



Vol. 12 Núm. 1
Ene.-Abr. 2025
pp 30-33

Manejo avanzado del síndrome de Donohue: control glucémico con bomba de infusión

Advanced management of Donohue syndrome: glycemic control with an infusion pump

Alejandro Barrón-Balderas,^{*,†} Liuba Marina Aguirre-Salas,[§]
Mireya Robledo-Aceves,[¶] Juan Carlos Lona-Reyes,^{*,||}
Saira Marlene Cabrera-Arias^{*,**}

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Donohue (SD), también conocido como leprechaunismo, es una rara condición genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen del receptor de la insulina (*INSR*) en el cromosoma 19p13.2. Este síndrome se caracteriza por una ausencia de receptores de insulina, lo que lleva a una serie de manifestaciones clínicas, incluyendo retraso de crecimiento pre y postnatal, sobrecrecimiento de tejidos blandos y disglucemias. La incidencia reportada es de 1 por cada 4 millones de nacidos vivos, y los pacientes suelen tener una esperanza de vida corta debido a complicaciones como la bronconeumonía. **Caso clínico:** se presenta el caso de un paciente femenino de 10 días de vida que ingresó al hospital por crisis convulsivas y alteraciones en los niveles de glucemia, con hipoglucemias de 35-45 mg/dl e hiperglucemias postprandiales de hasta 396 mg/dl. Nacida a las 37.4 semanas de gestación, con un peso de 1,700 gramos, mostraba características físicas típicas del SD. El diagnóstico genético confirmó una variante patogénica en el gen *INSR*. El manejo incluyó rescates de solución glucosada para las hipoglucemias y administración de insulina para las hiperglucemias, posteriormente ajustado a través de una bomba elastomérica de infusión subcutánea. La paciente fue egresada a los cuatro meses de vida, manteniendo niveles glucémicos estables con seguimiento semanal. Falleció a la edad de un año y tres meses en casa. **Conclusiones:** el tratamiento del SD es complejo y principalmente paliativo. La administración continua de alimentación por sonda orogástrica y el uso de una bomba elastomérica de insulina demostraron ser efectivos para controlar las fluctuaciones glucémicas, mejorando la calidad de vida del paciente. Es crucial que el personal de salud esté capacitado en estas técnicas y dispositivos para ofrecer una atención integral y de calidad, permitiendo el manejo ambulatorio y prolongando la esperanza de vida de estos pacientes.

Palabras clave: pediatría, síndrome de Donohue, hiperinsulinismo.

ABSTRACT

Introduction: Donohue syndrome (DS), also known as leprechaunism, is a rare autosomal recessive genetic condition caused by mutations in the insulin receptor gene (*INSR*) on chromosome 19p13.2. This syndrome is characterized by an absence of insulin receptors, leading to various clinical manifestations, including prenatal and postnatal growth retardation, overgrowth of soft tissues, and dysglycemia. The reported incidence is 1 in 4 million live births, with patients typically having a short life expectancy due to complications such as bronchopneumonia. **Case report:** we present the case of a 10-day-old female patient admitted to the hospital for seizures and abnormal blood glucose levels, with hypoglycemia ranging from 35-45 mg/dl and postprandial hyperglycemia up to 396 mg/dl. Born at 37.4 weeks of gestation with a weight of 1,700 grams, she exhibited physical features typical of DS. Genetic diagnosis confirmed a pathogenic variant in the *INSR* gene. Management included glucose solution rescues for hypoglycemia and insulin administration for hyperglycemia, later adjusted through a subcutaneous elastomeric infusion pump. The patient was discharged at four months of age, maintaining stable glucose levels with weekly follow-up. She passed away at one year and three months of age at home. **Conclusions:** the

Citar como: Barrón-Balderas A, Aguirre-Salas LM, Robledo-Aceves M, Lona-Reyes JC, Cabrera-Arias SM. Manejo avanzado del síndrome de Donohue: control glucémico con bomba de infusión. Salud Jalisco. 2025; 12 (1): 30-33. <https://dx.doi.org/10.35366/121775>

* Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México.

† Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG-JIM). Jalisco, México. ORCID: 0000-0002-2534-5238

§ Departamento de Endocrinología Pediátrica, HCG-JIM. Jalisco, México. ORCID: 0009-0001-2672-2699

¶ Servicio de Pediatría, HCG-JIM. Jalisco, México. ORCID: 0000-0003-3671-8834

|| Servicio de Pediatría, HCG-JIM. Jalisco, México. ORCID: 0000-0002-5507-3931

** Departamento de Endocrinología Pediátrica, HCG-JIM. Jalisco, México. ORCID: 0009-0007-4722-3091

Recibido: 24/05/2024.
Aceptado: 15/01/2025.

treatment of DS is complex and primarily palliative. Continuous feeding via orogastric tube and the use of an elastomeric insulin pump proved effective in controlling glucose fluctuations, improving the patient's quality of life. It is crucial for healthcare professionals to be trained in these techniques and devices to provide comprehensive and high-quality care, enabling outpatient management and prolonging the life expectancy of these patients.

Keywords: pediatrics, Donohue syndrome, hyperinsulinism.

Abreviaturas:

SD = síndrome de Donohue

INSR = gen del receptor de la insulina

INTRODUCCIÓN

En 1948, Donohue describió el caso de un niño con una facie peculiar y un conjunto de alteraciones fenotípicas, a lo que denominó "disendocrinia".¹ En 1954, con la publicación de dos nuevos casos, se cambió el nombre de este síndrome a "leprechaunismo" debido a las características físicas que recordaban a los gnomos del folklore irlandés.² Actualmente, esta entidad se conoce como síndrome de Donohue (SD).²

La literatura reporta una incidencia de 1 por cada 4 millones de nacidos vivos, asociada frecuentemente con la consanguinidad de los padres.³ No obstante, las mutaciones autosómicas recesivas en el gen del receptor de la insulina (*INSR*) en el cromosoma 19p13.2 son la causa principal, lo que resulta en una ausencia de receptores de insulina.^{3,4} El diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas como retraso de crecimiento pre y postnatal, sobrecrecimiento de tejidos blandos y desarrollo deficiente del tejido muscular y adiposo.^{3,4} Las alteraciones bioquímicas incluyen disglucemias, con hipoglucemias en ayuno

e hiperglucemias postprandiales debido a una alteración en la sensibilidad a la insulina.⁴ La alternancia de las glucemias complica su previsión y manejo.⁴

El pronóstico depende del grado de resistencia a la insulina. En muchos casos reportados, predomina la hiperglucemia, lo que indica un alto grado de resistencia a la insulina.⁵ Dado que no existe un tratamiento curativo, la expectativa de vida promedio es de aproximadamente siete meses a un año, y la mayoría de estos pacientes fallecen por bronconeumonía.⁵ En aquellos con menor afectación de la sensibilidad a la insulina, se ha informado que pueden vivir hasta 24 meses.⁶ La hiperglucemia puede tratarse con insulina, mientras que para las hipoglucemias, la administración de alimentación intermitente o continua ha demostrado ser efectiva.⁶

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un paciente femenino de 10 días de vida ingresa por crisis convulsivas y alteraciones en los niveles de glucemias capilares, con hipoglucemias de 35-45 mg/dl e hiperglucemias postprandiales de hasta 396 mg/dl. Producto de quinto embarazo, obtenido por parto vaginal a las 37.4 semanas de gestación, con un peso de 1,700 gramos, talla de 44 centímetros



Figura 1:

Alteraciones anatómicas faciales que asemejan los gnomos del folklore irlandés.

A) Dismorfias faciales; macroftalmia, hipotelorismo, acompañado de hirsutismo importante. **B)** Orejas alargadas, lóbulo ensanchado e implantación baja.



Figura 2:

Manifestaciones clínicas:

A) retraso en el crecimiento general, atrofia muscular y de grasa subcutánea, glándulas mamarias relativamente grandes y protuberantes, abdomen distendido. **B)** Pelo abundante, piel aterciopelada a causa del hirsutismo.

y perímetro cefálico de 31 centímetros. Presentaba facies de gnomo, con frente alta y cuadrada, sutura frontal abierta, macroftalmia e hipertelorismo, orejas alargadas con lóbulo prominente y de implantación baja, micrognatia y paladar ojival (Figura 1). Su piel era apergaminada, con panículo adiposo disminuido, escoliosis de convexidad dorsal a la izquierda y lumbar a la derecha, hirsutismo, pies y manos grandes (Figura 2). El servicio de genética reportó una variante patogénica en el gen *INSR*.

Se manejaron las hipoglucemias con rescates de solución glucosada y las hiperglucemias con insulina, ajustando la dosis de acuerdo con los objetivos glucémicos. Se introdujo alimentación continua con fórmula sin lactosa a través de sonda orogástrica mediante perfusor, manteniéndose las concentraciones de glucosa entre 180-250 mg/dl. Debido a la persistencia de niveles glucémicos elevados, se administró insulina mediante bomba elastomérica en infusión subcutánea, logrando controles glucémicos entre 80-120 mg/dl a las 24 horas. Se realizó un abordaje multidisciplinario para el manejo ambulatorio; la paciente fue egresada a los cuatro meses de vida con citas semanales, manteniendo niveles glucémicos entre 80-120 mg/dl. Falleció a la edad de un año y tres meses en casa.

DISCUSIÓN

Actualmente, el manejo del SD es paliativo, con objetivos dirigidos a apoyar el crecimiento, el desarrollo y mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares.⁷ Se decidió utilizar un dispositivo que permitiera la administración de insulina en casa, con dosis ajustables según las necesidades del paciente, para evitar reingresos hospitalarios.⁷ El tratamiento de las disglucemias es desafiante y se basa en mantener la glucemia cercana a la normalidad y evitar el ayuno prolongado.⁸

Se ha reportado que tanto las hiperglucemias como las hipoglucemias pueden alterar la sustancia blanca cerebral en niños pequeños, debido a la vulnerabilidad de su cerebro en desarrollo.⁹ La administración de insulina a través de una bomba de infusión puede evitar fluctuaciones glucémicas significativas en estos pacientes.⁹

Las fluctuaciones glucémicas pueden variar según la respuesta contrarreguladora y la secreción de insulina ante el consumo de ciertos macronutrientes. El hiperinsulinismo endógeno y/o exógeno puede provocar hipoglucemia severa, ya que no se elevarían los sustratos para la gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis para mantener la energía. Por tanto,

la alimentación continua, asociada con infusión de insulina y monitoreo frecuente de la glucemia, facilita alcanzar los objetivos glucémicos.¹⁰

En pacientes con hipoglucemias, se recomienda iniciar la alimentación continua para evitar fluctuaciones en las concentraciones de glucosa durante el día.

En el caso presentado, la administración de alimentación en infusión continua redujo los eventos de hipoglucemia. No obstante, persistieron episodios de hiperglucemia, aunque de menor frecuencia e intensidad. Se optó por la administración de insulina mediante una bomba elastomérica de infusión, que proporciona una vía de administración de fármacos poco dolorosa y sencilla, aceptada tanto por el paciente como por la familia.

Tanto la administración de alimentación como de insulina en infusión permitió mejorar las concentraciones de glucosa sérica del bebé, reduciendo las fluctuaciones diarias. Existen bombas de infusión de insulina acopladas a sensores de glucosa para medición en tiempo real, aunque su costo es elevado. Proponemos la bomba elastomérica como una opción viable para pacientes con características similares o disglucemias de difícil manejo.

CONCLUSIONES

El tratamiento del SD es un desafío y a menudo no tiene el éxito deseado con métodos convencionales. Sin embargo, el uso de alimentación continua por sonda orogástrica permite disminuir eventos de hipoglucemia y evitar picos o rebotes hiperglucémicos. El manejo con bomba de infusión facilita el control de la insulina. Es crucial que el personal de salud conozca y amplíe sus conocimientos sobre estas técnicas y dispositivos para ofrecer al paciente una asistencia integral y de calidad, permitiendo incluso el manejo ambulatorio en su domicilio.

REFERENCIAS

1. Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr*. 1954;45(5):505-519. doi: 10.1016/S0022-3476(54)80267-4.
2. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D, et al. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet*. 2002;11(12):1465-1475. doi: 10.1093/hmg/11.12.1465.
3. Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, Depaoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism*. 2005;54(2):255-263. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.011.

4. Musso C, Gorden P, Cochran E. The clinical management of severe insulin resistance. *Metabolism*. 2016;65(12):1525-1536. doi: 10.1016/j.metabol.2016.07.011.
5. Al-Saihati HA, Al-Saleem KA, Ahmed NA, Zaki OK, Hamad MH, Al-Otaibi HM, et al. Severe insulin resistance in a child: the role of a novel mutation in the insulin receptor gene. *Saudi J Med Med Sci*. 2015;3(1):71-75. doi: 10.4103/1658-631X.149667.
6. Kuhnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med*. 2019;25(2):136-148. doi: 10.1016/j.molmed.2018.11.003.
7. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32(4):498-514. doi: 10.1210/er.2010-0019.
8. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):173-185. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30425-6.
9. Malek R, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3641-3647. doi: 10.1210/jc.2010-0207.
10. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*. 2004;53(6):1592-1598. doi: 10.2337/diabetes.53.6.1592.

Conflicto de intereses: declaramos no presentar conflicto de intereses en la realización del estudio o con los resultados.

Fuentes de financiación: no se recibió financiación para el trabajo, los gastos corrieron por los autores y la institución en la cual se desarrolló.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o padres/tutores de los sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Correspondencia:

Alejandro Barrón-Balderas

E-mail: dr.alex.barron@gmail.com