

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%¹.

Su etiopatogenia puede ser primaria, por mutación génica o secundaria a obesidad y/o lipodistrofia².

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 aisladas³, 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 intercurrentes⁴.

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 fenotipo⁵. 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^{4,6}.

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

asociados⁵. Se manifiesta mediante intolerancia a la glucosa, hiperandrogenismo, talla alta y constitución corporal delgada y musculosa⁴.

La insulina actúa de forma diferente en los distintos tejidos. Los síntomas que pueden estar asociados a la IR según gravedad de la mutación son⁵⁻⁷:

- 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 peso⁶.

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. Analíticamente 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_{1c} 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/m²). Presenta curva de glucemia-insulina-péptido C con insulinemia >1.000 μ U/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; μ 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/m²; abuelo IMC 22,9 kg/m²). 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_{1c} 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 pediátrica⁴.

El diagnóstico de IR se realiza mediante una buena anamnesis, controles glucémicos y analíticos, y estudio genético⁴.

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*^{5,7}. 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 índice⁷.

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 neonatales⁴.

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 crecimiento⁸⁻¹⁰. 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 ADN¹⁰, mientras que el predominio de subtipo A se corres-

ponde con una buena respuesta al tratamiento y una menor proliferación^{9,10}.

Finalmente, el aumento de tejido adiposo conlleva un aumento de células inflamatorias que activan dicho sistema inflamatorio y favorecen la producción de tumores⁸.

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

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498–514.
- 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.
- 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.
- Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498–514.
- 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.
- Huang J, Morehouse C, Streicher K, Higgs BW, Gao J, Czapiaga M, et al. Altered Expression of Insulin Receptor Isoforms in Breast Cancer. *PLoS One*. 2011;6:1–9.
- 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 (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.