

Página del residente

## Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina

Bryan Nicolás Losada Calderón <sup>1</sup>, Pablo Alejandro Almeida Mora <sup>1</sup>,  
Jesús Gabriel García Mármol <sup>2, 3</sup>, Hugo Rafael Corrales-Santander <sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Losada Calderón BN, Almeida Mora PA, García Mármol JG, Corrales-Santander HR. Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e884. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.884>

Recibido: 04/Abril/2024

Aceptado: 12/Septiembre/2024

Publicado: 21/Septiembre/2024

### Resumen

**Contexto:** el síndrome de insulinoresistencia de origen genético es una entidad rara y subdiagnosticada, con manifestaciones clínicas variables que van más allá de los trastornos de la homeostasis de la glucosa.

**Objetivo:** realizar una revisión narrativa sobre la fisiopatología, genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de los síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones del gen que codifica el receptor de la insulina (*INSR*, según sus siglas en inglés).


**Metodología:** revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO y en literatura gris en el buscador del repositorio de la Universidad Nacional de Colombia. Se utilizaron en la búsqueda los términos MeSH: "Insulin Resistance", "Donohue syndrome", "Receptor, Insulin", "Physiopathology", "signs and symptoms", "Diagnosis", "Genetics", "Pharmacological Treatment" y revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

**Resultados:** los síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones del receptor de la insulina comprenden un espectro de condiciones genéticas causadas por variantes patogénicas en el *INSR*, que se pueden manifestar en un continuo de características clínicas y alteraciones bioquímicas desde formas que amenazan la vida en el periodo neonatal hasta formas leves que pueden pasar subdiagnosticadas y confundidas con diabetes tipo 2. El tratamiento de estas condiciones se basa en una aproximación a la fisiopatología y en reportes anecdóticos, más que en evidencia proveniente de ensayos clínicos.

**Conclusiones:** dada la rareza de los síndromes de insulinoresistencia ligados a anomalías del gen del receptor de la insulina, aún su diagnóstico y su tratamiento son un reto en la práctica clínica.

### Destacados

- Dentro de los síndromes de resistencia a la insulina genética se encuentran el síndrome de Donohue y el síndrome de Rabson-Mendenhall, los cuales se describen como las formas más severas del síndrome de resistencia a la insulina tipo A.
- Aunque se pueda pensar que la hiperglucemia es la manifestación más importante de los síndromes de insulinoresistencia ligados a variantes en el *INSR*, paradójicamente la hipoglucemia sintomática suele aparecer en muchos casos años antes de la elevación de la glucemia plasmática.
- Dada la rareza del síndrome y el subdiagnóstico de la enfermedad, las decisiones terapéuticas para el manejo de los síndromes de insulinoresistencia ligados a variantes en el *INSR* están basadas en evidencia anecdótica más que en ensayos clínicos aleatorizados.

 **Correspondencia:** Bryan Nicolás Losada Calderón, avenida carrera 30 #45-3, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: [blosada@unal.edu.co](mailto:blosada@unal.edu.co)

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, síndrome de Donohue, receptor de insulina, acantosis nigricans, diagnóstico, fisiopatología, genética, tratamiento farmacológico.

## Severe insulin resistance syndromes related to mutations in the gene that encodes the insulin receptor

### Abstract

**Background:** Genetic insulin resistance syndrome is a rare and underdiagnosed entity with variable clinical manifestations that go beyond glucose homeostasis disorders.

**Purpose:** To conduct a narrative review of the pathophysiology, genetics, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of severe insulin resistance syndromes linked to mutations of the insulin receptor gene (INSR).

**Methodology:** Review of the literature in the PubMed database, SciELO, and grey literature in the search engine of the repository of Universidad Nacional de Colombia. We use the MeSH terms: "Insulin Resistance", "Donohue syndrome", "Receptor, Insulin", "Physiopathology", "signs and symptoms", "Diagnosis", "Genetics", "Pharmacological Treatment", and review of the reference list ("snowball") of the selected studies.

**Results:** Severe insulin resistance syndromes linked to insulin receptor mutations comprise a spectrum of genetic conditions caused by pathogenic variants in the INSR that can manifest in a continuum of clinical features and biochemical abnormalities from life-threatening forms in the neonatal period to mild forms that can be underdiagnosed and confused with type 2 diabetes. Treatment of these conditions is based on a pathophysiological approach and anecdotal reports rather than evidence from clinical trials.

**Conclusion:** Given the rarity of insulin resistance syndromes linked to abnormalities of the insulin receptor gene, their diagnosis and treatment remain a challenge in clinical practice.

**Keywords:** Insulin Resistance, Donohue Syndrome, Insulin Receptor, Acanthosis Nigricans, Diagnosis, Pathophysiology, Genetics, Pharmacological Treatment.

### Highlights

- Among the genetic insulin resistance syndromes, Donohue syndrome and Rabson-Mendenhall syndrome are recognized as the most severe forms of type A insulin resistance syndrome.
- Although hyperglycemia might be considered the most important manifestation of insulin resistance syndromes linked to insulin receptor (INSR) variants, paradoxically, symptomatic hypoglycemia often appears years before the elevation of plasma glucose in many cases.
- Given the rarity of the syndrome and the underdiagnosis of the disease, therapeutic decisions for the management of insulin resistance syndromes linked to INSR variants are based on anecdotal evidence rather than randomized clinical trials.

## Introducción

El término insulinorresistencia (IR), a grandes rasgos, se puede definir como una respuesta biológica subnormal a una concentración de insulina dada, típicamente reflejada en su acción sobre la homeostasis de la glucosa (1). Desde la década de 1930, el médico Himsworth realizó observaciones clásicas sobre la IR, sin embargo, la identificación del síndrome de IR y el grupo de anomalías metabólicas asociadas a este fueron dilucidadas hasta la década de los 70, gracias al desarrollo de métodos sensibles y confiables para cuantificar la acción de la insulina (2).

La IR es causada por múltiples condiciones como la obesidad, los medicamentos y la gestación, sin embargo, en un grupo pequeño de pacientes, la resistencia a la insulina puede no estar asociada a obesidad ni otros factores adquiridos, sino ser el resultado de una variante patogénica en un solo gen, que afecta la señalización de la insulina o la función de los adipocitos (2-3). Si bien las mutaciones que afectan el desarrollo o la función de los adipocitos comprenden los síndromes de lipodistrofias, esta revisión tiene como objetivo describir los síndromes de IR genética causados por mutaciones del gen de receptor de la insulina, sus características clínicas, su diagnóstico y tratamiento.

## Definición

Los síndromes de IR, conocidos previamente como anomalías del receptor de la insulina, se caracterizan por una atenuación marcada de la acción de la insulina, debido a una alteración de la señalización del receptor de la insulina (4). El concepto de síndrome de resistencia a la insulina fue propuesto inicialmente por Kahn *et al.* en 1976; posteriormente, en 1996, el grupo de estudio de anomalías de los receptores hormonales del Ministerio de Salud y Bienestar Social de Japón publicó los criterios para el diagnóstico de las

diferentes anomalías de los receptores de insulina (4). En el 2022, Ogawa *et al.* propusieron una nueva clasificación, así como modificaciones en los criterios diagnósticos del síndrome IR (4).

Los síndromes de IR pueden clasificarse como: 1) asociados a causas genéticas (variantes en el gen del *INSR*, anomalías del *PIK3R1*, otras anomalías genéticas) o 2) asociados a autoanticuerpos contra el *INSR* (síndrome de insulinoresistencia tipo B) (tabla 1) (4). En esta revisión se hará énfasis en las causas asociadas a variantes del *INSR*.

**Tabla 1.** Clasificación de los síndromes de insulinoresistencia

1. Síndromes de insulinoresistencia genética
a) Mutaciones del <i>INSR</i>
– Síndrome de insulinoresistencia tipo A
– Síndrome de Donohue y síndrome de Rabson–Mendenhall
b) Mutaciones en el gen <i>PIK3R1</i> (síndrome SHORT)
c) Otras mutaciones genéticas ( <i>AKT2</i> , <i>TBC1D4</i> , <i>PRKCE</i> )
d) Mutaciones genéticas no identificadas
Síndrome de insulinoresistencia tipo B

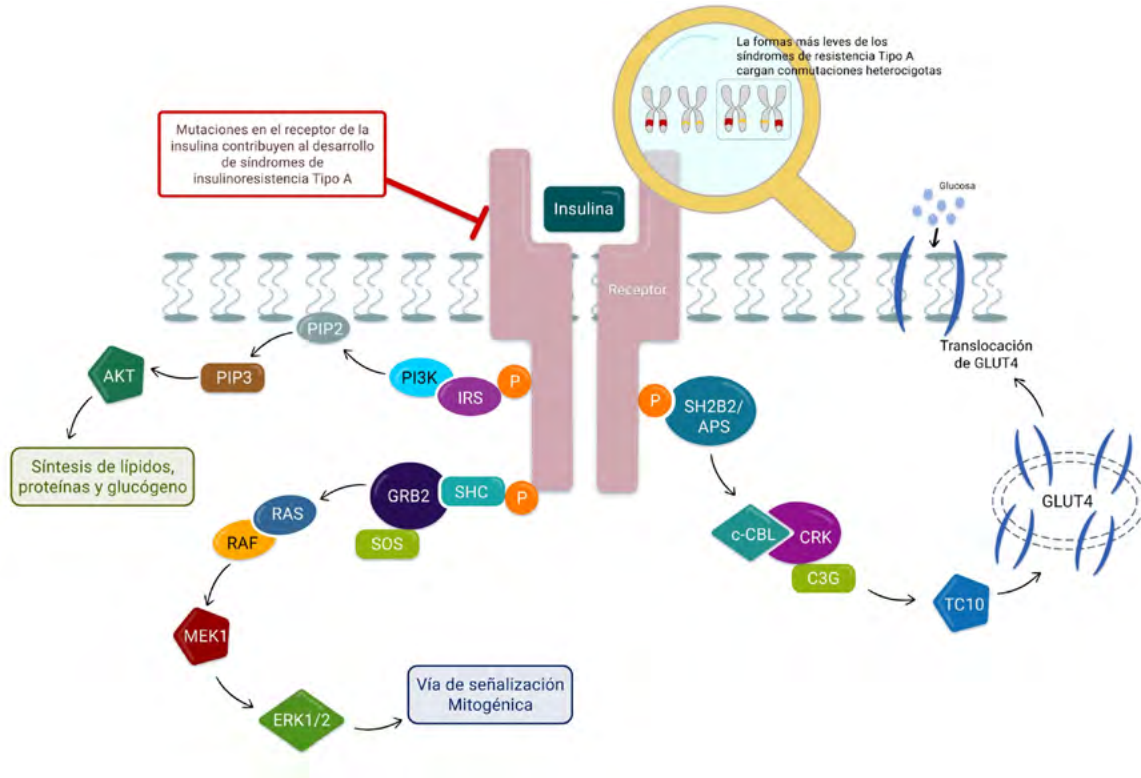
**Fuente:** tomado de (4).

## Fisiología del receptor de la insulina

El receptor de insulina es una glicoproteína heterotetramérica de superficie celular que pertenece a la superfamilia de receptores de tirosina quinasa, se compone por dos subunidades extracelulares  $\alpha$  y dos subunidades transmembrana  $\beta$ , unidas por puentes disulfuro y ambas subunidades están codificadas por un único gen localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (7–8).

El receptor de la insulina presenta dos isoformas, la isoforma A que se asocia a una unión

más intensa con la insulina y la isoforma B que demuestra una afinidad similar, tanto a la insulina como al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF–2). La unión del receptor al ligando desencadena una cascada de señalización corriente abajo, por medio de eventos de fosforilación que incluyen los sustratos del receptor de la insulina y las proteínas Shc, finalmente activando las vías de PI3K/AKT y Ras/MAPK, que controlan aspectos del metabolismo, el crecimiento, las funciones de supervivencia, el ciclo celular, la síntesis de glucógeno y la síntesis de lípidos (figura 1) (8).



**Figura 1.** Vía de señalización de la insulina

**Nota:** mutaciones en el receptor de la insulina contribuyen al desarrollo de los síndromes de insulinoresistencia tipo A, esto alterando la unión de la insulina con su receptor y consecuentemente la vía de señalización corriente abajo.

**Fuente:** tomado de (5) y (6).

## Genética

Los primeros defectos en el *INSR* fueron reportados en 1988, pronto después de la clonación del gen humano y actualmente se han descrito más de 100 variantes alélicas de dicho gen (3).

Las mutaciones en el *INSR* o en cualquier punto de su cascada de señalización contribuyen a la patogénesis de la IR severa (8). Así, las variantes con pérdida de función del *INSR* pueden resultar en un transporte anormal del receptor a la membrana, una alteración de la unión con su ligando o una actividad desregulada de la quinasa, y son las causantes del síndrome de IR tipo A. Las formas más severas del síndrome de IR tipo A son el síndrome de Donohue (SD) y el síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM), estos dos son generalmente causados por variantes homocigotas o heterocigotas compuestas, en

contraste con las formas más leves que cargan con mutaciones heterocigotas (4).

Si bien inicialmente tanto el SD como el SRM fueron descritos como entidades separadas de los otros síndromes de IR tipo A, desde un punto de vista genético y patológico, ambos síndromes se describen dentro de este mismo grupo como parte de un continuo que se determina de acuerdo con la gravedad de los defectos en la función del receptor de la insulina y las características físicas distintivas de los individuos (4). Tanto el SD como el SRM son enfermedades autosómicas recesivas, en las que ambos alelos del receptor de insulina están alterados, sin embargo, se ha descrito que cuando el receptor tiene una capacidad residual de unión a la insulina, se asocia con un curso más benigno de la enfermedad (9).

Se han descrito casos de resistencia severa a la insulina desencadenada por mutaciones

de genes relacionados con la traducción de señales corriente abajo del receptor de la insulina (TBC1D4, PIK3R1, AKT2, entre otros) (4), así como variantes en genes que codifican para factores de transcripción, encargados de estimular la expresión de *INSR* (como HMGA1) (3), sin embargo, la revisión de estos se escapa del abordaje de este artículo.

## Discusión

### Manifestaciones clínicas generales de la IR severa

Los síndromes de IR genética ligados a variantes en el *INSR* comprenden un grupo de patologías sumamente raras, con un amplio espectro clínico de manifestaciones que pueden ir desde retardos en el crecimiento, hasta dismorfismos con manifestaciones fenotípicas que afectan el desarrollo y la calidad de vida (9-11).

Los síndromes de IR severa pueden cursar con un rango de fenómenos de sobrecrecimiento secundarios a la hiperinsulinemia. El más común de estos signos, y que puede presentarse en todas las formas IR monogénica, es la acantosis nigricans, dando la apariencia de piel engrosada, marrón y "aterciopelada" en las zonas flexoras como axilas, nuca, ingle, pero en casos más severos puede presentarse periocular, perioral, perianal o en superficies planas (3, 12). También se ha descrito el sobrecrecimiento pseudoacromegálico de tejidos blandos en algunos casos. La hiperinsulinemia lleva a estos fenómenos de crecimiento, aumentando la señalización mitogénica a través del receptor de IGF-1 u otros receptores de factores de crecimiento (3).

El exceso de andrógenos con amenorrea primaria u oligomenorrea es la presentación más común de la IR severa en mujeres, mientras que la acantosis nigricans y la hiperglucemia a menudo son descubiertas en la evaluación subsecuente (12). Las características clínicas pueden asemejar a un síndrome de ovario poliquístico idiopático, presentando en la ecografía de ovarios múltiples quistes periféricos, que pueden llegar a ser de gran tamaño, incluso ser vulnerables a hemorragias o torsiones, requiriendo manejo quirúrgico (3). Los

niveles de testosterona pueden sobre los 10 nmol/l (288 ng/dl), llegando a sobrepasar los umbrales establecidos para sospechar hiperandrogenismo de causa tumoral (sobre los 7 nmol/l o 200 ng/dl) (3). En estos casos, el hiperandrogenismo ovárico se deriva de la sinergia entre las gonadotropinas y la acción ovárica de la insulina, y puede ser clínicamente aparente desde la infancia hasta la posmenopausia, además, puede acelerar la pubertad y algunos autores sugieren la posibilidad de que la hiperinsulinemia sostenida puede promover el desarrollo de tumores secretores de andrógenos en estos pacientes (3, 12).

Usualmente, la hiperglicemia no es la manifestación más temprana de la IR severa, más aún, la hipoglucemia sintomática puede preceder a la hiperglucemia muchos años antes (3). La hipoglucemia en la IR severa suele ser principalmente posprandial, aunque también puede aparecer en el estado de ayuno, con síntomas autonómicos, progresando a neuroglucopenia, pérdida de la conciencia y convulsiones (3, 12). El mecanismo aún es poco claro, pero más probablemente se relaciona a una alteración severa de la depuración hepática de insulina, primariamente por el defecto del receptor de insulina o secundario a la esteatosis hepática (3).

La hiperinsulinemia extrema por hiperplasia de las células  $\beta$  pancreáticas puede prevenir la hiperglucemia por muchos años, no obstante, a menudo las células  $\beta$  pancreáticas fallan en compensar la IR severa y se establece la hiperglucemia. Las pruebas de glucosa plasmática en ayunas pueden mostrar normoglucemia, contrastando con la hiperglucemia vista después de una carga de glucosa. Por otra parte, la aparición de la diabetes *mellitus* puede darse en los casos más severos, desde el periodo neonatal y hasta después de la cuarta década de la vida o más allá en los casos más leves. Dichas formas severas pueden ser reconocidas por los requerimientos de cantidades muy grandes de insulina exógena (3).

En los hombres, el síndrome de insulinoresistencia presenta cuadros menos severos, por lo que puede pasar subdiagnosticada o confundida con "diabetes *mellitus* tipo 2" (12). En pacientes prepuberales, las alteraciones de los niveles de la glucosa plasmática no son la

primera característica en ser reconocida, sino los problemas del crecimiento y otras características sindrómicas, entre estos, la falla del medro, las alteraciones en el crecimiento lineal, el subdesarrollo de la grasa y el músculo, y el sobrecrecimiento de tejidos (piel, cabello, dientes y vísceras) (3).

### Manifestaciones clínicas específicas de la IR severa ligada a variantes del INSR

El SD, previamente conocido como *leprechaunismo*, fue descrito por primera vez en 1954 (13) en dos infantes de menos de tres meses de nacidos, de características faciales peculiares, vello abundante y escasa grasa subcutánea. La terminología inicial hacía alusión al leprechaun, seres del folclore irlandés de baja estatura parecidos a duendes, sin embargo, el término ha caído en desuso y ha sido reemplazado por el epónimo de SD (4).

El SD es la forma más grave del espectro y se caracteriza por una aparición clínica más temprana, que se manifiesta por restricción del crecimiento intrauterino y que es visto típicamente desde los siete meses de gestación, con pesos muy bajos al nacimiento. Posnatalmente, presentan falla del medro severa con marasmo y malnutrición (10, 14) resultante de la acción mitogénica defectuosa de la insulina; además, estos individuos presentan rasgos dismórficos, tales como microcefalia, ojos prominentes, hipertelorismo, nariz amplia, labios gruesos y pabellones auriculares grandes y de implantación baja, la piel puede ser excesivamente gruesa e hiperelástica, pueden presentar hipertriosis, acantosis nigricans, con disminución de la grasa subcutánea y desgaste muscular. Entre otras características, pueden tener hipotonía, distensión abdominal, hiperplasia de los pezones y los genitales, hepatoesplenomegalia, nefromegalia y defectos cardíacos (3, 10–11). Los individuos afectados por el SD están protegidos de la


cetoacidosis, sin embargo, rara vez viven más allá de la infancia, la mayoría sobreviviendo menos de dos años, principalmente debido a infecciones intercurrentes (8, 12).

El SRM fue reportado por primera vez en 1956, en tres infantes con diabetes *mellitus* (15), desde entonces, se han descrito a mayor detalle las manifestaciones de estos pacientes. Las características dismórficas pueden ser parecidas a las de pacientes con SD o pueden ser más leves, donde todos los afectados presentan hipertriosis, acantosis nigricans, pezones prominentes, crecimiento de los genitales, dentición temprana y apiñamiento dental, con menor compromiso del crecimiento que en el SD y retraso del desarrollo variable, describiéndose también afectación de la glándula pineal en estos pacientes (4, 10).

Dado que en el SRM la afectación del receptor de insulina es ligeramente menos severa que en el SD, los primeros tienen un curso clínico más benigno. En cuanto a la tasa de supervivencia, se ha descrito que el SRM se asocia con una supervivencia más larga, pueden cursar con cetoacidosis diabética grave e intratable, así como con complicaciones microvasculares de la diabetes en la segunda década de la vida. Los pacientes con SRM usualmente sobreviven hasta los 5 a 15 años de edad, aunque se han descrito casos que superan dicha expectativa de vida, en especial con la disponibilidad de nuevos fármacos para el manejo de la hiperglucemia (11–12).

Otros tipos de síndromes de IR severa del tipo A se pueden asociar al bajo peso al nacer (4). Estas patologías genéticas del receptor de la insulina forman un continuo de severidad clínica que depende del porcentaje de preservación de funcionalidad del *INSR* (3).

La figura 2 muestra las principales características clínicas de los síndromes de Donohue y de Rabson–Mendenhall.



Principales manifestaciones clínicas		SD	SRM
	Retraso en el desarrollo	++	+
	Subdesarrollo general	++	+
	Restricción del crecimiento intrauterino	++	+
	Bajo peso al nacer	++	++
	Dismorfismos faciales microcefalia, hipertelorismo	++	+
	Ojos prominentes, nariz amplia, labios gruesos	++	+
	Dentición temprana	+	++
	Apiñamiento dental	+	++
	Defectos cardíacos	++	+
	Hipertrofia ventricular	++	+
	Piel gruesa e hiperelástica	++	+
	Acantosis nigricans	++	++
	Vello abundante/hipertrichosis	++	++
	Escasa grasa subcutánea	++	+
	Marasmo/malnutrición	++	+
	Distensión abdominal	++	+
	Hipotonía	++	+
	Desgaste muscular	++	+
	Amenorrea	++	+
	Hiperplasia de pezones y genitales	++	+
	Hiperglucemia	++	++
	Esteatosis hepática	++	+
	Hepatoesplenomegalia	++	+
	Nefromegalia	++	+
	Complicaciones asociadas a diabetes (cetoacidosis)	+	++
	Complicaciones asociadas a infecciones	++	+

**Figura 2.** Características clínicas del síndrome de Donohue y del síndrome de Rabson–Mendenhall

**Nota:** SD: síndrome de Donohue, SRM: síndrome de Rabson–Mendenhall,

“+”: presente en menor gravedad y “++”: presente en mayor gravedad

**Fuente:** elaboración propia.

## Diagnóstico

El entendimiento de este tipo de anomalías genéticas y la asociación directa a las manifestaciones clínicas permite el enfoque oportuno para establecer un diagnóstico y manejo adecuado. Pese a la esperanza de vida reducida y el tratamiento poco satisfactorio de estas patologías (11), el diagnóstico oportuno permite orientar las estrategias de mejora en la calidad de vida de estos pacientes, con el fin de reducir la alta mortalidad en los primeros años de vida (16).

Los síndromes de IR genética a menudo se sospechan sobre la base de bajo peso al nacer, hiperandrogenismo, amenorrea u otras características físicas como las mencionadas

anteriormente, sumado a hallazgos clave como presencia de IR sin causa aparente, la hiperinsulinemia marcada o en el estudio de la hipoglucemia (3–4, 10, 12).

Dado que la respuesta pancreática normal a la IR es aumentar la secreción de insulina de las células pancreáticas, se ha propuesto objetivar la presencia de IR con la medición de la concentración sérica de insulina en ayunas, un valor > 30  $\mu\text{U/ml}$  (datos tomados de población japonesa) se considera es compatible con hiperinsulinemia endógena (4). Dado que los niveles de insulina pueden verse influenciados por la pubertad, la descompensación de las células  $\beta$  pancreáticas y la acumulación del tejido adiposo, el diagnóstico debe hacerse a la luz de las características clínicas acompañantes de la IR severa (17).

El diagnóstico definitivo del síndrome de IR tipo A asociado a INSR se determina por la detección por medio de pruebas moleculares de la variante patogénica, o probablemente patogénica, que afecta la función del INSR (4, 10). Cuando los hallazgos fenotípicos y de laboratorio sugieren el diagnóstico de IR severa, relacionada con

INSR (especialmente el síndrome de Donohue), los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen (análisis de secuencia de *INSR*) o el uso de un panel multigénico (que incluye INSR y otros genes de interés) (10). Los criterios diagnósticos del síndrome de IR genético se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos del síndrome de insulinorresistencia genético

Definición del síndrome de insulinorresistencia genético: una condición caracterizada por una atenuación severa de la acción de la insulina, como resultado de un defecto en la señalización de la insulina debido a causas genéticas.
A. Signos mayores
1. Hiperinsulinemia sin causa aparente de resistencia a la insulina como obesidad u otras condiciones (nivel de insulina sérica en ayunas de > 30 uU/ml, aunque el valor depende del curso de tratamiento de la diabetes)
B. Hallazgos físicos potenciales o características clínicas
1. Intolerancia a la glucosa de inicio juvenil
2. Acantosis nigricans
3. Hipertricosis
4. Ovario poliquístico
5. Bajo peso al nacer
6. Retraso del crecimiento intrauterino, características faciales distintivas, pérdida de la grasa subcutánea, deformidad de los dientes y las uñas e hiperplasia de la glándula pineal en el caso del síndrome de Donohue y del síndrome de Rabson–Mendenhall
7. Características faciales distintivas y anomalía de Rieger en el caso de anomalías de PIK3R1 (síndrome SHORT)
C. Diagnóstico diferencial
1. Diabetes lipoatrófica
D. Prueba genética
1. Mutaciones del gen del receptor de la insulina ( <i>INSR</i> ) o de los genes relacionados con la señalización del receptor de la insulina ( <i>PIK3R1</i> , <i>AKT2</i> , <i>TBC1D4</i> , <i>PRKCE</i> )
E. Categorías diagnósticas
1. Definitivo: incluye A, excluyendo enfermedades a diferenciar en C e incluye D
2. Probable: incluye A, excluyendo enfermedades a diferenciar en C
F. Clasificación de la severidad
1. Leve: no requiere tratamiento con fármacos para la diabetes a pesar de la presencia de insulinorresistencia
2. Moderado: requiere fármacos para el tratamiento de la diabetes
3. Severo: requiere insulina dosis $\geq 1$ U/kg por día o inyección de IGF-1 recombinante para el tratamiento de la diabetes

**Fuente:** tomado de (4).

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síndromes de IR severa ligados a mutaciones del INSR es amplio. Las anomalías genéticas en las moléculas de la cascada de señalización corriente abajo del receptor de la insulina, que comprende variantes en PIK3R1, AKT2, TBC1D4, PRKCE, así como otras variantes aún no identificadas, pueden solaparse clínica y bioquímicamente con variantes en *INSR* (tabla 1) (4). Por su parte, las lipodistrofias, caracterizadas por la ausencia parcial o generalizada del tejido adiposo, pueden cursar con características similares a la IR severa del tipo A (18), sin embargo, la presencia de dislipidemia significativa y esteatosis hepática es un indicador sensible pero no específico de una lipodistrofia subyacente (3, 19).

También debe considerarse el diagnóstico del síndrome de IR tipo B, caracterizado por una atenuación severa de la acción de la insulina, debido a autoanticuerpos contra el receptor de insulina, cuyo diagnóstico definitivo se basa en la presencia de dichos anticuerpos (4, 19), sin embargo, la medición de estos es dispendiosa, debido a la poca disponibilidad de los ensayos en el mercado.

Algunos desórdenes endocrinos que involucran hipersecreción hormonal, como la acromegalia, el síndrome de Cushing y el glucagonoma, pueden llevar al desarrollo de IR, sin embargo, cada uno de estos presenta características particulares que se escapan de esta revisión (19).

Finalmente, otras causas de hiperandrogenismo severo (como los tumores productores de andrógenos o la hiperplasia suprarrenal congénita), así como otras causas de acantosis nigricans (síndrome paraneoplásico) deben considerarse (3).

La complejidad en el diagnóstico de los síndromes de insulinoresistencia severos hacen que a menudo no sean reconocidos, sin embargo, los escenarios de experiencia clínica sugieren que aproximadamente del 0,1% al 0,5% de los pacientes en centros de prácticas de diabetes podrían tener formas monogénicas de IR severa (3). Además, su estudio necesita múltiples investigaciones adicionales para evaluar, de manera minuciosa, las complicaciones asociadas (17).

## Tratamiento

La rareza y el subdiagnóstico de los síndromes de IR hacen que casi todas las decisiones terapéuticas estén dirigidas a manejar el defecto subyacente o se basan en evidencia anecdótica, más que en ensayos clínicos controlados. Como parte del tratamiento, se busca mitigar el defecto de señalización de la insulina a través de la reducción de la demanda secretoria de las células  $\beta$  pancreáticas y a través de la administración de insulina exógena, cuando sea requerido (3).

Dado que la obesidad y la ganancia de peso exacerbaban las alteraciones metabólicas y empeoran la hiperglucemia, la restricción de la ingesta energética y la realización de ejercicio aeróbico son elementos esenciales en el manejo (3).

En cuanto al tratamiento farmacológico, uno de los pilares de manejo son los sensibilizadores a la insulina. La metformina a menudo es efectiva y en algunos casos las tiazolidinedionas también ejercen beneficios marcados, sin embargo, no existen estudios comparativos para guiar la elección de la terapia (3, 8). Cuando las células  $\beta$  pancreáticas fallan y ocurre la diabetes, pueden necesitarse grandes cantidades de insulina exógena para superar la IR, la cual se prefiere utilizar en formas concentradas para alcanzar el control metabólico, mientras que los secretagogos de la insulina como las sulfonilureas tienen pocos efectos (3, 8, 20-21).

El uso del IGF-1 recombinante (rhIGF-1) se ha estudiado en estas patologías y parece mejorar la glucemia y la supervivencia infantil en algunos casos de SD (22), pudiendo actuar como un agente mimético de la insulina, actuando en la glucogenogénesis y en la captación de glucosa, parece tener efectos tróficos en las células  $\beta$  pancreáticas e incrementando la sensibilidad a la insulina a través de conversación cruzada posreceptor. El rhIGF-1 puede administrarse de manera subcutánea o por bomba de infusión, sin embargo, la evidencia actual se basa solo en unos pocos reportes de caso (3, 8).

Se ha estudiado la metreleptina en SRM, cuyo uso se ha asociado a menores niveles de hemoglobina glicosilada y mejoría de la glucemia en estos pacientes (23). El uso de otras terapias,

como inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y de agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), ha sido reportado anecdóticamente, pero con resultados prometedores (24–26).

El tratamiento también va dirigido al estadio y la severidad de la enfermedad, así como del grupo etario. El manejo del SD y del SRM en el periodo neonatal busca principalmente minimizar las fluctuaciones en los niveles de glucosa plasmática, y esto puede ser logrado por alimentación continua por sonda nasogástrica o por infusión intravenosa de glucosa. Otros objetivos a esta edad son mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la hiperinsulinemia, promover el crecimiento lineal e incrementar la longevidad. Los pacientes con formas más leves de IR severa que lleven a una mayor sobrevida (como el SRM) pueden beneficiarse del uso de sensibilizadores de la insulina o de insulina exógena (27).

En pacientes con formas más leves del síndrome de IR tipo A, diferentes a SD y SRM, los primeros síntomas pueden ser la hipoglucemia posprandial, la cual puede ser manejada con acarbose, y posteriormente los sensibilizadores de la insulina serían claves en el tratamiento. Si dicha estrategia falla, la insulina puede ser requerida (27).

## Conclusiones

El descubrimiento y entendimiento del receptor de la insulina, así como de su cascada de señalización corriente abajo, ha permitido caracterizar genéticamente los defectos que se asocian a síndromes de IR severa de causa genética. Las anomalías del INSR causan un espectro muy amplio de manifestaciones, desde formas muy severas que comprometen rápidamente la vida neonatal, hasta formas leves que pueden pasar subdiagnosticadas. Al ser condiciones poco frecuentes, los síndromes de IR asociados a variantes en el gen INSR aún presentan múltiples desafíos en su diagnóstico y muchos más en cuanto a su manejo, este último basándose principalmente en la experiencia anecdótica y el raciocinio sobre el entendimiento de la fisiopatología subyacente de dichas condiciones.

## Contribución de los autores

Bryan Nicolás Losada-Calderón: investigación, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Pablo Alejandro Almeida-Mora: investigación, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Jesús Gabriel García-Mármol: conceptualización, metodología, visualización, investigación, supervisión, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Hugo Rafael Corrales-Santander: supervisión, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección.

## Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero para su elaboración, ni para la publicación del presente artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

## Referencias

- [1] Moller DE, Flier JS. Insulin resistance – mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938–48. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251307>
- [2] Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(supl. 2):S135–48. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18576>
- [3] Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O’Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev.* 2011;32(4):498–514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>

- [4] Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, *et al.* New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022;69(2):107–13. <https://doi.org/10.1507/endocrje.21-0725>
- [5] Ching Le TK, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Hahn Bui TM, Le TH, *et al.* Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol.* 2023;14:1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>
- [6] Kumar M, Nath S, Prasad HK, Sharma GD, Li Y. MicroRNAs: A new ray of hope for diabetes *mellitus*. *Protein Cell.* 2012;3(10):726–38. <https://doi.org/10.1007%2Fs13238-012-2055-0>
- [7] Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol.* 1994;266(2 pt. 1):C319–34. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.2.c319>
- [8] Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. <https://doi.org/10.1172/jci142245>
- [9] Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Azzouz H, Boudabbous H, Lascols O, Ben Turkia H, *et al.* A novel homozygous missense mutation in the insulin receptor gene results in an atypical presentation of Rabson–Mendenhall Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):16–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.11.015>
- [10] Mesika A, Klar A, Falik Zaccari TC. INSR–Related Severe Syndromic Insulin Resistance. 2018 Jan 25. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- [11] Hassan I, Altaf H, Yaseen A. Rabson–Mendenhall síndrome. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):633. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.143579>
- [12] Parker VE, Semple RK. Genetic forms of severe insulin resistance: What endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):R71–80. <https://doi.org/10.1530%2FEJE-13-0327>
- [13] Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr.* 1954;45(5):505–19. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(54\)80113-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(54)80113-2)
- [14] Kirkwood A, Stuart G, Harding L. Donohue Syndrome: a review of literature, case series, and anesthetic considerations. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1):23–7. <https://doi.org/10.1111/pan.13273>
- [15] Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes *mellitus*: report of 3 cases. *Am J Clin Pathol.* 1956;26(3):283–90. <https://doi.org/10.1093/ajcp/26.3.283>
- [16] Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson–Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine.* 2004;83(4):209–22. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- [17] Iqbal J, Jiang HL, Wu HX, Li L, Zhou YH, Hu N, *et al.* Hereditary severe insulin resistance syndrome: Pathogenesis, pathophysiology, and clinical management. *Genes Dis.* 2022;10(5):1846–56. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.016>
- [18] Fourman LT, Grinspoon SK. Approach to the patient with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1714–26. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac079>
- [19] Fourman LT, Tsai LL, Brown RJ, O’Rahilly S. Case 10–2024: A 46-year-old woman with hyperglycemia refractory to insulin therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1219–29. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2312729>
- [20] Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U–500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1240–4. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1240>

- [21] Lane WS. Use of U-500 regular insulin by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance. *Endocr Pract.* 2006;12(3):251-6. <https://doi.org/10.4158/ep.12.3.251>
- [22] Nakae J, Kato M, Murashita M, Shinohara N, Tajima T, Fujieda K. Long-term effect of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):542-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4602>
- [23] Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, Brown RJ. Long-term effects of metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on glycemia, growth, and kidney function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1032-46. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab782>
- [24] Nagashima S, Wakabayashi T, Saito N, Takahashi M, Okada K, Ebihara K, *et al.* Long-term efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ipragliflozin, in a case of type a insulin resistance syndrome. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1363-5. <https://doi.org/10.1111%2Fjdi.13241>
- [25] Dos Santos SS, Ramaldes LA, Lima Gabbay MA, Santiago Moises RC, Atala Dib S. Use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, in a patient with Rabson-Mendenhall Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):313-6. <https://doi.org/10.1159/000519613>
- [26] Martínez-Montoro JI, Pinzón-Martín JL, Damas-Fuentes M, Fernández-Valero A, Tinahones FJ. Combination therapy with SEMAGLUTIDE and Dapagliflozin as an effective approach for the management of type A insulin resistance syndrome: a case report. *Front Endocrinol.* 2022;13:838887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838887>
- [27] Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol.* 2010;73(3):286-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03810>