

Les lipodystrophies primitives

Auteurs : 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.

* Jacqueline.Capeau@st-antoine.inserm.fr

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson
Date de création : Février 2007

Résumé

[Définition et épidémiologie](#)

[Diagnostic clinique et biologique des lipodystrophies](#)

[Description de chaque forme de lipodystrophie](#)

[Prise en charge](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

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, rétiniennes 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 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 *PPARγ*, 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.

Mots clés

Insulinorésistance ; Hyperandrogénie ; Dyslipidémie ; Diabète ; Lamine ; PPAR γ ; Seipine ; AGPAT2

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, différant 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.

Lipodystrophies généralisées

Les formes de lipodystrophies 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

Tableau 1
Les principales formes de lipodystrophies primitives

Nom du syndrome	Transmission	Protéine codée par le gène et mutation	Clinique	Biologie
<i>Lipodystrophies généralisées</i>				
Lipodystrophie congénitale de Berardinelli Seip type 1	Autosomique récessive	Acyl transférase codée par <i>AGPAT2</i> Mutation nulle ou faux-sens	Lipoatrophie généralisée néonatale, hypertrophie musculaire	Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant
Lipodystrophie congénitale de Berardinelli Seip type 2	Autosomique récessive	Seipine Mutation nulle le plus souvent	Lipoatrophie généralisée néonatale totale, hypertrophie musculaire, retard mental	Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant
Syndrome de Lawrence	Acquise		Lipoatrophie généralisée dans l'enfance ou l'adolescence, hypertrophie musculaire	Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant
<i>Lipodystrophies partielles</i>				
Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan FPLD2	Autosomique dominante	Lamine A/C mutation faux-sens	Lipoatrophie des membres et accumulation de graisse au niveau du cou et du visage	Pas de signes chez l'enfant Dyslipidémie sévère
Syndromes progéroïdes : progeria de Hutchinson-Gilford	De novo	Le plus souvent Arg482 Lamine A/C le plus souvent Gly608Gly aboutissant à une pré-lamine A délétée de 50 aa	Après la puberté Début vers un an, dysmorphie faciale, signes osseux, cutanés cardiaques, lipoatrophie, décès vers 13 ans	Diabète insulino-résistant après la puber Diabète parfois
Syndrome progéroïde avec lipoatrophie	De novo	Mutation hétérozygote lamine A/C <i>Arg133</i>	Après la puberté lipoatrophie généralisée ou partielle, signes de vieillissement cutanés et cardiaques	Dyslipidémie Diabète insulino-résistant
Syndrome progéroïde avec lipoatrophie : dysplasie acromandibulaire	Autosomique récessif	Lamine A/C mutation homozygote <i>R527H</i> ou <i>A529V</i> ou hétérozygote composite ou double mutation <i>Zmpste24</i>	Retard de croissance, anomalies osseuses, cutanées, dysmorphie faciale, lipoatrophie partielle ou généralisée	Insulinorésistance
Lipodystrophie partielle familiale liée à PPAR- γ FPLD3	Autosomique dominant	Mutations hétérozygotes de PPAR γ V290M, F388L, R425C, P467L, Y355X, -14A>G	Lipoatrophie des membres et des fesses, HTA	Dyslipidémie,
Lipodystrophie partielle familiale liée à Akt2/PKB	Autosomique dominant	Mutations hétérozygotes de <i>Akt/PKB</i> dans la voie de signalisation de l'insuline	Syndrome métabolique sévère Lipodystrophie	Diabète insulino-résistant Diabète
Syndrome de Barraquer-Simons	Acquise	Mutation de la lamina B2 ? Gène de susceptibilité	Lipoatrophie de la partie supérieure du corps, parfois lipohypertrophie de la partie inférieure	Anomalies métaboliques inconstantes Parfois baisse du C3

difficile à évaluer : dans le cadre du BCSL, 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 partielle, le visage étant le plus fréquemment atteint par la fonte adipeuse : ce diagnostic doit être écarté [6].

Lipodystrophies partielles

Les formes génétiques de lipodystrophie partielle sont, pour les plus fréquentes, transmises de façon dominante et regroupées sous le terme FPLD pour « *familial partial lipodystrophies* » [6]. L'apparition est secondaire dans l'adolescence et le diagnostic porté plus facilement chez les femmes que chez les hommes (*Tableau 1*).

Le syndrome de Köbberling ou FPLD1 reste assez mal défini, avec une accumulation de tissu adipeux au niveau de l'abdomen et aucun défaut génétique identifié à ce jour [10].

Le syndrome de Dunnigan ou FPLD2 (OMIM 151660) a été très étudié. Il résulte d'une mutation hétérozygote dans le gène *LMNA* codant la lamine A/C avec une localisation très préférentielle des mutations dans les exons 8 et 11 du gène, au niveau C-terminal de la protéine. Cette mutation concerne dans 80 % des cas l'arginine en position 482 [2]. Il a été récemment montré que des mutations en dehors de ces sites classiques donnaient également des lipodystrophies plus ou moins sévères mais moins typiques. Ces patients entrent dans le cadre très vaste et complexe des laminopathies, ensemble des pathologies dues aux mutations de la lamine A/C [4]. La prévalence des mutations de ce gène est faible mais non exceptionnelle. Le syndrome de Dunnigan pourrait concerner un individu sur 200 000. Les signes cliniques et biologiques peuvent être mineurs chez certains patients et le diagnostic peut ne pas être évoqué devant un diabète insulino-résistant ou un syndrome métabolique sévère [8]. La recherche de mutation sur la totalité du gène nous a conduits à mettre en évidence des mutations chez des patients présentant une insulino-résistance sévère, mais sans lipodystrophie évidente [28]. Aussi, la prévalence des mutations dans le gène de la lamine A/C est très vraisemblablement sous-évaluée.

Le syndrome dénommé récemment PLRS pour « *PPAR γ ligand resistance syndrome* » est également appelé FPLD3 (OMIM 604367) [21]. Il résulte en général des mutations hétérozygotes dans le gène codant *PPAR γ* . La lipodystrophie est moins sévère que dans le syndrome de Dunnigan et le tissu adipeux sous-cutané abdominal préservé. Ce syndrome est très rare : huit adultes de quatre familles ont été initialement décrits par trois équipes [2,20] et

celle de O'Rahilly et al. rapporte 15 nouveaux cas issus de huit familles à partir de leur très large banque de patients insulino-résistants [21]. En France, un seul patient porteur d'une mutation sur ce gène a été identifié à ce jour.

Une lipodystrophie familiale associée à un diabète a été reliée à une mutation hétérozygote touchant le gène *AKT2/PKB*, codant pour une molécule intervenant dans la signalisation de l'insuline, a été décrite dans une seule famille [11].

Le syndrome appelé dysplasie acromandibulaire ou MAD (*Mandibuloacral dysplasia*) se situe à la charnière des syndromes précédents. Il est transmis de façon autosomale récessive et deux formes principales ont été décrites, une avec lipodystrophie partielle liée à des mutations du gène codant la lamine A/C en position 527 ou 529 (OMIM 248370), et une avec lipoatrophie totale parfois liée à des mutations du gène *ZMPSTE24* qui mature la prélamine A en lamine A (OMIM608612). Des signes osseux et cutanés et une dysmorphiefaciale sont présents. Ce syndrome est considéré comme faisant partie des syndromes de vieillissement accéléré. La prévalence est très faible (*Tableau 1*) [2,4].

Dans les formes partielles acquises, le syndrome de Barraquer-Simons est caractérisé par une lipoatrophie de la partie supérieure du corps (face, tronc) souvent associée à une hypertrophie du tissu adipeux de la partie inférieure. Les troubles métaboliques sont inconstants. Son origine est inconnue. Le gène *LMNB2* a été récemment identifié comme un gène de susceptibilité [12].

Diagnostic clinique et biologique des lipodystrophies

Signes cliniques et imagerie

La lipoatrophie est un élément essentiel du diagnostic [2,10]. Cette absence de tissu adipeux peut être congénitale, le tissu adipeux étant absent du fait d'un problème de développement ou de différenciation, ou retardée, la disparition pouvant ou non être accompagnée de signes de panniculite inflammatoire. Cette disparition touche en priorité le tissu adipeux sous-cutané. Le diagnostic est clinique : pas de pannicule adipeux, visibilité anormale des veines et des masses musculaires, fesses plates, visage creusé du fait de la disparition des boules de Bichat. La mesure des plis cutanés est rarement faite : les valeurs physiologiques sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes qui peuvent avoir un pannicule très réduit.

L'absence de tissu adipeux peut également concerner le tissu intra-abdominal. Pour l'évaluer, des techniques d'imagerie sont nécessaires : coupe d'IRM ou de scanner au niveau de L4 qui permet de visualiser le tissu adipeux sous-cutané et viscéral et d'en mesurer la surface. L'imagerie peut également rechercher le tissu adipeux de soutien : paumes des mains, plantes des pieds, articulations, région rétro-orbitaire, région temporale au niveau du scalp. Son absence est caractéristique de la BSCL2 et de certaines lipodystrophies induites par les traitements antirétroviraux.

L'augmentation localisée de tissu adipeux est là aussi diagnostiquée cliniquement pour le tissu sous-cutané (bosse de bison à la face postérieure du cou et du thorax, comblement des creux sus-claviculaires, visage lunaire caractéristique du syndrome de Dunnigan), mais demande des examens d'imagerie pour les sites profonds.

L'examen clinique recherchera des signes fréquemment observés dans les syndromes de résistance à l'insuline, liés à l'hyperinsulinisme. Les lésions cutanées d'*acanthosis nigricans* (*Fig. 1*), se caractérisent au niveau des plis de flexion du cou, des aisselles, de l'aîne, par des lésions rugueuses, de couleur brune ou noire. L'hyperandrogénie associée est caractérisée



Fig. 1. Lésions cutanées d'*acanthosis nigricans*.

cliniquement par la présence d'hirsutisme, d'acné, d'alopecie androïde, d'une hypertrophie des organes génitaux externes chez l'enfant, du clitoris chez la femme adulte. Des anomalies des règles sont souvent présentes : oligo- ou aménorrhée en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques. La fertilité des femmes est aussi très souvent altérée tandis que celle des hommes est conservée.

Une hépatomégalie est souvent présente, liée à une stéatose parfois massive et qui peut évoluer vers la cirrhose avec présence de signes d'hypertension portale.

L'excès d'insuline peut également se traduire par des signes acromégaïoïdes probablement du fait d'un effet IGF-like, surtout dans les formes d'apparition précoce : le faciès est évocateur avec augmentation des massifs osseux et du menton, les mains et les pieds sont élargis.

Des anomalies osseuses caractéristiques de certains syndromes seront recherchées : lésions kystiques des extrémités des os longs dans le BSCL, hypoplasie mandibulaire, résorption des clavicules et des phalanges terminales dans le MAD, nez en forme de bec dans certaines formes de laminopathies. Également, la recherche de signes de vieillissement prématuré est importante : peau parcheminée, cheveux prématurément gris, athérosclérose très précoce.

Signes biologiques

La biologie permet de mettre en évidence un syndrome dysmétabolique plus ou moins sévère : le bilan lipidique est essentiel. L'augmentation des triglycérides est très fréquente, avec des valeurs qui peuvent atteindre 100 mmol/l entraînant un risque de pancréatite aiguë. Le LDL-cholestérol est normal ou augmenté, le HDL-cholestérol souvent diminué. Lorsque les triglycérides sont supérieurs à 4 mmol/l, le calcul du LDL n'est plus possible et un dosage direct est nécessaire. La tolérance au glucose est souvent normale au début, évoluant vers des troubles de la tolérance au glucose, puis vers un diabète insulino-résistant très difficile à équilibrer.

Le dosage des adipokines, de la leptine et de l'adiponectine met en évidence des valeurs basses, surtout dans les formes généralisées, la baisse étant fonction de l'importance de la perte ou de l'absence de tissu adipeux.

La résistance à l'insuline, très souvent présente avant les autres troubles métaboliques, demande la réalisation au minimum d'une insulïnémie à jeun qui sera augmentée. La réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosages de glycémie et d'insuline sur deux heures est justifiée pour apprécier la résistance à l'insuline sauf en cas de diabète patent. La méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline, le clamp euglycémique hyperinsulinémique, est réservée à l'exploration des patients en recherche clinique. La résistance à l'insuline est liée, au moins en partie, à la disparition du tissu adipeux qui induit secondairement une accumulation de lipides dans le foie et le muscle s'opposant à l'effet de l'hormone.

Complications des lipodystrophies

La principale complication aiguë est la pancréatite aiguë, qui met en jeu le pronostic vital, lors des poussées sévères d'hypertriglycéridémie.

Les complications chroniques de ces syndromes sont souvent précoces et sévères, d'autant plus précoces que le syndrome s'est manifesté dans l'enfance (BSCL). Elles touchent le foie : l'hépatomégalie de stéatose se complique de stéatohépatite évoluant vers une cirrhose mettant en jeu le pronostic vital et pouvant justifier une transplantation. Les altérations métaboliques sévères et précoces entraînent un risque cardiovasculaire important. L'athérosclérose prématurée est marquée en particulier, dans les laminopathies. Les complications spécifiques du diabète, vasculaires, rénales, rétiniennes et nerveuses sont également observées parfois chez le jeune adulte pour les formes évoluant depuis l'enfance.

Description de chaque forme de lipodystrophie

Lipodystrophies généralisées

BSCL ou « *Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy* »

Description clinique.

Le diagnostic est évoqué en général chez le nouveau-né ou l'enfant en présence d'une lipoatrophie généralisée diagnostiquée à la naissance ou rapidement après (Fig. 2). Il n'y a pas de retard de croissance et une dissociation entre la croissance staturale souvent accélérée et la croissance pondérale médiocre est caractéristique. Le bébé présente une musculature développée évoluant vers une vraie hypertrophie musculaire. Une organomégalie est retrouvée ainsi qu'une avance de l'âge osseux. L'appétit est vorace. Dans l'évolution, on trouve fréquemment une hépatomégalie du fait de la stéatose et une splénomégalie. Le bilan biologique peut être perturbé dès la petite enfance pour les lipides, plus rarement pour la glycémie. Les troubles de la tolérance au glucose conduisant au diabète surviennent souvent à l'adolescence.

Des lésions osseuses caractéristiques sont observées avec lacunes osseuses arrondies au niveau des épiphyses des os longs dans l'enfance et l'adolescence. Une cardiomégalie, qui peut aboutir à une insuffisance cardiaque chez l'adulte jeune, peut être observée [2,24]. Cette cardiomyopathie serait plus fréquente dans le BSCL2.

Étiologie.

Les deux formes BSCL1 et 2, dues aux mutations des gènes *seipine* et *AGPAT2*, sont semblables au niveau clinique et biologique avec une plus grande sévérité de la forme BSCL2 probablement du fait d'une absence totale de tissu adipeux alors que le tissu adipeux de soutien est préservé dans la forme BSCL1. De plus la forme BSCL2 présente souvent une déficience intellectuelle rarement retrouvée dans la forme BSCL1.

Une consanguinité est généralement retrouvée. Certains groupes ethniques sont plus souvent concernés par l'une ou l'autre forme : Afrique subsaharienne (et descendants en particulier en Amérique du Nord et du Sud et aux Antilles), Afrique du Nord pour les mutations BSCL1, Liban, Portugal, Brésil, Norvège, Turquie, Japon pour les mutations BSCL2 [16].



Fig. 2. Patients atteints de BSCL2 dû à une mutation du gène codant la seipine à 3,5 et 10 ans.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'identification des mutations dans le gène *AGPAT2* pour *BSCL1* et celui codant la *seipine* pour *BSCL2*.

Le gène *BSCL2* a été identifié en 2001 suite à une très large étude réalisée par Magré et al. [15]. Localisé en 11q13, il est composé de 11 exons couvrant 17 Kb. Plus de 20 mutations différentes ont été identifiées chez environ 120 patients dans les exons 2, 4, 6, 7 et 8, toutes, sauf une, étant des mutations « nulles » conduisant à une protéine absente ou tronquée. Le gène *AGPAT2*, localisé au locus *BSCL1* en 9q34, a été trouvé muté en 2002 par l'équipe de Garg et al. [1]. Composé de six exons, il couvre 14 Kb. Environ 30 mutations différentes ont été identifiées chez une centaine de patients. Elles sont distribuées sur l'ensemble du gène à l'exception de l'exon 1. Huit d'entre elles sont des mutations faux-sens, les autres étant des mutations nulles [16].

Les altérations moléculaires sont le plus souvent homozygotes chez les patients et retrouvées à l'état hétérozygote chez leurs parents. Pour établir le diagnostic, le séquençage complet de la séquence codante est nécessaire. La recherche est effectuée en laboratoire spécialisé en fournissant les renseignements cliniques et est orientée par l'origine ethnique des patients.

Un diagnostic différentiel à la naissance peut être le lepréchaunisme, qui associe insulino-résistance et lipoatrophie et est dû à des mutations du récepteur de l'insuline. Dans le lepréchaunisme, outre le faciès caractéristique, on observe fréquemment un retard staturopondéral et une hypotrophie musculaire à la différence du BSCL. Les troubles glycémiques sont fréquents alors que la dyslipidémie est très rare.

Conseil génétique et diagnostic anténatal.

Du fait de la sévérité des complications, de l'association à une déficience intellectuelle dans les formes liées à la seipine, un conseil génétique et un diagnostic anténatal peuvent être proposés dans les centres agréés si les mutations des parents sont connues.

Syndrome de Lawrence

Description clinique.

Ces patients se présentent avec une lipoatrophie généralisée, et un tableau clinique et biologique très semblable à celui des formes congénitales. Cependant, le début de la lipoatrophie, qui se situe dans l'enfance ou l'adolescence est parfois très rapide et consécutif à un épisode infectieux. Cette lipodystrophie atteint en priorité le visage et les membres. Elle est d'intensité variable. On ne retrouve pas d'antécédents familiaux ni de consanguinité. Cependant, des cas de diabète de type 1 et de type 2 sont fréquemment rapportés dans la famille.

Dans environ la moitié des cas, la disparition du tissu adipeux est indolore et peu symptomatique. Dans un quart des cas, elle se situe après un épisode inflammatoire de panniculite du tissu adipeux, d'abord localisée puis lentement extensive. Dans un autre quart des cas, une association avec des pathologies auto-immunes est mise en évidence : dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé. Quelques cas ont été décrits de patients présentant une réactivité anti-tissu adipeux sérique permettant de proposer une hypothèse de destruction auto-immune de ce tissu [10].

Étiologie.

L'étiologie est inconnue actuellement, en dehors de l'hypothèse d'une atteinte auto-immune aboutissant à une destruction du tissu adipeux dans certains cas.

Pronostic.

Le pronostic est lié à la sévérité des complications.

Lipodystrophies partielles

Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan ou FPLD2

Description clinique.

Le diagnostic est posé chez un adolescent ou un adulte devant la survenue dans l'adolescence d'une lipodystrophie progressive conduisant à une perte de tissu adipeux sous-cutané des membres, de la paroi abdominale, de la poitrine et des fesses avec au contraire une accumulation de graisse au niveau du visage et du cou et parfois un aspect en bosse de bison pouvant faire évoquer le diagnostic d'hypercorticisme (Fig. 3). Cette apparition secondaire et l'absence de signes cliniques et biologiques chez l'enfant peuvent orienter au départ à tort vers une pathologie acquise. Une hypertrophie musculaire est également présente et volontiers associée à une hyperandrogénie donnant aux femmes un phénotype très androïde. Chez les hommes, la lipoatrophie périphérique est plus difficile à diagnostiquer et le phénotype muscle doit attirer l'attention chez un sujet pas particulièrement sportif. Un aspect trapu, avec un cou court est souvent présent, les mains sont courtes et larges. La sévérité de la maladie est plus grande chez les femmes que chez les hommes autant sur le plan clinique que biologique. Des



Fig. 3. Patiente atteinte de FPLD2, syndrome de Dunnigan due à une mutation *LMNA R482W*.

La pénétrance de la maladie est importante, mais pas totale. Le diagnostic génétique est réalisé en laboratoire spécialisé. Une recherche dans la famille permet de diagnostiquer les individus porteurs de la mutation et d'assurer la prise en charge adéquate de façon précoce, ce qui est essentiel pour le risque cardiovasculaire. Chez les enfants asymptomatiques, une surveillance après l'adolescence est nécessaire.

Pronostic.

Les complications liées au tableau dysmétabolique avec diabète et insulino-résistance peuvent être précoces et difficiles à traiter. Cependant, la réalisation d'un diagnostic anténatal ne semble pas justifiée.

Les mutations du gène *LMNA* ont été décrites dans plusieurs pathologies partageant peu de signes communs. En particulier dès 1999, des mutations de ce gène ont été trouvées chez des patients présentant des dystrophies musculaires et des cardiomyopathies avec un risque de mort subite (dystrophie musculaire d'Émergy-Dreifuss et dystrophie des ceintures de type 1B, cardiomyopathie dilatée DCM-CD) [4]. Une étude réalisée par Vantyghem et al. s'est attachée à rechercher si les patients atteints d'un syndrome de Dunnigan typique présentaient des signes musculaires ou cardiaques. Une atteinte cardiaque et/ou musculaire modérée a été retrouvée chez plusieurs de ces patients, une des patientes atteintes présentant une dystrophie musculaire des ceintures très sévère [25]. Ces données justifient la réalisation d'un bilan cardiaque et musculaire chez les patients présentant un syndrome de Dunnigan.

cas familiaux avec un phénotype de lipodystrophie sont souvent retrouvés à l'interrogatoire, mais les formes cliniques peuvent être différentes dans une même famille ou d'une famille à l'autre avec parfois association à des tableaux d'atteinte musculaire, cardiaque ou neurologique [8,25,27].

Les autres atteintes cliniques et biologiques ont été décrites ci-dessus.

Étiologie et diagnostic.

Le diagnostic repose sur la biologie moléculaire. La découverte en 2000 de la responsabilité de mutations hétérozygotes du gène *LMNA* codant la lamine A/C a permis de trouver, dans un grand nombre de cas, une mutation caractéristique en position 482 remplaçant une arginine par un acide aminé neutre [2,5,22,27]. D'autres mutations situées à proximité dans l'exon 8 en position 465 et 486 donnent un phénotype similaire. Deux mutations, situées dans l'exon 11 et qui affectent la lamine A mais non la lamine C, ont été identifiées : la mutation *R584H* donne une forme typique [27] alors que la mutation *R582H* a été rapportée chez deux sœurs ayant un syndrome de Köbberling [9]. La pénétrance

Autres formes de lipodystrophies liées à des mutations du gène *LMNA*

La recherche de mutations dans *LMNA* en dehors des sites classiques donnant le phénotype de syndrome de Dunnigan, en particulier, chez des patients présentant des formes associant des signes de lipodystrophie et des signes musculaires ou des signes de vieillissement accéléré, a conduit à identifier d'autres mutations de ce gène.

La mutation hétérozygote *R133L* a été trouvée chez plusieurs patients présentant une lipoatrophie généralisée, des troubles métaboliques et des signes de vieillissement précoce (OMIM 608056) [2,7]. Les mutations *R28W*, *R60G* et *R62G* dans l'exon 1 et *R527P* dans l'exon 9 donnent un tableau mixte associant lipodystrophie et signes musculaires ou cardiaques [2,23]. Enfin, notre équipe a trouvé des mutations chez des patients présentant un tableau dysmétabolique et une résistance à l'insuline, mais chez lesquels la lipodystrophie était mineure ou absente [28]. Il semble donc que les mutations de *LMNA* pourraient présenter une prévalence largement sous estimée dans ses formes moins typiques que le syndrome de Dunnigan, et qu'elles pourraient être responsables de syndromes d'insulinorésistance dans lesquels la lipodystrophie est au second plan [8].

Dysplasie acromandibulaire ou MAD et syndromes de vieillesse précoce

Le MAD, transmis sur un mode récessif, extrêmement rare, se caractérise par des atteintes osseuses donnant un phénotype caractéristique : menton fuyant dû à une hypoplasie de la mandibule avec visage en forme de tête d'oiseau, nez en forme de bec, épaules tombantes dues à une hypoplasie des clavicules, lésions cutanées, alopecie, petite taille.

Dans le MAD de type 1 (OMIM 248370), une lipodystrophie partielle avec lipoatrophie des extrémités des membres est présente, associée chez certains patients aux altérations métaboliques décrites ci-dessus. Ce syndrome a été identifié par Novelli et al. [18] comme faisant partie des laminopathies. Les mutations identifiées dans le gène *LMNA*, homozygotes ou hétérozygotes composites, sont en priorité *R527H*, mais les mutations *A529H* et *K542N* ont été également rapportées [2].

L'atteinte d'un autre gène a été identifiée chez un patient atteint de MAD et présentant une forme généralisée de lipodystrophie, le MAD de type 2 (OMIM 608612). Le gène en cause, *ZMPSTE24* ou *FACE1* code la métalloprotéase responsable du clivage protéolytique de la prélamine A en lamine A permettant d'éliminer le résidu farnesyl qui ancre la protéine immature dans la membrane nucléaire [2,4]. L'importance de cette enzyme a été révélée par la découverte qu'elle était mutée et inactive chez des patients présentant un syndrome très sévère et rapidement létal de vieillissement prématuré, la dermatopathie restrictive, syndrome congénital associant une gangue dermique et une hypoplasie pulmonaire à des anomalies osseuses. Chez ces patients l'accumulation de prélamine A est vraisemblablement le phénomène délétère conduisant à un vieillissement cellulaire accéléré [4].

De façon similaire, des mutations de *LMNA* sont responsables d'un syndrome de vieillissement accéléré, la progéria de Hutchinson-Gilford, en induisant une accumulation de prélamine A tronquée (la mutation la plus fréquente, *G608G*, hétérozygote, altère l'épissage des transcrits). Les patients atteints de progéria, outre les atteintes très graves osseuses, cutanées et cardiaques, létales vers 12–15 ans, présentent également une lipodystrophie. Les mutations apparaissent le plus souvent *de novo* [4].

Ainsi, les mutations de *LMNA*, le plus souvent hétérozygotes (sauf dans le MAD) ou du gène fonctionnellement associé *ZMPSTE24* sont responsables d'un ensemble de syndromes associant à des degrés divers lipodystrophie, troubles métaboliques et vieillissement précoce.

Diagnostic.

La recherche de mutations responsables de syndromes de vieillissement accéléré dans les gènes *LMNA* et *ZMPSTE24/FACE1* permet de poser le diagnostic.

FPLD3 liée au gène *PPARG*

Description clinique.

Ce syndrome appelé récemment PLRS (OMIM 604367) est caractérisé par une lipodystrophie modérée, atteignant les membres et les fesses, mais épargnant le tissu adipeux sous-cutané abdominal et le visage. Cette lipodystrophie peut être de diagnostic difficile. L'attention du clinicien est plutôt attirée par le tableau de résistance à l'insuline avec dyslipidémie majeure, diabète insulino-résistant et HTA sévère, tableau plus sévère que ne le voudrait la lipodystrophie. Les signes sont diagnostiqués chez l'adulte et absents chez l'enfant prépubère [2,20,21].

Étiologie et diagnostic.

Le diagnostic moléculaire repose sur la mise en évidence d'une mutation hétérozygote de *PPARG* touchant surtout le domaine de liaison au ligand de *PPAR γ* et entraînant le plus souvent un effet dominant négatif ou une inactivité de la protéine. Les mutations décrites sont *V290M*, *Y355X*, *F360L*, *R397C* et *P467L* ainsi qu'une substitution dans le promoteur de l'isoforme $\gamma 4$.

Pronostic.

Les patients présentent souvent des altérations métaboliques sévères et une athérosclérose précoce. Cependant, la réalisation d'un diagnostic anténatal ne semble pas justifiée.

Autres formes de lipodystrophies partielles familiales

Une famille présentant une mutation hétérozygote du gène codant l'enzyme Akt2/PKB impliquée dans la transmission du signal insuline a été décrite, la lipodystrophie ségrégeant avec le diabète dans la famille (OMIM 164731) [11].

Le syndrome de Kobberling, avec lipoatrophie des membres et augmentation du tissu adipeux sous-cutané abdominal reste une entité assez floue.

Lipodystrophies partielles acquises

Ce syndrome, appelé souvent le syndrome de Barraquer-Simons, atteint quatre fois plus souvent des femmes que des hommes et est caractérisé par une perte progressive de tissu adipeux de la partie supérieure du corps y compris du visage sans atteinte ou avec augmentation du tissu adipeux de la partie inférieure. Cette lipodystrophie intervient assez souvent après un épisode infectieux aigu dans l'enfance et suit une séquence céphalocaudale. Cette topographie est différente de toutes les autres lipodystrophies [17].

Au niveau biologique, les altérations sont inconstantes.

Une association avec des pathologies auto-immunes est parfois retrouvée. Fréquemment le facteur C3 du complément est abaissé et on retrouve le facteur néphritique, anticorps anti-C3. Une glomérulonéphrite membranoproliférative est observée chez un tiers des patients.

L'étiologie de ce syndrome reste inconnue. Très récemment, Hegele et al. [12] ont proposé que des mutations hétérozygotes du gène *LMNB2*, codant la lamine B2 de la lamina nucléaire, soient un facteur de prédisposition, mais nous n'avons pas retrouvé ces mutations chez les patients de notre banque de données (Olivier Lascols, résultats personnels).

Prise en charge

La prise en charge vise à prévenir la complication aiguë la plus préoccupante, la pancréatite aiguë, et à retarder la survenue des complications chroniques [3,6].

Le risque de pancréatite aiguë est présent chez les patients présentant une hypertriglycéridémie majeure : ces patients doivent suivre un régime strict, pauvre en sucres d'absorption rapide et sans alcool. Le régime permet d'améliorer les paramètres dysmétaboliques, mais il est difficile à suivre chez les patients BSCL et AGL caractérisés par un appétit vorace. Les fibrates ou les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont utiles pour réduire l'hypertriglycéridémie. Les statines peuvent être employées pour contrôler le LDL-cholestérol.

L'exercice physique régulier est recommandé comme pour les atteintes dysmétaboliques classiques.

La prise en charge des complications chroniques, dyslipidémie, HTA, diabète, utilise l'arsenal thérapeutique classique disponible. Chez ces patients présentant un diabète très insulino-résistant, l'utilisation des molécules insulinosensibilisatrices est justifiée et peut permettre d'améliorer également la stéatose hépatique : metformine et thiazolidinediones (pioglitazone et rosiglitazone actuellement disponibles) ont montré une efficacité dans certains cas. Quoi qu'il en soit, le diabète reste souvent très difficile à équilibrer et un traitement à l'insuline, avec des doses importantes, doit parfois être institué. Une association TZD plus insuline peut être nécessaire bien qu'elle soit hors AMM en France du fait du risque accru d'insuffisance cardiaque.

Un rôle potentiellement délétère des pilules estroprogestatives contenant des estrogènes de synthèse a été proposé chez les femmes présentant un syndrome de Dunnigan.

Un essai thérapeutique utilisant la leptine recombinante humaine a été mis en place aux États-Unis pour certains patients à taux de leptine endogène très basse et en France chez les enfants lipoatrophiques : les résultats sur le plan métabolique ont été excellents pour la grande majorité des patients, permettant de contrôler l'appétit chez ceux ayant des formes généralisées de lipodystrophie au prix d'un amaigrissement modéré [19].

Questions non résolues, état de la recherche

Les gènes responsables de plusieurs formes de lipodystrophie ont été identifiés comme indiqué ci-dessus. Cependant, même pour ces syndromes, la physiopathologie reste mal connue dans la majorité des cas.

Le rôle de la *seipine* demeure obscur alors que ce gène a été identifié il y a cinq ans. Il en est de même pour *AGPAT2* qui catalyse la synthèse d'acide phosphatidique et qui intervient dans la synthèse des triglycérides adipocytaires, mais également dans les voies de signalisation intra- ou extracellulaires.

Le domaine des laminopathies reste largement incompris [4] et on n'explique pas actuellement pourquoi des mutations dans la lamine A/C, protéine structurale du noyau, peuvent être responsables de différentes laminopathies. En ce qui concerne les lipodystrophies, il a été montré que le domaine C-terminal de la protéine, affecté dans les formes typiques de FLPD, était impliqué dans les interactions avec l'ADN et le facteur de transcription adipogénique

SREBP-1 [14]. Cette association serait affectée lorsque la lamine est mutée, empêchant le facteur de transcription de se fixer à l'ADN, ce qui permettrait d'expliquer en partie les anomalies de différenciation du tissu adipeux. Pour expliquer la sévérité accrue de ce syndrome chez les femmes par rapport aux hommes et sa survenue après la puberté, il a été proposé un rôle délétère des estrogènes. L'absence du tissu adipeux de la partie inférieure du corps, qui a un rôle protecteur démontré sur les troubles métaboliques et qui est naturellement plus développé chez les femmes, est un élément important à prendre en compte.

L'accumulation de prélamine A, du fait soit d'un défaut de l'enzyme de maturation ZMPSTE24, soit d'une non reconnaissance du site de protéolyse, soit enfin d'une disparition de ce site par raccourcissement de la protéine, est invoquée pour rendre compte du phénotype de vieillissement précoce. La prélamine A pourrait inhiber le recrutement des facteurs de réparation de l'ADN et entraîner une instabilité génomique [13,29] aboutissant à une activation du système p53 [26].

Les mutations de PPAR γ affectent le tissu adipeux, ce qui était attendu. Mais, de fait, les altérations métaboliques observées sont plus sévères que ne le voudrait la lipodystrophie. Le rôle de PPAR γ dans d'autres tissus est invoqué pour expliquer ces altérations [21].

La recherche de nouveaux gènes impliqués dans les lipodystrophies se poursuit en utilisant des approches de clonage positionnel et des études de gènes candidats.

Enfin, l'intérêt de la leptine comme traitement des lipodystrophies, même partielles, nous semble important à préciser. Dans les formes généralisées, elle représente déjà un espoir thérapeutique pour le futur.

Beaucoup reste donc à faire pour comprendre ces lipodystrophies. Quoi qu'il en soit, le fait que la perte de tissu adipeux, quelle qu'en soit l'origine, se traduise par une résistance sévère à l'insuline et des troubles métaboliques souligne le rôle majeur joué par le tissu adipeux dans ces fonctions. Les atteintes observées dans les lipodystrophies soulignent également le fait que l'absence de tissu adipeux dans certaines localisations donne des atteintes métaboliques semblables à celles résultant de l'excès de tissu adipeux de la partie supérieure du corps en particulier au niveau viscéral, fréquent dans le cadre de l'obésité abdominale.

Cependant, nous restons dans le cadre des lipodystrophies devant un grand nombre de questions non résolues et qui sont d'importance considérable en physiologie et pathologie :

- Pourquoi une atteinte unique, en particulier, une mutation génétique, va-t-elle se traduire par un phénotype opposé avec absence du tissu adipeux de certains dépôts (tissu adipeux sous-cutané des extrémités et de l'abdomen dans le syndrome de Dunnigan) et hypertrophie dans d'autres localisations (tissu adipeux sous-cutané du cou et du visage toujours dans le syndrome de Dunnigan) ? Il est évident que nous en sommes au début de la compréhension de la physiologie des différents dépôts de tissu adipeux ;
- Pourquoi les mutations d'un seul gène (par exemple celui de la lamine) peuvent-elles donner un nombre considérable de phénotypes en partie chevauchants ?
- Pourquoi plusieurs lipodystrophies génétiques ne s'expriment-elle pas ou peu dans l'enfance ? Les relations entre tissu adipeux et stéroïdes sexuels doivent être mieux comprises ;
- Quelles sont les relations entre tissu adipeux et vieillissement avec l'apparition de formes frontières ?

Les études sur toutes ces fonctions sont poursuivies en utilisant des modèles humains d'adipocytes, comparant les adipocytes sous-cutanés et viscéraux, en prenant en compte les autres types cellulaires et en particulier les macrophages qui jouent un rôle important dans la

physiologie du tissu adipeux, en étudiant les cellules (fibroblastes cutanés) et tissus (tissus adipeux lorsque disponible) des patients et en créant des modèles animaux reproduisant les anomalies génétiques des patients (modèles KO *seipine* et *AGPAT2* et knock in *LMNA 482*, obtenus et en cours d'étude).

Ainsi, ces pathologies rares sont des modèles d'étude importants pour les autres atteintes fréquentes du tissu adipeux, et qui représentent un coût majeur en santé publique, comme l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2.

Références

- [1] Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, et al. *AGPAT2* is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002;31:21–3.
- [2] Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:175–99.
- [3] Agarwal AK, Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu Rev Med* 2006;57:297–311.
- [4] Broers JL, Ramaekers FC, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol Rev* 2006;86:967–1008.
- [5] Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C *R482Q* mutation in Canadian kindred's with Dunnigan type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000;9:109–12.
- [6] Capeau J, Vigouroux C, Magre J, Lascols O, Caron M, Bastard JP. Lipodystrophic syndromes: congenital or acquired diseases of adipose tissue. *C R Biol* 2006;329:639–52.
- [7] Caux F, Dubosclard E, Lascols O, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1006–13.
- [8] Donadille B, Lascols O, Capeau J, Vigouroux C. Etiological investigations in apparent type 2 diabetes: when to search for lamin A/C mutations? *Diabetes Metab* 2005;31:527–32.
- [9] Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1776–82.
- [10] Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350:1220–34.
- [11] George S, Rochford JJ, Wolfrum C, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in *AKT2*. *Science* 2004;28:1325–8.
- [12] Hegele RA, Cao H, Liu DM, et al. Sequencing of the reannotated *LMNB2* gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. *Am J Hum Genet* 2006;79:383–9.
- [13] Liu B, Wang J, Chan KM, et al. Genomic instability in laminopathybased premature aging. *Nat Med* 2005;11:780–5.
- [14] 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.
- [15] Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001;28:365–70.
- [16] Magré J, Delepine M, Van Maldergem L, et al. Prevalence of mutations in *AGPAT2* among human lipodystrophies. *Diabetes* 2003;52:1573–8.

[17] Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine* 2004;83:18–34 (Baltimore).

[18] Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002;71:426–31.

[19] Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570–8.

[20] Savage DB, Tan GD, Acerini CL, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2003;52:910–7.

[21] Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581–9.

[22] Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153–6.

[23] Van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology* 2002;59:620–3.

[24] Van Maldergem L, Magre J, Khallouf TE, Gedde-Dahl Jr. T, Delepine M, Trygstad O. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet* 2002;39:722–33.

[25] Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA *R482W* mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5337–46.

[26] Varela I, Cadinanos J, Pendas AM, et al. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature* 2005;437:564–8.

[27] Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, 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 lipodystrophy. *Diabetes* 2000;49:1958–62.

[28] Young J, Morbois-Trabut L, Couzinet B, et al. Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation. *Diabetes* 2005;54:1873–8.

[29] Young SG, Fong LG, Michaelis S. Prelamin A, Zmpste24, misshapen cell nuclei, and progeria- new evidence suggesting that protein farnesylation could be important for disease pathogenesis. *J Lipid Res* 2005;46:2531–58.