

Leprechaunismli Bir İnfantta Bozulmuş Glukoz Regülasyonu ve Dev Over Kistlerinin Yüksek Doz İnsülin Glarjin ile Tedavisi

Treatment of Abnormal Glucose Regulation and Huge Ovarian Cysts with High Dose Insulin Glargine in an Infant with Leprechaunism

**Ayşe Yasemin Çelik,
Özgür Pirgon*, Dursun Odabaş**

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
Konya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ayşe Yasemin Çelik
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Meram Yeni Yol Üzeri,
Konya, Türkiye
Tel.: +90 332 323 67 09 / 2632
Fax: +90 332 323 67 23
E-posta: ayasmin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 17.06.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Giriş: Leprechaunism; insülin reseptör genindeki mutasyona bağlı olarak ağır insülin direncinin meydana geldiği otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bir sendromdur. Bu yazıda leprechaunism tanısı alan 75 günlük bir hastada yüksek doz insülin glarjin tedavisinin sonuçları sunulmaktadır.

Olgu Sunumu: Hiperglisemi ve ketoasidoz ile başvuran 75 günlük kız hastada dismorfik görünümü nedeni ile leprechaunism tanısı aldı. Her iki overinde içerisinde multipl septalar bulunan, kistik görünüm izlendi. Yüksek doz insülin glarjin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlandı ve over kistleri düzeldi.

Tartışma: Leprechaunism sendromunda intraüterin-postnatal büyüme geriliği, lipoatrofi, tipik yüz görünümü, ağır akantoz, anormal kan şekeri düzeyleri, kliteromegali ve hirsutizm görülmektedir. Birçok vaka 1 yaşına gelmeden önce diyabetik ketoasidoz ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeni ile kaybedilmektedir. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 119-22*)

Anahtar kelimeler: Leprechaunism, insülin direnci, insülin glarjin, over kisti

SUMMARY

Introduction: Leprechaunism is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the insulin receptor gene. In this report; we present a 75 days old infant with leprechaunism treated by high dose insulin glargine.

Case Report: Yetmiş day old girl was diagnosed as leprechaunism because of the hyperglycemia, ketoacidosis and dysmorphic appearance. Huge cysts with multiple septa were determined in her ovaries. High dose insulin glargine were adjusted to achieve target blood glucose regulation. Huge ovarian cysts resolved by this treatment.

Conclusion: Leprechaunism is characterized by intra-uterine and postnatal growth restriction, lipo-atrophy, characteristic facial features, severe acanthosis nigricans, abnormal glucose homeostasis, clitoromegaly and hirsutism. It is usually fatal within the 1st year of life because of diabetic ketoacidosis or recurrent infections. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 119-22*)

Key words: Leprechaunism, insulin resistance, insulin glargine, ovarian cyst

Giriş

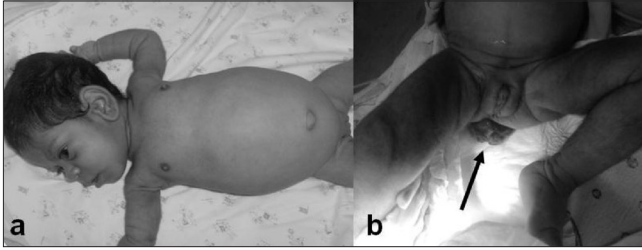
Leprechaunism (Donohue Sendromu) insülin reseptör genindeki mutasyonun sebep olduğu otozomal resesif geçişli konjenital bir hastalıktır. İntrauterin ve postnatal büyüme geriliği, lipoatrofi, dismorfik yüz görünümü, akantozis nigricans, anormal glukoz homeostazisi ve şiddetli insülin rezistansı ile karakterizedir (1). İnsülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi vardır. Preprandiyal hipoglisemi, postprandiyal hiperglisemi

şeklinde glukoz regülasyonunda bozulma gözlenir (2,3). Fizik incelemelerdeki bulgular, laboratuvar çalışmaları ve postmortem incelemelerde gözlenen anormal glukoz homeostazisi, gonadlardaki kistik değişiklikler, pankreas adacıklarında hiperplazi ile endokrin bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. İnsidansının dört milyon canlı doğumda birden az olduğu tahmin edilmektedir (4). Bu yazıda hiperglisemi ile başvuran hastada insülin pompası ve insülin glarjin tedavisine başarılı yanıt veren hasta sunulmaktadır.

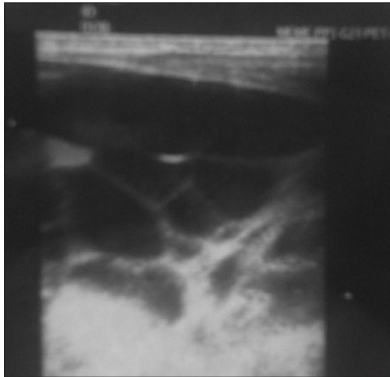
Olgu Sunumu

Leprechaunism tanısıyla takipli yetmişbeş günlük kız hasta nefes darlığı ve beslenememe nedeniyle başvurdu. Hikayesinden; otuzyediy yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden otuzyediy haftalık sezeryan ile 1700 gram doğduğu, oniki günlükken karın şişliği ve kusma nedeniyle başvurduğu sağlık merkezinde hiperglisemisi ve dismorfik görüntüsü ile leprechaunism tanısı alan hastaya insülin pompası uygulanarak taburcu edildiği öğrenildi. Hastanemize başvuru sırasında yetmişbeş günlük olan hastanın vücut ağırlığı 3000 gr (<3p), boy 45 cm (<3p), baş çevresi 36 cm (<3p) idi. Solunum sayısı 46/dakika idi. Fizik muayenesinde saçları sık, kalın ve parlaktı. Düşük ve büyük kulakları, egzoftalmusu, antevvert burun delikleri, kalın dudakları, dişeti hipertrofisi, belirgin meme başları ve hirsutismusu ile dismorfik görünümde olan hastada yaygın akantoz dikkati çekmekte idi (Resim 1a). Ağız içinde monilial plaklar mevcuttu. Hasta ileri derecede batın distansiyonu nedeni ile solunum güçlüğü çekmekte idi. Kardiyovasküler ve nörolojik muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Olgunun laboratuvar bulgularında; hemoglobin 7,6 gr/dl, akut faz reaktanları ve tiroid fonksiyon testleri normal değerlerdeydi. Açlık ve tokluk kan glukozu yüksek



Resim 1a. Leprechaunismli hastanın tipik görünümü. 1b: Hastada gelişen rektal prolapsus (ok) ve alt ekstremitedeki kıllanma artışı

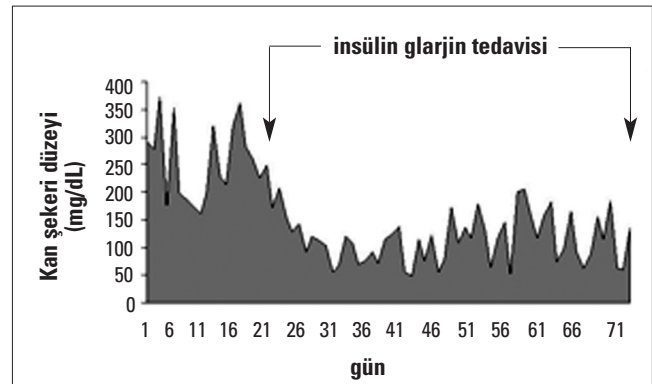


Resim 2. Hastada gelişen dev over kistlerinin ultrason görüntüsü

olarak seyretmekte idi (ortalama 346 mg/dl). Nefes darlığı batın distansiyonuna bağlanan hastanın batın ultrasonunda uterus boyutları yaşa göre artmış olup, endometrium hiperplazik görünümde idi. Her iki adneksiyal alanda böbrek alt polüne kadar uzanan sağda 54x30 mm, solda 66x32 mm boyutlarında, içerisinde multipl septalar bulunan, kistik görünüm izlendi ve bu görünüm hiperstimüle overler olarak değerlendirildi. Pelvik tomografide uterus boyutlarının yaşa göre artmış olduğu doğrulandı ve pelviste her iki tarafta geniş boyutlu hipodens yapılar izlendi (dev over kistleri) (Resim 2).

Fizik muayenesinde moniliazisi olan hastaya triflucan tedavisi başlandı ve on güne tamamlanıp kesildi. Eritrosit transfüzyonu yapıldı. Anne sütü ve mamayla beslenen hastanın kan şekeri takibinde preprandiyal hipoglisemileri olması ve postprandiyal kan şekeri yüksek gelmesi üzerine insülin pompası çıkarılıp regüler insülin dozu günde dört kez 65 Ü'ye kadar artırıldı (toplam günlük doz 260 Ü; 80 Ü/kg/gün). Yatışının üçüncü günü 50 mg/kg'dan üç dozda metformin başlandı. Yatışının 13. gününde; yüksek doz regüler insülin ve metformine rağmen hiperglisemileri devam eden hastaya günde iki kez 10 Ü (7 Ü/kg/gün) subkutan insülin glarjin başlandı. Ayrıca gastrointestinal yan etkileri nedeni ile metformin tedavisi kesildi. Takibinde kan şekeri normoglisemik seyreden hasta insülin glarjin ile taburcu edildi. Düzenli kontrole gelen hastanın takiplerinde over kaynaklı kistik yapıların gerilediği izlendi. Hastanın iki aylık kan şekeri takibi grafikteki gibidir (Şekil 1).

Hastada 7 ay boyunca kan şekeri düzensizliği gözlenmedi. Ancak over kistlerinin gerilemesine rağmen hastada batın distansiyonu devam etti. Batın distansiyonu sonrası gelişen rektal prolapsus nedeniyle ameliyat edilmesine karar verildi (Resim 1b).



Şekil 1. Hastanın insülin glarjin tedavisi öncesi ve sonrasındaki kan şekeri regülasyonu

Tartışma

Birçok çalışmada rapor edildiği gibi 'noninsülin-dependent' diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve santral obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı, hiperlipidemiden oluşan metabolik sendrom gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda insülin direnci gelişmektedir (1,5). Son yirmi yılda insülin reseptör mutasyonuna bağlı olarak ağır insülin direnci ile karakterize nadir sendromlar tanımlanmıştır (6,7). Bu sendromlar klinik öneminin yanısıra insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen bulguları anlamamıza katkıda bulunmuştur.

Leprechaunism; insülin reseptör gen mutasyonu sonucu insülin reseptör fonksiyonunda tam veya tama yakın fonksiyon kaybı ile insülin direncinin en uç noktasıdır. Leprechaunismli hastalarda prenatal başlayan büyüme geriliği, cilt altı yağ dokusu ve kas dokusundaki azalma insülinin intrauterin dönemde büyüme için gerekliliğinin göstergesidir. Hastaların tipik yüz görünümü 'elfin facies' olarak adlandırılır. Belirgin canlı bakan gözler, hipertelorizm, geniş ve antevvert burun delikleri, kalın dudaklar, büyük ve düşük yerleşimli kulaklar, mikrognati, alında kaşlara kadar uzanan kıllanma tipik yüz görünümünün özellikleridir (2,8). Saçlar kuru ve kaba, vücutta belirgin kıllanma, akantozis nigrikans, hiperkeratozis, hiperpigmentasyon, gingival hipertrofi görülebilir (9). Motor ve mental retardasyon, doğuştan kalp hastalığı, kızlarda kliteromegali, meme hiperplazisi, miyokardiyal hipertrofi diğer klinik bulgular arasındadır (3,10). Hayashi ve arkadaşları postmortem çalışmalarında megalensefali ve hidrosefali gibi beyin malformasyonları da tanımlamışlardır (11). Hastamızın dismorfik görünümü, ağır akantozu olması ve kan glukozu ile insülin seviyesinin yüksek seyretmesinden dolayı leprechaunism tanısı almıştır.

Hastalar subkutan yağ dokusunda ve kas kitlesinde azalma, hücresel insülinin etkisinde yetersizlik sonucu kan glukoz regülasyonunda bozukluk gelişmesi üzerine açlık hipoglisemisi ve tokluk hiperglisemisi ile başvurmaktadırlar. Şiddetli insülin rezistansına sahip hastalarda insülin reseptörlerinin in-vitro çalışmalarında yetersizlik sonucu genotip ve fenotip arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Şiddetli insülin rezistanslı hastaların hücrelerine insülin bağlanma bozukluğunun derecesi ile hastanın klinik derecesi değişmektedir (12). Birçok hasta yüksek kan şekereğine bağlı diyabetik ketoasidoz ile bir yaşına gelmeden önce kaybedilmektedir. Daha önceki yazımızda sunduğumuz leprechaunismli hastamız ağır diyabetik ketoasidoz nedeni ile 4 aylık iken kaybedilmiştir

(13). Bu yazıda sunulan hastamız ise insülin pompasına rağmen kan şekeri regülasyonunun düzensiz olması nedeni ile insülin pompası çıkarılmış ve günde 20 ünite insülin glarjin ile başarılı bir şekilde tedavisi sağlanmıştır. Literatüre göre leprechaunismli hastalara insülin glarjin tedavisi ikinci kez uygulanmış olup kan şekeri regülasyonuna etki mekanizması insülin glarjinin IGF-1 reseptörüne yüksek derecede affinite göstermesine bağlanmaktadır. Uzun etkili insülin glarjin; pik seviyesi olmaksızın hiperglisemiyi azaltmakta, kan glukoz kontrolünü sağlamakta ve yüksek konsantrasyonlarda ise IGF-I reseptörünü aktive etmektedir. Günlük 260 Ü (80 Ü/kg/gün) regüler insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan hastamıza insülin glarjin 7 Ü/kg/gün ikiye bölünmüş dozda kullanıldı ve takip edilen 8 ay süresince hipoglisemik ve hiperglisemik atak gözlenmedi.

Şiddetli insülin rezistans sendromlu hastalara uygulanan ilaç tedavisi yüz güldürücü değildir. İnsülin oldukça yüksek dozlarda verilmekte fakat uygun glisemik kontrolü sağlamada yetersiz kalmaktadır. Benzer şekilde şiddetli insülin rezistansına sahip hastaların sulfonilürelerle tedavisi de belirgin fayda gösterememiştir (14). Tüm dünyada ağır insülin direnci sendromlarında (Tip-A insülin rezistansı, konjenital jeneralize lipodistrofi, leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromu) rhIGF-I tedavisi uygulanmakta ve etkisinin değişken olduğu rapor edilmektedir. Birçok araştırmacı ise rhIGF-I tedavisini, yan etkileri nedeni ile uygulanmasını önermemektedir. Şiddetli insülin direnci olan hastalarda yüksek doz rhIGF-I tedavi ile postnatal büyüme geriliği önlenmekte ve glukoz metabolizması düzeni sağlanmaktadır; ancak bu tedavinin sonucunda proliferatif retinopati ve renal hipertrofi gelişmektedir. Hastamızda rhIGF-I tedavisi yerine IGF-I reseptörüne yüksek affinite gösteren insülin glarjin uygulanması ile takip ettiğimiz 6 ay süresince düzenli kan glukoz regülasyonu sağlanmıştır. İnsülin pompası ve metformin tedavisi hastamızda hızla gelişen yan etkileri nedeni ile tedaviden çıkarılmıştır.

Hastamızda insülin direncine ikincil olarak gelişen dev over kistleri, insülin glarjin tedavisinin kan şekeri regülasyonunu sağlaması ile kendiliğinden gerilemiştir. Ancak zaman zaman gelişen batın distansiyonuna yönelik yapılan medikal girişimlerden sonuç alınamamış ve cerrahi tedaviye karar verilmişti. Sonuç olarak, bu yazımızda; leprechaunismli bir infantta gelişen dev over kistlerinin insülin glarjinin yüksek dozda kullanımı ile düzeldiği ve kan şekeri regülasyonunun uzun süreli sağlandığı vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanism, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-8.
2. Donohue WL. Clinicopathologic conference at the hospital for sick children dysendocrinism. *J Pediatr* 1948;32:739-8.
3. Moller D, Rahilly S. Leprechaunism. In: Moller D (ed), *Insulin Resistance*. Published by Willey; 1993. p.59-61.
4. Taylor SI. Lilly lecture: molecular mechanism of insulin resistance. *Diabetes* 1992;41:1473-90.
5. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
6. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. In: Mazzaferri E, ed. *Advances in endocrinology and metabolism*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1995. p.193-232.
7. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM et al. 1976 The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 294:739-45.
8. Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr* 1954;45:505-19.
9. Roth SI, Schedewie HK, Herzberg VK, Olefsky J, Elders MJ, Rubenstein A. Cutaneous manifestations of leprechaunism. *Arch Dermatol* 1981;117:531-5.
10. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin ovary and heart in insulin resistant states. *Diabetes Care* 1988; 11: 500-5.
11. Hayashi M, Kurata K, Suzuki K, Nagata J. Megaencephaly, hydrocephalus and cortical dysplasia in severe dwarfism mimicking leprechaunism. *Acta Necropathol* 1998; 95:431-6.
12. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1465-75.
13. Atabek ME, Pirgon O. Some effect of metformin on insulin resistance in an infant with leprechaunism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1257-61.
14. Mantzoros CS, Moses AC. Treatment of severe insulin resistance. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*, Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. p.247-55.