

Случай синдрома Рабсона-Менденхолла у ребенка 13 лет

Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Углова Т.А., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Андреева Е.И., Санеева Г.А.

ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация
(ректор – профессор В.И.Кошель)

В статье представлен редкий клинический случай мальчика с синдромом Рабсона-Менденхолла (Rabson-Mendenhall's syndrome). В современной литературе встречается не так много описаний случаев синдрома Рабсона-Менденхолла. Этот синдром встречается у детей обоего пола. Распространенность этого заболевания неизвестна, так как случаи, заканчивающиеся летально в раннем возрасте, нередко остаются недиагностированными. До настоящего времени заболевание не может быть диагностировано пренатально, а с учетом крайне тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом, родителям не должно быть рекомендовано деторождение.

При синдроме Рабсона-Менденхолла отмечаются следующие характерные симптомы заболевания: задержка физического развития, истончение подкожно-жировой клетчатки, аномалия развития зубов и ногтей: преждевременное прорезывание зубов, двойной ряд зубов, утолщение ногтей. Наиболее ранними признаками синдрома являются гиперпигментация и гиперкератоз кожных покровов в области шеи, подмышечных впадинах и паховой области, что является проявлением инсулинорезистентности. Сахарный диабет у детей с синдромом Рабсона-Менденхолла развивается в детском возрасте и имеет лабильное течение, что проявляется частыми кетоацидозами. Прогноз, по данным литературы, неблагоприятный. Описанный клинический случай представляет несомненный интерес с точки зрения длительного наблюдения ребенка с синдромом Рабсона-Менденхолла.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; гипергликемия; синдром Рабсона-Менденхолла

Rabson-Mendenhall syndrome in a 13 y.o. child (clinical case)

Atanesyan R.A., Klimov L.Y., Vdovina T.M., Uglova T.A., Kuryaninova V.A., Alaverdyan L.S., Andreeva E.I., Saneeva G.A.
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

We present a case of a teenage boy with a Rabson-Mendenhall syndrome. There are only few recent publications on the topic of Rabson-Mendenhall syndrome in medical literature. This syndrome appears with a same frequency in both sexes. The disease prevalence is still unknown due to many undiagnosed cases linked with high mortality in early childhood. There are no prenatal screening for this disease till now, but it is clear, that in case of positive diagnostic tests, abortion should be recommended.

The typical clinical symptoms of Rabson-Mendenhall syndrome are the following: physical development delay, loss of subcutaneous fat, teeth and nails abnormalities (premature teeth eruption, teeth number doubling, nails thickening). The earliest signs of the syndrome are skin hyperpigmentation and hyperkeratosis at neck, armpits and groin, which are typical for insulin resistance.

Children with Rabson-Mendenhall syndrome usually have early manifestation of diabetes mellitus, characterized by labile disease course and frequent ketoacidosis state.

The present clinical case might be interesting regarding a long follow-up of the child.

Keywords: insulin resistance; hyperglycaemia; Rabson-Mendenhall syndrome

DOI: 10.14341/DM20151110-114

Неуклонно растущий интерес к изучению генетических аспектов сахарного диабета (СД) обусловлен поиском предпосылок к развитию заболевания, желанием разработать методы ранней диагностики, а также необходимостью подбора адекватной терапии у детей с данной патологией. Наиболее тяжелым течением и сложностью в диагностике характеризуются синдромальные формы СД, сопровождающиеся резистентностью к инсулину (инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм или синдром Донохью, синдром Рабсона-Менденхолла и липоатро-

фический диабет). Основными симптомами всех этих синдромов являются негроидный акантоз (acanthosis nigricans), избыток андрогенов и значительное повышение концентрации инсулина в крови при отсутствии ожирения [1, 2].

В статье представлен клинический случай крайне редкого генетического синдрома Рабсона-Менденхолла. Заболевание описано E.N. Mendenhall в 1950 г. у ребенка с выраженной инсулинорезистентностью (ИР) и опухолью шишковидного тела. В 1956 г. S.M. Rabson сообщил еще о 3 случаях заболевания, в клинической картине ко-

того, помимо ИР и СД, отмечались признаки ложного преждевременного полового развития [3]. В современной литературе встречается не так много клинических описаний пациентов с синдромом Рабсона-Менденхолла.

Синдром Рабсона-Менденхолла встречается у детей обоего пола. Распространенность этого заболевания неизвестна, так как случаи, заканчивающиеся летально в раннем возрасте, нередко остаются недиагностированными. Генетический риск для потомства высок. Кариотип при этом синдроме нормальный [4, 5].

В последние годы в качестве причины ИР при синдроме Рабсона-Менденхолла рассматривают мутации в гене рецептора инсулина. Ген рецептора инсулина расположен на коротком плече 19-й хромосомы (сегмент 19p13.2) [6, 7]. Мутация затрагивает интрацеллюлярный домен рецептора, что приводит к нарушению его структуры, приводящему к тому, что уровень связывания циркулирующего в крови инсулина составляет 20% от нормального [8].

Синдром Рабсона-Менденхолла может манифестировать в течение первого года жизни, но чаще всего — в возрасте 3–4 лет. Отмечаются следующие характерные симптомы заболевания: задержка физического развития, истончение подкожно-жировой клетчатки, аномалия развития зубов и ногтей: преждевременное прорезывание зубов, аномально большие зубы, сверхкомпактное расположение, двойной ряд зубов, утолщенные ногти.

Наиболее ранними признаками синдрома Рабсона-Менденхолла являются гиперпигментация (*acanthosis nigricans*) и гиперкератоз кожных покровов в области шеи, подмышечных впадинах и паховой области, что является проявлением ИР [9, 10].

Одним из специфических признаков синдрома является гиперплазия шишковидного тела, сопровождающаяся нарушением секреции мелатонина, который регулирует циклы сна и бодрствования, а также определенные аспекты сексуального развития [11].

СД у детей с синдромом Рабсона-Менденхолла развивается в детском возрасте и имеет лабильное течение, что проявляется склонностью к частым кетоацидозам. Прогноз, по данным литературы, неблагоприятный, большинство пациентов не доживают до подросткового возраста [12]. Однако в литературе представлены данные о 45-летнем пациенте с синдромом Рабсона-Менденхолла, которому диагноз был выставлен в 11 лет на основании характерных фенотипических признаков, а дальнейшие молекулярно-генетические исследования позволили подтвердить этот диагноз [13].

Приводим описание собственного наблюдения ребенка с синдромом Рабсона-Менденхолла.

Описание клинического случая

Мальчик Р., поступил в возрасте 13 лет в отделение интенсивной терапии и реанимации Детской городской клинической больницы им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя.

Анамнез

Из анамнеза известно, что мальчик от VII беременности (1-я беременность закончилась рождением мальчика, который умер в возрасте 3 месяцев, причина смерти неизвестна; 2-я — рождением здоровой дочери, 3-я — рождением здорового сына, 4, 5, 6 — выкидышами в ранние сроки), IV преждевременных родов в 35 недель.

Матери на момент рождения ребенка было 34 года, отцу — 37 лет. Родители состоят в кровном родстве, двоюродные брат и сестра, даргинцы по национальности, из одного селения в Дагестане, хронических заболеваний не имеют. У матери мальчика умер родной брат в возрасте 3 месяцев, у отца — две родные сестры умерли в возрасте 2–3 лет, причина смерти неизвестна.

Беременность, со слов матери, протекала без особенностей. Масса тела при рождении составила 2150 г, длина 41 см, оценка по шкале АПГАР 7/8 баллов. Из родильного дома мальчик выписан на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии. На грудном вскармливании ребенок находился до 3 месяцев, затем мать докармливала младенца цельным коровьим молоком. На первом году у ребенка отмечалась плохая прибавка массы тела, подкожно-жировой слой был истончен, живот нарастал в объеме с 5-месячного возраста. С 8 месяцев появилась отечность кистей, нижних конечностей стоп, гиперпигментация кожных покровов, вначале в области шеи, после года в естественных складках кожи. Мальчик часто болел простудными заболеваниями, бронхитами. После года — родители обратили внимание на задержку интеллектуального и психо-речевого развития.

В возрасте 4 лет ребенок консультирован генетиком, при обследовании кариотип ребенка — 46, XY — мужской, норма, в биохимическом анализе крови выявлены гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперкортицизм, гиперинсулинемия, на УЗИ — признаки гепатомегалии с повышением эхоплотности печени и поджелудочной железы. Проведен ЦПХ-тест (определение концентрации гликозаминогликанов) — норма.

С целью назначения соответствующей терапии ребенок направлен на консультацию к эндокринологу. Лечение, назначенное специалистом, мама не проводила.

Повторная консультация генетика и эндокринолога состоялась в возрасте 9 лет. При обследовании выявлена гипергликемия (глюкоза крови — 29,3 ммоль/л), дислипидемия и гиперинсулинемия (инсулин — 400 мкЕД/мл). На абдоминальном УЗИ печень увеличена в размерах с диффузным повышением эхоплотности паренхимы без фиброза и склеропластических изменений. УЗИ почек — признаки гломерулонефрита. На ЭКГ — синусовая тахикардия, нарушение процессов реполяризации миокарда левого желудочка. Эндокринологом была назначена терапия, рекомендована консультация через 3 месяца. В течение 4 лет мама не обращалась к специалистам, отмечает, что прием рекомендованных препаратов осуществлялся непостоянно, коррекция терапии не проводилась.

Настоящая госпитализация связана с очередным ухудшением самочувствия ребенка.



Рис. 1. Телосложение пациента.



Рис. 2. Гипертрихоз спины и конечностей.



Рис. 3. Acanthosis nigricans.

Жалобы

При поступлении жалобы на жажду, тошноту, однократную рвоту, отсутствие аппетита, выраженную адинамию, слабость, раздражительность, увеличение в размерах живота.

Результаты физикального обследования

Объективный статус на момент осмотра: общее состояние тяжелое, обусловлено интоксикационным и дегидратационным синдромами. Длина тела – 101 см (-7,73 SDS), масса тела – 18 кг (1,38 SDS), рост ИМТ – 17,6 кг/м² (-0,46 SDS), оружность живота (ОЖ) – 67 см. Телосложение диспропорциональное за счет увеличенного в размерах живота, короткой шеи, сгибательных контрактур локтевых суставов, относительно крупных ладоней и стоп (рис. 1).

Избыточная кожа в области ладоней и стоп. Гипертрихоз спины, конечностей (рис. 2).

Волосы на голове черные, жесткие. Ониходистрофия. Распространенные участки негроидного акантоза в области шеи, подмышечных впадин, локтевых сгибах, околопупочной области, паховых складках (рис. 3).

Гиперкератоз ладоней и стоп. Подкожно-жировой слой равномерно истончен. Мышечная система развита слабо, особенно на конечностях.

Фенотип: макрокrania, черты лица крупные, гротескные, узкий лоб с запавшими височными областями, низкий рост волос на лбу, в области бакенбард и шеи, широкие брови, веерообразное расхождение бровей у основания. Глаза глубоко посажены, глазной гипертелоризм, периорбитальная полнота тканей, уплощенная и широкая спинка носа с расширенным кончиком, широкие носовые ходы, губы толстые, складчатые, язык дольчатый, гиперплазия сосочкового слоя языка, гиперплазия десен, альвеолярные дуги широкие с двой-

ным рядом зубов на верхней челюсти, резцы крупные, множественный кариес, частичная адонтия верхней и нижней челюсти, неправильный прикус, умеренная макрогнатия (рис. 4).

Ушные раковины крупные, мягкие, расположены низко. Сосковый гипертелоризм, грудная клетка короткая, крыловидные лопатки, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, сглаженный поясничный лордоз, плоско-вальгусная установка стоп.

Границы относительной сердечной тупости: левая граница – 3 м/р., правая – по правому краю грудины, верхняя – 3 м/р. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС – 117 в минуту. Аускультативно дыхание в легких жесткое. Живот увеличен в размере за счет выраженной гепатомегалии. Расхождение прямых мышц живота. Пупочная грыжа. Печень выступает из-под края реберной дуги +9 см по срединно-ключичной линии. Селезенка не увеличена. Наружные половые органы развиты правильно по мужскому типу, мошонка склад-



Рис. 4. Множественный кариес.

чатая, макропенис. Вторичные половые признаки соответствуют 3 стадии по Таннеру.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

Клинический анализ крови: без патологии. **Общий анализ мочи:** глюкозурия, кетонурия (++++). **Биохимический анализ крови:** гиперхолестеринемия. **Гликированный гемоглобин** – 14,1%.

Рентгенография кистей с определением костного возраста: костный возраст соответствует 12 годам.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь грушевидной формы 52×12 мм, стенки – 2 мм. Эхо-свободен. Поджелудочная железа 19×14×18 мм. Структура умеренно диффузно неоднородная. Эхогенность повышена. Проток до 2 мм. Печень с ровными, четкими контурами. Структура диффузно неоднородная. Эхогенность повышена. Ствол портальной вены – 8 мм, общий желчный проток – 5 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. Селезенка без особенностей. Почки с ровными четкими контурами, обычно расположены. Эхогенность ЧЛС повышена. Область расположения надпочечников без особенностей. Заключение: гепатомегалия; диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы; повышение эхогенности почечных синусов.

КТ головного мозга: КТ-признаки компенсированной открытой внутренней гидроцефалии; КТ-признаки левостороннего среднего отита.

Консультация невролога: сосудистая энцефалопатия, полинейропатия на фоне СД.

Консультация офтальмолога: диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

Проведенное лечение

Ребенок находился в отделении интенсивной терапии и реанимации в течение 4 суток, где проводилось следующее лечение: инсулинотерапия, регидратационная (0,9% раствор NaCl), дезинтоксикационная (энтеросорбенты, щелочное питье) и симптоматическая терапия. Инсулинотерапия осуществлялась в режиме постоянной внутривенной инфузии (инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]) с помощью линеомата, скорость инфузии корректировалась в соответствии с показателями гликемии.

В первый день пребывания в отделении реанимации суточная доза инсулина составила 40 ЕД, однако у пациента сохранялась кетонурия (++, +++). Колебания гликемии на фоне проводимой терапии в течение первых суток пребывания в реанимационном отделении составляли: 13,0 – 10,9 – 12,3 – 10,1 – 15,7 – 21,6 – 25,0 – 21,3 – 20,5 – 18,0 – 23,4 – 18,2 – 17,7 – 15,7 – 13,9 – 14,3 ммоль/л.

В процессе титрации доз инсулина по результатам гликемического профиля терапевтическая доза составила 87 ЕД/сут, и на 4-е сутки кетонурия была купирована. Гликемический профиль на 4-е сутки госпитализации выглядел следующим образом: 11,1 – 17,5 – 12,9 – 21,6 – 19,1 – 14,4 – 15,1 – 18,7 – 15,8 – 12,5 ммоль/л.

В эндокринологическом отделении пациенту была назначена комбинированная терапия, включающая инсулин продленного действия (инсулин детемир) и метформин. Начальная доза инсулина составляла 32 ЕД/сут, а метформина – 850 мг/сут. В процессе титрации доза инсулина достигла 52 ЕД/сут, метформина – 1700 мг/сут. На фоне проводимого лечения в отделении средние показатели гликемии натощак снизились с 13,3 ммоль/л до 10,7 ммоль/л, постпрандиальные показатели – с 25,0 ммоль/л до 15,0 ммоль/л. Однако, несмотря на проводимое лечение, показатели гликемии в течение суток колебались в пределах 9,6–15,5 ммоль/л.

Пациент был выписан с улучшением общего состояния под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендациями (в настоящее время он жив).

Заключение

В настоящее время терапия тяжелой ИР включает применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, а также использование препаратов инсулина. В одном из первых исследований, посвященных использованию у двух родных братьев с синдромом Рабсона-Менденхолла препаратов рекомбинантного лептина, представлена эффективность данной терапии [14]. Однако при изолированном назначении лептина отмечается недостаточное снижение гликированного гемоглобина, поэтому эффективной может быть лишь комбинация лептина с другими препаратами [15].

Очевидно, что несмотря на предпринимаемые терапевтические мероприятия у пациентов с синдромом Рабсона-Менденхолла не удастся достичь компенсации СД за счет выраженной генетически обусловленной ИР, что обуславливает скорейшее прогрессирование ангиопатии, приводящее к раннему летальному исходу у детей с этим синдромом.

До настоящего времени заболевание не может быть диагностировано пренатально, а с учетом крайне тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом, родителям не должно быть рекомендовано деторождение.

Описанный клинический случай представляет несомненный интерес с точки зрения относительно длительного наблюдения ребенка с синдромом Рабсона-Менденхолла.

Список литературы

1. Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Балхиярова Ж. Р., Мустафина О. Е. Генетические аспекты сахарного диабета. Учебное пособие. – Уфа: Башкирский ГМУ; 2008. [Avzaletdinova DS, Morugova TV, Balkhiyarova ZhR, Mustafina OE. Genetic aspects of diabetes mellitus: handbook. Ufa: Bashkirskiy GМУ; 2008.]
2. Ремизов О.В., Щербачева Л.Н., Юшков П.В. Синдром выраженной селективной инсулинорезистентности с псевдоакромегалией. // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №2 – С. 22–28. [Remizov OV, Shcherbacheva LN, Yushkov PV. Sindrom vyrazhennoy selektivnoy insulinorezistentnosti s

Сахарный диабет. 2015;(1):110-114

- pseudoakromegaliey. *Obesity and metabolism*. 2006;3(2):22–28. doi: 10.14341/2071-8713-4862
3. Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *American journal of clinical pathology*. 1956;26(3):283–290.
 4. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиуту. Атлас-справочник. – М.: Практика; 2011. [Dzhons KL. Nasledstvennyye sindromy po Devidu Smitu. Atlas-spravochnik. Moscow: Praktika; 2011.]
 5. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинные О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. / *Справочник*. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Практика; 1996. – 320 с. [Kozlova SI, Semanova E, Demikova NS, Blinnikova OE. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoye konsul'tirovanie: Spravochnik. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Praktika; 1996.]
 6. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. // *Сахарный диабет*. – 2011. – №1 – С. 20–27. [Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):20–27.] doi: 10.14341/2072-0351-6246
 7. Воротников А.В., Ткачук В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // *Сахарный диабет*. – 2014. – №2 – С. 29–40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29–40.] doi: 10.14341/DM2014229-40
 8. Cook D, Taborsky G. B-cell function and insulin secretion. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. Edited by Rifkin HPD Jr. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science. 1990: 89–103.
 9. Gupta J, Daniel J, Vasudevan V. Rabson-Mendenhall syndrome. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2012;30(3):279. doi: 10.4103/0970-4388.105026
 10. Parveen BA, Sindhuja R. Rabson-Mendenhall syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2008;47(8):839–841. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03591.x
 11. Rittey CD, Evans TJ, Gray CE, et al. Melatonin state in Mendenhall's syndrome. *Archives of disease in childhood*. 1988;63(7):852–854.
 12. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. / *Руководство*. – М.; 2002. [Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA. Diabetes mellitus in children and adolescence. Guidelines. Moscow; 2002.]
 13. de la Fuente MC, Castellanos RB, Blanco MA, de la Calle Blasco H. Long survival in Rabson-Mendenhall syndrome. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;89(2):e17–e18.
 14. Cochran E, Young JR, Sebring N, et al. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(4):1548–1554. doi: 10.1210/jc.2003-031952
 15. Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin improves blood glucose in patients with insulin receptor mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):E1749–1756. doi: 10.1210/jc.2013-2317.

Атанесян Роза Артуровна

ассистент кафедры факультетской педиатрии СтГМУ, врач-эндокринолог краевого эндокринологического диспансера, Ставрополь, Российская Федерация
E-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Климов Леонид Яковлевич

к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии СтГМУ, Ставрополь, Российская Федерация

Вдовина Татьяна Михайловна

к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии СтГМУ, Ставрополь, Россия

Углова Татьяна Алексеевна

врач-эндокринолог краевого детского эндокринологического отделения, Ставрополь, Российская Федерация

Курьянинова Виктория Александровна

ассистент кафедры пропедевтики детских болезней СтГМУ, Ставрополь, Российская Федерация

Алавердян Лилит Самвеловна

старший лаборант кафедры факультетской педиатрии СтГМУ, Ставрополь, Российская Федерация

Андреева Елена Ивановна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии Института постдипломного образования СтГМУ, Ставрополь, Российская Федерация

Санеева Галина Александровна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии Института постдипломного образования СтГМУ, Ставрополь, Российская Федерация