

DONOHUE SENDROMU (LEPRECHAUNİZM) Donohue's syndrome (Leprechaunism)

Duran Arslan¹, Selim Kurtoğlu², Mustafa Kendirci³, Ahmet Çiftçi⁴

Özet: Donohue sendromu prenatal dönemde başlayan büyüme geriliği, tipik yüz görünümü, cilt altı yağ dokusu ve kas dokusunda azalma ve insülin direnci ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Birçok fenotipik özellikler yanında değişik hormonal anormallikler de bildirilmiştir. Kliniğimizde leprechaunism tanısı alan bir vaka nadir görülmesi nedeniyle takdim edilerek ilgili literatür gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Leprechaunism, İnsülin direnci

Donohue sendromu ya da Leprechaunism tipik yüz görünümü, prenatal başlayan büyüme geriliği, cilt altı yağ dokusu ve kas dokusunda belirgin azalma ve insülin direnci ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1-4). Bu makalede, kliniğimizde leprechaunism tanısı alan bir vaka nadir görülmesi nedeniyle takdim edildi.

VAKA TAKDİMİ

Altı aylık kız hasta, iki haftadır devam eden hırıltılı solunum, öksürük, morarma nedeniyle getirildi. Hikayesinden miadında 2000 gram olarak doğduğu, kilo alımının iyi olmadığı, emerken morardığı ve sağ kasığında şişlik olduğu, üç ay anne sütü, sonra inek sütüyle beslendiği, dördüncü aydan itibaren başını dik tuttuğu, gülümsediği ve annesini tanıdığı, anne ve babasının kardeş çocukları olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 3750 gram (3. P altı), boy 55 cm (3. P altı), baş çevresi 37 cm (3. P altı). Cilt kirliliği soluk renkte, cilt altı yağ dokusu

Summary: Donohue's syndrome or leprechaunism is characterized by prenatal onset growth retardation, lacking subcutaneous fat and decreased muscle mass, insulin resistance and other phenotypic and hormonal changes. In this paper we presented a case of leprechaunism and reviewed the related literature.

Key Words: Leprechaunism, Insulin resistance

ve kas dokusu belirgin şekilde azalmış, kaşektik görünümde, alın, yüz, sırt ve kollarda belirgin kıllanma vardı. Bakışları canlı, hipertelorizmi var, kulaklar büyük ve deforme, burun sırtı düz, dudaklar belirgin, cilt ve saçlar kuru idi. Ön fontanel 5x5 cm açıklıkta normal bombelikle, solunumu sıkıntılı, kalpte II°/VI° sistolik üfürüm vardı. Karın bombe, karaciğer 2 cm, dalak 3 cm ele geliyordu ve sağda inguinal herni vardı (Resim 1 ve 2).

Laboratuvar bulguları: Hemoglobini 8.4 g/dl, beyaz küresi 4800/mm³ olan hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Açlık kan şekeri 54 mg/dl, total proteini 5.7 g/dl, albümini 2.5 g/dl, terde klor 15 mmol/L, idrar ve kan amino asitleri normal, idrarda kondroitin sülfat 0.2 mg/dl (normal) idi. Akciğer grafisinde bronkopnömonik infiltrasyon ve kardiyomegali olan hastanın EKG'sinde, sinüs ritmi, hız 150 /dk, aks +80 derece ve biventriküler hipertrofi bulguları vardı. Ekokardiyografide; interventriküler septum kalınlığı sistolik 9.1 mm, diyastolik 8.1 mm (N: 4-6 mm), sol ventrikül arka duvar kalınlığı sistolik 9.6 mm, diyastolik 8.2 mm (N: 4-6 mm) ve sekundum tip atriyal septal defekt saptandı. Abdominal ultrasonografi ise normaldi. Serum T3'ü 20.27 ng/dl (N:86-187), T4'ü 6.37 µg/dl (N:4.5-12.5), TSH'sı 0.16 mIU/ml (N:0.4-4.5), insülin değeri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Pediatri. Y.Doç.Dr.¹, Prof.Dr.², Doç.Dr.³, Araş.Gör.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 10 Temmuz 1995

2.21mIU/ml (N:0-30), C-peptid 3.62 ng/ml (N: 0.8-4), FSH 2.03 mIU/ml (N: < 2), LH 6.23 mIU/ml (N: < 2), prolaktin 76.34 ng/ml (N: 2-23.5) idi. TRH uyarım testi: 0.dk: T3 116.96 ng/dl, T4 7.43 µg/dl, TSH 3.83 mIU/ml, 30.dk: TSH 19.91 mIU/ml bulundu.

Hasta bronkopnömoni, kalp yetmezliği ve büyüme geriliği tanılarıyla izlendi. Yatışının 15. günü digoksin ile taburcu edildi. Sekiz aylıkken evde öldüğü öğrenildi.

Tablo I. Leprechaunizmli hastaların klinik özellikleri (5)

	Sıklık (%)	Vakamız
HİKAYE		
CİNSİYET		
Kız	68	+
Erkek	32	
YAŞAM SÜRESİ		
Erken Ölüm	64	+
Yaşayan	36	
AKRABALIK		
	35	+
FİZİKSEL ÖZELLİKLER		
Cilt altı yağ dokusu ve kas kitlesinde azlık	92	+
Büyük/düşük kulaklar	88	+
Genital organ büyüklüğü	76	±
Hirsutizm	68	+
Semer burun	68	-
Gevşek cilt	60	+
Meme dokusu ve meme başında belirginlik	60	±
Gelişme geriliği	44	+
Belirgin ve geniş aralık gözler	44	+
Doğum ağırlığı < 3.persentil	44	+
Karında distansiyon	44	+
Üfürüm	40	+
Beslenme zorluğu	32	+
El ve ayak büyüklüğü	32	-
Solunum distresi	32	+
Mikrognati	24	±
Abdominal herni	24	+(inguinal)
Kraniyal sütürlerde ayrılma	20	-
Hiperpigmentasyon	16	±
Kısık sesle ağlama	16	+
Rektal prolapsus	12	-
Kırmızımı saçlar	8	-
Brakidaktili	8	-
Diş eti hipertrofisi	8	-



Resim 1. Cilt altı yağ dokusunda azalma, meme dokusunda belirginlik, hipertrikozis ve yüz görünümü



Resim 2. Karında distansiyon, inguinal herni ve inguinal bölgede cilt kıvrımlarının görünümü

TARTIŞMA

Donohue (1) 1948 yılında bu sendromu bir kız çocuğunda, pankreas, overler, meme dokusundaki patolojik değişiklikler ve hirsutizm nedeniyle "Dysendocrinism" olarak tanımlamıştır. Bugüne kadar yaklaşık 40 vaka rapor edilmiştir (2).

Leprechaunizmli hastalarda prenatal başlayan büyüme geriliği ve cilt altı yağ dokusu ve kas dokusunda belirgin azalma tipik bulgulardır. Bu bulgular intrauterin dönemde insülinin büyüme için gerekliliğinin göstergesidir. Leprechaunizm'li hastaların ortalama doğum ağırlığı 2600 gramdır (3). Vakamızın da doğum ağırlığı 2000 gr idi.

Leprechaunizmli hastaların yüz görünümüleri tipiktir. Acaip yüz görünümü "elfin facies" veya "pixielike facies" diye belirtilmektedir. Leprechaun, İrlanda hikayelerinde büyük hazineye sahip ve kısa boylu bir cinin adıdır. Belirgin canlı bakan gözler, hipertelorizm, burun sırtının düz olması, geniş ve antevvert burun delikleri, kalın dudaklar, büyük, deforme ve düşük kulaklar, kulak önünde, alında, kaşlara kadar uzanan kıllanma ve mikrognati bu yüz görünümünün özelliklerini oluşturur (1,3,4). Vakamızın yüz görünümü burada sayılan özelliklerin çoğunu içeriyordu (Tablo 1) (5). Cilt gevşek ve kuru, saçlar kuru ve kabadır, vücutta yüz, kollar ve sırtta belirgin kıllanma söz konusudur. Acanthosis nigricans, hiperkeratozis, hiperpigmentasyon, displastik tırnaklar, orifisler etrafındaki deride kıvrımlar, kalın dudaklar ve gingival hipertrofi görülebilir (6).

Diğer klinik bulgular arasında motor ve mental retardasyon, kız çocuklarında meme hiperplazisi, kli-teromegali, hepatomegali, doğuştan kalp hastalığı ve miyokardiyal hipertrofi sayılabilir (3,7). Vakamızda ekokardiyografi ve EKG bulguları ile miyokardiyal hipertrofi yanında sekundum tip atriyal septum defekti de vardı.

Hastalığın temel biyokimyasal özelliği insülin direnci ve sonucunda gelişen hiperinsülinizmdir. İnsülin direncinin, insülin reseptörlerinin sayısı, yapısı, pre- veya postreseptör olaylardaki bozukluklar sonucu olabileceği öne sürülmektedir (8,9). İnsülin direnci sonucunda açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve aralıklı glukozüri, yüksek doz insülinin mitojenik etkisiyle de acanthosis nigricans, ovaryan maskülinizasyon, overlerde büyüme ve folliküllerin belirginleşmesi, leydig hücre hiperplazisi, meme gelişimi ve miyokardiyal hipertrofi görülebilir (7,8). Leprechaunizm de gonadotropin düzeylerinde artma (3), düşük T3 sendromu (10) bildirilmiştir. Vakamızın insülin ve C-peptit düzeyleri yaşına göre normal olarak bulundu. Açlık hipoglisemisi (4 saatlik açlık sonrasında 54 mg/dl) vardı ancak postprandial hiperglisemi tespit edilemedi. LH'sı yaşına göre yüksek sayılabilecek düzeyde idi. Tiroid fonksiyonları önce düşük T3 sendromunu düşündürdü, TRH uyarım testi sonucu normal olarak değerlendirildi. Hastamızın prolaktin düzeyi de yaşına göre yüksek bulundu.

Leprechaunizmli hastalarda pankreasta adacık hücre hiperplazisi, overlerde ve testislerde büyüme, karaciğerde demir depolanmasında artma, deride acanthosis nigricans ve kalp kasında hipertrofi gibi patolojik bulgular rapor edilmiştir (1).

Leprechaunizmin tanısı çeşitli fiziksel, biyokimyasal ve hormonal anormallikler göstermesine rağmen klinik görünümüne dayanmaktadır. Tipik fiziksel özellikleri ile sendrom düşünülerek laboratuvar bulguları ile desteklenmeye çalışılır. Özel bir kromozomal anormallik tespit edilememekle birlikte, değişik mutasyonların olabileceği hatta bazı mutasyonların hastalığın daha hafif formlarına yol açtığı bilinmektedir (11). Hastalığın bilinen bir tedavisi yoktur. Şiddetli büyüme geriliği ve sık enfeksiyonlar nedeniyle vakaların çoğu ilk yıl içinde kaybedilmekte hafif formlar ise daha uzun süre yaşayabilmektedir (3).

KAYNAKLAR

1. Donohue WL. Clinicopathologic conference at the hospital for sick children-dysendocrinism. *J Pediatr* 1948; 32:739-48.
2. Tokatlı A, Özsoylu Ş, Özme Ş. Leprechaunism (Donohue's syndrome): a case report. *Turk J Pediatr* 1993; 35:319-322.
3. Smith DW. Donohue's syndrome. In: Smith DW(ed), *Recognizable Pattern of Human Malformations*. WB Saunders Co. Philadelphia 1982 p 449.
4. Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism. *J Pediatr* 1954;45:505-519.
5. Rosenberg AM, Haworth JC, Degroot GW, Trevenen CL, Rechler MM. A Case of leprechaunism with severe hyperinsulinemia. *Am J Dis Child* 1980; 134:170-175.
6. Roth SI, Schedewie HK, Herzberg VK, Olefsky J, Elders MJ, Rubenstein A. Cutaneous manifestations of leprechaunism. *Arch Dermatol* 1981;117:531-535.
7. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin ovary and heart in insulin resistant states. *Diabetes Care* 1988; 11: 500-505.
8. D'ercole AJ, Underwood LE, Groelke J, Plet A. Leprechaunism. Studies of the relationship among hyperinsulinism, insulin resistance, and growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 495-502.
9. van der Vorm ER, Kuipers A, Kielkopf-Renner S, Krans HM, Moller W, Maassen JA. A mutation in the insulin receptor that impairs proreceptor processing but not insulin binding. *J Biol Chem* 1994; 269: 14297-14302.
10. Ioan D, Dimitriu L, Belengeanu V, Bistriceanu M, Maximilian C. Leprechaunism: report of two cases and review. *Endocrinologie* 1988; 26:205-209.
11. al-Gazali LI, Khalil M, Devadas K. A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents. *J Med Genet* 1993; 30:470-475.