

Rev. Chil. Pediatr. 58(1): 80-82, 1987

Síndrome de Donohue (leprechaunismo)

Dr. Carlos Toro A.¹; Dra. Francisca Ugarte P.²; Dr. José Ignacio Infante L.³;
Dr. Samuel Benveniste D.⁴; T.M. Julia Cavada P.⁴

Donohue's syndrome

A five month old girl with phenotypic features of Donohue's syndrome, is presented. The diagnosis was confirmed by the presence at the pathologic examination of cystic degeneration of the Hassall's corpuscles of the thymus, increased iron deposits at the liver, hyperplasia of the Langerhans islets and predominance of Beta cells at the pancreas. A literature review was undertaken and some of the pathogenic mechanism involved are discussed.

(Key words: Leprechaunism, Donohue's syndrome, histologic findings, liver, pancreas, β cell Langerhans islets hipoglycemia, marasmus).

Donohue describió en 1948 un niños que tenía una facie peculiar y un conjunto de alteraciones fenotípicas, lo que denominó "disendocrinia"¹. En 1954 con la publicación de dos casos nuevos² se cambió el nombre de este síndrome por el de "leprechaunismo", ya que las características físicas de estos pacientes recordaban los gnomos del folklore irlandés.

En la literatura se han descrito numerosos casos de este síndrome y se ha planteado una probable herencia autosómica recesiva³. Su patogenia estaría relacionada a una resistencia celular a los efectos metabólicos de la insulina, factor de crecimiento epidérmico y somatomedina C^{4,5,6}.

El propósito de esta presentación es describir un niño con características fenotípicas del síndrome y su confirmación anatomopatológica, lo que no hemos encontrado en la literatura nacional.

Caso clínico

Niña de 5 meses, producto de un embarazo de término que habría cursado con polihidroamnios, nacida mediante cesárea por ruptura prematura de membranas, con peso de nacimiento de

2970 g, talla 47 cm. y Apgar 8 al primer y quinto minuto.

Hospitalizada 2 meses 18 días en neonatología, donde presentó 5 episodios caracterizados por apatía, rechazo alimentario con y sin vómitos, dificultad respiratoria de grado variable y aumento del número y contenido líquido de las deposiciones. Todos estos episodios habrían cedido coincidiendo con el reemplazo de fórmulas lácteas "maternizadas" por leche sin lactosa y la administración simultánea de solución de glucosa 5% endovenosa.

Ingresó al servicio de pediatría a los 2 meses 19 días de edad, pesando 2.480 g, con una talla de 49 cm, circunferencia craneana y torácica de 36 y 29 cm respectivamente, facie de gnomo, pies y manos grandes, piel apergaminada, pánsculo adiposo muy disminuido, bola de Bichat conservada; frente alta y cuadrada, fontanela anterior de 5 x 3,5 cm y posterior de 2 x 1,5 cm (plano sagital y frontal); sutura frontal abierta y sagital amplia; macroftalmía e hipertelorismo; orejas alargadas, de lóbulo prominente e implantación baja; micrognatia y paladar ojival; escoliosis de convexidad dorsal a izquierda y lumbar a derecha; soplo sistólico 2/6 en tercer espacio paraesternal izquierdo no irradiado. No se encontró visceromegalia ni alteraciones genitales.

Evolucionó con deterioro progresivo del peso, a pesar de aportes habituales de 150 a 200 Cal x kg x día y nunca inferiores a 90 Cal x kg x día. Durante su hospitalización presentó tres episodios similares a los descritos en neonatología, agregándose en los dos últimos crisis de apnea con bradicardia, hipotermia y lentitud circulatoria periférica. Todos fueron tratados con hidratación parenteral, prevención de úlceras de

1. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Becada de Pediatría, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
4. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Exequiel González Cortez, S.M.S.S.

situaciones de apremio y antibioterapia (los cultivos fueron repetidamente negativos). En el último episodio se comprobaron glicemias de 30 y 34 mg%, a pesar de haber estado recibiendo soluciones de glucosa al 5% y 10% respectivamente por vía endovenosa. La paciente falleció a los 74 días de hospitalización.

Los exámenes de laboratorio dieron los siguientes resultados: sedimento de orina, natrema, kalemia, calcemia y fosfatasas alcalinas normales. Hemograma con desviación izquierda; proteinemia de 5,8 g%, albúmina de 3,42 g%, globulina de 2,38 g%, Alfa 1 de 0,22 g% (n=0,13 a 0,4), Alfa 2 de 0,8 g% (n=0,44 a 1,1), Beta 1 de 0,41 g% (n=0,3 a 0,6), Beta 2 de 0,18 g% (n=0,2 a 0,74) y Gamma de 0,77 g% (n=0,67 a 1,41). Aminoaciduria negativa y aminoácidos séricos sin alteraciones. TSH 0,2 μ UI x ml (= 0,5 a 5), T_4 2 μ g x dl (n=5 a 12) y T_3 56 ng x ml (n=50 a 200). Reacción de Fehling en deposiciones negativas. Electromiografía y ecografía de cráneo normal; radiografía de tórax: silueta cardiovascular normal y enfisema pulmonar.

En el examen de anatomía patológica además de los hallazgos físicos descritos, se encontró disminución generalizada del peso y tamaño visceral, disminución importante del tamaño del timo y sangre en el lumen gástrico. Microscópicamente se encontró congestión y edema encefálico, transformación quística de los corpúsculos de Hassall y congestión del timo (Fig. 1). El hígado estaba congestivo y con abundante pigmento de hierro en el citoplasma de los hepatocitos (Figs. 2 y 3). En el páncreas había hiperplasia de los islotes de Langerhans y aumento del número de células Beta en relación a células Alfa (Fig. 4) y evidencia de infección pulmonar terminal.

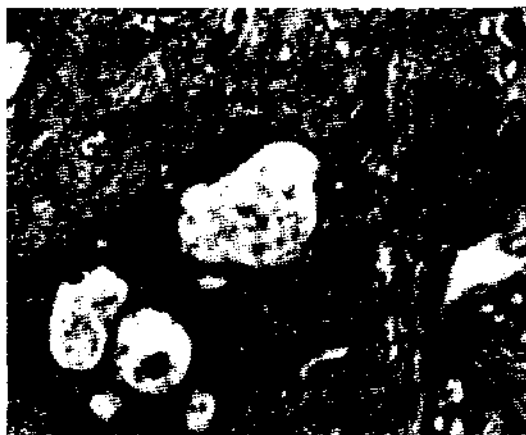


Figura 1. Timo: congestión tisular y degeneración quística de los corpúsculos de Hassall. Tinción: hematoxilina eosina. Aumento: 60 x

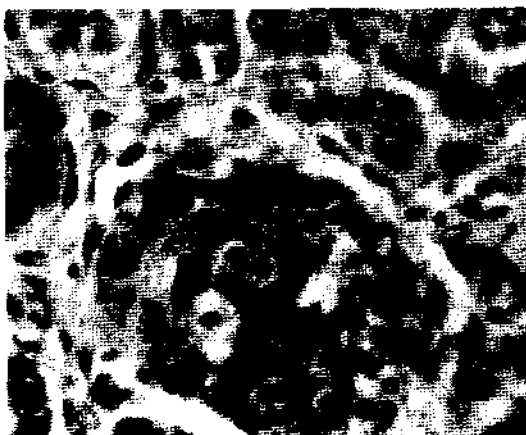


Figura 4. Páncreas: hiperplasia de los islotes de Langerhans y predominio de células Beta sobre Alfa. Tinción: de aldehído fucsina (para células Beta del páncreas) Aumento: 400 x

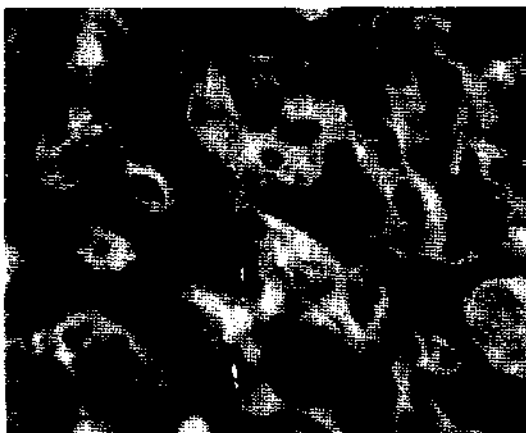
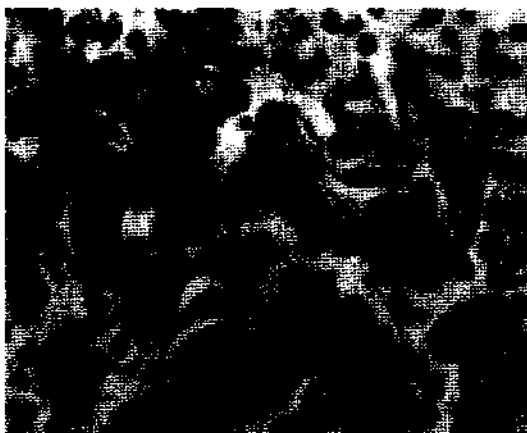


Figura 2 y 3: Hígado: Congestión tisular. Abundante pigmento de hierro en el citoplasma de los hepatocitos. Tinción de Mallory modificada para hierro. Aumento: 160 x y 400 x respectivamente.

DISCUSION

Nuestro paciente presentó desde su nacimiento algunos rasgos físicos característicos del síndrome de Donohue^{1,2,9}, que permitieron sospechar el diagnóstico. Además presentaba otros que, si bien son menos frecuentes, también han sido descritos en estos pacientes: paladar ojival, aumento del tamaño de las fontanelas, soplo sistólico y antecedente de polihidramnios en el embarazo^{11,10,12,7}. Además tenía escoliosis, que no ha sido descrita anteriormente y probablemente se trate de una malformación asociada independiente del síndrome de base.

Su evolución con marasmo precoz, se ha visto en todos los casos previamente descritos y la muerte temprana sucede en 64% de los pacientes¹⁰.

A los hallazgos clínicos descritos, se agrega la confirmación de laboratorio de hipoglucemia^{8,9,10}, que en estos pacientes no son permanentes sino desencadenadas en relación con situaciones de ayuno moderado⁷. En lo que respecta a la hipoproteinemia encontrada en esta niña¹², cuya explicación como parte del síndrome no está clara aún, existen evidencias experimentales, en cultivos de fibroblastos de una relación entre la resistencia celular a la insulina con niveles bajos de síntesis y altos de degradación de proteínas^{6,4}.

Además, los hallazgos anatómo-patológicos (bajo peso de todos los órganos¹¹, ausencia de páncreas^{8,11}, transformación quística de los corpúsculos de Hassall¹¹, depósitos de hierro en el hígado^{1,2,11}, hiperplasia de los islotes de Langerhans y aumento de células Beta del páncreas)^{1, 3, 8, 10, 11}, confirman el diagnóstico. Siendo dichas alteraciones estructurales de las más características del síndrome de Donohue, es recomendable buscarlas dirigidamente en los pacientes con marasmo maligno y rasgos fenotípicos compatibles.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 5 meses, con un fenotipo compatible con síndrome de

Donohue; confirmándose el diagnóstico en la anatomía patológica por la presencia de transformación quística de los corpúsculos de Hassall en el timo, abundante pigmento de hierro en el hígado e hiperplasia de los islotes de Langerhans y aumento de células Beta en el páncreas. Se revisa la literatura y se discuten los posibles mecanismos patogénicos involucrados.

REFERENCIAS

1. Donohue, W.L.: Dysendocrinism. *J Pediatr* 32: 739, 1948.
2. Donohue, W.L., Uchiza, I.: Leprechaunism, a euphuism for a rare familial disorder. *J Pediatr* 45: 505, 1954.
3. Der Kaloustian, V.M., M.D., Kronfol, N.M., M.D., Takla, R., M.D., Habash, A., Khazin, A., M.D., Najjar, S.S., M.D.: Leprechaunism. *Am J Dis Child* 122: 442, 1971.
4. Kaplowitz, P.B., and D'Ercole, A.J.: Fibroblast from a patient with leprechaunism are resistant to insulin, epidermal growth factor and somatomedin C. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 741, 1982.
5. Frindik, J.P., M.D., Kemp, S., Ph.D., Fiser, R., M.D., Schedewie, H., M.D., Elders, M.J., M.D.: Phenotypic expression in Donohue syndrome (Leprechaunism): A role for epidermal growth factor. *J Pediatr* 107: 428, 1985.
6. Ballard, F.J., Read, L.C. and Gunn, J.M.: Protein synthesis and breakdown rates associates with the insulin resistance of fibroblast from patients with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 1146, 1985.
7. Dekaban, A.: Metabolic and chromosomal studies in leprechaunism. *Arch Dis Child* 40: 632, 1965.
8. Rotn, S., M.D., Schedewie, H., M.D., Herzberg, V., Ph.D., Olefsky, J., M.D., Elders, M.J., M.D., Rubenstein, A., M.D.: Cutaneous manifestations of leprechaunism. *Arch Dermatol* 117: 531, 1981.
9. Bergsma, D.: Birth defect compendium, 2nd Ed. National Foundation. March of Dimes, New York 1979, 644.
10. Rosenberg, A.M., M.D., Haworth, J.C., M.D., Degroot, G.W., M.D., Trevenen, C.L., M.D., Rechler, M.M., M.D.: A case of leprechaunism with severe hyperinsulinemia. *Am J Dis Child* 134: 170, 1980.
11. Kálló, A., Lakatos, I. and Szijártó, L.: Leprechaunism Donohue's syndrome). *J Pediatr* 66: 372, 1965.
12. Gross-Kieselstein, E., M.D., Ben-Galim, E., M.D., Amir, N., M.D., Abrahamov, A., M.D.: Leprechaunism (Donohue syndrome). *Amer J Dis Child* 126: 500, 1973.