

ilmedicopediatra 2021;30(4):23-30;
doi: 10.36179/2611-5212-2021-56

Le lipodistrofie in età pediatrica: una sfida diagnostica

Flavia Prodam

Dipartimento di Scienze della Salute; SCDU Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

INTRODUZIONE

Le lipodistrofie, o sindromi lipodistrofiche, sono patologie rare che interessano sia l'età pediatrica e adolescenziale sia l'età adulta. Sono patologie caratterizzate da fenotipi eterogenei, ma sono tutte accomunate da un deficit generalizzato o parziale di tessuto adiposo bianco, a volte associato a un accumulo dello stesso in sedi ectopiche, in assenza di malnutrizione calorica o patologie favorenti uno stato catabolico. La perdita di tessuto adiposo, sia in termini di deficit della sua capacità di accumulo energetico in forma di trigliceridi, sia in termini di produzione endocrina di adipochine e mediatori citochinici, determina, con gravità differente, importanti comorbidità, in particolare alterazioni metaboliche di difficile trattamento, risultando in un peggioramento della qualità di vita e una mortalità precoce¹⁻⁴. A parte la lipodistrofia secondaria alle terapie per l'HIV, uno studio recente ha stimato una prevalenza di 1,3-4,7 casi per milione, ovvero 0,23 per le forme generalizzate e 2,84 per le forme parziali di lipodistrofia⁵. Tale prevalenza è probabilmente sottostimata, in particolare per le forme parziali, a causa dell'eterogeneità della presentazione clinica, della patogenesi genetica o acquisita, e dell'età di manifestazione, nonché dell'assenza di precisi criteri diagnostici.

Obiettivo di questa disamina è illustrare sinteticamente le caratteristiche cliniche che possono guidare il pediatra nel porre sospetto, in particolare in vista di una terapia mirata di tipo ormonale sostitutivo con leptina ricombinante, quando possibile, e delle complicanze associate.

Cenni di patogenesi

Numerosi studi in modelli animali hanno permesso di osservare come la perdita di funzione del tessuto adiposo costituisca il *primum movens* nella patogenesi delle sindromi lipodistrofiche. L'incapacità totale o parziale

Corrispondenza:

Flavia Prodam

flavia.prodam@med.uniupo.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Amryt, Abiogen, Caelus Health, Probiotical, Novo Nordisk, Sandoz, AstraZeneca, Difass International.

How to cite this article: Prodam F. Le lipodistrofie in età pediatrica: una sfida diagnostica. Il Medico Pediatra 2021;30(4):23-30. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2021-56>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

del tessuto adiposo bianco di espandersi per accumulare il surplus energetico determina l'incremento dei trigliceridi e di altri intermedi lipidici nella fase post-prandiale, in particolare dopo pasti ricchi di grassi e carboidrati. L'eccesso energetico viene pertanto accumulato in tessuti ectopici non primariamente deputati a tale scopo, in particolare fegato e muscolo, risultando in un progressivo stato di lipotossicità, insulino-resistenza, infiammazione cronica e invecchiamento cellulare prematuro. Tali danni ossidativi possono anche determinare meccanismi di fibrosi non solo a livello del tessuto adiposo stesso, ma anche in altri tessuti, come quello epatico e cardiaco^{6,7}. La disfunzione del tessuto adiposo è, inoltre, caratterizzata da una ridotta produzione di adipochine, in particolare leptina e adiponectina, che determinano un'alterata percezione dello stato nutrizionale a livello del sistema nervoso centrale, con iperfagia più o meno marcata, peggioramento dell'insulino-resistenza, alterazione dell'uptake periferico del glucosio e della gluconeogenesi e alterazioni del sistema immunitario^{4,6,9}.

L'alterazione della funzione del tessuto adiposo sottocutaneo risiede in numerose cause genetiche monogeniche, con ereditarietà autosomica recessiva o dominante, o acquisite, solitamente associate e verosimilmente determinate da cause autoimmuni, o secondarie a irradiazione total-body e/o trapianto di cellule staminali in pazienti con storia di neoplasie ematologiche^{2,3,10,11}.

Classificazione

La classificazione delle lipodistrofie è relativamente complessa e in continuo aggiornamento principalmente in relazione alle cause genetiche.

La corretta classificazione, ove possibile, è una sfida per tutti gli specialisti coinvolti dall'età pediatrica all'età adulta nella gestione di tale patologia.

In questa disamina si cercano di riassumere le principali informazioni di interesse generale relative alle classi e sottoclassi di lipodistrofia, senza voler approfondire il fenotipo di ogni singola forma. Si rimanda alla Tabella I e alla letteratura specialistica per una descrizione più dettagliata e accurata^{1-3,12}.

A parte le forme localizzate, prevalentemente determinate da somministrazione di farmaci, le altre forme di lipodistrofia si dividono in generalizzate (GLD) e parziali (PLD), che a loro volta possono essere congenite/familiari (CGLD, FPLD) o acquisite (AGLD, APLD).

Le forme CGLD (definite anche come sindrome di Berardinelli-Seip) o FPLD sono determinate da una causa genetica nota, a eccezione della FPLD1, altrimenti detta sindrome di Kobberling, solitamente diagnosticata in età adulta, la quale ha probabilmente un'origine poligenica.

La maggior parte dei geni identificati nella patogenesi della lipodistrofia risulta coinvolta nello sviluppo/maturazione della cellula adiposa o nel suo funzionamento come tessuto di deposito. L'espressione di alcuni di questi geni anche in altri tessuti, come il tessuto muscolare e cardiaco, spiega l'eterogeneità fenotipica e alcune caratteristiche specifiche delle diverse forme.

Le forme CGLD sono a trasmissione autosomica recessiva che rende ragione della loro gravità e rarità. Sulla base della modalità di trasmissione si presentano con una certa frequenza in alcuni gruppi etnici caratterizzati da un'elevata consanguineità^{1,13,14}.

Le forme FPLD, a parte la FPLD1, sono a trasmissione autosomica sia dominante sia recessiva.

Tra le forme genetiche si includono anche le forme progeroidi che possono essere sia GLD sia PLD. Tra le forme progeroidi più note per i pediatri vi sono sicuramente le forme progeroidi neonatali e la sindrome di SHORT¹⁵. Le forme genetiche di lipodistrofia comprendono anche altre patologie complesse come le malattie auto-infiammatorie, tra cui è inclusa la sindrome di CANDLE.

Alcuni geni possono determinare sia CGLD, sia FPLD, sia sindromi progeroidi, suggerendo una complessità funzionale dei geni e delle proteine codificate.

A parte le forme secondarie a terapia HAART per l'HIV, le forme acquisite, siano AGLD (sindrome di Lawrence) o APLD (sindrome di Barraquer-Simons), sono generalmente su base autoimmune o associate a patologie autoimmuni come la dermatomiosite o a forme di pan-

TABELLA 1.**Classificazione delle lipodistrofie.**

GRUPPO	SOTTOGRUPPO
Congenite generalizzate (CGLD)	Tipo 1 (<i>AGPAT2</i> ; AR) Tipo 2 (<i>BSCL2</i> ; AR) Tipo 3 (<i>CAV1</i> , AR) Tipo 4 (<i>PTRF</i> , AR) Associata a <i>PPARG</i> (AR) <i>LMNA</i> p.T101
Congenite/familiari parziali (FPLD)	Tipo 1 (sindrome di Köbberling; geni non noti; poligenica o AD) Tipo 2 (malattia di Dunnigan, <i>LMNA</i> ; AD o codominante) Tipo 3 (<i>PPARG</i> ; AD) Tipo 4 (<i>PLIN1</i> ; AD) Tipo 5 (<i>CIDECA</i> ; AR) Tipo 6 (<i>LIPE</i> ; AR) <i>CAV1</i> (AD)
Progeroidi generalizzate	Sindrome di Hutchinson-Gilford (<i>LMNA</i> ; AD) Sindrome di Werner atipica (<i>LMNA</i> ; AD) Sindrome di SHORT (<i>PIK3R1</i> ; AD) Sindrome MDPL (<i>POLD1</i> , AD) Sindrome di Keppen-Lubinsky (<i>KCNJ6</i> , AD) Sindrome di Néstor-Guillermo (<i>BANF1</i> ; AR) Displasia mandibuloacrale di tipo B (<i>ZMPSTE24</i> ; AR) Sindrome di Ruijs-Aalfs (<i>SPRTN</i> ; AR) Sindrome di Cockayne (<i>ERCC6</i> , <i>ERCC8</i> ; AR)
Progeroidi parziali	Sindrome di Marfan progeroide neonatale (<i>FBN1</i> ; AD) <i>CAV1</i> (neonatale; AD) Sindrome di Werner (<i>WRN/RECQL2</i> ; AR) Sindrome MDPL (<i>POLD1</i> , AD) Displasia mandibuloacrale di tipo A (<i>LMNA</i> ; AR) Sindrome di Bloom (<i>RECQL3</i> ; AR) <i>PCYT1A</i> (AR) <i>POLR3A</i> (AR)
Altre forme complesse	<i>AKT2</i> (AD) Sindromi autoinfiammatorie (di Nakajo-Nishimura, CANDLE, JMP; <i>PSMB8</i>) <i>OPA3</i> (AD) AREDYLD (gene non noto)
Acquisite generalizzate (AGLD)	Sindrome di Lawrence (autoimmune)
Acquisite parziali (APLD)	Sindrome di Barraquer-Simons (autoimmune) Secondaria ad HIV Secondaria a glomerulonefrite membranoproliferativa Secondaria a irradiazione <i>total-body</i> o trapianto di cellule staminali ematopoietiche Idiopatica
Localizzate	Secondaria a somministrazione di terapie sottocutanee Associata a panniculite

AGLD: lipodistrofia acquisita generalizzata; APLD: lipodistrofia parziale acquisita; CGLD: lipodistrofia congenita generalizzata; FPLD: lipodistrofia congenita/familiare parziale.

niculite. Alcuni casi rimangono di origine idiopatica. Degna di nota, in particolare per il pediatra, è la forma APLD secondaria a irradiazione corporea o a trapianto di cellule staminali ematopoietiche: tale complicanza rara dei pazienti sopravvissuti a tumore in età pediatrica ne suggerisce l'importanza del follow-up prolungato^{10,11}.

Caratteristiche cliniche e complicanze d'organo: ciò che il pediatra deve ricordare per porre il sospetto

Segni e sintomi clinici

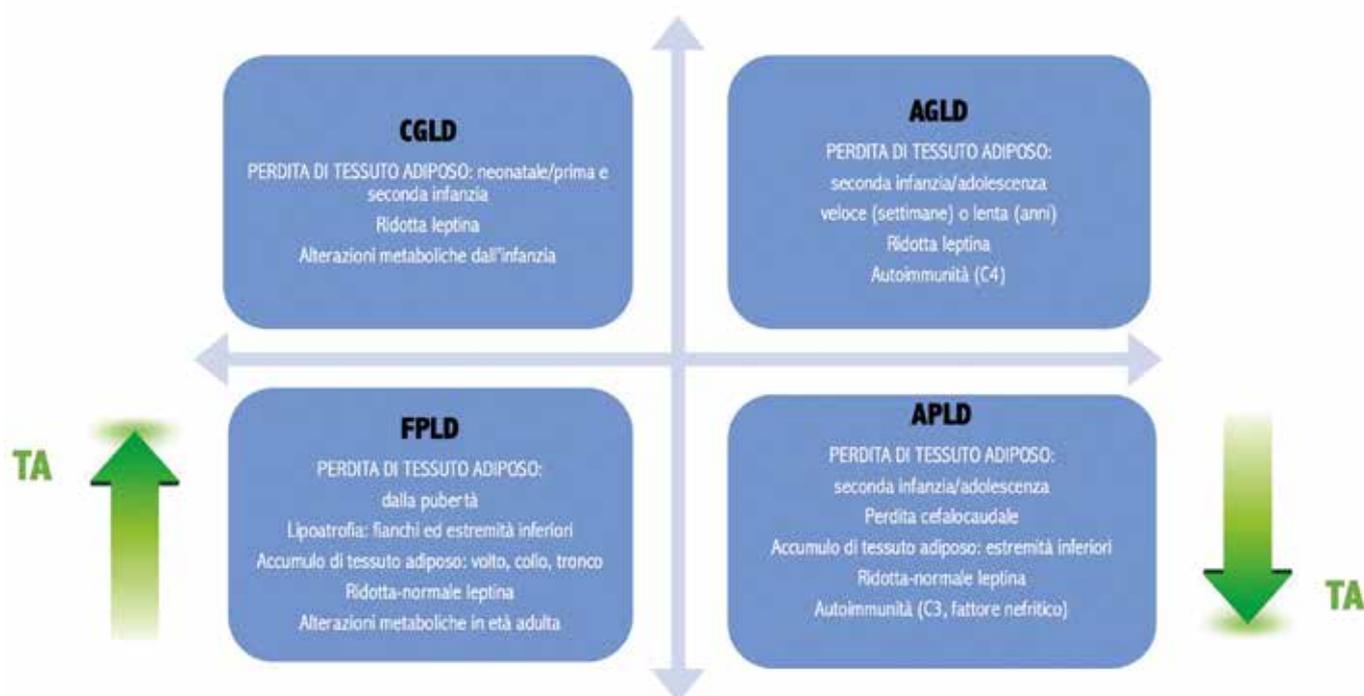
Ancor prima di cercare di classificare la tipologia di lipodistrofia, l'osservazione clinica dei pazienti è fondamentale per porre il sospetto, sia essa generalizzata o parziale. Lo specialista in pediatria dovrebbe essere

facilitato dall'abitudine alla visita clinica completa, al monitoraggio dell'accrescimento staturponderale e all'esclusione dei fenotipi sindromici.

Il primo sospetto si pone attraverso l'osservazione di una perdita di tessuto adiposo sottocutaneo, perdita che può essere generalizzata, con risparmio solitamente dei palmi delle mani e dei piedi, parziale o localizzata. Le forme parziali insorgono solitamente più tardivamente, verso la pubertà, indipendentemente dalla causa eziopatogenetica. Le forme acquisite associate a patologie autoimmuni sono più frequenti nel sesso femminile, mentre le forme genetiche hanno uguale distribuzione tra i sessi, anche se tendono a essere riconosciute più facilmente e/o precocemente nel sesso femminile, per una maggior precocità del quadro, in base al ruolo di genere della leptina^{1-3,9,12}. Nelle for-

FIGURA 1.

Principali caratteristiche fenotipiche delle diverse forme di lipodistrofia.



AGLD: lipodistrofia acquisita generalizzata; APLD: lipodistrofia parziale acquisita; CGLD: lipodistrofia congenita generalizzata; FPLD: lipodistrofia congenita/familiare parziale; TA: tessuto adiposo. La punta delle frecce indica l'accumulo di tessuto adiposo (verso l'alto o verso le estremità inferiori) delle forme parziali di lipodistrofia.

me parziali, la sede della perdita del tessuto adiposo, la sua direzionalità e l'eventuale accumulo ectopico in specifiche sedi sono elementi di sospetto e di indirizzo patogenetico. La perdita di tessuto adiposo nell'estremità inferiori e l'accumulo ectopico al volto, al tronco e nel collo, con la presenza di gibbo, suggeriscono una FPLD. Diversamente la perdita di tessuto adiposo in senso cefalocaudale con accumulo agli arti inferiori suggerisce una forma APLD (Fig. 1).

La perdita del tessuto adiposo a livello degli arti può determinare una pseudo-ipertrofia muscolare e una flebomegalia ingravescente. In base alla patogenesi, la facies può assumere un aspetto vecchieggiante, oppure acromegaloide o cushingoide. Gli ultimi due fenotipi compaiono solitamente più tardivamente, verso la pubertà.

La statura e l'accrescimento di solito non sono compromessi, a eccezione delle forme progeroidi o della sindrome SHORT. Il peso è solitamente verso il centile inferiore della norma, ma è raro un reale caso di sottopeso in termine di peso o indice di massa corporea, in quanto alla base non vi è un deficit calorico-proteico. È tipica, invece, un'anamnesi positiva per iperfagia o un'iperfagia non giustificata del peso osservato. L'iperfagia, per cui non esistono attualmente questionari specifici, si può caratterizzare per difficoltà a interrompere l'alimentazione, risvegli notturni per alimentarsi, aggressività in caso di limitazione del cibo. Il quadro di iperfagia assomiglia a quello della sindrome di Prader Willi senza raggiungerne i medesimi quadri di gravità.

All'esame obiettivo alcune forme generalizzate possono presentare precocemente *acanthosis nigricans*, irsutismo ed epatomegalia a causa dell'insulino-resistenza severa e dell'accumulo ectopico epatico di tessuto adiposo. L'*acanthosis nigricans* e l'irsutismo sono anche segni clinici tipici delle forme parziali e possono accompagnarsi nel sesso femminile a oligomenorrea e/o anovulazione per il sotteso quadro di sindrome dell'ovaio policistico. Alcune forme, in particolare progeroidi, possono associarsi a iposviluppo della ghiandola mammaria alla pubertà.

Lo sviluppo neurocognitivo è solitamente adeguato all'età e solo alcune forme possono presentare un ritardo e disabilità intellettiva; in tali casi è solitamente presente microcefalia.

In caso di lipodistrofia parziale di tipo progeroide, quindi, con invecchiamento precoce, altre caratteristiche cliniche possono associarsi con gravità e sviluppo eterogenei, in particolare si possono osservare micrognazia, cataratta precoce, atrofia e lassità cutanea, naso a becco, labbra sottili, perdita precoce dei capelli e dell'udito. Tali segni potrebbero non essere chiaramente presenti nel probando, ma il sospetto potrebbe porsi osservando il fenotipo genitoriale.

Altri segni clinici vengono riportati in relazione alla causa genetica, tra cui alterazioni muscolari con modifica del cammino, instabilità atlanto-occipitale, scoliosi, cisti ossee, stenosi pilorica, dolori addominali e alterazioni della motilità gastro-intestinale, contratture articolari.

Degno di interesse è il dolore cronico e i disturbi del sonno, entrambi presenti in quasi tutte le forme, di cui il bambino o i genitori possono lamentarsi in modo specifico^{1-4,9,12}.

Comorbidità

Il fenotipo clinico osservato all'ispezione può essere associato in modo variabile a complicanze d'organo che possono presentarsi già precocemente nei primi mesi di vita nelle forme congenite generalizzate o più tardivamente nell'età giovane adulta. La storia clinica familiare è fondamentale per raccogliere ulteriori elementi di sospetto^{1-4,6,9,12}.

Il diabete mellito, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica sono la triade classica di alterazioni metaboliche che si sviluppano in corso di patologia.

Il diabete mellito, quando presente, è determinato da una severa insulino-resistenza ed è di difficile gestione terapeutica, necessitando spesso elevate dosi di insulina (> 200 UI/die o > 2 UI/kg/die) con necessità di ricorrere alle forme concentrate della stessa e associandosi a uno sviluppo precoce delle complicanze micro- e macrovascolari. Similmente, l'ipertrigliceridemia

può essere molto severa con trigliceridi > 500 mg/dl, poco responsivi alla terapia dietetica e farmacologica. Tale quadro, oltre a determinare ridotti livelli di colesterolo HDL, determina un rischio aumentato di pancreatite acuta. Tali condizioni si associano e peggiorano un quadro di steatosi epatica (*non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), determinato come prima accennato dal deposito ectopico del surplus energetico, che è preceduto da epatomegalia con incremento degli enzimi epatici senza altra causa e successivamente può evolvere in un quadro di steatoepatite non alcolica (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) che nei casi più gravi può sfociare in una cirrosi conclamata.

Tale triade classica, in base all'eziopatogenesi, può associarsi ad altri danni o alterazioni d'organo come la sindrome dell'ovaio policistico, la sub-fertilità, l'amenorrea, l'ipertensione arteriosa, la cardiomiopatia precoce, la proteinuria, la splenomegalia, le cisti ossee, l'osteoporosi, i disturbi del sonno e del tono dell'umore, nonché le infezioni respiratorie ricorrenti in età infantile.

Il linfoma a cellule T sembra associarsi alla storia clinica delle forme acquisite^{1-4,9,12}.

Le cause di mortalità prematura includono prevalentemente la mortalità cardiovascolare, determinata dall'esito delle complicanze metaboliche o dai difetti molecolari eziopatogenetici che aumentano l'incidenza di aritmie fatali, l'insufficienza epatica, l'epatocarcinoma, l'insufficienza renale, le emorragie gastrointestinali, la pancreatite, le infezioni e la sepsi. La mortalità infantile/adolescenziale sembra gravata soprattutto da quest'ultima causa. La mortalità si assesta mediamente verso i 34 anni nelle forme generalizzate e 54 anni nelle forme parziali^{16,17}.

Diagnosi differenziale

Le lipodistrofie sono probabilmente sottostimate, in particolare nelle forme parziali, per una diagnosi differenziale non semplice e spesso non corretta. Se le forme di CGL possono essere facilmente diagnosticate nei primi mesi di vita, a volte la diagnosi è più tardiva, in età adolescenziale o giovane adulta, in seguito alla

comparsa delle complicanze metaboliche o d'organo, atipiche per età di presentazione, progressione o gravità. Il ritardo diagnostico è spesso maggiore per le forme di PL, in quanto il fenotipo clinico e metabolico si sovrappongono spesso ad altre condizioni. Inoltre, la perdita di tessuto adiposo può essere progressiva e graduale sia nelle forme GL sia nelle PL, complicando ulteriormente l'identificazione della patologia^{1-4,6,12}.

Le patologie che più frequentemente è necessario escludere sono: 1) le sindromi da insulino-resistenza genetica, le quali sono determinate da alterazioni genetico-funzionali del recettore dell'insulina o del suo signaling e sono gravate da una mortalità molto precoce in alcuni casi; 2) il calo ponderale determinato da una malnutrizione primaria oppure secondaria ad anoressia nervosa, cachessia neoplastica o da HIV; 3) il calo ponderale da cause endocrine come l'ipertiroidismo, l'ipersecrezione di catecolamine (feocromocitoma), l'insufficienza corticosurrenalica, il diabete mellito gravemente scompensato o all'esordio; 4) il calo ponderale secondario a infezioni croniche severe o a sindrome diencefalica; 5) la sindrome di Cushing, l'obesità viscerale semplice, la sindrome dell'ovaio policistico; 6) l'acromegalia o il gigantismo; 7) le lipomatosi multiple simmetriche; 8) le distrofie muscolari^{1-4,6,12,18}.

Ausili per la diagnosi

Ogni paziente con una perdita anche solo localizzata di tessuto adiposo sottocutaneo dovrebbe essere valutato per il rischio di lipodistrofia. La storia clinica e l'anamnesi familiare attenta sono il primo cardine. L'ispezione fisica, come precedentemente discusso, è il primo passo fondamentale. L'attenta misurazione del peso e dell'accrescimento sono fondamentali e uno scarso accrescimento potrebbe suggerire alcune forme specifiche, come le progeroidi.

L'utilizzo della plicometria, in associazione alla misurazione delle circonferenze, in particolare quella vita e quella fianchi, è un utile ausilio per identificare la perdita di tessuto adiposo nei vari distretti. In età pediatrica è necessario riferirsi alle curve percentiliche

per età e sesso per tutte le misure antropometriche. Valutazioni della composizione corporea attraverso la bioimpedenziometria e la DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) sono esami di secondo livello, mentre la MRI (risonanza magnetica nucleare) e la TC (*computed tomography*) sono di terzo livello^(1-3,19,20). Anche la valutazione del grado di *acanthosis nigricans* e/o di un irsutismo precoce e spiccato possono essere ulteriori elementi di sospetto. È sempre importante valutare l'obiettività epatica e splenica per identificare eventuali organomegalie.

Dal punto di vista laboratoristico la misurazione della leptina e dell'adiponectina possono essere di aiuto e indirizzare in particolare nelle forme generalizzate, ma non esistono range discriminanti. È noto, peraltro, che la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo correla in modo stretto con la riduzione dei livelli circolanti di entrambe le adipochine^{1,8}.

La valutazione dell'assetto metabolico, glicidico e lipidico, e della funzione epatica sono molto utili per supportare il sospetto clinico. Si deve, però, sottolineare che la normalità di tali parametri non esclude la diagnosi, in quanto alcune forme, anche CGLD o progeroidi, possono presentare un'alterazione metabolica più lenta e tardiva. A tali valutazioni di screening se ne possono aggiungere ulteriori organo-specifiche, come il dosaggio del CPK, del complemento (C3 e C4), che aiutano nella diagnosi specifica^{1-4,10,12}.

L'imaging epatico per la ricerca di un'epatomegalia o NAFLD, la valutazione neurocognitiva e muscolare, gli esami morfologici e funzionali cardiologici sono cardini sia nella diagnosi sia nel follow-up dei pazienti^{1-4,12}. La valutazione genetica, con gene candidato suggerito dal fenotipo clinico o attraverso i più moderni approcci di NGS (*Next Generation Sequencing*), è utile nelle diagnosi delle CGLD e nel sospetto di FPLD sia nei probandi sia nei familiari identificati ad alto rischio^{1,21}. La valutazione delle principali autoimmunità organo-specifiche e del C3 e C4 può aiutare nella diagnosi differenziale tra la sindrome di Kobberling e le forme APLD^{1,10}.

Al momento non esistono criteri maggiori o minori stringenti attraverso cui porre diagnosi, bensì esistono delle flow-chart diagnostiche al fine di indirizzare correttamente il sospetto clinico, una volta identificata antropometricamente la lipodistrofia¹⁻⁴.

Conclusioni e prospettive future

Le sindromi lipodistrofiche sono un gruppo eterogeneo di patologie del tessuto adiposo con eziologia multipla, da genetica ad autoimmune, con età di insorgenza variabile, dalla nascita all'età giovane adulta. La disfunzione adipocitaria, l'iposecrezione assoluta o relativa delle adipochine, l'alterazione di funzione di alcuni geni coinvolti in altri tessuti determinano non solo l'eterogeneità del quadro, ma anche le complicanze multi-organo precoci e di difficile gestione. L'identificazione precoce o il sospetto precoce, in particolare in età pediatrica, permette il miglioramento di accesso a cure specifiche, a team multi-specialistici dedicati e all'inserimento in registri di patologia, come il registro europeo ECLIP (*European Consortium of Lipodystrophies*), creati nell'intento di approfondire la conoscenza biologica, ottimizzare gli standard di cura anche attraverso terapie innovative, migliorare la qualità di vita e, se possibile, ridurre il carico di morbidità e la mortalità precoce dei pazienti con lipodistrofia¹⁴. La corretta diagnosi è fondamentale anche in considerazione della recente approvazione e rimborsabilità AIFA del trattamento con metreleptina (leptina ricombinante) per i pazienti affetti da lipodistrofia generalizzata congenita o acquisita di età superiore ai 2 anni e l'approvazione (ma attualmente non rimborsabilità) per le lipodistrofie parziali a partire dai 12 anni di età, quando i trattamenti standard per le comorbidità metaboliche non siano risultati efficaci^{1,22,23}. In realtà, l'obiettivo terapeutico nelle forme generalizzate pediatriche dovrebbe essere proprio la prevenzione della progressione di patologia e del peggioramento delle comorbidità, considerando che la disfunzione del tessuto adiposo con l'iposecrezione assoluta o relativa di leptina è uno dei cardini patogenetici, in particolare in relazione alle alterazioni metaboliche^{1-4,6,12,23}.

La dimestichezza con il sospetto clinico in età di sviluppo dovrebbe progressivamente aumentare, in virtù della nota esperienza pediatrica nel rilievo delle alterazioni antropometriche durante l'accrescimento e di segni e sintomi anche sfumati di origine sindromica.

Bibliografia

- 1 Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4500-4511. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
- 2 Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities. *Curr Diab Rep* 2018;18:143. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1099-9>
- 3 Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019;42:61-73. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
- 4 Akinci G, Celik M, Akinci B. Complications of lipodystrophy syndromes. *Presse Med* 2021;50:104085. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104085>
- 5 Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:375-383. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S130810>
- 6 Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129:4009-4021. <https://doi.org/10.1172/JCI129190>
- 7 Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J* 2017;36:1999-2017. <https://doi.org/10.15252/emboj.201696206>
- 8 Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2395. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8624>
- 9 Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev* 2021;42:1-28.
- 10 Ceccarini G, Magno S, Gilio D, et al. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *Presse Med* 2021;50:104073. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104073>
- 11 Tews D, Schulz A, Denzer C, et al. Lipodystrophy as a late effect after stem cell transplantation. *J Clin Med* 2021;10:1559.
- 12 Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020;15:95-114. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1735360>
- 13 Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a Nationwide Study from Turkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2759-2767. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1005>
- 14 von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, et al. European lipodystrophy registry: background and structure. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:17. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1295-y>
- 15 Sun L, Zhang Q, Li Q, et al. A novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome in a Chinese female with diffuse thyroid disease: a case report and review of literature. *BMC Med Genet* 2020;21:215. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01146-3>
- 16 Akinci B, Oral EA, Neidert A, et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5120-5135. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02730>
- 17 Cook K, Ali O, Akinci B, et al. Effect of leptin therapy on survival in generalized and partial lipodystrophy: a matched cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e2953-e2967. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab216>
- 18 Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev* 2018;50:60-67. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002>
- 19 Valerio CM, Godoy-Matos A, Moreira RO, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry study of body composition in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care* 2007;30:1857-1859. <https://doi.org/10.2337/dc07-0025>
- 20 Altay C, Seçil M, Adıyaman SC, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess hepatic steatosis in patients with lipodystrophy. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:588-595. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19114>
- 21 Costa-Riquetto AD, Santana LS, Coetano LA, et al. Targeted massively parallel sequencing for congenital generalized lipodystrophy. *Arch Endocrinol Metab* 2021;64:559-566. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000278>
- 22 Determina AIFA n. 208/2020; 20A01589; GU Serie Generale n.72 del 19-03-2020.
- 23 Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12:17-28. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0124>