

# LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 3 ASOCIADA A MUTACIÓN EN PPARG: DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN UNA ADOLESCENTE CON INSULINORRESISTENCIA SEVERA

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>1</sup>; DRA. CAROLINA MARÍA BARBOSA<sup>2</sup>; DRA. ANA LAURA BAELLA<sup>3</sup>; DRA. BRENDA FANELLI<sup>4</sup>; DRA. FLORENCIA PASSET<sup>5</sup>

(1) Jefe de servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

(2) (5) Concurrente del servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

(3) (4) Médica endocrinóloga del servicio de endocrinología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

## RESUMEN

La lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (LPF3) es una entidad genética infrecuente asociada a mutaciones heterocigotas en el gen *PPARG*, que provocan un defecto en la adipogénesis y en la función del tejido adiposo, condicionando una marcada insulinoresistencia y un fenotipo cardiometabólico severo. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, con antecedentes de pubertad precoz e historia familiar de hipertrigliceridemia severa, evaluada desde la infancia por alteraciones metabólicas. Durante la adolescencia desarrolló disglucemia progresiva y debut de diabetes mellitus (DM) con descompensación metabólica significativa, con niveles de péptido C conservados y negatividad de autoanticuerpos pancreáticos, descartándose un origen autoinmune. La evolución clínica se caracterizó por un control glucémico inestable, con requerimientos variables y posteriormente elevados de insulinoterapia, hipertrigliceridemia persistente y respuesta terapéutica limitada. El estudio genético permitió identificar una variante patogénica heterocigota en *PPARG*, confirmando el diagnóstico de LPF3. La evaluación de la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) evidenció una distribución anómala del tejido adiposo compatible con lipodistrofia parcial. Este caso pone de manifiesto la importancia de considerar la LPF3 como causa de insulinoresistencia severa y resalta el valor del diagnóstico etiológico precoz para optimizar el seguimiento multidisciplinario, orientar el tratamiento y realizar asesoramiento genético familiar, con el objetivo de reducir la progresión de las complicaciones cardiometabólicas a largo plazo.

**Palabras claves:** Lipodistrofia parcial familiar; *PPARG*; insulinoresistencia severa; diabetes mellitus; hipertrigliceridemia.

## FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY TYPE 3 ASSOCIATED WITH PPARG MUTATION: DIAGNOSTIC CHALLENGE IN AN ADOLESCENT WITH SEVERE INSULIN RESISTANCE

### ABSTRACT

*Familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3) is a rare genetic disorder associated with heterozygous mutations in the PPARG gene, leading to impaired adipogenesis and adipose tissue dysfunction, which result in marked insulin resistance and a severe cardiometabolic phenotype. We report the case of a female patient with a history of precocious puberty and a family history of severe hypertriglyceridemia, who was followed since childhood for metabolic abnormalities. During adolescence, she developed progressive dysglycemia and diabetes mellitus (DM) with significant metabolic decompensation,*

\* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar\_silvina@hotmail.com

*preserved C-peptide levels, and negative pancreatic autoantibodies, ruling out an autoimmune etiology. The clinical course was characterized by unstable glycemic control, with variable and subsequently high insulin requirements, persistent hypertriglyceridemia, and limited therapeutic response. Genetic testing identified a pathogenic heterozygous variant in PPARG, confirming the diagnosis of FPLD3. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) demonstrated abnormal adipose tissue distribution consistent with partial lipodystrophy. This case highlights the importance of considering FPLD3 as a cause of severe insulin resistance and underscores the value of early etiological diagnosis to optimize multidisciplinary follow-up, guide therapeutic strategies, and provide family genetic counseling, aiming to reduce the progression of long-term cardiometabolic complications.*

**Keywords:** *Familial partial lipodystrophy; PPARG; severe insulin resistance; diabetes mellitus; hypertriglyceridemia.*

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes de lipodistrofia constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras del tejido adiposo caracterizadas por una deficiencia completa o selectiva de la masa grasa. Estos trastornos están asociados con una importante resistencia a la insulina y comorbilidades cardiometabólicas que impactan en la calidad de vida de los pacientes.

Desde el punto de vista clínico y etiopatogénico, las lipodistrofias pueden clasificarse según su origen en formas genéticas o adquiridas, y de acuerdo con la extensión de la pérdida grasa en generalizadas o parciales. En este contexto se reconocen cuatro subtipos principales: lipodistrofia generalizada congénita (LGC), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA), lipodistrofia parcial familiar (LPF) y lipodistrofia parcial adquirida (LPA).<sup>2-3</sup>

Dentro del grupo de las lipodistrofias parciales familiares, la variante tipo 3 se asocia a mutaciones heterocigotas en el gen **PPARG**, que codifica el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ). Este receptor nuclear actúa como un factor de transcripción clave en la adipogénesis, la diferenciación y el mantenimiento del adipocito maduro, así como en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Las alteraciones funcionales de PPAR $\gamma$  condicionan un desarrollo defectuoso del tejido adiposo subcutáneo y explican, en gran medida, la severidad del compromiso metabólico observado en estos pacientes.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, derivada al Servicio de Endocrinología a los 10 años de edad para evaluación y control metabólico. Presentaba antecedentes personales de pubertad precoz y antecedentes familiares de primer

grado con hipertrigliceridemia severa y esteatosis hepática moderada. Al momento de la evaluación inicial se constató peso y talla superiores al percentil 97 para la edad, junto con alteraciones metabólicas consistentes en hipertrigliceridemia y disglucemia (triglicéridos 238 mg/dl, glucemia plasmática en ayunas 100 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) 6,2%). Se indicó tratamiento con antidiabéticos orales e hipolipemiantes, además de recomendaciones higiénico-dietéticas.

A los 14 años presentó debut de diabetes mellitus con descompensación metabólica significativa (HbA1c 11,5%), péptido C 1,09 ng/ml y negatividad para autoanticuerpos pancreáticos [anti-glutámico decarboxilasa (anti-GAD), anti-islole pancreático y anti-insulina], lo que permitió descartar un origen autoinmune. Se inició insulino terapia con adecuada respuesta inicial. Posteriormente, se observaron episodios reiterados de hipoglucemia en los controles de glucosa capilar, asociados a una HbA1c de 5,6%, lo que motivó una reducción progresiva de las dosis de insulina hasta su suspensión, manteniéndose con medidas no farmacológicas. Descartándose además alteración de las hormonas contrarreguladoras como cortisol y hormona de crecimiento.

Dado el antecedente familiar y la persistencia de hipertrigliceridemia severa, se planteó la sospecha de dislipidemia de origen genético, solicitándose estudio molecular. El análisis genético identificó una variante patogénica heterocigota en el gen **PPARG**, compatible con el diagnóstico de lipodistrofia parcial familiar tipo 3.

A los 16 años, la paciente presentó una nueva descompensación glucémica con valores de glucemia plasmática en ayunas de 298 mg/dl y HbA1c de 10,2%, requiriendo reinicio de insulino terapia. En la actualidad, con 18 años de edad, se encuentra bajo tratamiento con

fenofibrato, ezetimibe e insulina en altas dosis, en esquema basal-bolo con análogos de acción prolongada y ultrarrápida, persistiendo con un control metabólico subóptimo. (ver tabla I)

Para la evaluación de su lipodistrofia se solicitó, además, una densitometría de cuerpo entero con cuantificación del contenido de tejido adiposo en los distintos segmentos corporales (ver tablas II y III), complementada con densitometría de columna lumbar y cadera (ver tabla IV). En este estudio se observó que la paciente

presenta un porcentaje de masa grasa total de 27,8%, valor que se encuentra por debajo de la media del porcentaje considerado normal para su edad y sexo (34%) (ver Tabla V). Asimismo, se evidenció una masa magra ajustada por altura de 17,29 kg/m<sup>2</sup>, valor superior a la media de referencia para su edad y sexo (15.4 kg/m<sup>2</sup>) (ver tabla VI), hallazgo consistente con el patrón descrito en pacientes con lipodistrofia familiar parcial tipo 3. En gráfico N° 1 se puede observar esquemáticamente lo antes descrito.

**Tabla I.** Evolución de los laboratorios solicitados a la paciente

	2017	2018	2019	2021	2022	2023	2024	2025
Glicemia (mg/dL)	100	95	98		104	161	298	353
Creatinina (mg/dl)	0.47	0.45	0.55	0.66	0.67	0.63	0.42	0.49
Hb1AC (%)	6.2			11.5	5.9	6.7	10.2	
Colesterol Total (mg/dL)	105	142	116	167	128	179	119	132
LDL (mg/dL)	39	68	76	134	77	78	28	42
HDL (mg/dL)	19	16	24	23	23	21	18	20
Triglicéridos (mg/dL)	234	607	307	387	306	932	840	1172
TGO (UI/L)	21	65	25	37	31	104	57	14
TGP(UI/L)	26	105	35	48	49	180	115	22
Péptido C (ng/ml)				1.9				
Ac. antiGAD				neg.				
Ac. anti islote				neg.				
Ac. transglutaminasa				neg.				
Ac. antiinsulina				neg.				
MODY 2 y 3					neg.			

**Tabla II.** Composición corporal total (Equipo Hologic)

Región	Masa grasa (g)	Masa magra (g)	Masa total (g)	% de masa grasa
<b>Brazo Izquierdo</b>	914	2001	2915	31.4
<b>Brazo Derecho</b>	947	2221	3168	29.9
<b>Tronco</b>	9642	21381	31028	31.1
<b>Pierna Izquierda</b>	2263	7566	9830	23.0
<b>Pierna Derecha</b>	2309	7577	9885	23.4
<b>Subtotal</b>	16074	40746	56821	28.3
<b>Cabeza</b>	1204	4043	5247	23.0
<b>Total</b>	17279	44789	62068	27.8

**Tabla III.** Índices adiposos de la paciente (Equipo Hologic)

Medida	Resultado
Porcentaje de grasa corporal total	27.8
Masa grasa/ altura (kg/m <sup>2</sup> )	6.62
Relación androide/ginecoide	1.19
% grasa troncal / % grasa en piernas	1.34
Relación de masa grasa en tronco / extremidades	1.50
Masa de tejido adiposo visceral estimada (g)	393
Volumen de tejido adiposo visceral estimado (cm <sup>3</sup> )	425
Área de tejido adiposo visceral estimada (cm <sup>2</sup> )	81.5

**Tabla V.** Porcentaje de grasa vs Edad: valor de la paciente 18 años: 27.8%

Mujeres blancas				Paciente
Edad	Mediana	Desvío Estándar	Asimetría	
8	31.6	6.50	-0.041	
10	31.7	6.52	-0.041	
12	31.4	6.46	-0.041	
14	31.5	6.49	-0.041	
16	32.5	6.68	-0.041	
<b>18</b>	<b>34.3</b>	<b>7.10</b>	<b>0.118</b>	<b>27.8</b>
20	35.1	7.22	0.361	

**DISCUSIÓN**

Los síndromes de lipodistrofia comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por una pérdida total o parcial del tejido adiposo, ya sea congénita o adquirida. Esta alteración primaria del tejido adiposo conlleva una incapacidad para almacenar lípidos de manera adecuada, lo que favorece su depósito ectópico en órganos como hígado, músculo esquelético y páncreas, generando una marcada resistencia a la

**Tabla IV.** Densitometría mineral y ósea (Equipo Hologic)

		BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Z - Score
<b>Columna Lumbar</b>	L1	0.981	
	L2	1.080	
	L3	1.053	
	L4	1.042	
	Total	1.042	0.2
<b>Cadera derecha</b>	Cuello femoral	0.923	0.7
	Total	1.003	0.5

**Tabla VI.** Masa magra/ talla (kg/m<sup>2</sup>)

Mujeres Blancas				Paciente
Edad	Mediana	Desvío Estándar	Asimetría	
8	11.72	1.40	-0.670	
10	12.83	1.54	-0.761	
12	13.82	1.67	-0.855	
14	14.58	1.75	-0.950	
16	15.00	1.81	-1.045	
<b>18</b>	<b>15.40</b>	<b>1.93</b>	<b>-1.277</b>	<b>17.29</b>
20	15.60	2.01	-1.404	

**Cálculo de masa magra**

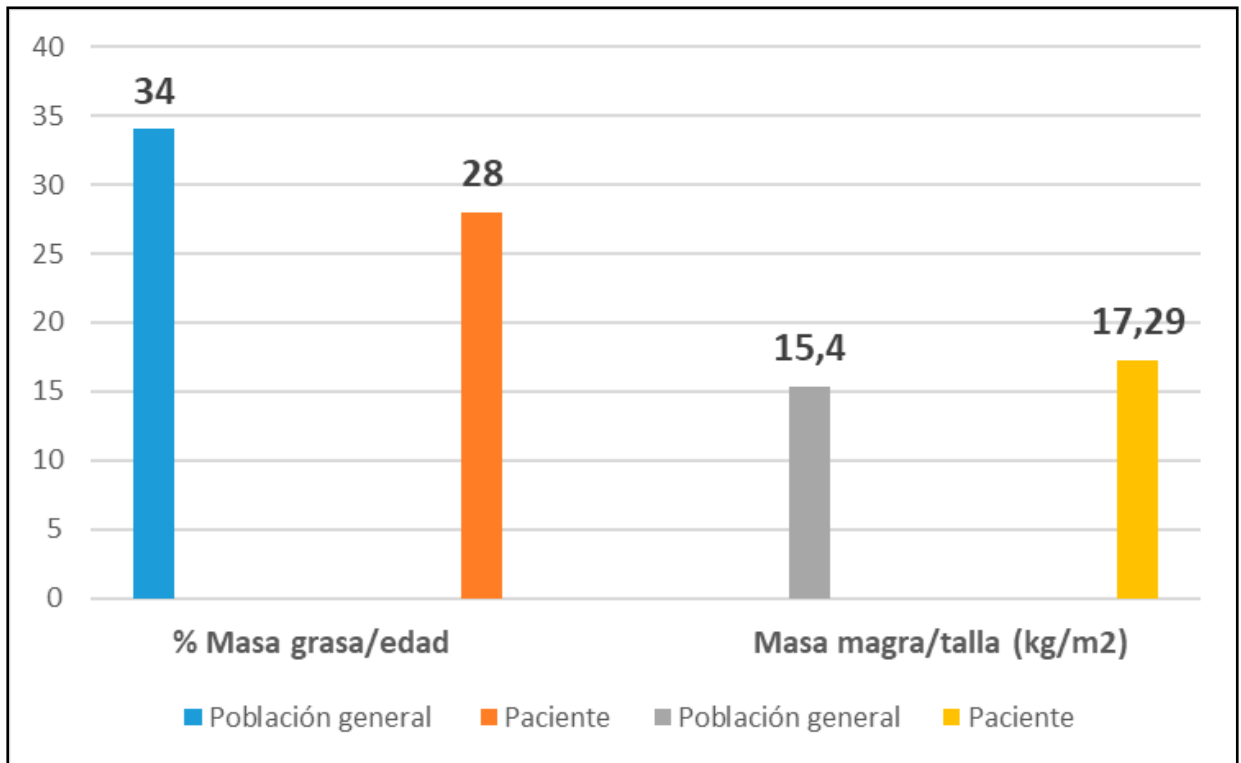
**Paciente:** masa magra (kg) / talla (m<sup>2</sup>)

$$44.789 / 2.59$$

$$= 17.29 \rightarrow \text{valor de referencia } 15.40 \pm 1.93$$

insulina y un fenotipo cardiometabólico severo. Como consecuencia, los pacientes presentan con alta frecuencia diabetes mellitus de difícil control, hipertrigliceridemia grave, esteatosis hepática metabólica y aumento del riesgo cardiovascular, con impacto significativo en la morbimortalidad y la calidad de vida.<sup>1</sup>

La lipodistrofia parcial se caracteriza por una pérdida progresiva de tejido adiposo subcutáneo que compromete predominantemente las extremidades superiores e



**Gráfico 1.** Comparación de masa grasa y masa magra de la paciente vs valores de referencia para la población general según edad y sexo.

inferiores, con una afectación variable del tronco, y en algunos casos con acumulación relativa de grasa en regiones cervicales o faciales.<sup>2-6</sup> La mayoría de los subtipos genéticos presentan un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>2</sup>

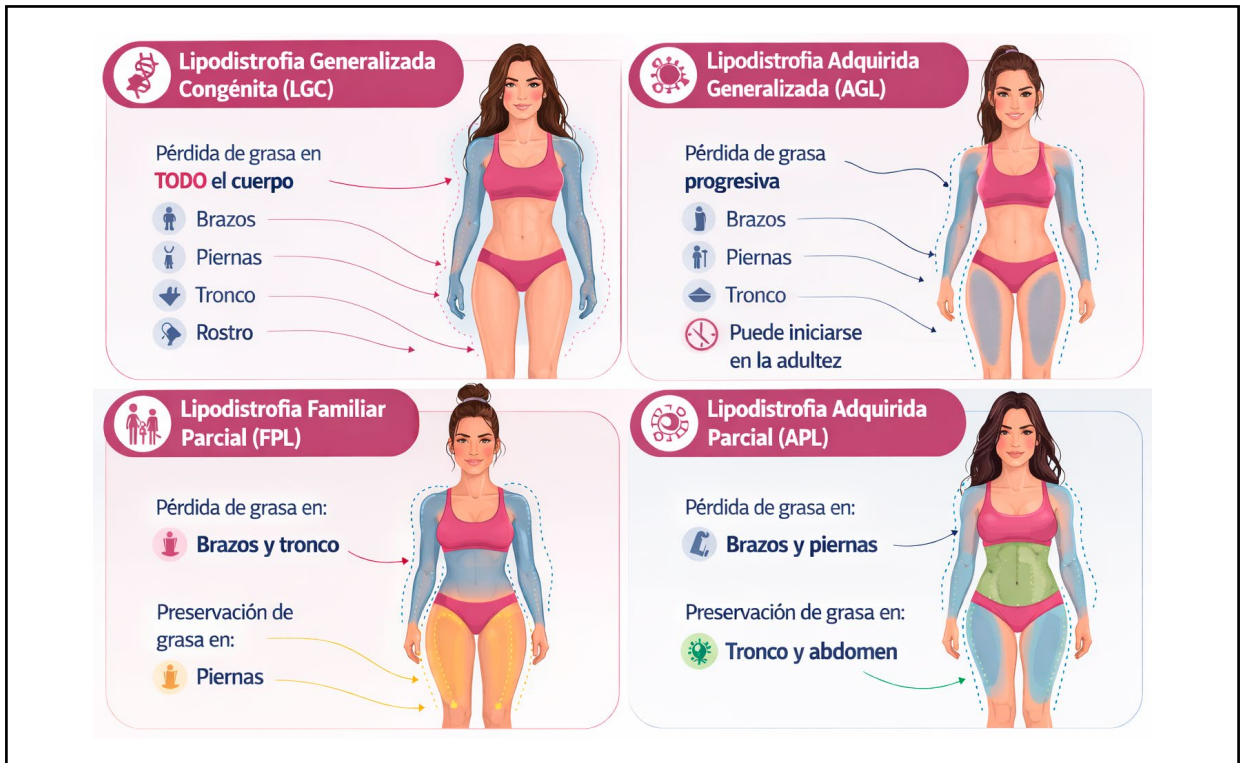
Los individuos afectados suelen tener una distribución grasa normal al nacimiento y durante la infancia, desarrollando la pérdida de tejido adiposo subcutáneo de manera progresiva, habitualmente coincidente con el inicio de la pubertad.<sup>2-6</sup> Este período parece actuar como un desencadenante fenotípico, probablemente mediado por cambios hormonales. Las mujeres presentan con mayor frecuencia y severidad las complicaciones metabólicas, incluyendo insulinoresistencia marcada, diabetes mellitus de difícil manejo, hipertrigliceridemia severa y enfermedad hepática grasa metabólica.<sup>2</sup>

La lipodistrofia parcial familiar tipo 3 constituye una entidad de baja frecuencia. En la literatura se han reportado aproximadamente 1.000 pacientes con lipodistrofias de causa genética, estimándose una prevalencia global cercana a 1:10.000.000 en la población general.<sup>4</sup>

Las mutaciones en **PPARG** confieren un fenotipo metabólico particularmente severo, con elevada resistencia a la insulina y necesidad frecuente de altas dosis de insulina exógena, como se observa en el presente caso.

El diagnóstico se basa principalmente en los hallazgos de pérdida de grasa corporal en el examen físico (ver fig. 1) y puede respaldarse con análisis de la composición corporal mediante pliegues cutáneos, absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y resonancia magnética de cuerpo entero.<sup>2-5</sup> Un método objetivo para cuantificar la lipoatrofia es la proporción de masas grasas que representa la proporción entre el porcentaje de grasa del tronco y del miembro inferior.<sup>8</sup>

Mientras que la medición de pliegues cutáneos proporciona una medición sencilla e inmediata de la grasa corporal, el DXA permite cuantificar no solo la grasa corporal, sino también la masa magra a lo largo del tiempo. Un método objetivo para cuantificar la lipoatrofia es la proporción de masas grasas que representa la proporción entre el porcentaje de grasa del tronco y del miembro inferior.<sup>8</sup> Además, las imágenes de sombras de



**Fig. 1.** Representación esquemática de las cuatro variables de lipodistrofia.

grasa, que son representaciones codificadas por colores que resaltan solo el tejido graso, pueden generarse a partir de imágenes DXA para facilitar la visualización de la distribución de la grasa.<sup>5-7</sup>

El abordaje terapéutico de estas patologías resulta complejo y se basa fundamentalmente en modificaciones intensivas del estilo de vida y en el tratamiento farmacológico dirigido a las comorbilidades metabólicas asociadas.<sup>2-5-7</sup> No obstante, el diagnóstico etiológico preciso reviste un valor central, ya que permite una adecuada estratificación del riesgo cardiovascular, un seguimiento multidisciplinario oportuno y el asesoramiento genético familiar.<sup>5</sup>

En relación con las terapias dirigidas, existe evidencia clínica y experimental que respalda el uso de metreleptina en pacientes con lipodistrofia generalizada, con mejoría significativa del control glucémico y lipídico, además de un perfil de seguridad favorable.<sup>1-4</sup> Sin embargo, en las lipodistrofias parciales su eficacia ha demostrado ser variable y generalmente limitada, por lo que su indicación debería reservarse a aquellos pacientes con hipoleptinemia documentada y compromiso metabólico severo.<sup>4-7</sup>

**CONCLUSIÓN**

El presente caso pone de manifiesto la complejidad diagnóstica y terapéutica de la lipodistrofia parcial familiar tipo 3, así como el significativo impacto que estas entidades poco frecuentes ejercen sobre el control metabólico y el pronóstico a largo plazo. Entre las limitaciones del caso, debe destacarse que el abordaje diagnóstico y terapéutico se desarrolló en un hospital de referencia con recursos limitados, lo que implicó desafíos adicionales en la disponibilidad de estudios complementarios, acceso a terapias específicas y aplicación de estrategias de manejo avanzadas para este tipo de patologías.

A pesar de estas limitaciones, el reconocimiento clínico temprano y la confirmación etiológica mediante estudio genético resultan fundamentales, ya que un diagnóstico oportuno permite optimizar el seguimiento multidisciplinario, orientar adecuadamente el tratamiento y realizar asesoramiento genético familiar, contribuyendo a reducir la progresión de las alteraciones metabólicas y a prevenir futuras complicaciones cardiometabólicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ChevalierB, LemaitreM, LeguierL y col. Metreleptin treatment of non-HIV lipodystrophy syndromes. *Presse Med* 50:104070, 2021. doi:10.1016/j.lpm.2021.104070
2. PatniN, GargA. Lipodystrophy for the diabetologist—what to look for. *Curr Diab Rep* 22:461-70, 2022. doi:10.1007/s11892-022-01485-w
3. KnebelB, Müller-WielandD, KotzkaJ. Lipodystrophies—disorders of the fatty tissue. *Int J Mol Sci* 21:8778, 2020. doi:10.3390/ijms21228778
4. CortésV, SantosJL. Lipodistrofias primarias: presentación clínica y diagnóstico. *Rev Med Chil* 147:1449-57, 2019. doi:10.4067/S0034-98872019001101449
5. FourmanLT, LimaJG, SimhaV y col. A rapid action plan to improve diagnosis and treatment of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol* 15:1383318, 2024. doi:10.3389/fendo.2024.1383318
6. Fernández-PomboA, Sánchez-IglesiasS, Castro-PaisAI y col. Natural history and comorbidities of generalized and partial lipodystrophy syndromes in Spain. *Front Endocrinol* 14:1250203, 2023. doi:10.3389/fendo.2023.1250203
7. GilioD, Foss-FreitasM, OralEA. Clinical guidance for lipodystrophy syndromes: from diagnosis and work-up to treatment. *Curr Diab Rep* 25:47, 2025. doi:10.1007/s11892-025-01603-4
8. ValerioCM, ViolaLF, GuidorizziNR y col. Brazilian expert consensus on the diagnosis, classification, complication screening and treatment of familial partial lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr* 17:186, 2025. doi:10.1186/s13098-025-01733-5