

## CARTA CIENTÍFICA

## Resistencia a la insulina tipo A, nueva mutación del gen del receptor de la insulina descrita



### Resistance to type A insulin: A new mutation of the receptor gene of the insulin described

Los síndromes monogénicos de resistencia a la insulina (RI) constituyen un grupo de entidades infrecuentes, asociados a síndromes de lipodistrofia o receptoropatías hereditarias debidas a mutaciones del gen del receptor de la insulina (INS-R), que a menudo son infradiagnosticados. Se presentan con un cuadro clínico de hiperinsulinismo, RI y una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono con gran variabilidad clínica, desde el extremo de mayor gravedad, el síndrome de Donohue (DS) o leprechaunismo hasta fenotipos más leves en los síndromes de Rabson-Mendenhall (RMS) y RI tipo A<sup>1,2</sup>. Esta última es diagnosticada normalmente en la adolescencia y se caracteriza por RI, acantosis nigricans e hiperandrogenismo en ausencia de obesidad o lipodistrofia<sup>3</sup>.

Presentamos un caso de RI tipo A debido a una mutación del INS-R no descrita previamente.

Paciente de 17 años que acude a consulta de endocrinología por diabetes gestacional. Como antecedentes familiares destaca una madre con diabetes mellitus (DM) tipo 2, así como una abuela materna y 3 tíos maternos con DM tipo 2 más poliquistosis renal. La paciente había sido diagnosticada a los 8 años de DM tipo 1 por una clínica de poliuria, polidipsia y pérdida de peso de 2 kg, objetivándose una glucemia de 262 mg/dl y una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 10,4%. Durante la edad infantil ingresó en múltiples ocasiones por mal control metabólico con tendencia a la mala alimentación y obesidad. Su historia clínica revela una menarquia a los 11 años, así como telarquia, pubarquia y axilarquia precoces. Analíticamente presenta anticuerpos anti-GAD negativos, y el estudio de celiacía, hormonas tiroideas, metabolismo lipídico y hepático muestra unos resultados normales. La paciente se encuentra en tratamiento con insulina, y en los últimos años ha presentado una HbA1c entre 7,6-9,1%. A los 14 años y 8 meses ingresó por hipoglucemia (26 mg/dl), clínica de mareo e inestabilidad de 2 meses de evolución, que mejoraba con la ingesta, por lo que abandonó el tratamiento con insulina. En la exploración física destacan una piel áspera, un hirsutismo facial en barbilla, línea alba y región glútea, acné juvenil y acantosis axilar. Analíticamente presenta una HbA1c: 5,5%; péptido C: 4,22 ng/ml; insulinemia: 45,8  $\mu$ UI/ml (N: 2-29,1) y un índice HOMA de 10. Se completa el estudio solicitando anticuerpos anti-insulina negativos y ecografía ginecológica y renal nor-

males, así como un estudio genético que incluye sistema HLA (locus A: A\*03, A\*24, locus DR: DRB1\*11, DRB1\*15, DRB3\*, DRB5\*; locus B: B\*07, B\*44; locus DQ: DQB1\*07(7), DQB1\*06 y locus: C\*05 C\*07), gen HNF1 alfa normal y panel de MODY negativo. La paciente continuó presentando hipoglucemias sin tratamiento farmacológico, y fue diagnosticada de DM tipo 2. En las sucesivas revisiones en nuestra consulta de diabetes gestacional precisa insulina a altas dosis desde la semana 9 de gestación hasta el final del embarazo. Tras el parto, continúa presentando hipoglucemias prepancálicas junto a hiperglucemias pospancálicas y signos de hiperandrogenismo. Ante la sospecha de un síndrome de RI, reforzado por la ausencia de esteatosis hepática y lipodistrofia y los anticuerpos antirreceptor de insulina negativos, se solicita estudio genético detectándose una mutación en heterocigosis con una delección c.3831delC en el exón 22 del gen INSR, que produce un codón en parada. La misma mutación fue encontrada en su madre. La paciente actualmente se encuentra en tratamiento con pioglitazona, tras presentar mala tolerancia al inicio de metformina, con buen control glucémico.

El gen INS-R, situado en el brazo corto del cromosoma 19, consta de 22 exones y 21 intrones, es responsable de la expresión del receptor de la insulina. Este receptor de superficie está compuesto por 2 subunidades  $\alpha$  extracelulares y 2 subunidades  $\beta$  intracelulares. Cualquier defecto en su función será responsable de RI<sup>1,2</sup>.

Se desconoce la prevalencia global de mutaciones del gen INS-R, estimándose de 1:1.000-1:2.000 para la frecuencia de alelos mutados en la población general de EE. UU.<sup>4</sup>

A pesar del esfuerzo de investigadores para predecir las manifestaciones clínicas a través del análisis estructural de mutaciones, no existe una correlación clara de genotipo-fenotipo, existiendo diversidad en la clínica y gravedad dependiendo de la actividad residual del INS-R.

Las mutaciones bialélicas de INSR, usualmente muestran herencia recesiva y resultan en un DS (más grave) o un RMS (menos sintomático), ambos caracterizados por la RI, retraso de crecimiento intrauterino y posnatal y dismorfia facial. En este contexto, el síndrome de RI tipo A representaría el extremo de menor gravedad, con una gran diversidad clínica. Las mutaciones heterocigotas en la subunidad  $\alpha$  u homocigotas en la subunidad  $\beta$  son de mayor severidad respecto a las mutaciones heterocigotas en la subunidad  $\beta$ , las cuales parecen predecir un fenotipo menos grave. En nuestro caso se trata de una mutación sin sentido heterocigota localizada en la cadena  $\beta$ , asociada a un fenotipo leve como el que presentan nuestra paciente y su familiar de primer grado<sup>3,5</sup>.

**Tabla 1** Diferencias entre RI común, receptoropatías y lipodistrofias

	Resistencia a la insulina común	Receptoropatías	Lipodistrofias
Acantosis nigricans	+	+++	++
DM tipo 2	+	++	++
Esteatosis hepática	+	—	++
Dislipemia	+	—	++
Síndrome de ovario poliquístico	+	++	++
Adiponectina	Disminuida	Muy elevada	Muy disminuida
Leptina	Elevada	Normal	Muy disminuida
SHBG	Disminuida	Muy elevada	Disminuida

DM: diabetes mellitus; RI: resistencia a la insulina; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

Los pacientes con síndrome de RI tipo A presentan un crecimiento normal sin deterioro cognitivo. Normalmente se diagnostica en la pubertad, asociando RI, acantosis nigricans, hiperinsulinismo con hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial, así como hiperandrogenismo de diferente severidad (síndrome de ovario poliquístico, hirsutismo, acné, etc.), lo que puede facilitar su diagnóstico en mujeres. Aunque aparentemente parezca un cuadro clínico leve, hay que destacar una alta morbilidad asociada al difícil control de la diabetes durante toda la evolución de la enfermedad, así como una mayor relación con tumores<sup>6-9</sup>.

El diagnóstico diferencial con otras formas de RI a veces es complejo. Es esencial una sospecha clínica inicial, donde algunas diferencias clínicas y bioquímicas, como la ausencia de dislipemia y esteatosis hepática y el aumento de la adiponectina, pueden ayudar<sup>8,9</sup> (tabla 1).

Tras la sospecha inicial, la secuenciación del gen INS-R confirma el diagnóstico final.

Respecto al tratamiento, la mayoría de las terapias disponibles no consiguen el control de la HbA1c dentro de los objetivos. Se han utilizado insulina a altas dosis y antidiabéticos como metformina y pioglitazona, aunque debido a su poca eficacia se han ensayado también nuevas terapias como la metreleptina o IGF-1<sup>8</sup>.

Como conclusión, el síndrome de RI tipo A es una enfermedad infrecuente en la cual, tras una correcta sospecha clínica inicial, es aconsejable confirmar el diagnóstico con un estudio genético. Hemos descrito un caso asociado a una nueva mutación del gen INS-R, responsable de la enfermedad. Ampliar el estudio en estas enfermedades sería muy recomendable para mejorar su diagnóstico y tratamiento.

## Bibliografía

1. Taylor SI, Arioglu E, Accili D. Genetic syndromes associated with severe insulin resistance: Mutations in the Insulin Receptor Gene and Lipotrophic Diabetes. En: *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1012-29.
2. Hegele RA. Monogenic forms of insulin resistance: Apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:371-7.
3. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498-514.
4. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Quon MJ, de la Luz Sierra M, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocrine Rev*. 1992;13:566-95.
5. Musso C, Cochran E, Ann-Moran S, Skarulis M, Arioglu E, Taylor S, et al. Clinical course of genetic disease of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall Syndromes). A 30-year prospective. *Medicine*. 2004;83:209-22.
6. Ariza Jiménez AB, López Siguero JP, Martínez Aedo Ollero MJ, del Pino de la Fuente A, Leiva Gea I. Mutación del gen INSR. Insulinorresistencia poco prevalente en edad pediátrica. A propósito de un caso. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:588-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2019.04.005>.
7. Odawara M, Kadowaki T, Yamamoto R, Shibasaki Y, Tobe K, Accili D, et al. Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. *Science*. 1989;245:66-8.
8. Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Mecasermin in Insulin Receptor-Related Severe Insulin Resistance Syndromes: Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2018;19:pii: E1268.
9. Insulin resistance syndromes. Diapedia. [consultado 5 Sep 2019] Disponible en: <https://www.diapedia.org/other-types-of-diabetes-mellitus/41040851292/insulin-resistance-syndromes>.

María Elena López Alaminos\*,  
Karol Almendra Alvarado Rosas, María Martínez García,  
Pablo Trincado Aznar y Diego Álvarez Ballano

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [mlopezalaminos@gmail.com](mailto:mlopezalaminos@gmail.com)  
(M.E. López Alaminos).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.11.008>  
2530-0164/ © 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.