

Casos Clínicos

ÉXITO REPRODUCTIVO EN EMBARAZO DE MADRE PORTADORA DE DIABETES LIPOATRÓFICA GENERALIZADA

*Ricardo Orellana H.¹, Juan Carlos Bustos V.¹, Nicolás Rojas C.^a, Marcelo Godoy Z.^a,
Javier Ramírez C.^a*

¹Servicio y Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Campus Occidente

^aInternos de Medicina, Universidad de Chile

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente portadora de diabetes lipoatrófica generalizada con éxito reproductivo. Se analiza el tratamiento metabólico y el manejo perinatal. La instalación de infección intraamniótica determinó la interrupción del embarazo a las 28 semanas, con recién nacido de pretérmino adecuado para la edad gestacional, que evolucionó con distrés respiratorio prolongado, hemorragia subaracnoidea y enterocolitis necrotizante. El seguimiento al sexto mes de vida revela examen neurológico normal.

PALABRAS CLAVE: *Diabetes lipoatrófica y embarazo, hipertrigliceridemia*

SUMMARY

A clinical report of a patient with a lipo-atrophic diabetes and pregnancy is presented. Metabolic and perinatal management is discussed. An intra-amniotic infection was the main complication, with a preterm delivery at 28 weeks for medical indication. Newborn had a severe respiratory distress syndrome, intracranial hemorrhage and necrotizing enterocolitis. A normal neurologic exam at 6 month of follow-up was reported.

KEY WORDS: *Lipoatrophic diabetes and pregnancy, hypertriglyceridemia*

INTRODUCCIÓN

Diabetes lipoatrófica es la conjunción de lipoatrofia asociada al desarrollo Diabetes Mellitus tipo 2, donde la resistencia a la insulina tiene un papel preponderante. No está suficientemente aclarado el mecanismo por el cual se desarrolla esta resistencia. Se han postulado factores pre-receptor, alteraciones del receptor y a nivel post-receptor (1, 2). Existe consenso en que el factor patogénico central de todas las manifestaciones metabólicas estaría en la falta de tejido adiposo,

existiendo un nivel crítico que desencadenaría los trastornos. En la mayoría de los pacientes la pérdida de tejido graso comienza en la infancia o en la adolescencia y ocurre en meses o años, aunque puede ser también en pocas semanas. Se compromete el tejido adiposo de cara, cuello, tronco y extremidades, adquiriendo las venas superficiales y la musculatura un aspecto prominente. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene acantosis nigricans e hirsutismo moderado (3). La hepatomegalia es un hallazgo consistente y ocasionalmente asociado a cirrosis y esplenomegalia.

En su patogenia se han involucrado tanto aspectos inmunológicos como genéticos. El análisis histológico del tejido adiposo subcutáneo muestra infiltración de linfocitos y macrófagos mononucleares sugerente de paniculitis. Existe asociación a enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Hashimoto, artritis reumatoide juvenil, vitiligo, anemia hemolítica y hepatitis crónica activa (4, 5).

La relación entre esta patología y la función reproductiva es funesta, expresada en un bajo éxito reproductivo. Esto se explica, en parte, debido a un hipogonadismo hipogonadotrófico, asociado a SOP, hipertensión, hiperlipemia severa y en algunos casos la existencia de glomerulonefritis membrano proliferativa que determina una falla renal crónica. En los pocos casos descritos de embarazo se ha hallado una alta morbilidad, con restricción de crecimiento fetal, malformaciones y muerte intrauterina (6, 7).

Se han reportado tres casos de éxito reproductivo en la literatura especializada, en pacientes con variantes parciales de lipoatrofia (8, 9). Hemos encontrado descrito sólo un caso de embarazo en madre portadora de lipoatrofia generalizada con cirrosis hepática que logró un embarazo de 28 semanas y un RN de 1228 gramos (10).

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso de diabetes lipoatrófica generalizada congénita, diagnosticada en el servicio con embarazo llevado hasta el tercer trimestre con su resultado perinatal.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, G2P0A1. Antecedentes de leucemia mieloide crónica desde los 2 a los 8 años, sin secuelas. Hipotiroidismo, en tratamiento con levotiroxina. Lipoatrofia congénita generalizada diagnosticada a los 13 años, la que debutó con xantomas eruptivos cutáneos generalizados. A los 14 años presenta hipertrigliceridemia de 12.000 mg/dl, con PTGO normal. A los 17 años se diagnostica diabetes mellitus, la que es manejada inicialmente con insulina cristalina en altas dosis, con mala respuesta metabólica. Adrenalectomía bilateral experimental a los 18 años con el objeto de disminuir sus niveles de triglicéridos los que disminuyen a cifras cercanas a 2.000 mg/dl. Secundariamente desarrolló insuficiencia suprarrenal, tratada con cortisol. En febrero de 2002 presentó un aborto retenido de 10 semanas, con legrado posterior. Un mes más tarde, presentó pancreatitis aguda y pseudoquistes pancreáticos infectados y roto, complicado con peritonitis difusa, siendo interveni-

da el 19 de marzo de 2002. Hospitalizada en agosto de 2003 en la unidad de diabetes del Hospital San Juan de Dios para compensación metabólica donde se diagnostica un embarazo de 17+2 semanas con hipertrigliceridemia de 1.800 mg/dl. Se maneja con bomba de infusión continua de insulina, manteniéndose euglicémica. Al momento del alta los triglicéridos estaban en 401 mg/dl, quedando en control en el departamento de alto riesgo obstétrico con insulina según autocontrol, con esquema de 4 dosis.

Hospitalizada en la unidad de tratamiento del servicio el 26 de septiembre de 2003 cursando embarazo de 22+5 semanas para manejo obstétrico. El examen de ingreso era concordante con edad gestacional, útero en reposo, sin modificaciones cervicales. Ecografía obstétrica mostró un feto único vivo, en situación transversa, latidos cardiorfetales normales, movimientos fetales normales, placenta posterior y líquido amniótico normal, Doppler normal. Se decide como plan, manejo metabólico con insulina y evaluación por el equipo de diabetes. Presenta flebitis del brazo derecho, la que es tratada con cloxacilina por 10 días, con buena respuesta. A los 10 días de hospitalizada inicia dinámica uterina por lo que se realiza maduración pulmonar con corticoides y frenación con sulfato de magnesio. Evolucionando con un regular control metabólico, con periodos de hipoglucemia de 34 mg/dl e hiperglicemia de 207 mg/dl, e hipertrigliceridemia con rango entre 447 y 2.017 mg/dl. El 27 de octubre de 2003 presenta fiebre de 39°C, taquicardia y polipnea, con hemocultivo y urocultivo negativos, leucopenia de 3000 mm³, y PCR de 53 mg/l. Se realiza amniocentesis bajo visión ecográfica para descartar infección ovular. Al examen directo del líquido amniótico se aprecian glóbulos de pus. Con el diagnóstico de infección intraamniótica se inicia tratamiento antibiótico con un esquema de clindamicina-gentamicina.

El 31 de octubre de 2003, con 27+5 semanas se decide la interrupción del embarazo por persistencia de cuadro febril (hasta 40°C) e irritabilidad uterina. Se cambió el esquema antibiótico por vancomicina-cefepime. Se obtuvo un recién nacido masculino, de 1.350 gramos, adecuado para la edad gestacional, con talla de 38 cm, perímetro cefálico de 27 cm, APGAR 7-8, siendo hospitalizado por síndrome de distrés respiratorio. Post parto la paciente está afebril, con mejores controles glicémicos, continuando con hipertrigliceridemias elevadas (945 mg/dl), por lo que es trasladada a la unidad de tratamientos intermedios, para su manejo hasta el séptimo día de puerperio en que

se decide el alta. El neonato no presentó malformaciones, pero dada la inmadurez pulmonar permanece conectado a ventilación mecánica por 3 semanas. Evolucionó metabólicamente inestable. Se diagnosticó hemorragia subaracnoidea que recuperó dejando como secuela una paresia leve de mano y dedo pulgar derecho. Al séptimo día de vida presentó episodio de perforación intestinal catalogado como enterocolitis necrotizante. Se realizó reparación quirúrgica (ileostomía y sutura término-terminal) en dos oportunidades volviéndose a constituir la fístula por lo que en la actualidad (6º mes) mantiene su ileostomía en espera de mejores condiciones generales para su corrección. El incremento de peso ha sido adecuado y el examen neurológico es normal.

DISCUSIÓN

Los síndromes lipodistróficos comprenden un sinnúmero de patologías cuya forma común de presentación es la falta de tejido adiposo (11). Este hecho determina a su vez alteraciones metabólicas variables como hiperlipidemia, resistencia a la insulina, hígado graso y aumento del metabolismo basal, todo lo cual está en directa relación a la cantidad de tejido ausente (11-13). Esta carencia puede ser generalizada o localizada, congénita o adquirida determinando así las clasificaciones

Tabla I
CLASIFICACIÓN DE LAS LIPODISTROFIAS

-
- I. *Genéticas o familiares*
1. Lipodistrofia congénita generalizada (Síndrome de Berardinelli-Seip)
 2. Lipodistrofia familiar parcial
 - a) variedad Dunningham
 - b) Variedad Köbberling
 - c) Variedad displasia mandíbulo acral
 3. Otros tipos
- II. *Adquiridas*
1. Lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)
 2. Lipodistrofia adquirida parcial (Síndrome de Barraquer-Simons)
 3. Lipodistrofia en pacientes portadores de virus de inmunodeficiencia
 4. Lipodistrofias localizadas
 - a) Inducida por drogas
 - b) Inducidas por presión
 - c) Variedad paniculitis
 - d) Variedad centrifuga
 - e) Idiopática
-

clínicas más utilizadas (Tabla I). En este contexto, en la diabetes lipoatrófica o lipodistrófica predomina una diabetes no cetósica, insulino resistencia, pérdida del tejido graso subcutáneo asociado o no a alteraciones importantes de los triglicéridos.

Como se mencionó, la alteración principal se encontraría en fallas en la unión de la insulina con su receptor. En algunas pacientes se describe existencia de pancreatitis, hígado graso, cirrosis e hipertensión portal las que se deberían a la dislipidemia intensa, debiendo considerarse una gran variedad de diagnósticos diferenciales (Tabla II).

Debemos destacar que existen muy pocos casos de diabetes lipoatrófica generalizada con éxito reproductivo, existiendo mejores resultados cuando se trata de una lipoatrofia parcial donde las tasas de aborto o infertilidad son menores. Probablemente la infertilidad esté relacionada con la presencia de insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis esclero atrófica o por el daño hepático crónico, el cual, alteraría los niveles plasmáticos de las hormonas esteroidales aumentando probablemente el nivel de andrógenos (14). Otro elemento asociado es la presencia del síndrome de ovario poliquístico observado en algunas pacientes lo que condicionaría anovulación crónica. No encontramos referencias en publicaciones nacionales de embarazo y lipoatrofia generalizada por lo que asumimos que ésta es la primera publicación de esta asociación.

Nuestra paciente presentaba una lipoatrofia congénita generalizada con triglicéridos altos, con valores máximos de 2.014 mg/dl, moderadamente más altos que los descritos en la literatura (11),

Tabla II
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS LIPODISTROFIAS

-
1. Síndrome de SHORT (Short stature, hiperextensibility of joints, ocular depression, reiger [ocular and dental], anomaly, and teething delay)
 2. Síndrome de Werner
 3. Leprechaunismo
 4. Síndrome progeroide neonatal
 5. Severa pérdida de peso: Malnutrición, anorexia nerviosa, síndromes de mala absorción, diabetes no controlada, tirotoxicosis, insuficiencia adrenocortical, cáncer, caquexia, síndrome de inmuno deficiencia con consecuencias por infección crónica.
 6. Lipomatosis simétrica múltiple
 7. Síndrome de Cushing
-

pudiendo constituir un importante factor de riesgo para patología cardiovascular. No se estudió dirigida la función hepática o renal por no existir alteraciones sospechosas en los exámenes generales; el colesterol fue normal.

En la mayoría de los casos publicados con éxito reproductivo se describió restricción del crecimiento intrauterino situación que no se presentó en este caso probablemente por la ausencia de hipertensión asociada. Sin embargo, la prematurez es condición presente en todos los casos, incluido el nuestro, gatillado por la presencia de infección intraamniótica. Asumimos que la diabetes en sí es un factor predisponente de infección, pero no sabemos si el altísimo nivel de triglicéridos pudo influir favoreciendo la virulencia bacteriana.

La mayoría de estas pacientes requieren manejo con altas dosis de insulina con bomba de infusión por lo que el adecuado control metabólico debe ser el puntal para obtener resultados obstétricos favorables. No sabemos cuál será la evolución posterior del recién nacido. Llama la atención la ausencia de malformaciones descrita con relación a esta patología. El crecimiento y desarrollo del recién nacido ha sido adecuado con mejoría de sus lesiones neurológicas, sin embargo, las múltiples cirugías y su mala respuesta no se explican totalmente por la inmadurez.

Existen muchas preguntas respecto al manejo posterior del caso: ¿qué método anticonceptivo debemos indicarle?, ¿cómo afectaron al recién nacido los diversos medicamentos usados para el control metabólico? (levotiroxina, cortisol, insulina, gemfibrozilo y metformina, estos últimos suspendidos al inicio de la gestación). Aunque no se han descrito efectos teratogénicos con el uso del gemfibrozilo no existen estudios que aseguren la inocuidad de este o de otros hipolipemiantes para usarlo durante el embarazo ¿Se justificará usarlos, considerando los elevados niveles de triglicéridos observados? Creemos que el pilar fundamental en el éxito reproductivo está dado por un adecuado control metabólico antes y durante el embarazo el cual es difícil de lograr sin el trabajo coordinado multidisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catalano PM, Capeless EL, Simmons GM. Successful pregnancy outcomes in association with lipotrophic diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 978-979.
2. Morse AN, Whitaker MD. Successful Pregnancy in a Woman with Lipoatrophic Diabetes Mellitus. *J Reprod Med* 2000; 45: 850-852.
3. Dolberg K, Lenhard MJ. Successful Outcome of Pregnancy in a Patient with Generalized Lipoatrophic Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2000; 6: 34-36.
4. Lawrence RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipahemia, and other metabolic disturbances: a case throwing new light on the action of insulin. *Lancet I*: 724-731 and 773-775, 1946.
5. Reitman ML, Arioglu E, Gavriliova O. Lipoatrophy revisited. *Trend Endocrinol Metab* 2000; 11: 410-416.
6. Ariglou E. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. *Reviews in Endocrine & metabolic Disorders* 2003; 4: 61-3
7. Fithc N, Tulaudi T. Progressive partial lipodystrophy and third trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1195-1196.
8. Desbois-Mouthon Ch, Magre J, Amselem S, Reynet Ch, Blivet MJ, Goossens M, Capeau J, Besmond C. Lipoatrophic Diabetes: Genetic Exclusion of the Insulin Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 314-319.
9. Oseid S, Beck-Nielsen H, Pedersen O, Sovik O. Decreased binding of insulin to its receptor in patients with congenital generalized lipodystrophy. *N Engl J Med* 1977; 296: 245-248.
10. Taylor SI, Arioglu E. Syndromes associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 419-439.
11. Abhimanyu G. The Lipodystrophies and others primary disorders of adipose tissue. In: *Principles of Internal Medicine*. Harrison's 15th edition. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). McGraw Hill, 2001; 2316-19.
12. Abhimanyu G. Medical Progress: Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N Engl Med* 2004; 350(12): 1220-123.
13. Huxton M. Progressive partial lipodystrophy in association with intruterine death and growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1983.
14. Meyrier A. The patient with glomerulonephritis and lipodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 226-227.