

RỐI LOẠN LIPID MÁU DO BẤT THƯỜNG GEN CA LÂM SÀNG LOẠN DƯỠNG MỠ MỘT PHẦN CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH

Vũ Bích Nga^{1,2}, Nguyễn Thị Thanh Hương² và Trần Thị Hải²✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình (Familial Partial Lipodystrophy) liên quan đến bất thường về gen, có thể gây rối loạn lipid máu trầm trọng. Bệnh được đặc trưng bởi sự khiếm khuyết về mặt chức năng của tế bào mỡ dẫn đến hậu quả mất/teo các mô mỡ dưới da và gây ra các bất thường về mặt chuyển hóa. Ca lâm sàng bệnh nhân nữ 18 tuổi được chẩn đoán loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình. Bệnh nhân nhập viện nhiều lần vì viêm tụy cấp tái đi tái lại do tăng triglyceride cùng với tình trạng kháng insulin. Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 lúc 17 tuổi. Thăm khám lâm sàng phát hiện tình trạng mất tổ chức mỡ dưới da tứ chi, mông, bụng. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy triglycerid tăng cao dai dẳng, đáp ứng kém với điều trị thông thường, nồng độ Insulin và C-peptid đều tăng cao. Kiểu hình và các kết quả xét nghiệm của bệnh nhân này gợi ý hội chứng loạn dưỡng mỡ, vì vậy bệnh nhân đã được làm xét nghiệm gen và phát hiện đột biến trên gen LMNA. Cuối cùng, bệnh nhân này đã được chẩn đoán rối loạn loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình typ 2 (FPLD 2 - Familial Partial lipodystrophy typ 2).

Từ khóa: Loạn dưỡng mỡ có tính chất gia đình một phần, viêm tụy cấp tái phát, kháng insulin, dấu hiệu gai đen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn dưỡng mỡ là một rối loạn hiếm gặp liên quan đến bất thường gen, thường gây rối loạn lipid máu trầm trọng. Bất thường gen có thể bẩm sinh hoặc mắc phải, gây ra những biểu hiện lâm sàng khác nhau tùy theo từng thể bệnh. Đặc trưng của bệnh liên quan đến những khiếm khuyết chức năng của tế bào mỡ dẫn đến hậu quả mất/teo mô mỡ dưới da, rối loạn phân bố mỡ các phần khác nhau của cơ thể, đồng thời gây ra các bất thường về mặt chuyển hóa như rối loạn lipid máu, đề

kháng insulin và đái tháo đường, giảm nồng độ leptin máu, bệnh lý gan do chuyển hóa. Tùy thuộc vào tình trạng rối loạn phân bố mỡ và mức độ mất các mô mỡ, nhóm bệnh được chia thành loạn dưỡng mỡ một phần hoặc toàn bộ. Loạn dưỡng mỡ toàn bộ, tự phát có tính chất di truyền thường do đột biến gen BSCL2 hoặc gen AGPAT2, loạn dưỡng mỡ một phần tự phát do đột biến gen PPAR α hoặc gen LMNA.¹⁻³

Loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình bao gồm ít nhất 6 typ, trong đó typ 2 hay gặp nhất, chiếm 90% thể bệnh này. Loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình typ 2 (FPLD 2) còn gọi là bệnh Dunningan, do đột biến gen lamin A/C (LMNA), nằm trên nhiễm sắc thể 1q21-22. Gen LMNA mã hóa cho Protein lamin typ A, giúp duy trì cấu trúc hạt nhân và sự hình

Tác giả liên hệ: Trần Thị Hải,

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: tranhaihmu89@gmail.com

Ngày nhận: 10/10/2020

Ngày được chấp nhận: 07/12/2020

thành các chromatin. Bất thường về gen này gây ra khiếm khuyết trong cấu trúc tế bào mỡ và dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình.⁴ Sự thiếu hụt về chức năng và số lượng tế bào mỡ dẫn đến bất thường về dự trữ mỡ, mỡ không được tích lũy trong các tế bào sẽ tăng lưu hành trong máu hoặc lắng đọng ở các cơ quan khác. Ở bệnh nhân FLPD 2, mất mô mỡ và rối loạn phân bố mỡ thường xảy ra xung quanh tuổi dậy thì. Mất mô mỡ thường bắt đầu từ tứ chi rồi đến phần thân như bụng, mông, kèm theo đó có sự tăng lắng đọng mỡ dưới da vùng mặt và cổ. Rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng triglyceride, kháng insulin và đái tháo đường, bệnh gan chuyển hóa. Ngoài ra, bệnh nhân thường có các biểu hiện khác như gai đen, rậm lông, bất thường về kinh nguyệt, thường gặp vô kinh nguyên phát hoặc hội chứng buồng trứng đa nang.⁵

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 18 tuổi, nhập viện Đại học Y Hà Nội tháng 3 năm 2020 trong tình trạng đau bụng thượng vị, buồn nôn, nôn nhiều kèm sốt 38 độ C, thăm khám lâm sàng phát hiện bụng chướng, phản ứng thành bụng vùng thượng vị, mạch 120 lần/phút, huyết áp 100/60 mmHg. Các kết quả xét nghiệm được chỉ định: amylase 1150 U/L, lipase 3360 U/L, glucose 16,3 mmol/L, triglyceride 20,8 mmol/L, cholesterol toàn phần 5,9 mmol/L, khí máu động mạch: pH 7,25, HCO₃⁻ 6,8, pO₂ 87,6, pCO₂ 15,8, lactat 7,6 mmol/L, xét nghiệm nước tiểu: ceton niệu âm tính, protein niệu âm tính. Siêu âm ổ bụng và cắt lớp vi tính ổ bụng cho thấy hình ảnh viêm tụy cấp Balthaza E, CTSI 6 điểm. Bệnh nhân được chẩn đoán toan chuyển hóa – viêm tụy cấp Balthazar E do tăng triglyceride.

Bệnh nhân đã được điều trị tại khoa hồi sức tích cực, hỗ trợ hô hấp bằng thở máy xâm nhập, bù dịch, nuôi dưỡng tĩnh mạch và kiểm

soát đường máu bằng insulin truyền tĩnh mạch liên tục, lọc huyết tương (Plasma Exchange) và lọc máu liên tục (Continuous Venovenous Hemofiltration). Sau 1 tuần điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, bệnh nhân tạm ổn định và được chuyển đến đơn vị Nội tiết Hô hấp để tiếp tục điều trị và theo dõi.

Khai thác tiền sử thấy bệnh nhân chưa có kinh nguyệt, xuất hiện dấu hiệu gai đen từ năm 10 tuổi, đái tháo đường và rối loạn lipid máu được phát hiện tình cờ từ tháng 2 năm 2019, viêm tụy cấp liên quan đến tăng triglyceride hồi tháng 9 năm 2019 và tháng 1 năm 2020. Bệnh nhân tuân thủ chế độ ăn, tập luyện và điều trị bằng các thuốc glucophage 850 mg/ngày, forxiga 10 mg/ngày, lipanthyl Supra 160 mg/ngày, crestor 10 mg/ngày. Gia đình có bố được chẩn đoán đái tháo đường tít 2 khi 50 tuổi, mẹ và em trai hoàn toàn khỏe mạnh.

Thăm khám lâm sàng thấy bệnh nhân cao 160 cm, nặng 56 kg, BMI 21,5 kg/m²; dấu hiệu gai đen ở cổ, khuỷu tay, cổ tay và nách; mất tổ chức mỡ dưới da toàn bộ tứ chi, vùng mông và bụng (hình 1); tăng lắng đọng mỡ ở cằm và thượng đòn (hình 1); gan to 5 cm dưới bờ sườn, mật độ chắc, không đau; cơ quan sinh dục phát triển bình thường; không có các dấu hiệu của kiểu hình Cushing hay suy giáp.

Kết quả xét nghiệm và cận lâm sàng cho thấy có tình trạng tăng men gan, tăng triglyceride và cholesterol, đái tháo đường và tình trạng kháng insulin, giảm leptin và adiponectin máu, không có bất thường về hormone tuyến giáp, cortisol hay các bệnh lý khác gây rối loạn mỡ máu thứ phát. Hình ảnh trên siêu âm ổ bụng và cắt lớp vi tính ổ bụng thấy gan to nhiễm mỡ, lách to, tử cung kích thước nhỏ, không quan sát thấy các nang trứng. Các xét nghiệm đã được chỉ định thêm nhằm loại trừ bệnh lý gan như viêm gan virus B, C, viêm gan tự miễn, bệnh Wilson.



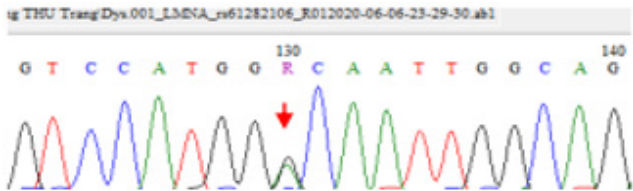
Hình 1. A và B. Hình ảnh mất tổ chức mỡ dưới da tứ chi, hông và đùi.
C và D. Hình ảnh dấu hiệu gai đen ở cổ, nách

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân từ thời điểm chẩn đoán đái tháo đường và rối loạn lipid máu từ tháng 2 năm 2019 cho đến tháng 3 năm 2020

Xét nghiệm	Kết quả	Tham chiếu	Xét nghiệm	Kết quả	Tham chiếu
Glucose (mmol/L)	20,0	3,9 - 5,6	FSH (mIU/ml)	3,8	3,5 - 12,5
HbA1C (%)	8,0	4,8 - 6,0	LH (mIU/ml)	5,7	2,4 - 11,6
C-peptid (nmol/L)	5,69	0,37 - 1,47	Estradiol (pmol/l)	209,6	46 - 607
Insulin 1	402,7	17,8 - 173	Testosteron (nmol/l)	2,1	< 0,025 - 0,383
Insulin 2 (pmol/l)	1023,0				

Xét nghiệm	Kết quả	Tham chiếu	Xét nghiệm	Kết quả	Tham chiếu
GOT (U/L)	66	< 31	Cortisol (nmol/l)	367	133 - 587
GPT (U/L)	55	< 51	FT4 (pmol/l)	15,2	12 - 22
GGT (U/L)	43	7 - 32	TSH (μIU/ml)	2,1	0,27 - 4,2
CholTP (mmol/L)	4.4	3,9 - 5,2	GH (ng/ml)	< 0,03	0,1 - 7,02
Triglycerid (mmol/L)	14,1	< 1,7	IGF-1(ng/ml)	196,5	309 - 438
HDL-C (mmol/L)	1,16	> 1,03	HbsAg	Âm tính	
LDL-C (mmol/L)	3,7	< 2,6	Anti- HCV	Âm tính	
Ure (mmol/L)	4,2	1,7 - 8,3	ANA	Âm tính	
Creatinin (μmol/l)	68	45 - 84	Ds-DNA	Âm tính	
Hồng cầu (T/L)	4,7	4,0 - 4,9	Ceruloplamin (mg/dl)	32	16 - 45
Hemoglobin (g/L)	152,9	125 - 145	Ferritin (ng/ml)	> 2000	13 - 150
Bạch cầu (G/L)	5,9	4,0 - 10	HIV	Âm tính	
Tiểu cầu (G/L)	381	150 - 450	Leptin (ng/ml)	0,29	3,63 - 11,09
			Adiponectin (μ/ml)	1,09	3,3 - 24,9

(Chú thích: Insulin khi làm nghiệm pháp dung nạp đường, Insulin 1: Insulin nền ban đầu, Insulin 2: sau uống đường 2 giờ)

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM			Ngày trả kết quả: 02/06/2020		
Gene	Thay đổi nu/aa	1000 genome database	Trạng thái	Bệnh liên quan	Mức độ ảnh hưởng
LMNA	c.G1394A/p.G465D	Chưa báo cáo	Het	Familial partial lipoditrophy 2 (AD)/ OMIM: 151660	Gây bệnh
 <p>Hình ảnh kiểm chứng giải trình tự Sanger</p>					

Het: dị hợp tử; Hom: Đồng hợp tử

AD: di truyền trội; AR: di truyền lặn; XLD/XLR: di truyền trội/lặn liên kết nhiễm sắc thể X

Hình 2. Kết quả xét nghiệm gen của bệnh nhân

Thăm khám lâm sàng và xét nghiệm gợi ý cho chúng tôi bệnh cảnh của hội chứng loạn dưỡng mỡ, vì vậy, chúng tôi quyết định tiến hành phân tích đặc điểm gen của bệnh nhân này để tìm chẩn đoán xác định. Xét nghiệm gen của bệnh nhân được thực hiện tại Viện nghiên cứu hệ gen (thuộc Viện hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam), kết quả cho thấy có một đột biến thay đổi nucleotide (c.G1394A/p.G465D) dạng dị hợp tử trên gen LMNA (hình 2). Bệnh loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình typ 2 được chẩn đoán ở bệnh nhân này.

Chúng tôi tiếp tục dùng các thuốc viên và insulin để kiểm soát đường máu cho bệnh nhân. Để điều trị rối loạn lipid máu, chúng tôi sử dụng nhóm thuốc Fibrat, statin và omega 3 kết hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ và tinh bột, chế độ tập luyện hàng ngày.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình là một bệnh hiếm gặp. Tỷ lệ mắc FPLD typ 2 trên thế giới ước tính khoảng 1 ca trên 15 triệu người, tuy nhiên tỷ lệ bệnh thực tế có thể là 1/200.000 người.⁶ Sự khác biệt trong dữ liệu về tỷ lệ mắc bệnh có thể là do nhiều trường hợp được chẩn đoán nhầm hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường typ 2 hoặc hội chứng Cushing.

Ở bệnh nhân FPLD2, sự mất dần mô mỡ thường bắt đầu từ tuổi dậy thì. Mất lớp mỡ dưới da tứ chi, vùng bụng và mông làm nổi rõ các khối cơ và tĩnh mạch. Tăng tích lũy mỡ vùng mặt và cổ đôi khi chẩn đoán nhầm với hội chứng Cushing.^{3,6} Các biểu hiện về ngoại hình thường rõ hơn ở nữ, đặc biệt là sau tuổi dậy thì. Bệnh nhân của chúng tôi có kiểu hình phù hợp với các dấu hiệu đã được mô tả ở trên. Một số bất thường khác của bệnh về cơ xương mà bệnh nhân của chúng tôi không có biểu hiện rõ ràng bao gồm chi dưới ngắn với tỷ lệ chiều cao/

chiều dài chân thường trên 2, bàn tay rộng với các ngón tay hình con quay (to ở giữa và hai đầu thuôn nhỏ), co rút gân Achilles, đau cơ, yếu cơ, chuột rút.⁷

Dấu hiệu gai đen, biểu hiện của tình trạng kháng Insulin là một trong những dấu hiệu đặc trưng của bệnh. Gai đen xuất hiện ở cổ, nách, bẹn, nếp gấp khuỷu tay, cổ tay. Ngoài ra, bệnh nhân còn có các biểu hiện tăng tiết chất nhờn, mụn trứng cá, u mỡ dưới da.⁶ Dấu hiệu sớm nhất ở bệnh nhân này là dấu hiệu gai đen, xuất hiện từ năm 10 tuổi. Đái tháo đường và rối loạn lipid máu được phát hiện tình cờ trong quá trình khám tìm nguyên nhân gai đen.

Rối loạn chuyển hóa bao gồm rối loạn lipid máu, đề kháng Insulin và đái tháo đường, bệnh gan chuyển hóa, cường androgen hay hội chứng buồng trứng đa nang là hậu quả của tình trạng nhiễm độc lipid của mô mỡ.⁸ Với bệnh nhân của chúng tôi, xét nghiệm cho thấy có tình trạng kháng insulin, đái tháo đường, gan nhiễm mỡ và triglyceride tăng cao gây viêm tụy cấp tái phát nhiều lần. Ngoài ra, kết quả định lượng leptin và adiponectin máu của bệnh nhân giảm rõ rệt so với giá trị tham chiếu. Leptin có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.^{8,9} Cùng với sự mất chức năng tế bào mỡ, suy giảm nồng độ leptin và adiponectin máu ở bệnh nhân FPLD là một trong những nguyên nhân gây ra các bất thường về chuyển hóa. Leptin có vai trò trong điều hòa trọng lượng cơ thể, giúp các phân tử lipid đi vào tế bào mỡ, tác động lên trục dưới đồi yên- thượng thận và dưới đồi yên – tuyến giáp cũng như trục sinh dục. Adiponectin tham gia vào cơ chế điều hòa trọng lượng cơ thể, chuyển hóa glucose, làm giảm đề kháng Insulin, tác động đến chuyển hóa lipid và chống viêm, chống xơ vữa mạch máu. Trong bệnh FPLD, leptin và adiponectin máu thường thấp, đây là một trong những dấu hiệu có ý nghĩa chẩn đoán bệnh.

Do rối loạn về chuyển hóa và thiếu hụt leptin, adiponectin, bệnh nhân FPLD 2 thường xuất hiện sớm và nặng nề các biến chứng tim mạch như tăng huyết áp, bệnh cơ tim phì đại, xơ vữa mạch máu ..., một trong những nguyên nhân gây tử vong chính ở nhóm bệnh nhân này.

Nhiều dữ liệu gần đây cho thấy, những bất thường về sinh sản khá thường gặp ở bệnh nhân nữ mắc FPLD 2. Theo Vantyghem và cộng sự, tỷ lệ mắc hội chứng buồng trứng đa nang trên 50%, tỷ lệ vô sinh gần 30%, tỷ lệ sảy thai 50%, tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ trên 30%, tiền sản giật và tử vong chu sinh trên 10% ở phụ nữ mắc FPLD 2.¹⁰ Bệnh nhân của chúng tôi có cơ quan sinh dục ngoài phát triển bình thường, tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang không đầy đủ tuy nhiên cho đến thời điểm hiện tại vẫn chưa có kinh nguyệt. Bất thường về gen LMNA và nồng độ leptin thấp là hai yếu tố bệnh sinh chính gây ra những bất thường về sinh sản ở phụ nữ mắc FPLD 2. Leptin tác động đến trục dưới đồi yên – buồng trứng, ảnh hưởng đến sự bài tiết Estrogen và sự hình thành các nang trứng cũng như quá trình rụng trứng. Liệu pháp điều trị leptin thay thế giúp đảo ngược tình trạng vô kinh ở phụ nữ mắc loạn dưỡng mỡ toàn bộ góp phần chứng minh vai trò của leptin đối với hoạt động của hệ sinh dục.^{11,12}

Điều trị FPLD 2 gặp nhiều khó khăn, hiện tại vẫn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Bệnh nhân thường chịu các hậu quả trầm trọng của các rối loạn chuyển hóa như viêm tụy cấp do tăng triglyceride tái đi tái lại, đái tháo đường khó kiểm soát, xơ gan, thậm chí là ung thư gan do diễn tiến của bệnh gan nhiễm mỡ, biến cố tim mạch do xơ vữa.

Kiểm soát tình trạng kháng insulin, thay đổi chế độ ăn và tập luyện là bước khởi trị đầu tiên. Khi bệnh nhân có đủ bằng chứng của đái tháo đường, metformin hoặc glitazone có hiệu quả

trong việc kiểm soát đường máu và làm giảm tính đề kháng insulin. Tuy nhiên, đa số các bệnh nhân không đạt được mục tiêu đường máu bằng thuốc viên và thường phải tiêm insulin.¹¹

Chế độ ăn hợp lý kết hợp tập luyện cũng là phương pháp chính làm giảm mỡ máu ở bệnh nhân FPLD 2. Fibrat và Omega-3 được chỉ định khi triglyceride trên 500 mg/dl và có thể cân nhắc khi triglycerid trên 200 mg/dl. Một số bệnh nhân cần sử dụng statins liều thấp để làm giảm LDL-C.

Sau khi tình trạng viêm tụy cấp ổn định, bệnh nhân hết toan, ăn lại được, chúng tôi sử dụng phác đồ Insulin Novomix 70/30 với liều 20 – 14 đơn vị/ngày kết hợp metformin 1000 mg/ngày và dapagliflozin 10mg/ngày để điều trị đái tháo đường cho bệnh nhân. Việc kiểm soát mỡ máu ở bệnh nhân này gặp nhiều khó khăn do tiền sử viêm tụy cấp tái phát nhiều lần. Ngoài xây dựng chế độ ăn phù hợp, bệnh nhân đang điều trị phối hợp fibrat, statin và omega-3. Bệnh nhân được ra viện sau 3 tuần điều trị nội trú sau khi toàn trạng ổn định, đường máu mao mạch đói dưới 7 mmol/l, đường máu sau ăn dưới 10 mmol/l và xét nghiệm triglyceride là 2,8 mmol/l.

Liên quan đến điều trị thay thế, leptin analog có hiệu quả trong kiểm soát đường máu, mỡ máu, làm giảm gan nhiễm mỡ, đảo ngược tình trạng vô kinh ở bệnh nhân loạn dưỡng mỡ.^{11,12,14,15} Tuy nhiên, hiệu quả của leptin analog mới được chứng minh rõ ràng trên các bệnh nhân loạn dưỡng mỡ toàn bộ. Metreleptin (Myalept), một leptin tái tổ hợp đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt đầu năm 2019, cho phép điều trị loạn dưỡng mỡ toàn bộ bẩm sinh hoặc mắc phải. Với các bệnh nhân loạn dưỡng mỡ một phần, sử dụng leptin thay thế có thể được cân nhắc ở các trường hợp có rối loạn lipid máu, tăng đường máu khó kiểm soát được bằng các thuốc thông thường và có nồng độ leptin dưới 4 ng/ml.¹⁶

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán loạn dưỡng mỡ một phần có tính chất gia đình dựa trên các thay đổi điển hình về kiểu hình và các cận lâm sàng đặc hiệu. Phân tích đột biến gen đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh và thể bệnh, giúp sàng lọc bệnh đối với các thành viên trong gia đình. FPLD 2 nên được đặt ra ở các bệnh nhân có tình trạng đề kháng insulin, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, bệnh gan nhiễm mỡ và hội chứng buồng trứng đa nang. Ca lâm sàng mà chúng tôi đưa ra nhằm minh họa cho các đặc điểm lâm sàng của bệnh, quá trình chẩn đoán bệnh, đồng thời nhấn mạnh vào vai trò của việc chẩn đoán sớm nhằm hạn chế các biến chứng trầm trọng của bệnh như viêm tụy cấp, bệnh lý tim mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12), 4500 – 4511. *Doi: 10.1210/jc.2016-2466. Epub 2016 Oct 6*
2. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11), 3313 – 3325. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1159>
3. Handelsman Y., Oral E., Bloomgarden Z., et al.. The Clinical Approach to the Detection of Lipodystrophy – An AACE Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2013; 19(1), 107 – 116. *Doi: 10.4158/endorp.19.1.v767575m65p5mr06*
4. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N.J., et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000; 24(2), 153–156. *Doi: 10.1038/72807.*
5. Akinci B., Onay H., Demir T., et al.. Clinical presentations, metabolic abnormalities and end-organ complications in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism.* 2017; 72, 109 – 119. *Doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.010. Epub 2017 Apr 27.*
6. Vantyghem MC., Balavoine AS., Douillard C., et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol.* 2012; 73(3), 170 – 189. *Doi: 10.1016/j.ando.2012.04.010. Epub 2012 Jun 28.*
7. Vantyghem M.C., Pigny P., Maurage C.A., et al. Patients with Familial Partial Lipodystrophy of the Dunnigan Type Due to a LMNA R482W Mutation Show Muscular and Cardiac Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11), 5337 – 5346. *Doi: 10.1210/jc.2003-031658.*
8. Semple R.K., Savage D.B., Cochran E.K., et al. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2011; 32(4), 498 – 514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>
9. Caron A., Lee S., Elmquist J.K., et al.. Leptin and brain–adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19(3), 153 – 165. *Doi: 10.1038/nrn.2018.7.*
10. Vantyghem M.C., Vincent-Desplanques D., Defrance-Faivre F., et al.. Fertility and Obstetrical Complications in Women with LMNA-Related Familial Partial Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6), 2223 – 2229. *doi: 10.1210/jc.2007-2521. Epub 2008 Mar 25.*
11. Oral E.A., Simha V., Ruiz E., et al. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002; 346(8), 570 – 578. *Doi: 10.1056/NEJMoa012437*
12. Oral E. and Chan J. Rationale for Leptin-Replacement Therapy for Severe Lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010 16(2), 324 – 333. *Doi: 10.4158/EP09155.RA.*
13. Long-term improvement of metabolic control with pioglitazone in a woman with diabetes mellitus related to Dunnigan syndrome: A case

report. *Diabetes Metab.* 2009; 35(2), 151 – 154. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.01.001>.

14. Chou K. and Perry C.M. Metreleptin: First Global Approval. *Drugs.* 2013; 73(9), 989 – 997. *Doi: 10.1007/s40265-013-0074-7*.

15. Chan J., Lutz K., Cochran E., et al. Clinical Effects of Long-Term Metreleptin Treatment in Patients with Lipodystrophy. *Endocr Pract.*

2011; 17(6), 922 – 932. *Doi: 10.4158/EP11229*. OR

16. Diker-Cohen T., Cochran E., Gorden P., et al. Partial and Generalized Lipodystrophy: Comparison of Baseline Characteristics and Response to Metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5), 1802 – 1810. *Doi: 10.1210/jc.2014-4491*. Epub 2015 Mar 3.

Summary

GENETICS OF DYSLIPIDEMIA

A CASE REPORT OF FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY

Familial Partial lipodystrophy is a rare genetic disorder that can cause severe dyslipidemia. The disease is characterized by the loss of functional adipocytes, leading to absence of adipose tissue and metabolic abnormalities. We report the case of a 18-year-old girl with familial partial lipodystrophy. She was repeatedly hospitalized with recurrent hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis along with severe insulin resistance. At the age of 17, she developed diabetes without the presence of any evidence of ketoacidosis. Her physical examination was prominent for the loss of fat in her extremities, buttocks, and abdomen. Plasma triglycerid concentration increased markedly and persistently and her condition is poorly controlled. Both insulin and C-peptid concentrations also increased. Her phenotype, physical examination and laboratory testing suggest lipodystrophy syndrome, and the mutations in the LMNA gene were detected. The patient was diagnosed with familial partial lipodystrophy type 2 (FLPD 2).

Key words: Lipodystrophy, familial partial, recurrent pancreatitis, Insulin resistance, acanthosis nigricans.