doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-1-125-129

СИНДРОМ РАБСОНА-МЕНДЕНХОЛЛА У БЛИЗНЕЦОВ

Н.Ф. НИЯЗОВА[1], Н.А. ИНОЯТОВА[1], Ш.С. АНВАРОВА[1], М.Н. ИСМОИЛОВА[2], Ш.Т. САМИЕВА[1], Л.Ю. НУРАЛИЕВ[1]

[1] Кафедра эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино, Душанбе, Республика Таджикистан
[2] Отделение детской эндокринологии, Городской медицинский центр № 1 имени Ахмедова Карима, Душанбе, Республика Таджикистан

В статье представлен редкий клинический случай близнецов с синдромом Рабсона-Менденхолла. На сегодняшний день в литературе описано около 55 случаев этого синдрома. Точная частота развития заболевания неизвестна, что, возможно, связано с ранней пренатальной смертностью. Синдром встречается у детей обоих полов. Для синдрома Рабсона-Менденхолла характерны: задержка физического развития, аномалия развития зубов и ногтей, истончение подкожно-жировой клетчатки, сухая кожа. Наиболее ранние признаки синдрома – это гиперпигментация и гиперкератоз кожных покровов в области шеи, подмышечных впадин и паховой области, что является признаками тяжёлой инсулинорезистентности. Сахарный диабет развивается в детском возрасте, имеет лабильное течение, сопровождается частыми признаками кетоацидоза и характерными микрососудистыми осложнениями.

Ключевые слова: *синдром Рабсона-Менденхолла, инсулинорезистентность, гиперпигментация кожи, гиперинсулинемия, гипергликемия.*

Для цитирования: Ниязова НФ, Иноятова НА, Анварова ШС, Исмоилова МН, Самиева ШТ, Нуралиев ЛЮ. Синдром Рабсона-Менденхолла у близнецов. *Вестник Авиценны.* 2018;20(1):125-129. Available from: http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-125-129.

RABSON-MENDENHALL SYNDROME IN TWINS

N.F. NIYAZOVA[1], N.A. INOYATOVA[1], SH. S. ANVAROVA[1], M.N. ISMOILOVA[2], SH. T. SAMIEVA[1], L. YU. NURALIEV[1]

[1] Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[2] Department of Pediatric Endocrinology, City Medical Center № 1 named after Akhmedov Karim, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The article presents a rare clinical case of twins with Rabson-Mendenhall syndrome. To this day, about 55 cases of this syndrome have been described in the literature. The exact incidence of the disease is unknown, which may be due to early prenatal mortality. The syndrome occurs in children of both sexes. The Rabson-Mendenhall syndrome characterized by the delay of physical development, anomaly of the development of teeth and nails, thinning of subcutaneous fat, dry skin. The earliest signs of the syndrome are hyperpigmentation and hyperkeratosis of the skin in the neck, armpits and groin areas, which are signs of severe insulin resistance. Diabetes mellitus develops in childhood, has a labile course, and accompanied by frequent signs of ketoacidosis and specific microvascular complications.

Keywords: *Rabson-Mendenhall syndrome, insulin resistance, skin hyperpigmentation, hyperinsulinemia, hyperglycemia.*

For citation: Niyazova NF, Inoyatova NA, Anvarova ShS, Ismoilova MN, Samieva ShT, Nuraliev LYu. Sindrom Rabsona-Mendenkholla u bliznetsov [Rabson-Mendenhall syndrome in twins]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2018;20(1):125-129. Available from: http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-125-129.

Введение

Изучение генетических аспектов при различных синдромах с наличием сахарного диабета и инсулинорезистентности (ИР) необходимо для выяснения особенностей патогенеза заболевания с целью дальнейшего совершенствования диагностики и проведения своевременной терапии.

Парадоксально, что у детей при синдромальных формах сахарного диабета прогрессирует именно ИР с компенсаторной гиперинсулинемией (например: синдром Донохью, синдром Рабсона-Менденхолла, липоатрофический диабет). Основным и наиболее ранним клиническим признаком ИР является гиперпигментация. Как известно, ИР развивается при прогрессировании абдоминального ожирения, но в данном случае у больных ожирения не наблюдается, а отмечается лишь истончение подкожно-жировой клетчатки [1,2].

Так, в 1950 году E.N. Mendenhall впервые обнаружил и описал у ребёнка тяжёлую ИР и опухоль шишковидного тела. В 1956 году S.M. Rabson сообщил ещё о 3 случаях заболевания, в клиническом течении которого, помимо ИР и сахарного диабета (СД), отмечались признаки ложного преждевременного полового развития [3].

Синдром Рабсона-Менденхолла – редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Встречается у обоих полов. Распространённость неизвестна из-за летальности в раннем возрасте. Кариотип нормальный. Генетический риск для потомства высокий [4]. Причиной ИР при синдроме Рабсона-Менденхолла является мутация гена рецептора к инсулину (замещение Asn в 15 положении на Lys, что приводит к снижению аффинности и комплексирования инсулина с рецептором). Ген рецептора к инсулину расположен на коротком плече 19-й хромосомы [5]. Данная генетическая мутация затрагивает трансмембранный домен рецептора и нарушает его структуру, в результате чего уровень связывания циркулирующего инсулина с ним составляет 20% от нормального.

Манифестация синдрома Рабсона-Менденхолла чаще отмечается в возрасте 3-4 лет, реже – в течение первого года жизни. Во всех описанных случаях имеются следующие характерные симптомы заболевания: задержка физического развития, истончение подкожно-жировой клетчатки, сухость кожи, грубые чер-

АРХИВНАЯ КОПИЯ

РЕПРИНТ

ты лица, аномалия развития зубов (преждевременное прорезывание зубов, аномально малые зубы, чрезмерно компактное расположение зубов, двойной ряд зубов) и ногтей, утолщённые ноги.

Наиболее ранними признаками патологии являются гиперпигментация (acanthosis nigricans) и гиперкератоз кожных покровов в области шеи, подмышечных впадин и паховой области, что является проявлением тяжёлой ИР [6]. Нередко выявляется идиопатическая гиперплазия шишковидной железы с возможным повышением её мелатонин образующей функции [7]. Нарушение секреции мелатонина, регулирующего циклы сна и бодрствования, приводят также к изменениям определённых аспектов сексуального развития [8]. СД у детей с синдромом Рабсона-Менденхолла развивается в детском возрасте и имеет лабильное течение, что проявляется частыми гипогликемиями. Прогноз, по данным литературы, неблагоприятный: большинство пациентов не доживает до подросткового возраста [9].

В статье представлен клинический случай редко встречающегося генетического синдрома Рабсона-Менденхолла у близнецов от близкородственного брака, который характерен для жителей региона.

Клинический пример

Мальчик Х., 7 лет, поступил в реанимационное отделение Городского медицинского центра им. Ахмедова Карима города Душанбе в состоянии кетоацидоза.

Анамнез

При сборе анамнеза у матери выяснено, что мальчик – близнец от третьей беременности (две предыдущие беременности – близнецы; первая беременность закончилась рождением двух девочек, одна из них умерла на седьмом месяце после рождения; вторая беременность тоже закончилась рождением двух девочек, причём одна умерла на пятый день после рождения). Родители состоят в кровном родстве (двоюродные брат и сестра по материнской линии). Возраст матери на момент рождения близнецов соответствовал 30, а отца – 32 годам. В анамнезе у родителей указаний на смертность со стороны сестёр и братьев в раннем детском возрасте не отмечается.

Беременность протекала без особенностей. Масса тела при рождении первого близнеца (с СД) – 1800 г, второго (без СД) – 2000 г, длина первого – 44 см, длина второго – 45 см. Оценка по шкале АПГАР 7 и 8 баллов соответственно. На грудном вскармливании дети находились до одного года, затем были переведены на прикорм. В течение первого года у детей отмечалась хорошая прибавка массы тела. Впервые гиперпигментация кожных покровов появилась после 2 лет. При обследовании у детей была проведена ультразвуковая сонография сердца, в ходе которой диагностирован врождённый порок сердца – умеренный стеноз лёгочной артерии. Дети лечились у кардиолога. В возрасте трёх лет пациенты были проконсультированы генетиком с рекомендацией исследования показателей крови, при этом был поставлен предположительный диагноз мукополисахаридоз – синдром Хантера, но соответствующая терапия не проводилась. В дальнейшем родители не обращались за медицинской помощью.

Жалобы

У близнеца с СД при поступлении отмечались жалобы на жажду, частое мочеиспускание, слабость, адинамию, тошноту, однократную рвоту, увеличение в размерах живота и резкое снижение веса (потеря массы тела на 5 кг в течение одного месяца). У второго – на момент поступления жалоб не отмечалось.

Результаты физикального обследования

Объективный статус на момент осмотра первого близнеца с СД состояние тяжёлое, обусловлено интоксикационным и дегидратационным синдромами. Рост его тела – 97 см, вес – 15 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 15,94 кг/м², окружность живота (ОЖ) – 30 см. У второго близнеца без СД: рост – 102 см, вес – 20 кг, ИМТ – 19 кг/м², ОЖ – 32 см.

У обоих близнецов отмечается диспропорциональное телосложение: имеётся увеличенного в размерах живота и короткой шеи (рис. 1, 2). У близнецов также отмечается гипертрихоз спины и конечностей (рис. 3). В области ладоней и стоп отмечается избыточная складчатость (рис. 4).

Волосы на голове чёрные и жёсткие, у второго близнеца присутствуют единичные седые волосы. Визуализируются участки негроидного акантоза в области шеи, подмышечных впадин (рис. 5, 6), локтевых сгибов, паховой и околопупочной областях.

У близнеца с СД отмечается более выраженное истончение подкожно-жирового слоя, отсутствие толстых ног. А у близнеца без СД наблюдаются характерные толстые ноги. У обоих – на конечностях мышечная система развита слабо.

Фенотип: черты лица крупные, гротескные, макрокрания, широкие брови, веерообразное расположение бровей у основания, узкий лоб с запавшими височными областями, низкий рост волос на лбу, в области бакенбард и шеи. Глазной гипертело-

Рис. 1, 2 *Телосложение пациентов*

Рис. 3 *Гипертрихоз спины*

Рис. 4 *Избыточная складчатость ладоней*

РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Рис. 5, 6 *Acantosis nigricans*

Рис. 7 *Неправильный прикус, двойной ряд зубов на верхней и нижней челюстях*

ризм, широкая спинка носа с расширенным кончиком, широкие носовые ходы, губы толстые, складчатые, язык долихогласый. Альвеолярные дуги широкие, с двойным рядом зубов на верхней и нижней челюстях, резцы крупные, умеренная макродентия (рис. 7).

Ушные раковины мягкие, крупные, расположены низко. Сосковый гипертелоризм. Грудная клетка короткая, отмечаются крыловидные лопатки. Плоско-вальгусная установка стоп. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС (с СД) – 87 уд/мин, ЧСС (без СД) – 90 уд/мин. В лёгких выслушивается жёсткое дыхание. Живот увеличен в размере за счёт гепато- и спленомегалии у обоих близнецов. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии.

Наружные половые органы у обоих близнецов развиты правильно, по мужскому типу, мошонка складчатая, макропенис. У близнеца с СД вторичные половые признаки соответствуют стадии 1А по Таннеру. А у близнеца без СД – стадии 1Б по Таннеру.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

Клинический анализ крови без патологии у обоих. Общий анализ мочи у первого (с СД): глюкозурия, кетонурия (+++); у второго пациента – без особенностей. Гликированный гемоглобин – 14,2% у больного с СД, а у второго – 8,9%. Биохимический анализ крови: у обоих отмечается выраженная гиперхолестеринемия.

Инсулин у первого близнеца с СД составляет – 55,25 мкЕД/мл (при норме 2,0-25,0 мкЕД/мл), С пептид – 1063 ммоль/л (при норме 100,0-1000,0 ммоль/л). Индекс HOMA – 13,5. Соответственно у второго инсулин, С-пептид и индекс HOMA равнялись – 45,25 мкЕД/мл, 809,0 ммоль/л и 10.

Результаты рентгенографии кистей с определением костного возраста: костный возраст обоих соответствует 4 годам и не соответствует паспортному возрасту (7 лет).

УЗИ органов брюшной полости первого (с СД): умеренная гепатомегалия, уплотнение стенок сосудов печени; селезёнка – размеры 8,1×4,5 см, обычной формы, контуры ровные, структура неоднородная, выраженная спленомегалия; почки с ровными чёткими контурами, обычно расположены, наблюдается микролитиаз почек; поджелудочная железа – структура умеренно неоднородная, уплотнение структуры; жёлчный пузырь грушевидной формы, размеры 5,5×2,0 см, стенки – 4 мм, уплотнение стенок.

УЗИ органов брюшной полости второго ребёнка без сахарного диабета: умеренная гепатомегалия; селезёнка 10,5×5,5 см, увеличена, обычной формы, структура однородная, эхогенность обычная, спленомегалия; поджелудочная железа – контуры неровные, структура гиперэхогенная, наблюдается уплотнение структуры поджелудочной железы; почки расположены обычно, эхогенность повышена, уплотнение ЧЛС.

Лечение

В реанимационном отделении ребёнок находился в течение 2 суток, где проведены инсулинотерапия, регидратационная (0,9% NaCl), дезинтоксикационная (энтеросорбенты) и симптоматическая терапия.

Инсулинотерапия проводилась препаратом Хумулин Р – человеческим генно-инженерным инсулином, в/в на 0,9 % растворе NaCl. Доза корректировалась в соответствии с ежечасными показателями гликемии.

В первые сутки в реанимационном отделении суточная доза инсулина составила 12 ЕД, однако у пациента сохранялась кетонурия (+++). Гликемический профиль на фоне проводимого лечения составил 12,6-19,8-12,3-9,6-16,7-21-18,3-16,9-14,8-13,6 ммоль/л. Кетонурия была купирована на 2 сутки, терапевтическая доза инсулина составила 28 ЕД. Гликемический профиль на 3 сутки стационара: 12,3-17,6-11,2-18,3-10,8-15,1-8,8 ммоль/л.

По улучшению состояния ребёнок переведён в эндокринологическое отделение, где ему назначена комбинированная терапия инсулином продлённого действия (Хумулин N) и бигуанидами (метформин). В процессе титрации у больного с СД дозы инсулина составили 32 ЕД, а метформина – 1000 мг. У близнеца без СД для борьбы с инсулинорезистентностью был назначен только метформин в дозе 1000 мг в сутки.

На фоне проводимого лечения отмечалось снижение показателей гликемии натощак до 7,8 ммоль/л, постпрандиальные показатели колебались от 12 до 19,6 ммоль/л. Пациенты были выписаны с улучшением общего самочувствия под диспансерное наблюдение эндокринолога по месту жительства с соответствующими рекомендациями по инсулинотерапии и лечению бигуанидами.

Заключение

В представленном клиническом случае синдром Рабсона-Менденхолла развился у близнецов, родившихся от близкородственного брака. На сегодняшний день эффективная патогенетическая терапия данного синдрома не разработана. Лечение препаратами, снижающими инсулинорезистентность, не всегда эффективна, в связи с генетической патологией структуры рецепторов. В литературе описано применение инсулин-подобного фактора роста, лептина, больших доз инсулина и бигуанидов, однако и в этих случаях проводимая терапия не всегда оказывается эффективной [10].

В описанном нами наблюдении СД развился у близнеца с более выраженной ИР. Возможно, в ближайшее время и у второго близнеца тоже разовьётся СД (индекс HOMA у последнего – 10). Проведённая сочетанная терапия большими дозами инсулина по схеме (базис-болюс) и бигуанидами привела к положительной динамике. Вероятно, достигнутая субкомпенсация состояния в результате проведённой терапии, скорее всего, приостановит прогрессирование диабетических ангиопатий. Терапия же второго пациента, возможно, позволит предотвратить развитие у него СД в будущем.

Литература

1. Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Балхиярова ЖР, Мустафина ОЕ. *Генетические аспекты сахарного диабета.* Уфа, РФ: Башкирский ГМУ; 2008. 80 с.
2. 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.* 2009;26(3):283-90.
3. Джонс КЛ. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту.* Москва, РФ: Практика; 2011. 325 с.
4. Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Титович ЕВ, Петеркова ВА. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2011;1:20-7.
5. Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014;2:29-40. Available from: http://dx.doi.org/10.14341/DM2014229-40.
6. Gupta J, Daniel J, Vasudevan V. Rabson-Mendenhall syndrome. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2012;30(3):279. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/0970-4388.105026
7. Parveen BA, Sindhuja R. Rabson-Mendenhall syndrome. *International Journal of Dermatology.* 2008;47(8):839-41.
8. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА. *Сахарный диабет у детей и подростков.* Москва, РФ; ГЭОТАР-Медиа; 2008. 142 с.
9. 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.
10. 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. Available from: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2317.

References

1. Avzaletdinova DSh, Morugova TV, Balkhiyarova ZhR, Mustafina OE. *Geneticheskie aspekty sakharnogo diabeta [Genetic aspects of diabetes mellitus].* Ufa, RF: Bashkirskiy GMU; 2008. 80 p.
2. 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.* 2009;26(3):283-90.
3. Dzhons KL. *Nasledstvennye sindromy po Devidu Smitu [Hereditary syndromes by David Smith].* Moscow, RF: Praktika; 2011. 325 p.
4. Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetika monogennykh form sakharnogo diabeta [Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet.* 2011;1:20-7.
5. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulinu [Molecular mechanisms of development of insulin resistance]. *Sakharnyy diabet.* 2014;2:29-40. Available from: http://dx.doi.org/10.14341/DM2014229-40.
6. Gupta J, Daniel J, Vasudevan V. Rabson-Mendenhall syndrome. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2012;30(3):279. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/0970-4388.105026
7. Parveen BA, Sindhuja R. Rabson-Mendenhall syndrome. *International Journal of Dermatology.* 2008;47(8):839-41.
8. Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus in children and adolescents].* Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2008. 142 p.
9. 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.
10. 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. Available from: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2317.

Сведения об авторах

Ниязова Наргис Фазлихудоевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Иноятова Нигина Азизовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Анварова Шакар Саидоромовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Исмоилова Мичгона Нодировна, заведующая отделением детской эндокринологии, Городской медицинский центр № 1 им. Ахмедова Карима

Author information

Niyazova Nargis Fazlikhudoevna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Inoyatova Nigina Azizovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Anvarova Shakar Saidoromovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Ismoilova Mijgona Nodirovna, Head of the Department of Pediatric Endocrinology, City Medical Center № 1 named after Akhmedov Karim

РЕПРИНТ НЕ РАЗРЕШЕН

Самиева Шахноза Тимуровна, клинический ординатор кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Нуралиев Лукмон Юсуфович, клинический ординатор кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ниязова Наргис Фазлихудоевна
кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: (+992) 919 022030
E-mail: nargis_7373@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследований: ННФ, ИНА
Сбор материала: ИНА, СШТ, ИМН
Анализ полученных данных: ННФ, ИНА, АШС
Подготовка текста: ННФ, ИНА, СШТ, НЛЮ
Редактирование: АШС, ИНА
Общая ответственность: ННФ

Поступила *04.01.2018*
Принята в печать *22.03.2018*

Samieva Shahnoza Timurovna, Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Nuraliev Lukmon Yusufovich, Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Niyazova Nargis Fazlikhudoevna
Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: (+992) 919 022030
E-mail: nargis_7373@mail.ru

Submitted *04.01.2018*
Accepted *22.03.2018*

REGISTERED