



Ρ26. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ ΣΕ ΕΦΗΒΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Α. Φωτιάδου^{1,2}, Ι. Κωστήρια¹, Κ. Παπαδοπούλου¹, Ι. Jéru³, Μ.Καφετζή⁴, Σ. Φακιολάς⁴, Ε. Α. Βλαχοπαπαδοπούλου¹
¹Τμήμα Ενδοκρινολογικό-Αύξησης και Ανάπτυξης, Νοσοκομείο Παιδών « Π. & Αγλαΐα Κυριακού», Αθήνα, ² Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Μητέρα & Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Π. & Αγλαΐα Κυριακού», Αθήνα, ³ Groupe-Hospitalo-Universitaire AP HP Sorbonne Université, DMU de Biologie et Génomiques Médicales, Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, Paris, ⁴Τμήμα Βιοχημικό-Ορμονολογικό, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Αγλαΐα Κυριακού», Αθήνα



Εφηβη 13 ετών, παραπέμπεται λόγω **υπερτρίχωσης** και **διαταραχής θυρεοειδικής λειτουργίας**.

Α/Ε: Ύψος: 160 εκ. (75η ΕΘ), Βάρος: 40,85 kg (25η ΕΘ), ΔΜΣ: 15,96 kg/m², ΑΠ: 99/53 mmHg, HR= 75/min, Tanner: Μασχάλη III, Εφήβαιο IV-V, Μαστός IV, έντονη μελανίζουσα ακάνθωση σε αυχένα και μασχάλες, αυξημένη τριχοφυΐα σε όλο το σώμα (ιδίως στο πρόσωπο και τη ράχη). Απουσία εμμηναρχής. (Εικ.1)

Αι. Αναμνηστικό: Τελειόμηνη κύηση, Καισαρική τομή λόγω μη εξέλιξης τοκετού. Βάρος: 2660 gr (3-15η ΕΘ), Μήκος: 46 cm (3η ΕΘ), Περιγεννητική Περίοδος: ελεύθερη, Πυρετικοί σπασμοί σε ηλικία 6 μηνών

Απύρετοι σπασμοί σε ηλικία 7 ετών, υπό αγωγή με Λεβετιρακετάμη

Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις, συστηματική χρήση λεβοσετιριζίνης

Οικ. Αναμνηστικό: Πατέρας 47 ετών, καταγωγή από την Ελλάδα, Παχυσαρκία Μητέρα 46 ετών, καταγωγή από τον Μαυρίκιο, Αρτηριακή Υπέρταση υπό θεραπεία από την ηλικία των 28 ετών, εμμηναρχή σε ηλικία 13 ½ ετών. Δεν αναφέρεται συγγενική σχέση μεταξύ των γονέων

Μητρική γιαγιά και μητρικός θείος: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Ε/Ε: Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε **ακραία αντίσταση στην ινσουλίνη**. Η δοκιμασία Synacthen και ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά (Πίνακες 1&2). Το U/S ήπατος ήταν φυσιολογικό

Πορεία Νόσου: Εγινε έναρξη αγωγής με θυροξίνη και μετφορμίνη με τελική δόση 1000 mg x 2. Η έφηβη παρουσίασε σταδιακή βελτίωση της μελανίζουσας ακάνθωσης, καθώς και σημαντική μείωση των τιμών της ινσουλίνης. Εμφάνισε εμμηναρχή σε ηλικία 13 ετών και δεν παρουσιάζει διαταραχές ΕΡ. (Εικ.2) (Πιν.3)

Η παρουσία ακραίας αντίστασης στην ινσουλίνη σε κορίτσι με φυσιολογικό ΔΜΣ, χωρίς εικόνα λιποδυστροφίας, και χωρίς ιστορικό αυτοανοσίας έθεσε την υποψία μετάλλαξης του υποδοχέα της ινσουλίνης.

Γενετικός έλεγχος: Ο γενετικός έλεγχος στο Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, Paris αποκάλυψε πως η ασθενής μας είναι **ετεροζυγώτης μετάλλαξης του γονιδίου INSR c.3470A>G (p.His1157Arg)**. Ο **γονιδιακός έλεγχος των γονέων ανέδειξε ότι ο πατέρας ήταν φορέας της ίδιας μετάλλαξης**.

	Αποτελέσματα	Τιμές Αναφοράς (εφηβεία)
Ινσουλίνη	250	< 15 μIU/ml
LH	5,51	0,8-7 mIU/ml
DHEA-S	1,55	0,215-1,98 μg/ml
E2	70,16	>10 pg/ml
17 OHP	3	0,3-2,75 ng/ml
TSH	8,65	0,48-4,8 μg/dl
FT4	1,33	0,97-1,66

	Αποτελέσματα	Τιμές Αναφοράς (εφηβεία)
Ινσουλίνη	46,94	2,6-24,90 μIU/ml
Γλυκόζη	78	70-100 mg/dl
DHEA-S	2,49	0,7-3,9 μg/ml
17 OHP	2,82	0,3-2,75 ng/ml
TSH	7,28	0,40- 5 μg/dl
FT4	1,16	0,90-1,90 ng/dl
Hb1Ac	5,5	4-6%

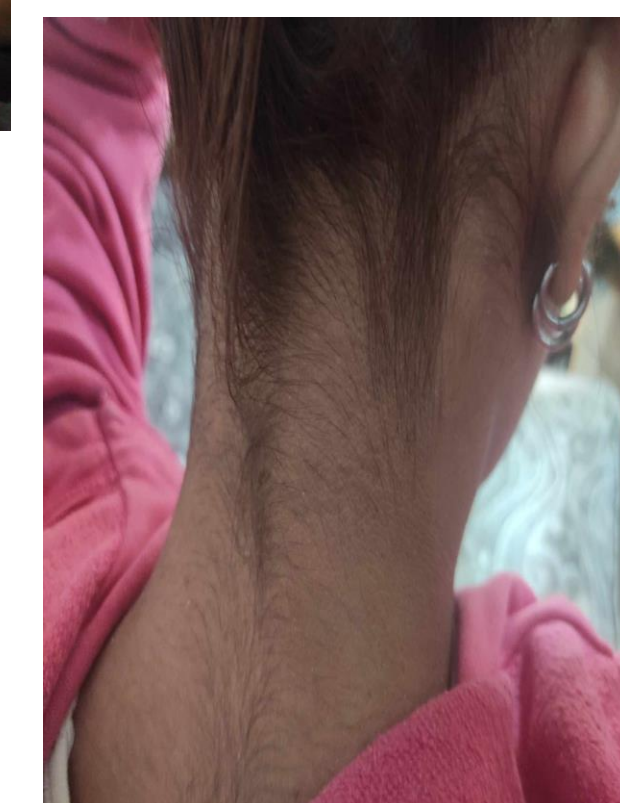
Πίνακας 3. Εργ. έλεγχος Rx μετφορμίνη x 2 χρόνια

ΧΡΟΝΟΣ	ΓΛΥΚΟΖΗ (mg/dl)	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (μU/ml)
0'	64	221,0 <15
30'	143	959,8 15-110
60'	171	1687,8
90'	164	2278,0
120'	166	2439,0 15-70

Πίνακας 2. Καμπύλη OGTT αρχική διάγνωση



Εικόνα 1



Εικόνα 2

Ευζήτηση: Το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης τύπου A οφείλεται σε **επικρατητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης**. Συναντάται σε νέες γυναίκες και χαρακτηρίζεται από την τριάδα **υπερινσουλιναίμια, μελανίζουσα ακάνθωση και υπερανδρογοναιμία χωρίς λιποδυστροφία ή αυξημένο ΔΜΣ**

Σπάνιο σύνδρομο, άγνωστη η επίπτωση του (1:100.000)

Η δυσλιπιδαιμία και το λιπώδες ήπαρ δεν αποτελούν σχεδόν ποτέ χαρακτηριστικό των διαταραχών σηματοδότησης της ινσουλίνης. Αν το φαινομενικά καλό λιπιδαιμικό προφίλ και η έλλειψη λιπώδους ήπατος μεταφράζεται σε μακροπρόθεσμη προστασία ασθενών με μεταλλάξεις INSR από αθηροματοσκλήρυνση και ηπατική ίνωση δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί.

Παρατεταμένη υπερινσουλιναίμια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτόνομων όγκων που εκκρίνουν ανδρογόνα. Αρκετά παραδείγματα αυτόνομων αρρενοποιητικών όγκων στο πλαίσιο πολλών ετών σοβαρής IR υποδηλώνουν ότι η σχετιζόμενη με το IR υπερανδρογοναιμία μπορεί να μην είναι μια εντελώς καλοήθης οντότητα, τουλάχιστον μακροπρόθεσμα.

Η αντιμετώπιση των συνδρόμων ινσουλινοαντίστασης που οφείλονται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης περιλαμβάνει τη μετφορμίνη, της γλιταζόνες, αλλά και τον ανασυνδυασμένο IGF1 και, πρόσφατα, τα GLP-1 ανάλογα.

Βιβλιογραφία:

Lin et al., J Medical Case Reports 2019
 Melvin et al., Current opinion in Genetics and Development 2018
 Parker et al., EJE 2013