



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

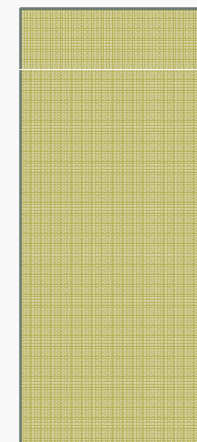


Por un niño sano
en un mundo mejor

LIPODISTROFIAS

Servicio de Nutrición y Diabetes
Hospital de Niños P. de Elizalde

DRA. MARÍA EUGENIA ANDRÉS



LIPODISTROFIAS



Son un raro y heterogéneo grupo de trastornos congénitos y adquiridos que tienen en común el déficit parcial o generalizado del tejido adiposo en ausencia de estados hipercatabólicos o carencia nutricional.

J. Clin endocrinol Metab, dec 2016, 101(12): 4500- 4511

LIPODISTROFIAS

La pérdida de tejido adiposo lleva a la deficiencia de adipocitoquinas (leptina)

La deficiencia de leptina se asoció con:

- Depósito de grasa ectópica (hígado y masa muscular)
- Anomalías metabólicas asociadas a la isulinoresistencia: hiperglucemia, dislipidemia, esteatosis hepática.

1. Chan JL, Oral EA. *Endocrin Pract.* 2010;16(2):310-323.
2. Oral EA. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1):61-77.
3. Fiorenza CG, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-150.
4. Huang-Doran I, et al. *J Endocrinol.* 2010;207(3):245-255.

LIPODISTROFIAS

El grado de pérdida de grasa determina la gravedad de las complicaciones metabólicas

- Variedad localizada: áreas pequeñas (implicancias cosméticas)
- Variedad parcial: afecta extremidades, simétrica
- Variedad generalizada: pérdida de grasa de casi todo el cuerpo.

1. Chan JL, Oral EA. *Endocrin Pract.* 2010;16(2):310-323.

2. Garg A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325.

3. Javor ED, et al. *Diabetes.* 2005;54(7):1994-2002.

J. Clin endocrinol Metab, dec 2016, 101(12): 4500- 4511

CLASIFICACIÓN DE LIPODISTROFIA

CONGENITA

ADQUIRIDA

GENERALIZADA

Lipodistrofia Congénita Generalizada (LCG) (Berardinelli-Seip)¹

- Pérdida generalizada de grasa, generalmente reconocida al nacimiento
- Anomalías metabólicas que comúnmente se manifiestan en la niñez

Lipodistrofia Adquirida Generalizada (LAG) (Síndrome de Lawrence)¹

- Pérdida de tejido adiposo en la niñez o adolescencia
- La pérdida puede ser rápida (en semanas) o gradual (en años)

PARCIAL

Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP) (Dunnigan, Köbberling, mandibuloacral)^{1,2}

- Pérdida de tejido adiposo durante la pubertad
 - Anomalías metabólicas observadas durante la edad adulta
- Gen PPAR γ o LMNA. Autosomina dominante

Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) (Barraquer-Simons)¹

- Pérdida de tejido adiposo en la niñez o adolescencia de modo céfalocaudal
- Exceso de grasa en las extremidades inferiores

1. Handelsman Y et al. *Endocr Pract.* 2013;19(1):107-116.
2. Garg A. *N Engl J Med.* 2004; 350(12): 1220-1234.
2. Garg A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325.

NATALIA

Servicio de Nutrición y Diabetes HGNPE

Edad: 9 meses (FN: 11/10/90)

Regular progreso de peso. Buena actitud alimentaria.

PN: 3 kg.

crecimiento y desarrollo normal para la edad.

Ex físico:

Disminución generalizada de grasa subcutánea,
musculatura aumentada, venas prominentes.

Mejillas hundidas,

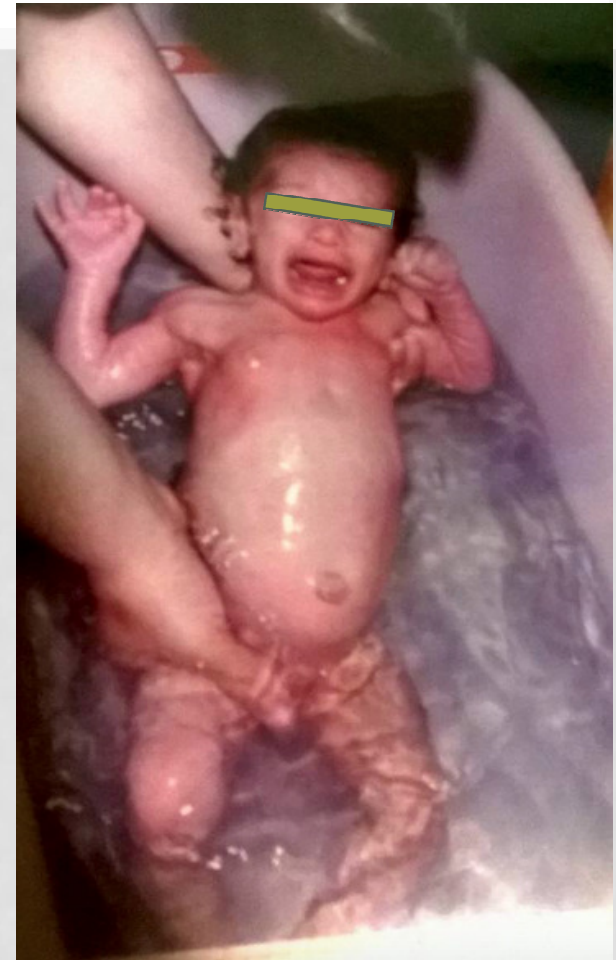
orejas grandes, hipertelorismo ocular,
abdomen distendido, hernia umbilical.

Peso en Pc 25

Talla en Pc 75

Triglicéridos : 235 mg/dl

Glucemia normal

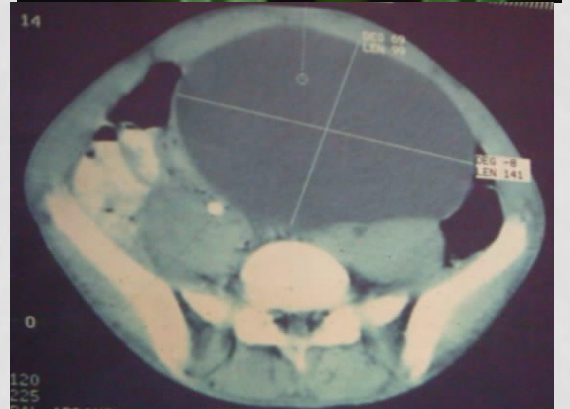


NATALIA

- Se realizó seguimiento clínico hasta la edad de 8 años.
- Durante su evolución presentó un crecimiento normal en percentilo 75.
- Hipertrigliceridemia sin otra sintomatología asociada
- PTOG normal.



Edad 14. Aspecto acromegaloide. Acantosis nigricans. Hepatomegalia discreta a 2 cm del reborde costal, sin esplenomegalia. Consulta por lesiones quísticas en matriz ósea (hallazgo). Refiere hambre voraz.. Menarca a los 12 años de edad con irregularidades menstruales. Talla pc 50 IMC: 21.



Glucemia: 147mg/dl

Triglicéridos: 347mg/dl,

CT. 226 mg/dl y transaminasas levemente aumentadas. HbA1C: 6,5%

Leptina: 3,8ng/ml

NATALIA. EVOLUCIÓN

2 internaciones por pancreatitis.
Acantosis Nigricans. Oligomenorrea
Se palpa borde hepático a nivel umbilical.

Laboratorio: (16/8/12) 22 años

Glucemia : 166mg/ dl.

Colesterol total: 301mg/ dl

Triglicéridos: 2501mg/ dl

Albuminuria: 2433ucg/ min

TGO: 27

TGP: 25

HbA1C: 7,8%

En tratamiento con: Metformina. Rosuvastatina. Ezetimibe. Fenofibrato,
enalapril, Insulina corriente humana.

Ecografía de carótida No se evidencian lesiones en los territorios estudiados.

Aorta abdominal: Normal.

Ecografía Abdominal: HIGADO GRASO.



SME. DE BERARDINELLI-SEIP

La lipodistrofia se debe a una alteración en la diferenciación del adipocito, o en el transporte o el depósito de lípidos en el adipocito

LGC Síndrome de Berardinelli-Seip

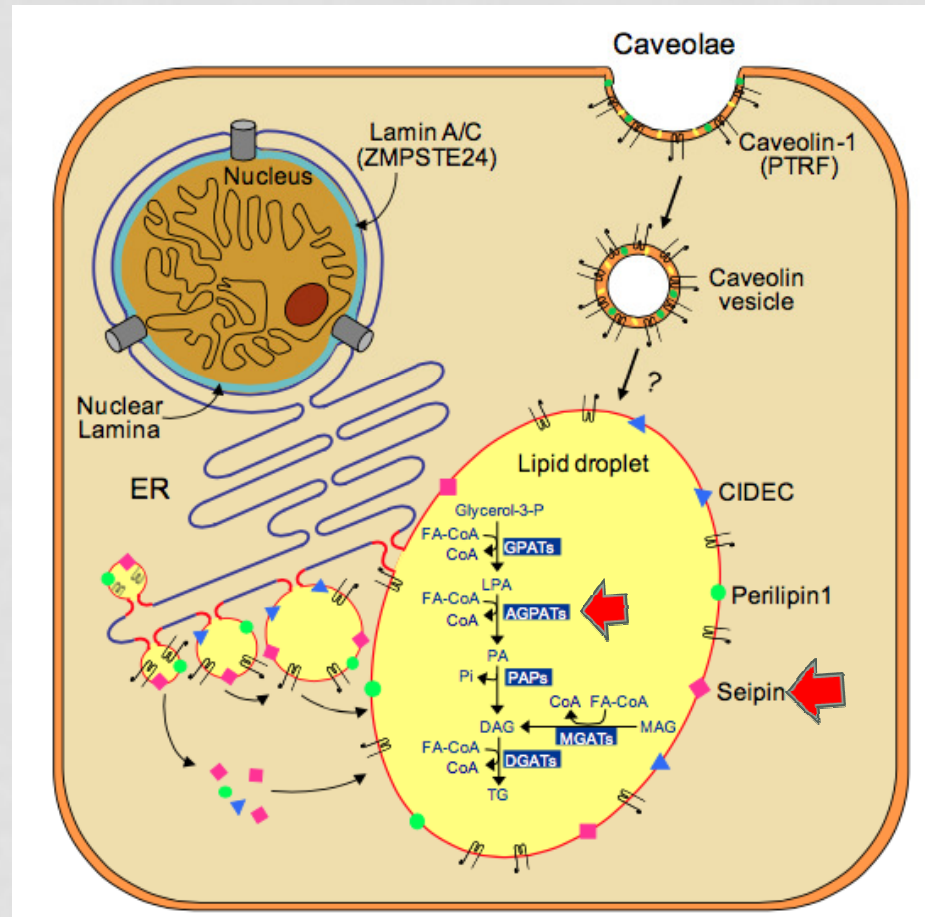
Trastorno autosómico recesivo

Dos variantes :

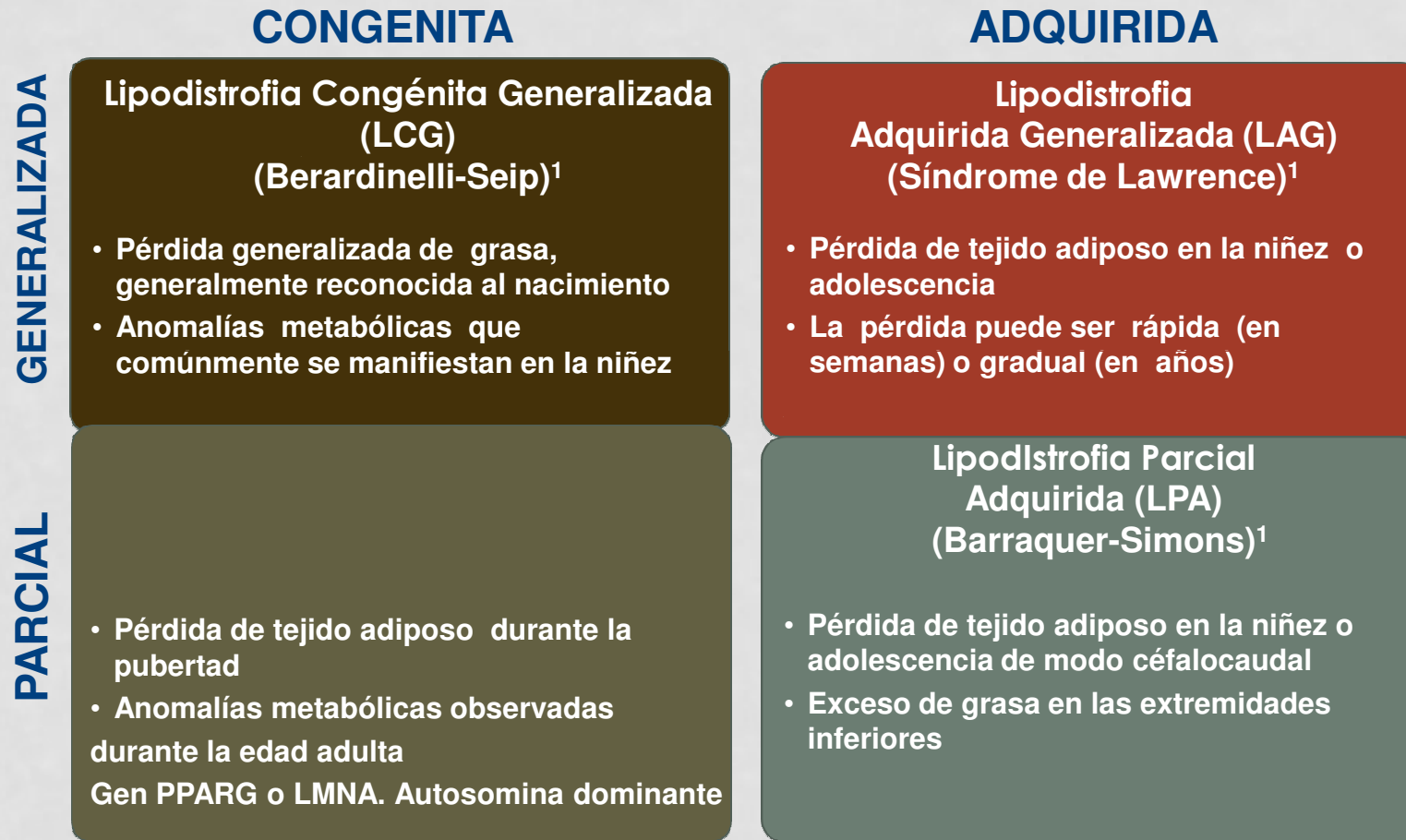
Mutación gen 1-acilglicerol-3
fosfato-O- aciltransferasa 2
AGPAT2 cromosoma 9 (9q34)
(*BSCL1*)

Mutación gen que codifica
proteína transmembrana
"seipina" cromosoma 11
(11q13) (*BSCL2*)

Otros dos genes, caveolina 1
(*CAV1*) y de la polimerasa I
y factor liberador
transcripción (*PTRF*)



CLASIFICACIÓN DE LIPODISTROFIA



1. Handelsman Y et al. *Endocr Pract.* 2013;19(1):107-116.
2. Garg A. *N Engl J Med.* 2004; 350(12): 1220-1234.
2. Garg A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325.

MATÍAS

Fecha de primer consulta 29/4/2004 al Servicio de Nutrición y Diabetes del HGNPE

Edad: 11 años y 2 meses

Pérdida de peso, desaparición del tejido celular subcutáneo, Hiperfagia

Comienza con astenia, febrícula, nódulos subcutáneos en carrillos compatibles con paniculitis.



Se palpan tumoraciones pequeñas, móviles y blandas en carrillos

Características físicas acromegaloides: cejas prominentes, mandíbula saliente, nariz amplia, grandes manos y pies.



Talla: 145,2 cm (pc 50-75)

Peso: 38 kg (pc 50-75)

Hipertrofia muscular. Venas prominentes
Abdomen prominente, hepatomegalia y
hernia umbilical.

Agrandamiento de pene, testículos
prepuberales (1-2 cc)

Acantosis nigricans cuello y axilas





2004/08/12



2004/08/12



2004

2004/08/12

ANTECEDENTES

Antecedentes personales

- término, P N 4040 gr.
- No refiere antecedentes perinatales.



Antecedentes familiares:

- Madre sana.
- Padre con fenotipo acromegaloide

MATÍAS PRIMEROS MESES



MATÍAS. 4 A 7 AÑOS DE EDAD



MATÍAS. E: 10 AÑOS 11M



MATÍAS

Laboratorio de inicio: 7/5/2004

PTOG:

Glucosa (mg%) B: 68 30': 128 60': 148 90': 128 120': 129

Insulina (mIU/ml) B: 90,6 30': 324 60': >400 90': >400 120': >400

TGP: 347 UI/L TGO: 151 UI/L HbA1c: 7%

Colesterol: 141 mg% - Triglicéridos: 235 mg% -

HDL: 26 mg% - LDL 68 mg%

creatinina: 0,5 mg %

Nivel de Leptina: 1,8 ng/ml

TSH: 0,89 mIU/ml - T4L: 1 ng/dl

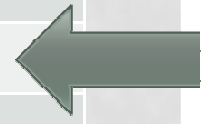
Ultrasonido abdominal: hígado con ecogenicidad aumentada(hígado graso). Esplenomegalia leve.

Edad ósea: 10 a

MATÍAS. EVOLUCIÓN CLÍNICA

- HAMBRE VORAZ.
- INFECCIONES A REPETICIÓN: celulitis, osteomielitis, meningococemia.
- HEPATOESPLENOMEGALIA
- ESTEATOHEPATITIS CON HIPERTENSION PORTAL.
- SANGRADOS HÚMEDOS
- MIOCARDIOPATÍA HIPERTROFICA

Fecha	2005	2007	2008	2009	2010	2011
Glucemia	73	76	186	280	289	284
Insulinemia	222	84,4				
TGP/TGO	1408/1283	235/195	118/61	116/162	188/144	103/170
BT/BD	0,5/0,2	1,18/0,5		1,34/0,4	0,6/0,2	
γGT	165	133	106	133	200	171
HbA1C	7%	7,65%	8,4%	10,1	>14%	12,1
Albuminuria					8,1ug/min	
T.P	74%	64%	59%	75%	86%	107%
KPTT	30"	39"	37"	35"	34"	29,9"
Plaquetas	100000	60000	80000	84000	142000	119000
CT	139	129		165	152	214
LDL	57,4	70,8	141	74		
HDL	20	31	27	22	17	21
TGL	308	136	259	347	606	1099
FAL	1137	1243			208	262
CPK	424					163
	Met 500 Fenob 200	Met 1500 Fenof 200	Met 2000 Fenof 200	Fenof. 200	Fonof.200	Fenof
	Ac.Ursodes	VitK	Ins 20U		VitK	514U/dia

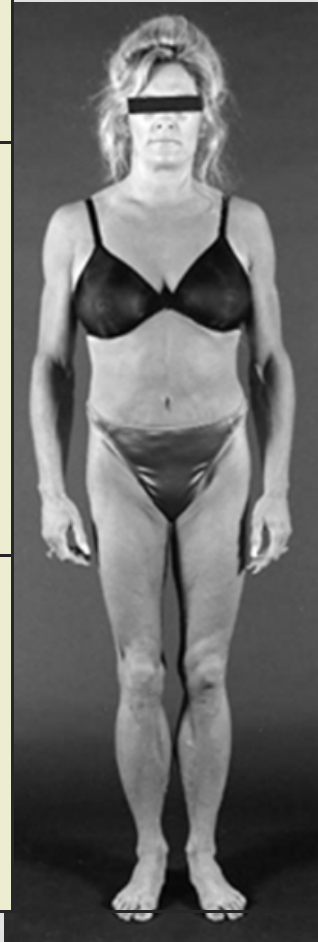


¿Qué información es necesaria para hacer el diagnóstico clínico de lipodistrofia generalizada?

DE ACUERDO GRUPO DE TRABAJO DE LA AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AAACE) TENIENDO EN CUENTA QUE CIERTOS TIPOS DE LIPODISTROFIA, PUEDEN TENER SEMEJANZA CON CONDICIONES METABÓLICAS (OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO, DIABETES MELLITUS)

- Pérdida o ausencia de grasa corporal subcutánea en forma generalizada
- Diabetes mellitus que requiere de altas dosis de insulina (p.ej., requiere ≥ 200 U/día, ≥ 2 U/kg/día, o actualmente en tratamiento con 500 U de insulina)
- Otras evidencias de resistencia severa a la insulina
 - Acantosis nigricans
 - Síndrome de ovario poliquístico o síntomas similares al síndrome de ovario poliquístico (hiperandrogenismo, oligomenorrea, y/o ovarios poliquísticos)
 - Hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg/dL) Niveles de triglicéridos que no responden al tratamiento y/o a las modificaciones en la dieta (≥ 250 mg/dL)
 - Antecedentes de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia
- Evidencia de esteatosis hepática o esteatohepatitis
- Antecedentes familiares o apariencia física similar y/o antecedentes de pérdida de grasa
- Musculatura prominente y flebomegalia (venas prominentes) en las extremidades
- Hiperfagia desproporcionada (no puede parar de comer, se despierta para comer, se desvive por la comida)
- Hipogonadismo secundario en el hombre o amenorrea primaria/secundaria en mujer.

	LCG*1,2	LAG2,3
EDAD DE INICIO	<ul style="list-style-type: none"> • Al nacimiento o inmediatamente después • Genética 	<ul style="list-style-type: none"> • Niñez temprana o adolescencia • Autoinmune
FORMAS TÍPICAS DE PRESENTACION	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de grasa generalizada a nivel muscular • Hepatoesplenomegalia • Prominencia umbilical o hernia en la infancia 	<ul style="list-style-type: none"> • Más común (3 veces) en mujeres • Hepatoesplenomegalia • Prominencia umbilical • Pérdida de grasa extensiva generalizada
SIGNOS Y SINTOMAS	<p>Miocardiopatía hipertorofica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Acantosis nigricans • Apetito voraz y crecimiento acelerado en la niñez 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatía hipertrófica • Diabetes • Acantosis nigricans • Apetito voraz • Presencia de otras enf. autoinmunes



1. Garg A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325.
 2. Handelsman Y et al. *Endocr Pract.* 2013;19(1):107-116.
 3. Misra A, Garg A. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(2):129-146.

Las mujeres afectadas también pueden presentar clitoromegalia, y los hombres también tienen tendencia a tener genitales externos agrandados

CLASIFICACIÓN DE LIPODISTROFIA

CONGENITA



ADQUIRIDA

Lipodistrofia Adquirida Generalizada (LAG) (Síndrome de Lawrence)¹

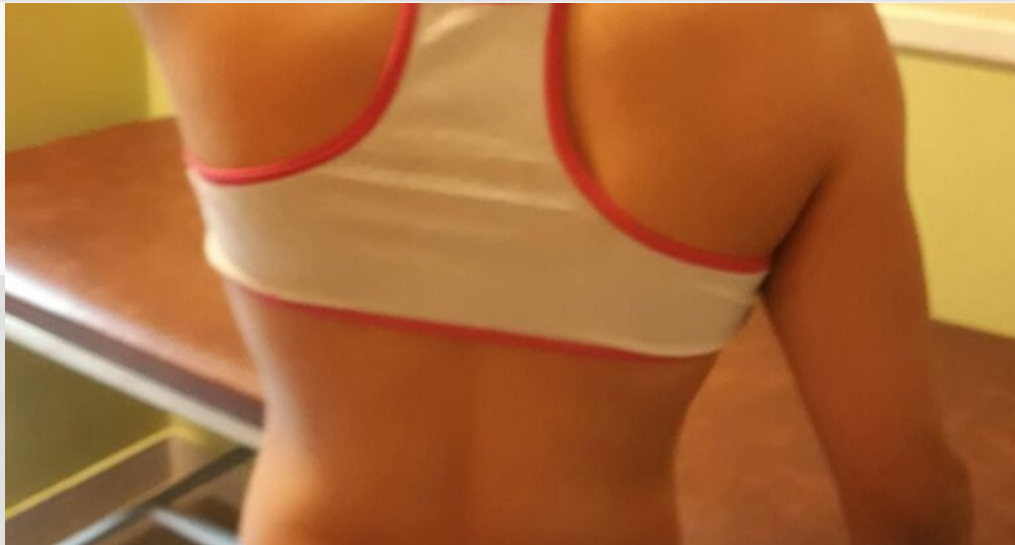
- Pérdida de tejido adiposo en la niñez o adolescencia
- La pérdida puede ser rápida (en semanas) o gradual (en años)

Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) (Barraquer-Simons)¹

- Pérdida de tejido adiposo en la niñez o adolescencia de modo céfalocaudal
- Exceso de grasa en las extremidades inferiores



1. Handelsman Y et al. *Endocr Pract.* 2013;19(1):107-116.
2. Garg A. *N Engl J Med.* 2004; 350(12): 1220-1234.
2. Garg A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-3325.



Sophia

9a8m

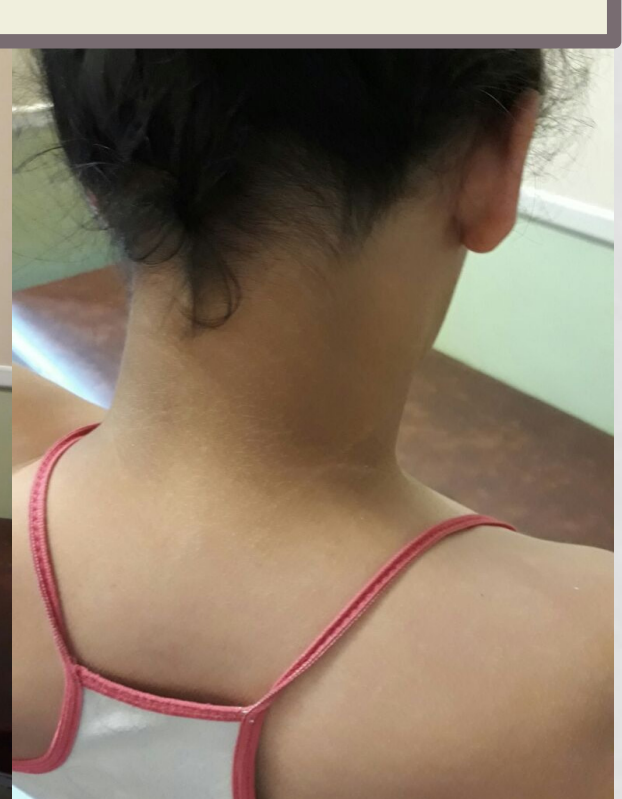
LDL: 141 mg/dl

TGL: 254mg/dl

Ins: 52uU/ml

HDL: 45mg/dl

HbA1C: 5,4%



GUILLERMINA

Lipodistrofia parcial?
Acanthosis nigricans
en cuello y axilas
Hepatoesplenomegalia
Esteatosis hepática.
Biopsia (26/1/15):
Mínima y variable
fibrosis periportal.





LEONEL

5 a 2m (4/1/17)

Inicio a los 2 años de edad

CT: 206 mg/dl

LDL 136 mg/dl

TGL: 113mg/dl

GLU: 93mg/dL

Insulinemia: 4,9uU/ml

HbA1C: 5,1%

Biopsia de piel: lipodistrofia focal/parcial (4/15)



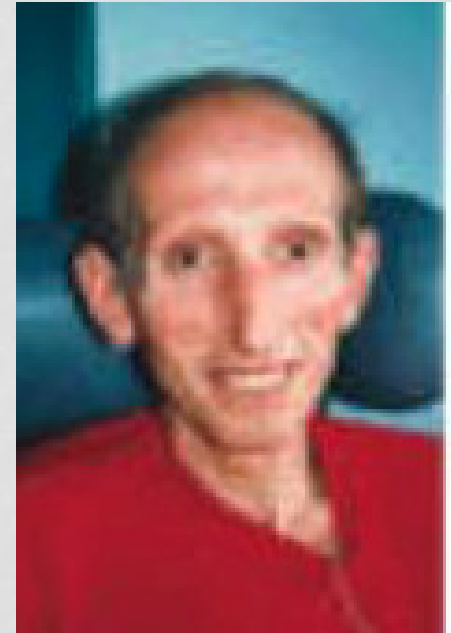
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Anorexia nerviosa



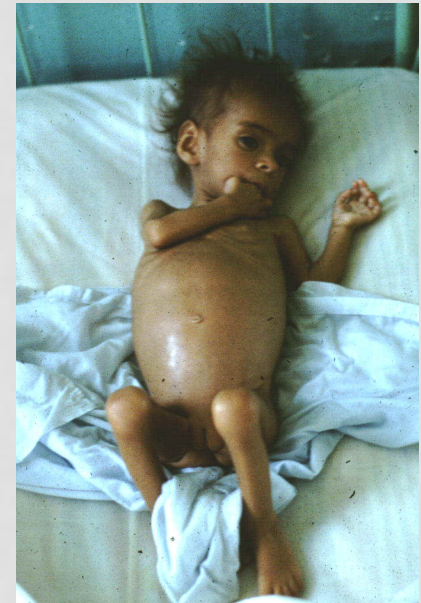
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Anorexia nerviosa
- Síndrome de Werner



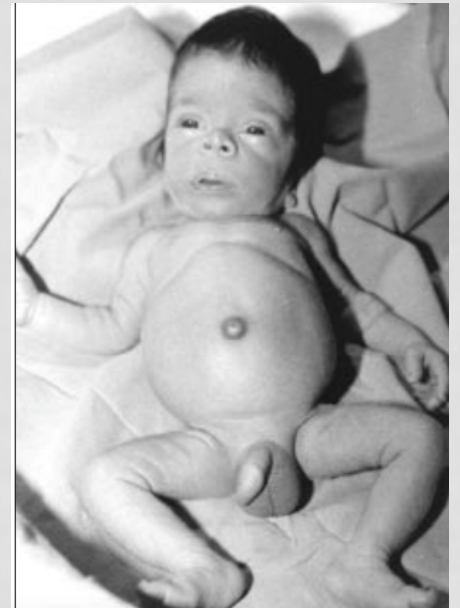
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Anorexia nerviosa
- Síndrome de Werner
- Desnutrición primaria y secundaria



DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Anorexia nerviosa
- Síndrome de Werner
- Desnutrición primaria y secundaria
- Leprechaunismo



DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Anorexia nerviosa
- Síndrome de Werner
- Desnutrición primaria y secundaria
- Leprechaunismo
- Síndrome SHORT



OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Síndrome progeroide neonatal o Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch
- Progeria de Hutchinson -Gliford
- Diabetes mellitus mal controlada
- Hipertiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal
- Neoplasias
- Sida

OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

Cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio)

Metreleptina:

- Leptinemia <4 ng / ml,
- HbA1c $\geq 8\%$,
- Triglicéridos ≥ 500 mg / dL)

Tratamiento de comorbilidades específicas

- Diabetes: Metformina, Insulina
- Dislipidemia: estatinas, fibratos y/o ácidos grasos de cadena larga omega 3
- Hipertensión : (ACE)-inhibidores, (ARBs)
- Enfermedad hepática: ácido ursodesoxicólico
- Tratamiento estético.
- Consulta y tratamiento en equipo de Salud mental

Meehan CA. Expert Rev. Clin. Pharmacol. Early online, 1–10 (2015)

R Brown. J Clin Endocrinol Metab , 2016

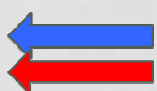
Natalia

	basal	3m	6m	12m
Glucemia	181mg/dl	87	93	95
Creatininemia	0,8mg/dl	0,8	0,63	0,57
Uremia	37mg/dl	60		
TGO	33U/L	27	18	26
TGP	34U/L	26	16	26
CT	543mg/dl	91	150	173
HDL	50mg/dl	50	35	38
LDL	243mg/dl	30	103	117
HbA1c	8%	6%	4,6	5,50%
TGL	1209m	58	58	93
LEPTINA	3,8			
ACANTOSIS	si	no	no	no
HIGADO GRASO por ECO	si			no
Microalb	2433mg/dl	276	176	139
Peptido C	1,5			3,1
insulina	0,8U/kg	susp	susp	susp
Metformina	2g/día	500	susp	susp
Fenofibrato	200mg/día	100	susp	susp
enalapril	2,5mg/día	2,5mg/día	2,5mg/día	2,5mg/día

[Redacted]



Fecha	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2016
Glucemia	73mg/dl	76	186	280	289	284	86	86	96
Insulinemia	222uU/ml	84,4				39,2	12	11	34
TGP/TGO	1408/1283U/l	235/195	118/61	116/162	188/144	103/170	78/153		41/56
BT/BD	0,5/0,2mg/dl	1,18/0,5		1,34/0,4	0,6/0,2				0,8/0,3
γGT	165U/l	133	106	133	200	217			34
HbA1C	7%	7,65%	8,4%	10,1	>14%	13%	4,9%	5,8%	5,5%
Pept. C						2,9	4,08	5,9	4,59
T.P	74%	64%	59%	75%	86%	107%	84%		78%
KPTT	30"	39"	37"	35"	34"	29,9"	40"		30,4"
Plaquetas	100000mm3	60000	80000	84000	142000	119000	246000	122000	102000
CT	139mg/dl	129		165	152	214	108	126	121
LDL	57,4mg/dl	70,8	141	74			48	80	78
HDL	20mg/dl	31	27	22	17	21	48	37	31
TGL	308mg/dl	136	259	347	606	1099	36	41,7	84
FAL	1137U/l	1243			208	262	178		121
CPK	424U/l					163	237	79,7	325
met	500mg/d	1500	2000				susp	susp	susp
Ac. Urs.	300mg/d	300				300	300	300	300
Insulina			20U	120U	450U	514U	30U	susp	



cambios post metreleptina
inicio de metreleptina

Musso et al. Metreleptin treatment in three patients with generalized lipodystrophy. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2016:9 123–127

DIAGNÓSTICO DE LIPODISTROFIA GENERALIZADA

- El diagnóstico clínico, antecedentes y examen físico, niveles de leptina, marcadores genéticos.
- Los pacientes pueden ser diagnosticados iniciando adultez, después de haber consultado con varios profesionales médicos.
- Generalmente el tratamiento lo inicia un especialista.
- Para el seguimiento se requiere un enfoque multidisciplinario
- Los antidiabéticos e hipolipemiantes actuales son insuficientes debido a la severidad de las anomalías metabólicas.

MATÍAS HOY, 23 AÑOS DE EDAD



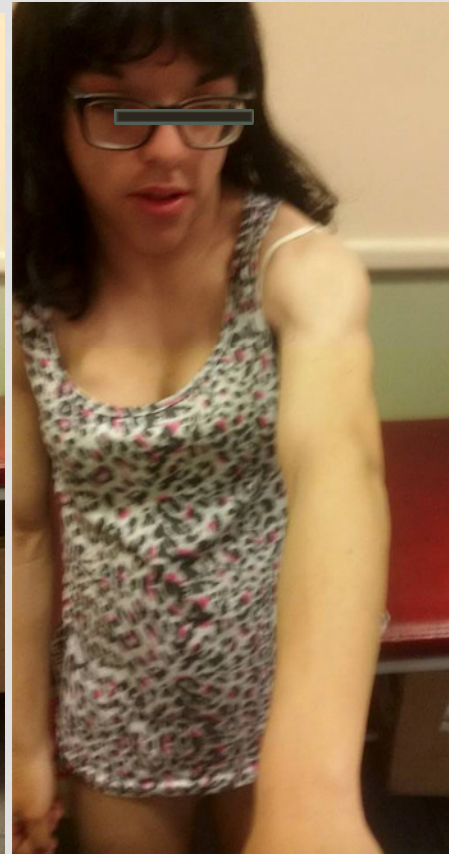
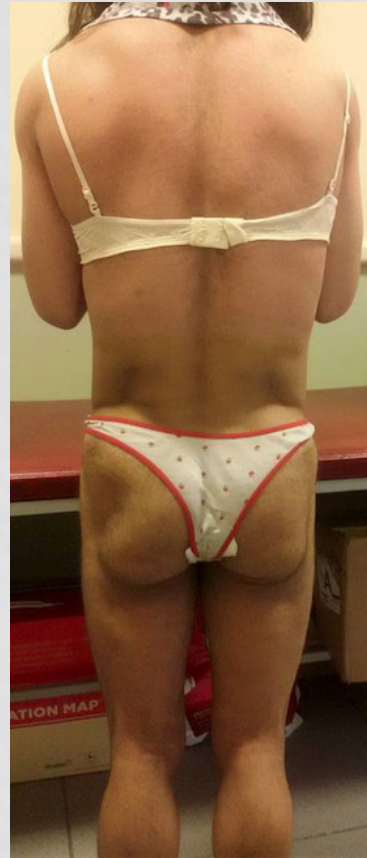
EN PAREJA



Y FORMÓ UNA FAMILIA



AGUSTINA, 17 AÑOS: LCG EN TRATAMIENTO CON
METRELEPTIN
DESDE DICIEMBRE 2016



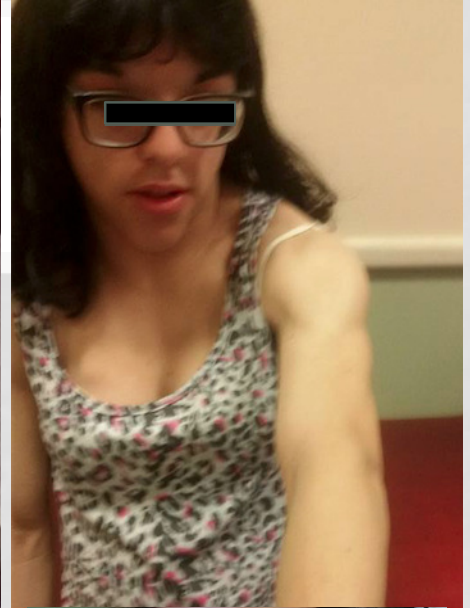
AGUSTINA

	0	3m	12m
HbA1C	4,8%	4,3	
HDL	16 mg/dl	24	
trigliceridemia	2057 mg/dl	58	
Glucemia	97 mg/dl	99	
CT	352 mg/dl	134	
LDL	168 mg/dl	87	
leptina	1,12 mg/dl		
insulinemia	101 uUI/ml	31,4u	
Esteatosis	si		
acantosis	si	Muy mejorada	

TENER EN CUENTA...

- La Lipodistrofia puede estar subdiagnosticada, por lo tanto es importante reconocer las características clínicas típicas de la enfermedad y diferenciar los subtipos de lipodistrofia.
- Todo paciente con diabetes mellitus que requiere altas dosis de insulina, hipertrigliceridemia ≥ 500 mg/dL, resistencia a la insulina, e hiperfagia con pérdida de masa grasa.

“No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa aquello que no se conoce.”



Muchas Gracias

