



Sociedad Española de Lipodistrofias

<https://sites.google.com/site/lipodystrophy/>

[lipodistrofias@gmail.com](mailto:lipodistrofias@gmail.com)



[www.asociacionaeli.com](http://www.asociacionaeli.com)

[info@asociacionaeli.com](mailto:info@asociacionaeli.com)

COLABORAN



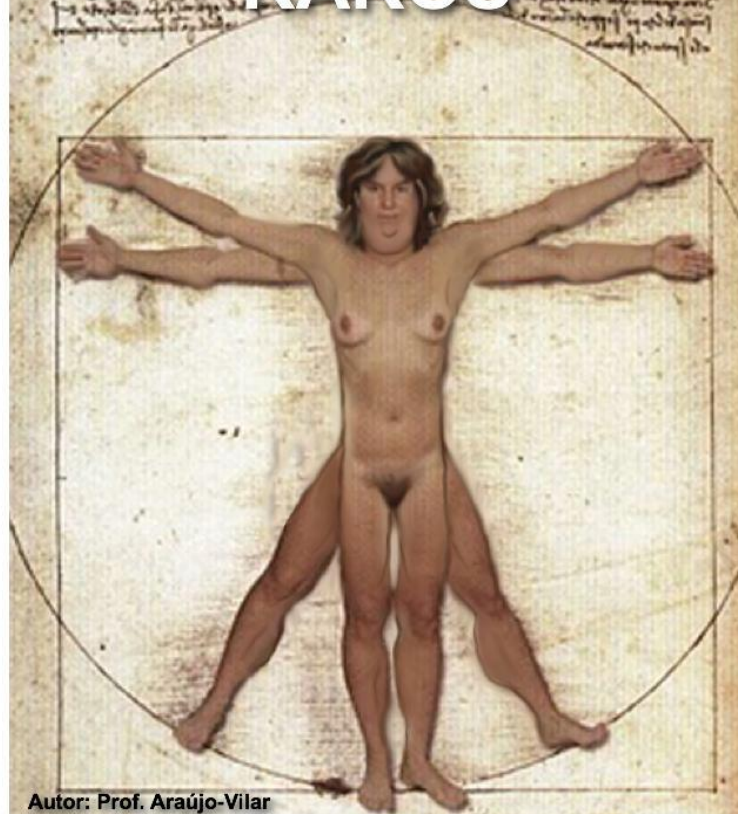
genroutes

Empresa de diseño y realización de paneles de análisis multigénico personalizados como herramienta de apoyo al diagnóstico clínico diario de las lipodistrofias familiares y otros trastornos monogénicos

[administrador@genroutes.com](mailto:administrador@genroutes.com)

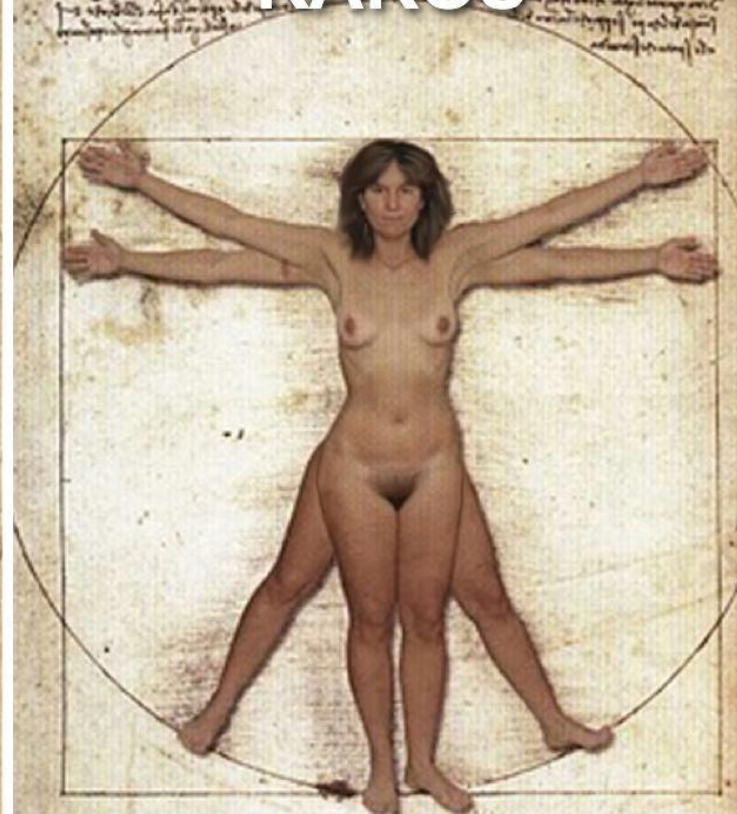
629636029

# SINDROMES LIPODISTROFICOS RAROS



Autor: Prof. Araújo-Vilar  
Diseño: B. González-Méndez

# SINDROMES LIPODISTROFICOS RAROS



Las **LIPODISTROFIAS** son trastornos que se caracterizan por una pérdida de tejido adiposo, que puede ser parcial o afectar a todo el cuerpo. Unas tienen un origen genético y otras son adquiridas. Con la excepción de la lipodistrofia asociada a la infección por el VIH, el resto de los síndromes lipodistróficos son extremadamente infrecuentes.

## LIPODISTROFIAS FAMILIARES O GENÉTICAS

### GENERALIZADAS

#### Síndrome de Berardinelli-Seip (Lipodistrofia Congénita Generalizada)

Patrón de herencia: Autosómico recesivo

Genes: AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF (en más del 50% de los casos no se identifican genes responsables).

Prevalencia: 1:200.000

**Clínica:** Pérdida generalizada de tejido adiposo subcutáneo y visceral desde el nacimiento. Hipertrofia muscular. Flebomegalia. Rasgos acromegaloideos. Acantosis nigricans. Resistencia severa a la insulina con desarrollo de diabetes mellitus en la 1ª década de la vida. Hipertigliceridemia. Hipoleptinemia severa. Esteatosis hepática que puede evolucionar a cirrosis. Miocardiopatía hipertrofica (25%). Retraso mental (sobre todo la asociada a BSCL2). Arritmias malignas y distrofia muscular (las asociadas a PTRF). Sin tratamiento la supervivencia no supera la 5ª década.

### PARCIALES

#### Lipodistrofia Parcial Familiar

Patrón de herencia: Autosómico dominante o co-dominante (excepto la asociada a mutaciones en CIDEC que es recesiva)

Genes: LMNA, PPARG, AKT2, CAV1, PLIN1, CIDEC (en más del 50% de los casos no se identifican genes responsables).

Prevalencia: 1:50.000

**Clínica:** La pérdida de grasa subcutánea afecta a las extremidades y nalgas, mientras que el tejido adiposo se acumula en la cara, cuello y axilas. La grasa visceral está preservada. Hipertrofia muscular y flebomegalia. En las mujeres el inicio coincide con la pubertad, mientras que en los hombres aparece después de los 40 años. Resistencia a la insulina, acantosis nigricans e hipoleptinemia relativa. Mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, hipertigliceridemia, esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular aterosclerosa (sobre todo en mujeres). En algunos casos se asocia con alteraciones del ritmo cardíaco, valvulopatías y miocardiopatía hipertrofica. En mujeres es frecuente el SOP y una mayor tasa de abortos. El fenotipo más severo se corresponde con mutaciones en LMNA o enfermedad de Dunnigan. Hay formas atípicas, con acumulación de grasa subcutánea abdominal. En el síndrome de Köberling (LDPF tipo 1) la pérdida de grasa se limita a extremidades y nalgas, con acúmulo de grasa subcutánea y visceral en el tronco, diabetes mellitus e hipertigliceridemia, sin que se hayan encontrado hasta la fecha genes responsables de este proceso.

### SÍNDROMES DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

#### Lipodistrofias sistémicas

Patrón de herencia: Autosómico dominante (generalmente mutaciones "de novo") o recesivo.

Genes: LMNA, CAV1, ZMPSTE24, BANF1

Prevalencia: Sólo unas cuantas decenas de casos en todo el mundo.

**Progeria de Hutchinson-Gilford:** Debido a mutaciones en LMNA, dominante (de novo). Inicio al año de vida. Lipodistrofia generalizada, retraso del crecimiento, talla baja, alopecia, rasgos faciales de viejo, osteolisis, cambios escleróticos cutáneos, dentición anormal, inteligencia normal, complicaciones cardiovasculares. Pronóstico infausto antes de los 15 años en relación con IAM o ictus.

**Displasia Mandibulo-Acral:** Debida a mutaciones recesivas en LMNA (tipo A) o en ZMPSTE24 (tipo B). Inicio al nacimiento. Pérdida generalizada (tipo B) o parcial (tipo A) del tejido adiposo. Anomalías craneo-faciales, retraso del crecimiento, hipoplasia mandibular y claviclar, acro-osteolisis de falanges distales, rigidez articular, resistencia a la insulina.

**Síndromes progeroides atípicos:** Debidos a mutaciones de novo en LMNA. Lipodistrofia parcial o generalizada, rigidez articular, esclerosis cutánea, miocardiopatía dilatada, valvulopatías, osteoporosis infantil, diabetes mellitus, hipertigliceridemia, esteatosis hepática, encanecimiento prematuro.

**Progeria de Néstor-Guillermo:** Debidos a mutaciones recesivas en BANF1. Inicio después de los 2 años. Lipodistrofia generalizada. Retraso del crecimiento y talla baja. Micrognatia. Alopecia parcial. Severa osteolisis y osteoporosis. Esclerosis cutánea. Dentición anormal. Proptosis. No presentan trastornos metabólicos, complicaciones cardiovasculares ni visceromegalias.

## LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

### GENERALIZADAS

#### Síndrome de Lawrence (Lipodistrofia Adquirida Generalizada)

Trastorno muy infrecuente caracterizado por la desaparición del tejido adiposo en todo el cuerpo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertigliceridemia, hipoleptinemia, esteatosis hepática y flebomegalia. Inicio en la 1ª infancia o adolescencia. La pérdida de grasa incluye característicamente la palma de las manos y la planta de los pies. La pérdida de tejido adiposo suele ser gradual y lenta, iniciándose en una parte determinada antes de generalizarse a lo largo de meses o años, aunque a veces el proceso apenas dura unas semanas. En ocasiones la presencia de hinchazón subcutánea nodular (paniculitis) precede el comienzo de la lipodistrofia. También es frecuente la hipertrofia muscular. Afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres.

La presencia, en ocasiones, de paniculitis con infiltrados de linfocitos y de macrófagos, la asociación clínica o serológica con enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren, así como la identificación de anticuerpos contra la membrana del adipocito, llevan a concluir que este trastorno es una enfermedad autoinmune. Se han propuesto 3 subtipos: Tipo 1 o asociada a paniculitis; Tipo 2 o asociada a enfermedades autoinmunes; y tipo 3, idiopática.

### PARCIALES

#### Síndrome de Barraquer-Simons (Lipodistrofia Adquirida Parcial)

Trastorno extraordinariamente infrecuente que se caracteriza por pérdida de tejido adiposo principalmente en la cara, cuello, brazos, tórax y la parte superior del abdomen, comenzando en la niñez o la adolescencia, aunque se han descrito casos en edades más avanzadas. Los depósitos de grasa de las regiones glútea y extremidades inferiores tienden a preservarse o a aumentar, particularmente en las mujeres. La pérdida de grasa se produce a lo largo de unos 18 meses, aunque puede ocurrir periódicamente durante varios años. A diferencia de lo observado en otros tipos de lipodistrofias, este síndrome raramente (10% de los casos) se asocia con resistencia a la insulina, dislipemia, diabetes mellitus, acantosis nigricans o trastornos menstruales. La aparición de complicaciones metabólicas es más frecuente en las mujeres. Un rasgo característico es su asociación con glomerulonefritis membranosa-proliferativa, que afecta aproximadamente a un tercio de estos pacientes. Estos enfermos no suelen presentar evidencias clínicas de enfermedad renal hasta 10 años después de iniciarse la pérdida de tejido adiposo. En estos pacientes se encuentran bajos los niveles de complemento C3 y se detecta la presencia del factor nefrítico C3. La morbi-mortalidad está fundamentalmente relacionada con la afectación renal y con las enfermedades autoinmunes a las que con frecuencia se asocia. Aunque es infrecuente, la resistencia a la insulina incrementaría el riesgo cardiovascular.

## TRATAMIENTO DE LAS LIPODISTROFIAS

No existe un tratamiento curativo para estos trastornos. El tratamiento de las lipodistrofias debe ser individualizado y tiene una doble vertiente, la cosmética y el tratamiento de las complicaciones, fundamentalmente metabólicas, cardiovasculares y hepáticas. Tratamiento cosmético: Se basa en el relleno de las zonas lipotróficas, fundamentalmente la cara, con ácido poliláctico o geles de poliácridamida. Los injertos autólogos de grasa no han resultado especialmente eficaces. También es posible utilizar almohadillas de silicona en nalgas y caderas.

Los acúmulos de grasa se pueden tratar mediante liposucción.

Se han propuestos diferentes tratamientos médicos para la acantosis nigricans (metformina, octreotida, retinoides y análogos tópicos del calcocaliferol) con resultados dispares.

Tratamiento de las complicaciones:

La diabetes mellitus se trata como otras formas de diabetes. La metformina y la pioglitazona están especialmente recomendadas. Con frecuencia es necesario recurrir a dosis muy elevadas de insulina debido a la extrema resistencia a la insulina de estos enfermos.

En adultos, la hipertigliceridemia, además de con dieta, se debe manejar con fibratos, estatinas y ácidos grasos n-3. El uso de ácido nicotínico no es aconsejable ya que puede empeorar la resistencia a la insulina. Las mujeres deben evitar el uso de estrógenos como ACO o como THS ya que puede empeorar la hipertigliceridemia.

En los niños se debe garantizar un aporte de energía que permita un crecimiento y desarrollo adecuados.

Los niños con síndrome de Berardinelli-Seip, sobre todo el asociado a mutaciones en BSCL2, deben acudir a Unidades de Atención Temprana.

## TRATAMIENTO CON LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA

La **Leptina Recombinante Humana** (Metreleptin, BMS-Amylin) ha sido reconocida por la EMA como medicamento huérfano (EU/3/12/1022) para el tratamiento de los síndromes lipodistróficos raros.

Este fármaco resulta eficaz en el control de la diabetes mellitus, la hipertigliceridemia y la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con lipodistrofia congénita generalizada, lipodistrofia parcial familiar, síndrome de Lawrence y síndrome de Barraquer-Simons.

Metreleptin se administra por vía subcutánea una o dos veces al día. Hasta la fecha no se ha informado de efectos adversos relevantes.

Dado que este fármaco aun no ha sido autorizado para su comercialización por la FDA ni por la EMA, la prescripción de Metreleptin se hace como **uso compasivo**.

En España, la unidad de referencia para la prescripción de Metreleptin es el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Estas formas de lipodistrofia son enfermedades muy raras, en ocasiones mortales, generalmente asociadas a co-morbilidad importante y sumamente estigmatizantes. El conocimiento que se tiene de su etiopatogenia es incompleto y su tratamiento es, en el mejor de los casos, paliativo.

Como en todas las enfermedades de escasa prevalencia la colaboración entre pacientes y familiares, profesionales de la salud, investigadores y administración sanitaria resulta crucial.

**Si desea información especializada o asesoramiento médico puede ponerse en contacto con:**

Dr. D. Araujo-Vilar (david.araujo@usc.es)

Servicio de Endocrinología, CHUS, Santiago de Compostela

Si desea colaborar en el estudio de estos trastornos puede hacerse socio de:

- SEL** (profesionales de la salud y científicos)  
 **AELI** (pacientes y familiares)

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Población: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

N.I.F.: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Profesión: \_\_\_\_\_

<b>Mi CUOTA SERÁ de:</b> <input type="checkbox"/> 5 EUROS <input type="checkbox"/> 30 EUROS <input type="checkbox"/> 60 EUROS <input type="checkbox"/> _____ EUROS	<b>Periodicidad:</b> <input type="checkbox"/> MENSUAL <input type="checkbox"/> MENSUAL <input type="checkbox"/> SEMESTRAL <input type="checkbox"/> MENSUAL <input type="checkbox"/> SEMESTRAL <input type="checkbox"/> ANUAL <input type="checkbox"/> MENSUAL <input type="checkbox"/> TRIMESTRAL <input type="checkbox"/> SEMESTRAL <input type="checkbox"/> ANUAL	<b>FIRMA</b>
<b>QUIERO COLABORAR CON UNA APORTACIÓN ECONÓMICA:</b> <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> CANTIDAD		

### DATOS PARA LA DOMICILIACIÓN BANCARIA:

Titular de la cuenta: \_\_\_\_\_

Nombre de la caja o banco: \_\_\_\_\_

Nº c/c: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Remita este boletín a:  
S.E.L., Facultade de Medicina, Rúa de San Francisco s/n, 15782 Santiago de Compostela

Le garantizamos que los datos que nos facilita serán tratados de forma confidencial para uso exclusivo de las asociaciones SEL y AELI y podrá rectificarlos cuando lo desee.