



P-047 - SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA 1A: NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN *INSR*

R. Martínez Salazar, M. Ortiz-Espejo, T. Velayos, A. Aguayo, I. Urrutia, Grupo Español de Insulinorresistencia Tipo 1a y L. Castaño

Grupo de Investigación de Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Hospital Universitario Cruces, CIBERDEM, CIBERER, UPV-EHU, Barakaldo.

Resumen

Introducción: El síndrome de la resistencia a la insulina tipo 1 A es una forma rara y heterogénea de resistencia a la insulina congénita causada fundamentalmente por mutaciones en heterocigosis en el gen que codifica para el receptor de la insulina (*INSR*), trasmitiéndose esta patología fundamentalmente de forma autosómica dominante. El fenotipo varía desde formas aparentemente asintomáticas con hiperinsulinemia moderada a formas clínicas más severas, que cursan con acantosis nigricans, hiperandrogenismo, hirsutismo e hiperinsulinemia extrema.

Objetivos: Caracterizar genéticamente 6 familias con resistencia a la insulina tipo 1 A.

Material y métodos: Se ha estudiado el gen *INSR* en 6 pacientes (5 mujeres y un chico) diagnosticados de insulinoresistencia tipo 1 A. El diagnóstico clínico se realizó en los hospitales de procedencia. Se analizaron los 22 exones codificantes, las regiones intron-exón y las regiones UTR 5' y 3'del gen *INSR* mediante PCR con cebadores específicos y secuenciación automática directa (RefSeq: NM_000208.2, NP_000199.2).

Resultados: Todos los pacientes presentaron características clínicas y bioquímicas típicas del síndrome. Todos ellos presentaron hiperinsulinemia y las mujeres también acanthosis nigricans. 4 casos tenían hiperandrogenismo y de estos, dos hirsutismo. Dos pacientes asociaban clínica cardinal de diabetes, mientras que un caso refería episodios de hipoglucemias. La edad al diagnóstico fue entre los 10-16 años. Se han identificado en 4 pacientes diferentes mutaciones missense en heterocigosis localizadas en el dominio tirosin kinasa de las subunidades β del *INSR* (p.Asn1164Thr, p.Asp1177Glu, p.Phe1178Cys y p.Leu1240Pro), tres de ellas no descritas previamente y los softwares de predicción *in silico* las predicen como patogénicas. Mientras que en los dos pacientes restantes las alteraciones se han identificado en las subunidades α del *INSR*; en uno de ellos se ha observado una mutación nonsense descrita anteriormente (p.Arg416Ter), y en el otro una mutación *novel* que altera el splicing (c.101-1G > T) dando lugar a la generación de una proteína anómala. Algunos de los familiares de estos sujetos también presentaron estos cambios en heterocigosis, aunque la expresión fenotípica fue variada o ausente. En varios de los casos familiares, es después del diagnóstico genético cuando al realizar una OGTT se observa que presentan una hiperinsulinemia marcada, aunque no presentan otras características típicas del síndrome.

Conclusiones: El fenotipo de la insulinoresistencia se puede correlacionar en parte con la severidad de las mutaciones observadas, aunque las mutaciones en el gen *INSR* suelen presentar penetrancia variable, lo que resulta en una gran heterogeneidad en el fenotipo, incluso dentro de la misma familia.