

Donohue sendromu (Leprechaunizm)

Donohue's syndrome (Leprechaunism)

Mehmet Canpolat,

MD.,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
mcanpolat@erciyes.edu.tr

M. Adnan Öztürk,

Prof., MD.,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
adozturk@erciyes.edu.tr

Derya Büyükkayhan,

MD.,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
dbuyukkayhan@gmail.com

Selim Kurtoglu,

Prof., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
selimk@erciyes.edu.tr

Tamer Güneş,

Assoc. Prof., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
tgunes@erciyes.edu.tr

Mustafa Akcakuş,

Assoc. Prof., MD.
Department of Pediatric Surgery,
Erciyes University Medical Faculty
akcakuş@erciyes.edu.tr

Esad Köklü,

MD.,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
esad@erciyes.edu.tr

This study was presented in the XIV. National Neonatology Congress, April, 12-16, 2006, Turkey.

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/Project6/2007;29\(5\)415-418.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/Project6/2007;29(5)415-418.pdf)

Submitted : November 09, 2006
Revised : February 28, 2007
Accepted : March 29, 2007

Corresponding Author:

Mehmet Canpolat,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 -352 - 4374901
E-mail : mcanpolat@erciyes.edu.tr

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. Hastalığın tipik metabolik bulguları postprandiyal hiperglisemi, preprandiyal hipoglisemi, insülin direnci, hiperinsülinemi ve büyüme geriliği olarak gözlenmektedir. Bu klinik duruma en sık eşlik eden fizik bulgular akantozis nigrikans, klitoris hipertrofisi ve "elfin face" yüz görünümüdür. Bu yüz görünümü belirgin canlı bakan gözler, hipertelorizm, geniş ve antevvert burun delikleri, kalın dudaklar, büyük, deforme ve düşük kulaklar şeklindedir.

Anahtar Sözcükler: **Leprechaunizm, hipertrikoz, yenidoğan**

Abstract

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. Metabolic characteristics of the disease include postprandial hyperglycemia, fasting hypoglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia, and failure to thrive. Most of the cases have severe insulin resistance with the mutation of the insulin receptor gene. The physical features most often associated with this condition including hypertrichosis, pachyderma, acanthosis nigricans, prominent genitalia, and elfin-like facial characteristics of prominent eyes, wide nostrils, thick lips, and large, low-set ears. Key Words: Leprechaunism, hypertrichosis, newborn.

Key Words: **Leprechaunism, hypertrichosis, newborn**

Giriş

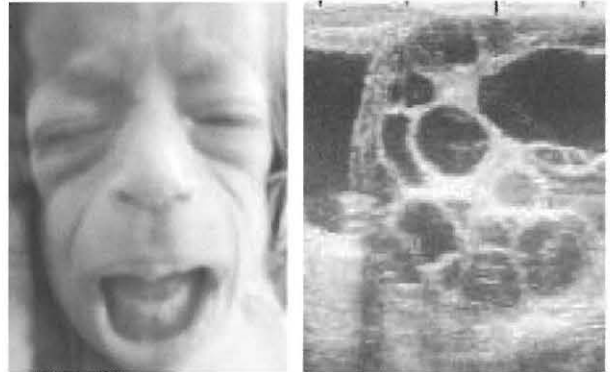
Leprechaunizm, sıklığı bir milyon canlı doğumda bir'den daha az olan otozomal resesif geçişli konjenital bir hastalıktır. İntrauterin dönemde başlayan ve doğumdan sonra devam eden büyüme geriliği ile karakterizedir. Dismorfik yüz görünümü, atrofik subkutan yağ dokusu ve muskuler hipotrofi diğer klinik bulgulardır. Virilizasyon bulguları sıklıkla kızlarda gözlenir. İnsülin resistansına bağlı hiperinsülinemi vardır. Preprandiyal hipoglisemi, postprandiyal hiperglisemi şeklinde glukoz regülasyon bozukluğu gözlenir(1,2). Bu yazıda çok nadir gözlenmesi nedeniyle, leprechaunizm tanısı alan bir kız bebek sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmidört yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ikinci canlı doğum olarak normal spontan vajinal yolla doğan kız bebek, dismorfik görüntüsü olması nedeniyle yenidoğan ünitemize sevk edildi. Öyküden ailenin daha önceki çocuklarından birinin de benzer görünüme sahip olduğu ve yaşamının 3. gününde eksitus olduğu öğrenildi. Vücut ağırlığı 2300 (<3P), boy 46cm (<3P), baş çevresi 35.cm (50-75 P) idi. Fizik muayenede jeneralize hipertrikoz ve cilt altı yağ dokusunda azalma dikkati çekti (Şekil 1). Saçlar uzun ve sıkı; düşük ve büyük kulaklar, ekzoftalmus, periorbital ödem, propitozis, mikrognati, dişeti hipertrofisi saptandı (Şekil 2 ve 3). Göğüs muayenesinde meme başlarının belirgin olduğu ve galaktore gözlemlendi. Batın distansiyonu, kalın göbek kordonu ve kliteromegali diğer pozitif fizik muayene bulgularıydı.

Olgumuzun laboratuvar bulgularında; preprandial kan şekeri 17mg/dl, postprandial kan şekeri 200 mg/dl, sT3: 1,72pg/ml, sT4: 14,78pg/ml, TSH: 0.11 uIU/ml, Prolaktin 315.48 ng/ml, FSH:0.31mIU/ml, LH:0.00mIU/ml, Estradiol: 14,78pg/dl, Progesteron2,95ng/ml, SHBG: 95nmol/L, GH:7,41mikroIU/ml, Kortizol: 5,39ug/dl, İnsülin düzeyi 285 uIU/ml, C-peptit: 108.0 ng/ml, IGF-I düzeyi 1050 ng/dl, IGF-BP3:198 ng/dl olarak ölçüldü. Klinik izlemde preprandiyal hipoglisemi ve postprandiyal hiperglisemileri gözlemlendi. Kemik yaşı geriydi. Batın USG'de sağ adnexial kaynaklı, tüm pelvisi dolduran yaklaşık 4,5 cm çaplı, en büyüğü 16,8x11mm olan, multipl kistik oluşum izlendi (over) (Şekil 4). Kranial ve hipofiz MRI incelemesi normal sınırlardaydı. Yapılan ekokardiyografik incelemede, patent foramen ovale saptandı. Alınan cilt biyopsisi akantozis nigrikansla uyumlu olarak rapor edildi. Tüm bu fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla hastaya "Leprechaunizm" tanısı kondu. Hastanın klinik izlemi sırasında hipoglisemi ve

hiperglisemileri dışında bulguları normaldi. Yatışı sırasında emmesinde ve oral alımında sorun gözlenmedi. Batındaki kitle yönünden izlemi planlanan hasta, ailesinin il dışında yaşaması nedeniyle kontrollerin hiçbirine gelmedi.



Tartışma

Donohue (1) 1948 yılında bu sendromu bir kız çocuğunda, pankreas, overler, meme dokusundaki patolojik değişiklikler ve hirsütizm nedeniyle "Dysendocrinism" olarak tanımlamıştır. 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(2). Olgumuzun doğum ağırlığı 2300 gr idi. Leprechaunizmli hastaların yüz görünümüleri tipiktir. Leprechaunizm'in tipik dismorfik yüz görünümü "elfin facies" veya "pixielikefacies" 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 antevort 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). Cilt gevşek ve kuru, saçlar kuru ve kabadır, vücutta yüz, kollar ve sırtta belirgin kıllanma söz konusudur. Akantozis nigrikans, hiperkeratozis, hiperpigmentasyon, displastik tırnaklar, orifisler etrafındaki deride kıvrımlar, kalın dudaklar ve gingival hipertrofi görülebilir (5). Diğer klinik bulgular arasında motor ve mental retardasyon, kız çocuklarında meme hiperplazisi, kliteromegali, hepatomegali, doğuştan kalp hastalığı ve miyokardiyal hipertrofi sayılabilir (2, 6). Olgumuzun ekokardiyografik incelemesinde patent foramen ovale dışındaki bulgular normaldi.

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 (4, 7, 8). İnsülin direnci sonucunda açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve aralıklı glukozüri, yüksek doz insülinin mitojenik etkisiyle de pankreasta adacık hücre hiperplazisi, akantozis nigrikans, ovaryan maskülinizasyon, overlerde büyüme ve folliküllerin belirginleşmesi, leydig hücre hiperplazisi, meme gelişimi ve miyokardiyal hipertrofi görülebilir (6, 7). Olgumuzun ultrasonografik değerlendirmesinde overlerde büyüme ve multikistik görünüm vardı. Akantozis nigrikans tanısı da cilt biyopsisiyle doğrulandı. Leprechaunizm de gonadotropin düzeylerinde artma(2), düşük T3 sendromu bildirilmiştir (9). Vakamızın tiroid fonksiyonları normal sınırlardaydı ve gonodotropin düzeylerinde artma gözlemlenmedi. IGF-I reseptörleri

over, kalp, vasküler endotel, böbrekte bulunur.

Leprechaunizm'in 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 (10). Hastalığın bilinen bir tedavisi yoktur. İnsulin benzeri büyüme faktörü I ile uzun süreli tedaviler denenmektedir (11, 12). Şiddetli büyüme geriliği ve sık enfeksiyonlar nedeniyle vakaların çoğu ilk yıl içinde kaybedilmekte hafif formlar ise daha uzun süre yaşayabilmektedir (3, 12).

Kaynaklar

1. Donohue WL. Clinicopathologic conference at the hospital for sick children dysendocrinism. *J Pediatr* 1948; 32:739-48.
2. Moller D, Rahilly S. Leprechaunism. In: Moller D(ed), *Insulin Resistance*. Published by Willey. 1993 p 59-61.
3. Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism. *J Pediatr* 1954;45:505-519.
4. 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.
5. Roth SI, Schedewie HK, Herzberg VK, Olefsky J, Elders MJ, Rubenstein A. Cutaneous manifestations of leprechaunism. *Arch Dermatol* 1981;117:531-535.
6. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin ovary and heart in insulin resistant states. *Diabetes Care* 1988; 11: 500-505.
7. D'ercole AI, 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.
8. 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
9. Loan D, Dimitriu L, Belengeanu V, Bistriceanu M, Maximilian C. Leprechaunism: report of two cases and review. *Endocrinologie* 1988; 26:205-209.
10. Tokatli A, Ozsoylu S, Ozme S. Leprechaunism (Donohue's syndrome): a case report. *Turk J Pediatr*. 1993; 35(4): 319-322.
- 11-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: 542-549.
- 12- Duran Arslan, Selim Kurtoğlu, Mustafa Kendirci, Ahmet Çiftçi. Leprechaunism: Olgu Sunumu. *Erciyes Tıp Dergisi* 1995; 17: 67-70.