Rev Cub Ped 58(5): 653-659, septiembre-octubre, 1986

UNA ENFERMEDAD DE BASE GENETICA: LIPODISTROFIA CONGENITA GENERALIZADA. PRESENTACION DE UN CASO

INSTITUTO DE NUTRICION E HIGIENE DE LOS ALIMENTOS (INHA)

Dra. Norma Alejo Inda, Dra. Astrea Damiani Rosselli** y Dra. Dania Chiong Molina****

Alejo Inda, N. y otros: *Una enfermedad de base genética: lipodistrofia congénita generalizada. Presentación de un caso.*

Se presenta el caso de un niño de 13 meses de edad con antecedentes de sepsis urinaria, anorexia severa y pérdida de peso desde los 4 meses de edad. Al examen físico se observa una facie simiesca con pérdida del panículo adiposo, hipertricosis generalizada, relieve muscular visible, ausencia del tejido celular subcutáneo, prominencia de la red venosa en miembros superiores e inferiores, manos y pies grandes, así como hipertrofia del pene. Se comprueba implantación baja de las orejas. Con estos elementos clínicos se sospecha que padezca de una lipodistrofia congénita generalizada, se le realiza biopsia muscular y se encuentra ausencia total de tejido adiposo, lo cual ayuda a confirmar el diagnóstico. Se detectan, también, alteraciones de los niveles lipídicos en sangre, no así en la glicemia. Se presenta este caso como una entidad de base genética, que se trasmite con carácter autosómico recesivo, pero de causa no totalmente esclarecida todavía. Se discuten algunos posibles mecanismos etiológicos así como terapéuticos. Consideramos que se debe profundizar más en estos aspectos para evitar complicaciones habituales, como la diabetes mellitus y los trastornos hepáticos.

INTRODUCCION

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la patogenia de varias enfermedades endocrinas y metabólicas. A menudo estos factores son fáciles de descubrir y analizar, pero a veces es difícil demostrar el papel de los factores hereditarios y los mecanismos implicados siguen siendo, en muchos casos, parcialmente desconocidos.

Las enfermedades genéticas, entre otras, pueden ser consecuencia de mutaciones ocurridas en el cromosoma X o en los cromosomas autosómicos, con carácter dominante o recesivo. Las enfermedades autosómicas dominantes presentan a menudo una variabilidad clínica considerable, pero el cuadro clínico de las enfermedades autosómicas recesivas tiende a ser más uniforme que las autosómicas dominantes y suelen manifestarse a una edad menos avanzada.[1]

Por regla general, las enfermedades recesivas se observan más a menudo en niños y como la herencia es recesiva, sólo 1 de 4 hijos suele ser el afectado, además, no suelen

* Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos .
** Especialista de I Grado en Nutrición del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.
*** Especialista de I Grado en Endocrinología del Hospital Pediátrico de Centro Habana.

darse casos múltiples dentro de una misma familia. Pero sí se ha observado que en las enfermedades recesivas, la frecuencia de matrimonios consanguíneos entre los progenitores puede ser elevada.[2]

El síndrome de Seip-Lawrence o LCG es un desorden multisistémico progresivo heredado con carácter autosómico recesivo. La primera manifestación es una pérdida generalizada de la grasa subcutánea y visceral que puede ponerse en evidencia al nacimiento o durante la primera infancia.

El caso que motiva esta presentación se trata de un paciente con una marcada disminución del panículo adiposo acompañada de un conjunto de signos que nos inclinaron a pensar en la posibilidad de una enfermedad congénita hereditaria; la cual, por su poca frecuencia y la escasa y variada información relacionada con su patogenia y tratamiento, nos motivó a realizar una revisión de la misma y reflexionar sobre sus posibles mecanismos patogénicos y la terapéutica que se debe seguir.

PRESENTACION DE UN CASO

Paciente: A. Ch. Ch.; HC: 126918; edad; 13 meses; raza: mestiza; sexo: masculino.

Historia de la enfermedad actual: Paciente nacido de embarazo y parto normal, con antecedentes de sepsis urinaria, marcada anorexia y pérdida de peso desde los 4 meses de edad coincidiendo con el destete. Fue ingresado en la Sala de Nutrición del Hospital Pediátrico de Centro Habana con el diagnóstico presuntivo de desnutrición.

Al examen físico se observa una facie simiesca con pérdida del panículo adiposo, hipertricosis generalizada, relieve muscular visible, ausencia del tejido celular subcutáneo, prominencia de la red venosa en los miembros superiores e inferiores, implantación baja de las orejas, manos y pies grandes, así como hipertrofia del pene, cabellos abundantes y rizados (figuras 1-6).

Figura 1.

Figura 2.

Figura 3.

Como antecedentes patológicos familiares se recogió la existencia del abuelo paterno con características similares (dato brindado por la madre del paciente).

Durante su ingreso se realizaron estudios, tales como: hemograma, eritrosedimentación, cituria, proteínas totales, creatinina, urea, ácido úrico, parcial de orina, calcio, fósforo, heces fecales, hierro sérico, pruebas funcionales hepáticas y glicemia. Todos se encontraban dentro de límites normales. Sin embargo, los urocultivos seriados fueron positivos, la fosfatasa alcalina dio elevada (243 Uds). El estudio de lípidos reveló: colesterol: 200 *mg*; HDL-colesterol: 18,7 *mg* %; triglicéridos: 249 *mg* %. Lamentablemente no pudimos obtener los resultados de los niveles de insulina y glucagón del paciente.

El ultrasonido abdominal fue negativo, sin embargo, el urograma descendente detectó un ligero grado de malrotación del riñón derecho sin signos de obstrucción, pelvis de tipo ampulosa en el lado izquierdo, sin otras alteraciones pielocaliciales, uretra y vejiga, normales.

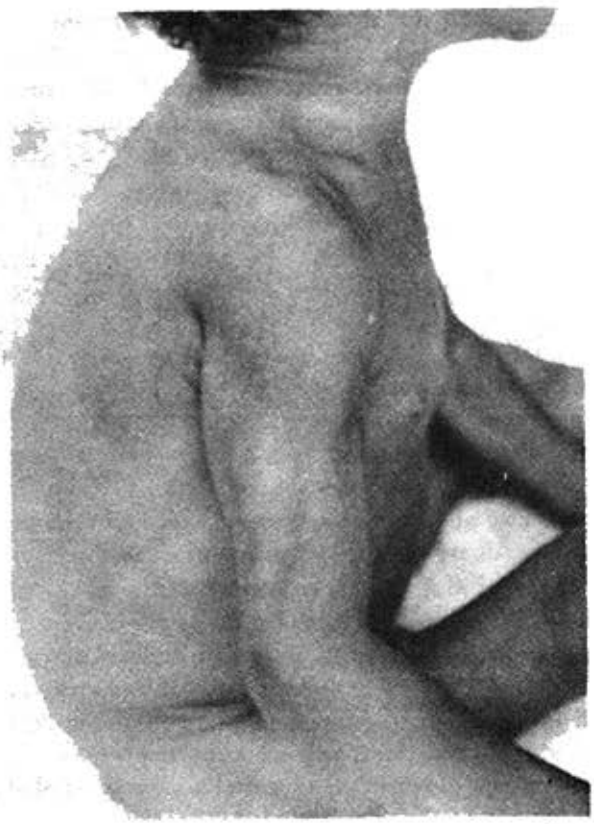

Figura 4.

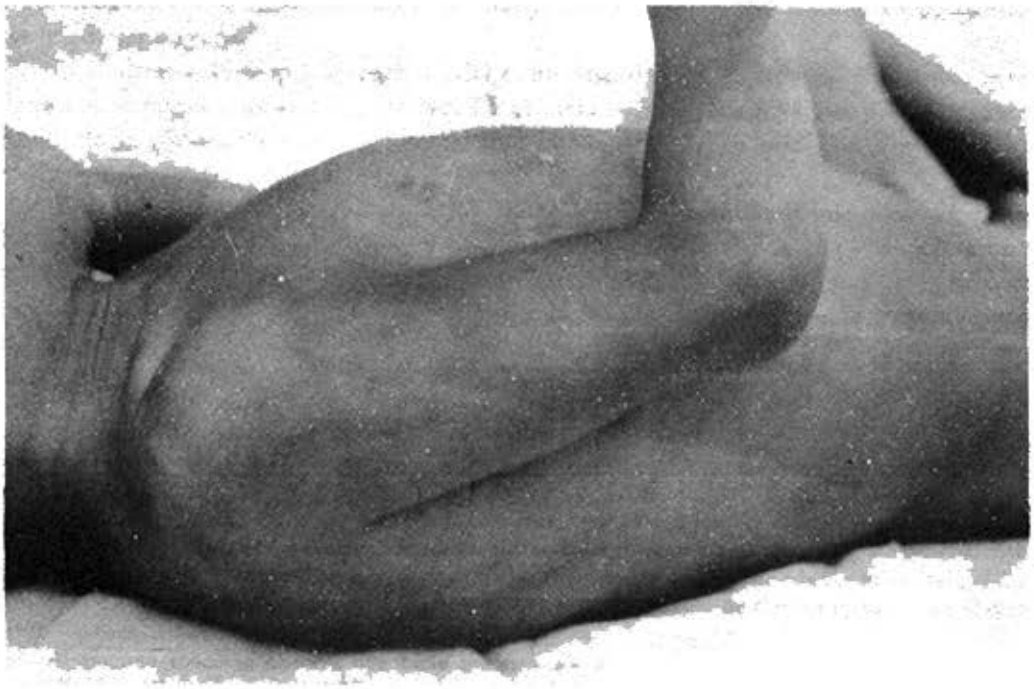

Figura 5.

Figura 6.

En rayos X de huesos largos se comprobaron signos de osteoporosis con ensanchamiento del canal medular de los huesos tubulares, con afinamiento de la cortical, las falanges afinadas en su posición distal, los cuerpos vertebrales lumbares de forma algo cuadrada con discretas alteraciones en su cara anterior.

La edad ósea es normal.

El diagnóstico definitivo lo dio la biopsia muscular, donde se encontró ausencia total del tejido celular subcutáneo, lo cual ayudó a confirmar el diagnóstico de LCG.

DISCUSION

La LCG es un síndrome que se observa frecuentemente entre los 5 y 15 años, pero puede verse ya desde el primer año de vida. Está asociada con cambios cutáneos que incluyen prominencia de venas, hipertricosis, pigmentación generalizada o localizada en axilas con las características de la acantosis nigricans. La facie es de aspecto cadavérico. Pueden haber opacidades punteadas de la córnea.[1] Crecimiento acelerado de músculo y esqueleto que producen un incremento de la maduración ósea y prominencia muscular. Esto, a su vez, va asociado con una aceleración de la maduración sexual (hipertrofia del pene o clítoris),[3] aunque *Williams*[1] plantea que los genitales externos, a pesar de estar moderadamente hipertrofiados, tienen un desarrollo sexual que concuerda con la edad cronológica. Hay hepatoesplenomegalia con infiltración grasa del hígado. Se observan, además, una hiperlipemia con elevación de las grasas neutras e hiperglicemia resistente a la insulina, de modo que, incluso después de la pubertad, puede llegar a desarrollarse una diabetes mellitus resistente a la insulina.

En la neumoencefalografía se ha descrito que pueden existir, en ocasiones, un aumento de los ventrículos laterales y del III ventrículo, así como las cisternas basales.

Otros signos posibles son la cardiomegalia, el nerviosismo, los trastornos del sistema nervioso central, las neumopatías y el cabello abundante y rizado.

Según *Nelson*,[2] la relación de prevalencia de esta enfermedad entre hembras y varones es de 2:1, aunque otros autores[1] plantean que afecta por igual a niños como niñas y que la existencia de consanguinidad es frecuente entre los padres.

Algunos autores[3] opinan que la lipodistrofia parcial y generalizada son formas clínicas de un mismo trastorno de origen posiblemente neural y relacionado con la función hipotalámica porque los factores liberadores hipotalámicos, no detectables ordinariamente en plasma, han sido identificados en estos pacientes, lo que sugiere un trastorno de la regulación hipotalámica.[4] En este aspecto *Mabry y colaboradores*[5] han conseguido mejorar algunos casos de LCG con agentes modificadores del metabolismo de las catecolaminas hipotalámicas. Todo esto lleva a discusión el posible origen hipotalámico de la LCG sobre la base de los estudios hormonales realizados por algunos grupos de investigadores.

La LCG no es sólo un trastorno de origen estético, pues se ha comprobado una elevación de la insulina plasmática, que produce como efecto tardío una elevada predisposición para la diabetes mellitus y nefropatías.[3] Estas alteraciones observadas en la LCG, tales como: hiperglicemia resistente a la insulina, hiperlipemias y hepatopatías, podrían explicarse por la disminución de los receptores a insulina a nivel de membrana, como consecuencia del hiperinsulinismo observado en esta entidad.[6]

También se observa un aumento del glucagón plasmático, durante los períodos de hiperglicemia, que se incrementa durante dichos períodos, pero se normaliza durante los de normoglicemia, aún cuando persista la resistencia a la insulina. Durante la hiperglicemia la población de receptores a la insulina y la afinidad de los mismos estimada en monocitos y eritrocitos fueron normales.

En los estados de resistencia hormonal, como en el caso de la insulina, es bien conocido que los receptores de esta hormona pueden verse disminuidos, como sucede en la LCG, en la cual se ha demostrado que la capacidad de unión de la insulina a los leucocitos mononucleares está significativamente disminuida en comparación con los normales y que se incrementa después de 60 horas de ayuno, durante el cual los niveles de insulina disminuyen.[7]

En cuanto al tratamiento, hay un grupo de investigadores que han planteado que no existe tratamiento alguno para la LCG.[4] Sin embargo, otros han ensayado con diferentes esquemas terapéuticos y han obtenido resultados diferentes. Por ejemplo, *Cruz Hernández y colaboradores*[3] plantean que el empleo del propanolol como inhibidor de la lipólisis mediada por el sistema neurovegetativo simpático no ha conseguido resultados satisfactorios y, a la larga, aparece intolerancia al medicamento.

Por otra parte, *Wolfsdorf y colaboradores*[8] ensayando en una paciente de 23 años de edad con LCG, una reducción de la entrada diaria de energía de 2 500 a 1 900 *kcal* por 18 días obtuvieron una fuerte respuesta terapéutica, porque se produjo una rápida mejoría con restauración de los elevados niveles de triglicéridos, glicemia, insulina y colesterol sanguíneos a niveles normales, además, no se obtuvieron incrementos ulteriores del tamaño del hígado.

Keenan y colaboradores[9] han planteado que el tratamiento con agentes modificadores del metabolismo de las catecolaminas hipotalámicas e insulina, no ha sido efectivo para controlar la hiperglicemia, en cambio, una dieta restringida de 1 800-2 000 *kcal* diarias con un contenido promedio de sodio, produjo niveles normales de glicemia.

Regnum y colaboradores[1], estudiando el tamaño de las células adiposas y la composición de lípidos del tejido celular subcutáneo de 3 pacientes con LCG antes y después del tratamiento con drogas o hipofisectomía, observaron que ni el tamaño del adiposito, ni el contenido de lípidos se modifica con dicho tratamiento.

En el caso que nos ocupa, al presentar el paciente niveles de glicemia normales y ningún otro signo que pudiera indicarnos el inicio de alguna complicación habitual y teniendo en cuenta, de manera muy especial, la edad del niño, decidimos mantener una dieta normal de acuerdo con las necesidades nutricionales establecidas para esta época de la vida.

En general, creemos que en la LCG existe un fallo primario en la comunicación intercelular demostrado por las alteraciones en los receptores hormonales que llevan a un estado general de deficiencia funcional, ya que al estar disminuido el número de receptores a la insulina, a nivel de membrana, como consecuencia del hiperinsulinismo, están disminuidas, por tanto, las capacidades de unión de esta hormona y su operabilidad funcional a ese nivel.

SUMMARY

Alejo Inda, N. et al.: *A genetical based disease: congenital generalized lipodystrophy. Presentation of a case.*

The case of a 13 month old infant with history of urinary sepsis, severe anorexia and weight loss since four month old, is presented. At physical examination, simian facie with loss of adipose membrane, generalized hypertrichosis, visible muscular high points, absence of subcutaneous tissue, prominence of venous network in upper and lower extremities, large hands and feet, as well as penile hypertrophy, was observed. Low implantation of ears was verified. All these clinical elements make us to be

suspicious the boy is suffering congenital generalized lipodystrophy, therefore, muscle biopsy is performed and total absence of adipose tissue was found, so it help us to verify diagnosis. Alterations of blood lipid levels were also detected, but not of glucemia. This case is considered as a genetical entity, transmitted as an autosomal recessive trait, but its cause is not yet completely elucidated. Some possible etiologic, as well as therapeutical mechanisms are discussed. To go deepen in these aspects to avoid current complications, such as diabetes mellitus and hepatic disorders, must be taken in consideration.

RÉSUMÉ

Alejo Inda, N. et al.: *Une maladie ayant une base génétique: la lipodystrophie congénitale généralisée. A propos d'un cas.*

Il est présenté le d'un enfant âgé de 13 mois avec des antécédents de sepsie urinaire, d'anorexie sévère et de perte de poids dès l'âge de 4 mois. A l'examen physique il est observé un facies simien avec perte du panicule adipeux, hypertrichose généralisée, relief musculaire visible, absence du tissu cellulaire sous-cutané, proéminence du réseau veineux dans les membres supérieurs et inférieurs, mains et pieds grands, ainsi qu'une hypertrophie de la verge. Il a aussi été constaté une implantation basse des oreilles. Avec ces éléments cliniques on a soupçonné une lipodystrophie congénitale généralisée; il a été réalisé une biopsie musculaire, qui a révélé une absence totale du tissu adipeux, ce qui a aidé à confirmer le diagnostic. Il a aussi été détecté des altérations des taux lipidiques sanguins, mais pas de taux de glycémie. Ce cas est présenté comme une entité ayant une base génétique, avec un mode de transmission autosomique récessif, à étiologie encore obscure. Il est discuté certains des possibles mécanismes étiologiques, ainsi que thérapeutiques. Il est nécessire d'approfondir encore plus dans ces aspects, en vue d'éviter les complications habituelles, telles que le diabète sucré et les troubles hépatiques.

BIBLIOGRAFIA

1. *Williams, R. H.:* Tratado de Endocrinología. 3ra ed. Barcelona, E. Salvat Editors, 1969.
2. *Nelson, W. E.:* Tratado de Pediatría. 6ta ed. Barcelona, E. Salvat Editors, 1975.
3. *Cruz Hernández, M.:* Pediatría. 4ta ed. T. I. Barcelona, Ed. Romangraf, 1980.
4. *Nelson, W. E.:* Textbook of Pediatrics. 11th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1979.
5. *Mabry, C. C.; D. R. Hollingsworth:* Pituitary-hypothalamic dysfunction in generalized lipodystrophy. J Pediatr 82: 625, 1973.
6. *Tell, G. P.:* Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness: A review. Metabolism 27(10): 1566, 1978.
7. *Oseid, S. et al.:* Decreased binding of insulin to its receptors in patients with congenital generalized lipodystrophy. N Engl J Med 296: 245, 1977.
8. *Wolfsdorf, J. I. et al.:* A simple and effective approach to therapy (abstract). Pediatr Res 13(4,II): 484, 1979.
9. *Keenan, B. S. et al.:* The effect of diet uppon carbohydrate metabolism insuline resistance and blood preassure in congenital total lipoatrophic diabetes. Metabolism 29(12): 1214, 1980.
10. *Regnum, T. O. et al.:* Fat cell size and lipid content of subcutaneous tissue in congenital generalized lipodystrophy. Acta Endocrinol 88: 92, 1978.

Recibido: 29 de octubre de 1985. Aprobado: 25 de noviembre de 1985.
Dra. *Norma Alejo Inda.* Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, Ciudad de La Habana 3, Cuba.