

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

7-11 gennaio 2019 - Roma

Una nuova malattia rara endocrinologica:

Lipodistrofia

CASO CLINICO 2

Scuola Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

**Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica
Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione**

Università Sapienza Roma

Specializzanda: Francesca De Giorgi

Tutor: Emanuela A. Greco



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Maria

22 anni

Motivo del ricovero: **ipertensione non controllata, oligomenorrea, irsutismo.**

Data del ricovero: febbraio 2017

Anamnesi familiare: DM tipo 1, ipertensione arteriosa, tireopatia nodulare.

Anamnesi fisiologica: nata a termine da parto eutocico, allattamento materno; menarca a 13 aa, cicli irregolari (**oligoamenorrea**); no gravidanze; fumatrice di 10 sig/die da 10 anni; alcol occasionalmente; no attività fisica regolare; alimentazione irregolare.

Anamnesi remota: tonsillectomia e adenoidectomia a 2-3 aa; appendicectomia a 15 anni; ricovero per amenorrea secondaria nel 2010; sindrome metabolica con iperandrogenismo clinico e biochimico dall'età puberale; diagnosi di ipertensione arteriosa nel 2016;

Terapia domiciliare: Spironolattone 100 mg 1cp/die; Ramipril 10 mg 1cp/die; Metformina 500 mg 1cp x2/die.

Esame obiettivo



Rebecca J. et al., JCEM 2016

- PA **145/95** mmHg; FC 100 bmp;
- PC 62,5 kg; H 165 cm; BMI 22,97 kg/m²;
- CV 72 cm; CF 82 cm; CB non dominante 22,5 cm;
- Plicometria: Plica tricipite 3 cm; plica bicipite 2 cm; plica sottoscapolare 4 cm; plica sovrailiaca 4 cm;
- ipertrofia muscolare marcata;**
- pterigio del collo;***
- irsutismo (score FG= 22);**
- acanthosis nigricans nucale.***

Analisi di laboratorio

Analisi di laboratorio: lieve leucocitosi; glicemia basale 88 mg/dl, **glicemia +120' 163** mg/dl, insulinemia basale 37 μ UI/mL, **insulinemia +120' 324,5** μ UI/mL; **HbA1c 6,1%**; **HOMA-I 8,03**, colesterolo totale 201 mg/dl; **colesterolo HDL 28** mg/dl; colesterolo LDL 108 mg/dl; **trigliceridi 537** mg/dl; **ALT 54** UI/l (<31); AST 23UI/l (<32); **γ -GT 57** U/l (<36).

Esami ormonali (fase follicolare): TSH 1,65 μ UI/mL; GH <0,10 ng/mL (0,01-15), IGF-1 256 (116-358), **Androstenedione 10** ng/mL (0,3-3,3); DHEA-S 3,9 μ g/mL; SHBG 9,62 nmol/L; **TE totale 176** ng/dl (14-76); **TE free 63,5** ng/dL (0,4-9,6); FSH 5,17 mIU/mL; LH 6,77 mIU/mL; PRL 6,94 ng/mL; E2 58,99 pg/mL; Pg 0,89 ng/mL; ACTH 24,98 pg/mL; cortisolo 13,6 μ g/dL.

Imaging

Eco-addome e pelvi: fegato aumentato di dimensioni con ***steatosi di grado moderato/severo***; **fibrosi F1** (ARFI). Annessi di 5 x 2,5 cm circa entrambi caratterizzati dalla presenza di multiple formazioni cistico-follicolari (>10 per lato) a prevalente sviluppo corticale come per ***ovaio policistico***.

Ecocardiogramma: ipertrofia del SIV (1,28 cm).

Valutazione della composizione corporea mediante RMN Whole Body: «...il tessuto celluloadiposo sottocutaneo risulta scarsamente rappresentato al livello degli arti superiori, inferiori e del tronco, mentre appare come esuberante in sede latero-cervicale, sovraclaveare e ascellare; ipertrofici e simmetrici i gruppi muscolari in esame, senza evidenza di alterazioni di segnale di tipo patologico nel contesto...».

La diagnosi di lipodistrofia si basa su:

1 il solo assessment clinico

2 livelli sierici di leptina

3 test genetici di conferma

4 anamnesi, esame obiettivo, composizione corporea e assetto metabolico in associazione a dosaggio dei livelli sierici di leptina e test genetici di conferma

5 Assessment clinico-metabolico da completare, nel sospetto di forme familiari, con test genetici di conferma

Diagnosi di dimissione

«Iperinsulinismo e ridotta tolleranza glucidica, iperandrogenismo, ipertrigliceridemia, PCOS, NASH di grado moderato-severo, cardiopatia ipertensiva in paziente con *sospetta lipodistrofia*»

Terapia consigliata:

- dietoterapia;
- attività fisica regolare;
- Spironolattone 100 mg 1cp/die; Ramipril 10 mg 1cp/die; Metformina 500 mg 1cp x 3/die; Bisoprololo 2,5 mg 1cp/die, Bezafibrato 400 mg 1 cp; Inofolic 1 bs/die.

Sulla base del quadro clinico-anamnestico della paziente, quali indagini richiederesti a completamento dell'iter diagnostico ?

1 Test genetico per mutazione dei geni AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPAR γ

2 Nessuna indagine genetica

3 Test genetico per mutazione dei geni LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1, CIDEC, LIPE, PCYT1A

4 HOMA Index

5 1, 3 e 4

U.O. Genetica Medica
Direttore: Prof. Nicola Perrotti

COGNOME: [REDACTED] **NOME:** MARIA

DATA DI ARRIVO DEL PRELIEVO: 31/05/17

CODICE CAMPIONE: 197/17

DATA DI NASCITA [REDACTED] /1994

MATERIALE ESAMINATO: DNA estratto da leucociti di sangue periferico.

TECNICHE UTILIZZATE: Ricerca mutazioni a carico degli esoni 1, 3, 7, 8, 9, 10 del gene LMNA mediante PCR e sequenziamento diretto tramite metodica Sanger.

NOTE: La sindrome di Dunnigan fa parte del gruppo delle lipodistrofie parziali con insulino-resistenza. Si tratta di una patologia a trasmissione autosomica dominante la cui prevalenza non è nota. Clinicamente, è caratterizzata in particolare dall'assenza del tessuto adiposo sottocutaneo nella parte inferiore del corpo (arti, natiche e tronco), che coesiste con l'accumulo di tessuto adiposo al viso e sul collo, che conferisce un aspetto pseudocushingoide al viso. Altri segni comprendono l'acanthosis nigricans (lesione cutanea associata a resistenza insulinica), l'ipertrofia muscolare con vene prominenti sugli arti, l'epatomegalia con steatosi epatica. Questi segni si sviluppano progressivamente durante l'adolescenza. Nelle femmine, dopo la pubertà, si osservano frequentemente irsutismo e irregolarità dei cicli mestruali, riconducibili alla sindrome dell'ovaio policistico. Per quanto riguarda i parametri biologici si evidenziano ipertrigliceridemia, a volte importante, responsabile di pancreatite acuta, bassi livelli di HDL-colesterolo, e iperinsulinemia correlata all'insulino-resistenza. Spesso il diabete insorge durante l'evoluzione della malattia. Il rischio cardiovascolare è elevato. La terapia si propone di correggere le alterazioni metaboliche con la dieta e/o con i farmaci (ipolipidemizzanti e antidiabetici). Si suggerisce di monitorare la funzionalità cardiaca.

RISULTATO: La paziente risulta portatrice in eterozigosi della mutazione c.1543 A>G (p.K515E) a livello dell'esone 9.

Nella terapia delle lipodistrofie:

1 La METRELEPTINA è approvato per il trattamento delle lipodistrofie generalizzate e forme parziali non responsive alle terapie convenzionali

2 E' indicato il solo trattamento delle comorbilità

3 La METRELEPTINA è il trattamento di prima scelta per ridurre iperfagia, migliorare il profilo glicometabolico, steatosi epatica e proteinuria

4 La METRELEPTINA, unitamente alla dieta, è indicata nel trattamento delle alterazioni metaboliche ed endocrinologiche delle sole forme generalizzate

5 Nessuna delle precedenti