

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
www.elsevier.es/ad



## CASO CLÍNICO

# Lipodistrofia generalizada adquirida de inicio tardío y con afectación muscular

M. Llamas-Velasco<sup>a,\*</sup>, E. Daudén<sup>a</sup>, G. Martínez-Peñas<sup>b</sup> y A. García-Diez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Lipodistrofia;  
Enfermedades musculares;  
Enfermedades autoinmunes;  
Síndrome metabólico

### KEYWORDS

Lipodystrophy;  
Muscle disorders;  
Autoimmune diseases;  
Metabolic syndrome

**Resumen** La lipodistrofia adquirida generalizada (LAG) es un trastorno raro caracterizado por un patrón característico de pérdida de tejido adiposo y frecuentemente asociado con trastornos metabólicos. El inicio tardío en mayores de 65 años es excepcional y se ha reportado solo en un único paciente.

Además, no se han publicado casos de LAG asociada a afectación muscular. Presentamos a una mujer de 78 años con pérdida prácticamente completa de su tejido adiposo subcutáneo a lo largo de los últimos 6 años. Además durante ese período fue sucesivamente diagnosticada de hipertensión, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, esteatosis hepática y diabetes mellitus. Enfermedades que pueden causar caquexia como infecciones, neoplasias o alteraciones gastrointestinales fueron descartadas. Sus niveles de creatinina fueron repetidamente elevados y su electromiograma mostró un patrón miopático aunque tanto la biopsia como las pruebas de fuerza fueron normales.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Late-Onset Acquired Generalized Lipodystrophy With Muscle Involvement

**Abstract** Acquired generalized lipodystrophy (ALG) is a rare disorder characterized by the loss of adipose tissue and often found in association with metabolic disorders. Its onset is extremely rare in patients over 65 years, with only 1 case reported to date. Furthermore, there have been no reports of associated muscle involvement in ALG. We present the case of a 78-year-old woman who experienced almost complete loss of subcutaneous adipose tissue over 6 years. During this period, she was also successively diagnosed with hypertension, hypertriglyceridemia, hypothyroidism, hepatic steatosis, and diabetes mellitus. Possible causes of cachexia, such as infections, neoplasms, and gastrointestinal disorders, were ruled out. The patient's creatinine kinase levels were repeatedly elevated and electromyography showed a myopathic pattern, although the biopsy and strength tests were normal.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mar.llamasvelasco@gmail.com](mailto:mar.llamasvelasco@gmail.com) (M. Llamas-Velasco).

## Introducción

Las lipodistrofias son un amplio grupo de enfermedades definidas por una pérdida de tejido adiposo de intensidad variable<sup>1,2</sup>. Se clasifican en generalizadas, parciales y localizadas y, por otra parte en congénitas o familiares y en adquiridas<sup>1</sup>. La mayoría están asociadas a trastornos metabólicos que causan una importante morbi-mortalidad. La lipodistrofia adquirida generalizada (LAG) es un trastorno infrecuente de inicio habitual en la infancia o juventud y raramente en mayores de 30 años, y que se asocia con frecuencia a diabetes mellitus (89%), hepatomegalia (100%), hipertrigliceridemia (87,5%) e hiperinsulinemia (43%)<sup>3</sup>.

Presentamos un paciente con LAG de inicio tardío y con afectación muscular subclínica.

## Caso clínico

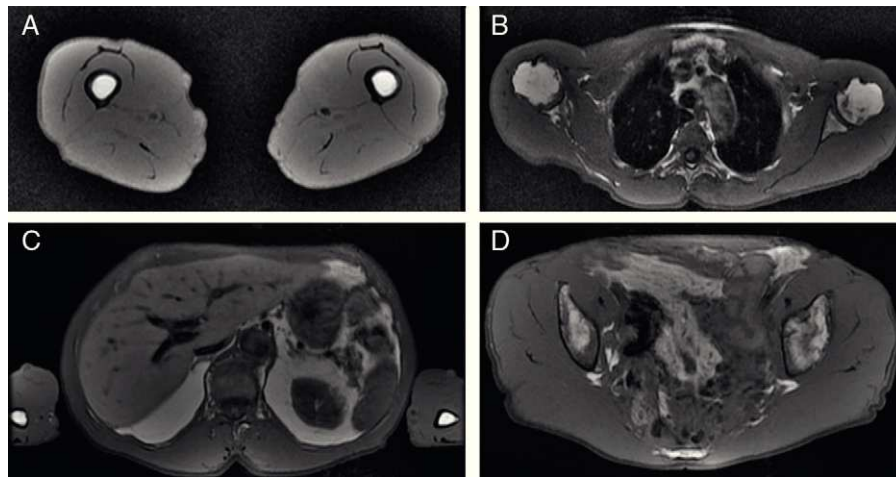
Una mujer de 78 años de edad con historia de 5 años de evolución de hipertensión, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo y esteatosis hepática. En tratamiento actual con fenofibrato, levotiroxina, lisinopril, lorazepam y complementos del calcio. Refería pérdida de 15 kilogramos a lo largo de los últimos 6 años y de inicio previo a la aparición del resto de enfermedades. También comentaba un desarrollo progresivo de vasos prominentes en tronco y extremidades.

Su historia nutricional no mostraba cambios en sus hábitos alimentarios y tampoco había ingesta de fármacos relacionados o sintomatología general o infecciosa (incluidos síntomas gastrointestinales, mialgias y debilidad). A la exploración física se observaba pérdida casi completa de grasa, con prominencia del sistema venoso superficial y pseudohipertrofia muscular, así como un aspecto facial característico con pérdida de las almohadillas grasas de Bichat (fig. 1). Se palpaba hepatomegalia de 6 centímetros, sin esplenomegalia ni adenopatías de tamaño patológico. No se identificaron lesiones cutáneas características tales como acantosis nigricans o xantomas. Una biopsia cutánea profunda, que incluía tejido muscular mostró epidermis y dermis normal; así como tejido muscular normal sin infiltrado inflamatorio y con ausencia de adipocitos.

En la analítica de sangre únicamente se observaban glucemias basales normales, niveles elevados de VLDL (alrededor de 65 mg/dl) y bajos de HDL (alrededor de 32 mg/dl), así como triglicéridos de 250-300 mg/dl (durante el tratamiento con hipolipemiantes). Los valores de creatinín-kinasa también estaban aumentados en varias analíticas seriadas entre 250-350 UI/l (normal: 1-167) y la lactato deshidrogenasa, así como las transaminasas, se mantuvieron dentro de límites normales. El estudio de autoinmunidad demostró positividad para ANA a título 1/160 y anti-Ro/SSa positivos. El resto de autoanticuerpos (SSb, Sm, RNP, Jo1,



**Figura 1** Pérdida progresiva de grasa facial que puede ser apreciada inicialmente en la fotografía de 2006 y es especialmente llamativa en el año previo al diagnóstico. b) Pérdida de tejido celular subcutáneo casi completa en la fotografía panorámica de frente. c) Panorámica de espaldas. d) Fotografía lateral mostrando una acusada prominencia abdominal.



**Figura 2** Resonancia magnética potenciada en T1.

a) Muslo: grasa intramedular conservada sin presencia de grasa subcutánea o interfascicular. b) Tórax: disminución de grasa intratorácica y pérdida de tejido adiposo subcutáneo. c) Abdomen con grasa intraperitoneal, hepatomegalia y ausencia de grasa subcutánea. d) Pelvis: músculos glúteos de tamaño normal.

ANCA y anti GMB) fueron negativos. Un test de tolerancia oral a la glucosa alterado junto con cifras elevadas de insulina y de péptido C permitieron realizar el diagnóstico de diabetes mellitus con hiperinsulinemia. El complemento (C3 y C4), el proteinograma, las inmunoglobulinas y el resto de hormonas estudiadas (testosterona, FSH, LH, PRL, DHEA-S, androstendiona, PTH-i, GH, cortisol) presentaban valores dentro de la normalidad. Las serologías de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y hepatitis C fueron repetidamente negativas. El estudio de malabsorción descartó problemas a ese nivel, ya que no se encontraron productos grasos, proteicos, azúcares o parásitos en las heces y los niveles de albúmina, vitamina B12, ácido fólico, ferritina y transferrina estaban dentro de la normalidad. Tampoco presentaba anticuerpos anti gliadina o antitransglutaminasa. Varias pruebas de imagen normales (tomografía computarizada de alta resolución torácica, ecografía abdominal y gammagrafía paratiroidea), así como marcadores tumorales repetidamente negativos descartaron la presencia de una neoplasia subyacente. El porcentaje de masa corporal (medido por impedanciometría) fue de 16,4% (normal: 25-30%). Una ecografía mostró pérdida simétrica del tejido adiposo que presentaba un grosor máximo de 2,9mm. Las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 demostraron la ausencia casi completa de grasa subcutánea, con grasa intraabdominal y de médula ósea preservadas (fig. 2). El electromiograma reveló un patrón miopático con potenciales de unidad motora más cortos y de menor amplitud junto con algunos potenciales de fibrilación. Con la conjunción de los datos de la historia, la exploración física y las pruebas complementarias se diagnosticó a la paciente de LGA. Tras el diagnóstico, ha sido tratada conjuntamente por nuestro servicio y el de nutrición con diversos hipoglucemiantes,

incluyendo tiazolidindionas, e hipolipemiantes con la finalidad de realizar un buen control de sus comorbilidades metabólicas.

## Discusión

La LGA, también conocida como síndrome de Lawrence, es un trastorno esporádico descrito por Ziegler en 1928<sup>4</sup> y caracterizado clínicamente por Lawrence en 1964<sup>5</sup>. Se distinguen 3 grupos: 1) post-paniculítico (en el que la lipodistrofia es precedida por eritema nodoso) que supone el 25% de los casos; 2) autoinmune (asociado con dermatomiositis, tiroiditis de Hashimoto y otros) y que supone otro 25% de los casos, y 3) idiopático, sin que se observe un desencadenante claro, como en nuestro caso y que corresponde al 50% de los casos reportados.

Su presentación en pacientes de más de 65 años es excepcional. Iglesias et al comunicaron el único caso de características similares al nuestro en una mujer de 74 años con una diabetes mellitus mal controlada, con aumento de la excreción de productos grasos en las heces<sup>6</sup>. En nuestra paciente, tanto las endocrinopatías mal controladas como el resto de causas que pueden conducir a estados caquéticos como la esteatorrea fueron descartadas. Además, nuestro caso cumple todos los criterios diagnósticos de LGA propuestos por Garg y Misra<sup>3</sup> (tabla 1), en ausencia de factores desencadenantes de LGA, y gracias a las fotografías previas y a la anamnesis se ha podido demostrar claramente su comienzo en la edad avanzada. Por tanto, se trata de un verdadero caso de LGA de inicio tardío, entidad raramente presente en revistas dermatológicas.

Por otro lado, las alteraciones musculares se han descrito únicamente en lipodistrofias asociadas con dermatomiositis y en varios síndromes lipodistróficos asociados a mutaciones en la laminina (la lipodistrofia congénita parcial tipo Dunnin-

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de LGA. Modificada de Misra y Garg<sup>3</sup>

Esenciales	Pérdida de grasa afectando amplias regiones corporales de inicio tras el nacimiento (en general prepuberal)
<i>De soporte</i>	
Clínicos	Pérdida de grasa palmo-plantar Acantosis nigricans Hepatoesplenomegalia Historia previa o biopsia demostrando panculitis Presencia de enfermedades autoinmunes
De laboratorio	Intolerancia a la glucosa Hiperinsulinemia posprandial Hipertrigliceridemia o niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad. Niveles bajos de leptina o adiponectina Documentación de pérdida de grasa subcutánea por resonancia magnética nuclear (RMN) o antropometría Documentación de preservación de grasa en médula ósea por RMN

RMN: resonancia nuclear magnética.

gan<sup>7</sup> y la lipodistrofia parcial adquirida<sup>8</sup>). Estas entidades normalmente presentan alteraciones musculares clínicas, histopatológicas, enzimáticas y electromiográficas. En nuestro caso, con presencia de alteraciones electromiográficas y enzimáticas aisladas, y tras 3 años de seguimiento, es poco probable que se desarrolle una auténtica miositis en el futuro. En la revisión de la literatura no hemos encontrado otros casos de LGA con alteraciones musculares. No podemos descartar que la coexistencia de ambas peculiaridades en nuestra paciente (inicio tardío y afectación muscular) estén relacionadas por algún factor actualmente desconocido.

En cuanto al tratamiento de esta entidad, un fármaco prometedor para estos pacientes es la leptina recombinante humana inyectada subcutáneamente<sup>9</sup>, aunque dado que su disponibilidad fuera de ensayos clínicos es limitada y que no mejora el aspecto físico de los pacientes<sup>10</sup>, habitualmente no se emplea. Las modificaciones en el estilo de vida además de otras opciones terapéuticas más convencionales, como la insulina, la metformina y las tiazolidindionas para el control glucémico tal y como sucedió con nuestra paciente son las opciones terapéuticas más recomendadas en la actualidad.

Finalmente queremos señalar que es importante el reconocimiento de esta entidad por parte del dermatólogo para

realizar un correcto despistaje y control de las alteraciones asociadas, principalmente metabólicas, tales como hepatomegalia secundaria a esteatosis hepática, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y alteración del perfil lipídico con disminución de los niveles de HDL y aumento de los triglicéridos, ya que son las comorbilidades que condicionan el pronóstico del paciente.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Al Dr. Abhimanyu Garg por su consejo y por su ayuda para filiar el diagnóstico y a la Dra. Ocón por su apoyo en la interpretación de los test de imagen.

### Bibliografía

- Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791:507-13.
- Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108:143-52.
- Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:129-46.
- Ziegler L. Lipodystrophies: report of seven cases. *Brain*. 1928;51:145-67.
- Lawrence R. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet*. 1946;1:724-31.
- Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Díez JJ. Lipodystrophic diabetes in an elderly woman: clinical course and serum adipocytokine concentrations. *Endocr J*. 2004;51:279-86.
- Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, 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;89:5337-46.
- Orrell RW, Peatfield RC, Collins CE, Woodrow DF, Moss J, Press M, et al. Myopathy in acquired partial lipodystrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97:181-6.
- Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:532-41.
- Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A. Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4942-5.