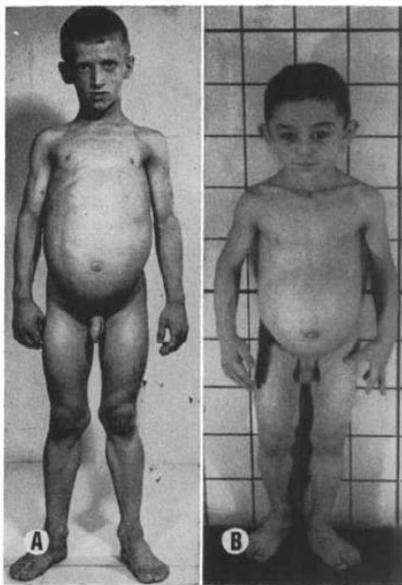


Reunión Clínica 9 de Mayo 2020  
10:45-11:30

**“DIABETES LIPOATRÓFICA COMPLETA (Berardinelli-Seip).  
UNA MIRADA DESPUÉS DE TRES DÉCADAS”**

**Presenta: Dr. Patricio Contreras Castro**  
**Clínica Fundación Médica San Cristóbal**

**CASO 2**



*Casos originales fueron pediátricos: 6 y 2 años, niños muy grandes para su edad y con edad ósea avanzada.*

The main features of this syndrome are an acromegaloid gigantism, hepatosplenomegaly, fatty infiltration of the liver, hyperlipemia, hyperproteinemia, and disturbed carbohydrate metabolism.

En **1986** se recibió una paciente de 16 años que durante su pubertad había desarrollado una **Diabetes Mellitus** de características altamente inusuales. En su infancia se había pesquisado una importante *hipertrigliceridemia* e *hiperquilomicronemia* que provocaban un suero lechoso que hizo sospechar en su momento una leucemia.

Al recibir la paciente se constató que la paciente presentaba:

- Aspecto acromegaloides

- Apetito desmedido
- Ausencia de tejido adiposo
- Prominencia de venas, con masa muscular desarrollada
- Acantosis Nigricans marcada en cuello y axilas
- Xantomatosis Eruptiva muy marcada
- Elementos de Hiperandrogenismo: seborrea cara y cuero cabelludo, leve clitorimegalia, cambios androgénicos del pelo.
- Amenorreas secundarias frecuentes
- Tiromegalia y hepato-esplenomegalia

#### Exámenes:

Glicemia: 225 mg/dl, Insulinemia basal: 61  $\mu$ U/mL Triglicéridos: 7.400 mg/dl (1986).

Los altísimos niveles de triglicéridos nos alertaron por el riesgo de pancreatitis aguda y se intentó usar altas dosis de aceite de pescado por su alto contenido de ácidos omega-3, con escaso resultado. La muy escasa respuesta al tratamiento insulínico constató en la práctica, la severa resistencia a la insulina de la paciente. Se me pidió hacerme cargo de la paciente y la primera cosa que hicimos fue estudiar la escasa información disponible para tratar de entender la fisiopatología del cuadro. Llegamos a la conclusión que el elemento central de la cadena fisiopatológica era la presencia de un ADIPOCITO VACÍO, sin depósito de triglicéridos en su interior, lo que determinaba que éstos finalmente, se depositaban en tejidos magros como el hígado y el músculo, provocando LIPOTOXICIDAD, con severa resistencia insulínica hepática y muscular.

Razonamos que, de ser posible inducir el depósito de triglicéridos al interior del adipocito, se produciría una mejoría del cuadro clínico. Teníamos 2 posibilidades para explicarnos el adipocito vacío: la lipogénesis era insuficiente o la lipólisis era exagerada. Descubrimos que el Cortisol juega un rol doble en el adipocito blanco: estimula tanto la **Lipasa Lipoproteica** (que favorece la lipogénesis o entrada de triglicéridos), como la **Lipasa Hormono-Sensible** (que favorece la lipólisis o salida de los triglicéridos). Terminamos visualizando el problema como una lipólisis incontrolable. Como el Cortisol estimula la lipólisis se nos ocurrió antagonizar su acción con un anti-glucocorticoide. La proposición de hacerlo fue aceptada por nuestro grupo de trabajo frente a nuestro fracaso terapéutico reiterado con la paciente.

#### PROTOCOLO TERAPÉUTICO EXPERIMENTAL (1988)

8 semanas con Mifepristone 600 mg/día

Semana 9: id + Ketoconazol 800 mg/día

Semanas 10-11: Mifepristone 600 mg/día

El uso de **Ketoconazol** asociado se decidió para bloquear parcialmente la hiperactividad compensatoria suprarrenal provocada por el uso del **Mifepristone** y ver si esta adición mejoraba el cuadro clínico (seguido fundamentalmente por la evolución de triglicéridos y glicemias en ayunas). Inmediatamente antes de finalizar el uso de Ketoconazol se repitió la curva de tolerancia a la glucosa para ver los niveles de insulina durante ella y compararlos con los niveles observados antes del tratamiento. Los efectos colaterales del tratamiento se redujeron a un previsible **HIPERMINERALOCORTICISMO** provocado por los altos niveles de cortisol sérico (hiperactividad compensatoria del eje adrenal): hipertensión arterial (160/100 mm Hg), hipokalemia (3,4 mEq/L) e hiperkaliuria (56 mEq/24 h.)

La evolución clínica y de laboratorio fue notable: regresó completamente la xantomatosis eruptiva y la acantosis nigricans, desapareció la hepato-esplenomegalia y la paciente subió 7 Kg de peso. Los triglicéridos bajaron de 7.400 a 225 mg/dl y la glicemia de ayunas bajó de 225 a 143 mg/dL. La curva de tolerancia a la glucosa mostró una reducción enorme de las insulinemias. Las insulinemias de la curva 2 años antes del tratamiento fueron: 61-193-357-153->350; con mifepristone y ketoconazol los valores respectivos fueron: 11-19-27-24-23. Más aún, la insulinemia basal antes de comenzar el tratamiento era mayor de 400  $\mu$ U/ml y a los 24 días había bajado 15  $\mu$ U/ml. El promedio de los cortisoles séricos fue de 50 mcg/dL con Mifepristone solo (día 70) y bajó a 25 mcg/dL al asociar Ketoconazol. Los triglicéridos con el tratamiento combinado bajaron de 600 a 220 mg/dL.

En consecuencia, la **terapia antiglucocorticoide** produjo una enorme reducción de la resistencia a la insulina, una fenomenal caída de los triglicéridos y una reducción significativa de la glicemia de ayunas, asociadas a notables cambios clínicos. Esto sugiere que los glucocorticoides endógenos, de alguna forma, impiden el

depósito de triglicéridos en los adipocitos de estos pacientes, generando hipertrigliceridemia, hiperquilomicronemia, depósito ectópico de triglicéridos en tejidos magros, lipotoxicidad, resistencia insulínica y diabetes. La subida de peso observada en la paciente (7 kg), sugiere que la terapia antiglucocorticoide permitió el depósito de triglicéridos en los adipocitos, removiendo los depósitos ectópicos de grasa y aliviando la lipotoxicidad.

Los resultados nos llevaron a practicar una ADRENALECTOMÍA BILATERAL. La glicemia de ayunas se normalizó en 1 semana, al igual que la insulinemia basal.

Se dio de alta con reemplazo mínimo de cortisol y 1-2 mg diarios de Florinef.

El caso se presentó en 1989 en la **Endocrine Society**. Nunca se envió a publicación porque nunca nos quedó claro porqué tuvimos estos resultados.

Solo en 1998 se generó un modelo murino del Síndrome de Berardinelli-Seip, el **ratón transgénico A-ZIP-F1**. Recién en 2002 se demostró que la **adrenalectomía mejora la diabetes** de estos ratones, los que sufren de un **exceso de corticosterona**. Es posible que la ausencia de leptina contribuya al exceso de corticosterona. Otro ratón transgénico, carente de la enzima AGPAT2 (2009, Dr. V. Cortés, socio SOCHED) tiene una lipoatrofia congénita con niveles muy elevados de corticosterona,

Por la clínica, es muy probable que la paciente fuera portadora de una DLA tipo 1 (compromiso de la enzima AGPAT2). En retrospectiva, es posible que el tejido adiposo de los pacientes con Diabetes Lipoatrófica sufra de un exceso local de acción córtico-esteroidal que impida el depósito local de triglicéridos (¿compromiso de adipogénesis, lipogénesis y lipólisis?). El **antagonismo glucocorticoide** en estas condiciones, generaría las condiciones para que se depositaran triglicéridos en el adipocito, aliviando así la hipertrigliceridemia, la lipotoxicidad, la resistencia insulínica y la tolerancia a la glucosa. La **adrenalectomía bilateral** en estos pacientes permitiría modular la tasa de cortisol circulante y llevarla a niveles bajos, con protección mineralocorticoide asociada (Fludrocortisona), lo que aumentaría el depósito adipocitario de triglicéridos.

Lo urgente es explorar, por ahora, el uso clínico de Mifepristone en DLA. La Leptina recombinante funciona bien, pero su acceso es muy restringido. El rol de la adrenalectomía total puede explorarse una vez que se defina el rol de la terapia antiglucocorticoide.

## Referencias

1. Berardinelli W, (**Brasil**) An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab. (1954) 14:193–204
2. Moitra J. et al. Life without white fat: a transgenic mouse. Genes & development (1998) 12:3168–3181
3. Cortés V. et al. Molecular mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance in the AGPAT2-deficient mouse model of congenital generalized lipodystrophy. Cell Metab (2009) 9: 165-176
4. Haluzik M. Adrenalectomy improves diabetes in A-ZIP/F-1 lipoatrophic mice by increasing both liver and muscle insulin sensitivity. Diabetes (2002) 51:2113–2118