

Kvartalets syndrom: Lipodystrofi

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklivnikken, Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

Innledning

Kardinaltegnet for de forskjellige former for lipodystrofi er tap av fettvev (lipoatrofi). Fra et klinisk synspunkt utgjør lipodystrofiene en heterogen gruppe av tilstander som kan være familiære eller sporadiske, kongenitte eller akvirerte, og der lipoatrofien kan være generalisert eller partiell med variert utbredelse. Alle former er sjeldne, men det kan være at mindre uttalte partielle former av fettatrofi forblir udiagnostisert i barneårene inntil de eventuelt gir seg tilkjenne ved inntreden av insulinresistent diabetes under eller like etter pubertetsårene.

Generalisert lipodystrofi

Kongenitt generalisert lipodystrofi (Berardinelli – Seip syndrom; MIM 269700)

Kongenitt generalisert lipodystrofi ble først beskrevet av Berardinelli i 1954 hos en 2½ år gammel gutt fra Brasil (1). I 1959 ble tilstanden beskrevet i større detalj av Seip hos 3 pasienter fra Rogaland (2). Senere har Seip utvidet sitt materiale til i alt 7 pasienter, og i de 40 årene som er gått siden hans første publikasjon, har han sammen med sine medarbeidere publisert en rekke arbeider som har vært viktige bidrag til beskrivelse av klinikk, forløp, prognose og patofysiologi (3).



Figur 1. Atten måneder gammel pike med kongenitt generalisert lipodystrofi sammen med frisk pike på samme alder. Bemerk muskelt hypertrofi og den indikerte størrelse på leveren (Fra ref. 3 med tillatelse).

Kongenitt generalisert lipodystrofi er karakterisert av ekstrem mangel på subkutant fett som er åpenbar alt fra fødselen. Spesielt gir tap av fett på kinnene et uvanlig utseende av ansiktet (Figur 1 og 2). Helkropp MR og autopsifunn har vist nesten komplett mangel på metabolsk aktivt fettvev subkutant, intraabdominalt, thorakalt og i benmargen (4, 5). I motsetning er det funnet normale mengder av mekanisk fett-

¹: Korrespondanse til:

Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklivnikken, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975159
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no



Figur 2. Åtte år gammel gutt med kongenitt generalisert lipodystrofi. Bemerk acanthosis nigricans og relativt stor penis (Fra ref. 3 med tillatelse).

vev i orbitahulen, håndflater, fotsåler, skalpen, perineum og i periartikulære områder. Dette kan tyde på at genedefekten ved kongenitt generell lipodystrofi fører til en selektiv forstyrrelse av vekst og differensiering av metabolsk aktivt fettvev (4).

Det kliniske bildet er også preget av anabole fenomener som muskulær hypertrofi og akselerert vekst og benkjerneutvikling (3). Den muskulære hypertrofi er også tilstede ved fødselen og den blir fremtredende på grunn av den samtidige mangel på subkutan fettvev. Akseletert skjelettmodning og tannutvikling kan påvises tidlig i barneårene. I Seips materiale fantes høyeste veksthastighet ved 8 år for gutter og 9 år for piker, og den endelige voksne høyde var betydelig over mål høyden beregnet ut fra foreldrehøyde (3). Enkelte pasienter kan vise akromegale trekk med relativt store hender, føtter og kjeve. Det er imidlertid ingen holdepunkter for overproduksjon av veksthormon. Gutter kan ha noe stor penis i barneårene, og voksne kvinner kan vise lett klitorishypertrofi, hirsutisme, oligomenoré og polycystiske ovarier. I løpet av barneårene utvikles tett, kraftig og krøllet hodebehaar. Hepatomegali er vanlig, mens hypertrofisk kardiomyopati er en sjeldnere og mer alvorlig komplikasjon. Acanthosis nigricans kommer til syne i tidlige barneår og er i varierende grad særlig lokalisert til aksiller, håndledd og ankelregionen med tendens til å avta i puberteten. Helt fra spebarnsalder har pasientene en påfallende stor appetitt, og de har tendens til å svette. De fleste pasienter har vist mild til moderat mental retardasjon (3).

Basalstoffsiftet er forhøyet med normale thyreoidea-funksjonsprøver. Hypertriglyseridemi er et konstant funn, mens kolesterol er normal eller bare lett øket. Konsentrasjonen av leptin i serum er sterkt redusert i tråd med at det er sterk korrelasjon mellom mengden av kroppsfett og serumnivået av leptin hos friske (6).

Den viktigste metabolske forstyrrelse er utvikling av insulinresistens i barneårene som regelmessig leder til nonketotisk insulinresistent diabetes ved puberteten (7). Denne komplikasjonen finnes også ved de andre former av lipodystrofi enten de er familiære eller sporadiske, generaliserte eller partielle, og går derfor under samlebetegnelsen *lipoatrofisk diabetes*. Den underliggende latente insulinresistens med gradvis utvikling av hyperinsulinemi er tilstede

før diabetes manifesterer seg med hyperglykemi og glukosuri vanligvis på det tidspunktet veksten avtar i puberteten (3). Forklaringen på dette er at beta-cellene til å begynne med kan kompensere for nedsatt insulin sensitivitet ved å øke insulinproduksjonen. Etter en tid svikter denne kompensatoriske mekanisme med en gradvis utvikling fra glukose intoleranse til klinisk diabetes. Mekanismene bak insulinresistensen ved lipoatrofisk diabetes er foreløpig ikke oppklart. Rent umiddelbart virker det forvirrende at både for mye fett som ved adipositas og for lite fett som ved fettatrofi, begge er forbundet med insulinresistens. Ved kongenitt generalisert lipodystrofi er insulinresistensen ikke bare knyttet til fettceller, men er også påvist i lever og muskelvev (8). Funn av svær insulinresistens hos pasienter med partiell lipodystrofi (6,9,10) tyder også på at nedsatt insulinfølsomhet ikke er direkte knyttet til nedsatt glukosemetabolisme i fettcellene. Vi har observert en pasient med en autosomt dominant form av partiell lipodystrofi (11) som bare omfattet ansikt og et mindre område i glutealregionen som viste tegn til type 2 diabetes ved 16 års alderen og som i løpet av en 6-års periode utviklet en alvorlig insulinresistent diabetes.

Nylig er det utviklet en musemodell som har alle kjennetegn som karakteriserer Berardinelli – Seip syndrom (12). I likhet med pasienter med dette syndromet viser musene markert økning av plasma insulin og glukose og uttalt leptinmangel. Infusjon av en lav dose av rekombinant leptin førte til normalisering av alle disse 3 parametre uten at det var tegn til reversering av lipoatrofien (12). Disse resultatene kan tyde på at insulinresistensen i denne musemodellen av generalisert lipodystrofi er forårsaket av leptinmangel sekundært til fettcelleatrofien. På denne bakgrunn kan det være et forsøk verd å behandle insulinresistente pasienter med generalisert lipodystrofi med rekombinant leptin.

Arvemønster og konsanguinitet i familiene til affiserte pasienter passer med at tilstanden alt fra de første beskrivelser har vært oppfattet som autosomt resessiv. Nylig er genet lokalisert til kromosomregionen 9q34 (13). Et mulig kandidatgen i denne regionen er retinoid X-reseptoren som spiller en sentral rolle i adipocytt-differensieringen.

Akvirert generalisert lipodystrofi (Lawrence syndrom)

Dette syndromet ble først beskrevet av Lawrence i 1946 (14). Som navnet antyder er tilstanden akvirert, og tapet av subkutan fett gir seg vanligvis først tilkjenne ved puberteten, i tenårene eller tidlig voksen alder (3). Tapet av fett kan være generelt fra starten, eller begynne lokalt og etterhvert progrediere til generell fettatrofi. Etiologi og patogenese er ukjent, men det har vært antatt at immunmekanismer kan spille en rolle fordi fetttapet ofte er forutgått av en infeksjons sykdom (3). Det er en sterk overvekt av piker, og de aller fleste tilfeller er sporadiske. Imidlertid har det vært rapportert familiær forekomst (6,15).

Fullt utviklet er det kliniske bilde og de biokjemiske funn inklusive insulinresistens og leptinmangel likt med det man finner ved kongenitt generalisert lipodystrofi. Manifest diabetes kan utvikle seg før det foreligger synlig tap av subkutan fett, og i alle fall er latensperioden mellom fettatrofi og inntreden av diabetes kortere enn ved kongenitt generalisert lipodystrofi (3).

Partiell lipodystrofi

Partiell lipodystrofi assosiert med kortvoksthet og Rieger anomali (SHORT syndrom, MIM 269880; Aarskog type autosomt dominant partiell lipodystrofi, MIM 151680)

Akronymet SHORT var først brukt av Gorlin og medarbeidere (16) som betegnelse på et syndrom som bl. a. bestod av "short stature, hyperekstensibility of joints, ocular depression, Rieger anomaly, delayed teething". I tillegg fantes partiell lipoatrofi som omfattet ansikt og overekstremiteter, intrauterin og postnatal vektretardasjon, utstående ører og hypoplastiske nesevinger. Tilstanden ble beskrevet hos to brødre, og da det var opplysning om konsanguinitet hos foreldrene, ble det antatt at den var autosomt resessiv nedarvet.

Aarskog og medarbeidere har beskrevet et lignende klinisk bilde hos 4 pasienter i 3 generasjoner i en familie fra Lofoten (11). Propositus var en 3 år gammel gutt og de andre affiserte familiemedlemmer var moren, en maternell tante og morfaren slik at det passet med en autosomt dominant arvelig tilstand (11). I denne familien omfattet lipoatrofien bare ansiktet og et område på nates (Figur 3 og 4).



Figur 3. Partiell autosomal dominant partiell lipoatrofi hos 3 år gammel gutt. Lipoatrofien og en rekke dysmorphe trekk som nærmere beskrevet i teksten, gir et helt spesielt utseende.

Tapet av fett i ansiktet gir et ganske spesielt og karakteristisk utseende. Man merker seg ellers dyptsittende øyne, en smal, spiss nese med hypoplastiske nesevinger, smalt philtrum, bred munn med nedtrukne munnviker, utstående ører med prominente antihelix og eversjon av antitragus. Tannfrembruddet var forsinket med hypoplasi av emaljen. Øyenundersøkelse viste funn som ved Rieger anomali som består av hypoplasi av irisstromaet, prominente Schwalbe ring, iridocorneale synekier og store cornea. Rieger anomali inkluderer også tannanomalier som manglende eller små tenner og emaljehypoplasi. Tilstanden kan være komplisert med glaukom som etterhvert manifesterte seg hos alle de fire affiserte i denne familien.

Gutten vokste i en kanal nær 2,5 percentilen, og der var lett forsinkelse i benkjerneutviklingen. Den endelige voksne høyde hos alle affiserte individer var ca. 2 SD under gjennomsnittet, og betydelig under høyden til friske familiemedlemmer. Ved første undersøkelse for 25 år siden hadde moren en insulinopen diabetes og morsøsteren glukoseintoleranse. Gutten utviklet

tegn til type 2 diabetes ved 16 års alder, og i løpet av de neste 6 år utviklet han en svær insulinresistent diabetes.

Det er i alt rapportert 20 pasienter med dette symptomkomplekset (17). Fettatrofien i ansiktet gir seg tilkjenne tidlig i barneårene, og vekstretardasjonen sammen med det spesielle ansiktet gjør at tilstanden noen ganger til å begynne med blir oppfattet som Russel-Silver syndrom. De aller fleste har vært sporadiske tilfeller. Bare en familie med en affisert far og en sønn og en datter har antydning av autosomt dominant arvegang, mens det ikke har vært rapportert flere familiære tilfeller som har passet med autosomt resessiv arv. Det er beskrevet ytterligere 2 tilfeller med insulinresistent diabetes der lipoatrofien i begge tilfeller var relativt utbredt og omfattet ansikt, kropp og armer (10, 18).

I de fleste rapporter er det kliniske bilde med kardinaltegnene partiell lipoatrofi, kortvoksthet og Rieger anomali betraktet som en nosologisk enhet og publisert som SHORT syndrom. Dersom det dreier seg om to separate tilstander, er det ulike arvemønstret og utbredelsen av lipoatrofien de viktigste forskjeller. I McKusicks katalog over "Mendelian Inheritance in Man" er SHORT syndromet oppført som en autosomt resessiv tilstand (MIM 269880), mens syndromet beskrevet fra Norge er oppført som en separat autosomt dominant (MIM 151680). Foreløpig synes det mest rasjonelt å oppfatte denne fenotypen som genetisk heterogen, og opprettholde McKusicks distinksjon i



Figur 4. Samme pasient som på figur 3 ved 13 års alder. Bemerk den lokaliserte fettatrofi på begge seteballer.



Figur 5. Sytten år gammel pike med sporadisk partiell lipoatrofi som omfattet ansikt, kropp og overekstremiteter. Hun utviklet insulinresistent diabetes ved puberteten.



Figur 6. Samme pasient som på figur 5. Fettvevsatrofi i ansiktet gir et spesielt og lett gjenkjennelig utseende.

påvente av rapporter om flere og større familier som kan muliggjøre lokalisering, og eventuelt kloning av gen eller gener.

Familiær partiell lipodystrofi (Dunnigan – Købberling type, MIM 151660)

Denne type familiær partiell lipodystrofi ble beskrevet uavhengig av hverandre av Dunnigan og Købberling (9). Det dreier seg om en av de såkalte ansiktssparende lipoatrofier som involverer armer og ben og i varierende grad kroppen, mens det er normalt eller økt mengde subkutant fett på halsen og i ansiktet som kan medføre dobbelhake og et cushingoid ansikt (19). Endel pasienter viser også tegn til muskelhypertrofi, spesielt av skuldermuskulaturen. Lipodystrofi gir seg tilkjenne ved puberteten eller tidlig i tenårene. Varierende grad av hypertriglyseridemi er vanlig. Endel pasienter viser tegn til insulinresistens og kan etterhvert utvikle glukose intoleranse og eventuelt diabetes etter 20 års alder (9,19-21).

Til å begynne med ble det bare beskrevet affiserte kvinner, og det ble derfor foreslått at

tilstanden var X-bundet dominant nedarvet hos kvinner og letal hos hemizygoter menn (9). I de siste par år er det imidlertid kommet flere meddelelser om familier med affiserte menn og også med transmisjon av fenotypen fra mann til mann, noe som taler sterkt for autosomt dominant arvegang (19- 21). Dette er nylig bekreftet ved at to grupper uavhengig av hverandre har lokalisert genet til kromosomregionen 1q21 – 22 (20 – 21).

Det er også beskrevet mer sjeldne varianter

av familiær partiell lipodystrofi karakterisert ved tap av fett i ansikt og kroppen og akkumulering på hofter og bena (22), eller fettatrofi i ansikt, bryst, armer og ben med akkumulering av fett på abdomen (23). Begge disse typer opptrer hos voksne kvinner og kan være forbundet med insulinresistent diabetes.

Partiell lipodystrofi forekommer også sporadisk spesielt hos piker i pubertetsalderen med varierende utbredelse av lipoatrofi og med eller uten insulinresistent diabetes (Figur 5 og 6).

Referanser

- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14: 193-204.
- Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1959; 48: 555-74.
- Seip M, Trygstad O: Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Scand* 1996; 85 : (suppl 413): 2 –28.
- Garg A Fleckenstein JL, Peshock RM, Grundy SM. Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalised lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 358-61.
- Chandalia M, Garg A, Vuitch F, Nizzi F. Postmortem findings in congenital generalised lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3077-81.
- Pardini VC, Victoria IMN, Rocha AM, Andrade DG, Rocha AM, Pieroni FB et al. Leptin levels, beta-cell function and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalised lipoatrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 503-8.
- Oseid S. Studies in congenital generalised lipodystrophy (Seip - Berardinelli syndrome): development of diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1973; 72: 475-94.
- Søvik O, Vestergaard H, Trygstad O, Pedersen O. Studies of insulin resistance in congenital generalised lipodystrophy. *Acta Paediatr Scand* 1996; 85: (suppl 413): 29-38.
- Købberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygotic state. *J Med Genet* 1986; 23: 120-7.
- Schwingshandl J, Mache CJ, Rath K, Borkenstein MH. SHORT syndrome and insulin resistance. *Amer J Med Genet* 1993; 47: 907-8.
- Aarskog D, Ose L, Pande H, Eide N. Autosomal dominant partial lipodystrophy associated with Rieger anomaly, short stature, and insulinopenic diabetes. *Amer J Med Genet* 1983; 15: 29-38.
- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverse insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-6.
- Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zadini Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3390-4.
- Lawrence RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia and other metabolic disturbances. *Lancet* 1946; i : 724-31, 773-5.
- Desbois Mouthon C, Magré J, Amslem S, Reynert C, Bivet M-J, Goossens M et al. Lipoatrophic diabetes: genetic exclusion of the insulin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 314-9.
- Gorlin R, Cervenka J, Moller K, Horrobin M, Witkop C. Rieger anomaly, and growth retardation (the S-H-O-R-T syndrome). I : D Bergsma, red. *Malformation syndromes*. New York: Excerpta Medica for the National Foundation-March of Dimes 1975; BD, OAS XI (2): 46-8.
- Joo SH, Raygada M, Gibney S, Farzaneh I,

- Rennert OM. Case report on SHORT syndrome. *Clin Dysmorph* 1999; 3: 219-21.
18. Verge CF, Donaghue KC, Williams PF, Cowell CT, Silnik M. Insulin-resistant diabetes during growth hormone therapy in a child with SHORT syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1994; 83: 786-8.
 19. Jackson SNJ, Howlett TA, McNally PG, O'Rahilly S. Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *Q J Med* 1997; 90: 27-36.
 20. Jackson SNJ, Pinkney J, Bargiotta A, Veal CD, Howlett TA, McNally PG et al. A defect in the regional deposition of adipose tissue (partial lipodystrophy) is encoded by a gene at chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 534-540.
 21. Peters JM, Barnes R, Bennet L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q 21-22. *Nature Genet* 1998; 18: 292-5.
 22. Barraquer Ferre L. Pathogenesis of progressive cephalothoracic lipodystrophy (Barraquer's disease). *J Nerve Ment Dis* 1949; 109: 113-21.
 23. Johansen K, Højby Rasmussen M, Lund Kjems L, Astrup A. An unusual type of familial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3442-6.