

PROPOSITUS

Hoja informativa del ECEMC



Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)
Nº 24

Julio 2010

Síndrome de Donohue (Leprechaunismo)

M.L. Martínez-Frías^{1, 2, 3}, E. Bermejo^{1, 2, 4}, E. Rodríguez-Pinilla^{1, 2}, M.L. Martínez-Fernández^{1, 2}

(1) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

(2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

(3) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

(4) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FRECUENCIA

En el año 1954¹, se describió un cuadro clínico en dos hermanos consistente en un grave retraso del crecimiento intrauterino, muerte temprana (los hermanos vivieron 46 y 66 días), y un aspecto facial que les recordaba al de un gnomo, y por ello lo denominaron síndrome de Leprechaunismo. Otras manifestaciones observadas fueron hipertrofia de mamilas y del clítoris, junto con cambios histológicos en ovarios, páncreas y mamas, por lo que se consideró que presentaban un grave trastorno endocrino. Posteriormente, se confirmó el fenotipo², siendo las manifestaciones más características las indicadas en la Tabla 1 y Figura 1, y se detectó que tenían hipoglucemia neonatal e hiperinsulinemia con una grave resistencia a la insulina; en algún caso se detectaron anomalías del sistema nervioso central. El síndrome se ha considerado dentro del grupo de endocrinopatías llamados HAIR-AN (acrónimo de *Hyperandrogenism, Insulin Resistance, Acanthosis Nigricans*), ya que la hiperinsulinemia estimula un hiperandrogenismo. La esperanza de vida suele ser muy corta y, por lo general, mueren durante el primer año de vida. En el año 2004³, Fernhoff propuso cambiar el nombre por el de síndrome de Donohue (OMIM:#246200), porque el de leprechaunismo podría ser percibido como peyorativo.

Se considera que este síndrome es extremadamente poco frecuente, habiéndose estimado que se presenta en 1 niño por cada 4 millones. Sin embargo, se cree que no debe estar bien diagnosticado, y se ha estimado que su frecuencia podría ser hasta diez veces mayor. En el ECEMC, se ha observado en 1 niño por cada 1.231.567 de nacimientos, pero no podemos descartar un subregistro por falta de identificación del diagnóstico, sobre todo en los primeros años del ECEMC (se inició en el año 1976).

Tabla 1: Manifestaciones clínicas

	Tipos de defectos
-Crecimiento	- Grave retraso crecimiento prenatal y postnatal
-Cráneo y cara	- Dismorfias faciales; ojos, orejas y boca grandes
-Extremidades	- Pies y manos relativamente grandes
-Abdomen	- Distendido
-Mamilas	- Agrandadas y protuberantes
-Genitales	- Relativamente grandes
-Piel	- Reducción de grasa subcutánea (lipoatrofia) Pelo abundante (hipertrichosis), y acantosis nigricans
-Por Anatomía patológica	- Anomalías de gónadas, hiperplasia de las células de los islotes del páncreas
-Otras	- Importante hiperinsulinemia e hipoglucemia

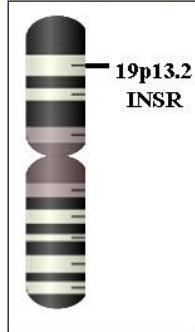
Figura 1: Boca grande, nariz hipoplásica, hipertrichosis, escasa grasa subcutánea, manos grandes, mamilas protuberantes



ASPECTOS MOLECULARES

El síndrome de Donohue, está causado por mutaciones recesivas en el gen receptor de insulina (INSR) que se localiza en el cromosoma 19p13.2 (Fig. 2).

Fig. 2 Cromosoma 19.
Región del gen del INSR



El receptor de insulina se localiza en la membrana plasmática y pertenece a la familia de los receptores de factores de crecimiento, siendo activado por la insulina. Por tanto, las mutaciones del gen INSR producen resistencia a la insulina. Para averiguar la causa del defecto de crecimiento de las células de pacientes con mutaciones del INSR, se realizó un análisis de expresión de 12.626 genes con función conocida o sospechada en fibroblastos de pacientes y de controles. Los resultados mostraron que en los pacientes la expresión estaba aumentada en 151 (Tabla 2) y reducida en 47 (Tabla 3), algunos de los cuales eran desconocidos. Esto sugiere que el receptor de insulina es un regulador fisiológico de muchos genes que participan en el metabolismo intermedio, incluso en los fibroblastos humanos⁴. Sin embargo, aunque la desregulación de alguno de esos genes podría explicar el retraso de crecimiento de los pacientes, se desconoce el significado funcional de la desregulación de la gran mayoría de ellos.

TRATAMIENTO

El síndrome de Donohue representa la forma más grave de los que tienen resistencia a la insulina, prediciendo un metabolismo de la glucosa muy alterado. Existen algunos casos que han sobrevivido tras ser tratados con factor de crecimiento de insulina-1 (IGF-1, siglas del inglés: *insulin-like growth factor-1*), aunque se necesitan dosis relativamente altas para mantener suficientes niveles de IGF-1 en suero. No obstante, como el tratamiento debe ser continuo, tras varios años se han observado ovarios poliquísticos, agrandamiento de riñones, albuminuria, junto con una retinopatía diabética debido a que el IGF-1 tiene también una actividad angiogénica. En un trabajo de este mismo año⁶, se describe una paciente de 17 años tratada con altas dosis de IGF-1, que había desarrollado una florida retinopatía diabética. La paciente fue tratada con foto coagulación panretinal con láser de argón, y cinco años después seguía manteniendo una buena visión.

Como ocurre en todos los síndromes muy poco frecuentes, es muy importante el diagnóstico correcto y precoz. En este caso, ante un recién nacido con retraso importante del crecimiento, hipoglucemia neonatal e hiperinsulinemia, se debe sospechar este síndrome para su confirmación precoz, o para descartarlo y enfocar su diagnóstico correcto hacia otras formas de resistencia a la insulina lo antes posible.

Referencias

1. Donohue, W. L., Uchida, I. A. Leprechaunism: a euphuism for a rare familial disorder. *J. Pediat.* 45: 505-519, 1954. Elsas, L. J., Endo, F., Strumlauf, E., et al. Leprechaunism: an inherited defect in a high-affinity insulin receptor. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 73-88, 1985.
3. Fernhoff, P. M. 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*. *J. Pediat.* 145: 697-only, 2004.
4. Melis R, Pruett PB, Wng Y, Longo N. Gene expression in human cells with mutant insulin receptors. *BBRC* 2003;307:1013-1020.
5. Park JW, Kuehn HS, Kim SY, et al.. Downregulation of Wnt-mediated ROS generation is causally implicated in leprechaunism. *Mol Cells.* 2010;29:63-69.
6. Casati S, Zoppini CS, Muggeo G, Marchini G. Sustained regresión of florid diabetic retinopathy in a patient with Donohue síndrome (Leprechaunisms). *Eur J Ophthalmol* 2010;20:224-227.

Además, se ha observado que los fibroblastos de piel de estos pacientes no respondían a distintos factores de crecimiento diferentes de la insulina. Todo esto ha llevado a considerar que las mutaciones en el gen del INSR no explican completamente el rango de las manifestaciones clínicas de este síndrome. De hecho, en un estudio reciente⁵ se ha detectado que Dickkopf 1 (Dkk1), que es un inhibidor de la vía de señales Wnt, está sobreexpresado en fibroblastos de la piel de pacientes con síndrome de Donohue, por lo que se ha sugerido que en la patogenia de las alteraciones de este síndrome deben estar implicados otros mecanismos aún desconocidos.

Tabla 2. Genes sobreexpresados en el síndrome de Donohue

TIPOS	Nº=151
- Metabolismo	29
- Transportadores	5
- Estructurales	6
- Hormonas/Receptores/Kinasas	13
- Transducción de señales	14
- Apoptosis	4
- Transcripción/Síntesis y modificación de proteínas	41
- Otros	12
- Desconocidos	27

Tabla 3. Genes con disminución de la expresión en el síndrome de Donohue

TIPOS	Nº=47
- Metabolismo	2
- Estructurales	12
- Hormonas/Receptores/Transducción de señales	13
- Apoptosis	2
- Transcripción, traducción y modificación de proteínas	8
- Otros	6
- Desconocidos	4