

Lipodistrofia congénita generalizada en un paciente con anomalía de Dandy Walker

Congenital generalized lipodystrophy in patient with Dandy Walker anomaly

Dra. Cecilia Inés Luna^{a,b}, Dra. Marisa Fernández Cordero^a, Dra. Romina Escruela^b, Dra. Valeria Sierra^b, Dra. Antonela Córdoba^b, Dr. Ignacio María Goñi^a y Dr. Ricardo Berridi^a

RESUMEN

La asociación entre la lipodistrofia congénita generalizada y la anomalía de Dandy Walker no es habitual. Se reporta el caso de una niña de 1 año de edad que ingresa al hospital a los 4 meses por riesgo social, con diagnóstico de anomalía de Dandy Walker. Durante su internación, se evidencia en forma progresiva aspecto acromegaloide, facies triangular, hirsutismo, lipoatrofia, hipertrofia muscular, clitoromegalia, distensión abdominal con hepatomegalia progresiva e hipertrigliceridemia. Se arriba así al diagnóstico clínico de lipodistrofia congénita generalizada. Se revisan los aspectos clínicos y el seguimiento interdisciplinario para la detección oportuna de insulinoresistencia y diabetes, pubertad precoz, miocardiopatía, entre otras. Respecto de la anomalía de Dandy Walker, se realizan controles evolutivos en búsqueda de la aparición de signos de hipertensión endocraneana. Por el carácter autosómico recesivo de la lipodistrofia congénita generalizada, es importante realizar el asesoramiento genético a los padres.

Palabras clave: lipodistrofia generalizada congénita, anomalía de Dandy Walker, resistencia a la insulina, hepatomegalia, hipertrigliceridemia.

ABSTRACT

The objective of this study is to describe the unexpected association between the congenital generalized lipodystrophy (CGL) and Dandy Walker anomaly.

We report the case of a 1-year-old infant who was hospitalized at her fourth month of life with Dandy Walker anomaly diagnosis and an increased social risk.

During her hospitalization, she developed progressively: acromegaloïd aspect, triangular fascia, hirsutism, lipoatrophy, muscle hypertrophy, clitoromegaly, abdominal distention, progressive hepatomegaly, and hypertriglyceridemia. This led to the clinical diagnosis of congenital generalized lipodystrophy. Importance should be given to the examination of clinical aspects as well as the interdisciplinary follow-up for proper detection of insulin resistance and diabetes, early puberty, cardiomyopathy, among others. In case of Dandy Walker anomaly, it should be checked the evolution to search intracranial hypertension signs.

Due to its autosomal recessive nature, it is important to provide genetic counseling to the parents.

Key words: congenital generalized lipodystrophy, Dandy Walker anomaly, insulin resistance, hepatomegaly, hypertriglyceridemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e196>

INTRODUCCIÓN

La lipodistrofia congénita generalizada (LCG) [Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) número 269700] es un desorden autosómico recesivo, reportado inicialmente por Berardinelli y luego por Seip, de extrema infrecuencia (1/12 millones de individuos). Está asociado a la consanguinidad y afecta a todas las etnias.¹ Se caracteriza por la ausencia de tejido adiposo (pérdida selectiva de tejido metabólicamente activo), hipertrigliceridemia e insulinoresistencia.^{2,3}

Hasta el momento, no se encontró publicada la asociación de la LCG con la anomalía de Dandy Walker, lo que motiva la presentación del caso.⁴

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Niña que ingresa al hospital a los 4 meses de edad, derivada de un hospital municipal de la provincia de Buenos Aires con Medida de Promoción y Protección de Derechos del Niño, con diagnóstico de anomalía de Dandy Walker, variante clásica sin hidrocefalia y con retraso global del desarrollo.

Entre los antecedentes constaba que los padres eran primos; recién nacida de término, con un peso de 2520 g; Apgar 9/10, detección de errores congénitos del metabolismo (ampliado) normal, y serologías TORCH-VIH y CMV negativas.

Al momento del ingreso, en el examen físico, presenta distensión abdominal sin visceromegalias, aspecto acromegaloïde de manos y pies, distrofia aguda y retraso global del desarrollo. Peso/edad: -0,68 DE; talla/edad: 0,14 DE; perímetro cefálico: -0,5 DE; IMC: -1,70 DE. Entre los 4 y los 12 meses de edad, presenta velocidad normal de crecimiento de talla: 12,2 cm/año.

a. Servicio de Clínica Pediátrica.

b. Unidad de Residencia de Clínica Pediátrica. Hospital Zonal Especializado "Dr. Noel H. Sbarra", La Plata, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Cecilia I. Luna: ceciliailuna@hotmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 6-10-2013

Aceptado: 16-4-2014

Durante su internación, se evidencia en forma progresiva frontal amplio, facies triangular, prognatismo mandibular, ojos profundos, orejas grandes, protrusión lingual con macroglosia, pelo rizado e hirsutismo que cubre la frente y miembros inferiores, ausencia de tejido celular subcutáneo e hipertrofia muscular generalizada, telarca y clitoromegalia (Figura 1).

Luego se agrega hepatomegalia progresiva, que alcanza una altura hepática de 14 cm.

Por el examen físico y ante el diagnóstico presuntivo de LCG, se solicitan los siguientes estudios:

- Ecografía abdominal: hepatomegalia de 14,7 cm de longitud con aspecto homogéneo y bazo conservado.
- TAC de abdomen: diámetro céfalo-caudal del hígado de 15 cm, disminución de densidad del lóbulo caudado. Bazo y masas renales normales.
- Ecografía cerebral: megaventrículos con atrofia de parénquima cerebral.
- TAC de encéfalo: dilatación quística de fosa posterior, no se visualiza vermis, hipoplasia

FIGURA 1. Frontal amplio, facies triangular, prognatismo mandibular, ojos profundos, orejas grandes, protrusión lingual con macroglosia, pelo rizado e hirsutismo



de hemisferios cerebelosos, cortical lisa compatible con anomalía de Dandy Walker.

- RNM de encéfalo: formación quística en fosa posterior asociada a hipoplasia de hemisferios cerebelosos y vermis, y paquigiria (Figura 2).
- Exámenes de laboratorio: Tabla 1.

Por fenotipo, hepatomegalia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, se arriba al diagnóstico clínico de LCG.

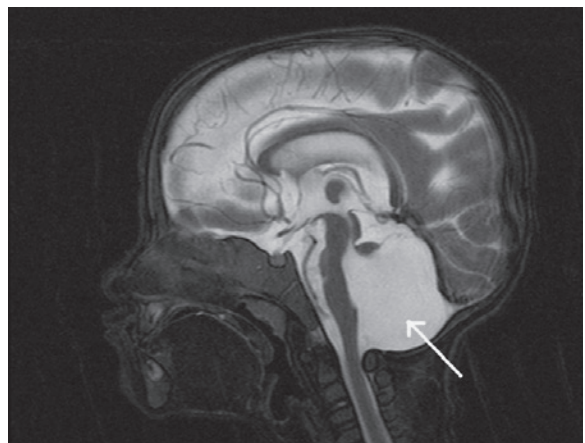
La paciente se encuentra en tratamiento dietético, con bajo aporte de hidratos de carbono y grasas predominantemente de origen vegetal. En seguimiento por Servicios de Pediatría, Nutrición y Endocrinología.

Realiza terapia de rehabilitación interdisciplinaria, evaluaciones neurológicas periódicas y controles de neuroimágenes por la eventual aparición de hidrocefalia.

DISCUSIÓN

Hasta el momento, se han relacionado 3 genes con la LCG o síndrome de Berardinelli-Seip, que son el BSCL1, el BSCL2 y el CAV1.^{5,6} El BSCL1 o AGPAT2, situado en el cromosoma 9q34, codifica una proteína de la familia de las aciltransferasas, que es la enzima 1-acilglicerol-3-0-fosfato aciltransferasa-2, fundamental en la biosíntesis de los glicerofosfolípidos triacilglicerol. El BSCL2 está situado en el cromosoma 11q13, que codifica una proteína llamada seipina, y el CAV1, situado en 7q31, codifica una proteína de la membrana plasmática, la caveolina1. Actualmente, otros genes se encuentran en estudio.⁷

FIGURA 2. Corte sagital de resonancia magnética de encéfalo (T2). Ensanchamiento de la fosa posterior (flecha) con dilatación quística del IV ventrículo y agenesia parcial del vermis



La alteración del metabolismo lipídico consiste en la inhabilidad de los adipocitos para almacenar grasas, ya que la enzima reguladora de esta acción se encuentra alterada secundariamente a la mutación de los genes involucrados (AGPAT2). Como consecuencia, aumentan los niveles de ácidos grasos libres en forma de triglicéridos y disminución del colesterol HDL. Debido a la hipertrigliceridemia, se produce hepatoesplenomegalia, frecuentemente acompañada de función hepática anormal y cirrosis (no presente en este caso clínico).

La insulinoresistencia⁸ estaría relacionada con la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos, que afectarían determinados transportadores involucrados en el metabolismo de la glucosa. Además, la leptina producida por el tejido adiposo metabólicamente activo, y que participa en la regulación de la insulina, se encuentra disminuida.

Criterios diagnósticos del síndrome de lipodistrofia congénita generalizada o síndrome de Berardinelli-Seip

Con 3 criterios mayores, o 2 criterios mayores y 2 o más menores, es muy probable el diagnóstico de LCG:^{3,7,9}

- Criterios mayores
 - Lipoatrofia, que afecta tronco y miembros, y da apariencia atlética.
 - Rasgo acromegaloide.
 - Hepatomegalia.
 - Hipertrigliceridemia con disminución de colesterol HDL.
 - Insulinoresistencia.
- Criterios menores
 - Cardiomiopatía hipertrófica.
 - Déficit intelectual.
 - Hirsutismo.
 - Pubertad precoz. Clitoromegalia.
 - Quistes óseos.

TABLA 1. Valores de laboratorio

Parámetros de laboratorio	Valores del paciente	Valores normales
Hematológico	Dentro de los límites normales	
TGP (U/L)	126	8-29
TGO (U/L)	77	2-33
FAL (U/L)	473	Hasta 400
Gamma GT (U/L)	768	4-18
CPK (U/L)	88	10-70
Glucemia (mg/dl)	0,83	0,7-1,1
Insulinemia (uU/ml)	116,46	1,9-23
HOMA	23,8	Hasta 3
Hb glicosilada (%)	5	4,3-7,7
Colesterol (mg/dl)	279. Suero hiperlipémico	Menor 156
Triglicéridos (g/L)	18	Menor 2
Proteínas totales (g/L)	74	60-80
Hormona crecimiento (ng/ml)	0,78	0,15-2,9
IGF1 (ng/ml)	43,2 (-0,8 DE)	
IGF-1BP3 (mcg/ml)	2,3 (0 DE)	
Leptina (ng/ml)	< 1	Para IMC de 14: valor normal
TSH (mcU/ml)	4,24	0,4-4,0
T4 L (ng/dl)	1,03	0,8-1,8
LH (mU/ml)	0,2	Prepúber: < 3,5
FSH (mU/ml)	6,7	Prepúber: < 3
Prolactina (ng/ml)	5,5	Prepúber: 3-15
Estradiol (pg/ml)	14,7	Prepúber: < 15
17 OH progesterona (ng/ml)	1	Prepúber: 0,6 ± 0,42
25 OH VD3D2 (ng/ml)	18	20-100
Estudio citogenético	46XX. Sin anomalías cromosómicas o estructurales	

En el síndrome de Berardinelli Seip, no se describen alteraciones estructurales cerebrales por tomografía cerebral computada, resonancia magnética nuclear ni necropsia.¹

Nuestro paciente presenta diagnóstico de anomalía de Dandy Walker, que es una malformación congénita esporádica originada por una alteración de la embriogénesis del cerebro medio. Conlleva un grado variable de alteraciones anatómicas en el cerebelo y IV ventrículo.¹⁰ El diagnóstico se realiza mediante ecografía cerebral, tomografía o resonancia magnética.¹¹

El tratamiento de la LCG consiste en una dieta baja en hidratos de carbono y reducción de grasas trans, la vigilancia de la insulinoresistencia, la prevención de la diabetes y de la dislipemia. Actualmente, se encuentra en investigación el uso de leptina recombinante y suplementos con zinc.¹²

El asesoramiento genético es muy importante; se considera el riesgo del 25% de recurrencia y la posibilidad de diagnóstico prenatal.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con anomalía de Dandy Walker deben ser tratados por un equipo interdisciplinario, que incluye medidas generales, valoración neurológica para detección temprana de estancamiento del desarrollo psicomotor, rehabilitación, tratamiento con drogas anticonvulsivantes, en caso de padecer epilepsia, y abordaje neuroquirúrgico ante la aparición de hidrocefalia.

La mitad de los pacientes con anomalía de Dandy Walker presenta discapacidad intelectual; en nuestro caso, se suma la presencia de paquigiria como factor causal del retraso global del desarrollo. ■

Agradecimientos

Por el asesoramiento y revisión del manuscrito, a la Dra. María C. Vojkovic, jefa de la Sala de Docencia e Investigación, y a las integrantes de la Biblioteca del Hospital Sbarra; a las Dras. Teresita González Villar (Servicio de Gastroenterología), Gabriela Sbarbati (Servicio de

Nutrición) y Celeste Martinolli (Genética); al Dr. Marcelo D'Agustini (Neurocirugía) del Hospital "Sor María Ludovica"; a María Inés Puppo por la redacción del *Abstract*.

REFERENCIAS

1. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108(2):143-52.
2. Daher E, Silva Júnior G, Benevides V, Mendonça P, et al. Berardinelli syndrome. A case report with fatal outcome. *Invest Clin* 2008;49(2):251-5.
3. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Orphanet enciclopedia*. Noviembre 2011. [Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-berard.pdf>]. [Consulta: 23 de junio de 2013].
4. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Noviembre 2013, Número 1: Lista por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades: p. 17. [Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf]. [Consulta: 8 de enero de 2014].
5. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta* 2009;1719(6):507-13.
6. Barra CB, Savoldelli RD, Manna TD, Kim CA, et al. Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(1):54-9.
7. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. 2003 Sep 8 [Updated 2012 Jun 28]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2014. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1212/>]. [Consulta: 8 de enero de 2014].
8. Musso C, Araujo MB, Mazza CS. Caso clínico: síndrome de lipodistrofia congénita generalizada o síndrome de Berardinelli-Seip. *Rev Soc Arg Diabetes* 2008;42(1):65-8.
9. Figueiredo Filho PP, Costa Val A, Diamante R, Cunha CF, et al. Lipodistrofia generalizada congênita. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):333-6.
10. Bragg TW, St George EJ, Wynne-Jones GA, Hockley A, et al. Familial Dandy-Walker syndrome: a case report supporting an autosomal inheritance. *Childs Nerv Syst* 2006;22(5):539-41.
11. Osorio A, Rodríguez JG, Pizarro O, Koller O, et al. Complejo de Dandy Walker, experiencia en el Centro de Referencia Perinatal Oriente. *Rev Chil Ultrason* 2006;9(4):113-26.
12. Dantas de Medeiros Rocha E, Dantas Leite L, de Fátima Paiva Baracho M, Goretti do Nascimento Santos M, et al. Effect of diet intervention an oral zinc supplementation on metabolic control in Berardinelli-Seip Syndrome. *Ann Nutr Metab* 2010;57(1):9-17.