

Lipodistrofia generalizada congénita, Reporte de 6 casos

Por los Dres.:

J. RICARDO GÜEL GONZÁLEZ¹⁵, ERNESTO ALAVEZ MARTÍNI**, BARTOLOMÉ ARCE HIDALGO**, ANA NAVARRO LAUTEN¹⁶ OSCAR DÍAZ DÍAZ ****, OSCAR MATEO DE ACOSTA FERNÁNDEZ****

La lipodistrofia generalizada congénita es una enfermedad aun poco conocida, caracterizada por: ausencia completa del panículo adiposo, hipertrofia muscular, aumento de la talla con caracteres acromegaloides (manos y pies grandes), aceleración de la maduración ósea, hepatomegalia, ombligo prominente, hiperpigmentación de la piel, acantosis nigricans, flebomegalia, hipertrichosis, hipertrofia de genitales externos y diabetes mellitus insulino-resistente no asociada a cetosis.

Su frecuencia es rara y desde el primer caso descrito por *Ziegler*¹ en 1928 hasta

1968, *Brunzell y cols.*² solamente recopilaron 48 casos de la literatura a los

cuales añadieron 5 nuevos. En nuestra revisión sólo hemos encontrado 2 nuevos casos en la literatura.^{3,4}

El propósito de este trabajo es reportar 6 pacientes portadores de esta afección, estudiados en el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (Habana). En 5 de ellos (de los cuales, 2 son gemelos y 2' son hermanas), encontramos quistes óseos, asociación ésta reportada únicamente por *Brunzell y Cois.*» Además, comentaremos algunas características clínicas del síndrome y la posible etiopatogenia de éste.

REPORTE DE LOS CASOS

CASO 1:

V.A.O. (H.C. No. 535-769): Femenina, 15 meses de edad, producto de parto a término, peso: 2.5 Kgs. al nacer (amenaza de aborto al 3er. mes de embarazo). A los 3 meses de edad fue diagnosticada erróneamente por sus características clínicas, como un síndrome adrenogenital. Consanguinidad entre los abuelos paternos. 4 hermanos normales.

Examen físico. (Fig. 1). Talla: 86 cms. Peso: 11Kgs. Ausencia total del panículo adiposo, piel áspera, seca, dura, con acantosis nigricans en la nuca, axilas y miembros inferiores, reforzamiento del vello corporal, marcado relieve de las venas y masas musculares, fascies grotesca, macroglosia, adenomegalia submaxi

¹⁵ Endocrinólogo, Especialista de 1er. Grado. Responsable del Dpto. de Pediatría del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, La Habana.

¹⁶ Residente de 3er. Año del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, La Habana.



lar y cervical. Abdomen globuloso con ombligo prominente; hepatomegalia de 4 cms. por debajo reborde cortical. No esplenomegalia. Genitales: hipertrofia de clítoris con grandes labios escrotiformes. Aumento exagerado de manos y pies. Talla y peso por encima del 90 percentil.

Investigaciones complementarias de interés

Estudio hormonal: 17-KS: 0.5 mlgs./24 h.; 17-OHCS: 3.5 mlgs./ 24 h.; Pregnantriol: 0.03 mlgs./24 h.; PBI: 4.5 ug%. Cromatina sexual: positiva. Cariograma: 46,XX. No alteraciones morfológicas.

Estudio de lípidos: Colesterol: 246 mlgs.%; Fosfolípidos: 8.6 mlgs.%; Triglicéridos: 226 mlgs.%; Lipoproteínas: a: 16% P: 84%; Ácidos grasos libres: 996 mEq/l; Curva de tolerancia a la glucosa (*Somogyi-Nelson*): Ayunas: 105 mlgs.%-1 hora: 195 mlgs.%. 2 horas: 195 mlgs.%-3 horas: 90 mlgs.%; Glicemia ayunas: 2 <6 mlgs. %; ECG: hipertrofia ventricu-

lar izquierda; EEG: normal; Estudio psicológico: retraso mental profundo.

Rayos X: Ausencia de tejido adiposo en el estudio de partes blandas. Aumento densidad del esqueleto. Cráneo: mantiene suturas abiertas. Tórax: discreta cardiomegalia; Neumoen- cefalograma: atrofia cortical.

Biopsia hepática. Método de hematoxilina- eosina: Marcados signos degenerativos a nivel de las células hepáticas consistentes en acido- filia y vacuolización celular con moderada fibrosis portal y periportal. Infiltrado inflamatorio portal a células redondas.

Carmín con previa fijación por alcohol: Mar. cada positividad al Carmín a nivel citoplas- mático. Marcada fibrosis portal y periportal que segmentan los lobulillos con la consiguiente formación deseudolobulillos así como vas- cuolización en forma severa. *Conclusión:* Presencia de glucógeno a nivel celular con marcada vacuolización y fibrosis.

CASOS 2 y 3:

M.J.A.B. y J.M.A.B. (H.C. No. 550-727 y No. 550-728): Femeninas, 16 años, nacidas de parto gemelar sin antecedentes pre ni

de flexión e hipertrofia de clítoris. Operadas de hernia inguinal a los

2 años de edad. Menarquia a los 13 años de edad con menstruaciones regulares por 6 meses, amenorrea a partir de esa edad. Le hacen indistintamente los diagnósticos de acromegalia y síndrome adrenogenital y son remitidas a nuestra Institución.

Extimen físico: (Figs. 2, 3 y 4). Es idéntico el de ambas. Talla: 160 cms. Peso 57 Kgs. Aspecto androide, con fascies aeromegaloides. Piel seca, gruesa, áspera, acantosis nigricans en el cuello, axilas, abdomen y codos; liiper- trieosis en cara, mamas y abdomen. Panículo adiposo ausente. Masas musculares muy desarrolladas, con relieve venoso marcado. Manos y pies grandes. Soplo sistólico I/VI en punta. TA: 130-80. Abdomen con cicatriz quirúrgica en región inguinal izquierda. Ombligo prominente. Hepatomegalia dura de 2 cms. No es- plenomegalia. Genitales: vello pubiano romboidal, hipertrofia de pequeños labios, clítoris hipertrófico 3 cms.

Investigaciones complementarias de interés.

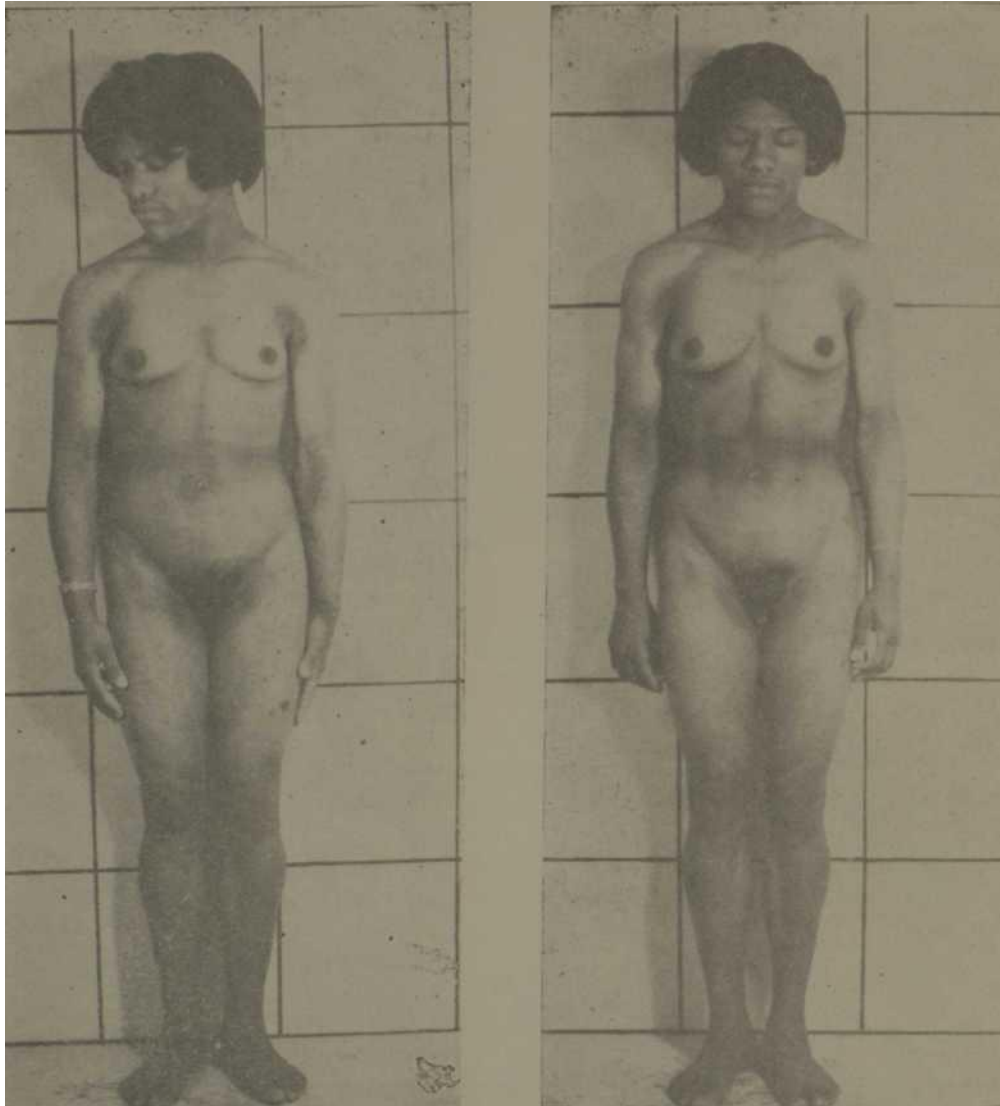
PRUEBAS	DINAMICAS DE (mlgs./ 24	FUNCION		ADRENAL	
		17-KS	17-OHCS	Pregnan- diol	Pregnan- triol
Basales	11.4	11.4	0	1.0	0
Estimulación (ACTH-25 Uds. IV) Ira.	15.8	17.4	0.8	1.8	1.0
Estimulación 2da. Estimulación	18.5	35.4	0.2	2.7	1.1
Inhibición con: 2 mlgs. Betametazona	2.9	6.8	0	0	0.3
8 mlgs. Betametazona	2.5	4.3	0	0	0.3

perinatales de importancia, desarrollo sicomotor normal. Padres primos, madre diabética, un hermano con igual aspecto físico que las pacientes (no pudo ser estudiado). Desde el nacimiento aspecto "raro", muy musculosas, con zonas de pigmentación en las regiones

M.J.A.B. (H.C. No. 550-727).

Estudio hormonal:

Estudio de Lípidos: *Colesterol: 176 mlgs.%; Triglicéridos: 128 mlgs.%; Lípidos totales: 1329 mlgs.%; Fosfolípidos: 6.9 mlgs.%; Acidos grasos libres 1121 mEq/l; Electroforesis*



2—Casos 2 y 3. Se pueden observar las características somáticas y las lesiones de acantosis nigricans axilar; también hipertrofia de clitoris.

de Lipoproteínas: a: 13.6%. jj: 86.4%; Curva de tolerancia a la glucosa (Somogyi-Nelson): Ayunas: 75 mlgs.% -1 hora: 247 mlgs.%-2 horas: 233 inlgs.%-3 horas: 104 mlgs.%.

Estudio Radiológico: Ausencia del tejido adiposo en las partes blandas. Cráneo: normal. Senos perinasales: engrosamiento de la mucosa marginal de ambos senos maxilares. Imágenes quísticas en la extremidad distal de ambos húmeros y próxima de ambos cubitos; zona

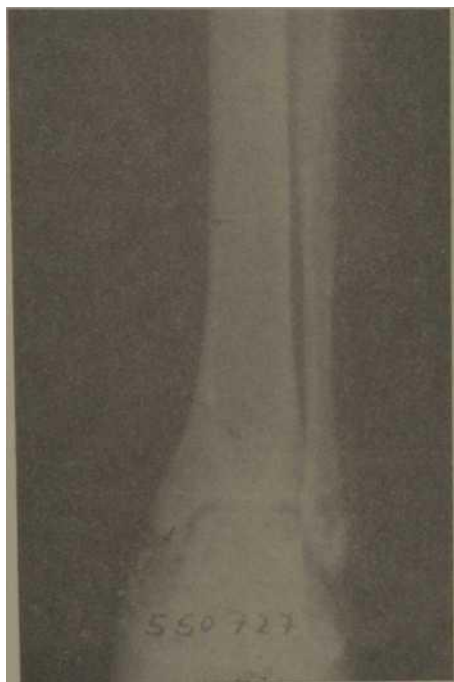
de esclerosis circunscrita en la extremidad distal del radio derecho. Imágenes quísticas de la extremidad distal de ambos fémures, proximal de ambos peronés y distal del peroné izquierdo (Fig. 5-A). Defecto óseo de la cortical en la metafisis distal del fémur izquierdo. Cortical aumentada de grosor en el 1/3 medio de ambos fémures. Bandas transversas densas en los cuerpos vertebrales. Pelvis óseas: aumento de la densidad ósea. Pelvineumografía: las



3. —Mostrando lesiones de acantosis nigricans axilar. (Caso 2).



4. Hipertrofia del clítoris y lesiones de acantosis nigricans en el Caso 3.



5. —Exámenes radiológicos mostrando imágenes quísticas en:
A) extremidad distal del peroné (Caso 2).

sombras de ambos ovarios son poliquísticas < Fig. 6).

Urográfia excretora: Normal.

Cistografía: Vejiga con aspecto de cistocelos.

Laparotomía exploradora: Hígado aumentado de tamaño y consistencia, y de aspecto fibrótico. Ovarios de color blanco, muy aumentados de tamaño, de superficie lisa. Se toma biopsia del hígado y de los ovarios.



lij extremidad distal del húmero y proximal del cubito y radio (Caso 3).

liopsm de ovario: Imagen compatible con ovario poliquístico.

liopsm hepática: Fibrosis hepática evolucionando hacia la cirrosis. Marcados signos de regeneración.

Biopsia de un quiste óseo: Los cortes histológicos corresponden a tejido óseo esponjoso, que se encuentra constituido por trahéculas delgadas y de contornos irregulares, en las



C) en la misma región, en el Caso 5, mostrando además ensanchamiento de la medular con corticales muy finas-

que se aprecian líneas de cemento aumentadas y presencia de osteoclastos ocasionales y muescas de reabsorción. Estas espículas óseas delimitan espacios de forma y tamaño diferentes, algunos son verdaderos quistes ocupados por tejido rico en capilares sanguíneos de endotelio eminente y vasos venosos de paredes delgadas, mostrando también un escaso infiltrado a mononucleares; este tejido se retrae dejando entre él y las trabéculas óseas un espacio ocupado por material seroso débilmente acidófilo.

CASO 3:

Investigaciones complementarias de interés-
J.M.A.B. H.C. No. 550-728).

Estudio de Lípidos: Colesterol: 200 mlgs.%;
Triglicéridos: 330 mlgs.%; Lípidos totales: 931 mlgs.%;
Fosfolípidos: 8.7 mlgs.%; Ácidos grasos libres: 476 mEq/l;
Lipoproteínas: a:



1. Pelvineumografía donde se observan ovarios muy aumentados de tamaño (Caso 2).

13.5%. g: 86.5%. Curva de tolerancia a la glucosa (Somogyi-Nelson): Ayunas: 52 mlgs.%

1 hora: 133 mlgs.%-2 horas: 186 mlgs.%-3 horas: 160 mlgs.%.

Estudio Radiológico: (Caso 3. J.M.A.B. H.C. No. 550-728).

Ausencia de tejido adiposo en partes blandas. Cráneo: normal. Imágenes quísticas en extremidad superior del húmero izquierdo y extremo inferior de ambos húmeros, en el extremo superior del cúbito y radio derecho (Fig. 5-B), así como imágenes quísticas en el extremo inferior de ambos fémures y del peroné izquierdo.

Pelvineumografía: Las sombras de los ovarios son poliquísticas.

Urograma y cistografía miccional: Normal.

Laparoscopia: Hepatomegalia de aspecto fibrotico. Vesícula normal. Esplenomegalia grado I. Utero y trompas normales. Ovarios de color blanco muy aumentados de tamaño, de superficie lisa.

Biopsia hepática: Fibrosis hepática evolucionando hacia la cirrosis. Marcados signos de regeneración.

Biopsia de piel: Acantosis nigricans.

PRUEBAS	DINAMICAS DE (mlgs./ 24	FUNCION ADRENAL			
		17-KS	17-OHCS	Pregnan- diol	Pregnan- triol
Basales	9.7	8.5	0	0.2	0.3
Estimulación (ACTH-25 Uds. IV) Ira.	11.0	11.5	0.5	1.3	0.7
Estimulación 2da. Estimulación	18.5	34.0	1.4	2.2	0.6
Inhibición con: 2 mlgs. Dexametazona	5.6	4.0	0	0	0.5
8 mlgs. Dexametazona	8.4	8.1	0	0	0.6

Smear vaginal: hipotrófico. Cromatina sexual: positiva en sangre y mucosa oral. Cariograma: 46,XX, no alteraciones morfológicas.

Biopsia de un quiste óseo: El tejido óseo es esponjoso, dicho hueso se encuentra constituido por trabéculas en las que se aprecian un aumento del número de líneas de cemento y una irregularidad en las líneas de contorno, donde encontramos abundantes osteoclastos y ocasionales espacios, muescas de absorción y muy escaso elemento celular, apreciándose marcada vascularización a nivel de las mismas.

CASO 4:

M.L.L. (H.C. No. 509421): Femenina, 17 años. Antecedentes pre y perinatales: nada a señalar. Padres primos, hermana con lipodistrofia generalizada congénita (Caso 5). Le notan desde pequeña crecimiento exagerado especialmente de manos y pies, así como engrosamiento de piel por lo cual le hacen el diagnóstico de gigantismo, sin tratamiento alguno. *Edad ósea:* siempre mayor que la cronológica. Menarquia a los 12 años con baches amenoréicos. Un año antes de su ingreso le diagnosticaron diabetes mellitus, fue clasificada entonces como portadora de una acromegalia y como tratamiento se le irradió la hipófisis sin mejorar su cuadro clínico. Por lo que se remite al I.E.E.M.

Examen físico: Talla: 150 cms. Peso 45 Kgs. Fascias acromegaloide con prognatismo. Piel gruesa, seca, áspera, con acantosis nigricans en el cuello, axilas y codos. Reforzamiento del vello corporal. Ausencia del pániculo adiposo. Marcado relieve venoso. Hipertrofia de las masas

musculares. Ombligo prominente. He- patomegalia dura de 6 cms. Genitales: clítoris con discreta hipertrofia. Vello sexual normal.

Investigaciones complementarias de interés:

Estudio hormonal: 17-KS: 8.9 mlgs./24 h.; 17-OHCS: 1 mlg./24 h.; 17-KGS: 3.4 mlgs./24 h.; Pregnantriol: 0.2 mlgs./24 h.; PBI: 5.1 ug%; TRC: Negativo 1x10.

Estudio de Lípidos: Colesterol: 342 mlgs.%; Triglicéridos: 73 mlgs.%; Fosfolípidos: 10 mlgs.%; Ácidos grasos libres: 1002 mEq/l; Lipoproteínas: α : 18.9%. β : 81.1%. Glicemia ayunas: 240 mlgs.% (Somogyi-Nelson); Glicosuria: 15 gms./24 horas.

Curva de fósforo y glicemia después de la insulina:

Estudio Radiológico: Ausencia de tejido adiposo en el estudio de las partes blandas. Silla turca normal. Calcificación de la **III** del cerebro. Prognatismo. Edad ósea: corresponde con la cronológica, cierre total de los cartílagos de crecimiento.

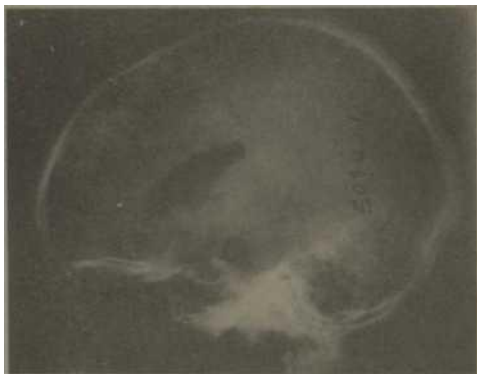
La cortical de los huesos largos se encontró afinada con ensanchamiento del canal medular; en ambos brazos se encontraron zonas quísticas de la extremidad distal del húmero y proximal del radio.

Columna vertebral: Bandas transversas de mayor densidad en los cuerpos vertebrales.

Neumoencefalograma: Atrofia cortical, principalmente frontal (Fig. 7).

Laparoscopia. Hígado aumentado de tamaño, de consistencia ligeramente aumentada; de co-

PRUEBAS	DINAMICAS DE FUNCION ADRENAL (horas)		
	17-KGS	Pregnandiol	Pregnantriol
Basales	3.4	0.8	0.3
Estimulación (ACTH-25 Uds. IV)			
Ira. Estimulación	6.6	0.4	0.8
2da. Estimulación	18.9	0.6	0.8
Inhibición con:	3.1	0.7	0.2
2 mlgs. Dexametazona			
8 mlgs. Dexametazona	1.6	0.0	0.0
Metopirona (IV) día	16.0	—	—
Metopirona			
día post-Metopirona	14.0		—



7.—Neumoencefalograma mostrando imágenes de atrofia cortical (Caso 4).

lor rosado anaranjado, bordes romo, superficie lisa, presentando sobre la misma un punteado de color blanquecino amarillento con aspecto de esteatosis. *Vesícula:* de aspecto normal. *Bazo:* aumentado de tamaño, de color violáceo, esplenomegalia grado II.

Genitales internos: útero de tamaño normal. Trompas sin alteraciones. *Ovario:* Uno de los ovarios aparece de tamaño aumentado y de color blanco nacarado, ocultando al otro.

Biopsia hepática: Compatible con fibrosis hepática marcada.

Biopsia de piel: Edipermis: ligera hiperqueratosis, con discreta pigmentación de la capa basal. No tejido graso. No alteraciones musculares.

	Ayunas	20'	30'	45'	60'	90'	120'
Glicemia (mlgs.%)	105	45	55	30	50	70	70
Fósforo (mlgs.%)	4.0	3.8	3.9	3.8	4.0	3.8	3.8

CASO 5:

R.M.L.L. (H.C. No. 514-250): Femenina, 13 años. Antecedentes pre y perinatales: nada a señalar. Padres

primos; hermana con lipodistrofia generalizada congénita (Caso 4). Le notan desde pequeña crecimiento exagerado de pies y manos con engrosamiento de la piel; la

edad ósea siempre mayor que la edad cronológica. Menarquia normal con menstruaciones regulares. Prueba de tolerancia a la glucosa: normal dos años antes de su ingreso.

Examen físico: Talla: 152 cms. Peso: 45 Kgs. Fascias no característica. Piel gruesa, seca, áspera, con acantosis nigricans en axilas y codos. Hipertricosis. No se aprecia disminución del panículo adiposo. Marcado relieve venoso. De sarrollo muscular marcado. Manos y pies gran des. Tiroides palpable. Ombligo prominente (Fig. 8). Hígado rebasa 3 cms. el reborde eos tal derecilio, no esplenomegalia. *Genitales:* la bios menores hipertróficos, clítoris normal.

Investigaciones complementarias de interés:

Estudio hormonal: 17-KS: 2.6 mlgs./24 h.; 17-OHCS: 7 mlgs./24 h.; Pregnantriol: 0.3 mlgs./24 h.



Ombligo prominente característico de la lipodistrofia generalizada. Su imagen recuerda un glande.

PRUEBA	ESTIMULACION (mlgs./ lloras;	Udes./IV)		
		CON ACTH (25 24	17-OHCS	Pregnandiol
Basales	2.6	4.0	0.3	0.3
Estimulación ACTH				
Ira. Estimulación	8.5	28.4	0.6	1.0
2(ia. Estimulación	8.3	29.5	1.2	0.8

Captación 1-131: 42% en 24 horas. Test Tio- cianato: normal. TRC: Negativo 1x10. FSH: menos de 5 Ud. Ratón. Metabolismo Basal: -(- 30. Ciclograma hipotrófico, anovulatorio.

Estudio de Lípidos: Colesterol: 224 mlgs.%; Fosfolípidos: 16.8 mlgs.%; Triglicéridos: 100

mlgs.%; Acidos grasos libres: 900 mEq/1; Lipoproteínas: a: 19%. 81%; Curva de tolerancia a la glucosa (Somogyi-Nelson): Ayunas: 100 mlgs.%-1 hora: 220 mlgs.%-2 horas: 225 mlgs.%-3 horas: 220 mlgs.%ó.

Curva de fósforo y glicemia después de insulina :

	Ayunas	20'	30'	45'	60'	90'	120'
Glicemia (mlgs.% 1	120	95	105	90	90	65	75
Fósforo (mlgs.%)	4.5	4.1	3.9	4.0	3.9	4.0	4.0

Test mental: Retardo mental ligero.

Estudio Radiológico: Cráneo normal, calcificación de la hoz del cerebro, escaso desarrollo del maxilar inferior. Ausencia de sombra de pániculo adiposo en partes blandas. Quistes en la extremidad distal de los huesos largos especialmente en los miembros superiores (Fig. 5-C). Afinamiento de la cortical ósea con ensanchamiento del canal medular.

Neumoencefalograma: Normal.

Laparoscopia: Hígado aumentado de tamaño, de superficie lisa y bordes finos: Vesícula normal. Bazo aumentado de tamaño grado II. Genitales internos normales. Adherencias. Impresión: Hepatopatía evolutiva sin precisar etiología.

Biopsia hepática: Esteatosis hepática marrada.

Biopsia de piel: Epidermis con hiperqueratosis, capa basal con melanina. Ausencia total de pániculo adiposo. Tejido muscular normal.

Ci.-o 6:

R.C.M. (H.C. No. 554-139): Femenina, 25 años de edad. En sus antecedentes familiares y prenatales, no había nada digno de mención. Desarrollo psicomotor normal. Desde su nacimiento presentó un aspecto "raro", crecimiento marcado de manos y pies. Menarquia a los 15 años de edad; metrorragias. Operada de quistes ováricos a los 15 años de edad. Baches amenorreicos. A los 22 años de edad, galacto- rrea y amenorrea, por lo que la irradian en la región hipotalámica, no mejorando. Tres meses antes de su ingreso, dolor en región hepática. La remiten al I.E.E.M. con el diagnóstico de acromegalia.

Examen físico. Talla: 165 cms. Peso: 70 Kgs. Aspecto androide, con fascias que recuerda la acromegálica. Piel gruesa, áspera, seca, con zonas de acantosis nigricans en cuello, axila y miembros inferiores; reforzamiento del vello en miembros inferiores, discreta disminución del pániculo adiposo. Venas muy marcadas (Fig. 9). Gran desarrollo de masas musculares. Manos y pies grandes. Ombligo prominente. Hepatomegalia dura de 7 cms., no esplenomegalia. Genitales: hipertrofia de pequeños labios, clitoris: 1.5 cms.

Investigaciones complementarias de interés:

Estudio hormonal: 17-KS: 2.2 mlgs./24 h.; 17 OHCS: 15.6 mlgs./24 h.; Pregnantriol: 1.4 mlgs./24 h.

PBI: 4.1 ug.%; *TRC:* + 1 x 1000; *FSH:*



9.—Marcado relieve venoso (Caso 6),

entre 5 y 50 Uds. Ratón; Smear vaginal: hipo- trófico.

Estudio de Lípidos: Colesterol: 230 mlgs.%; Fosfolípidos: 7.8 mlgs.%; Triglicéridos: 112 mlgs.%; Lipoproteínas: *a:* 25%. *β:* 75%; Ácidos grasos libres: 765 mEq/l; Curva de tolerancia a la glucosa (*Somogyi-Nelson*): Ayunas: 115 mlgs.% -1 hora: 185 mlgs.%-2 horas: 150 mlgs.% - 3 horas: 170 mlgs.%.

Curva de fósforo y glicemia después de insulina :

Estudio Radiológico: Ausencia de tejido adiposo, en el estudio de partes blandas. Cráneo: normal. Quistes óseos en la extremidad inferior del húmero, superior del radio y en los huesos del carpo de ambos miembros. Aumento de la densidad de la pelvis.

Pelvineumografía: Utero normal, anejo izquierdo aumentado de tamaño sin poder precisar si es ovario o trompa dilatada.

Neumoencefalograma: Normal.

Laparoscopia: Hígado cirrótico a nódulo fino con esplenomegalia. Vesícula agrandada. Utero normal, ovarios no se visualizan.

Biopsia de piel y músculo: Piel y músculos normales. Ausencia total de pániculo adiposo.

COMENTARIOS

PRUEBA	DE ESTIMULACION (mlgs./ horas)	(25 Uds./IV>			
		CON ACTH 24	17-KS	17-OHCS	Pregnandiol
Basales	2.5	15.6	0.2		1.4
Estimulación ACTH					
Ira. Estimulación	2.7	24.9	0.2		0.03
2fla. Estimulación	4.8	4.5	0.3		1.0
	ayunas 20' 3	0' 45'	60' <)0' 120'
Glicemia (mlgs.%)	100 75 f 2.4 2.3 2	15 75 .6 2.5	75 : 2.1 2	SO	85 1.4
Fósforo (mlgs.%)					2.3

Desde el primer caso de lipodistrofia generalizada descrito por *Ziegler* en 1928¹ hasta el momento actual son escasos los reportes aparecidos en la literatura sobre dicha afección en el adulto,^{2,5,8,7,8} lo que hace que el cuadro clínico de ella aún no sea bien conocido, en este período de la vida.

De las descripciones de los casos principalmente realizadas por *Brimzell*² y los estudiados por nosotros, pudiéramos hacer algunas observaciones sobre esta entidad (Tabla I).

El predominio del sexo femenino sobre el masculino es muy discreto,^{8,9} aun cuando todos nuestros pacientes son femeninos. La presencia de esta afección en varios miembros de una familia^{2,8,10,11,12} así como historia de consanguinidad en algunos de ellos,^{4,8,10,11,12} sugiere un factor hereditario de carácter autonómico recesivo.¹¹ En los casos estudiados 5 presentaban consanguinidad en la primera o segunda generación. *Seip* y *Trygstad*⁹ reportan cierto grado de hiperlipemia en

los padres de sus pacientes, así como alteraciones a nivel del cromosoma C¹ (notación de *Patau*) en uno de sus casos. Nosotros realizamos estudio cromosómico en 5 casos con resultados normales.

LIPODISTROFIA

La ausencia completa de tejido adiposo demostrable, clínica, radiológica, e histológicamente es "la característica clínica más importante de este síndrome". Esta ausencia es absoluta como se ha demostrado por aspiración de médula ósea.¹³ *Sénior* y *Gellis*¹⁴ han descrito algunos casos con pérdida parcial de grasa, pero en realidad corresponden a entidades diferentes.

Numerosas hipótesis han tratado de explicar esta ausencia de panículo adiposo considerando que esto pudiera deberse a un defecto intrínseco celular o a algún factor hormonal o enzimático que evite el depósito de grasa en las células. Las biopsias de piel dan poca

TABLA 1

LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGENITA											
	Caracteres Clínicos	Casos Nuestrs						Seip ¹ Seip y	Otras Reed y	Series Brubaker	Brunzell
		1	2	3	4	5	6	Trygsta	cols. ^s	cois. ¹²	y cois. ²
1.	Antecedentes con-sanguinidad	X	X	X	X	X		3/5		2	
2.	Familiares afectados		X	X	X	X		2/5	2/3	2	5
3.	Sexo	F	F	F	F	F	F	2F/3M	1F/2M	1F/MIM	1F/4M
4.	Edad al comienzo	RN	RN	RN	Inf	Inf	RN	RN ⁵	RN-	RN ²	RN ¹
5.	Historia aceleración talla	X			X			5	3	2	¿?
6.	Historia adelanto edad ósea	X	X	X		X		5	2/3	2	¿?
7.	Ausencia tejido adiposo	X	X	X	X	X	X	5	3	2	5
8.	Relieve muscular marcado	X	X	X	X	X	X	5	3	2	5
9.	Hipertriosis	X	X	X	-		X	5	3	2	1/5
10.	Acantosis nigricans	X	X	X	X	X	X	5*	3	2	4/5
11.	Hepatomegalia	X	X	X	X	X	X	5	3	2	1/5
12.	Ombligo prominente	X	X	X	X	X	X	¿?	¿?	¿?	¿?
13.	Macrogenitalismo	X	X	X	X	X	X	4/5	3	1/2	1/5
14.	Diabetes	X	X	X	X	X	X		3	1/2	1/5
15.	Hiperlipemia	X	X	X	X	X	X	5	-	?	4/5
16.	Déficit mental	X	-		-	X		1/5	3	1/2	1/5
17.	Neumoencefalograma anormal	X	9	?	X	?		5	¿?	¿?	¿?
18.	Ovarios grandes	?	X	X	X	X		9	¿?		¿?
19.	Quistes óseos		X	X	X	X	X				4/5

(*) Señalan hiperpigmentación sin precisar acantosis nigricans.
RN = Recién Nacido INF = Infancia ? = No se Investigó ¿? = No se reporta — = Negativo
X = Positivo

información al respecto. *Hamwi y cols.*^{xv} realizaron estudios con el microscopio electrónico y sólo hallaron células con pequeñas gotas de grasa pero sin glucógeno alguno como en las células embrionarias, notando además ausencia completa de células adiposas con caracteres de madurez.

La experiencia de *Langhof y Zube*^l sobre autotrasplante en lipodistrofia parcial demostró que el panículo adiposo normal injertado en zonas de lipodistrofia pierde la grasa; mientras que el tejido distrófico colocado en áreas normales tiende a ganar grasa, hechos que sugieren trastorno local más que celular. Sin embargo, no creemos que esto pueda aplicarse a la lipodistrofia generalizada congénita.

*Schwartz*¹³ esboza dos posibles patogenias de esta afección: una debido a un aumento de los niveles de hormona de crecimiento por su acción movilizadora de lípidos; la otra por ausencia anatómica primaria de los depósitos de grasa subcutánea o por defectos en el mecanismo de depósitos de ésta. Las determinaciones de hormona de crecimiento han dado resultados diferentes.^{3m18}

*Chalmers y cois.*¹⁶ aislaron en la orina de pacientes con lipodistrofia generalizada congénita una sustancia movilizadora de las grasas, diferente de la hormona de crecimiento y de la ACTH, la cual no ha sido aislada en hipopituitarios; esta sustancia tiene la facultad de movilizar ácidos grasos libres del tejido adiposo. *Best y Campbell*¹¹ suponen la existencia de un factor adipo-kinético en la hipófisis anterior (adipokinina), distinto a la hormona del crecimiento, que sería la responsable de la lipodistrofia. La adipokinina y el factor movilizador de grasas parecen ser similares.

Es posible que estos enfermos tengan una sustancia con actividad lipolítica que

promueva una rápida hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos y glicerol, con la consiguiente inhibición del acumulo de triglicéridos en el tejido adiposo. Un aumento en la conversión de los ácidos grasos a triglicéridos y otros lípidos ocurriría en el hígado mientras los altos niveles de ácidos grasos libres promueven una rápida liberación de glucosa hepática. Estos efectos pudieran explicar la hepatomegalia, hiperlipemia e hiperglicemia.¹⁵

*Seip y Trygstad*⁰ al igual que otros⁴¹⁰ consideran que el síndrome tiene un origen diencefálico con producción aumentada de varias hormonas lipofisarias (hormona de crecimiento, ACTH MSH y adipokinina) apoyando su hipótesis en los hallazgos neumoencefalo- gráficos de sus casos y en las observaciones de necropsias de *Witzgall*. Dos de los tres pacientes a los que realizamos neumoencefalograma mostraron signos evidentes de atrofia cortical (casos 1 y 4 - (fig. 7) ; los casos 1 y 5 presentaron retardo mental ligero.

Los valores de fósforo inorgánico sanguíneo y su respuesta a la administración de insulina fue normal en todos los casos en que se realizó, igual que los valores de 17-KS, 17-OHCS y las respuestas a la estimulación con ACTH e inhibición con corticoides. El caso 4 mostró respuesta exagerada a la Metopirona.

*Seip y Trygstad*⁹ reportaron en su serie, valores altos de fósforo en uno de sus casos, y valores ligeramente elevados de esteroides, con respuesta variable a la Metopirona. *Pachioli y cois.*⁴ obtienen valores altos de corticoides con respuesta exagerada a la Metopirona, interpretando estos resultados como signo de hiperfunción hipofisaria.

	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Colesterol (150-180 <i>mlgs.</i> %)	246	176	300	396	224	236
Lípidos totales (540 ± 150) <i>mlg.</i> %	9	132	931	9	?	9
Foefolípidos (7-14) <i>mlg.</i> %	8.6	6.9	8.7	10	16.8	7.8
Triglicéridos (37-134) <i>mlg.</i> %	226	128	380	73	100	11
Acidos grasos libres (585 ±150) <i>mEq./l</i>	996	112	476	1002	900	76
Lipoproteínas	16	13.6	13.5	18.9	19	25
st 24-39 %						5
(3 61-76 %)	84	86.4	86.5	81.1	81	75

Hiperlipemia y diabetes mellitus. Nuestros pacientes muestran algunas variantes en el estudio de los lípidos (Tabla II). Los valores normales de fosfolípidos encontrados apoyan una síntesis normal de ellos.¹ Sólo en los casos 1 y 3 las cifras de triglicéridos son elevadas; mientras hallamos valores altos de ácidos grasos libres y colesterol en la mayoría de ellos.

El origen de la hiperlipemia aún no es bien conocido y trata de explicarse por aumento de la sustancia movilizadora de grasa con producción de altos niveles de ácidos grasos libres en el plasma y existencia de un hígado sobrecargado de grasa con muy baja función de liposíntesis.

Esta excesiva movilización de ácidos grasos libres daría lugar a insulino-resistencia, con interferencia de la utilización de glucosa por el músculo y mayor liberación de glucosa por el hígado,¹⁷ lo que explica la característica de diabetes mellitus insulino-resistente no asociada a cetosis que se observa en este síndrome.

Hemos encontrado diabetes clínica en el caso 4 sin insulino-resistencia y curva de tolerancia a la glucosa francamente diabética en los restantes.

HepatomegáUa. Se encuentra frecuentemente en los casos reportados en la literatura con mayor incidencia aun en la niñez.

Las biopsias hepáticas muestran generalmente infiltración de grasa, depósito de glucógeno, fibrosis periportal y a veces, cambios cirróticos.²⁻⁸ En ocasiones puede existir esplenomegalia secundaria a hipertensión portal. Varios de estos pacientes han muerto por ruptura de várices esofágicas.^{6,10,18,18}

La hepatomegalia se considera como secundaria a la hiperlipemia.² La totalidad de nuestros enfermos mostró hepatomegalia con los cambios histológicos antes señalados, y además esplenomegalia en los casos 5 y 6.

Crecimiento acelerado. Clínicamente lo hemos constatado en el caso 1 (fig. 1), donde además se acompaña de aceleración de la edad ósea. En los cinco casos restantes encontramos historia de crecimiento acelerado acompañado de aceleración del desarrollo óseo entre sus antecedentes.

*Seip y Trygstad*⁹ reportan crecimiento acelerado en los cuatro primeros años de edad en sus pacientes, así como maduración esquelética acelerada en este período de la vida; reportan además niveles altos de hormona de crecimiento en tres de ellos. Valores normales de esta hormona han sido reportados por otros autores.^{2,3}

Desarrollo muscular. El aspecto musculoso de estos pacientes (figs. 1 y 2) es constantemente señalado en la descripción del síndrome; sin embargo, aún no se ha podido precisar si se trata de una hipertrofia muscular verdadera o simplemente si las masas musculares se hacen más evidentes al faltar el panículo adiposo. La gran mayoría de las biopsias musculares en estos pacientes han sido normales,¹² aun cuando algunos reportan aumento del glucógeno muscular.¹¹ Nosotros realizamos biopsia de músculo a los casos 5 y 6 con resultados normales.

Ombliigo. La presencia de Ombligo prominente (fig. 8) en todos nuestros pacientes sin hernia umbilical se explicaría por la ausencia del panículo adiposo de la pared abdominal que pondría más de relieve esta estructura anatómica. Igual explicación tendría el relieve venoso tan marcado en estos pacientes (fig. 9).

Acantosis nigricans, (fig. 3). La presencia de acantosis nigricans es una característica constante en los casos de lipodistrofia congénita^{8,12} desapareciendo en el paciente según envejece^{8,11} y a medida que progresa la diabetes.¹² Nuestros pacientes presentan sin embargo, acantosis nigricans en la edad adulta y manifestaciones diabéticas evidentes.

Gónadas. Se han reportado ovarios agrandados en estos casos. En los reportes de *Laivrence*,⁵ *Seip*¹¹ y *Sénior*²⁰ se describen ovarios poliquísticos.

En el reporte de *Brunzell y cois*.² éstos no pueden precisar si se trata de una expresión ovárica de la angiomasia quística o si en realidad son ovarios poliquísticos.

En los casos 2 y 3 (fig. 6) encontramos ovarios poliquísticos con aspecto histológico semejante al observado en el

Síndrome de Stein-Leventhal. El caso 6 fue operado por quistes ováricos a los 15 años de edad y el caso 4 presentó ovarios agrandados. Todos los casos adultos excepto el caso 5 (cuya pubertad es incipiente)- presentaban trastornos menstruales.

Estas manifestaciones ováricas así como los trastornos menstruales podemos considerarlas dentro del cuadro clínico de la lipodistrofia generalizada congénita, como resultado del desbalance hormonal hipotalámico que acompaña a esta afección, lo que podemos corroborar por la ausencia de ambos en los casos prepuberales.

En todos nuestros casos encontramos hipertrofia de clítoris y de los labios menores.

Manifestaciones esqueléticas. Excepto el caso 1, todos los restantes presentan lesiones óseas de aspecto quístico (Figs. 5, 7, 10), semejantes radiológicamente a los encontrados por *Brunzell y cois*.² y las cuales estos autores interpretan como angiomasia quística, entidad ésta muy rara y de la cual sólo se han recopilado 14 casos en la literatura hasta 1968.

La angiomasia quística presenta sus lesiones usualmente a nivel del cráneo, vértebras, costillas y huesos pequeños, así como en otros órganos (bazo, hígado, pulmones).

En los casos reportados por *Brunzell y cois*, así como en los nuestros, los quistes se localizan en las epífisis de los huesos largos.

El diagnóstico histológico de la entidad es difícil y en la biopsia realizada en los casos 2 y 3 no hemos podido confirmarlo. Sin embargo, nosotros no consideramos como una mera coincidencia la asociación de estas lesiones quísticas óseas y lipodistrofia generalizada congénita, sino que estos quistes óseos forman parte del cuadro clínico de la lipodistro-

fia generalizada congénita y que por aparecer estos alrededor de la pubertad y ser pocos los reportes pospuberales con estudio radiológico, obviamente no se han encontrado estas lesiones.

Otras manifestaciones esqueléticas encontradas fueron: afinamiento de la cortical de los huesos largos con canal medular ensanchado en los casos 4 y 5, en ellos además encontramos calcificación de la hoz del cerebro.

El caso 2 mostraba unas zonas de infarto óseo en el radio derecho y cortical engrosada en ambos fémures.

Vértabras con zonas transversales de densidad aumentada como las descritas por *Gold y Steinbach*^{2'} se encontraron en los casos 2 y 4.

El caso 1 mostró aumento de la densidad del esqueleto, mientras en el caso 6 sólo lo observamos a nivel de la pelvis ósea.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la Lipodistrofia generalizada congénita, a pesar de tener aun un origen oscuro posiblemente se daba a una disfunción diencefalo-hipofisaria, presentando caracteres clínicos bien definidos. Estos son:

Al nacimiento: Fascies "i-ara" con lipodistrofia generalizada y relieve muscular marcado.

En la infancia: Hiperlipemia, hepatomegalia, ombligo prominente, acantosis nigricans, aceleración del ritmo de crecimiento y del desarrollo óseo en los primeros años de la vida. En ocasiones, al instalarse, cambios cirróticos en el hígado en la época prepuberal, la hepatomegalia regresa.

Y en la adultez: Quistes óseos, ovarios poliquísticos y diabetes mellitus no asociada a cetosis.

RESUMEN

Se presentan 6 casos de lipodistrofia generalizada congénita y se describen sus hallazgos clínicos comparándolos con los otros autores. Se resaltan las manifestaciones quísticas esqueléticas de cinco de estos pacientes y se concluye que la lipodistrofia generalizada congénita a pesar de tener un origen oscuro posiblemente diencefalo-hipofisario, es una afección cuyas características clínicas principales están bien definidas y son: Lipodistrofia generalizada, relieve muscular marcado, hiperlipemia, hepatomegalia, ombligo prominente, acantosis nigricans, flebomegalia, genitomegalia, quistes óseos, ovarios poliquísticos y diabetes mellitus no asociada a cetosis.

SUMMARY

Six cases of congenital generalized lipodystrophy are presented describing its clinical findings and comparing them with those of other authors. The skeletal cystic signs of five of these patients are made evident. We conclude that in spite of its obscure origin, possibly hypothalamic-hypophysial, it is a disease which main clinical characteristics are well defined and are: generalized lipodystrophy marked prominence of muscles, hyperlipemia, hepatomegaly, prominent umbilicus, acanthosis nigricans, phlebomegaly, genitomegaly, osseous cysts, polycystic ovaries, and diabetes mellitus not associated with ketosis.

RESUME

On présente 6 cas de lipodystrophie généralisée héréditaire et on décrit ses trouvailles cliniques, en faisant des comparaisons avec celles d'autres auteurs.

On remarque les manifestations kystiques squelettiques, parmi 5 de ces malades et on en déduit que la lipodystro-

phie généralisée héréditaire, malgré ses origines obscures, probablement diencéphale hypophysaire, est une maladie dont les principales caractéristiques cliniques sont bien définies et les voici: Lipodystrophie généralisée, relief musculaire hyperlipémique, hépatomégalie, nombril proéminent, acanthosis nigricans,

plébomégale, génitomégalie, kystes osseux, des ovaires péliocystiques et diabète mellitus, pas associée aux cétoses.

Nota:

Agradecemos al Prof. Dr. Luis Rodríguez Rivera, Jefe de Medicina Interna del Hospital Militar "Carlos J. Finlay" la bibliografía aportada.

BIBLIOGRAPHY

1. *Ziegler, L. H.*: Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain*. 51: 147, 1928.
2. *Brunzell, J. D.; Shankle, S. W.; Bethune, J. E.*: Congenital Generalized Lipodystrophy accompanied by cystic angiomas. *Ann. Intern. Med.* 69: 501, 1968.
3. *Fairney, A.; Leuiss, G.; Cottom, D.*: Total lipodystrophy. *Arch. Dis. Childh.* 44: 368, 1969.
4. — *Pachioli, R.; Olivi, U.; and Genova, R.*: La lipodistrofia, un quadro di panipituitarismo anteriore nell'infanzia. *Minerva Pediat.* 18: 1387, 1966.
5. — *Lawrence, R. D.*: Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances: A case throwing new light on the action of the insulin. *Lancet*. 1: 724 and 773, 1946.
6. — *Córner, R. D.*: Lipotrophic diabetes. *Arch. Dis. Childh.* 27: 300, 1952.
7. *Craig, J. W.; Miller, M.*: Lipotrophic diabetes. In diabetes, edited by Williams, R. H.; Paul B. Hoeber, Inc., New York 1960, p. 700.
8. *Reed, W. B.; Dexler, R.; Corley, C.; Fish, C.*: Congenital lipodystrophy diabetes with acanthosis nigricans. *Arch. Dermat.* 91: 326, 1965.
9. — *Seip, A.; Trygstad, O.*: Generalized lipodystrophy. *Arch. Dis. Childh.* 38: 447, 1963.
10. — *Berardinelli, W.*: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of 2 cases. *J. Clin. Endocr.* 14: 193, 1954.
11. *E.*: Generalized lipotrophy, hepatic cirrhosis, disturbed carbohydrate metabolism and accelerated growth (lipotrophic diabetes): longitudinal observations and 1960.
12. *Sénior, B.; Gellis, S. S.*: The Syndrome of metabolic studies. *Amer. J. Med.* 28: 973, total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics*, 33: 593, 1964.
13. — *Hanwi, G. J.; Kruger, F. R.; Eymont, A. J.; Scarpelli, D. G.; Gwinup, G.; Byron, R.*: Lipotrophic diabetes. *Diabetes* 15: 262, 1966.
14. — *Chalmers, T. A.; Pawau, G. L. S.; Kerwick, A.*: Fat-mobilizing and ketogenic activity of urine extracts: relation to corticotrophin and growth hormone. *Lancet* 2: 6, 1960.
15. — *Rundle, P.; Garland, P. B.; Hales, C. N.; Neuisholine, E. A.*: Glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785, 1963.
16. *Hansen, A. E.; Me Quarrie, I.; Ziegler, M. R.*: Lipohistioidiæsis. A syndrome of lipodystrophy universalis, accelerated growth, lipemia, hepatic cirrhosis, and insulin-resistant diabetes without Ketosis. *J. Lancet*, 81: 533, 1961.
17. — *Fontun, A.; Verger, P.; Couteau, J. A. and Pery, M.*: Hypertrophie musculaire généralisée à début précoce, avec lipodystrophie faciale, hépatomégalie et hypertrophie clitoridienne chez une fille de 11 ans. *Arch. franc. Pédiat.* 13: 276, 1956.
18. — *Sénior, B.*: Lipodystrophie Muscular hypertrophv. *Arch. Dis. Childh.* 36: 426, 1961.
19. — *Gold, R. H., and Steinbuch, H. L.*: Lipotrophic diabetes mellitus (generalized lipodystrophy): roentgen findings in two brothers with congenital disease. *Amer. J. Roentgen*, 101: 884, 1967.