

N. Berrocal-Izquierdo<sup>a,b,\*</sup>, F. Muñoz<sup>c,d</sup>, J. Bosch<sup>a</sup>  
y J. Molet<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, SCIAS, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurocirugía, SCIAS, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [berrocalnuria@yahoo.es](mailto:berrocalnuria@yahoo.es)

(N. Berrocal-Izquierdo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.010>

0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

## Neuropatía inducida por el tratamiento de la diabetes o neuritis insulínica



### Insulin neuritis or treatment-induced diabetic neuropathy of diabetes

Sr. Editor:

La neuropatía inducida por el tratamiento de la diabetes (TIND), nueva nomenclatura de la hasta ahora denominada neuritis insulínica, es una neuropatía aguda, que aparece en pacientes diabéticos a los que se les somete a un estricto control metabólico en poco tiempo. Descrita por primera vez por Caravati en 1933<sup>1</sup> con el nombre de neuritis insulínica, al aparecer los síntomas en una paciente diabética que es sometida a un rápido control glucémico con insulina y desaparecer los síntomas tras la retirada de la misma. Pocos casos se han descrito desde entonces, desconociendo muchas veces su existencia y confundiendo el diagnóstico con otras neuropatías más frecuente en estos pacientes. Presentamos el caso de un varón diabético que ingresa con esta neuropatía aguda, no identificando los síntomas inicialmente con esta entidad, aunque con control sintomático posterior.

Se trata de un varón de 25 años, con un abuelo y un tío materno diabéticos tipo 1, y que comienza en el 2011 con una cetoacidosis diabética. Fue tratado con insulina y educación diabetológica. Durante los 2 primeros años realiza un seguimiento muy irregular ausentándose de las citas en consulta. Ingresa en endocrino en el 2014 por no administrarse el tratamiento con insulina durante 3 meses, con glucemias mayores de 500, glucosuria, anorexia, plenitud posprandial y con pérdida de peso aunque no cuantificado por él (IMC 15,5 correspondiente a una desnutrición severa). El paciente estaba orientado y no presentaba alteraciones del nivel de conciencia. La HbA<sub>1c</sub> era 15,2% y tenía cuerpos cetónicos en orina. Tras una estricta corrección metabólica, se le remite a consultas externas. Seis semanas más tarde comienza con un dolor en la musculatura paraespinal lumbar, escapular, en rodillas, que de forma progresiva en 7-15 días se va haciendo urente, punzante a nivel proximal de MMII descrito por el «como si le arrancasen la carne» asociando disestesias en plantas de ambos pies. Por la intensidad del dolor (EVA: 8-9) se ingresa de nuevo al paciente. La exploración mostró un paciente decaído anímicamente, extrema delgadez, con un

nivel de conciencia, funciones corticales y pares craneales dentro de la normalidad. La fuerza estaba de forma global preservada; los reflejos eran hipoactivos de forma universal. La sensibilidad superficial mostró una hiperestesia y alodinia en la musculatura paraespinal y de las 4 extremidades. No existía alteración de la sensibilidad profunda, ni de cerebelo, ni de la marcha. En ese momento la HbA<sub>1c</sub> era del 9%. Para el control del dolor se precisaron AINE asociados a tramadol a dosis altas, así como duloxetina con parcial control del mismo. Ingresó a cargo de endocrinología donde el diagnóstico inicial fue de lumbalgia irradiada, dolor osteomuscular y trastorno anímico reactivo. La RM lumbar mostró cambios degenerativos difusos y abombamientos discales en todos los niveles lumbares. Durante el ingreso presentó taquicardia mantenida (101-117 lpm) e hipertensión diastólica (rango: 86-92 mmHg) con TA sistólicas normales en torno a 105-120 mmHg. Se le realizó electromiograma (EMG), que mostró datos de neuropatía desmielinizante sensitivo motora sin cumplir criterios neurofisiológicos de CIDP, y sin signos de actividad denervativa (tabla 1). Punción lumbar con hiperproteínorraquia de 89 mg/dl. La analítica descartó causas sistémicas hepáticas, renales, tiroideas, déficits vitamínicos (vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, fólico, vitamina A, E y D); la autoinmunidad y serologías de *Borrelia*, *Mycoplasma*, CMV, VHZ, VEB, VHS, VIH, VHB y VHC fueron negativas. Las hormonas tiroideas, ACTH, cortisol y PTHi, selenio, cinc y cobre, también fueron normales. La orina mostró un cociente microalbúmina/creatinina normal. Le diagnosticamos de una polineuropatía desmielinizante multifocal, que relacionamos con la diabetes y el mal control de la misma, y se citó un EMG de control a los 7 meses (prueba que rehusó repetirse). El paciente fue dado de alta con mejoría progresiva del dolor, hasta permanecer paucisintomático en aproximadamente 6 meses. Hubo una escasa ganancia ponderal 3-4 kg y un parcial control glucémico en ese tiempo. Puesto que no se sospechó esta entidad, no hay constancia de la mejoría o no de los síntomas autonómicos, nada protagonistas durante el ingreso hospitalario con relación al dolor tan severo e invalidante que motivó la interconsulta neurológica.

Gibbons y Freemann<sup>2</sup> estudian una cohorte de 16 pacientes diagnosticados de TIND, en los que realizan un estudio meticuloso de los síntomas que aparecen en esta entidad, destacando las características del dolor y la descripción y medida de los síntomas autonómicos, biopsia intraepidérmica y seguimiento a largo plazo. Muestran como aparece tras la corrección rápida de la glucemia, tanto en pacientes tratados con insulina como en el caso que presentamos, así

**Tabla 1** Electroneurograma del paciente mostrando enlentecimiento de la velocidad de conducción (flechas) en determinados trayectos de nervios motores de MMII (tibial 38,1 m/s y peroneo en trayecto distal de 28,4 m/s) y de nervio cubital derecho de 42 m/s en trayecto infracodo-muñeca con normalidad de amplitud

Motor Nerve Conduction Study									
Site	Latency (ms)	Amplitude	Area	Segment	Distance (mm)	Interval (ms)	NCV (m/s)	NCV N.D.	
<i>Tibial, R</i>									
Ankle	4,95ms	11,90mV	28,28mVms	Ankle		4,95ms			
Popliteal	15,85ms	9,45mV	28,48mVms	Ankle - Popliteal	415mm	10,90ms	38,1m/s		
<i>Popliteal</i>									
Ankle	4,4ms	4,35mV	13,57mVms	Ankle		4,40ms			
Head of fibula	15,5ms	3,97mV	12,72mVms	Ankle - Head of fibula	315mm	11,10ms	28,4m/s		
Popliteal	18,5ms	4,87mV	14,49mVms	Head of fibula - Popliteal	120mm	3,00ms	40,0m/s		
<i>Tibial, L</i>									
Ankle	4,85ms	12,11mV	29,98mVms	Ankle		4,85ms			
<i>Median, R</i>									
Wrist	4,2ms	14,83mV	49,57mVms	Wrist		4,20ms			
Elbow	9,12ms	15,54mV	53,41mVms	Wrist - Elbow	240mm	4,92ms	48,8m/s		
<i>Ulnar, R</i>									
Wrist	3,42ms	8,26mV	21,72mVms	Wrist		3,42ms			
Infra-Codo	8,49ms	6,21mV	19,41mVms	Wrist - Infra-Codo	215mm	5,07ms	42,4m/s		
Supra-Codo	10,53ms	5,91mV	17,33mVms	Infra-Codo - Supra-Codo	100mm	2,04ms	49,0m/s		
F-wave Study									
Nerve	Stim.Site	F-Lat.	F-Lat. N.D.	M Lat.	F-M Lat.	F-Occurr.	Distance	FWCV	N.D.
Tibial	R	Ankle	63.8ms	5.8ms	58ms	9/10,90%			
Tibial	L	Ankle	59.9ms			8/10,80%			
Median	R	Wrist	31.9ms	3.85ms	28.05ms	9/10,90%			
Ulnar	R	Wrist	32ms			10/10,100%			
Sensory Nerve Conduction Study									
Site	Latency (ms)	Amplitude	Area	Segment	Distance (mm)	Interval (ms)	NCV (m/s)	NCV N.D.	
<i>Sural, L</i>									
Sural	3,1ms	6,14uV	0,33uVms	Sural	130mm	3,10ms	41,9m/s		
<i>Sural, R</i>									
Sural	3,18ms	6,44uV	0,49uVms	Sural	130mm	3,18ms	40,9m/s		
Sural	3,18ms	5,82uV	0,26uVms	Sural	130mm	3,18ms	40,9m/s		
<i>Median, R</i>									
dedo muñeca	2,76ms	14,60uV	0,88uVms	dedo muñeca	140mm	2,76ms	50,7m/s		
<i>Ulnar, R</i>									
Wrist-v	2,18ms	24,90uV	1,51uVms	Wrist-v	115mm	2,18ms	52,8m/s		

como en aquellos tratados con antidiabéticos orales, motivo por el que les parece más adecuado el término de TIND que el de neuritis insulínica. Estos mismos autores<sup>3</sup>, recientemente proponen unos criterios de inclusión de la TIND, entre los que se encuentran: 1) El inicio agudo de dolor neuropático o de síntomas autonómicos; 2) Un descenso en la HbA<sub>1c</sub> de más del 2% en 3 meses, y 3) El dolor neuropático y/o los síntomas autonómicos aparecen en las 8 semanas del descenso documentado de HbA<sub>1c</sub>.

El caso que presentamos cumpliría todos los criterios propuestos, presentando un inicio agudo del dolor y de síntomas autonómicos en forma de taquicardia mantenida durante todo el ingreso, hipertensión diastólica y muy probablemente también la anorexia inicial y la plenitud pospandrial. Los síntomas autonómicos más frecuentes descritos<sup>3,4</sup> son la hipotensión ortostática y el síncope vasovagal, que en nuestro paciente no documentamos, probablemente por la baja sospecha clínica durante su ingreso hospitalario. El segundo criterio diagnóstico que cumplía nuestro paciente fue un descenso de HbA<sub>1c</sub> de 5,9 puntos en menos de 2 meses y, por último, la aparición de la clínica tras la corrección metabólica.

Habría que diferenciar la TIND de otras neuropatías agudas que pueden presentarse en estos pacientes, especialmente la neuropatía caquética diabética<sup>5</sup>, cuyas manifestaciones clínicas pueden parecerse: alteración sensitiva y motora simétrica en distintos grados, de presentación subaguda con disfunción autonómica. La peculiaridad de ésta última es la existencia de anorexia, pérdida involuntaria y severa de peso junto con inestabilidad emocional, síntomas que se corrigen de forma completa tras la ganancia ponderal. No se conoce con exactitud la fisiopatología de la neuropatía caquética, ni hay establecidos unos criterios diagnósticos claros existiendo en la literatura solo case reports. No descartamos que nuestro paciente presentara ambos procesos, dado que se constató la pérdida importante de peso involuntaria (IMC: 15) y la labilidad emocional, que en su momento fue descrita como reactiva al proceso doloroso.

Como conclusión, la TIND o neuritis insulínica es una entidad rara, poco conocida, en la que hay que pensar

para poder diagnosticarla, y que probablemente podría ser evitada planteando un tratamiento menos agresivo para corregir la alteración metabólica, ya que, aunque es un proceso autolimitado, la intensidad del dolor puede llegar a ser incapacitante y precisar ingreso hospitalario como el caso que presentamos.

## Bibliografía

1. Caravati C. Insulin neuritis: Case report. *Va Med Mon.* 1933;59:745–6.
2. Gibbons CH, Freeman R. Treatment induced diabetic neuropathy, a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol.* 2010;67:534–41.
3. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: An acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain.* 2015;138:43–52.
4. Hwang YT, Davies G. "Insulin neuritis" to "treatment-induced neuropathy of diabetes": New name, same mystery. *Pract Neurol.* 2016;16:53–5.
5. Naccache DD, Nseir WB, Herskovitz MZ, Khamaisi MH. Diabetic neuropathic cachexia: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:20.

R. Cuenca Hernández<sup>a,\*</sup>, A. Segura Galindo<sup>b</sup>  
y E. Martínez Acebes<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrino, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rcuencah@gmail.com](mailto:rcuencah@gmail.com)

(R. Cuenca Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.007>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

## Descripción de una nueva mutación en una paciente con síndrome de Wolfram



### A new mutation in a patient with Wolfram syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la aparición de diabetes mellitus y atrofia óptica en la juventud. Además, los pacientes suelen añadir en los años siguientes otros síntomas como hipoacusia neurosensorial, diabetes insípida, anomalías neurológicas progresivas (ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, demencia), enfermedades psiquiátricas y atonía

del tracto urinario. Fue descrito en 1938 por Donald J. Wolfram, quien reportó 4 casos de diabetes mellitus y atrofia óptica en miembros de una misma familia, que posteriormente desarrollaron sordera, incontinencia y ataxia<sup>1</sup>. Se estima que tiene una prevalencia de 1/770.000 habitantes<sup>2</sup>.

El síndrome de Wolfram se debe a una mutación en el gen WFS1, localizado en la región cromosómica 4p16.1, que codifica para una proteína transmembrana llamada wolframina. Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y se expresa en prácticamente todos los tejidos del organismo, pero su concentración es mayor en las células beta de los islotes pancreáticos y en el cerebro. Su función no es del todo conocida, pero se cree que interviene en el transporte celular y en la homeostasis del calcio a nivel del retículo endoplásmico<sup>3</sup>. Se trata de una enfermedad rara, con una amplia heterogeneidad genética y clínica, por lo que a menudo se habla del espectro del síndrome de Wolfram<sup>4</sup>. Los trastornos relacionados con el gen WFS1