, avec environ 10 % de patients pour lesquels aucun de ces deux gènes n'est en cause [16]. A. Garg évalue la prévalence à un cas pour dix millions en se basant sur les cas publiés, prévalence sans doute sous-estimée [10]. D'après les cas que nous avons recensés en France, une estimation de 0,5 cas pour un million semble raisonnable.

La lipodystrophie généralisée d'apparition secondaire ou syndrome de Lawrence partage les signes cliniques et biologiques des formes congénitales, mais l'interrogatoire retrouve une disparition progressive du tissu adipeux, plus ou moins rapide dans l'enfance ou à l'âge adulte [10]. L'origine génétique semble peu probable et des facteurs en relation avec une destruction auto-immune du tissu adipeux ont été trouvés chez certains patients. La prévalence est également très faible, du même ordre que celle des formes congénitales.

Une lipodystrophie généralisée ou une paucité du tissu adipeux peut être décrite dans certaines formes liées aux mutations du gène codant la lamine A/C ou le récepteur de l'insuline, mais les autres signes cliniques sont en général évocateurs (voir ci-dessous). Certains patients infectés par le VIH et traités par des analogues nucléosidiques comme la stavudine peuvent présenter également une lipodystrophie, soit généralisée, soit

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3252950>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3252950>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)