

Pancreatitis aguda tras la suspensión de tratamiento con metreleptina en una mujer joven afecta de lipodistrofia congénita generalizada de tipo 1

Acute pancreatitis after stopping metreleptin treatment in a young woman with congenital generalised lipodystrophy type 1

Patricia García Navas¹, María Ruiz del Campo¹, María Yolanda Ruiz del Prado², María Ángeles Martínez de Salinas Santamaría³, David Araújo Vilar⁴

¹ Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

³ Servicio de Endocrinología. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

⁴ UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, La Coruña (España)

Resumen

El síndrome de Berardinelli-Seip, o lipodistrofia congénita generalizada, se caracteriza por la falta del tejido adiposo, lo que causa unos rasgos físicos característicos y alteraciones metabólicas. El tratamiento con leptina recombinante humana es una opción para estos pacientes, ya que mejora las alteraciones metabólicas. Presentamos el caso clínico de una paciente afecta de este síndrome, que recibió tratamiento con metreleptina y que inicialmente presentó buena respuesta, y las consecuencias que supuso su suspensión brusca.

Palabras clave: Síndrome de Berardinelli-Seip, Lipodistrofia, Diabetes mellitus, Leptina recombinante humana

Abstract

Berardinelli-Seip syndrome is a generalised congenital lipodystrophy characterised by the lack of adi-

pose tissue, which causes characteristic physical features and metabolic alterations. Treatment with recombinant human leptin is an option for these patients, since it improves metabolic disorders. We present the clinical case of a patient affected by this syndrome who received treatment with metreleptin, initially with a good response, together with the consequences that led to its abrupt suspension.

Key Words: Berardinelli-Seip syndrome, lipodystrophy, diabetes mellitus, recombinant human leptin

Introducción

Las lipodistrofias son un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por una pérdida o desaparición de tejido adiposo. Son enfermedades extremadamente infrecuentes y que tienen graves consecuencias para las personas que las padecen. Estos trastornos pueden estar asociados con una forma grave de síndrome metabólico por el depósito anormal de grasa. La pérdida de tejido adiposo causa una disminución de los niveles de leptina, lo que ocasiona hiperfagia. El exceso de calorías se almacena como grasa en el hígado y el tejido muscular, lo que provoca una resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática ⁽¹⁾.

Correspondencia:

Patricia García Navas, Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica, Hospital San Pedro, Piqueras, n.º 98, 26006, Logroño, La Rioja, España
E-mail: pgnavas1710@gmail.com
E-mail: pgnavas@riojasalud.es

El síndrome de Berardinelli-Seip forma parte de las lipodistrofias y es un trastorno autosómico recesivo, en el que la pérdida de tejido adiposo se presenta durante los primeros años de vida. Clínicamente, los pacientes presentan músculos prominentes, flebomegalia, acantosis *nigricans* y hepatomegalia. Presentan características específicas según el gen responsable de cada subtipo. Metabólicamente, destacan hipertrigliceridemia y diabetes no cetósica de difícil control. El tratamiento de elección de estos pacientes consiste en leptina recombinante humana asociada a la dieta ⁽²⁾. Sin tratamiento, el pronóstico es malo, y se produce el fallecimiento antes de los 50 años ⁽³⁾.

Caso clínico

Mujer de 14 años afecta de síndrome de Berardinelli-Seip que presenta un episodio de descompensación coincidiendo con la suspensión del tratamiento habitual con leptina recombinante humana.

Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos, dos hermanos sanos.

Antecedentes personales

Diagnosticada a los 4 años de edad en Pakistán, país del que es originaria, de diabetes mellitus, recibe tratamiento con insulina subcutánea regular 1,2 UI/kg/día. También fue diagnosticada de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, iniciándose tratamiento con ezetimiba, y de posible tuberculosis hepática por identificación de granulomas en una biopsia hepática. Recibió tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos.

Diagnóstico y evolución

A los 5 años, tras cambiar de lugar de residencia, ingresó en nuestro hospital por descompensación glucémica con muy difícil control, precisando aumentar la insulina hasta 4 UI/kg/día, y destacó también hipertrigliceridemia (Tabla 1). En la exploración física presentaba distensión abdominal con hepatomegalia, ausencia de panículo adiposo en la cara, el tronco y las extremidades, y rasgos algo toscos (Figura 1). Dadas las características fenotípicas y analíticas, ante la sospecha de una lipodistrofia, se solicitó estudio genético. Presentaba una variante bialélica c.755 763delTGAGGACCA, p.(Met252 Thr254del) en el gen *AGPAT2* en el cromosoma 9q34.3, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Berardinelli-Seip de tipo 1. Las concentraciones plasmáticas de leptina fueron < 1 ng/mL.

Se pautó tratamiento con insulina detemir 3 UI/kg/día, ezetimiba, atenolol y metformina. Presentó como complicaciones asociadas al síndrome diabetes mellitus con mal control metabólico, miocardiopatía hipertrófica concéntrica, esteatohepatitis no alcohólica, hipertrigliceridemia grave (1.400 mg/dL), acantosis *nigricans* y hepatoesplenomegalia. La función hepática y renal y la tensión arterial fueron normales en todo momento.

Permaneció durante los siguientes tres años estable, destacando la hipertrigliceridemia y el mal control glucémico (Tabla 1). El cumplimiento de la dieta y del tratamiento médico fue inconstante, por lo que, a pesar de intensificarlo, no se logró mejorar el control metabólico. Precisó transfusión sanguínea por anemia ferropénica grave y tratamiento con vitamina D por hipovitaminosis D grave, ambas carenciales.

A los 9 años de edad inició tratamiento con leptina recombinante humana en dosis 0,06 mg/kg/día en el marco de un programa de uso expandido a pacientes. Presentó una gran mejoría tanto clínica (Figura 2) como analítica (Tabla 1), lo que permitió reducir la dosis de insulina a 0,5 UI/kg/día y retirar el tratamiento hipolipemiente. Ecocardiográficamente se observó una resolución de la miocardiopatía hipertrófica. Permaneció estable durante los cinco años siguientes.

Situación actual

A los 14 años de edad, tras aprobarse la metreleptina por la Agencia Europea de Medicamentos, se suspendió el programa de uso expandido a pacientes, precisando financiación del tratamiento por cada comunidad autónoma. Este fue denegado inicialmente, por lo que la paciente dejó de inyectarse la leptina recombinante humana y presentó un deterioro progresivo con aumento de las cifras de glucemia y triglicéridos.

Pasados tres meses tras la suspensión del tratamiento, inició un cuadro de dolor abdominal intenso que se extiende a la zona lumbar con empeoramiento del estado general, sin presentar fiebre, vómitos ni pérdida de peso. Precisó ingreso hospitalario a las 24 horas del inicio del cuadro. Las constantes permanecieron estables, incluida la tensión arterial.

Exploración física en el ingreso

Presenta rasgos acromegaloides, ausencia de tejido adiposo, acantosis en las axilas y el cuello, abdomen muy distendido, palpándose hepatomegalia.

Tabla 1. Resultados analíticos antes y después de iniciar el tratamiento con leptina recombinante humana

	5 años	7 años	9 años (6 meses tras el inicio de la leptina)	11 años	13 años
Glucosa (mg/dL) 70-100	419	464	136	211	181
HbA1c (%) < 5,6	12	13,8	6,3	7,7	8,1
Colesterol total (mg/dL) 100-200	175	182	89	98	122
HDL (mg/dL) 45-110	16	17	23	26	26
LDL (mg/dL) 90-160	53	56	46	57	62
Triglicéridos (mg/dL) 0-200	435	925	99	76	171
Unidades de insulina (U/kg)	4	3	2	1	1,5



Figura 1. Exploración física en el momento del diagnóstico.



Figura 2. Exploración física tras el inicio del tratamiento con leptina recombinante humana. Imagen antes de iniciar tratamiento, a la izquierda, y tras la introducción de la leptina, a la derecha.

Pruebas complementarias

Analítica. Destacan la hipertrigliceridemia grave (7.068 mg/dL), la hipercolesterolemia y la hiperglucemia (Tabla 2). Los niveles de amilasa y lipasa están dentro de la normalidad.

Ecografía abdominal. Hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad difusa y homogénea sin lesiones focales sospechosas. Bazo homogéneo, ligeramente aumentado de tamaño. Páncreas de morfología normal. Resto de la exploración sin alteraciones.

TAC abdominal (sin contraste). Se observa hepatomegalia difusa sin lesiones focales y esplenomegalia más discreta de densidad homogénea. Sin otros hallazgos valorables.

Tratamiento

A su ingreso debido a la hiperglucemia mantenida, se aumenta la insulina hasta 4,3 UI/kg/día, inicialmente intravenosa, y se pauta fluidoterapia. Posteriormente se inicia dieta diabética baja en grasa y se cambia a insulina subcutánea, añadiendo tratamiento con metformina. Se pautan también omega 3 y fibratos. Persiste durante siete días dolor abdominal y lumbar, con escasa mejora analítica. Ante el importante empeoramiento, se consigue el reinicio de tratamiento con leptina recombinante humana. Se pauta dosis de 0,06 mg/kg/día.

Evolución

Tras el reinicio de la medicación, presenta mejoría del dolor y disminución del perímetro abdominal.

Progresivamente mejoran las cifras de glucemia, lo que permite bajar la dosis de insulina. A los ocho días de tratamiento, las cifras de triglicéridos y colesterol han disminuido de manera importante, y se comprueba la evolución favorable en controles posteriores (Tabla 2).

Discusión

Las lipodistrofias son enfermedades muy infrecuentes, por lo que resulta difícil establecer la prevalencia real. Excluyendo la lipodistrofia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana, la prevalencia estimada de lipodistrofia generalizada mundial es de 0,23 casos por millón de habitantes mediante la búsqueda en bases de datos de registros médicos y de 0,96 casos por millón estimada mediante búsqueda bibliográfica (4).

El diagnóstico de sospecha de las lipodistrofias es clínico, se basa tanto en los cambios en la composición corporal como en el estado metabólico. La lipodistrofia se clasifica en congénita y adquirida, según la etiología, y en parcial o generalizada, según la extensión de la pérdida de grasa (5). Se han descrito más de 30 genes asociados con estas enfermedades. Cada subtipo puede estar relacionado con un mejor o peor pronóstico. Dada la dificultad que conlleva realizar este diagnóstico, un centro de referencia ha creado una aplicación (app) para dispositivos, lo que facilitará la identificación de los subtipos de lipodistrofias por médicos no expertos en este campo (6). También se ha creado un registro europeo, lo que proporcionará una plataforma para mejorar la investigación en esta área (7).

El síndrome de Berardinelli-Seip es una lipodistrofia congénita generalizada con herencia autosómica re-

Tabla 2. Resultados analíticos tras suspensión y reintroducción del tratamiento con leptina recombinante humana.

	14 años (tres meses tras la suspensión de la leptina)	14 años (una semana tras la reintroducción de la leptina)	14 años (45 días tras la reintroducción de la leptina)
Glucosa (mg/dL) 70-100	425	206	271
HbA1c (%) < 5,6	No calculable*	13,1	10,5
Colesterol total (mg/dL) 100-200	889	305	203
HDL (mg/dL) 45-110	No calculable*	No calculable*	25
LDL (mg/dL) 90-160	No calculable*	No calculable*	130
Triglicéridos (mg/dL) 0-200	7.068	1.224	444
Unidades de insulina (U/kg)	4,3	3	1,8

*No calculable por interferencias analíticas por muestra muy lipémica.

cesiva. Existen cinco subtipos, y las características son específicas según cada uno de ellos. Los más frecuentes y graves son el tipo 1 (asociado al gen *AGPAT2*) y el tipo 2 (asociado al gen *BSCL2*)^(8,9). En el caso de nuestra paciente, presenta una variante bialélica patógena en el gen *AGPAT2*. Como está descrito en la bibliografía, inició la clínica durante los primeros años de vida y, a pesar de haber perdido la mayoría del tejido adiposo, conserva el tejido adiposo residual en las palmas, las plantas y el periné^(5,8,10).

Las lipodistrofias son enfermedades progresivas que no disponen de cura. El tratamiento se basa en una dieta equilibrada, evitando la sobrealimentación para aumentar el peso, el ejercicio físico, la leptina recombinante humana y el tratamiento de las complicaciones metabólicas⁽²⁾.

La leptina recombinante humana reduce la hiperfagia que presentan los pacientes con lipodistrofia, lo que conlleva una pérdida de peso durante los primeros meses de tratamiento, estabilizándose posteriormente. También da lugar a disminución de los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, no modifica el HDL y mejora de manera importante la resistencia a la insulina, con disminución de la HbA1c⁽¹¹⁾. En un estudio reciente, realizado en 2018, se observó una reducción de la HbA1c del 2,2% y en los triglicéridos un cambio porcentual medio del 32,1%, pudiendo llegar a suspenderse la insulina en el 41% de los pacientes y los hipolipemiantes en el 24%. La medicación fue bien tolerada a largo plazo, presentando como principal efecto adverso la pérdida de peso a los seis meses de tratamiento, que se mantuvo estable posteriormente⁽¹²⁾.

Se ha estudiado la eficacia del tratamiento en niños y se han obtenido resultados favorables, pero se necesitan estudios más prolongados para determinar el impacto en la esperanza de vida⁽¹³⁾.

En el caso de nuestra paciente, presentó muy buena respuesta al tratamiento. Se normalizó la cifra de triglicéridos y se pudo retirar el tratamiento hipolipemiente. En el inicio presentó una disminución de la HbA1c hasta el 6,6%, lo que permitió reducir la dosis de insulina. A pesar de llevar el tratamiento con leptina de manera adecuada, la dieta no ha llegado a ser correcta en ningún momento, realizando gran ingesta de alimentos prefabricados y azúcares simples, lo que, unido al inconstante tratamiento con insulina, dificultó mucho realizar un buen control de los niveles de glucemia, y habitualmente presenta la HbA1c entre el 7 y el 8,5%.

La suspensión del tratamiento produjo un empeoramiento metabólico brusco, como se ha descrito en otros casos⁽¹⁴⁾. En nuestra paciente, la hipertriglicéridemia y las dificultades para el control glucémico

fueron las principales complicaciones. Ante el empeoramiento de la paciente, el dolor abdominal y los niveles de triglicéridos tan elevados, el diagnóstico de sospecha es una pancreatitis aguda no complicada a pesar de los niveles normales de amilasa y lipasa. Estos valores pueden estar artefactados por la lipemia marcada^(9,15-17).

Al reiniciar el tratamiento se obtuvo muy buena respuesta y se logró una gran disminución de las cifras de triglicéridos a la semana del inicio, con una mejora progresiva tanto de la HbA1c como de los triglicéridos.

Conclusiones

Los pacientes afectados de lipodistrofia congénita generalizada presentan unas alteraciones, tanto clínicas como metabólicas, que es necesario reconocer para poder realizar un diagnóstico lo más precoz posible.

El tratamiento con leptina recombinante humana es el único tratamiento eficaz para facilitar el control metabólico en pacientes afectados de lipodistrofia congénita generalizada. Sin ella, a pesar del tratamiento con otros fármacos, es muy complicado obtener un buen control.

La suspensión del tratamiento supone un empeoramiento brusco de la situación metabólica de los pacientes, por lo que se debería evitar.

Conflictos de interés

Los autores declaran conflictos de interés potenciales.

Honorarios por ponencias: D.A-V. ha recibido honorarios en concepto de conferencias y asesoría científica de Amryt Pharma y Aegerion Pharma.

Honorarios como consultor: D.A-V. ha recibido honorarios en concepto de conferencias y asesoría científica de Amryt Pharma y Aegerion Pharma.

Referencias bibliográficas

1. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1802-10.
2. Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and man-

- agement of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-4511.
3. Araújo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amaralle C, Fernández-Pombo A. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias infrecuentes. 1 ed. Totana: Aelip; 2018.
 4. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 375-383.
 5. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 61-73.
 6. Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Martínez-Olmos MA, Cantón A, Villar-Taibo R, et al. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 81.
 7. von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, Ceccarini G, D'Apice MR, Gambineri A, et al. European lipodystrophy registry: background and structure. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15.
 8. Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 17-28.
 9. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-3325.
 10. Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3390-3394.
 11. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 59-68.
 12. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018; 60: 479-489.
 13. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1511-1519.
 14. Kamran F, Rother KI, Cochran E, Safar Zadeh E, Gorden P, Brown RJ. Consequences of stopping and restarting leptin in an adolescent with lipodystrophy. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 320-325.
 15. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-8.
 16. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489.
 17. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975; 182: 72-75.