

Recién nacido con hiperglucemia persistente e hiperinsulinemia

L. Tapia Ceballos, J. Romero Sánchez, B. Picazo Angelin,
R. Díaz Cabrera y J. Romero González

Área de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 497-501)

La hiperglucemia neonatal es un cuadro de complejo tratamiento sobre todo en recién nacidos inmaduros. La etiología es muy variada, aunque la causa más frecuente suele ser la yatrogénica. La diabetes mellitus neonatal es una causa rara de hiperglucemia en los primeros días de vida, que en ocasiones necesita tratamiento insulínico para su control. Cuando los requerimientos de insulina sobrepasan las 2 U/kg/día hay que sospechar un síndrome de resistencia a la insulina. Se presenta el caso de un recién nacido con un síndrome de Donohue o leprechaunismo que es un raro síndrome dismórfico de causa genética y que determina una importante resistencia a la insulina.

Palabras clave:

Leprechaunismo. Síndrome de resistencia a la insulina. Recién nacido.

PERSISTENT HYPERGLYCEMIA AND HYPERINSULINEMIA IN A NEWBORN INFANT

Management of neonatal hyperglycemia is complex, especially in immature newborns. Etiology is diverse, the most frequent cause being iatrogeny. Neonatal diabetes mellitus is a rare cause of hyperglycemia during the first days of life. Insulin treatment is sometimes required to control the condition. When insulin requirements exceed 2 IU/kg/day insulin resistance syndrome should be suspected. We present the case of a newborn infant with Donohue syndrome, or leprechaunism, which is a rare, genetically determined dysmorphic syndrome leading to significant insulin resistance.

Key words:

Leprechaunism. Insulin resistance syndrome. Newborn.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia neonatal es un cuadro de complejo tratamiento, sobre todo en recién nacidos inmaduros.

Los principales problemas asociados a la misma son la hiperosmolaridad (riesgo de hemorragia intracraneal) y la diuresis osmótica (riesgo de deshidratación). Aunque la etiología puede ser variada, la causa más frecuente es la yatrogénica, debida a aportes altos de glucosa en las soluciones parenterales, principalmente en recién nacidos pretérmino o pequeños para su edad gestacional. La diabetes mellitus neonatal es otra causa rara de hiperglucemia en los primeros días de la vida (1/500.000 recién nacidos) que aparece fundamentalmente en recién nacidos a término afectados de una intensa desnutrición intrauterina. Algunos son hijos de madre diabética o tienen antecedentes familiares de diabetes. Puede requerir tratamiento insulínico (habitualmente menos de 1 U por kilogramo de peso) y suele resolverse entre las 4 y las 8 semanas de vida (diabetes neonatal transitoria), aunque en ocasiones esto no ocurre, y puede hablarse entonces de diabetes neonatal permanente¹. Sólo pueden ser distinguidas por su evolución. Algunos recién nacidos con diabetes neonatal transitoria desarrollan en edades más tardías una diabetes mellitus permanente².

Se presenta el caso de un recién nacido con hiperglucemia persistente a pesar de tratamiento con insulina en dosis altas.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un recién nacido de 35 semanas de edad gestacional, de una madre de 33 años con antecedentes obstétricos de un aborto previo y una hija sana de 5 años. Embarazo controlado. Se detectó grave retraso del crecimiento intrauterino de tipo armónico. El parto fue inducido en la semana 35, y fue eutócico. El test de Apgar al minuto y a los 5 min fue de 8/10. La exploración clínica en el momento del ingreso mostró un recién nacido varón pretérmino con un peso de 1.260 g (< P₁₀), talla de 37 cm

Correspondencia: Dr. L. Tapia Ceballos.
Área de Pediatría. Hospital Costa del Sol.
Ctra. Nacional 340, km 187. Marbella. Málaga.
Correo electrónico: leotapiaceb@hotmail.com

Recibido en septiembre de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

(< P₁₀) y un perímetro cefálico de 29 cm (P₁₀) con escaso panículo adiposo, piel seca, hipertricosis y rasgos faciales algo toscos, con raíz nasal plana y labios prominentes.

En los primeros días de vida el recién nacido presentó glucemias en límites inferiores que se normalizaron con aportes enterales. A las 48 h de vida, debido a mala tolerancia digestiva, se realizó cribado infeccioso que detectó leucopenia ($4 \times 10^3/\mu\text{l}$) con neutropenia ($0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) y anemia (hemoglobina, 8,8 g/dl; hematócrito, 26%) por lo que se inició tratamiento antibiótico empírico hasta recepción de cultivos, cuyo resultado fue negativo. La evolución posterior fue satisfactoria, con normalización de las cifras de leucocitos y neutrófilos a la semana de iniciado el tratamiento. Al cuarto día de vida se constató una glucemia de 271 mg/dl. En días sucesivos alterna hiperglucemias e hipoglucemias, ajustándose los aportes de nutrición enteral y parenteral, a pesar de lo cual mantiene hiperglucemias en ascenso junto a glucosuria, sin cetonuria, que se clasificó inicialmente de una diabetes neonatal transitoria. Al persistir curva ponderal lenta a la tercera semana de vida se pauta tratamiento insulínico, sin

conseguir un adecuado control metabólico (glucemias de hasta 600 mg/dl) a pesar de dosis crecientes de insulina (5-7 U/kg/día). Se sospecha resistencia a la insulina, que se confirma con valores sanguíneos elevados de insulina (3.186 $\mu\text{U}/\text{ml}$) y péptido C (21 ng/ml). Esto, junto a una exploración física compatible (hipertricosis, escaso panículo adiposo, discreto macrogenitalismo, manos y pies grandes, pezones prominentes, piel seca, labios gruesos, raíz nasal aplanada, orificios nasales amplios) orientan al diagnóstico de probable leprechaunismo o síndrome de Donohue (figs. 1 y 2). Queda confirmado mediante estudio genético, identificándose dos mutaciones heterocigóticas en el gen del receptor de la insulina: una en el exón 2 heredada del padre y otra en el exón 13 heredada de la madre. La mutación GCG119ACG del exón 2 produce una mutación *missense* (sentido erróneo) de Ala a Thr. La mutación CGA863TGA del exón 13 origina una mutación *nonsense* (sin sentido) de Arg a Stop.

Al mes de vida se detecta soplo cardíaco realizándose ecocardiografía, mostrando un ventrículo izquierdo con leve-moderada hipertrofia concéntrica asimétrica (predo-



Figura 1. Paciente a las 2 semanas de vida. Fenotipo característico con macrogenitalismo, distensión abdominal, manos y pies grandes y pezones prominentes.



Figura 2. Paciente a los 6 meses de edad. Orificios nasales amplios, raíz nasal aplanada, pabellones auriculares grandes, ojos separados y labios prominentes.

TABLA 1. Subtipos de diabetes no insulino dependiente

Defecto fisiopatológico principal	Entidades	Características comunes
Secreción deficiente de insulina	MODY (1, 2, 3) MODY en afroamericanos Enfermedades mitocondriales	Sensibilidad normal a la insulina Valores bajos de insulina No se acompaña de obesidad
Resistencia intensa a la insulina	Síndrome de Kahn tipos A y B Síndrome HAIR-AN Leprechaunismo Síndromes de lipodistrofia	Resistencia intensa a la insulina Hiperinsulinemia Frecuente acantosis <i>nigricans</i> e hiperandrogenismo. No obesidad (con excepción el síndrome HAIR-AN)
Insulina estructuralmente anormal	Hiperproinsulinemia Otras insulinas anormales	Sensibilidad normal a la insulina Hiperinsulinemia No obesidad. Diabetes leve
Resistencia + deficiente secreción de insulina	Comienzo temprano de la forma "clásica" de DMNID	Resistencia a la insulina Valores variables de insulina. Obesidad Frecuente acantosis <i>nigricans</i>

DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente; HAIR-AN: hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis *nigricans*; MODY: diabetes del adulto de comienzo juvenil.

minio inferoapical y de músculos papilares) sin dilatación de cavidades y con función sistólica global conservada. En la actualidad, a los 7 meses de edad, ante la ineficacia del tratamiento insulínico y de los antidiabéticos orales, se encuentra sin tratamiento, manteniendo glucemias que oscilan entre 30-300 mg/dl. Presentaba un retraso pondostatural grave con un peso de 2,7 kg y una talla de 47 cm. En la última determinación analítica realizada persiste la hiperinsulinemia (784 μ U/ml) con valores normales de hormona de crecimiento (HGH) y factor de crecimiento insulinoide (IGF₁).

DISCUSIÓN

Ya en 1916 algunos diabetólogos advirtieron la existencia de niños diabéticos con una variante excesivamente benigna y de evolución lenta de la enfermedad. A pesar de que el cuadro clínico de estos pacientes era superponible al de los niños con diabetes clásica, difería en que no necesitaban insulina para sobrevivir y rara vez presentaban cetoacidosis. En la década de los sesenta, Fajans y Conn describieron una forma de diabetes no insulino dependiente (DMNID), predominantemente hereditaria, que comenzaba en la niñez o a los inicios de la vida adulta. Llamaron a tal cuadro diabetes del adulto de comienzo juvenil o MODY (*maturity onset diabetes in the young*). Desde esa fecha otros investigadores han identificado más variantes de DMNID hereditarias, con causas diversas que incluyen la diabetes que surge en enfermedades mitocondriales, síndromes de resistencia a la insulina o bien las debidas a insulinas estructuralmente anormales (tabla 1)³.

La diabetes insulino resistente se define como el requerimiento de más de 2 U/kg/día de insulina para el correcto control metabólico. Se distinguen dos tipos de resistencia a la insulina (tabla 2)⁴. Las resistencias secundarias son las debidas a circunstancias que normalmente

TABLA 2. Síndromes de resistencia a la insulina

Secundarios
Obesidad
Diabetes tipos 1 y 2
Acidosis
Uremia
Síndrome de Cushing
Administración de corticoides
Gigantismo hipofisario y acromegalia
Primarios
Alteraciones genéticas del receptor
Síndrome de Kahn (tipo A)
Síndrome de Rabson-Mendhall-West
Leprechaunismo
Lipodistrofias
Síndrome de Seip-Berardinelli
Síndrome de Kobberling-Dunningan
Alteraciones inmunitarias
Síndrome de Kahn (tipo B)
Ataxia-telangiectasia
De tipo adquirido
Síndrome de Lawrence

producen insulinoresistencia, siendo ésta habitualmente moderada y desapareciendo al eliminar el factor causal. Las resistencias primarias son cuadros de naturaleza habitualmente genética y la resistencia a la insulina suele ser extrema. El mecanismo patogénico puede ser variado: defectos genéticos del receptor de la insulina, existencia de anticuerpos contra dicho receptor o mecanismos desconocidos. En la actualidad, las mutaciones del gen del receptor de insulina son las únicas causas bien establecidas y reconocidas como productoras de insulinoresistencia, habiéndose establecido una buena correlación entre la disminución de la traducción de la señal observada en receptores mutados *in vitro* y la intensidad del fenotipo clínico. Así, el leprechaunismo, el síndrome de Rab-

son-Mendenhall y el síndrome de Kahn tipo A representan situaciones sin solución de continuidad en la gravedad de la disfunción del receptor, más que considerarlos síndromes independientes⁵. En individuos con lipodistrofia se observan diversos defectos del receptor; sin embargo, los defectos posreceptor al parecer son los más frecuentes^{6,7}. Los síndromes en cuestión tienen manifestaciones clínicas variables, compartiendo algunos signos, quizá como resultado directo del hiperinsulinismo en los diversos tejidos (proliferación anormal de éstos). Estos tejidos tienen en común la presencia de mayor número de receptores de IGF₁, como por ejemplo la piel (acantosis *nigricans*), el ovario (hiperandrogenismo) y el corazón (miocardiopatía hipertrófica)⁸. El leprechaunismo o síndrome de Donohue es un raro síndrome dismórfico que, junto a un fenotipo peculiar (grave retraso del crecimiento prenatal, lipoatrofia con falta generalizada de panículo adiposo, hipertricosis, oncodisplasia, macrogenitalismo, acantosis *nigricans*, manos y pies grandes, distensión abdominal y facies peculiar con orificios nasales amplios, raíz nasal aplanada e hipertrofia gingival que le dan aspecto grotesco, de duendecillo)⁹⁻¹¹ presenta una hiperglucemia (siendo también característica la presencia de hipoglucemias en ayunas) con extrema resistencia a la insulina, que conlleva valores muy elevados de ésta en sangre. Se trata de una enfermedad genética con un mecanismo de transmisión autosómico recesivo. La causa es una mutación en el gen que codifica el receptor de la insulina, lo que ocasiona una alteración en el número, procesamiento o afinidad de dichos receptores, o en la función posterior a la unión. Se han descrito diferentes mutaciones de dicho gen¹²⁻¹⁸. El receptor de insulina está codificado por un solo gen compuesto por 22 exones y localizado en el cromosoma 19. El receptor de la insulina es una glucoproteína tetramérica transmembranosa compuesta por dos subunidades alfa y dos beta. El polipéptido precursor consta de 1.355 aminoácidos que mediante proteólisis en el residuo 732 origina las subunidades alfa y beta que se unen por puentes disulfuro. La unión de la insulina al receptor se produce en la subunidad alfa. Una vez realizada se produce la activación intracelular de la tirosinasa. En nuestro paciente se han detectado dos mutaciones: la del exón 2 (heredado del padre) que codifica la subunidad alfa y otra en el exón 13 (heredado de la madre) que produce una disminución en la rotura proteolítica del prorreceptor, en el transporte del receptor a la membrana celular, en la actividad tirosinasa y en la afinidad (casi del 50%) del receptor por la insulina⁵. Es posible el diagnóstico prenatal mediante análisis del ADN obtenido mediante biopsia de las vellosidades coriales¹⁹. Está indicada su realización en mujeres embarazadas con el antecedente previo de haber tenido un hijo afectado.

El tratamiento incluye desde la utilización de insulina en dosis altas hasta la administración de antidiabéticos orales, sin haberse demostrado resultados satisfactorios. Re-

cientemente se han publicado casos tratados con rhIGF-I siendo los resultados esperanzadores tanto en cuanto al control metabólico (valores de Hb_{A1c} cercanos a la normalidad) como en cuanto al patrón de crecimiento²⁰.

Agradecimiento

Agradecemos a la Prof. Jacqueline Capeau de la Facultad de Medicina Saint-Antoine de París la realización del estudio genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fosel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 944-948.
2. Von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704-708.
3. Glaser Nicole S. Diabetes insulino independiente en niños y adolescentes. *Pediatr Clin North Am* (ed esp) 1997; 2: 329-360.
4. Rodríguez Hierro F. Diabetes Mellitus (D): Generalidades. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995; 965-983.
5. Potau N, Riqué S. Insulino resistencia. Del gen a la clínica. *Am Esp Ped* 1998; vol. (Supl 11): 51-53.
6. Copeland K, Nair K, Kaplowitz PB, Robbins DC, Calles-Escandon J. Discordant metabolic actions of insulin in extreme lipodystrophy of childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1240-1245.
7. Van der Vorm E, Kuipers A, Bonenkamp J, Kleiger WJ, Van Maldergem L, Herwig J et al. Patients with lipodystrophic diabetes mellitus of the Seip-Berardinelli type express normal insulin receptors. *Diabetologia* 1993; 36: 172-173.
8. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 1998; 11: 500-505.
9. Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998.
10. Ozbey H, Ozbey N, Tunnessen W. Picture of the Month. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1031-1032.
11. Gurgey A, Gogus S, Saatci U, Bilginturan N, Yordam N, Coskun T et al. Leprechaunism in two Turkish patients. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 387-393.
12. Whitehead J, Soos M, Jackson R, Tasic V, Kocova M, O'Rahilly S. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohue syndrome. *Diabetes* 1998; 47: 1362-1364.
13. Hart LM, Lindhout D, Van der Zon GCM, Kayserilli H, Apak MY, Kleijer WJ et al. An insulin receptor mutant (Asp707 → Ala), involved in leprechaunism, is processed and transported to the cell surface but unable to bind insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 18719-18724.
14. DiMeglio L, Smith S, Wang Y, Longo N, Freidenberg G. Novel insulin receptor mutations responsible for severe insulin resistance with progressive growth failure. *Pediatr Res* 1999; 45: 88A.
15. Kadowaki H, Takahashi Y, Ando A, Momomura K, Kaburagi Y, Quin JD et al. Four mutant alleles of the insulin receptor gene associated with genetic syndromes of extreme insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Aug 28; 237: 516-520.

16. Kosztolanyi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: a syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 253-255.
17. Takahashi Y, Kadowaki H, Momomura K, Fukushima Y, Orban T, Okai T et al. A homozygous kinase-defective mutation in the insulin receptor gene in a patient with leprechaunism. *Diabetologia* 1997; 40: 412-420.
18. Jospe N, Kaplowitz PB, Furlaneto RW. Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene of a patient with severe insulin resistance: leprechaunism and the role of the insulin-like growth factor receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 229-235.
19. Desbois-Mouthon C, Girodon E, Ghanem N, Caron M, Pennerath A, Conteville P et al. Molecular analysis of the insulin receptor gene for prenatal diagnosis of leprechaunism in two families. *Prenat Diagn* 1997; 18: 657-663.
20. 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: 542-549.