

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Mutación del gen INSR. Insulinorresistencia poco prevalente en edad pediátrica. A propósito de un caso



#### INSR gene mutation. Insulin resistance with low prevalence in pediatrics. A case review

La insulinorresistencia (IR) conlleva la insulinemia >1.000 UI/dl para cifras normales de glucosa, y su prevalencia en la infancia oscila entre el 3,0 y el 8,4%<sup>1</sup>.

Su etiopatogenia puede ser primaria, por mutación génica o secundaria a obesidad y/o lipodistrofia<sup>2</sup>.

La IR hereditaria puede clasificarse en poligénica de severidad moderada, característica de la diabetes tipo 2 o monogénica, asociada a síndromes que presentan un fenotipo con obesidad centrípeta o lipodistrofia, o a receptoropatías hereditarias aisladas<sup>3</sup>, tales como:

#### Leprechaunismo o síndrome de Donohue

Defecto autosómico recesivo completo de unión insulina-receptor, que produce una pérdida de la acción de la insulina. Se manifiesta con hipoglucemias precoces posprandiales, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, crecimiento intrauterino retardado, dismorfias, disminución de tejido graso subcutáneo y masa muscular, macrogenitalismo y ovarios con quistes. Mortalidad frecuente antes de los 2 años de vida por infecciones intercurrentes<sup>4</sup>.

#### Síndrome de Rabson-Mendenhall

Defecto incompleto de unión insulina-receptor. Incluye excesiva producción de insulina y dificultad para eliminarla de la circulación. Es autosómico recesivo y el genotipo es predictor del fenotipo<sup>5</sup>. Presenta hiperinsulinemia, hiperglucemia posprandial seguida de hipoglucemia precoz, cetoacidosis constante, hiperlipidemia, retraso del crecimiento, distrofia muscular, dientes displásicos y prematuros, hipertrofia gingival e hiperplasia pineal. Su mortalidad está relacionada con su tendencia a la cetoacidosis y las complicaciones microvasculares<sup>4,6</sup>.

#### Síndrome de insulinorresistencia tipo A

Disminución de la unión insulina-receptor y de su señalización. El fenotipo queda marcado por la resistencia a la insulina, mutaciones genéticas y los factores ambientales

asociados<sup>5</sup>. Se manifiesta mediante intolerancia a la glucosa, hiperandrogenismo, talla alta y constitución corporal delgada y musculosa<sup>4</sup>.

La insulina actúa de forma diferente en los distintos tejidos. Los síntomas que pueden estar asociados a la IR según gravedad de la mutación son<sup>5-7</sup>:

- Acantosis por el efecto tóxico insulínico en la piel.
- Hiperandrogenismo por sobreproducción de testosterona premenstrual.
- Pubertad adelantada por la sinergia de gonadotropinas e insulina.
- Hipertrigliceridemia e hígado graso, por la unión selectiva al posreceptor hepático de insulina para producir síntesis y secreción grasa en el hígado.
- Seudoacromegalia, por sobrecrecimiento de tejidos laxos debido a una mutación posreceptor.
- Alteración del crecimiento lineal.
- Hipoglucemias posprandiales con hiperglucemias reactivas secundarias
- Obesidad centrípeta o lipodistrofia, por déficit de leptina o mutación de la diferenciación y regulación adipocitaria, fomentando la distrofia muscular.

La disminución de la actividad de la tirosina quinasa y la unión disminuida de insulina a los receptores son reversibles con la pérdida de peso<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 8 años con poliuria, polidipsia, hiperglucemia (319 mg/dl) y glucosuria, sin cetonemia, de una semana de evolución. Se trata de un niño pretérmino que no presentó crecimiento intrauterino retardado. Entre los antecedentes familiares destaca madre con cáncer de mama, diabetes gestacional y posterior diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con antidiabéticos orales; y abuelo con diabetes mellitus tipo 2. A la exploración presenta peso 41,5 kg (p53), talla 141 cm (p56), IMC 20,3 (p52) y ausencia de acantosis nigricans. Análíticamente muestra anticuerpos anti-GAD, anticuerpos anti-insulina, anticuerpos anti-IA2 y estudio del gen GCK y HNF1A negativos (HNF4A no fue estudiado por no estar disponible en nuestro hospital). Péptido C basal: 4,19 ng/ml, medido mediante quimioluminiscencia. Inicia tratamiento insulínico que suspende al año. Se pierde seguimiento, y a los 5 años tras el diagnóstico reaparece en consulta con HbA<sub>1c</sub> del 7,7%, hiperglucemias posprandiales mantenidas, hipoglucemias preprandiales esporádicas y acantosis nigricans, a pesar de haber mantenido IMC normal desde el diagnóstico (IMC 21,23 kg/m<sup>2</sup>). Presenta curva de glucemia-insulina-péptido C con insulinemia > 1.000 μU/ml realizada mediante radioinmunoensayo (tabla 1). Se estudiaron en el

**Tabla 1** Curva de glucemia-insulina-péptido C

Tiempo	0	60 min	90 min	120 min
Glucemia	71	195	210	237
Insulina; $\mu$ U/ml	134,9	> 1.000	> 1.000	> 1.000
Péptido C	4,19	> 40	> 40	> 40

ADN de leucocitos de sangre periférica los 22 exones del gen INSR, con secuenciación directa (3.700 ABI), mostrando una alteración heterocigota en el exón 20 (p.Asp1177Glu, C.3531C>G), misma mutación que porta la madre y el abuelo (madre IMC 19,7 kg/m<sup>2</sup>; abuelo IMC 22,9 kg/m<sup>2</sup>). Es una mutación localizada en la cadena beta, compatible con un síndrome de insulinoresistencia tipo A, actualmente en tratamiento con metformina, con buen control glucémico (HbA<sub>1c</sub> 6,5%).

El síndrome de insulinoresistencia tipo A presenta una moderada-severa IR en ausencia de obesidad o lipodistrofia, al igual que nuestro paciente. Debido a su clínica sutil, sobre todo en la infancia, este síndrome se encuentra infradiagnosticado en la población pediátrica<sup>4</sup>.

El diagnóstico de IR se realiza mediante una buena anamnesis, controles glucémicos y analíticos, y estudio genético<sup>4</sup>.

La insulinoresistencia tipo A se relaciona con mutaciones del gen INSR, mostrando en nuestro caso una mutación no descrita, con buena correlación genotipo-fenotipo de acuerdo a los estudios *in silico*<sup>5,7</sup>. Se trata de una mutación heterocigota localizada en la cadena beta del INSR, que ha sido asociada en estudios funcionales con un fenotipo de IR más leve, como la que acontece en los familiares de primer y segundo grado de nuestro caso índice<sup>7</sup>.

Para disminuir los niveles de insulinemia se emplean sensibilizadores de insulina como tratamiento de primera elección, como en nuestro caso. En ocasiones es necesario el uso de insulina. Por otro lado, la IGF1 recombinante mejora la supervivencia en formas neonatales<sup>4</sup>.

Asimismo, cabe destacar en el caso presentado el antecedente de cáncer de mama materno, ya que la resistencia insulínica ha sido relacionada con el desarrollo de cáncer, debido a la similitud de los receptores de insulina con los receptores del factor de crecimiento<sup>8-10</sup>. El aumento de receptores IGF1 e IGF2 produce cambios en la dimerización del receptor (isorreceptores A y B), y una cascada de señales activadoras muy potentes que aumentan la proliferación de endometrio y mama mediante la activación de esteroides sexuales, a la vez que disminuyen la respuesta metabólica y la apoptosis.

Se ha comprobado una alteración del ratio de isorreceptores A:B en tumores con un aumento de isoforma A y una disminución de isoforma B, que se ha relacionado con el nivel de proliferación, pudiéndose usar como biomarcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento, ya que los portadores de una mayoría de isorreceptor B son resistentes a tamoxifeno, con una mayor proliferación celular y metástasis, así como productores de mutagénesis y carcinogénesis por aumento de radicales libres y daño del ADN<sup>10</sup>, mientras que el predominio de subtipo A se corres-

ponde con una buena respuesta al tratamiento y una menor proliferación<sup>9,10</sup>.

Finalmente, el aumento de tejido adiposo conlleva un aumento de células inflamatorias que activan dicho sistema inflamatorio y favorecen la producción de tumores<sup>8</sup>.

Como reflexión, sería importante más estudios que reforzaran estas teorías.

## Bibliografía

1. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:445–51.
2. Taylor S, Kadowaki T, Kadowaki H, Accili D, Cama A, McKeon C. Mutations in Insulin-Receptor Gene in Insulin-Resistant Patients. *Diabetes Care*. 1990;13:257–79.
3. Alzahrani A, Zou M, Baitei E, Parhar R, Al-Kahtani N, Raef H, et al. Molecular characterization of a novel p.R118C mutation in the insulin receptor gene from patients with severe insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:540–7.
4. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498–514.
5. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet*. 2002;11:1465–75.
6. Jiang S, Fang Q, Zhang F, Wan H, Zhang R, Wang C, et al. Functional characterization of insulin receptor gene mutations contributing to Rabson-Mendenhall syndrome-phenotypic heterogeneity of insulin receptor gene mutations. *Endocr J*. 2011;58:931–40.
7. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498–514.
8. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:789174.
9. Huang J, Morehouse C, Streicher K, Higgs BW, Gao J, Czupiga M, et al. Altered Expression of Insulin Receptor Isoforms in Breast Cancer. *PLoS One*. 2011;6:1–9.
10. Singh SC, Brito C, Tan QW, de León M, de León D. Differential Expression and Signaling Activation of Insulin Receptor Isoforms A and B: A Link between Breast Cancer and Diabetes. *Growth Factors*. 2011;29:278–89.

Ana Belén Ariza Jiménez\*, Juan Pedro López Siguero, María José Martínez Aedo Ollero, Almudena del Pino de la Fuente e Isabel Leiva Gea

Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Endocrinología Infantil, Hospital Materno infantil de Málaga, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [micodemas@hotmail.com](mailto:micodemas@hotmail.com) (A.B. Ariza Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.04.005>  
2530-0164/

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Osteoporosis transitoria de cadera en el embarazo



### Transient osteoporosis of the hip during pregnancy

La osteoporosis transitoria de cadera (OTC) en el embarazo es una forma rara de osteoporosis, en ocasiones infradiagnosticada, de etiología multifactorial, que debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de gestantes que presentan dolor súbito de caderas en el tercer trimestre de la gestación y en algunos casos tras el parto.

Paciente de 36 años, primigesta, sin antecedentes personales de interés que acude en la semana 24 de gestación por dolor inguinal derecho sin desencadenante aparente. El dolor fue progresando, convirtiéndose en bilateral, hasta alcanzar impotencia funcional e incapacidad para la deambulación. Se exacerbaba con los movimientos y disminuía con el reposo y con la toma de paracetamol y metamizol. No presentó dolor en otras articulaciones.

La analítica mostró calcemia normal (9,1 mg/dL) y valores bajos de 25-hidroxi vitamina D (7,21 ng/ml). La resonancia magnética (RMN) de pelvis (fig. 1) describió la presencia de edema endomedular que afectaba a la cabeza (50%) y cuello del fémur derecho y a la cabeza del fémur izquierdo (20%), sin alteraciones subcondrales indicativas de fractura o necrosis avascular. El hallazgo era compatible con OTC.

En este contexto clínico se recomendó manejo conservador con tratamiento analgésico, medidas de descarga y suplementos con calcifediol.

El parto fue inducido a término (38 + 5 semanas de gestación), naciendo un varón de 3.600 gramos de peso por cesárea (estancamiento previo de la dilatación en 8 cm). El puerperio cursó sin incidencias.

La lactancia se instauró adecuadamente y la sintomatología mejoró progresivamente hasta la recuperación funcional completa en las semanas siguientes.

Dos meses después del parto, mientras mantenía tratamiento con suplementos de calcifediol, los análisis en

sangre del metabolismo del calcio fueron normales (PTH: 24,6 pg/mL, fosfato: 4 mg/dL, calcio iónico: 4,8 mg/dL, hidroxicolecalciferol: 30,9 ng/mL). Por otro lado, los marcadores de remodelado óseo estaban elevados (Beta crosslaps [CTX]: 0,9 ng/mL [ $<0,57$ ] y propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1 [P1NP]: 114,3 ng/mL [15,13-58,59]). La densitometría ósea mostraba una «baja masa ósea» (Z-Score: -2,7) en la cadera. Se aconsejó complementar el tratamiento con 1 g al día de calcio elemento.

Cinco meses después del parto se encontraba asintomática. Los marcadores habían disminuido, aunque permanecían elevados, especialmente los indicativos de formación ósea (CTX: 0,6 ng/mL; P1NP: 89 ng/mL). La RMN confirmó la resolución completa del edema óseo. Al continuar con la lactancia se aconsejó mantener los suplementos de calcio y calcifediol.

Al cabo de un año la resolución del cuadro fue completa.

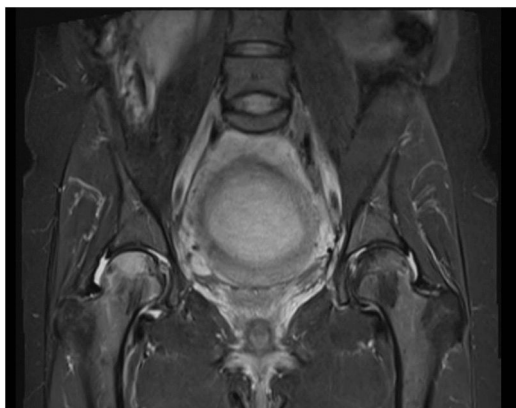
La OTC también conocida como *síndrome de edema de médula ósea* es una forma rara de osteoporosis que afecta a algunas mujeres en el tercer trimestre de la gestación y menos frecuentemente, tras el parto<sup>1</sup>. Se estima que la incidencia es de 4 casos por un millón de embarazadas<sup>2</sup>. Su etiología es multifactorial, habiéndose descrito entre las diversas causas microfracturas trabeculares por disminución de la masa ósea en el embarazo, cambios circulatorios y compresión del nervio obturador o de los nervios simpáticos pélvicos por compresión del útero grávido, inmovilidad, problemas dentales en la infancia y falta de ejercicio antes y después de la pubertad<sup>3,4</sup>. La absorción intestinal de calcio se duplica durante la gestación a fin de satisfacer las demandas fetales de calcio, pero si la ingesta de calcio es insuficiente el esqueleto materno sufrirá resorción ósea durante el tercer trimestre del embarazo. Durante la lactancia diversos cambios hormonales independientes de la ingesta de calcio conllevan una pérdida del 5-10% de la mineralización ósea para abastecer de calcio a la leche. Tras el cese de la lactancia se restaura la mineralización y fuerza ósea<sup>3</sup>.

Esta entidad suele comenzar como dolor súbito en una cadera (ocasionalmente en ambas) y sin causa aparente (habitualmente en el lado izquierdo debido a la presentación cefálica fetal)<sup>5</sup>. El dolor es secundario al edema de la cabeza femoral.

El *gold standard* en el diagnóstico es la RMN, siendo capaz de detectar cambios a las 48 h del inicio de los síntomas<sup>6</sup>. El hallazgo característico es el edema en la cabeza femoral<sup>7</sup>, con disminución de señal en T1 y aumento en T2. En la densitometría ósea se observa disminución de la densidad mineral ósea en las cabezas femorales.

El tratamiento se basa en medidas de descarga, rehabilitación y analgesia.

Tanto la sintomatología como los hallazgos radiológicos se suelen resolver sin dejar secuelas, en el primer año posparto sin necesidad de tratamiento farmacológico antirresortivo, aunque en algunos casos puede complicarse con una fractura o necrosis avascular de la cabeza del fémur<sup>8</sup>. El riesgo de recurrencia en otra gestación aumenta tras un primer episodio. Sin embargo, dado que no se trata de una alteración sistémica, no se recomiendan los tratamientos antirresortivos por los efectos que pudieran tener sobre el feto o recién nacido como son las alteraciones de la mineralización ósea, parto prematuro, bajo peso al nacer, hipocalcemia transi-



**Figura 1** RMN en T2 donde se observa edema endomedular que afecta a la cabeza y cuello del fémur derecho y a la cabeza del fémur izquierdo, sin alteraciones subcondrales indicativas de fractura o necrosis avascular, siendo compatible con osteoporosis transitoria de cadera.

toria o incluso la muerte fetal, aunque sí está descrito que estos podrían acortar la duración de los síntomas<sup>3,6,9-11</sup>.

Respecto a la conducta obstétrica, se debe individualizar, siendo en la mayoría de las ocasiones el manejo expectante hasta el término y estando justificada la inducción en aquellas pacientes en las que el tratamiento conservador sea insuficiente. En cuanto a la vía del parto no está contraindicado el parto vaginal, aunque el riesgo de fractura puede aumentar, sobre todo cuando se asocia con anestesia epidural<sup>12</sup>.

Respecto al seguimiento posterior, la información en la literatura es escasa, puede presentar recurrencias en sucesivas gestaciones, aunque parece que la paridad no aumenta el riesgo de fracturas<sup>13</sup>. Se recomienda realizar una RMN y densitometría ósea a los 12-18 meses para determinar la resolución del cuadro<sup>3</sup> y continuar con suplementos de vitamina D hasta la normalización de sus valores en sangre<sup>14,15</sup>.

La OTC, a pesar de ser una entidad rara, ha de ser incluida en el diagnóstico diferencial ante una paciente que presenta dolor súbito de una o ambas caderas en el tercer trimestre de la gestación o tras el parto. El gold standard en el diagnóstico es la RMN. Se trata de una enfermedad autolimitada cuyo tratamiento se basa en medidas de descarga, rehabilitación y analgesia.

## Bibliografía

- Berenguel Martínez P, Ríos Luna A, de Haro Ramírez N, Parrilla Ruiz FM. Osteoporosis transitoria de cadera en una gestante. *Emergencias*. 2006;18:368-70.
- Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, Schmidt S, Hadji P. The use of i.v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis-case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:139-42.
- Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int*. 2015;26(9):2223-4.
- Hadji P, Boekhoff J, Hahn M. Pregnancy-associated transient osteoporosis of the hip: results of a case control study. *Arch Osteoporos*. 2017;12:11.
- Bruzasca Izu C, San Juan de la Parra S. Transient osteoporosis of both hips in pregnancy. *Reumatolo Clin*. 2014;10(1):58-62.
- Asadipooya K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. *Osteoporosis Int*. 2017;28:1805-16.
- Shapira D. Transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;22:98-105.
- Beaulieu JG, Razzano CD, Levine RB. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *Clin Orthop*. 1976;115:165-8.
- Maliha G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury, Int J. Care Injured* 43. 2012:1237-41.
- Stathopoulos P, Liakou G, Katsalira A, Trovas G, Lyritis P, Papaioannou A, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones*. 2011;10(4):280-91.
- Sanz Salvador L, García Pérez MA, Tarín J, Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R53-65.
- Brodell J, Burns J, Heiple K. Transient osteoporosis of the hip of pregnancy Two cases complicated by pathological fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:1252-7.
- Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium and lactation. *Osteoporosis Int*. 2015;26:2223-41.
- Wagner C, Taylor S, Johnson D, Hollis W. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Women's Health*. 2012;8(3):323-40.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):429, e1-429.e9.

Isabel Carriles Rivero<sup>a,\*</sup>, María Aubá Guedea<sup>a</sup>, Enrique Chacón Cruz<sup>a</sup>, Nabil Manzour Sifontes<sup>a</sup> e Juan Carlos Galofré<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [icarriles@unav.es](mailto:icarriles@unav.es) (I. Carriles Rivero).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.016>

2530-0164/

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.