

LIPODISTROFIAS INFRECIENTES

Introducción

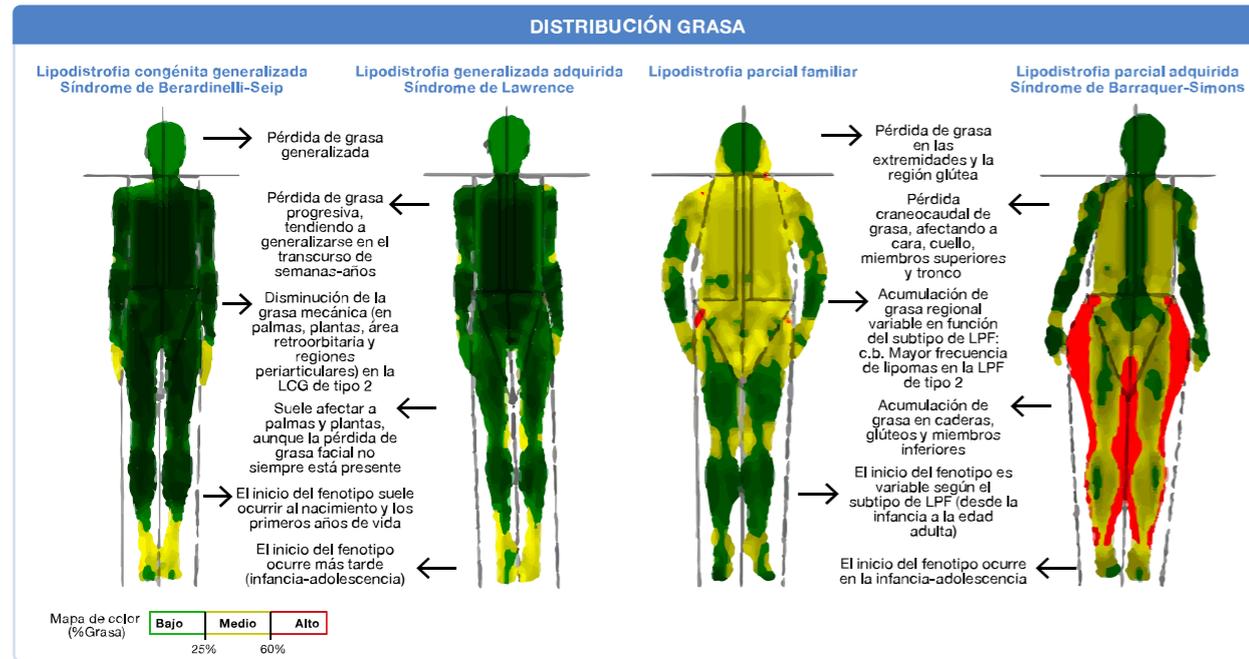
Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por la pérdida de tejido adiposo, el cual, salvo raras excepciones, no se recupera.

Pueden clasificarse en generalizadas si la pérdida de tejido adiposo afecta a todo el cuerpo, o parciales si solo afecta a una parte del cuerpo. Además, dependiendo de su etiología, también pueden clasificarse en genéticas o adquiridas.

Se pueden establecer cuatro subtipos principales de lipodistrofia: lipodistrofia congénita generalizada (LCG), lipodistrofia parcial familiar (LPF), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA) y lipodistrofia parcial adquirida (LPA).

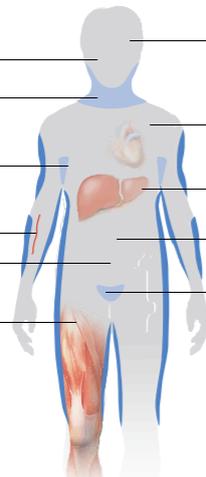
Diagnóstico

No existen criterios diagnósticos bien definidos para las lipodistrofias. EL diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, el examen físico, los estudios de composición corporal y la evaluación de las complicaciones metabólicas asociadas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Rasgos acromegaloides en las LCG
- Apariencia cushingoide en algunos subtipos de LPF
- Acantosis nigricans y acrocordones secundarios a la resistencia a la insulina
- Flebomegalia
- Protrusión umbilical en las LCG
- Apariencia hiper muscular
- Hipertrofia muscular



COMORBILIDADES

- Retraso mental en la LCG de tipo 2
- Hipertensión arterial
- Arritmias
- Miocardopatía hipertrófica en algunos subtipos de LCG y LPF
- Esteatosis hepática
- Hipertrigliceridemia
- Pancreatitis
- Diabetes mellitus
- Síndrome de ovario poliquístico
- Alteraciones de la fertilidad en algunos subtipos de LPF
- Diabetes mellitus: Anual según pautas ADA. Estudio de autoinmunidad en LGA.
- Dislipidemia: Al diagnóstico y anualmente después de los 10 años de edad.
- Enfermedad hepática: Medición de transaminasas anual. Ecografía hepática al diagnóstico y posteriormente de forma individualizada.
- Alteraciones ginecológicas: Determinación hormonal y ecografía pélvica de manera individualizada.
- Enfermedad cardiovascular: Medición de presión arterial anual ECG y ecocardiograma en LCG, LPF y LGA.
- Enfermedad renal: Proteinuria en orina de 24 h anual.

Cribado

ANALÍTICA SANGUÍNEA

- Niveles de leptina habitualmente indetectables en las lipodistrofias generalizadas y variable en las parciales
- Niveles de adiponectina disminuidos en la lipodistrofia generalizada
- Niveles de complemento C3 bajo, presencia de factor nefrítico C3 en la LPA
- Niveles elevados de CK en la LPF de tipo 6

ANTROPOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

- Grosor de pliegues cutáneos por de bajo del percentil 10 aumenta la sospecha de lipodistrofia
- Pliegues cutáneos en la mitad del muslo: < 11 mm en hombres y < 22 en mujeres, respalda el diagnóstico
- Índice KóB > 3,477 apoya el diagnóstico de LPF de tipo 2
- El signo de Dunnigan a través de DXA, apoya el diagnóstico de LPF de tipo 2

ANÁLISIS MOLECULAR

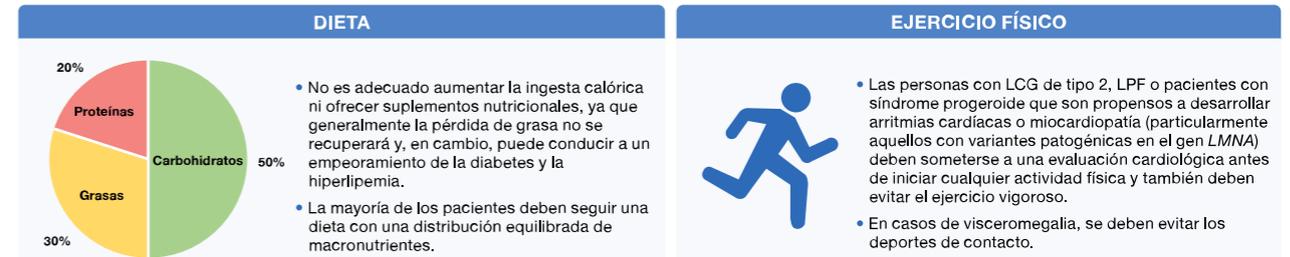
Para el diagnóstico de las lipodistrofias de origen genético se sugiere el siguiente panel de genes:

ADRA2A	CAV1	LIPE	POLD1	PTRF
AGPAT2	CIDEC	LMNA	POLR3A	SPRNT
AKT2	ERCC6	MFN2	PPARG	WRN
BANF1	ERCC8	PCYT1A	PSMB8	ZMPSTE24
BLM	FBN1	PIK3R1		
BSCL2	KCNJ6	PLIN1		

Antía Fernández-Pombo. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Doctora en Medicina. UC Davis School of Medicine. California. EE. UU.

David Araújo-Vilar. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Enfoque terapéutico



TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

DIABETES	DISLIPEMIA
<ul style="list-style-type: none"> Metformina: terapia de primera elección Tiazolidinedionas: mejoran la sensibilidad a la insulina al aumentar la grasa subcutánea en pacientes con lipodistrofia parcial. No hay suficientes estudios en lipodistrofia generalizada. Precaución en pacientes con miocardiopatía Agonistas del receptor de GLP1: útil en pacientes con lipodistrofia parcial. Precaución ante el mayor riesgo de pancreatitis de estos pacientes Inhibidores de SGLT2: mejoran la sensibilidad a la insulina y la esteatosis hepática en pacientes con lipodistrofia parcial Insulina: puede ser necesaria por vía intramuscular teniendo en cuenta la falta de grasa subcutánea en pacientes con lipodistrofia generalizada 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes para la población general Estatinas: terapia de primera elección Añadir fibratos y ácidos grasos omega-3 en la hipertrigliceridemia grave (> 500mg/dl) Se debe tener especial precaución en pacientes con miopatía o distrofia muscular En caso de hipertrigliceridemia extrema a pesar del tratamiento hipolipemiente estándar, valorar la necesidad de aféresis Nuevos fármacos a estudio en pacientes con lipodistrofia: volanesorsén, vupanorsén, evinacumab, gemcabeno

TRATAMIENTO CON LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA (METRELEPTINA)

Indicaciones (según EMA):

- Lipodistrofias generalizadas
- Pacientes mayores de 12 años con lipodistrofia parcial que no han respondido a los tratamientos convencionales (HbA1c > 8% y/o triglicéridos > 500mg/dl)

Peso inicial	Dosis única diaria inicial (volumen de inyección)	Ajustes de dosis (volumen de inyección)	Dosis diaria máxima (volumen de inyección)	Estudios en lipodistrofias generalizadas y parciales:	Efectos adversos posibles (> 5%):
Hombres y mujeres ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)	<ul style="list-style-type: none"> Reducción ~ 2% de la HbA1c Reducción ~ 60% de los triglicéridos Disminución del LDL c.b. y colesterol total Reducción de la esteatosis hepática en 6-12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de anticuerpos neutralizantes Cefalea Hipoglucemia Dolor abdominal Fatiga Náuseas Alopecia Aparición de quistes ováricos Infección del tracto respiratorio superior Pérdida de peso
Hombres > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)	<ul style="list-style-type: none"> Resultados variables en cuanto a HbA1c Mejora la esteatosis hepática, pero hacen falta más estudios 	
Mujeres > 40 kg	5 mg (1 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)		

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- Cirugía bariátrica (bypass en Y de Roux) en la LPF tipos 1 y 2
- Liposucción para el exceso de grasa
- Transferencia de grasa autóloga para la lipoatrofia facial
- Implantación de rellenos dérmicos o injertos musculares
- Inyección local de ácido desoxicólico para la grasa submentoniana

No olvides...

- Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por la pérdida de grasa en todo el cuerpo (generalizadas) o en ciertas regiones del cuerpo (parciales), la cual no se recupera.
- Los cuatro subtipos principales de lipodistrofia son: lipodistrofia congénita generalizada (LCG), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA), lipodistrofia parcial familiar (LPF) y lipodistrofia parcial adquirida (LPA).
- No existen criterios diagnósticos bien definidos para las lipodistrofias. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, el examen físico, los estudios de composición corporal y la evaluación de las complicaciones metabólicas asociadas (principalmente diabetes, dislipidemia, pancreatitis, enfermedad de hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular y reproductiva).
- No existe una cura para la lipodistrofia. El tratamiento debe orientarse fundamentalmente al control de las complicaciones metabólicas asociadas. El tratamiento con leptina recombinante humana puede ser útil cuando no se consiguen los objetivos metabólicos con las terapias estándar disponibles.