

## **PATOLOGIILE ORFANE: SINDROMUL DE LIPODISTROFIE FAMILIALĂ PARȚIALĂ**

**Zinaida Alexa – asist. univ., dr. în șt. med., Catedra Endocrinologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție Endocrinologie Spitalul Clinic Republican,  
Anastasia Casieanciuc – medic rezident, Catedra Endocrinologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

### **Rezumat**

Lipodistrofia familială parțială reprezintă o patologie genetică extrem de rară, inclusă în ghidul patologiilor orfane. Manifestarea clinică a acesteia presupune repartizarea neuniformă a țesutului adipos în asocierie cu un șir de complicații metabolice apărute drept consecință a adipogenezei imperfecte. Pacientul diagnosticat cu lipodistrofie familială parțială necesită o abordare multidisciplinară orientată spre aplanarea dereglărilor metabolice. În articol este descris un caz clinic de lipodistrofie familială parțială tip 2 diagnosticarea căruia a fost posibilă în rezultatul dezvoltării tulburărilor metabolice specifice.

**Cuvinte-cheie:** lipodistrofia familială parțială, diagnostica, prezentare de caz

### Summary. Orphan pathologies: familial partial lipodystrophy

Familial partial lipodystrophy is a rare disease, caused by gene mutation, introduced in “The National Organization for Rare Disorders Guide”. The Dunnigan-type familial partial lipodystrophy is characterized by a variable loss of fat in the extremities and trunk and excess subcutaneous fat in the chin and supraclavicular area. Associated metabolic abnormalities, which result from imperfect adipogenesis, include severe dyslipidemia, insulin resistance and low leptin level. In this report, we present clinical and genetic features of a woman with familial partial lipodystrophy type 2, diagnosed due to development of the diabetes mellitus.

**Key words:** familial partial lipodystrophy, diagnosis, case presentation

### Резюме. Орфанные заболевания: семейная частичная липодистрофия

Семейная частичная липодистрофия является очень редким генетическим синдромом, будучи включённым в регистр орфанных заболеваний. Главным клиническим проявлением выступает неравномерное распределение подкожной жировой ткани. Причиной сему служит мутация генов, отвечающих за липогенез. В качестве осложнений, данное заболевание сопровождается множественными метаболическими нарушениями, которые и определяют момент обращения этих пациентов к врачу. Далее будет описан клинический случай семейной частичной липодистрофии 2-го типа, диагностика которого стала возможной вследствие развития сахарного диабета.

**Ключевые слова:** семейная частичная липодистрофия, диагностика, презентация случая

**Introducere.** Lipodistrofiile reprezintă un grup de patologii caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului, variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toată suprafața corpului. Se cunosc 2 grupuri principale de lipodistrofii: congenitale (familiale sau genetice) și secundare, fiind consecința administrării de medicamente sau în cadrul altor patologii (dobândite) [3].

De cele mai multe ori, lipodistrofia este asociată cu modificări metabolice, precum insulinorezistența, diabetul zaharat, steatoza hepatică sau steatohepatita, și dislipidemia. Acestea pot fi cauza unor comorbidități severe: pancreatita acută (consecința hipertrigliceridemie), ciroza hepatică sau patologia cardiovasculară precoce. De asemenea, drept manifestări ale tulburărilor metabolice pot servi xantoamele (consecința hipertrigliceridemie), acantosis nigricans (din cauza insulinorezistenței severe) și sindromul ovarelor polichistice (SOP) [2,4,6].

Clasificarea lipodistrofiilor se face în funcție de distribuția pierderii țesutului adipos (parțială sau generalizată), precum, și în dependență de etiologia procesului (congenital sau dobândit). Astfel, se cunosc 4 subtipuri majore de lipodistrofii: lipodistrofia congenitală generalizată (LCG), lipodistrofia dobândită generalizată (LDG), lipodistrofia familială parțială (LFP) și lipodistrofia parțială achiziționată (LPA). Această clasificare reprezintă o schemă de lucru pentru înțelegerea în linii generale a acestui grup vast de patologii, însă nu poate include toate sindroamele, datorită heterogenității manifestărilor clinice, paternului de repartizare a țesutului adipos și bazei genetice care urmează încă să fie studiată [2,6].

Din grupul lipodistrofiilor familiale, cea mai frecventă este lipodistrofia familială parțială tip 2 (sindromul Dunnigan, LFP2) [11].

În 85-90% cauza LFP2 este mutația în gena *LMNA* localizată pe cromozomul 1q21-22 care codifică laminele A și C, elementele componente ale laminei nucleare. Mutația presupune substituția unui aminoacid bazic (arginina) cu unul neutru (triptofan, glutamina, leucină), drept consecințe fiind adipogeneza defectă, lipotoxicitatea și apoptoza prematură a adipocitelor. Mutațiile în gena *LMNA* au o manifestare clinică heterogenă, inclusiv distrofii neuromusculare și cardiace, lipodistrofii și sindromul îmbătrânirii premature [5,7,11,12].

La persoanele cu sindromul Dunnigan redistribuția țesutului adipos subcutanat presupune exces pe față, gât și intraabdominal, cu atrofie pe membre și trunchi. Fenotipul este ușor recunoscut la femei, însă diagnosticarea în rândul bărbaților este mai dificilă, ultimii având musculatura mai evident dezvoltată. Persoanele suspecte de LFP2 prezintă manifestări ale insulinorezistenței – acantosis nigricans sau sindromul ovarelor polichistice (ciclul menstrual neregulat, hirsutism), diabet zaharat și hipertrigliceridemie severă. Frecvent aceste manifestări debutează în perioada pubertară [3].

Diagnosticul poate fi stabilit în baza examenului clinic, examenului imagistic al repartiției țesutului adipos (RMN, CT) și evaluării statutului metabolic (hipertrigliceridemia, nivel scăzut de HDLc, hiperinsulinemie, alterarea toleranței la glucoză, nivel scăzut de leptină și adiponectină). Se recomandă dozarea enzimelor hepatice, USG abdominală, evaluarea ritmului cardiac, eventual a aterosclerozei precoce. Examinarea genetică confirmă diagnosticul.

Tratamentul lipodistrofiilor presupune corecția dereglărilor metabolice și managementul complicațiilor. Regimul alimentar cu conținut redus de lipide și glucide și efortul fizic dozat pot ameliora manifestările metabolice. Tratamentul medicamentos presupune utilizarea metforminei (pentru a reduce insulinorezis-

tența) și preparatelor hipolipemiante (statine, fibrati). Metreleptina, analog al leptinei umane, are o utilizare limitată în lume, fiind asociat cu regresia steatozei hepatice și a dereglărilor metabolice. Chirurgia plastică poate fi utilă în cazurile unor dismorfii severe [14].

#### Descrierea cazului clinic:

Pacienta C, 22 ani, a fost internată în mod urgent în secția Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) în noiembrie 2012 în legătură cu depistarea glicemiei 27,0 mmol/l cu diagnosticul prezumptiv: Diabet zaharat tip 1 primar depistat.

În cadrul examenului obiectiv se observă:

- Hipertrofia musculară pe membre;
- Prezența zonelor de acantozis nigricans pe gât, în fosele axilare și zonele inghinale;
- Repartizarea neuniformă a țesutului adipos: atrofie pe abdomen și membre; facies rotund și gât gros;
- Hipertrofia musculară pe membre;
- Date antropometrice: m = 70 kg, h = 169 cm, IMC = 24,5 kg/m<sup>2</sup>.

*Datele anamnestice:* modificările morfotipice (repartiția neuniformă a țesutului adipos și hipertrofia musculară) au apărut de la vârsta de 13 ani, anterior pacienta s-a dezvoltat conform vârstei. Menarha la 13 ani, timp de 1 an – ciclul menstrual regulat. La vârsta de 14 ani se instalează amenoreea secundară, apare excesul ponderal (74 kg) și cefaleea bitemporală. Tomografia cerebrală (CT) efectuată nu a evidențiat date de patologie. În anul 2005 (la vârsta de 15 ani) din cauza pilozității excesive pe membre și a disfuncției ovariene a fost suspectat sindromul adrenogenital. Însă dozarea hormonilor (17 ketosteroidi, DHEAs, testosteronul – limitele normei) a exclus patologia suprarenaliană cu stabilirea diagnosticului de Disfuncție ovariană cu sindrom hirsutic pentru care a fost recomandat tratamentul cu contraceptive orale, ulterior pacienta fiind la evidența medicului ginecolog (an 2005-2011). În noiembrie 2012 se adresează la medicul endocrinolog cu rezultatele CT abdominal unde se determină o formațiune de volum în suprarenală stângă (sugestivă pentru lipom), ocazional se apreciază glicemia – 27 mmol/l din care motiv este internată în mod urgent în secția Endocrinologie SCR.

*Anamneza eredo-colaterală* – neagravată.

În cadrul spitalizării examenul paraclinic a evidențiat:

- modificări ale metabolismului glucidic: valori crescute ale glicemiei 13,4 – 19,1 mmol/l, hemoglobina glicozilată (HbA1c) – 11%
- modificări ale metabolismului lipidic: colesterol total – 5,2 mmol/l, trigliceride – 3,4 mmol/l, HDLc – 0,91 mmol/l
- insulinorezistență: HOMA IR = 5,56

• steatoză hepatică confirmată la USG și RMN organelor abdominale: Hepatomegalie asociată cu modificări difuze în parenchimul ficatului cu caracter mixt (toxic și dismetabolic) și examen biochimic: GGTP – 199,9 - 174 (9-64 U/l).

• examenul hormonal – date de patologie nu a evidențiat.

Prezența la pacientă a obezității disproporționale, insulinorezistenței, hepatomegaliei și dislipidemiei a permis suspectarea sindromului de Lipodistrofie familială parțială tip 2 (sdr. Dunnigan-Kobberling) confirmarea căruia necesită examenul genetic.

În cadrul examenului genetic a fost determinată mutația heterozigotă a genei LMNA/C codificatoare a laminei A, prin substituția argininei cu triptofan în poziția 482, date care confirmă diagnosticul de sindrom Dunnigan.

*Tratamentul.* Luând în considerație valorile crescute ale glicemiei și nivelul HbA1c a fost inițiată insulinoterapia după schema bazal-bolus împreună cu Metformin în doza sumară 1000 mg pe zi, în dinamică fiind atinse țintele glicemice propuse și pacienta fiind ulterior tratată doar cu Metformin. Concomitent, în contextul modificărilor hepatice au fost recomandate preparate hepatoprotectoare, iar pentru ameliorarea dislipidemiei a fost recomandat regimul alimentar hipolipidic și efortul fizic aerob.

**Discuții.** Lipodistrofia familială parțială tip 2 reprezintă o patologie autozomal dominantă cauzată de mutația în gena LMNA, codificatoare a proteinelor nucleare A și C [10]. LFP2 se referă la grupul de patologii cunoscute sub denumirea de laminopatii, având prevalența de 1 la 200000 [1]. La naștere, persoanele cu sindrom Dunnigan, prezintă o distribuție obișnuită a țesutului adipos, însă în perioada pubertară se constată pierderea acestuia în regiunea membrelor și trunchiului, cu redistribuție pe față, gât și organele abdominale [8,9]. Concomitent cu modificările morfotipice se dezvoltă și dereglările metabolice, diabetul zaharat reprezentând una din cele mai frecvente consecințe a acestora [13].

Cazul clinic descris reprezintă o variantă clasică a sindromului Dunnigan, pacienta prezentând modificările fenotipice specifice, dereglări metabolice și consecințele acestora. Deși, dereglările de ciclu menstrual au fost acuzele primare, la momentul internării în secția Endocrinologie SCR date de SOP nu au fost depistate, examenul hormonal și USG organelor bazinului mic fiind în limitele normei. Examenul paraclinic a evidențiat prezența la pacientă a diabetului zaharat, dislipidemiei și steatozei hepatice, tratamentul fiind axat pe corecția acestora. Examenul genetic a permis confirmarea diagnosticului presupus.

**Concluzii.** LPF trebuie inclusă în lista diagnos-

ticului diferențial în cazul persoanelor non-obeze cu semne de insulinorezistență, dislipidemie și steatoză hepatică. Cunoașterea criteriilor de diagnosticare a lipodistrofiilor permite o diagnosticare precoce a acestora și o abordare multidisciplinară, orientată spre ameliorarea dereglărilor metabolice și a calității vieții pacientului.

#### Bibliografie

1. Al Shali K, Hegele RA. *Laminopathies and atherosclerosis. Arteriosclerosis. Throm Vasc Biol* 2004; 24:1591-5.
2. Chan JL, Oral EA. *Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. Endocr Pract.* 2010; 16:310-323.
3. Garg A, Gorden Ph, Ora E, *The Physician's Guide to Lipodystrophy Disorders* 2012.
4. Garg A. *Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3313-3325.
5. Garg, A. *Acquired and Inherited Lipodystrophies. The New England Journal of Medicine*, 2004; 350, 1220-123.
6. Handelsman Y, Bloomgarden Z, Einhorn D, et al. *Lipodystrophy Detection Consensus Statement, Endocr Pract.* 2013;19(No.1).
7. Jacob KN, Garg A, *Laminopathies: Multisystem dystrophy syndromes. Mol Genet Metab* 2006;87: 289-302.
8. Ludtke A, Roos GM, van Hettaing M, et al. *Post-mortem findings in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. Diabet Med.* 2010;27:245-6.
9. Ludtke A, Genschel J, Brabant G, et al. *Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. Am J Gastroenterol.* 2005;100:2218-24.
10. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, et al. *Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. Am J Hum Genet* 71: 426-431, 2002.
11. Santos A, Ferreira S, Benazzi M, *Dunnigan-Type Familial Partial Lipodystrophy: Understanding and Treating the Syndrom. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2017, 7, 22-34:
12. Su et al., *A Case Report of a Chinese Familial Partial Lipodystrophic Patient with Lamin A/C Gene R482Q Mutation and Polycystic Ovary Syndrome. Diabetes Case Rep* 2017;2:1.
13. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. *Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5337-5346.
14. <http://www.orpha.net>