

# Tip 2 Diyabetin Nadir Bir Nedeni: Alström Sendromlu Bir Olgu

## A Rare Cause of Type 2 Diabetes: A Case with Alström Syndrome

Elif SÖBÜ,<sup>a</sup>  
Erdal EREN,<sup>a</sup>  
Halil SAĞLAM,<sup>a</sup>  
Ömer TARIM<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinolojisi BD,  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Bursa

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Erdal EREN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi BD, Bursa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
erderen@yahoo.com

**ÖZET** Alström sendromu; çoklu organ tutulumu ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Ana fenotipik özellikleri erken başlayan ve ilerleyen retinal distrofiye bağlı körlük, ilerleyici nörosensöriyel işitme kaybı, çocukluk çağı obezitesi, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabetir. Klinik tabloya hipertrigliseridemi, infertilite, hipotiroidi, erişkinlikte kısa boy gibi endokrin patolojiler eşlik edebilir. Bu yazıda Alström sendromu tanısı alan, tip 2 diyabet tanılı erkek olgu sunuldu. Klinik bulgulara fotofobi, santral obezite ve akantozis nigrikans eşlik etmekteydi. Çocukluk çağında obeziteye eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında Alström sendromu düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alström sendromu, obezite, akantozis nigrikans, nistagmus

**ABSTRACT** Alstrom syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by multiorgan dysfunction. The predominant features are early onset of retinal degeneration and blindness, progressive loss of sensorineural hearing function, metabolic disturbances such as childhood obesity, hyperinsulinemia and type 2 diabetes mellitus. Other endocrine problems associated with Alstrom syndrome are hypertriglyceridemia, infertility, hypothyroidism and short stature in adulthood. We report here the case of a 9-year old boy with Alstrom syndrome and type 2 diabetes. Additional clinical findings included photophobia, central obesity and acanthosis nigricans. Alstrom syndrome should be kept in mind in obese children with additional findings.

**Key Words:** Alstrom syndrome, obesity, acanthosis nigricans, nistagmus

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S34-S37

**A**lström sendromu; 2p13 lokalizasyonunda ALMS1 (OMIM #203800) gen mutasyonuna bağlı otozomal resesif bir hastalıktır. Abdominal obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci, tip 2 diyabet, akantozis nigrikans, hiperlipidemi, bebeklik döneminde başlayan ve ilerleyen retinal distrofiye bağlı körlük, nörosensöriyel işitme kaybı, dilate kardiyomiyopati, pulmoner fibrozis, restriktif akciğer hastalığı, ilerleyici karaciğer ve böbrek yetmezliği ile seyreden nadir bir sendromdur.<sup>1</sup> Bazı olgularda klinik tabloya hipertansiyon, hipotiroidi, hipogonadizm, ürolojik anormallikler, erişkinlikte kısa boy, kemik-iskelet sistemi bozuklukları eşlik edebilir. Olguların çoğunda zeka normal olmasına rağmen bazı olgularda gecikmiş psikomotor ve entelektüel gelişim görülebilir. Yaşam süresi nadiren 40 yılı aşar. Bazı özelliklerin bebeklik döneminde başlaması ve diğerlerinin ço-

çocukluk döneminde ortaya çıkması nedeni ile Alström sendromunun tanısını koymak zor olabilir.<sup>2</sup> Hastalığın özgün bir tedavisi olmamakla birlikte erken tanı komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından değerlidir.

Akantozis nigrikans nedeniyle değerlendirilen ve tip 2 diyabet tanısı alan 9 yaş 4 aylık erkek olgu sunuldu. Süt çocukluğu döneminde nistagmus nedeniyle tetkik edilen olgunun fotofobisi ve görme kaybı da mevcuttu.

## OLGU SUNUMU

Dokuz yaş dört aylık erkek olgu üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurduğu çocuk hekimi tarafından akantozis nigrikansı saptanması üzerine çocuk endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Öyküsü derinleştirildiğinde yaklaşık 1,5 yıldır çok su içme, sık idrara çıkma, gece idrar kaçırma, çok yemek yeme yakınmaları olduğu öğrenildi. Tip 2 diyabet tanısı alan olgunun ilerleyici görme kaybı ve fotofobisi olması nedeniyle sendromik obezite olabileceği düşünüldü. Hastanın öyküsünde aralarında akrabalık olmayan baba ile annenin ilk çocuğu olarak 3200 gr doğduğu ve dört aylıkken gözlerde kayma nedeniyle doktora başvurduğu öğrenildi. Soygeçmişinde babaannesinde tip 2 diyabet olduğu ve oral antidiyabetik kullandığı, ailede görme kaybı olan başka birey olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 52 kg (>97p), boy 138 cm (50p), bel çevresi 85,5 cm (>97p), vücut kitle indeksi 28,5 kg/m<sup>2</sup> (>95p), boya göre ağırlığı %173, pubertesi Tanner evre 1 idi. Belirgin santral obezitesi, boyunda, koltuk altında, dirsek eklem iç yüzünde ve umblikus çevresinde akantozis nigrikansı ve ışığa hassasiyeti mevcuttu. Kardiyovasküler ve solunum sistem muayeneleri normaldi, organomegalisi yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde açlık kan şekeri 260 mg/dl, insülin 44,8 mU/ml, HbA1C %11,9, AST 212 U/l, ALT 263 U/l, T. Kolesterol 168 mg/dl, HDL-Kolesterol 31 mg/dl, LDL-Kolesterol 105 mg/dl saptandı. İleri incelemede batın ultrasonografisinde grade 2 hepatosteatoz, işitme testinde hafif nörosensoryel işitme kaybı saptandı. Kardiyomiyopati açısından yapılan ekokardiyografik değerlendirmesi normal sınırlardaydı. Göz muayenesinde optik diskler soluk, fovea

**TABLO 1:** Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.

	Tanı anında	1. ay	3. ay
Açlık kan şekeri (mg/dl)	260	110	78
İnsülin (mU/ml)	44,8	-	24,4
HbA1C (%)	11,9	-	5,2
AST (U/l)	212	128	42
ALT (U/l)	263	210	60
Total Kolesterol (mg/dl)	168	-	147
HDL-Kolesterol (mg/dl)	31	-	37
LDL-Kolesterol (mg/dl)	105	-	86,4
Trigliserid (mg/dl)	160	-	118

ince, vasküler yapılar ince görünümde olarak değerlendirildi. Genetik değerlendirmesinde ALMS1 gen mutasyonu saptandığı öğrenildi ve Alström sendromu tanısı kesinleşti. Alström sendromu ve tip 2 diyabet tanısı ile olguya 500 mg/gün dozda metformin tedavisi başlandı ve diyeti düzenlendi. Laktik asit ve transaminaz düzeyleri sık monitorize edildi, yükselme olmadı. Tedavinin 3. ayında tartı 48,4 kg (>97p), boy 141,5 cm (75p), bel çevresi 78 cm, vücut kitle indeksi %24,3 (>95p), boya göre ağırlık %138 olarak değerlendirildi. Görme kaybı nedeniyle egzersiz yapamayan olgunun diyet uyumu iyi ve kan şekeri regüle seyretti. Üçüncü ay değerlendirmesinde HbA1c değeri %5,2'ye geriledi, AST ve ALT düzeylerinde belirgin düşüş dikkati çekiyordu. Hastanın tedavi başlangıcı ve izlemde laboratuvar sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

## TARTIŞMA

Alström sendromlu olgular normal doğum ağırlığına sahiptir. Hiperfaji ve hızlı kilo alımı ilk bir yaşta başlar ve çocukluk çağında trunkal obezite gelişir. Adolesan dönem sonrası bazı olgularda kilo alım hızı yüksek-normal veya normal seviyelere gerileyebilir.<sup>3</sup> Alström sendromunda doku düzeyinde insülin direnci, artmış plazma insülin konsantrasyonu ve glukoz intoleransı çocukluk çağında gelişir. Olgularda tip 2 diyabetin ortaya çıkışı 5 yaş gibi erken dönemde olabilir. Tip 2 diyabet ve insü-

lin direncine sıklıkla akantozis nigrikans gibi cilt değişiklikleri eşlik edebilir. Alström sendromu tanımlı 12 olgudan oluşan bir çalışmada obezite (VKİ ve bel çevresi) yaşla birlikte azalırken insülin direncinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir.<sup>4</sup> Hastamızda VKİ ve bel çevresi persantilleri %95'in üzerindeydi. Çocuk hekimi tarafından akantozis nigrikans farkedilmesi üzerine endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmişti. Başvuruda diyabet semptomları, HbA1c %11,9 saptanan olgu, tip 2 diyabet tanısı almış ve hiperinsülinemisi de olduğu için metformin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanmıştı.

Alström sendromuna eşlik eden bulgular, ortaya çıkış yaşı ve görülme sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Olguların tamamında ilerleyici kon-rod distrofiye bağlı görme kaybı, fotofobi ve nistagmus doğumdan 15. aya kadar olan süreçte gelişir. Nadiren 30'lu yaşlara kadar bazı görsel yeteneklerini (büyük harflerle yazılmış yazıları okuyabilme gibi) korumuş olgular bildirilmiştir. Retinal dejenerasyonun şiddeti ve ortaya çıkış yaşı bireysel farklılıklar gösterebilir.<sup>2</sup> İlk dekatta göz dibi muayenesi normal saptanabilir veya optik diskte solukluk ve retinal damarlarda daralma şeklinde olabilir. Diyabet yokluğunda dahi posterior subkapsüler katarakt görülebilmektedir.<sup>5</sup> Hastamızın dört aylıkken gözlerinde kayma farkedilmesi üzerine göz doktoruna başvurmuş ve nistagmus açısından tetkik edilmişti.

**TABLO 2:** Alström sendromunda görülen bulgular, ortaya çıkış yaşı ve sıklığı.<sup>1</sup>

Özellik	Ortaya çıkış yaşı (medyan)	Sıklık
Kon-rod distrofi	Doğum-15 ay (5 ay)	%100
Obezite	Doğum-5 yaş (2,5 yaş)	%98
Progresif nörosensöriyel işitme kaybı	2-25 yaş (9 yaş)	%88
Dilate kardiyomiopati	2 hafta-4 ay	%42
Restriktif kardiyomiopati	Juvenil dönem- <40 yaş	%18
İnsülin direnci/tip 2 diyabet	4-30 yaş/8-40 yaş (16 yaş)	%92/%68
Gelişme geriliği	Doğum-adolesan dönem	%25-30
Boy kısalığı	Puberte-adolesan	%98
Hipogonadotropik hipogonadizm	>10 yaş	Erkeklerin %78'i
Ürolojik hastalık	Adolesan dönem-erişkin	%48
Renal hastalık	Adolesan dönem-erişkin	Yaşla birlikte değişken
Karaciğer hastalığı	8-30 yaş	%23-92

Diyabet kliniği ortaya çıktığında %90 görme kaybı, fotofobi ve hipermetropisi mevcuttu. Göz dibi muayenesinde optik diskler soluk, fovea ince, vasküler yapılar ince görünümde olarak değerlendirilmişti. Çalışmalar izole Leber'in konjenital körlüğü ve erken başlangıçlı kon-rod distrofisi olan olgularda ALMS1 analizinin gerekliliğini göstermektedir.<sup>6</sup>

Olgularda hiperlipidemi çoğunlukla hipertrigliceridemi olarak ortaya çıkar ancak bazı Alström sendromlu olgularda total kolesterol yüksekliği saptanabilir. Dislipidemisi olan olgularda trigliserid düzeyinde ani yükselme ve hayatı tehdit edebilecek pankreatit tablosu gelişebilir.<sup>7</sup> Hastamızda hiperlipidemi saptanmamıştı.

Sendroma eşlik eden diğer bir bulgu progresif nörosensöriyel işitme kaybıdır, ilk dekatta olguların %70'inde bulunur. Öncelikle yüksek frekanslı seslerde ortaya çıkar ve bazı olgularda ilk bir yaşta saptanabilir.<sup>8</sup> Hastamızda tanı anında hafif nörosensöriyel işitme kaybı mevcuttu.

Olguların %60'ından fazlasında hayatın bir döneminde dilate veya restriktif kardiyomiopatiye bağlı kalp yetmezliği gelişir. Hastalar tamamen düzeldikten sonra hayatın ilerleyen dönemlerinde %10-15 sıklıkta progresif restriktif kardiyomiopatiye bağlı rekürrens gelişebilir.<sup>5</sup> Hastamızda kardiyak muayene ve ekokardiyografi ile kardiyak patoloji saptanmadı.

Çocukluk çağında obez olgularda özellikle görme problemleri başta olmak üzere, eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında obezite bir sendromun parçası olabilir. Hastamızda mental retardasyon, ekstremitte anomalileri olmaması nedeniyle Bardet-Biedl sendromundan ayrılmıştı. Bu iki sendromu ayırmada en önemli yol gösterici özellik göz bulgularının ortaya çıkış zamanıdır; Alström sendromunda göz bulguları ilk 2 yaşta ortaya çıkarırken Bardet-Biedl sendromunda ortalama 8,5 yaşta ortaya çıkar.<sup>3</sup> Kalıtsal mitokondriyal hastalıklarda nörosensöriyel işitme kaybı, pigmenter retinopati, optik atrofi ve diyabetin eşlik etmesi nedeniyle Alström sendromu ile karışabilir. Mitokondriyal hastalıklarda görülen kas güçsüzlüğü ve santral sinir sistemi tutulumunun eşlik etmemesi ve bu olgu-

larda hastalık geç çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkarken Alström sendromunda süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmasıyla ayrılır.<sup>5</sup>

Sonuç olarak Alström sendromu birden çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkış zamanı ve bulguların şiddeti aynı aileden bi-

reylere bile farklılık gösterebilir, bu nedenle tanı koymak zordur. Çocukluk çağında obez olgularda özellikle görme problemleri başta olmak üzere, eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında obezitenin sendromun bir parçası olabileceği düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the valuation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005;165(6):675-83.
2. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(12):1193-202.
3. Koç E, Bayrak G, Suher M, Ensari C, Aktas D, Ensari A. Rare case of Alstrom syndrome without obesity and with short stature, diagnosed in adulthood. *Nephrology* 2006;11(2): 81-4.
4. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S, et al. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3110-6.
5. Malm E, Ponjavic V, Nishina PM, Naggert JK, Hinman EG, Andréasson S, et al. Full-field electroretinography and marked variability in clinical phenotype of Alström syndrome. *Arch Ophthalmol* 2008;126(1):51-7.
6. Xu Y, Guan L, Xiao X, Zhang J, Li S, Jiang H, et al. ALMS1 null mutations: a common cause of Leber congenital amaurosis and early-onset severe cone-rod dystrophy. *Clin Genet* 2015 May 22. doi: 10.1111/cge.12617.
7. Wu WC, Chen SC, Dia CY, Yu ML, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Alström syndrome with acute pancreatitis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19(7):358-61.
8. Van den Abeele K, Craen M, Schuil J, Meire FM. Ophthalmologic and systemic features of the Alström syndrome: report of 9 cases. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2001;(281):67-72.