Çocuk Dergisi 12(4):189-192, 2012
doi:10.5222/j.child.2012.189

Vaka Sunumu

Donohue Sendromu (Leprechaunism): Vaka Sunumu

Engin TUTAR *, Ayşe KARAKAŞ **, Perran BORAN *, Berkin BERK **, Serçin BAYAR GÜVEN **

Donohue Sendromu (Leprechaunism): Vaka Sunumu

Donohue sendromu (Leprechaunism) çok ender görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan genetik bir hastalıktır. Fetal yaşam ve sonrasını da etkileyen insülin reseptör genindeki mutasyona bağlı olarak görülür. Melek yüzü, hipertrikoz, akantozis nigrikans, ciltaltı yağ dokusunda azalma, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ile karakterizedir. Tanı klinik muayene ve destekleyici laboratuvar tetkikleri ile konulur. Kesin tanı ise insülin reseptör geninde ilişkili mutasyonların gösterilmesi ile olasıdır. Genellikle prognozu kötüdür, hastalar erken yaşta kaybedilir.

Bu makalede, çok ender gözlenmesi nedeniyle, glukoz metabolizması bozukluğu yanında diğer endokrin patolojilerin de eşlik ettiği Donohue sendromu tanısı alan 57 günlük bir erkek bebek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Donohue sendromu, Leprechaunism, insülin reseptör geni, hiperinsülinemi*

Çocuk Dergisi 2012; 12(4):189-192

Donohue Syndrome (Leprechaunism): A Case Report

Donohue syndrome (Leprechaunism) is an extremely rare, autosomal recessively inherited genetic disease. It is caused by mutations at the insulin receptor gene, which has a profound effect during fetal development and thereafter. It is characterized by elfin face, hypertrichosis, acanthosis nigricans, reduced subcutaneous fat, and intrauterine and postnatal growth retardation. Diagnosis is established according to the physical examination and laboratory investigations. Definitive diagnosis is possible with demonstration of the mutations at the insulin receptor gene. The prognosis is usually grave, most of them die early in infancy.

In this paper, a 57 day- old male diagnosed with Donohue syndrome, who had other endocrine pathologies besides abnormal glucose metabolism, is presented due to its very rare occurrence.

Key words: *Donohue syndrome, Leprechaunism, insulin receptor gene, hyperinsulinism*

J Child 2012; 12(4):189-192

GİRİŞ

Donohue sendromu (Leprechaunism) insülin reseptör genindeki mutasyonların neden olduğu, insülin direnci ile karakterize otozomal resesif geçişli ender görülen konjenital bir hastalıktır [1]. Donohue WL [2] tarafından ilk tanımlamanın yapıldığı 1948 yılından 1985 yılına kadar literatürde 31 vaka bildirilmiştir [3]. İntrauterin ve postnatal büyüme geriliği, ciltaltı yağ doku atrofisi, kas atrofisi, dismorfik yüz görünümü, akantozis nigrikans, batın distansiyonu, büyük el ve ayaklar, geniş kulaklar, migrognati, dış genital sistem anomalileri, hipertrikoz, glukoz regülasyon bozukluğu, şiddetli insülin direnci ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemi ile karakterizedir [1,4]. Glukoz regülasyonunda preprandiyal hipoglisemi, postprandiyal hiperglisemi şeklinde bozulma gözlenir. Glukoz regülasyon bozukluğu yanı sıra gonadotropin düzeyleri ve tiroid hormonları ile ilgili diğer hormonal anormallikler de bildirilmiştir. Etiyolojide; 19. kromozomda yer alan insülin reseptör genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar sonucu, insulinin hücrelerdeki insülin reseptörüne bağlanmasındaki yetersizlik sorumlu tutulmaktadır [5]. İnsülinin hücre içine geçişindeki bozukluk, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ve anormal glukoz metabolizması ile sonuçlanmaktadır [6]. Vakaların çoğunun ilk yıl içinde kaybedildiği hastalığın insidansının dört milyon canlı doğumda birden az olduğu tahmin edilmektedir.

Çok ender görülen bir hastalık olan Donohue sendromu tanılı 57 günlük vaka, klinik bulguları ve destekleyici laboratuvar bulguları ile kolay tanınabilir

Alındığı tarih: 30.05.2012
Kabul tarihi: 10.09.2012
* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Engin Tutar, Yeni Şehir Mah. Baraj Yolu Cad. Flora Evleri Sitesi C Blok D:36, Ataşehir-İstanbul
e-posta: engin_tutar@hotmail.com

olduğu için ve farkındalık yaratmak amacıyla sunulmaktadır.

VAKA SUNUMU

On sekiz yaşındaki sağlıklı annenin birinci gebeliğinden, zamanında, normal spontan vajinal yolla, 2050 g olarak doğan erkek bebek, karın şişliği nedeniyle başvurduğu 2. basamak sağlık kuruluşunda, hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarının saptanması ve dismorfik görüntüsünün olması nedeniyle kliniğimize sevk edilmişti. Aynı köyden olan anne-baba arasında akrabalık olmadığı belirtildi. Başvuru gününde 57 günlük olan hastanın vücut ağırlığı 2250 g (<3 p), boy 45 cm (<3 p), baş çevresi 36 cm (<3 p) idi. Aksiller ateşi 36.5 derece, kalp tepe atımı 130/dk., solunum sayısı 56/dk., oda havası saturasyonu % 94, kan basıncı 65/45 mmHg idi. Fizik muayenesinde kalın ve parlak saçlar, düşük ve büyük kulaklar, ekzoftalmi, antevert burun delikleri, kalın dudaklar, dişeti hipertrofisi, belirgin meme başları, makropenis ve yaygın hipertrikoz varlığı ile dismorfik görünümde idi (Resim 1 ve 2). Sklera ve yüze sınırlı ikter gözlendi. Ön fontanel 4x3 cm ve arka fontanel 2x2 cm açık olarak saptandı. Hasta batın distansiyonu nedeni ile solunum güçlüğü çekmekteydi (Resim 3).



Resim 1. Donohue sendromlu vakanın dismorfik yüz görünümü (kalın ve parlak saçlar, aşırı kıllanma, düşük ve büyük kulaklar, hipertelorizm, ekzoftalmi, antevert burun delikleri, kalın dudaklar, mikrognati).

İnterkostal ve subkostal çekilmeleri vardı, ancak solunum sistemi oskültasyonunda patolojik ses duyulmadı. Kardiyovasküler ve nörolojik sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Ekstremitelerde cilt gevşek ve ciltaltı yağ dokusu belirgin olarak azalmıştı.

Vakanın laboratuvar tetkiklerinde; preprandial kan şekeri düşük (<20 mg/dL), postprandial kan şekeri 246 mg/dL ve açlık insulin düzeyi 103 mIU/mL (N:7-24 mIU/mL) saptandı. Tiroid fonksiyon testleri santral hipotiroidi ile uyumluydu [ST3:3.4 pmol/L (N:3.7-8.6 pmol/L), ST4:8.08 pmol/L (N:10-28 pmol/L), TSH:0.25 mIU/mL (N:1.7-9.1 mIU/mL)]. Göbekten sızıntı şeklinde kanaması olan hastanın koagulasyon tetkiklerinde protrombin zamanı (PT) 34.2 sn, INR 3.01, PT aktivitesi % 25 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 56.9 sn, uzamış olarak saptandı. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) 211.2 pg/mL



Resim 2. Donohue sendromlu vakanın meme başı hipertrofisi ve tüm vücutta yaygın kıllanma.



Resim 3. Donohue sendromlu vakada batın distansiyonu ve kaşektik görünüm.

(N:25-140 pg/mL), büyüme hormonu (GH) 55.0 ng/mL (N:2-10 ng/mL), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) 10.7 ng/mL (N:31-160 ng/mL), kortizol 35.4 μg/dL (N:1-24 μg/dL), folikül uyarıcı hormon (FSH) 4.43 mIU/mL (N:0.26-3 mIU/mL), lüteinizan hormon (LH) 0.69 mIU/mL (N:0.02-0.3 mIU/mL), testosteron 62.4 ng/dL (N:3-10 ng/dL), amonyak 125 μmol/L (N:18-74 μmol/L) olarak ölçüldü. Hastanın ACTH, kortizol, GH ve gonodotropin düzeyleri normal değerlerin üzerindeydi. Toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüs (TORCH) IgM ve hepatit serolojisi negatif olarak saptandı. Batın USG, transfontanel USG, kraniyal ve hipofiz MR görüntülemeleri normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikülde hafif hipertrofi, inen aortada kollateral arter ve patent foramen ovale gözlendi. Göz hastalıkları muayenesinde patoloji belirlenmedi. İşitme testinde (otoakustik emisyon) özellik saptanmadı.

Tüm bu fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla hastaya Donohue sendromu tanısı kondu. Kesin tanı için moleküler tetkik planlandı, bu amaçla DNA örnekleri bankalandı.

TARTIŞMA

Donohue, 1948 yılında bu sendromu "Dysendocrinism" olarak tanımlamıştır [2]. Tipik bulguları arasında dismorfik yüz görünümü, intrauterin başlayan büyüme geriliği, ciltaltı yağ dokusu ve kas dokusunda belirgin azalma sayılabilir. Donohue sendromu olan hastaların doğum ağırlığı düşüktür. Donohue sendromunun tipik dismorfik yüz görünümü "elfin facies" veya "pixielikefacies" diye nitelendirilmektedir. Belirgin canlı bakan gözler, hipertelorizm, burun sırtının düz olması, geniş ve antevert burun delikleri, kalın dudaklar, büyük, deforme ve düşük kulaklar, kulak önünde, alında, kaşlara kadar uzanan kıllanma ve mikrognati bu yüz görünümünün tipik özelliklerini oluşturur [2,7]. Cilt gevşek ve kuru, saçlar kuru ve kabadır, vücutta yüz, kollar ve sırtta hipertrikoz söz konusudur. Akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, displastik tırnaklar, kalın dudaklar ve gingival hipertrofi görülebilir [8]. Diğer klinik bulgular arasında motor ve mental retardasyon, meme hiperplazisi, kliteromegali, hepatomegali, doğuştan kalp hastalığı sayılabilir [1]. Vakamızın ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikülde hafif hipertrofi, inen aortada kollateral arter ve patent foramen ovale saptandı.

Hastalığın temel biyokimyasal özelliği insülin direnci ve sonucunda gelişen hiperinsülinizmdir. Donohue sendromunun tanısı fenotipik özellikler ile kolaylıkla konmaktadır. Sendromun oluşumundan, 19. kromozomun kısa kolunda yer alan ve 22 eksondan ibaret olan insülin reseptör genindeki mutasyonların sorumlu olduğu bilinmektedir [9]. İnsan insülin reseptörü, hücre dışı yerleşim gösteren 2 alfa (α) ve plazma zarı ile bağlantılı, üzerinde tirozin kinaz bölgesi içeren 2 beta (β) alt ünitesinden oluşan bir heterotetramerdir. İnsülinin α alt ünitesine bağlanması, β alt ünitesinin fosforilasyonunu ve tirozin kinaz aktivitesini uyarmaktadır. On dokuzuncu kromozom üzerinde yer alan tek bir gen, reseptörün hem α hem de β alt ünitelerini kodlamaktadır [10,11]. Bu gendeki mutasyonlar, insülin dirençli sendromlar olan Donohue sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu ve Tip A insülin direncine neden olmaktadır [12,13]. Bu sendromlar içinde en ağır seyredeni Donohue sendromudur. Donohue sendromlu hastalarda, insülinin reseptöre bağlanmasında tam veya tama yakın bir yetersizlik söz konusu iken, kliniğin daha hafif seyrettiği ve yaşam süresinin daha uzun olduğu Rabson-Mendenhall sendromunda yetersiz de olsa bir insülin-reseptör bağlanması vardır [14]. Gendeki mutasyonun niteliği insülin direncinin derecesini belirlemektedir.

İlişkili genin klonlanmış olması, otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, koriyonik villus biyopsisi ile erken prenatal tanı olasılığı sağlamaktadır. Hastamızda moleküler düzeyde tanı yapılamamış olmakla birlikte, moleküler tanı yapılması için kanı bankalanmıştır. Hastaların hücrelerine insülin bağlanma bozukluğunun derecesi ile hastanın klinik derecesi uyumluluk göstermektedir. İnsülin direnci sonucunda açlık hipoglisemisi ile tokluk hiperglisemisi ve aralıklı glukozüri saptanabilir. Hiperinsülinizmin mitojenik etkisiyle de pankreasta adacık hücre hiperplazisi, akantozis nigrikans, ovaryan maskülizasyon, overlerde folliküllerin belirginleşmesi, leydig hücre hiperplazisi, meme gelişimi ve miyokardiyal hipertrofi görülebilir [15]. Donohue sendromunda eşlik eden değişik endokrin patolojiler (gonadotropin düzeylerinde artma, düşük T3 sendromu gibi) bildirilmiştir [1,16]. Vakamızın tiroid fonksiyon testleri santral hipotiroidi ile uyumluydu ve gonodotropin düzeyleri de artmıştı.

Hastalığın bilinen bir tedavisi yoktur. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile uzun süreli tedaviler denenmektedir [17,18]. Ağır büyüme geriliği, sık infeksiyonlar nedeniyle vakaların çoğu ilk yıl içinde kaybedilmektedir [6]. Ancak, gelişen teknolojiler ile hastalığın etkin tedavisi yakın zamanda olası olabilecektir.

Ender görülmesi ancak ağır hipoglisemi atakları ve eşlik edebilen diğer endokrin patolojiler nedeniyle de acil tanı ve tedaviyi gerektirmesi nedeniyle, Donohue sendromu tanısı alan vaka sunulmuştur. Tipik morfolojik bulgular ile Donohue sendromu düşünülmeli ve laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenmelidir. Ender otozomal resesif bir hastalık olan sendromun, genetik danışma açısından % 25 yineleme riskinin olduğu, dişi ve erkeklerde aynı sıklıkta gözlendiği ve prenatal tanının ancak ailedeki özgün mutasyonun belirlenmesi ile olası olduğu akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Moller D, Rahilly S.** Leprechaunism. in: Moller D, ed. Insulin Resistance. 1st ed. England: Willey, 1993, 59-61. PMid:8418473
2. **Donohue WL.** Clinicopathologic conference at the hospital for sick children dysendocrinism. *J Pediatr* 1948;32:739-48. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(48)80231-3
3. **Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH.** Leprechaunism: An inherited defect in a high-affinity insulin receptor. *Am J Hum Genet* 1985;37:73-88. PMid:3883764 PMCid:1684537
4. **Moller DE, Flier JS.** Insulin resistance: mechanism, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-8. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199109263251307 PMid:1881419
5. **Taylor SI, Accili D, Cama A, Kadowaki H, Kadowaki T, Imano E, et al.** Mutations in the insulin receptor gene in patients with genetic syndromes of insulin resistance. *Adv Exp Med Biol* 1991;293:197-213. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-5949-4_19 PMid:1767731
6. **Donohue WL, Uchida I.** Leprechaunism: a euphuism for a rare familial disorder. *J Pediatr* 1954;45:505-19. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(54)80113-2
7. **Unal S, Aycan Z, Halsall DJ, Kibar AE, Eker S, Ozaydin E.** Donohue syndrome in a neonate with homozygous deletion of exon 3 of the insulin receptor gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:669-74. http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2009.22.7.669 PMid:19774849
8. **Roth SI, Schedewie HK, Herzberg VK, Olefsky J, Elders MJ, Rubenstein A.** Cutaneous manifestations of leprechaunism. *Arch Dermatol* 1981;117:531-5. http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1981.01650090013015 PMid:7294844
9. **Christiansen K, Tranum-Jensen J, Carlsen J, Vinten J.** A model for quaternary structure of human placental insulin receptor deduced from electron microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:249-52. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.1.249 PMid:1986371 PMCid:50787
10. **Ebina Y, Ellis L, Yarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, et al.** The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell* 1985;40:747-58. http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4
11. **Ullrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, et al**. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 1985;313:756-61. http://dx.doi.org/10.1038/313756a0 PMid:2983222
12. **Longo N, Langley SD, Griffin LD and Elsas LJ.** Mutations in the insulin receptor and their effect on glucose transport. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:204-13. PMid:1308998
13. **Taylor SI.** Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2000, 1433-70.
14. **Takahashi I, Yamada Y, Kadowaki H, Horikoshi M, Kadowaki T, Narita T, et al.** Phenotypical variety of insulin resistance in a family with a novel mutation of the insulin receptor gene. *Endocr* 2010;57:509-16. http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.K09E-339
15. **Gürgey A, Göğüş S, Saatçi U, Bilginturan N, Yordam N, Coşkun T, et al.** Leprechaunism in two Turkish patients. *Turk J Pediatr* 1997;39:387-93. PMid:9339119
16. **Loan D, Dimitriu L, Belengeanu V, Bistriceanu M, Maximilian C.** Leprechaunism: Report of two cases and review. *Endocrinologie* 1988;26:205-9.
17. **Nakae J, Kato M, Murashita M, Shinohara N, Tajima T, Fujieda K.** Long-term effect of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:542-9. http://dx.doi.org/10.1210/jc.83.2.542 PMid:9467572
18. **Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, Makino H, Sakamoto Y, Kadowaki T, et al.** Trial of insulin-like growth factor 1 therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. *Diabetes* 1993;42:696-705. http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.42.5.696 PMid:8482426