مقاله گزارش مورد

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره پانزدهم، شمارهٔ ۶ آبان ۱۳۹۲، صفحه ۱۱۲-۱۰۸

گزارش یک مورد سندرم داناهیو همراه با کم کاری تیروئید مرکزی

یداله زاهدپاشا(MD)[*۱]، موسی احمدپور کچو(MD)[۱]، رضا بهمدی(MD)[۲]، طاهره جهانگیر(BSc)[۲]

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 داناهیو (لپرشونیسم) 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 داناهیو همراه با کم کاری تیروئید مرکزی معرفی می گردد.

مواد و روشها: در یک نوزاد پسر ۲۸ روزه که در معاینه تظاهرات سندرم داناهیو را داشت، در بررسی آزمایشگاهی هایپرگلایسمی بعد از تغذیه، هایپوگلایسمی پیش از تغذیه، سطح بسیار بالای انسولین سرم و T_4و FT_4 پایین همراه با TSH و T_3Uحداقل 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 داناهیو، علی رغم طبیعی بودن تست های غربالگری کم کاری تیروئید، بررسی کامل عملکرد تیروئید پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: سندرم داناهیو، لپرشونیسم، کم کاری تیروئید مرکزی

مقدمه

موتاسیون در ژن رسپتور انسولین (Insulin receptor, INSR) باعث سندرمهای مقاومت به انسولین می شود که سندرم داناهیو، سندرم رابسون مندل هال، مقاومت به انسولین نوع A,B، لیپودیستروفی 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 داناهیو 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 دقیقا معلوم نیست اما بیماری نادری است (۲). شدت مقاومت رسپتور 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 نیپل ها و ژنیتال خارجی در هر دو جنس، کاهش بافت زیر جلدی همراه با چین های زیاد پوستی و شکم برجسته است. بزرگی قلب و کلیه ها و تخمدانهای کیستیک نیز وجود دارد (۴و۳). علایم با شیوع کمتر شامل میکروسفالی، هیپرتلورویسم چشمها، بلندی یا کم عرض بودن قوس کام، مالفورماسیون های قلبی، فتق نافی و اینگوینال، هایپوتونی، عقب افتادگی ذهنی و حرکتی، کریپتورکیدیسم، ایکتر کلستاتیک، دست و پاهای بزرگ و تاخیر بلوغ استخوانی است (۵). درمان طبی ممکن است مرگ را به تاخیر بیاندازد 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 تیازولیدیندیون 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 اندوکرین 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: ۵-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱
e-mail:yzpasha@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.6.16.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.6.108]

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 ۲و۱) داشت و منجر به تشخیص بالینی سندروم داناهیو 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 ۲-۲۲IU/ml] تایید شد.



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



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

افزایش خفیف ترانس آمینازهای کبدی (AST۱=۷۸ و ALT=۴۸) نیز وجود داشت. در بررسی عملکرد تیروئید در ۳۰ روزگی، سطح T4=4/1, TSH۲=0/4, FT۳4=10/1, T3U۴=25 بود. بررسی از نظر سپسیس نوزادی منفی بود. در اکوکاردیوگرافی هایپرتروفی 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 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 داناهیو همراه با شواهد آزمایشگاهی هایپوتیروئیدی مرکزی گزارش گردید. افرادی که به صورت ارثی فاقد سلولهای بتای جزایر لانگرهانس هستند به سرعت علایم هایپرگلیسمی 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 هایپرگلیسمی 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 انسولسن 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 لپرشونیسم 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 توجیه 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 سیستیک 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 کلستاز 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.

[1] Aspartate transaminase
[2] Thyroid-stimulating hormone
[3] Free thyroxine
[4] T3 uptake

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.6.16.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.6.108]

مطالعات اندوکرین 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 اندوکرین 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 FT_4، T_4 سطح TSHو 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 هایپوتیروئیدی مرکزی در این سندرم (با توجه به مورد گزارش شده)، پیشنهاد می شود در موارد ابتلا به سندرم داناهیو، علی رغم طبیعی بودن تست های غربالگری، بررسی کامل عملکرد تیروئید با اندازه گیری همزمان TSHو T_4 انجام شود.

تقدیر و تشکر

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.6.16.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.6.108]

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 T_4 and FT_4, with lower limit TSH and T_3U. 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.6.16.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.6.108]

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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.6.16.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.6.108]