

CASO CLÍNICO

Síndrome de Rabson-Mendenhall: Reporte de un caso.

Syndrome Rabson-Mendenhall: Case Report.

Del Aguila C¹, Chávez M², Pinto P³, Rojas MI⁴, Falen J⁵.

RESUMEN

El Síndrome de Rabson-Mendenhall pertenece al grupo de síndromes de resistencia extrema a la insulina. Se trata de un trastorno extremadamente raro, de prevalencia desconocida. El síndrome se transmite como un rasgo autosómico recesivo y afecta principalmente a niños de padres consanguíneos. Es un síndrome de aparición temprana, caracterizado por retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal, hipotrofia de los tejidos muscular y adiposo, *Acanthosis nigricans*, displasia dental, hipertrichosis, pseudopubertad precoz e hiperplasia fálica y facies acromegaloide. El pronóstico de los niños con este síndrome es bastante desalentador. Presentamos el caso de un niño atendido en el Instituto de Salud del Niño. Nuestro paciente tiene casi todas las características del Síndrome en mención y el primer caso descrito en el Perú.

Palabras clave: Resistencia a la Insulina, Pseudo-pubertad precoz, Retraso del Desarrollo Intrauterino.

ABSTRACTS

The Rabson-Mendenhall Syndrome belongs to a group of syndromes of extreme insulin resistance. This is an extremely rare disorder of unknown prevalence. The syndrome is transmitted as an autosomal recessive trait and affects mainly children of consanguineous parents. It is a syndrome of early onset, characterized by intrauterine growth retardation and postnatal hypotrophy of muscle and adipose tissue, *acanthosis nigricans*, dental dysplasia, hypertrichosis, and pseudo-precocious puberty, hyperplasia phallic and acromegaloid facies. The prognosis of children with this syndrome is quite daunting. We report the case of a child treated at the Institute of Child Health. Our patient has almost all the features of the syndrome in question and the first report in Peru.

Keywords: Insulin resistance, Pseudo-Precocious Puberty, Intrauterine Growth Retardation

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rabson-Mendenhall pertenece al grupo de síndromes de resistencia extrema a la insulina (que también incluye el Leprechaunismo, las Lipodistrofias y los tipos A y B del Síndrome de Resistencia a la Insulina). Se trata de un trastorno extremadamente raro, de prevalencia desconocida que fue descrito por primera vez en 1953 por Mendenhall en un niño con una severa resistencia a la insulina que mostró en la necropsia hiperplasia pineal⁽¹⁾.

Es un síndrome de aparición temprana, caracterizado por retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal, hipotrofia de los tejidos muscular y adiposo, *Acanthosis nigricans*, displasia dental, hipertrichosis, pseudopubertad precoz e hiperplasia fálica con facies acromegaloide. En algunos casos se ha descrito una hipertrofia de la glándula pineal. Durante los primeros meses de vida presentan hipoglucemia de ayuno, hiperglucemia post-prandial e hiperinsulinemia. Estas anomalías evolucionan hacia una hiperglucemia permanente y a una cetoacidosis diabética recurrente.

El síndrome se transmite como un rasgo autosómico recesivo y afecta principalmente a niños de padres consanguíneos. Como en el Leprechaunismo, del cual podría representar una forma menos grave, el Síndrome de Rabson-Mendenhall está ligado a una alteración molecular de cada uno de los dos alelos del gen que codifica el gen receptor de la

¹ Médico Pediatra Endocrinólogo. Profesor Principal Facultad de Medicina Hipólito Unánué Universidad Nacional Federico Villarreal. Médico Asistente Servicio Endocrinología INSN.

² Médico Pediatra Endocrinólogo y Genetista. Profesor Asociado Departamento de Ciencias Morfológicas Facultad de Medicina Alberto Hurtado Universidad Peruano Cayetano Heredia. Médico Asistente Servicio Genética INSN.

³ Médico Pediatra Endocrinólogo. Médico Asistente Servicio Endocrinología INSN.

⁴ Médico Pediatra Endocrinólogo. Profesor Principal Facultad de Medicina Hipólito Unánué Universidad Nacional Federico Villarreal. Jefe del Servicio Endocrinología INSN.

⁵ Médico Endocrinólogo. Profesor Emérito Facultad de Medicina Hipólito Unánué Universidad Nacional Federico Villarreal. Ex-Médico Asistente del Servicio de Endocrinología INSN.

insulina (INSR;19p13.3-p13.2) ^(1,2). Ver figura 1.

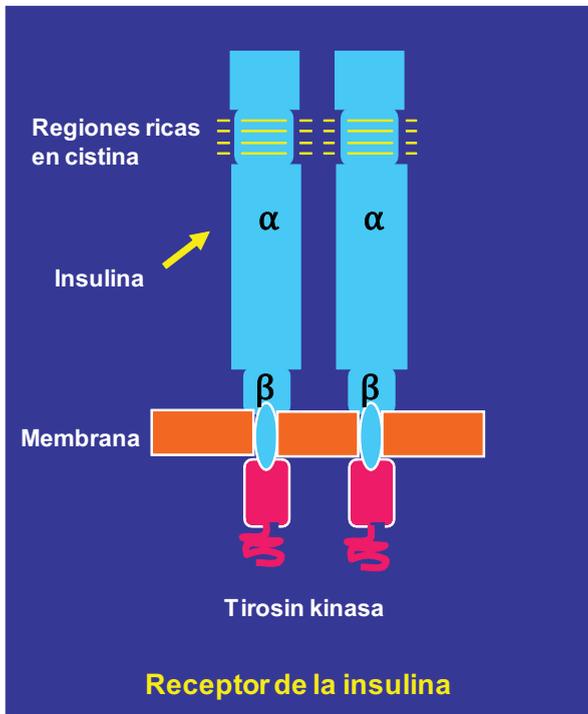


Figura 1

El diagnóstico diferencial incluye formas de aparición temprana de Leprechaunismo y formas moderadas y de aparición tardía del Síndrome de Resistencia a la Insulina tipo A.

El tratamiento es complicado y consiste en altas dosis de insulina y/o Factor de Crecimiento semejante a la Insulina tipo I recombinante (IGF-I), asociado en ocasiones con IGFBP3 (proteína de unión a IGF) ^(3,6). Se han descrito otras alternativas como el uso de la terapia con Metionil Leptina Humana recombinante en caso de resistencia extrema a la insulina ⁽⁴⁾

El pronóstico de los niños con este síndrome es bastante desalentador, aunque mejor que en el caso del Leprechaunismo. La esperanza de vida es de unos pocos años.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis:

L.R.J., procedente de San Juan de Lurigancho, consulta a la edad de 1 año 1 mes por presentar desde los 5 meses aumento progresivo de la pigmentación de la piel, predominando en áreas de flexura, al mismo tiempo aumento de su grosor y aparición de vellos en cara. Asimismo presenta retardo del desarrollo psicomotor e hipotonía

generalizada.

Antecedentes Personales y Familiares

Producto de segunda gestación. Amenaza de aborto en el primer trimestre. Parto eutócico, a término, atención hospitalaria. Peso al nacer: 3300 gramos, longitud de 48,5 cm. En cuanto a su desarrollo psicomotor refieren control cefálico a los ocho meses, control torácico a los 12 meses. Primeras palabras a un año dos meses. Camino al año siete meses.

No existen lazos de consanguinidad entre los padres. Tiene una hermana de seis años aparentemente normal. Abuela materna con Diabetes Mellitus tipo 2. Hipertensión arterial y con transplante renal.

Examen Físico:

Peso = 8280 gr. (< 3p), Longitud = 72,4 cm (< 3p), Perímetro cefálico = 45 cm (< 5p); Facies tosca, dientes tipo Hutchinson. Piel seca, áspera con hiperpigmentación a predominio de cuello, axilas e ingles. Hipertrichosis generalizada. No se palpa tiroides. Abdomen globuloso con hígado a 8 cm debajo del reborde costal derecho y anillo umbilical de 2 cm de diámetro. Hipotonía generalizada. Falo grande. Testículos descendidos en bolsa escrotal. El resto del examen semiológicamente normal. Ver figura 2.



Figura 2

Evolución:

A la edad de un año un mes es evaluado por el Servicio de Genética del INSN, siendo derivado al Servicio de Endocrinología con diagnóstico de Síndrome de Rabson-Mendenhall y es diagnosticado además de Hipotiroidismo

congénito. Recibió Levotiroxina por un año y medio, la cual fue suspendida a los dos años 6 meses, con control posterior de hormonas tiroideas que resultaron normales, por lo que se le cataloga portador de hipotiroidismo congénito transitorio.

A la edad de tres años seis meses se le diagnostica intolerancia a los carbohidratos por presentar hiperglicemias postprandiales persistentes.

A los tres años nueve meses es operado por hipertrofia de adenoides.

A los cuatro años cuatro meses estando en estudios preoperatorio para biopsia hepática se le encuentra glucosuria, cetonuria e hiperglicemia de ayuno y postprandial, por lo que se le diagnostica Diabetes mellitus secundaria (HbA1C = 8,2 %, glucosa = 263 mg/dl), iniciando Insulina Mix por un año sin lograr control en la glucosa.

A los cinco años por hepatomegalia persistente se le realiza Biopsia hepática con resultado de Fibrosis Portal grado I – II. e Hígado graso.

A los cinco años seis meses inicia uso de insulina Lispro y un mes después se adiciona Metformina 250 mg/ día por insulinoresistencia.

Se evalúa velocidad de crecimiento de 5,3 cm/año. La talla persiste <3p, el peso entre 25 – 50p y el peso/talla >95p. Por persistir con hiperglicemias postprandiales se aumenta gradualmente la Metformina a 250 mg dos veces/día.

A los siete años presenta microalbuminuria persistente. A los ocho años se le diagnostica nefropatía diabética por proteinuria de 24 horas aumentada (4,8 mg/m²/hr), iniciando Enalapril 5mg/día.

A los diez años persiste con proteinuria en aumento por lo que se adiciona Losartan 12,5 mg/día.

A los diez años diez meses se constata inicio de pubertad con volumen testicular 5 cc bilateral Vello pubiano I. Se realizan pruebas de función hepática en límites normales.

A los doce años presenta calciuria persistente en orina de 24 hrs (22,9 mg) por lo que se inicia Hidroclorotiazida más Amiloride (Moduretic) ½ tableta/día.

En la actualidad presenta un peso de 31.600 kilogramos (p5), talla = 128,3 cm (<3p). Se encuentra en tratamiento con Metformina, Losartan y Moduretic. Último control de HbA1C = 5,6%

Exámenes Auxiliares y evaluaciones:

Cariotipo	46, XY
Ecografía Abdominal	Hígado aumentado de volumen
TAC cerebral	Atrofia cortical leve
Fondo de ojo	Normal
Electromiografía	Normal
Ecografía Renal (9 a)	Microlitiasis renal izquierda
Ecografía Renal (11 a)	Arenilla renal bilateral y vesical
Informe Psicológico	CI = 90.(normal promedio)
Ecografía Renal (11 a)	Arenilla renal bilateral y vesical

Comentario

El Síndrome de Rabson-Mendenhall o de Miescher (Hiperplasia Pineal, Diabetes Mellitus Insulino Resistente y Anormalidades Somáticas) MIM 262190, es un raro síndrome heredado con un patrón autonómico recesivo causado por mutaciones puntuales o *missense* en el gen del receptor de la insulina (INSR,147670.0012) mapeado en el cromosoma 19p13.2 y es alélico al Leprechaunismo o Síndrome de Donohue

(MIM 246200), y a la Diabetes Mellitus Insulino Resistente con *Acantosis nigricans* (MIM 147670).

El gen del receptor de la insulina tiene alrededor de 120 kb y 22 exones. El exón 11 codifica las subunidades α y β . El receptor de la insulina es un tetrámero con dos subunidades α y dos subunidades β . Las subunidades α y β son codificadas por un solo gen y están unidas por puentes disulfuro. Es un receptor glucoproteico

de transmembrana que pertenece al grupo de los receptores tirosina quinasa. La unión de la insulina a las subunidades α del receptor provoca un cambio conformacional de las subunidades β , lo que induce la autofosforilización en 6 residuos de tirosina. La fosforilización de la subunidad β induce la fosforilización de la proteína IRS-1 (insulin receptor substrate 1). Esta fosforilización induce la unión covalente de la IRS-1 con otras nuevas proteínas específicas que tienen en común un dominio-SH2 como la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI₃-kinasa), fosfotirosina fosfatasa (SHPTP2) y GRB-2. Esto trae como resultado: 1. Activación del transportador de glucosa. 2. Activación de factores mitogénicos y de crecimiento. 3. Síntesis de proteínas y lípidos. 4. Síntesis de glucógeno^(1,5). Las alteraciones de este receptor causan pobre afinidad a la insulina.

Nuestro paciente tiene casi todas las características del síndrome en mención:

1. Talla baja (debajo del quinto percentil)
2. Fascias tosa y prognatismo.
3. Boca grande, lengua agrietada, hipoplasia gingival y prominente arco palatino.
4. Displasia dental y erupción temprana de la dentición.
5. Pene grande
6. Piel liquenificada, seca y acantosis nigricans (con el comienzo de la Diabetes)
7. Hipertrichosis, *Onicocauxis* (engrosamiento de las uñas)
8. Retardo de crecimiento
9. Diabetes mellitus insulino resistente
10. Pubertad precoz
11. Hiperglicemia post-prandial, hipoglicemia en ayunas e hiperinsulinemia.

Es el primer caso de Síndrome de Rabson Mendenhall diagnosticado en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Accili, D., Frapier, C., Mosthaf, L., McKeon, C., Elbein, S. C., Permutt, M. A., Ramos, E., Lander, E., Ullrich, A., Taylor, S. I. A mutation in the insulin receptor gene that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin-resistant diabetes. *EMBO J.* 8: 2509-2517, 1989.
2. Cama A, de la Luz Sierra M, Kadowaki T, et al. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a family with a genetic form of insulin resistance: a 10 base pair deletion in exon 1 and a mutation substituting serine for asparagine-462. *Hum Genet* 1995;95:174-182.
3. Cochran, E., Young, J. R., Sebring, N., DePaoli, A., Oral, E. A., Gorden, P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 89: 1548-1554, 2004.
4. De Leiva, A., Tortosa, F., Peinado, M. A., Serrano, J., Rodríguez-Espinosa, J., Puig-Domingo, M. Episodic nyctohemeral secretion of melatonin in adult humans: lack of relation with LH pulsatile pattern. *Acta Endocr.* 122: 76-82, 1990.
5. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. *New Engl J Med* 1991;325:938-948.
6. Moncada, V. Y., Hedro, J. A., Serrano-Rios, M., Taylor, S. I. Insulin-receptor biosynthesis in cultured lymphocytes from an insulin-resistant patient (Rabson-Mendenhall syndrome): evidence for defect before insertion of receptor into plasma membrane. *Diabetes* 35: 802-807, 1986.
7. Quin JD, Fisher BM, Paterson KR, et al. Acute response to recombinant insulin-like growth factor I in a patient with Mendenhall's syndrome (Letter). *New Engl J Med* 1990;323:1425-1426.
8. Rittey, C. D. C., Evans, T. J., Gray, C. E., Paton, R. D., Bojkowski, C. Melatonin state in Mendenhall's syndrome. *Arch. Dis. Child.* 63: 852-854, 1988.

Correspondencia: Dr. Carlos Del Aguila Villar
caguilav@hotmail.com

Recibido: 18.08.10

Aceptado: 04.10.10