

ACANTOSIS NIGRICANS SEVERA EN EL CONTEXTO DE LOS SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA INSULINA. SÍNDROME DE RABSON - MENDENHALL.

PRIMER CASO DESCRITO EN LA LITERATURA MÉDICA ECUATORIANA.

Tama Viteri Francisco A^{1,a}

RESUMEN

Los síndromes monogénicos de insulinoresistencia sin lipodistrofia constituyen un grupo de entidades infrecuentes que incluyen los síndromes de Donohue o leprechaunismo, Rabson-Mendenhall y resistencia a la insulina tipo A. Se caracterizan por un amplio espectro fenotípico que asocia insulinoresistencia extrema y alteraciones hidrocarbonadas de grado variable.

Presento un caso de resistencia a la insulina tipo A, con un genotipo característico de los pacientes con Resistencia grave a la insulina de tipo A, con talla baja, facies acromegaloide, severa acantosis nigricans, y displasia dental, suponemos al tenor de los hallazgos de otros casos similares es debido a una mutación en heterocigosis en el exón 19 del gen del receptor de insulina que codifica para el dominio tirosinquinasa. Se destaca la elevada morbilidad de dicha entidad, a pesar de incluirse dentro del espectro menos grave de los síndromes genéticos de resistencia insulínica, así como la ausencia de una terapia satisfactoria. El estudio molecular suele revelar el diagnóstico e informa del pronóstico y la supervivencia, factores ligados a la función residual del receptor, además de contribuir al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

Luego de haber hecho una exhaustiva revisión sistemática con relación a la entidad que describo, en las bases de datos en la web: LILAC's, Latindex, y Scielo, no hemos encontrado reporte de casos similares, por consiguiente, este sería el primero descrito en la literatura médica ecuatoriana y latinoamericana.

Palabras Clave: acantosis, nigrica

SUMMARY

Insulin resistance syndromes without lipodystrophy are an infrequent and heterogeneous group of disorders with variable clinical phenotypes, associated with hyperglycemia and hyperinsulinemia. The three conditions related to mutations in the insulin receptor gene are leprechaunism or Donohue syndrome, Rabson-Mendenhall syndrome, and Type A syndrome. A case is presented on a patient diagnosed with type A insulin resistance, defined by the triad of extreme insulin resistance, acanthosis nigricans, and hyperandrogenism, carrying a heterozygous mutation in exon 19 of the insulin receptor gene coding for its tyrosine kinase domain that is crucial for the catalytic activity of the receptor. The molecular basis of the syndrome is reviewed, focusing on the structure-function relationships of the insulin receptor, knowing that the criteria for survival are linked to residual insulin receptor function. It is also pointed out that, although type A insulin resistance appears to represent a somewhat less severe condition, these patients have a high morbidity and their treatment is still unsatisfactory.

Keywords: acantosis, nigrica

INTRODUCCIÓN

Los síndromes monogénicos de resistencia a la insulina constituyen un grupo de entidades infrecuentes, probablemente infradiagnosticadas en casos leves. Cursan con amplio espectro fenotípico, incluyendo hiperinsulinismo y resistencia insulínica severa, con grados diversos de alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Se conocen 30 mutaciones en el gen del receptor de insulina (Ins-R) causantes de dichos síndromes (MIM 147670) con fenotipo variable, representando grados de un espectro continuo de gravedad, dependiendo de la disfunción del receptor: síndrome de insulinoresistencia tipo A (MIM 147670), caracterizado por resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans e hiperandrogenismo, sin asociar obesidad ni lipoatrofia; síndrome de Donohue o Leprechaunismo (OMIM 246200), y el síndrome de Rabson-Mendenhall (OMIM 262190)

Presentamos un caso de resistencia insulínica monogénica tipo A, enfatizando la importancia del estudio molecular, tanto para el mejor conocimiento de la patogénesis y la relación genotipo-fenotipo, como para la futura optimización del tratamiento. Destacamos la elevada morbilidad de este síndrome, a pesar de encuadrarse dentro del espectro más leve de los síndromes genéticos de resistencia extrema a la insulina.

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA DE TIPO A. SÍNDROME DE RABSON-MENDENHALL (SRM)

•**Definición.**- El SRM (OMIM 262190), es un trastorno hereditario autosómico recesivo, sumamente raro, de prevalencia desconocida, y de aparición temprana, se caracteriza por un retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal (Dwarfismo), hipotrofia de los tejidos muscular y adiposo, acantosis nigricans (lesión cutánea asociada con resistencia extrema a la insulina, a nivel del receptor), displasia dental, anomalías de pelo y uñas, hirsutismo y facies acromegaloide. En algunos casos se ha descrito una hipertrofia de la glándula pineal.

•**Genética.**- Los síndromes de resistencia a la insulina se producen por la existencia de anticuerpos circulantes contra el receptor insulínico (síndrome tipo B) o por defectos genéticos con ausencia de dicho receptor (síndrome tipo A clásico, leprechaunismo y SRM). En este último caso, se han descrito diversas mutaciones en los alelos del gen del receptor de insulina (INSR), localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.2).

El SRM clásicamente se considera como una forma clí-

nica intermedia entre el síndrome tipo A (más leve) y el leprechaunismo (más grave). Con ellos comparte datos clínicos como acantosis nigricans, retraso en el crecimiento, hiperandrogenismo y pubertad precoz. Sin embargo, posee rasgos diferenciales específicos: hiperplasia pineal, alteraciones dentarias, prognatismo o uñas displásicas y gruesas.

•**Manifestaciones clínicas:** Clínicamente, se manifiesta con la presencia de hiperinsulinismo asociado a otras alteraciones como malformaciones o displasias dentarias (macrodoncia, apiñamiento dentario), hiperandrogenismo, retraso de edad ósea, déficit del crecimiento, hiperplasia de la glándula pineal, entre otros. Para llegar al diagnóstico definitivo es necesario la realización de estudio genético (secuenciación génica).

Los principales hallazgos clínicos asociados al SRM son la precocidad o displasia dental, hiperplasia gingival y pineal y otras dismorfias. Con frecuencia también presentan acantosis nigricans, crecimiento abundante de cabello y uñas, cabeza gruesa, prognatismo (fascie simiesca), incremento del tamaño de los genitales, distensión abdominal, etc.

•**Fisiopatología:** La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva rasgo, y con frecuencia afecta a los niños de padres consanguíneos. Como en el leprechaunismo, del que el SRM representa la forma menos grave, la enfermedad es causada por la modificación molecular de ambos alelos del gen de la insulina-receptor.

•**Diagnóstico:** En estadios iniciales, las determinaciones hormonales y bioquímicas demuestran hiperinsulinemia con normo e hipoglucemias preprandiales. En fases más avanzadas, se desarrolla hipoinsulinismo con hipoglucemias posprandiales y cetoacidosis diabética. Esta complicación es la que determina la mayor morbilidad en el SRM.

La sospecha diagnóstica del SRM se basa en la clínica, datos bioquímicos y hormonales (péptido C, HbA1C, insulínemia, ACTH, cortisol, hormona tirotrópica, IGF-1), del paciente. El hallazgo en la RM cerebral de hiperplasia pineal apoya el diagnóstico.

Para llegar a la confirmación del síndrome es necesaria la realización de estudios genéticos que objetiven la mutación del receptor de insulina. Lamentablemente no se pudo realizar el estudio para determinar la mutación que presentaba nuestra paciente. Por consiguiente no se pudo demostrar correlación entre el genotipo y el fenotipo, aunque se sabe que aquellas mutaciones que no anulan por completo la actividad de la insuli-

¹ Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas
^a Médico Internista - Docente

Recibido el 08 de Octubre del 2014
Aceptado el 12 de Noviembre del 2014

Correspondencia
Dr. Francisco Tama Viteri A.
Médico Internista
Email: ftamav@hotmail.com
Celular: 0980199267
Guayaquil - Ecuador

na se relacionan con mejor pronóstico, lo que podría ocurrir en nuestra, aunque no se ha podido determinar dicha actividad

El análisis genético del gen del receptor de insulina revela la presencia de una mutación en homocigosis consistente en la sustitución de glutamina por lisina en posición 42 (Q42K), lo que confirma el diagnóstico de SRM. Es de anotar que se debe solicitar bioquímica sanguínea glucemia, (insulina, péptido C), estudio de imágenes (RMN de la glándula pineal, radiografías odontológicas).

•**Tratamiento:** En la actualidad, el tratamiento del SRM no es curativo y presenta numerosas controversias. Se basa en la administración de insulina a altas dosis e hipoglucemiantes orales que actúan como sensibilizantes de la insulina, entre ellas la metformina o las tiazolidinedionas.

La metformina disminuye los niveles de insulina, favorece la captación de glucosa en tejido periférico y disminuye la síntesis hepática de ésta. Además, mejora el perfil lipídico con reducción del peso. Las tiazolidinedionas disminuyen los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. La asociación de estos sensibilizantes ha demostrado ser efectiva en algún paciente.

Por otro lado, Cochran et al publicaron un estudio de dos pacientes de 13 y 11 años diagnosticados de SRM que recibieron, además de insulina, metformina y tiazolidinedionas, tratamiento con leptina (a dosis de 0,03mg/kg/día) durante 10 meses, presentando una disminución de los niveles de insulina, glucosa posprandial y valores de hemoglobina glucosilada, así como una disminución en el porcentaje de masa grasa corporal de los pacientes y del apetito. El mecanismo por el que la leptina mejora la sensibilidad a la insulina no está claro: podría explicarse por una activación de la 5'AMP cinasa o porque la leptina actúe directamente sobre algún sustrato, por consiguiente, dosis farmacológicas de leptina humana puede resultar en la mejora de la hiperglucemia en ayunas, hiperinsulinemia, la glucosa basal, y la glucosa y la tolerancia a la insulina.

Otro tratamiento disponible es la administración de IGF-I asociado en ocasiones con IGFBP3 (proteína de unión a IGF), para mejorar el metabolismo de estos pacientes al preservar la función de las células beta del páncreas. Otros tratamientos como la hormona de crecimiento en pacientes con SRM y talla baja, no han demostrado resultados alentadores. Dosis farmacológicas de leptina humana puede resultar en la mejora de la hiperglucemia en ayunas, hiperinsulinemia, la glucosa basal, y la glucosa y la tolerancia a la insulina.

•**Pronóstico:** El pronóstico de los pacientes con DRM se sitúa en torno a los 5-15 años de vida, edad en la que no se encuentra la paciente que presento, Probablemente debido a la diabetes que es extremadamente difícil de controlar tiene lugar en la infancia y, a menudo concurren complicaciones como ácido acetosésis severa y lesiones microvasculares. Sin embargo, a pesar de esta situación se han descrito casos con supervivencia más prolongada, presumiblemente en aquellos cuyas mutaciones no anulan por completo la actividad de la insulina, como se ha referido anteriormente.

• SINDROMES DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El síndrome de resistencia a la insulina, resistencia a la insulina o insulinoresistencia es un término de uso reciente que designa una situación en la que los tejidos del organismo dejan de responder a la insulina, de manera que el organismo deja de poder utilizar la glucosa de manera apropiada.

Actualmente, la mayor cantidad de calorías que ingerimos provienen de carbohidratos y en la mayoría de los casos, estos carbohidratos son "carbohidratos simples" tales como el azúcar, dulces y productos procesados con azúcar añadida (pasteles, sodas, galletas, etc.) los cuales son absorbidos más rápidamente por el torrente sanguíneo. Esto obliga al páncreas a liberar una cantidad mayor de insulina de modo que los niveles de glucosa en la sangre se mantengan en niveles normales. Si constantemente ingerimos este tipo de alimentos y además no realizamos ejercicios, con el paso del tiempo las células pueden ir perdiendo la capacidad de responder a las señales de la insulina, es decir que éstas se pueden ir tomando insulino resistentes ó intolerantes a la glucosa y los niveles de glucosa en la sangre tienden a elevarse. Si esto sucede el cerebro enviará de inmediato una señal al páncreas para que libere más insulina al torrente sanguíneo para que los niveles de glicemia se mantengan en niveles normales.

El resultado de esto será que los niveles de insulina en la sangre estarán elevados, a esto se le conoce como "Hiperinsulinemia" ó "Hiperinsulinismo". La Hiperinsulinemia a su vez también causa problemas serios al organismo.

En la actualidad, la mayoría de los alimentos que consumimos también tienen un alto contenido de grasas saturadas que incrementan la incidencia de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, elevados niveles de colesterol y triglicéridos que, además del sedentarismo, son los principales factores de riesgo de insulino resistencia, problemas cardiovasculares y cerebro vasculares. Esto no quiere decir que un individuo que tenga un peso corporal adecuado, no pueda presentar "insulino

resistencia" ya que el factor genético también juega un papel muy importante de riesgo. A continuación me referiré a los tipos de resistencia a la insulina.

Los síndromes monogénicos de resistencia a la insulina constituyen un grupo de entidades infrecuentes, probablemente infradiagnosticadas en casos leves. Cursan con amplio espectro fenotípico, incluyendo hiperinsulinismo y resistencia insulínica severa, con grados diversos de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.

Se conocen 30 mutaciones en el gen del receptor de insulina (Ins-R) causantes de dichos síndromes (MIM 147670) con fenotipo variable, representando grados de un espectro continuo de gravedad, dependiendo de la disfunción del receptor: síndrome de insulinoresistencia tipo A caracterizado por resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans e hiperandrogenismo, sin asociar obesidad ni lipoatrofia; síndrome de Donohue o Leprechaunismo (SD; MIM 246200), y el SRM.

Presento un caso de resistencia insulínica monogénica tipo A, muy sugestivo del SRM, lamentablemente no se pudo realizar el estudio molecular por cuestiones de financiamiento, sin embargo, apoyo la descripción en criterios moleculares para un mejor conocimiento de la patogénesis y la relación genotipo-fenotipo, como para la futura optimización del tratamiento. Destaco la elevada morbilidad de este síndrome, a pesar de encuadrarse dentro del espectro más leve de los síndromes genéticos de resistencia extrema a la insulina.

Para mayor comprensión molecular de la patología describiré lo más importante del receptor y su resistencia.

El Receptor de insulina (Ins-R) es una glucoproteína de superficie compuesta por 4 subunidades: 2 extracelulares (α) y 2 intracelulares (β). Cualquier defecto en su función puede ser responsable de síndromes de resistencia extrema a la insulina, como ocurre en este caso.

Aunque se desconoce la prevalencia global de mutaciones del gen del Ins-R, algunos autores indican la posibilidad de estimación indirecta a partir de la incidencia de leprechaunismo, estableciendo un mínimo estimado de 1:1.000-1:2.000 para la frecuencia de alelos mutados en la población general de EE. UU.

Habitualmente, las mutaciones bialélicas del Ins-R humano se asocian típicamente a 2 síndromes de resistencia a la insulina: el SD, también conocido como leprechaunismo, y el SRM, ambos caracterizados por retraso de crecimiento intrauterino y posnatal (Dwarfismo), dismorfia facial, acantosis nigricans, hiperinsu-

linismo con hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial.

El síndrome de IR tipo A se relaciona con mutaciones dominantes inactivadoras en el gen del Ins-R, localizadas en el dominio tirosinasa del mismo, como la mutación en heterocigosis detectada en nuestro caso, aunque también están descritas mutaciones bialélicas. No obstante, aunque el fenotipo clínico de los pacientes con síndromes monogénicos de resistencia a la insulina parece anticipar la diana del defecto molecular en el Ins-R, existe una considerable heterogeneidad. Así, en pacientes con IR tipo A existe variabilidad en el grado de resistencia a la insulina y evolución clínica, siendo aquellos con mutaciones en la subunidad α o mutaciones homocigóticas en la subunidad β los que tienden a tener fenotipos de mayor severidad. Por el contrario, mutaciones en heterocigosis en la subunidad β , como ocurre en nuestro caso, parecen predecir una menor severidad clínica.

Aunque el genotipo en el locus del receptor de insulina parece ser el mayor determinante del fenotipo, no siempre explica las manifestaciones clínicas; se sospecha que factores ambientales (alimentación, ejercicio) influyan en la expresión clínica.

Es probable que otros genes tengan también un impacto en la modulación de estos síndromes clínicos de resistencia extrema a la insulina, como se ha indicado.

La mutación por ejemplo de Arg1131Trp afecta al primer residuo de arginina del bucle catalítico del Ins-R, residuo aminoácido universalmente conservado en todas las proteincinasas y crucial para su actividad catalítica (con fines didácticos véase la Figura 2). Dicha mutación, pero con distinto cambio de aminoácido (Gln1131; R1131Q), ha sido descrita por Kishimoto et al., confirmando su repercusión funcional y demostrando que es responsable de una disminución significativa de la capacidad de autofosforilación del receptor y, por tanto, de la actividad tirosinasa. Se han identificado diversas mutaciones en el bucle catalítico del Ins-R, alterando directamente la actividad tirosinasa del receptor y siendo responsables de algunos de los síndromes monogénicos de insulinoresistencia en sus distintas expresiones

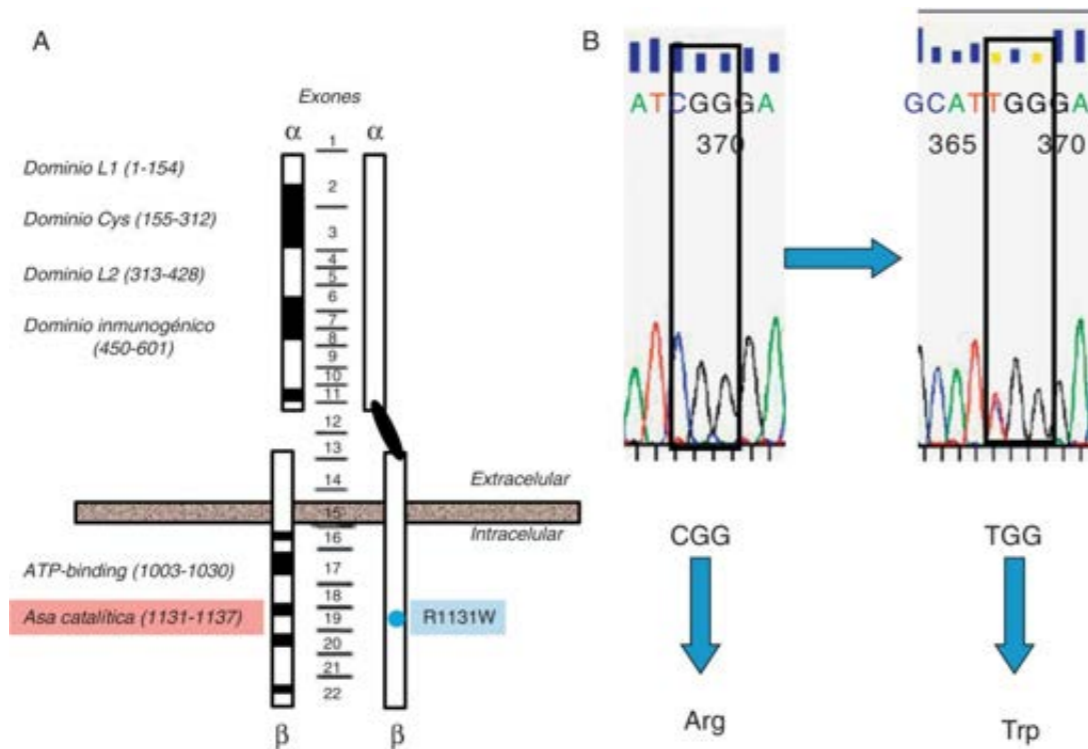


Figura 2.- Representación esquemática del gen del receptor de insulina y mutación de la paciente. A) Representación esquemática del gen del receptor de insulina y localización de la mutación detectada en nuestra paciente (punto azul) afectando al dominio catalítico del receptor (Arg-Asp-Leu-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Asn, residuos aminoácidos 1131-1137, localizados aproximadamente unos 100 residuos aguas abajo del sitio de unión a ATP) (sombreado en rojo). Los exones quedan indicados en el centro de la figura. B) Mutación Arg1131Trp de la paciente. B) Esferograma con la secuencia normal del gen del receptor de insulina (CGG→arginina) y la mutación en la paciente (TGG→triptófano).

Las mutaciones en el dominio tirosincinasa inhiben también la endocitosis del receptor mutado, principal mecanismo de aclaramiento de insulina, lo que explica, parcialmente, el incremento de los niveles de insulina en estos pacientes. Además, la deficiente actividad tirosincinasa del receptor mutado explica la resistencia a la regulación a la baja del receptor inducida por la insulina, proceso que requiere igualmente la integridad del mecanismo de endocitosis.

En relación con la aparente levedad del síndrome de IR tipo A, hay que destacar que la mayoría de los pacientes descritos en la literatura presentan diabetes en el momento de diagnóstico, aunque no en el caso que presento, asociando una alta morbimortalidad evolutivamente. Así, en el grupo de pacientes descrito por Musso et al., 6 de los 8 pacientes con IR tipo A tenían

diabetes al diagnóstico y 7 de los 8 pacientes descritos presentaban diversos grados de retinopatía, nefropatía y/o neuropatía a los 30 años de evolución. Aunque la mayoría de los casos asocian dislipidemia.

La mayoría de los pacientes mantienen un mal control metabólico a pesar del tratamiento. Como la mayoría de los tratamientos disponibles son insatisfactorios, se han ensayado terapias alternativas (IGF-I o leptina recombinante humana) con resultados no concluyentes.

En resumen, presento un caso infrecuente de síndrome de insulinoresistencia severo tipo A, compatible con el SRM, asociado a una mutación en el dominio tirosincinasa del Ins-R, crucial para su funcionalidad, al tenor de lo enunciado en líneas anteriores. Profundizar en el estudio molecular de los síndromes genéticos de resistencia insulínica es relevante, ya que el pronóstico y la supervivencia van unidos a la función residual del receptor, pudiendo permitir el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

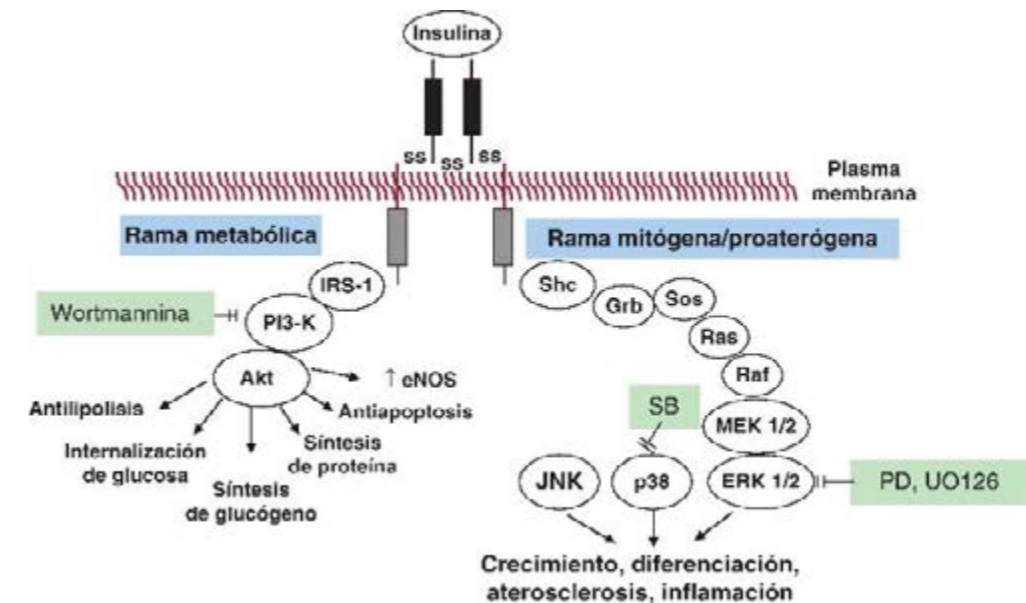
Pasare a revisar el efecto de la insulinemia sobre la expresión génica de enzimas glicolíticas, lipogénicas y mitogénicas

A modo de introducción y recordatorio al lector, es importante señalar que la insulina es una hormona anabólica por excelencia ya que permite la degradación de compuestos sencillos hacia la formación de otros más complejos, requiriendo gasto de energía

para este proceso. Por su parte la insulina dispone glucosa a las células para el cumplimiento de los debidos procesos de síntesis llevados a cabo en la misma, la hormona actúa cuando el nivel de la glicemia es alto por lo que ésta, favorece la integración de glucosa en las células. La concentración de insulina en sangre es lo que se conoce como insulinemia, cuyos valores normales van desde 2 mcU/ml a 20 mcU/ml y de 50 mcU/ml a 200 mcU/ml en situación basal y postprandial respectivamente.

La insulina cumple la función de guía de la glucosa a la célula para promover rutas metabólicas, para ello, justo al ser segregada por el páncreas se une a un receptor de insulina; no obstante en ocasiones esta entrega de glucosa falla ya que el sistema de señalización está alterado por distintos factores, normalmente genéticos, de forma que la célula no solo no capta glucosa adecuadamente sino que informa al páncreas que carece de la insulina necesaria y así el órgano continúa con la producción de esta hormona.

La insulina al unirse a su receptor de membrana va a desatar una serie de eventos definidos como cascadas de señalización intracelular, una de estas cascadas activadas por la insulina es la cascada de señalización de las MAP quininas, al terminar esta cascada de eventos se finalizara por estimular la expresión génica de ciertas enzimas que ayudaran a la digestión de los hidratos de carbono ingeridos en el periodo postprandial, antes de continuar es importante señalar a Michael W. King, Ph. D que indica que "la insulina, secretada por las células-β del páncreas, entra directamente al hígado por vía de la vena porta, en donde ejerce efectos metabólicos profundos. Estos efectos son la respuesta de la activación del receptor de la insulina que pertenece a la clase de receptores de la superficie celular que tienen una actividad de tirosina cinasa intrínseca. El receptor de la insulina es un heterotetrámero de 2 sub-unidades extracelulares α unidas por puentes disulfuro a 2 sub-unidades transmembrana β."



Vía de señalización de la insulina. Tras la unión a su receptor de tirosincinasa, la insulina induce la dimerización del receptor y la activación de una cascada de fenómenos de fosforilación que produce dos clases de efectos: a) efectos «metabólicos», que fomentan el transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y proteínas, la inhibición de la lipólisis, la protección contra la apoptosis y la liberación de óxido nítrico (que se describen de manera amplia como efectos «antiinflamatorios»), y b) efectos de fomento del crecimiento y la diferenciación que conducen a fomento de la inflamación y la aterogénesis (es decir, la señalización de la insulina con efectos proinflamatorios y mitogénicos). Abreviaturas: Akt: proteína cinasa B; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ERK: cinasa receptora extracelular; IRS-1: receptor de sustrato de insulina 1; JNK: cinasa terminal c-Jun NH2-1; MEK: proteína cinasa activada por mitógenos/cinasa receptora extracelular; p38: proteína cinasa activada por mitógenos p38; PD (PD98059) y UO126: inhibidores de cinasa receptora extracelular 1/2; PI3-cinasa: fosfatidilinositol (IP)3 cinasa; wortmannina: inhibidor de PI3-cinasa.

Información adicional. La insulina activa la vía de las MAPK a través de dos mecanismos: en el primero, la activación del IR promueve la asociación de la proteína Shc (rama mitogénica), la cual une al complejo Grb2/SOS; SOS activa a Ras, la cual inicia el encendido de la cascada de las MAPK. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK y de las ERK1/2. Alternativamente existe una vía independiente de Shc pero dependiente de la activación del IRS por la que la insulina es capaz de activar a las MAPKs. En esta, una vez activo IRS, une al complejo Grb2/SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc."

Cabe destacar que los efectos de la insulina en el metabolismo de la glucosa son más prominentes en tres tejidos: hepático, muscular y adiposo. En el hígado, la insulina disminuye la producción de glucosa porque se inhibe la neoglucogénesis y la degradación de glucógeno. En el músculo y tejido adiposo, la insulina aumenta la captación de glucosa en la membrana celular.

Con relación a la homeostasis de glucosa hepática, los efectos de la activación del receptor son eventos específicos de fosforilación que llevan a un incremento en el almacenamiento de glucosa con una disminución concomitante en la secreción de glucosa por el hígado a la circulación.

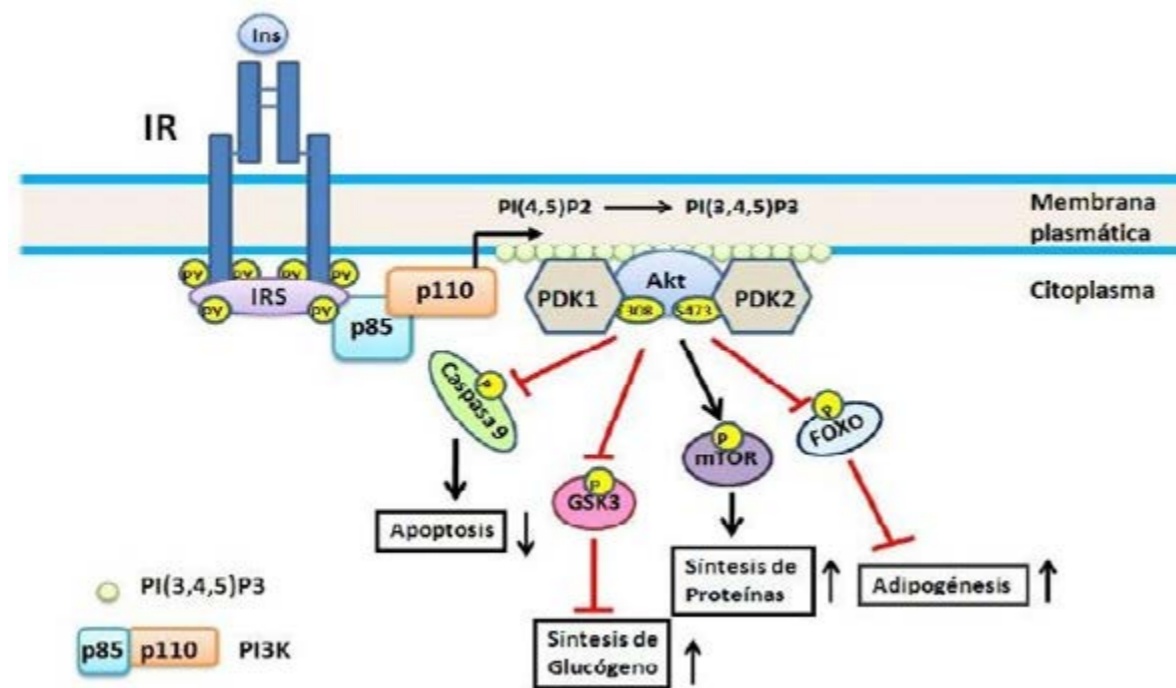
Efectos génicos causados por la insulinemia sobre las enzimas lipogénicas:

La insulina al realizar una interacción ligando/receptor va a facilitar la expresión de enzimas lipogénicas como re-

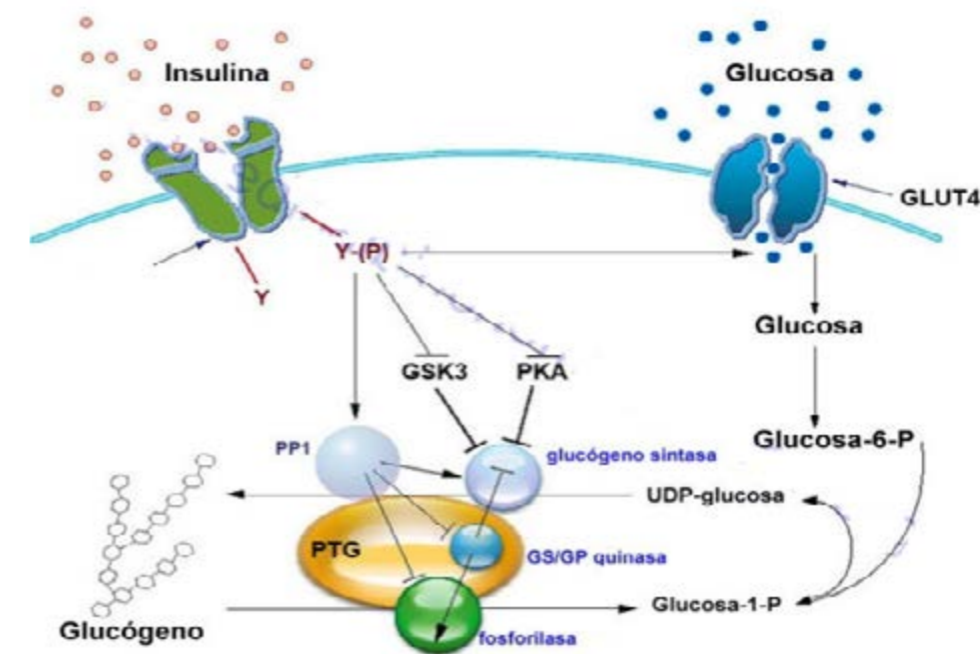
sultado de la activación de la cascada de señalización de la MAPquinasas, esto ayudara a la síntesis y captación de ácidos grasos, triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, además esta hormona restringe los niveles de acetil-CoA en la célula inhibiendo la proteína quinasa b (PKB).

Al estimular a la lipoproteína lipasa se liberaran ácidos grasos de las lipoproteínas degradadas, estos ácidos grasos luego serán esterificados junto al glicerolfosfato procedente de la glicolisis. Esta hormona además causara un aumento en la síntesis de AG (ácidos grasos) en el tejido hepático aumentando así los niveles moleculares de malonil-CoA, señal que reducirá así los niveles de camitina, evitando el paso de AG al espacio intramitochondrial y así mismo inhibiendo la beta oxidación de los ácidos grasos.

De esta manera es como la insulinemia ejerce su efecto sobre la expresión génica de enzimas glicolíticas y lipogénicas.



La otra cascada originada como consecuencia de la unión insulina/receptor es la y la otra es la PI3K/Akt la cual representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo. Según, Jesús Alberto Olivares Reyes y Araceli Arellano Plancarte, "Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo. El IR activo y autofosforilado, activa a IRS la cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tyr (Y) que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 da por resultado la activación de p110 y a consecuencia de ello, p110 tiene acceso a su sustrato PI(4,5)P2, el cual es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI(3,4,5)P3, que sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 y Akt. El complejo proteico PDK2 activa a Akt, induciendo una primera fosforilación en la Ser473 que es seguida por una fosforilación en la Thr308, esta última inducida por PDK1. Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta, como mTor, FOXO, GSK3 y caspasa 9."



Efectos génicos causados por la insulinemia sobre las enzimas glicolíticas: Una de las enzimas expresadas por las cascadas, la glucoquinasa, una enzima responsable del metabolismo del glucógeno en el tejido hepático, esta, está encargada de la reacción de fosforilación de la glucosa, activándola y volviéndola glucosa 6-P para así evitar la salida de la misma de la membrana y así poder continuar con la degradación de la misma y finalmente producir piruvato, el cual seguirá distintas vías.

Además es importante señalar debido a lo antes ya mencionado que en el hígado el ingreso de glucosa se incrementa dramáticamente debido a la actividad incrementada de las enzimas glucoquinasa, fosfofructoquinasa-1 (PFK-1), y piruvato quinasa (PK), las enzimas claves reguladoras de la glicólisis.

• ACANTOSIS NIGRICANS ASOCIADAS A LOS SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Por otro lado, la Acantosis Nigricans (AN) fue descrita inicialmente por Sigmund Pollitzer y Viktor Janovsky en el "Internationalen Atlas seltener Hautkrankheiten" en 1890. La AN se caracteriza por una hiperpigmentación difusa de la piel, que inicialmente adopta un aspecto sucio y aterciopelado. Más tarde, la hiperpigmentación se acompaña de hipertrofia, aumento de los surcos cutáneos y papilomatosis, hasta formar finalmente placas rugosas y mamelonadas (acrocordones).

Puede afectar a cualquier zona del cuerpo, pero se localiza preferentemente en: cara posterior y lateral del cuello (imágenes 1 y 2), axilas (imagen 2), pliegues inguinales, fosa antecubital y poplitea, ombligo y área perianal. El aspecto y la distribución simétrica de las lesiones permiten usualmente realizar el diagnóstico. En caso de duda, los rasgos característicos del estudio histológico consisten en hiperqueratosis y acantólisis leve que alterna con papilomatosis dérmica e hiperpigmentación de la capa basal (imagen 7).

La AN se clasifica en 5 tipos: idiopática o asociada a obesidad, sindrómica o endocrina, benigna o hereditaria, maligna e inducida por drogas. Su prevalencia es diferente de acuerdo a la raza, 13,3% en negros, 5,5% en Hispanos y < 1% en blancos no Hispanos. No hay diferencia en cuanto a sexo o edad. La mayoría son de causa idiopática y están relacionados a obesidad. Se postula que el calor, fricción y maceración de las flexuras lo cause pero también se ha encontrado que estos pacientes tienen niveles de insulina en ayunas marcadamente elevados.

Probablemente la interacción entre niveles excesivos de insulina circulante y los receptores de factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) de los queratinocitos lleve al desarrollo de acantosis. Se ha descrito una prevalencia de 66% en adolescentes con más de 200% de su peso corporal ideal. Este tipo de AN es reversible.

La prevalencia de la forma maligna fue en un estudio de 2 en 12000 pacientes. El compromiso puede presentarse en cualquier lugar de la piel pero es más común es en las flexuras, cuello, axila, ingle, en la su-

perficie dorsal de los dedos, en la boca y alrededor de los pezones y ombligo. En los niños la zona más afectada es la nuca. Se describen casos raros de AN autosómica dominante, no relacionada con obesidad, endocrinopatías ni anomalías congénitas, aparece en la niñez y se acentúa en la pubertad.

En lo relacionado a endocrinopatías existe el Síndrome de acantosis nigricans tipo A, asociado a resistencia a la insulina hiperandrogénico HAIRAN, que incluye obesidad, hirsutismo e hiperandrogenismo en mujeres, en este caso particular el lugar principal de hiperpigmentación es la vulva.

En los estados que se asocia a resistencia a la insulina, la AN se relaciona en grados variables a factores de riesgo cardiovascular como la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad. Su hallazgo evidencia clínicamente el grado de compensación metabólica. El tipo B está asociado a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto. Las drogas asociadas a desarrollo de AN secundaria incluyen corticoides sistémicos, ácido nicotínico, estrógenos y anticonceptivos orales.

Histológicamente se observa hipertrofia papilar (papilomatosis), hiperqueratosis con acantosis irregular leve; el incremento de los melanocitos en la capa basal de la epidermis puede ser leve o estar ausente. También puede encontrarse escaso infiltrado dérmico constituido por linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente neutrófilos.

El diagnóstico es clínico, puede confundirse con nevos lineares, nevos melanocíticos, al inicio con enfermedad de Addison, hemocromatosis o hiperpigmentación post-inflamatoria. La patología oral debe diferenciarse de enfermedad de Cowden, granulomatosis de Wegener o de la enfermedad de Darier.

El mecanismo mediante el cual un cáncer induce AN aún no se ha establecido, se ha sugerido que es probablemente debido a que algunos productos tumorales estimulan los queratinocitos y fibroblastos dérmicos a nivel de receptores celulares. Se presume que básicamente está asociado a adenocarcinomas debido a su posibilidad de secretar polipéptidos, sin embargo existen reportes aún más raros de relación con sarcomas y malignidades hematológicas. Existen reportes aislados que encuentran niveles elevados del factor de transformación de crecimiento \pm (TGF- β) que es estructuralmente similar al factor de crecimiento epidérmico y por lo tanto un buen candidato para producir AN.

• SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA INSULINA TIPO A Y ACANTOSIS NIGRICANS

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A (MIM 147670), pertenece al grupo de síndromes de resistencia extrema a la insulina (que incluye también el leprechaunismo, las lipodistrofias, el síndrome de Rabson-Mendenhall) y el síndrome de resistencia a la insulina tipo B (para mayor información consúltese estas patologías).

Este síndrome se caracteriza por la triada de hiperinsulinemia, AN (lesión cutánea asociada con resistencia a la insulina) y signos de hiperandrogenismo (hipertrofia del clítoris e hirsutismo) en mujeres sin lipodistrofia y que no tienen sobrepeso. Se trata de un raro trastorno de prevalencia desconocida. Normalmente se diagnostica en mujeres jóvenes con signos marcados de hiperandrogenismo, pero la resistencia a la insulina y la AN pueden darse también en los hombres y durante la infancia. En ocasiones se ha asociado a una facies acromegaloide (como mi paciente) y a calambres musculares. La hiperinsulinemia, evidencia biológica de la resistencia a la insulina, se asocia frecuentemente con problemas de tolerancia a la glucosa durante el transcurso de la enfermedad y con un establecimiento progresivo de diabetes. El hiperandrogenismo (asociado con el síndrome del ovario poliquístico o la hipertecosis ovárica) conlleva problemas de fertilidad. En algunos casos, el síndrome está causado por mutaciones heterocigotas en el gen del receptor de la insulina (INSR; 19p13.3-p13.2), afectando a la región que codifica para el dominio tirosina-quinasa.

La transmisión es autosómica dominante. También se han descrito mutaciones homocigotas afectando al dominio de unión de la insulina del receptor. Sin embargo, únicamente entre 15 y 20% de mujeres pacientes con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y AN presentan mutaciones en el gen del receptor de insulina. Cuando no se encuentran estas mutaciones, se desconoce la causa de la enfermedad, puede ser considerada como un síndrome HAIRAN.

El diagnóstico diferencial incluye las otras formas de resistencia extrema a la insulina, en particular los síndromes lipodistróficos, en los cuales, las anomalías de repartición del tejido adiposo pueden ser clínicamente mínimas.

El diagnóstico diferencial con el síndrome de resistencia a la insulina tipo B se basa en la ausencia, en el caso del tipo A, de autoanticuerpos anti-receptores de insulina. El tratamiento consiste en medidas higiénico-dietéticas y/o toma de medicamentos (metfor-

mina, glitazonas u otros antidiabéticos) para reducir la resistencia a la insulina y tratar la diabetes.

• SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA INSULINA TIPO, TIPO B Y ACANTOSIS NIGRICANS SÍNDROME DE BLOCH-MIESCHER

Es un síndrome familiar caracterizado por acantosis nigricans en combinación con hipertrichosis, deficiencia del crecimiento, desórdenes parecidos a los lipodistróficos, diabetes insulina-resistente y malformaciones orofaciales.

El cuerpo es pequeño y delgado y se encuentra desprovisto de tejido adiposo subcutáneo. Otros desórdenes asociados incluyen deficiencia mental, paladar arqueado, lengua bifida, mucosa oral lechosa, dedos de manos y pies rechonchos y bocio. La lesión puede estar presente en el momento del nacimiento pero usualmente se desarrolla en la infancia. Se produce en dos tipos: el tipo A en niñas, caracterizado por signos de virilismo y crecimiento acelerado. El tipo B, en mujeres más viejas es una enfermedad inmunológica con anticuerpos circulantes a los receptores de insulina.



Imagen 1.- Síndrome de Resistencia a la Insulina Tipo A. Síndrome de Rabson-Mendenhall. Paciente de 33 años de edad, enana (1.40 mts), que ingresa con lesiones aterciopeladas e hiperpigmentadas de color marrón oscuro asociadas a engrosamiento de la piel ubicadas en flexuras. Lesiones que en su evolución han ido aumentando de tamaño e intensificándose en su coloración. Es evidente el aspecto facial acromegaloide; poco o nada colaboradora. Amenorrea primaria, con caracteres sexuales secundarios normales. Hirsutismo. **Imagen 2.-** Síndrome de Rabson-Mendenhall. Obsérvese grandes placas hiperpigmentadas y aterciopeladas, con excrescencias verrugosas localizadas en las axilas que brindan un aspecto sucio y repugnante a la piel. La paciente las presentaba en

todas las áreas de flexión, además de una hiperpigmentación difusa de todo el cuerpo que a ratos confundía con el color normal de su piel. **Imagen 3.-** Síndrome de Rabson-Mendenhall. Baja talla (1.40 cms), compatible con enanismo. **Imagen 4.-** Síndrome de Rabson-Mendenhall. Lesiones a mayor detalle de la imagen 2, pero ubicadas en el cuello y axilas. Advértase la facies acromegaloide (prognatismo mandibular), simiesca. Nótese el aspecto paquidérmico de las lesiones que le imprime una acentuación marcada a los pliegues axilares y en el cuello, acompañado de hiperpigmentación difusa del cuerpo. No se evidencia signos de lipodistrofias



Imágenes 5 y 6.- Síndrome de Rabson-Mendenhall. Acanthosis Nigricans. Displasia dental: Imagen izquierda: Apiñamiento dental. Hiperplasia gingival. Imagen derecha: Radiografía Panorámica de los dientes. Microdontia, hipoplasias dentales.

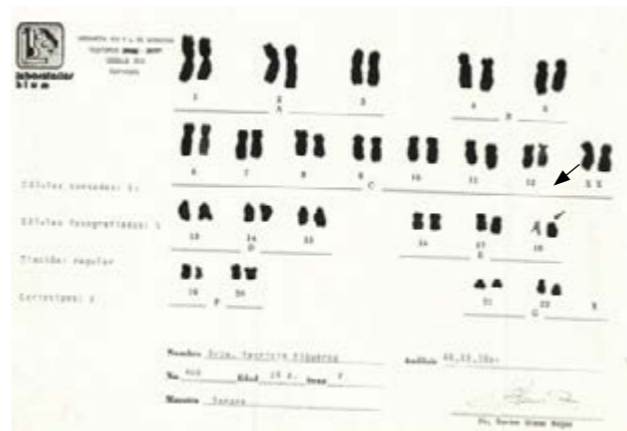
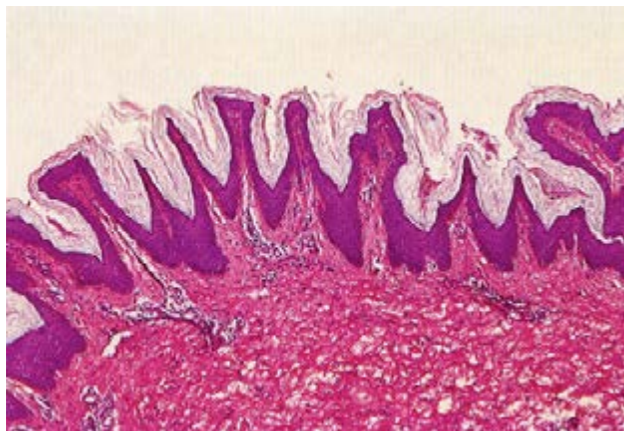


Imagen 7.- Síndrome de Rabson-Mendenhall. Acanthosis Nigricans. Biopsia de piel. La papilomatosis y los valles intermedios son llamativos en este caso (H & E). **Imagen 8.-** Síndrome de Rabson-Mendenhall. Acanthosis Nigricans. Cariotipo. 46, XX, 18p- (delección), flecha. El autor agradece la colaboración en la obtención de la histopatología a la Srta. Marcia A. Tama Sánchez, estudiante de 4to nivel de la Escuela de Medicina de la Facultad de CCMM de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil

CONCLUSIONES

La paciente que presento la diagnostique inicialmente de AN primaria, luego de un estudio retrospectivo la he considerado portadora del SRM, donde la AN es un componente más de esta entidad. Las imágenes corresponden a una paciente de 33 años de edad, de baja estatura, AN de grandes pliegues y aspecto facial acromegaloide. Cinco años atrás consultó por excrecencias en el cuello (acrocordones/muy sugestiva de dermodisplasia verruciforme) y, al explorarlas, se observaron placas hiperpigmentadas e hiperqueratósicas ubicadas en grandes pliegues y de aspecto desagradables, muy sugestivas de AN. Todas estas características fenotípicas me invito a pensar en un síndrome novedoso.

El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de AN; véase imagen 7. Sigo sin resolver el comportamiento del cariotipo 46, XX 18p- (delección) con pérdida de una porción del brazo corto, no estando descrito esta anomalía en el contexto del SRM. En sus sucesivos ingresos hospitalarios no se ha evidenciado alteraciones de la glucemia en ayunas, aunque nunca se investigó resistencia a la insulina con los test modernos (en ese entonces no se realizaba este estudio en nuestro medio), y por negación reitera de la paciente no se pudo explorar sus genitales externos en busca de las alteraciones descritas, hecho que no descarta se trate de un SRM.

FUENTE

Tama Viteri FA. Atlas y Texto en Color de Imágenes Clínicas. Tercera Edición. Universidad de Guayaquil. Eduquil. 2014. Tomo I.

Tritos NA, Mantzoros CS. Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3025-30.

Hardaway CA, Gibbs NF. What syndrome is this? Rabson-Mendenhall syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:267-70.

Kumar S, Tullu MS, Muranjan MN, Kamat JR. Rabson-Mendenhall syndrome. *Indian J Med Sci.* 2005;59:70-3.

S.I. Taylor, E. Arioglu, D. Accili. Genetic syndromes associated with severe insulin resistance: Mutations in the Insulin Receptor Gene and Lipodystrophic Diabetes. *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2004)pp. 1012-1029. 2

R.A. Hegele Monogenic forms of insulin resistance: Apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, 14 (2003),

C.R. Khan, J.S. Flier, R.S. Bar, J.A. Archer, P. Gorden, M.M. Malcolm The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med*, 294 (1976), pp. 739-745

C. Musso, E. Cochran, S. Ann-Moran, M. Skarulis, E. Arioglu, S. Taylor Clinical course of genetic disease of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall Syndromes). *A 30-year prospective. Medicine*, 83 (2004), pp. 209-222

M. Kishimoto, M. Hashiramoto, K. Yonezawa, K. Shii, T. Kazumi, M. Kasuga Substitution of glutamine for arginine. A newly identified mutation in the catalytic loop of tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *J Biol Chem*, 269 (1994), pp. 11349-11355