

7. Kim W, Kim JS, An JY, Lee SJ, Chung SR, Kim YI, et al. Sturge-Weber syndrome, without a facial port-wine stain, with epilepsy onset in the fifth decade. *Epileptic Disord.* 2008;10:76–7.
  8. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Víaño J, Martínez V, Coya J. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Neuropediatrics.* 1995;26:220–2.
  9. Pascual-Castroviejo I, Díaz-González C, García-Melán RM, González-Casado I, Muñoz-Hiraldo E. Sturge-Weber syndrome: study of 40 patients. *Pediatr Neurol.* 1993;9:283–8.
  10. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev.* 2005;27:189–200.
  11. Iizuka T, Sakai F, Yamakawa K, Suzuki K, Suzuki N. Vasogenic leakage and the mechanism of migraine with prolonged aura in Sturge-Weber syndrome. *Cephalalgia.* 2004;24:767–70.
  12. Jansen FE, Van der Worp HB, Van Huffelen A, Van Nieuwenhuizen O. Sturge-Weber syndrome and paroxysmal hemiparesis: epilepsy or ischaemia? *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:783–6.
  13. Dora B, Balkan S. Sporadic hemiplegic migraine and Sturge-Weber syndrome. *Headache.* 2001;41:209–10.
  14. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia.* 2009;50:2154–7.
  15. Baheti NN, Krishnan S, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan A. Stroke-like episodes in Sturge-Weber syndrome. *Neurol India.* 2010;58:797–9.
  16. Greco F, Fiumara A, Sorge G, Pavone L. Subgaleal hematoma in a child with Sturge-Weber syndrome: to prevent stroke-like episodes, is treatment with aspirin advisable? *Childs Nerv Syst.* 2008;24:1479–81.
- M. Lafuente-Hidalgo, R. Pérez Delgado, J. López Pisón\*, R. Ranz Angulo, L. Monge Galindo y J.L. Peña Segura
- Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Grupo de Investigación Neurometabólico, Instituto Aragonés de ciencias de la Salud, Zaragoza, España*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [jlopezpi@salud.aragon.es](mailto:jlopezpi@salud.aragon.es)  
 (J. López Pisón).
- doi:10.1016/j.anpedi.2011.01.023

## Síndrome de Rabson-Mendenhall

### Rabson-Mendenhall syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM) es un trastorno hereditario autosómico recesivo poco frecuente que pertenece al grupo de los síndromes de resistencia a la insulina. Clínicamente, se manifiesta con la presencia de hiperinsulinismo asociado a otras alteraciones como malformaciones dentarias, hiperandrogenismo, retraso de edad ósea o hiperplasia de glándula pineal, entre otros. Para llegar al diagnóstico definitivo es necesario la realización de estudio genético. En la actualidad, no existe un tratamiento curativo. No obstante, la introducción de hipoglucemiantes orales ha supuesto una disminución de las complicaciones metabólicas asociadas al síndrome.

Presentamos el caso de un paciente de 7 años que consultó por lesiones cutáneas de acantosis nigricans y retraso en la edad ósea, siendo diagnosticado tras estudio genético de SRM.

Niño de 7 años de raza caucásica que consulta por lesiones cutáneas de acantosis nigricans desde el nacimiento y retraso en la edad ósea de 3 años. En los meses previos había consultado al odontólogo por prognatismo mandibular. Entre los antecedentes personales destacaban embarazo y parto normales; PRN: 2.600 g y, seguimiento en neurología por tartamudez, con desarrollo psicomotor normal. Talla baja en ambas ramas familiares (madre talla 151 cm, padre talla 160 cm), sin datos de otras enfermedades metabólicas ni endocrinológicas. No antecedentes de consanguinidad, aunque los padres son de los municipios colindantes.

A la exploración presentaba talla 124,3 cm (p75-90), peso 23,3 kg (p50-75), IMC 15,1% (DS). Prognatismo mandibular. Lesiones de acantosis nigricans en axilas y región cervical posterior. Escaso tejido adiposo. No lipoatrofias. No alteraciones en dientes ni en uñas. Proptosis ocular. No bocio.

Genitales masculinos de tamaño normal, con testes de 2 ml de Prader, Tanner I.

En los estudios analíticos iniciales presentaba péptido C de 6,7 ng/ml (valores normales 0,78-1,89 ng/ml), resultando el resto de estudio hormonal (HbA<sub>1c</sub>, insulinemia, ACTH, cortisol, hormona tirotrópica, IGF-1), hemograma y bioquímica normales.

Se realizaron controles bioquímicos mensuales que no presentaron cambios con respecto al inicial. Posteriormente, se objetivó una elevación de la insulinemia basal y valores persistentemente altos de péptido C, por lo que se solicitó estudio de sobrecarga oral de glucosa: glucemia basal 91 mg/dl, insulemia basal 468 μU/ml y péptido C 5,62 ng/ml. A las 120 min, glucemia 78 mg/dl, insulemia 950 μU/ml y péptido C 68 ng/ml.

Con estos resultados, se completó estudio con RM cerebral, que objetivó aumento del tamaño de la glándula pineal (8 mm) y TC abdominal que resultó normal.

Ante la clínica del paciente (acantosis nigricans, prognatismo, retraso en edad ósea) y los datos obtenidos en los exámenes complementarios (normoglicemia con hiperinsulinismo, elevación de péptido C, hiperplasia pineal), se planteó el diagnóstico de síndrome de resistencia insulínica, probablemente síndrome de Rabson-Mendenhall. Se solicitó un estudio genético y se inició tratamiento con metformina.

El análisis genético del gen del receptor de insulina reveló la presencia de una mutación en homocigosis consistente en la sustitución de glutamina por lisina en posición 42 (Q42K), lo que confirmó el diagnóstico de síndrome de Rabson-Mendenhall.

Tras 7 años de evolución, el paciente se mantiene con normoglicemias sin complicaciones metabólicas asociadas al síndrome. Su velocidad de crecimiento ha sido normal con una talla 169 cm (P75) a los 14 años de edad (talla diana 169 cm), IMC 14,7% (-2,8 DS). Inicialmente, presentó un desarrollo puberal normal, apareciendo posteriormente macrogenitalismo en el último año. La edad ósea en el momento actual coincide con la edad cronológica. Se man-

tiene el tratamiento con metformina 1.700 mg/día con incumplimiento frecuente de la medicación, debido a mala tolerancia gastrointestinal.

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 en dicho receptor (síndrome tipo A clásico, leprechaunismo y SRM)<sup>1</sup>. En este último caso, se han descrito diversas mutaciones en el gen del receptor de insulina localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19p13.2) y que se transmiten de forma autosómica recesiva.

El SRM clásicamente se considera como una forma clínica intermedia entre el síndrome tipo A (más leve) y el leprechaunismo (más grave)<sup>2,3</sup>. 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.

En estadios iniciales, las determinaciones hormonales y bioquímicas demuestran hiperinsulinemia con normo e hipoglucemias preprandiales. En fases más avanzadas, se desarrolla hipoinsulinismo con hiperglucemias 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 y los datos bioquímicos 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. La mutación que presenta nuestro paciente ya previamente descrita, aparece en homocigosis, si bien no hay antecedentes de consanguinidad, aunque los padres son de pueblos vecinos. No se ha demostrado correlación entre el genotipo y el fenotipo encontrado aunque, se sabe que aquellas mutaciones que no anulan por completo la actividad de la insulina se relacionan con mejor pronóstico, lo que podría ocurrir en el paciente descrito aunque no se ha podido determinar dicha actividad<sup>4-7</sup>.

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 0,03 mg/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 actúa directamente sobre algún sustrato<sup>8-10</sup>.

Otro tratamiento disponible es la administración de IGF-1 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<sup>11</sup>.

El pronóstico de los pacientes con SDR se sitúa en torno a los 5-15 años de vida, edad en la que se encuentra el paciente que presentamos, aunque 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<sup>9,12</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tritos NA, Mantzoros CS. Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3025–30.
2. Hardaway CA, Gibbs NF. What syndrome is this? Rabson-Mendenhall syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:267–70.
3. Kumar S, Tullu MS, Muranjan MN, Kamat JR. Rabson-Mendenhall syndrome. *Indian J Med Sci.* 2005;59:70–3.
4. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001;24:588–97.
5. Maassen JA, Tobias E, Kayserilli H, Yuksel-Apak M, d'Haens E. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4251–7.
6. Longo N, Wang Y, Smith S, Langley S, DiMeglio L, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Human Mol Genet.* 2002;11:1465–75.
7. Van der Vom E, Kuipers A, Kielkopf-Renner S, Krans HM, Moller W, Maassen JA. A mutation in the insulin receptor that impaired proreceptor processing but not insulin binding. *J Biol Chem.* 1994;269:14297–302.
8. Cochran E, Young JR, Sebring N, Depaoli A, Oral EA, Gorden P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1548–54.
9. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): A 30-year prospective. *Medicine.* 2004;83:209–22.
10. Moreira RO, Zagury RL, Nascimento TS, Zagury L. Multidrug therapy in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome. *Diabetologia.* 2010;53:2454–5.
11. Longo N, Griffin LD, Langley SD, Parks JS, Elsas LJ. Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: lack of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:799.
12. Carrasco de la Fuente M, Barrio Castellanos R, Alonso Blanco M, De la Calle Blasco H. Long survival in Rabson-Mendenhall syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:17–8.

I. Aguado Lobo, B. Garcia Cuartero\* y A. González Vergaz

*Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bgarciaac.hsvo@salud.madrid.org (B. Garcia Cuartero).