

گزارش یک مورد سندرم دانه‌یو همراه با کم کاری تیروئید مرکزی

یداله زاهدپاشا^{۱*} (MD)، موسی احمدپور کچو^۱ (MD)، رضا بهمدی^۲ (MD)، طاهره جهانگیر^۲ (BSc)

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر، کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۱/۲۷، اصلاح: ۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۶/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: سندرم دانه‌یو (لپروتیسم) شدیدترین فرم بیماری در میان سندرمهای مقاومت به انسولین می باشد که با تظاهرات بالینی خاص، مشخص می شود. هایپوتیروئیدی مادرزادی شایعترین علت عقب ماندگی ذهنی است در حالی که تکامل عصبی طبیعی با درمان سریع و موثر، قابل دستیابی است. در این مقاله یک مورد بیمار مبتلا به سندرم دانه‌یو همراه با کم کاری تیروئید مرکزی معرفی می گردد.

مواد و روشها: در یک نوزاد پسر ۲۸ روزه که در معاینه تظاهرات سندرم دانه‌یو را داشت، در بررسی آزمایشگاهی هایپرگلاسمی بعد از تغذیه، هایپوگلاسمی پیش از تغذیه، سطح بسیار بالای انسولین سرم و T_4 و FT_4 پایین همراه با TSH و T_3U حداقل طبیعی مشخص شد. قند خون بیمار کنترل شد و هایپوتیروئیدی تحت درمان قرار گرفت. بیمار یک ماه پس از ترخیص، فوت شد.

نتیجه گیری: در نوزادان مبتلا به سندرم دانه‌یو، علی رغم طبیعی بودن تست های غربالگری کم کاری تیروئید، بررسی کامل عملکرد تیروئید پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: سندرم دانه‌یو، لپروتیسم، کم کاری تیروئید مرکزی

مقدمه

موتاسیون در ژن رسیپتور انسولین (Insulin receptor, INSR) باعث سندرمهای مقاومت به انسولین می شود که سندرم دانه‌یو، سندرم رابسون مندل هال، مقاومت به انسولین نوع A,B، لیپودیستروپی ها و سندرم (HAIR-AN) syndrome consists of hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN), HAIR-AN از آن جمله هستند (۱). سندرم دانه‌یو یک بیماری با توارث اتوزومال مغلوب در اثر موتاسیون در ژن INSR است که منجر به اختلال عملکرد ساب یونیت های آلفای گیرنده انسولین می شود. اگرچه شیوع آن دقیقاً معلوم نیست اما بیماری نادری است (۲). شدت مقاومت رسیپتور در این سندرم بیش از سایر سندرمهای مقاومت به انسولین است. مبتلایان علاوه بر هایپرانسولینیسم اغلب دچار اختلال رشد داخل رحمی و کاهش رشد پس از تولد بوده و تظاهرات مشخص این بیماری چهره خشن که به چهره جن (Elfin like) تشبیه شده، پل بینی صاف، پره های بینی گشاد، لب های کلفت، گوشهای پایین تر از حد عادی، چشمهای برجسته، هایپر تریکوز، بزرگی نیل ها و ژنیتال خارجی در هر دو جنس، کاهش یافت زیر جلدی همراه با چین های زیاد پوستی و شکم برجسته است. بزرگی قلب و کلیه ها و تخمدانهای کیستیک نیز وجود دارد (۳و۴). علایم با شیوع کمتر شامل میکروسفالی، هیپرتلوروئیسم چشمها، بلندی یا کم عرض بودن قوس کام، مالفورماسیون های قلبی، فتق نافی و اینگوینال، هایپوتونی، عقب

افتادگی ذهنی و حرکتی، کریپتورکیدیسم، ایکتر کلسیاتیک، دست و پاهای بزرگ و تاخیر بلوغ استخوانی است (۵). درمان طبی ممکن است مرگ را به تاخیر بیندازد و با تغذیه مکرر برای حفظ سطح خونی گلوکز، تجویز (Insulin-like growth factor, 1IGF-I) و لپتین انجام می شود (۲). حساس سازی گیرنده ها به انسولین با مت فورمین و سپس تیزولیدینون ها می تواند جزءدرمان قرار گیرد (۶). مرگ اغلب قبل از یک سالگی روی می دهد (۲). بسیاری از این بیماران به علت عفونت مکرر تنفسی فوت شده اند (۷). مرگ به دنبال هیپوگلیسمی نیز گزارش شده است (۴). با توجه به اندک بودن مطالعات اندوکراین و متابولیک در این بیماران به علت نادر بودن بیماری و طول عمر کوتاه مبتلایان، در این گزارش یک مورد بیمار مبتلا به این سندرم همراه با اختلال عملکرد تیروئید معرفی می گردد.

گزارش مورد

نوزاد پسر ۲۸ روزه به علت اتساع شکم و خوب شیر نخوردن مورد بررسی قرار گرفت. نوزاد حاصل زایمان سزارین در سن حاملگی ۳۷ هفته به علت تاخیر رشد داخل رحمی در سه ماه سوم بارداری با وزن تولد ۱۸۲۰ گرم متولد شد. در بدو تولد به علت دیسترس تنفسی به مدت ۷ روز در بیمارستان بستری بود. والدین

* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، تلفن: ۰۱۱۱-۳۲۴۲۱۵۱-۵

e-mail: yzpusha@yahoo.com

تزریقی به علت عدم دسترسی به ورید محیطی دچار هایپوگلیسمی شدید (BS=17mg/dl) شد که منجر به تجویز دکستروز از طریق داخل استخوانی قبل از انجام کات دان ورید فمورال شد.

هایپوگلیسمی ناشتا با تجویز گلوکز وریدی و سپس آغاز تدریجی و مستمر تغذیه خوراکی کنترل شده و بیمار ترخیص گردید. هایپوتیروئیدی مرکزی تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفت. بند ناف شیرخوار تا ۴۸ روزگی جدا نشده بود. شیرخوار ۳۵ روز پس از ترخیص (۸۶ روزگی)، با کاهش سطح هوشیاری و هایپوگلیسمی شدید به اورژانس بیمارستان مراجعه کرده و علی رغم اقدامات درمانی، فوت کرد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه یک نوزاد با علائم بالینی و آزمایشگاهی سندرم دانه‌یو همراه با شواهد آزمایشگاهی هایپوتیروئیدی مرکزی گزارش گردید. افرادی که به صورت ارثی فاقد سلولهای بتای جزایر لانگرهانس هستند به سرعت علائم هایپوگلیسمی و کتواسیدوز را نشان می دهند و در صورت عدم درمان در اوایل نوزادی فوت می کنند در حالی که کودکان دچار موتاسیون در رسپتور انسولین اگرچه پیش از تغذیه هایپوگلیسمی دارند اما ماهها بدون ابتلا به کتواسیدوز زنده می مانند. این بیماران به صورت متناقض اغلب دچار هایپوگلیسمی نیز می شوند. نادر بودن و عدم امکان انجام بررسی های کامل تشخیصی در بیماران بد حال، جمع آوری اطلاعات لازم برای توصیف این وضعیت بالینی را نیز مشکل نموده است.

در مطالعه Ogilvy-Stuart و همکاران که یک شیرخوار پسر مبتلا را مورد بررسی قرار دادند. بیمار به مدت هشت ماه بدون شواهد کتواسیدوز زنده ماند و هایپوگلیسمی ناشتا مشکل مکرر بیمار بود. علی رغم عدم وجود رسپتور انسولین، اثرات مشابه انسولین روی بافت چربی و کبد دیده شد. رابطه معکوس بین انسولین پلاسما و پروتئین متصل شونده به IGF-I باقی مانده بود (۹). لذا به نظر می رسد اثرات انسولینی سطوح بسیار بالای انسولین در این بیماران از طریق گیرنده IGF-I اعمال می گردد. در یک مورد، بیمار مبتلا به لپرشونیسیم به مدت ۹/۵ سال با IGF-I تحت درمان قرار گرفت (۱۰). ولی در مطالعه دیگر تجویز IGF-I به دو شیرخوار مبتلا منجر به کاهش سطح گلوکز خون نشد (۱۱). علی رغم استفاده از IGF-I زمان مناسب، میزان تجویز و مدت درمان همانند منافع و مضرات آن به خوبی مشخص نشده است (۶).

بسیاری از تظاهرات بیماری با افزایش سطح Epidermal Growth Factor که منجر به کراتینیزاسیون پوست، رویش دندانها، تحریک رشد بافت پستان و موکوس دستگاه گوارش می شود، قابل توجه است (۱۲).

Geffner و همکاران یک بیمار دختر مبتلا با سطوح بسیار بالای انسولین گزارش کردند که در این بیمار بقایای اثر انسولین به صورت بزرگی سیستمیک تخمدان ها همراه با ترشح استروئید غیر وابسته به گنادوتروپین ها و هایپر تروفی میوکاردیال شدید وجود داشت (۱۳). بیمار ما نیز دچار هایپر تروفی میوکاردیال بود. ابتلا به کلتستاز همراه با افزایش سطح ترانس آمیناز ها در این سندرم گزارش شده است (۱۴). در بیمار ما نیز سطوح ترانس آمینازها افزایش یافته بود. اگرچه اتساع شکم جزء یافته های بالینی این سندرم ذکر شده است (۱۵)، اما همراهی اتساع شکم با خوب شیر نخوردن جزء یافته های تعریف شده این سندرم نیست.

بیمار منسوب بودند. سابقه ۳ بار سقط و یک فرزند سالم در خانواده وجود داشت. در هنگام مراجعه نوزاد ۲۲۵۰ گرم وزن داشت. در معاینه، تظاهرات دیس مورفیک متعدد (شکل ۱ و ۲) داشت و منجر به تشخیص بالینی سندروم دانه‌یو شد. با توجه به میزان قند خون پیش از تغذیه (۳۵mg/dl) و پس از تغذیه (۱۸۶mg/dl) و هایپر انسولینمی شدید ناشتا [۳۱۵ IU/ml اندازه گیری با استاندارد CLIA (۸)] و با محدوده طبیعی [۲-۲۲ IU/ml] تایید شد.



شکل ۱. تظاهرات فیزیکی صورت سندرم دانه‌یو در بیمار ما: چهره خشن، پل بینی صاف، لبهای کلفت، پره های بینی گشاد، گوش ها بزرگ و پایین تر از حد عادی و هایپرتریگوز



شکل ۲. تظاهرات فیزیکی سندرم دانه‌یو در بیمار ما: بزرگی نیپل ها و ژئیتال خارجی، کاهش بافت زیر جلدی، چین های زیاد پوستی و شکم برجسته

افزایش خفیف ترانس آمینازهای کبدی (AST=۷۸ و ALT=۴۸) نیز وجود داشت. در بررسی عملکرد تیروئید در ۳۰ روزگی، سطح $T_4=4/1$, $TSH=0/4$, $FT_4=10/1$, $T_3U=25$ بود. بررسی از نظر سپسیس نوزادی منفی بود. در اکوکاردیوگرافی هایپر تروفی خفیف بطن ها و مجرای شریانی و سوراخ بیضی باز داشت. در سونوگرافی شکم، کبد، پانکراس و کلیه ها سایز و اکوی نرمال داشتند. در طی بستری به دنبال یک نوبت قطع ناگهانی تجویز گلوکز

¹ Aspartate transaminase

² Thyroid-stimulating hormone

³ Free thyroxine

⁴ T3 uptake

هایپوتیروئیدی مرکزی در این سندرم (با توجه به مورد گزارش شده)، پیشنهاد می شود در موارد ابتلا به سندرم دانه‌یو، علی رغم طبیعی بودن تست های غربالگری، بررسی کامل عملکرد تیروئید با اندازه گیری همزمان TSH و T_4 انجام شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از آقای دکتر مرتضی علیجانیپور، فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان کودکان امیرکلا، در انجام مشاوره و راهنمایی های لازم قدردانی می گردد.

مطالعات اندوکراین و متابولیک این بیماران نیز به علت نادر بودن بیماری و طول عمر کوتاه مبتلایان، اندک هستند.

Elders و همکاران سه بیمار مبتلا را از نظر عملکرد اندوکراین مورد بررسی قرار دادند که بر اساس یافته های آنان عملکرد تیروئید و غده هیپوفیز در این بیماران طبیعی بود (۱۶). در سایر گزارشها نیز همراهی هایپوتیروئیدی با این سندرم گزارش نشده است. در بیمار ما علی رغم پایین بودن سطح T_4 و FT_4 سطح TSH و T_3U حداقل طبیعی بود. تاخیر در جدا شدن بند ناف نیز در مبتلایان به این سندرم گزارش نشده است. با توجه به احتمال عدم تشخیص مبتلایان به کم کاری مرکزی تیروئید با تست های غربالگری بر مبنای سطح TSH که در کشورمان انجام می شود و با توجه به امکان همراهی

Donohue Syndrome in a Neonate with Central Hypothyroidism

Y. Zahed Pasha (MD)^{1*}, M. Ahmadpour-Kacho (MD)¹, R. Behmadi (MD)², T. Jahangir (BSc)²

1. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(6); Nov 2013; pp: 108-112

Received: Apr 15th 2012, Revised: May 1st 2013, Accepted: Sep 4th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Donohue syndrome (Leprechaunism) is the most severe form of insulin resistance syndromes which is characterized due to specific symptoms. Congenital hypothyroidism is the most common reason of mental retardation while the normal neurological development can be provided by early and effective treatment. In this article, a case with Donohue syndrome and central hypothyroidism is reported.

CASE: A 28 day old male newborn with clinical features of Donohue syndrome had fasting hypoglycemia, postprandial hyperglycemia, extreme hyperinsulinemia and low serum T₄ and FT₄, with lower limit TSH and T₃U. Blood glucose was controlled and hypothyroidism was treated. The patient died one month after discharge

CONCLUSION: In infants with Donohue syndrome, despite normal screening test for hypothyroidism, comprehensive thyroid function test is recommended.

KEY WORDS: Donohue syndrome, Leprechaunism, Central hypothyroidism.

*Corresponding Author;

Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 3242151-5

E-mail: yzpasha@yahoo.com

References

1. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine* 2004;83(4):209-22.
2. Molecular Genetics. ARUP Laboratories: A National Reference Laboratory. Available at: <http://www.aruplab.com/genetics/tests/molecular-genetics>. Accessed date Aug 2013.
3. Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphuism for a rare familial disorder. *J Pediatr* 1954;45(5):505-19.
4. 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 (7):669-74.
5. Donohue Syndrome. OMIM Entry - # 246200. 02. Available at: <http://www.omim.org/entry/246200>. Accessed date Aug 2, 2013.
6. Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(3):286-90.
7. de Bock M, Hayes I, Semple R. Donohue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1416-7.
8. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Centers for Medicare & Medicaid Services. Available from: <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html>. Accessed date: Oct 13 2013.
9. Ogilvy-Stuart AL, Soos MA, Hands SJ, Anthony MY, Dunger DB, O'Rahilly S. Hypoglycemia and resistance to ketoacidosis in a subject without functional insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3319-26.
10. 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(2):542-9.
11. Backeljauw PF, Alves C, Eidson M, Cleveland W, Underwood LE, Davenport ML. Effect of intravenous insulin-like growth factor I in two patients with leprechaunism. *Pediatr Res* 1994;36(6):749-54.
12. Frindik JP, Kemp SF, Fiser RH, Schedewie H, Elders MJ. Phenotypic expression in Donohue syndrome (leprechaunism): a role for epidermal growth factor. *J Pediatr* 1985;107(3): 428-430.
13. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, et al. Leprechaunism: in vitro insulin action despite genetic insulin resistance. *Pediatr Res* 1987;22(3):286-91.
14. Gürgey A, Göğüş S, Saatçi U, et al. Leprechaunism in two Turkish patients. *Turk J Pediatr* 1997;39(3):387-93.
15. 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(1):73-88.
16. Elders MJ, Schedewie HK, Olefsky J, et al. Endocrine metabolic relationships in patients with leprechaunism. *J Natl Med Assoc* 1982;74 (12):1195-210.