



Yeni bir insülin reseptör gen mutasyonunun tanımlandığı bir Donohue sendromu “Leprechaunism” olgusu

A case of Donohue syndrome “Leprechaunism” with a novel mutation in the insulin receptor gene

Birgül Kirel¹, Özkan Bozdağ², Pelin Köşger², Sultan Durmuş Aydoğdu², Eylem Alıncak², Neslihan Tekin³

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Cite this article as: Kirel B, Bozdağ Ö, Köşger P, Durmuş Aydoğdu S, Alıncak E, Tekin N. A case of Donohue syndrome “Leprechaunism” with a novel mutation in the insulin receptor gene. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 226-30.

Öz

Donohue sendromu “Leprechaunism”, insülin reseptör geninde homozigot ve bileşik heterozigot işlev kaybettirici mutasyonların neden olduğu ağır insülin direnci, hiperinsülinizm, beslenme sonrası hiperglisemi, beslenme öncesi hipoglisemi, rahim içi ve doğum sonrası büyüme geriliği, dismorfik bulgular, klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm ile belirgin bir hastalıktır. Yenidoğan bir kız bebeğin fizik bakısında: derialtı yağ dokusu azlığı, iki taraflı simian çizgisi, yüzde belirgin hipertrofikosis, diş eti hipertrofisi, klitoris büyüklüğü ve belirgin meme başları; laboratuvar incelemesinde: hiperandrojenizm, beslenme sonrası hiperglisemi ve beslenme öncesi hipoglisemi atakları ile eş zamanlı çok yüksek insülin düzeyleri saptandı. Bu bulgular ile hastaya Donohue sendromu tanısı konuldu. Metformin ve devamlı nazogastrik beslenme başlandı. İzlemde göreceli iyi glikemik kontrol sağlanmasına rağmen ağır hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve ağır derecede beslenme bozukluğu gelişti. Hasta 75 günlükken ağır pnömöni ve kalp yetersizliği nedenleriyle kaybedildi. Hastamızın insülin reseptör geninde bileşik heterozigot mutasyon saptandı. Bu mutasyonlardan biri; babasında da heterozigot olarak saptanan, bilinen bir p.R813 (c.2437C>T) mutasyonu, diğeri ise annesinde de heterozigot olarak saptanan yeni bir p.777-790delVAAFPNTSSTSVPVPT mutasyonu idi.

Anahtar Sözcükler: Donohue sendromu, hiperandrojenizm, hiperinsülinizm, insülin direnci, insülin reseptörü, yenidoğan

Abstract

Donohue syndrome (Leprechaunism) is characterized by severe insulin resistance, hyperinsulinemia, postprandial hyperglycemia, preprandial hypoglycemia, intrauterine and postnatal growth retardation, dysmorphic findings, and clinical and laboratory findings of hyperandrogenemia due to homozygous or compound heterozygous inactivating mutations in the insulin receptor gene. A female newborn presented with lack of subcutaneous fat tissue, bilateral simian creases, hypertrichosis, especially on her face, gingival hypertrophy, cliteromegaly, and prominent nipples. Her laboratory tests revealed hyperandrogenism, postprandial hyperglycemia and preprandial hypoglycemia, and very high concurrent insulin levels. She was diagnosed as having Donohue syndrome. Metformin and continuous nasogastric feeding were administered. During follow-up, relatively good glycemic control was obtained. However, severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy and severe malnutrition developed. She died aged 75 days of severe heart failure and pneumonia. Her INSR gene analysis revealed a compound heterozygous mutation. One of these mutations was a p.R813 (c.2437C>T) mutation, which was defined previously and shown also in her father, the other mutation was a novel p.777-790delVAAFPNTSSTSVPVPT mutation, also shown in her mother. The parents were heterozygous for these mutations.

Keywords: Donohue syndrome, hyperandrogenism, hyperinsulinism, insulin receptor, insulin resistance, newborn

Giriş

İnsülin, glukozun hücre içine alınımı, karaciğerde glukoz yapımının baskılanması, lipolizisin azaltılması, lipogenezin artırılması ve protein yıkımının önlenmesi gibi görevleri olan anabolik bir hormondur (1).

Donohue sendromu, insülinin insülin reseptörüne (INSR) bağlanması ve sinyalizasyonunun bozulduğu bir hastalıktır. Bu hastalığa INSR geninde (19. kromozom) otozomal çekinik geçişli, homozigot ya da bileşik heterozigot işlev kaybettirici mutasyonlar neden olur. İnsülin reseptör geninde 150’den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu hastalarda

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Birgül Kirel E-posta / E-mail: birkirel9@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 29.07.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.06.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3193

ağır insülin direnci ve hiperinsülinizm gelişir. Hastalar, araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetersizliği nedenleri ile erken süt çocukluğu döneminde kaybedilir. Rabson-Mendenhall sendromu bu hastalığın diğer bir fenotipidir. Bu sendromda hastaların Donohue sendromlu hastalarla aynı ama biraz daha hafif klinik bulgulara sahip oldukları ve ikinci on yıla kadar yaşayabildikleri bildirilmiştir (2-4).

Bu yazıda ağır insülin direnci ve dengeleyici hiperinsülinizmin yol açtığı sorunlar nedeniyle yenidoğan döneminden itibaren izlenen ve INSR geninde bileşik heterozigot mutasyon saptanan Donohue sendromlu bir olgu sunulmuştur.

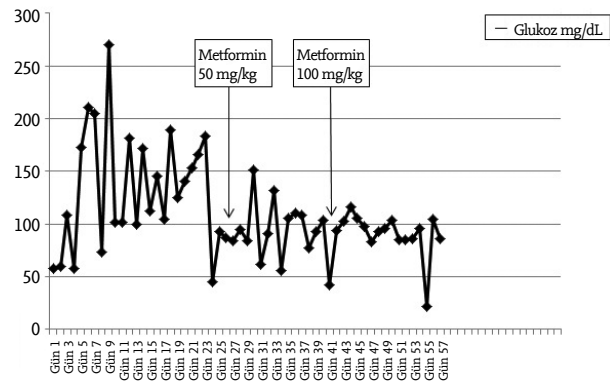
Olgu

Hastamız, gebeliğinde polihidroamniyoz ve hipertansiyon gelişen 29 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden; 37 haftalık, normal kendiliğinden vajinal yolla hastanemizde doğan bir kız bebek idi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Fizik bakısında; doğum boyu 43 cm (<3 p) ve doğum ağırlığı 1 630 g (<3p) idi. Kaşektik ve yaşlı görünüm, kaba yüz, dışa dönük burun delikleri, kuru-gevşek deri, deri altı yağ dokusu azlığı, çift taraflı simian çizgisi, özellikle yüzde belirgin yaygın hipertrikozis, diş eti hipertrofisi, klitoris büyüklüğü ve belirgin meme başları vardı (Resim 1-2). Laboratuvar testlerinde hiperandrojenizm saptandı (Tablo 1). Klitoris büyüklüğü ve hiperandrojenizm varlığı doğuştan adrenal hiperplazi (DAH) tanısını düşündürdü. Karyotipi 46 XX idi. Doğum sonrası ilk günlerde hipoglisemi atakları gözlemlendi. Hipogliseminin düşük doğum ağırlığı ya da DAH nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Adrenokortikoid hormon (ACTH) uyarı testinde adrenal yetmezlik ve DAH saptanmadı. Doğum sonrası 21. günde hastada beslenme sonrası hiperglisemi (270 mg/dL) ve beslenme öncesi hipoglisemileri olması nedeniyle hiperinsülinizm düşünüldü. Bu dönemde kan glukoz düzeyleri sırasıyla; 178 mg/dL ve 22 mg/dL iken eş zamanlı insülin düzeyleri >1000 mIU/mL ve 516 mIU/mL, C-peptid (CPE) düzeyleri 58 ng/mL ve 12 ng/mL idi. Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile Donohue sendromu tanısı konuldu. Hiperinsülinizmi düzeltmek için metformin 50 mg/kg başlandı, daha sonra dozu 100mg/kg'a artırıldı. Devamlı nazogastrik beslenme başlandı. Bu yaklaşımlar ile kan glukoz düzeyleri 60-120 mg/dL arasında seyretti (Grafik 1). Ekokardiyografi ile 42.günde küçük atriyal septal defekt ve minimal septal hipertrofi saptandı ve proponolol başlandı. Kırk dokuzuncu günde yapılan kontrolde ağır obstruktif hipertrofik kardiyomyopati geliştiği saptanarak tedaviye diüretik eklendi. İzlemde direkt hiperbilirubinemi ve nefrokalsinoz gelişti. Pelvik ultrasonografide yumurtalıklarda belirgin büyü-

Tablo 1. Hastamızın doğum sonrası 14. gün cinsiyet hormon düzeyleri

FSH (mIU/mL)	0,27
LH (mIU/mL)	0,1
Östradiol (pg/mL)	84,67
DHEA-S (µg/mL)	224
17 OH Progesteron (ng/mL)	50,2
Total testosteron (ng/dL)	196
Androstenedion (ng/mL)	10

DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion sülfat; FSH: Folikül stimulan hormon
LH: Lüteinizan hormon; 17 OH Progesteron: 17 hidroksi progesteron



Grafik 1. Hastamızın kan glukoz düzeyi izlemi

me saptandı (sağ yumurtalık 29x15 mm, sol yumurtalık 24x14 mm). Yeterli besin desteğine rağmen hastamız hiç kilo almadı. Ağır kilo ve deri altı yağ dokusu kaybı gelişti. Ağır pnömoni ve kalp yetersizliği nedeniyle Yoğun Bakım Birimi'ne alındı. Mekanik ventilasyon ve destek tedavisi (antibiyotik, dijitalizasyon, diüretik) başlandı. Hasta 75 günlük ve 1 800 g ağırlığında iken kaybedildi.

Hastanın anne ve babasında şişmanlık, akantozis nigrikans, hiperinsülinizm ve bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Babasının HbA1c'si normal sınırlarda iken annenin HbA1c düzeyi %6,45 idi.

Yeni nesil sekans analizi (İntergen Laboratuvarı) ile hastamızın INSR geni ekzon 12 bölgesinde birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Bu mutasyonlardan biri hastamızın annesinde de heterozigot olarak saptanan, daha önce bildirilmemiş 14 aminoasitlik bir delesyon mutasyonu (p.777-790delVAAFNPNTSSTSVPT); diğeri ise hastamızın babasında da heterozigot olarak saptanan 813. aminoasit pozisyonunda erken bir stop kodonu oluşmasına neden olan, bilinen bir nonsense p.R813(c.2437C>T) mutasyonu idi.

Hastanın ebeveynlerinden sözlü onam alındı.



Resim 1-2. Hastamızın yüz ve meme başı görünümüleri

Tartışma

Donohue sendromunda INSR işlev bozukluğu nedeniyle ağır insülin direnci gelişir. İnsülinin metabolik ve mitojenik etkileri yerine getirilemez. Böylece bu hastalarda ağır dengeleyici hiperinsülinizm, beslenme öncesi hipoglisemi, beslenme sonrası hiperglisemi atakları ve hiperandrojenizm gibi metabolik bozukluklar gözlenir. Ayrıca yağ-kas dokularının kaybı ve gelişmemeleri nedeniyle rahim içi dönemden itibaren büyüme geriliği gelişir (2-5). Hiper-hipoglisemi atakları ile eş zamanlı ağır hiperinsülinizmin olması; hastamızda ağır insülin direnci olduğunu düşündürdü. Tipik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, bu klinik bulguların seyrinin ağır olması ve hastamızın erken yaşta kaybedilmesi nedeniyle hastamıza Donohue sendromu tanısı konuldu.

İnsülin, proinsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri [Insulin like growth factor (IGF)]; IGF-1 ve IGF-2 ile yapısal olarak benzerlik gösterir. Ayrıca insülin reseptörü ve tip 1 IGF reseptörü de yapısal benzerlik gösterir ve ortak postreseptör sinyal yollarını kullanır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 hem insülin hem de tip 1 IGF reseptörleri üzerinden biyolojik etkilerini gerçekleştirir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri insülinin glukoz ve protein metabolizmasındaki etkilerini gerçekleştirme kapasitesine sahiptir (1, 6).

Donohue sendromlu hastalarda glukozun hücre içine girişi bozulur, insülin bağımlı olan yağ-kas dokuları kaybedilir ve yerine konulamaz; atrofi gelişir. Ayrıca bu hastalarda gelişen büyüme geriliğinden bazı dokularda INSR ile ilişkili IGF-1 ve büyüme hormonu sinyalizasyon düzensizliklerinin de rolü olabileceği ileri sürül-

müştür (2, 4). İzleminde hiç kilo almayan hastamızda ağır marasmus gelişti.

İnsülin ya da IGF reseptörlerinden birinin yokluğunda; var olan reseptörün, olmayan diğer reseptörün işlevini gerçekleştirebildiği gösterilmiştir (1, 6). Bu nedenle Donohue sendromu olan hastalarda ağır büyüme geriliği olmasına rağmen hiperinsülinizm bu hastalarda pek çok yumuşak dokuda psödoakromegalik büyümeye neden olmaktadır. Bu durum özellikle androjen bağımlı dokularda belirgindir (2). Psödoakromegalik bulgular; peri yüzü, büyük ve düşük kulaklar, geniş burun delikleri, kalın dudaklar, diş eti hipertrofisi, büyük ağız, büyük el ve ayaklar, hipertrikoz, displastik tırnaklar ve akantozis nigrikans olarak tanımlanmaktadır (2, 3-5). Hastamızda da benzer klinik bulgular saptandı. Bu hastalarda karında şişkinlik, böbrek ve karaciğerde büyüme, kolestaz, karaciğer fibrozisi gibi organ bozukluklarının da geliştiği bildirilmiştir (2, 7, 8). Böbreklerde nefronun tüm segmentlerinde INSR gösterimi bulunmaktadır. İnsülinin hem proksimal hem de distal tübüllerde kalsiyum geri emiliminde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (8). İnsülin reseptörü gen mutasyonları olan hastalarda hiperkalsiuri ve nefrokalsinoz saptandığı belirlenmiştir (2, 8). Hastamızda da izleminde direkt hiperbilirubinemi ve nefrokalsinoz gelişti.

İnsülin, gonodotropinlerin etkilerini sinerjistik olarak artırmaktadır (2, 9). Bu etki ile hiperinsülinizm durumlarında; yukarıda bahsedilen psödoakromegalik bulgulara ek olarak cinsiyet hormonu bağımlı dokularda aşırı büyüme olur. Meme hiperplazisi, meme başı belirginleşmesi, yumurtalık kistleri, juvenil yumurtalık granüloza hücreli tümörü, leydig hücre hiperplazisi, büyük penis ve klitoris büyüklüğü gibi bulgular gelişir (2). Hastamızın meme başları belirgindi ve klitoris büyüklüğü vardı. Bir ay ara ile tekrarlanan pelvik ultrasonografi ile yumurtalıkların belirgin büyüdüğü, ergenlik boyutunda olduğu ve folikül sayısında artış olduğu gösterildi.

İnsülin, luteinize hormon benzeri etkisi ile yumurtalık teka hücrelerinden androjen sentezini artırır. Ayrıca karaciğerde cinsiyet hormon bağlayan protein sentezini azaltarak serbest testosteron düzeyini artırır. İnsülin direnci/hiperinsülinizmi olan hastalarda yumurtalık hiperandrojenizm ve virilizasyonu gelişir. Öte yandan testosteronun da pek çok mekanizma ile insülin direncini artırdığı bilinmektedir (9). Hastamızda da artmış androjen düzeyleri ve klitoris büyüklüğü saptandı. Bu bulgular, hastamızda önce DAH araştırılmasına neden olmuştur.

Diyabetik anne bebeği gibi doğuştan hiperinsülinizmi olan bebeklerde ve diğer insülin direnci durumlarında hipertrofik kardiyomyopati geliştiği bildirilmiştir (2, 4, 7). Hastamızda da hipertrofik obstruktif kardiyomyopati gelişti. Kan glukoz düzeyleri stabil seyrederken hastamız, ağır hipertrofik obstruktif kardiyomyopatiye ikincil ağır kalp yetersizliği ve akciğer enfeksiyonu nedenleriyle kaybedildi.

Bu hastalığın tedavisi yoktur. Hipo-hiperglisemi ataklarını kontrol etmek oldukça zordur. Tedavide insülin duyarlılığını artırmak amacıyla metformin ya da rosiglitazon verilmektedir. Ancak bu ilaçların etkinliği sınırlıdır (4, 5). Hastamıza metformin başlandı. Ayrıca beslenmenin uyaracağı anormal insülin sentezi uyarısından kaçınmak amacı ile nazogastrik yolla devamlı beslenme uygulandı. Bu yaklaşım ile hastamızın kan glukoz düzeyleri göreceli olarak normal sınırlar arasında seyretti. Bazı Donohue sendromlu hastalarda hiperglisemi için çok yüksek dozda insülin kullanıldığı bildirilmiştir (4, 5). Donohue sendromu olan bir yenidoğan olgusuna önce insülin pompası takıldığı ancak daha sonra çok yüksek doz insülin glarjin ile kan glukoz düzeylerinin kontrol edilebildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu olguda saptanan dev yumurtalık kistlerinin insülin glarjin tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (5). Hastamızın insülin tedavisi gereksinimi olmadı.

Rekombinant IGF-1 (rIGF-1), IGF-1 reseptörleri aracılığı ile dakikalar içerisinde kan glukoz ve insülin düzeyini düşürür (4). Donohue sendromu olan hastalarda rIGF-1 kullanımı önerilmektedir. Ancak rIGF-1 kullanımını konusunda deneyim azdır. Ayrıca yeterli etkinlik sağlamadığı; böbrek hipertrofisi ve proliferatif retinopatiye neden olduğu ve kalp hipertrofisi gelişimini artırdığı da bildirilmektedir (3-5, 7). Rekombinant IGF-1, yaşadığı süre içinde temin edilemediği için hastamıza verilememiştir.

Donohue sendromuna *INSR* geninde homozigot ve bileşik heterozigot etkisiz bırakıcı mutasyonlar neden olmaktadır (2, 3). Hastamızda *INSR* geninde bileşik heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi. Heterozigot *INSR* gen mutasyonu olan olgularda bir etkisiz allel olup, klinik sessizdir. Bu olgularda insülin direnci vardır ve şişmanlık varlığında diyabet gelişme riski taşır (2, 3). Heterozigot *INSR* gen mutasyonu saptanan hastamızın anne ve babasında yukarıda bahsedildiği gibi insülin direnci klinik bulguları; şişmanlık, akantozis nigrikans, hiperinsülinizm ve bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

Donohue sendromlu bir çocuk sahibi olma riski olan ailelerin preimplantasyon genetik analiz ile sağlam çocuk sahibi olabildikleri bildirilmiştir (10). Genetik analiz yapılabilmesi ve genetik danışma verilmesi hasta-hekim ve ailenin yeniden bu ağır süreci yaşamamasını sağlayacaktır. Ebeveynlerinin her ikisi de bu hastalık için taşıyıcı olan ve tekrar Donohue sendromlu bir çocuk sahibi olma riski taşıyan hastamızın ailesine genetik danışma verilmiştir.

Bu yazıda ağır bir klinik seyir sonunda kaybedilen Donohue sendromlu bir olgunun sorunları ve izlemi konusundaki deneyimlerimiz sunulmuştur.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.K., N.T.; Tasarım - B.K.; Denetleme - B.K.; Kaynaklar - N.T., E.A.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - E.A., P.K., S.D.A., Ö.B., B.K.; Analiz ya/ya da Yorum - B.K.; Dizin Taraması - B.K.; Yazıyı Yazan - B.K.; Eleştirel İnceleme - B.K.; Diğer - N.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.K., N.T.; Design - B.K.; Supervision - B.K.; Funding - N.T., E.A.; Data Collection and/or Processing - E.A., P.K., S.D.A., Ö.B., B.K.; Analysis and/or Interpretation - B.K.; Literature Review - B.K.; Writing - B.K.; Critical Review - B.K.; Other - N.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. McDonald A, Williams RM, Regan FM, Semple RK, Dunger DB. IGF-I treatment of insulin resistance. Eur J Endocrinol 2007; 157: 51-6. [CrossRef]

2. Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O'Rahilly S. Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. In: Weiss RE, Refetoff S, (eds). Genetic diagnosis of endocrine disorders. USA: Academic Press 2010.p.39-52. [\[CrossRef\]](#)
3. Nobile S, Semple RK, Carnielli RP. A novel mutation of the insulin receptor gene in a preterm infant with Donohue syndrome and heart failure. *J Ped End Met* 2012; 25: 363-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol* 2010; 73: 286-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Çelik AY, Odabaş D, Pirgon O. Leprechaunizmli bir infantta bozulmuş glukoz regülasyonu ve dev over kistlerinin yüksek poz insülin glarjin ile tedavisi-olgu sunumu. *Güncel Ped* 2010; 8: 119-22.
6. Lamothe B, Baudry A, Christoffersen CT, et al. Insulin receptor-deficient cells as a new tool for dissecting complex interplay in insulin and insulin-like growth factors. *FEBS Lett* 1998; 426: 381-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Tinka H, Bratanic N, Podkrajsek KT, et al. Severe progressive obstructive cardiomyopathy and renal tubular dysfunction in Donohue syndrome with decreased insulin receptor autophosphorylation due to a novel INSR mutation. *Eur J Ped* 2013; 172: 1125-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Simpkin A, Cochran E, Cameron F, et al. Insulin receptor and the kidney: nephrocalcinosis in patients with recessive INSR mutations. *Nephron Physiol* 2014; 128: 55-61. [\[CrossRef\]](#)
9. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications: hyperandrogenism and insulin resistance. CME released 24.8.2014; valid for credit through 24.8.2010. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/707476>.
10. Dokuzeylül N, Kahraman S. Preimplantation genetic diagnosis for Donohue syndrome (Leprechaunism). *J Turk-German Gyn Assoc* 2009; 10: 122-3.