

## LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 1 ¿UN SÍNDROME SUBDIAGNOSTICADO O RARO?

JIMENA SOUTELO<sup>1</sup>, MARIANA GRÜNEISEN<sup>1</sup>, CLARA FRITZ<sup>1</sup>, LAURA SORDO<sup>1</sup>,  
YANINA POWAZNIAK<sup>2</sup>, RUBÉN LUTFI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churrucá -Visca, <sup>2</sup>Argenomics SA, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La lipodistrofia parcial familiar de tipo 1 (LPF 1) es un síndrome caracterizado por la pérdida parcial de grasa subcutánea en extremidades con distribución incrementada de la misma en rostro, cuello y tronco. Es una identidad familiar aunque hay casos espontáneos. Hasta ahora no se conoce mutación responsable. Se debe realizar diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing. Es un síndrome poco frecuente y en oportunidades se llega al diagnóstico cuando los pacientes presentan complicaciones cardiovasculares o afectación pancreática como consecuencia de una grave alteración metabólica. Se presenta el caso de una paciente de 45 años con diabetes mellitus desde los 20 años de edad, mal control glucémico (HbA1c: 11.7%) e hipertrigliceridemia (TG: 3000 mg/dl), índice de masa corporal (IMC): 38, extremidades adelgazadas, pérdida de grasa subcutánea en glúteos, sobre elevación de pliegue por encima de los mismos, venas prominentes en miembros inferiores, cara de luna llena y marcada acantosis nigricans, hipertensión (TA: 150/100 mm Hg) y medidas de pliegues subcutáneos disminuidos. El dosaje de leptina fue 16.8 mg/ml. El estudio genético para gen LMNA fue negativo. Se instauraron medidas de cambio de estilo de vida, tratamiento con fenofibrato, insulina premezcla 50/50 y enalapril, obteniéndose una franca mejoría clínica, de la HbA1c (7.8%) y de los TG (243 mg/dl).

**Palabras clave:** lipodistrofia parcial familiar, síndrome de Köbberling

**Abstract** *Familial partial lipodystrophy type 1. A rare or underdiagnosed syndrome?* Familial partial lipodystrophy (FPL) type 1 is a syndrome characterized by loss of subcutaneous fat in arms and legs and an excess of body fat in face, neck, and torso. This rare syndrome is usually diagnosed when patients present cardiovascular complications or pancreatitis due to the severe metabolic abnormalities. Here we present the case of a 45 year old diabetic female without any pathological family history, a poor glycemic control (HbA1c 11.7%), hypertriglyceridemia (3000 mg/dl), a body mass index (BMI) of 38, thin limbs, subcutaneous fat loss in gluteal area and ledge of fat above them, prominent veins in lower extremities, moon face, and acanthosis nigricans; as well as hypertension (150/100 mmHg) and subcutaneous folds measuring less than average were observed. Hypercortisolism was discarded and leptin levels were measured (16.8 mg/ml, VR: BMI > 30: 50 mg/ml). Due to these clinical and biochemical manifestations, and low leptin levels (16.8 mg/ml), Kobberling syndrome was suspected; however, LMNA mutation analysis was negative. Changes in lifestyle and treatment with fenofibrate, biphasic insulin 50/50, and enalapril were initiated showing a significant metabolic improvement: HbA1c (7.8%) and TG (243 mg/dl). FPL type 1 is a familial disease, although there are spontaneous cases. No specific mutation is responsible for this syndrome. Due to its clinical manifestations, Cushing syndrome must be discarded.

**Key words:** familial partial lipodystrophy, Kobberling syndrome

La lipodistrofia es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por la pérdida total o parcial de tejido adiposo subcutáneo<sup>1</sup>. A menudo es acompañada de trastornos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina, diabetes mellitus, esteatosis hepática, esteatohepatitis y/o dislipidemia<sup>2</sup>. Estas alteraciones metabólicas pueden ser graves y generar complicaciones como pancreatitis

aguda, cirrosis hepática y enfermedad cardiovascular prematura. Otras manifestaciones posibles incluyen el síndrome de ovario poliquístico (SOP), acantosis nigricans y xantomas eruptivos ocasionados por hipertrigliceridemia grave<sup>2,3</sup>. La característica principal de la lipodistrofia es la ausencia selectiva de tejido adiposo y, como consecuencia, de los niveles de ciertas adipocitoquinas, fundamentalmente de la leptina<sup>2</sup>.

La lipodistrofia puede clasificarse en base al patrón o extensión de la pérdida grasa (parcial o generalizada), así como también según tenga origen genético o adquirido. Esta clasificación se basa en cuatro subtipos: lipodistrofia generalizada congénita, lipodistrofia generalizada ad-

Recibido: 24-I-2014

Aceptado: 2-IX-2014

**Dirección postal:** Dra. Jimena Soutelo, Complejo Médico Churrucá -Visca, Uspallata 3400, 1437 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4912-1256 e-mail: jimesoutelo@arnet.com.ar

quirida, lipodistrofia parcial familiar y lipodistrofia parcial adquirida<sup>4</sup>. A pesar del progreso en la identificación de los mecanismos moleculares y de la publicación de los criterios diagnósticos muchos pacientes son diagnosticados tardíamente<sup>2</sup>.

### Caso clínico

Una mujer de 45 años de edad consultó en marzo del 2013 por presentar oligomenorrea asociada a un mal control glucémico (HbA1c: 11.7%) e hipertrigliceridemia (3000 mg/dl). No presentaba antecedentes familiares de jerarquía. Refirió menarca a los 12 años, obesidad desde la pubertad y diagnóstico de diabetes mellitus desde el segundo embarazo a los 20 años de edad. Estaba medicada con insulina NPH 20 UI/día desde hacía 5 años y no tenía un plan alimentario ni automonitoreo glucémico. Presentó 7 gestas con 3 partos, 3 cesáreas y un aborto.

Al examen físico se constató un índice de masa corporal (IMC) de 38; índice cintura /cadera (ICC) de 1.1. Las extremidades estaban adelgazadas, presentaba pérdida de grasa subcutánea en glúteos, sobre elevación de pliegue por encima de los mismos (Fig. 1A y B), pliegue tricútipital (Fig. 2A), venas prominentes en miembros inferiores (Fig. 2B), cara de luna llena, y acantosis nigricans grave en cuello y axilas. Se encontraba hipertensa (TA: 150/100 mmHg) y las mediciones de pliegues realizadas con pliómetro o calibre *Lange Skinfold Caliper* arrojaron los siguientes resultados: pliegue bicipital de 14.6 mm (VR: 15 mm), pliegue tricútipital de 23.3 mm (VR: 27.6 ± 2.2), en el muslo de 7.3 mm (VR: 34.4 ± 3.3) y en pantorrilla de 7.5 mm (VR: 25.2 ± 2.3)

Se descartó hipercortisolismo por medición del cortisol libre urinario de 24 horas (CLU 24h) que fue de 54 µg/dl (VR: 20-120 µg/dl) y por la medición de cortisol post dexametasona: 1.1 µg/dl (VR: < a 1.8 µg/dl). La serología para HIV fue negativa y se realizó medición de leptina que arrojó un valor de 16.8 mg/ml (VR para IMC > 30: 50 mg/dl). En una ecografía abdominal se constató la presencia de esteatosis hepática.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas que incluyen la presencia de hipoleptinemia hicieron sospechar un cuadro de lipodistrofia parcial familiar tipo 1 o síndrome de Köbberling, por lo que se solicitó un estudio genético para la mutación del gen LMNA, exón 8-11, que resultó negativo.

Se inició plan alimentario acorde a edad y sexo del paciente y tratamiento médico basado en fenofibrato 200 mg/día, insulina premezcla 50/50 60 UI/día y enalapril 20 mg/día.

Trascurridos seis meses del inicio del tratamiento la paciente normalizó los registros de presión arterial, su IMC llegó a un valor de 37 y se alcanzó un mejor control metabólico con una HbA1c de 7.8% y TG de 243 mg/dl.

### Discusión

La lipodistrofia parcial predispone a la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y síndrome del ovario poliquístico. Se asocia, además, a episodios de pancreatitis y al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por lo expuesto, la lipodistrofia parcial no solo posee implicancias cosméticas<sup>1, 4</sup>.

Existe una considerable heterogeneidad en el patrón y extensión de la pérdida de masa grasa en las lipodistrofias parciales. Mientras que en algunos pacientes la pérdida de grasa es discreta, en otros es amplia<sup>1</sup>.

La lipodistrofia parcial familiar (LPF) puede manifestarse a partir de la niñez, pubertad o posteriormente, con pérdida grasa en las extremidades y acumulación en otras regiones del cuerpo. Así, pacientes que en su niñez tenían una distribución corporal normal (en rostro, cuello y abdomen) comienzan a acumular grasa posteriormente. Este cuadro suele ser mucho más grave y frecuente en la mujer. Asimismo, su diagnóstico en hombres es más dificultoso debido al mayor desarrollo de masa muscular en extremidades y masa grasa en abdomen en comparación con la mujer en edad fértil<sup>1, 4</sup>.

La LPF tipo 1 o síndrome de Köbberling fue descrita por primera vez en 1971 y se caracteriza por la pérdida de masa grasa en extremidades y por el incremento del tejido graso en cara, cuello y tronco<sup>5</sup>. Hasta el momento no se ha descrito ningún gen responsable de la misma.

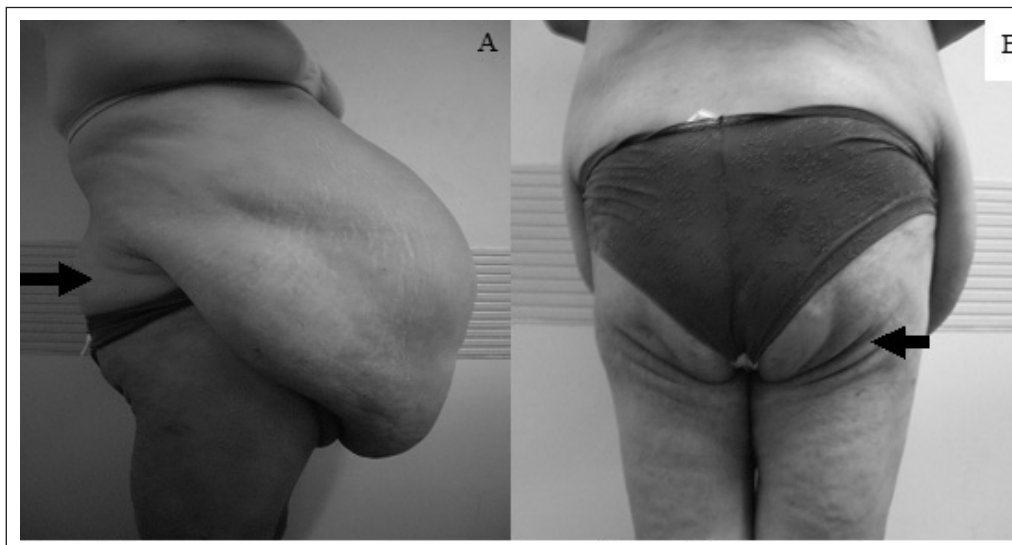


Fig. 1 A.– La flecha muestra la presencia del pliegue supra glúteo consecuencia de la pérdida de masa grasa glútea observado en Fig. 1 B

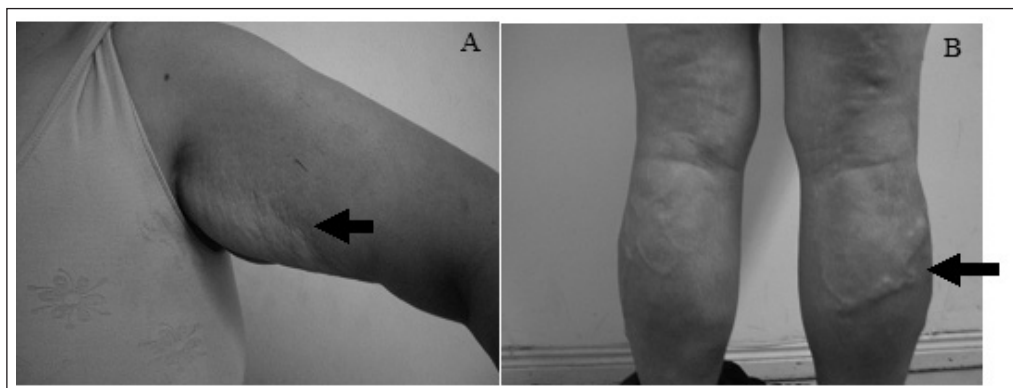


Fig. 2 A.– Pliegue tricpital, consecuencia de la pérdida grasa. B: venas prominentes por falta de tejido adiposo en extremidades inferiores.

Su diagnóstico se basa en función a manifestaciones clínicas y bioquímicas<sup>5</sup>. Los criterios anatómicos son: pérdida de tejido graso subcutáneo en extremidades, pliegue superior glúteo (como consecuencia de la pérdida de grasa glútea), pliegue de grasa por debajo del deltoides/tríceps, obesidad troncal y acantosis nigricans<sup>5</sup>. Los criterios metabólicos bioquímicos son diabetes mellitus e hipertrigliceridemia.

En virtud de que nuestra paciente presentaba los criterios clínicos y bioquímicos antes descritos, se sospechó la presencia de una LPF tipo 1. Para corroborarlo, fue sometida al estudio genético de la mutación del gen de la lamina (LMNA A/C) localizada en el cromosoma 1q21-22. El resultado negativo de dicho estudio confirmó nuestra presunción, descartando la presencia de la LPF tipo 2 o síndrome de Dunnigan<sup>6,7</sup>.

En función a las características clínicas y bioquímicas de la paciente no se solicitaron los estudios genéticos para las mutaciones del receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR $\gamma$ )<sup>8</sup>, el oncogén homólogo timoma murina (AKT2)<sup>9</sup> y el defecto sobre la perilipina 1 (PLIN1), estas tres mutaciones se caracterizan solo por pérdida de grasa subcutánea en extremidades<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, nuestra paciente podría ser considerada para el uso futuro de la metreleptina (análogo de la leptina humana), recientemente aprobada por la FDA como terapia de reemplazo para pacientes con complicaciones ocasionadas por el déficit de leptina en la lipodistrofia congénita o adquirida generalizada<sup>11-13</sup>.

Se han informado aproximadamente 1000 casos de lipodistrofias. Si bien es considerado un síndrome poco frecuente, faltan datos epidemiológicos más exactos<sup>1</sup>.

Presentamos este caso clínico no solo por su rareza sino también para que sea tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial ante un paciente con obesidad central, diabetes e hipertrigliceridemia, y en función de las probables complicaciones cardiovasculares tempranas que suelen presentarse.

**Agradecimiento:** A la Dra. Carla Musso por sus sugerencias.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

- Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-26.
- Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT, et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy – An AACE Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2013; 19: 107-16.
- Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 507-13.
- Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Annales d'Endocrinologie* 2012; 13: 170-89.
- Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Bruzell JD, Chait A. Köbberling type of familial partial lipodystrophy. An underrecognized syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 1819-24.
- Peters JM, Barnes R, Bennett L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet* 1998; 18: 292-5.
- Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.
- Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 408-11.
- George S, Rochford JJ, Wolfrum C, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science* 2004; 304: 1325-8.
- Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364: 740-8.
- Chan JL, Lutz K, Cochran E, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract* 2011; 17: 922-32.
- Simha V, Subramayam L, Szczepaniak L, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 785-92.
- Chou K, Perry CM. Metreleptin: First global approval. *Drugs* 2013; 73: 989-97.