

Syndrome de Berardinelli-Seip

Auteur : Professeur Jacqueline Capeau¹

Date de création : avril 1997

**Mises à jour : juillet 1998
janvier 2002**

Editeur scientifique : Docteur Didier Lacombe

¹Physiopathologie hépatobiliaire et résistance à l'insuline, INSERM U 402, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27 rue de Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. capeau@st-antoine.inserm.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Modes de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique / diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Berardinelli-Seip est une affection extrêmement rare : 2 à 3/1 000 000 naissances. Les principaux signes sont : lipoatrophie généralisée (ou quasi généralisée) du tissu adipeux sous-cutané et viscéral ; hypertrophie musculaire, lésions cutanées d'acanthosis nigricans ; tolérance au glucose variable (du normal au diabète franc) ; hyperinsulinémie généralement marquée ; hypertriglycémie constante ; hépatomégalie fréquente. La prise en charge est principalement nutritionnelle. Le risque est l'évolution vers un diabète difficile à équilibrer car résistant à l'insuline. Un protocole de traitement par la leptine est en cours. Le premier gène du diabète lipoatrophique a été identifié récemment, il code pour une protéine appelée seipine qui est mutée chez les patients originaires du Liban, Norvège, Portugal et certains patients caucasiens (environ 50% des patients). Un deuxième gène a été identifié en 2002 : le gène AGPAT2 qui code l'enzyme 1-acyl-glycérol-3-phosphate acyltransférase b impliqué dans la synthèse des triglycérides. Les phénotypes liés à ces deux gènes sont très semblables mais la forme liée à la seipine donne un phénotype plus sévère et souvent un retard mental modéré. Les mutations dans ces deux gènes rendent compte de 98% des cas. D'autres loci sont probables. La transmission est de type autosomique récessive.

Mots-clés

lipoatrophie généralisée, hypertrophie musculaire, lésions cutanée d'acanthosis nigricans, hyperinsulinémie, hypertriglycémie

Nom de la maladie et ses synonymes

- Syndrome de Berardinelli-Seip
- Lipodystrophie type Berardinelli
- Diabète lipoatrophique.
- Congenital generalized lipodistrophy (CGL)

Deux formes de lipodystrophie généralisée ont été décrites en fonction de l'âge de survenue. Les formes congénitales sont appelées syndrome de Berardinelli-Seip et les formes secondaires, dites acquises, syndrome de Seip-Lawrence.

Nom des maladies exclues

- Les autres syndromes d'insulino-résistance majeure : syndrome de type A, syndrome de Rabson-Medenhall, lepréchaunisme.
- Les lipodystrophies partielles ou localisées.
- Les lipoatrophies généralisées d'apparition secondaire (exclusion à nuancer, voir ci-dessous).
- Les lipodystrophies partielle familiale ou syndrome de Dunnigan (FPLD)

Critères diagnostiques / définition

Le syndrome de Berardinelli-Seip se caractérise par :

- une lipoatrophie généralisée (ou quasi généralisée) du tissu adipeux sous-cutané et viscéral néonatale ou dans les premiers mois de la vie;
- une hypertrophie musculaire;
- des lésions cutanées d'acanthosis nigricans;
- un retard mental variable retrouvé dans 50% des cas;
- une tolérance au glucose variable : normale ou de type diabétique;
- une hyperinsulinémie généralement constante (de base ou au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée);
- une hypertriglycéridémie variable (modérée ou très sévère);
- une hépatomégalie fréquente;
- un syndrome anabolique dans l'enfance avec souvent une avance staturale, une organomégalie et une hyperprophagie.

Diagnostic différentiel

- Le syndrome de Berardinelli-Seip se distingue facilement des lipodystrophies localisées à la partie supérieure du corps avec hypertrophie du tissu adipeux de la partie inférieure (maladie de Barraqueur-Simons). Il se distingue parfois plus difficilement de la lipodystrophie partielle de Dunnigan caractérisée par une lipodystrophie périphérique et un élargissement du cou et du visage qui peut être discret.
- La présence de la lipoatrophie permet de le distinguer du syndrome d'insulino-résistance avec acanthosis nigricans de type A (HAIRAN).
- Le lepréchaunisme est cliniquement différent car il associe à la lipoatrophie, une hypotrophie musculaire et une dysmorphie.
- Enfin, la date de survenue de la lipoatrophie est un élément important. Dans le syndrome de Berardinelli-Seip typique, elle est congénitale ou survient très précocément. Des notions de consanguinité et/ou

d'antécédents de diabète sont fréquemment retrouvées. Cependant, de tels antécédents sont assez souvent présents dans des formes d'apparition retardée (enfance ou adolescence) compliquant le diagnostic.

Une classification claire de ces différentes formes nosologiques ne sera peut-être possible que lorsque les anomalies génétiques seront toutes connues.

Incidence

Elle est extrêmement rare : 2 à 3/1 000 000. Elle est plus fréquente dans les zones de forte consanguinité (Portugal, Liban, Norvège).

Description clinique

La lipoatrophie généralisée donne un aspect caractéristique, en particulier au niveau du visage (absence des boules de Bichat). La peau est souvent épaisse, les masses musculaires sont très marquées (hypertrophie) avec une phlébomégalie.

Les lésions d'acanthosis nigricans sont observées au niveau des plis de flexion, du cou, du tronc.

Les autres signes cliniques souvent associés sont :

- des signes de virilisation : hypertrophie des organes génitaux externes, hirsutisme, hypertrichose;
- une avance staturale dans l'enfance et un faciès acromégaloïde;
- un retard mental modéré est fréquent
- une hépatomégalie régulière avec un foie non induré (stéatose), associée plus rarement à une splénomégalie avec un abdomen distendu, la stéatose peut évoluer vers une cirrhose.

L'hyperglycémie mal contrôlée peut entraîner rapidement des altérations de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie).

Les examens écho-radiologiques peuvent montrer une hypertrophie cardiaque, une organomégalie, des ovaires polykystiques, des zones lacunaires dans les épiphyses des os longs.

Sur le plan biologique, l'hyperglycémie n'est pas toujours présente, surtout au début de l'évolution. Elle survient en général vers la puberté. Lorsque le niveau de la glycémie est important, on note une glycosurie en rapport. Les corps cétoniques sont rarement présents. Le taux d'insulinémie est élevé et toujours plus élevé que ne le voudrait la glycémie, témoignant de l'insulino-résistance. Ce taux d'insulinémie élevé peut ne pas être retrouvé chez les patients ayant détruit une partie du pancréas du fait d'un épisode de pancréatite aiguë. Les triglycérides sont élevés du fait d'une augmentation des VLDL et des chylomicrons. Leur taux peut

atteindre des niveaux de 80 à 100 mmol/l avec un risque majeur de pancréatite aiguë. Les autres dosages hormonaux sont dans les limites de la normale pour la plupart avec des taux d'androgènes souvent un peu augmentés.

Modes de prise en charge incluant les traitements

La prise en charge est difficile car aucun traitement convaincant n'a été validé. Elle est d'abord nutritionnelle. Chez ces patients, souvent hyperphages, une restriction calorique (portant sur les glucides à absorption rapide et surtout les lipides) permet de contrôler en partie le taux des triglycérides et du glucose.

Des traitements par insuline à forte dose ont été proposés mais restent d'effet limité, de même que les antidiabétiques oraux. L'analogue d'insuline lispro (Humalog*) donne des résultats intéressants pour aider à contrôler la glycémie. Un traitement par l'IGF1 recombinant, dans le cadre de protocoles, a permis d'améliorer l'état clinique et biologique des deux patients traités. De même l'utilisation d'acides gras à chaîne moyenne en substitution des acides gras à longue chaîne permet de réduire l'hypertriglycéridémie.

Les complications (pancréatite, microangiopathie, cirrhose avec hypertension portale) sont traitées de façon classique.

Etiologie

Le premier gène du diabète lipoatrophique a été identifié récemment, il code pour une protéine appelée seipine qui est mutée chez les patients originaires du Liban, Norvège, Portugal et certains patients caucasiens (environ 50% des patients). Un deuxième locus a été localisé en 9q34 mais le gène en cause n'est pas connu. D'autres loci sont probables. La transmission est de type autosomique récessive.

La découverte des mutations dans le gène de la seipine, protéine exprimée dans de nombreux tissus mais en particulier dans le cerveau et le testicule, ouvre des perspectives de recherche importante. Cependant, cette découverte n'apporte aucune aide pour comprendre la physiopathologie des troubles métabolique ou l'insulino-résistance qui altère la tolérance au glucose dans les dyslipidémies, très probablement secondaires à la lipoatrophie. Ainsi, la physiopathologie de cette lipoatrophie reste inconnue mais du fait de l'expression centrale de la seipine, une origine centrale est probable. Les études ont révélé l'existence d'une insulino-résistance au niveau musculaire et une augmentation de la production hépatique de glucose corrélée à l'hyperglycémie basale, avec

une élévation des taux d'acides gras non estérifiés (AGNE).

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur :

- l'évaluation de la tolérance glucidique,
- l'hyperinsulinémie,
- l'hypertriglycéridémie.

Cependant, ces éléments doivent être associés aux altérations cliniques précédemment mentionnées.

Conseil génétique / diagnostic prénatal

Le risque de récurrence est de 25% chez un couple qui a déjà un enfant atteint de la maladie. Les mutations de la seipine peuvent être recherchées.

Questions non résolues et commentaires

Un groupe international d'étude de cette maladie a été constitué il y a quelques années, il est animé par le Dr L. van Malderghem. Le but est de recenser de nouvelles familles (données cliniques et prélèvements) de façon à poursuivre les études génétiques sur le locus 9q34 et les autres loci probables.

Références

In: Generalized lipodystrophy, congenital (Berardinelli-Seip syndrome) and acquired (lipoatrophy, Seip-Lawrence syndrome). Proceedings of a Symposium held in Oslo, Norway (Olav Trygstad, ed.). *Acta Paediatr*, 1996, suppl. 413:1-58

Beylot M, Sautot G, Laville M, Cohen R. Metabolic studies in lipoatrophic diabetes: mechanism of hyperglycemia and evidence of resistance to insulin of lipid metabolism. *Diabete Metab.*, 1988, 14:20-24

Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, Kocak N, *et al* A gene for congenital lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:3390-4.

Garg A Lipodystrophies. *Am J Med*, 2000, 108:143-152

Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, Makino H, Sakamoto Y, Kadowaki T, Suzuki Y, Kobayashi M, Akazawa Y, Nomura M, Yoshimasa Y, Kasuga M, Goji K, Nagataki S, Oyasu H, Imura H. Trial of insulinlike growth factor I. Therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. *Diabetes*, 1993, 42:696-705

Magré J, Délépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T, Van Maldergem L, Sobel E, Papp J, Meier M, CGL Working Group, Lathrop M, Capeau J. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001, 28: 365-70.

Robert JJ, Rakotoambinina B, Cochet I,

Foussier V, Magré J, Darmaun D, Chevenne D, **Capeau J**. The development of hyperglycaemia in patients with insulin-resistant generalized lipotrophic syndromes. *Diabetologia*, 1993, 36:1288-1292

Wilson TA, Melton T, Clarke WL. The effect of fenfluramine and caloric restriction on carbohydrate homeostasis in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care*, 1983, 6:160-165