

الداء السكري اللانموذجي عند الأطفال (غير النمط الأول) دراسة الأسباب من خلال 43 حالة سريرية

ديانا الأسمر*

الملخص

خلفية البحث: يعدُّ الداء السكري المعتمد على الأنسولين المناعي الذاتي (النمط الأول) هو المسيطر على إصابات الداء السكري في الطفولة، لكن بعض الحالات غير النموذجية قد توجه نحو وجود الأنماط الأخرى، وهذا ما دعونا الداء السكري اللانموذجي عند الأطفال (د س ل).

هدف البحث: إلقاء النظر على هذه المجموعة غير المتجانسة سريرياً و التي يقدر أن يكون تواترها أكثر مما هو متوقع، ومحاولة إيجاد مقاربة تشخيصية لهذه المجموعة من الأمراض.

طرائق البحث: أجريت في شعبة أمراض السكري و عيادة المتابعة لمشفى دوبروس ليون، شملت مرضى السكري من منشأ غير مناعي ذاتي، حيث تم نفي النمط الأول من السكري مع وجود مشعرات لداء سكري لا نموذجي، اعتمدت القصة العائلية و نمط الوراثة السير السريري ووجود أعراض لا تفسر بالداء السكري نفسه، وقد اعتمدت الحالات التي توصلنا فيها إلى تشخيص نوعي بواسطة القصة والسريريات أو الدراسة الجزيئية عندما كان ممكناً.

* مدرسة- قسم الأطفال- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

النتائج: 43 مريضاً (18 ذكراً، 25 أنثى) تراوحت أعمارهم بين شهر و18 عاماً من أصل 360 طفلاً مريض سكري (انتشار 11.9%). شخص سكر ذو بدء بعمر اليافع MODY في 18 حالة، داء سكري وليدي 10 حالات، داء سكري نمط ثانٍ ذو بدء مبكر 7 حالات، 4 حالات تثلت صبغي 21، حالتان داء سكري متقدري، حالة ولفرام و حالة هيمو كروماتوز. الخلاصة: شكل الداء السكري اللانموذجي 11.9% من حالات الداء السكري عند الأطفال في مشفى دو بروس/ ليون، وكان الداء السكري من نمط MODY هذا الأكثر تصادفاً فضلاً عن إلى الداء السكري نمط 2 مع بدء مبكر. كلمات مفتاحية: داء سكري غير مناعي ذاتي، داء سكري لانموذجي، داء سكري ذو بدء بسن اليافع.

Atypiques Diabete Mellitus in Children (Non Type I) Etiological Analyses of 43 Cases

Diana Alasmar*

Abstract

Background: In children the majority of cases of diabetes mellitus (DM) are Type I or autoimmune insulino-dependent diabetes mellitus (IDDM).

The term atypical diabetes mellitus (ADM) is used to identify all forms of DM that don't correspond to Type I

Aim: ADM have large clinical and etiological heterogeneity. it may be subestimated as frequency of occurrence in children and adolescence.

Material and methods: This study had include all non autoimmune DMpatients in diabetes division of Debrousse HCL, Lion, France. The criteria of ADM was the evocative clinical aspect and development, the presence of symptoms and sings not explained by diabetes, familial history and type of inheritance. molecular biology was performed when possible.

Results: 43 cases of ADM non type I diabetes were diagnosed: 18 males and 25 femals; aged (1 months-18 years) from 360Children with diabetes (prevalence: 11,5%).

We found 18 cases MODY, 10cases Neonatal diabetes, 7cases NIDDM early onset, 4cases triploid 21, 2cases mitochondrial diabetes, one cases Wolfram sd. And 1cases hemochromatosis.

Conclusion: ADM prevalence was 11.9% from DM diagnosed Children in Debrousse HCL, France. MODY was the most frequent(18 cases) then neonatal diabetes, and DM typeII with early onset.

Key word: Non autoimmune diabetes mellitus , atypical diabetes mellitus, MODY diabetes.

* Assistant. Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, Damascus University.

المدخل

تواتره ممكن أن يكون أكبر مما هو مقدر في أغلب حالاته يكون الداء السكري عند الأطفال من النمط الأول والمترافق مع التخرّب المناعي الذاتي للخلايا البائية والمؤدي عادةً إلى عوز تام بالأنسولين (Insulinopenie) (5).

وقد استخدمنا تعبير الداء السكري اللانموذجي عند الأطفال (DAE: diabete de l'Enfant Atypiques de) للتعبير عن كل أشكال الداء السكري التي لا تتوافق مع تعريف النمط الأول (1). وبذلك يتميز الداء السكري اللانموذجي عند الأطفال (د.س.ل) بأنه يؤلف مجموعة من الأمراض غير المتجانسة سريريًا وسببياً (Bourgneres,1990) والتي تتضمن مجموعة من الأمراض التي تتدرج بحسب ADA تحت اسم الأسباب الأخرى للداء السكري ومنها الاضطراب المورثي في عمل الخلية البائية (Genetic defects of B cell function)، الاضطراب المورثي في وظيفة الأنسولين (Genetic defects of insulin action) وغيرها من الأمراض الوراثية (الجدول رقم 1) مما يفسر أن

تواتره ممكن أن يكون أكبر مما هو مقدر حالياً عند الأطفال (1). إن الداء السكري الثانوي لآلية مرضية منتشرة في المعتكلة يكون عادةً سهل التشخيص بعكس د.س.ل في منشأ مورثي (DAE Genetique) (1). متى يجب التفيتش عن د.س.ل وكيف يجب استقصاء أسبابه تبقى أسئلة تجب الإجابة عنها في علم الداء السكري عند الأطفال؟.

في هذا البحث، نسجل خبرة شعبة أمراض السكري عند الأطفال في مشفى دبروس Debrousse في ليون، وذلك في دراسة شملت 43 مريضاً يتظاهرون بداء سكري لا نموذجي.

نفضل هنا في التصنيف الحالي للداء السكري والذي يأخذ بالميزات الرئيسية السريرية والسببية والمورثية (الجدول رقم 1) (8,18).

1- الداء السكري في النمط الأول (5)Diabete de Type1

- مرض مناعي ذاتي يؤدي إلى تدمير الخلايا بيتا المعتكلية (نمط 1 A)

- يشاهد بشكل خاص عند الأطفال، عوز الأنسولين عادةً مطلق، وهي للحماض الخلوني. 95% من المرضى لديهم زمرة نسيجية DR3:HLA أو DR4
- داء سكري ناجم عن اضطراب في إفراز الأنسولين من منشأ مورثي وحيد المورثة monogenique مورث بصفة جسمية قاهرة. MODY1: مورثة HNF-4 على الصبغي 20 (20q ch) وهو نادر جداً (12).
- 95% من المرضى لديهم زمرة نسيجية DR3:HLA أو DR4 - تدمير خلايا بيتا المعتكبة مع نقص أنسولين شديد من منشأ مجهول السبب. (نمط B1).
- 2- الداء السكري من النمط الثاني Diabete Type2(8-18):**
- نقص أنسولين نسبي مع وجود مشاركة متغيرة بين عدم التحسس لفعل الأنسولين وعوز إفرازه. هو الشكل الأكثر شيوعاً للداء السكري بشكل عام عند الكهول (أكثر من 80% من أسباب الداء السكري في فرنسا) (1). مشاركة شائعة مع البدانة.
- 3- الأنماط الخاصة الأخرى من الداء السكري:**
- آ- الداء السكري الناجم عن سوء وظيفة خلايا بيتا من منشأ مورثي:
- 1- الداء السكري المتظاهر بسن النصح عند اليافعان MODY Maturity Diabetes of the Young (1,4,13,18)
- 2- الداء السكري من منشأ متقدري
- 3- الداء السكري من منشأ مورثي
- 4- الداء السكري من منشأ مورثي
- 5- الداء السكري من منشأ مورثي
- 6- الداء السكري من منشأ مورثي
- 7- الداء السكري من منشأ مورثي
- 8- الداء السكري من منشأ مورثي
- 9- الداء السكري من منشأ مورثي
- 10- الداء السكري من منشأ مورثي
- 11- الداء السكري من منشأ مورثي
- 12- الداء السكري من منشأ مورثي
- 13- الداء السكري من منشأ مورثي
- 14- الداء السكري من منشأ مورثي
- 15- الداء السكري من منشأ مورثي
- 16- الداء السكري من منشأ مورثي
- 17- الداء السكري من منشأ مورثي
- 18- الداء السكري من منشأ مورثي
- 19- الداء السكري من منشأ مورثي
- 20- الداء السكري من منشأ مورثي
- 21- الداء السكري من منشأ مورثي
- 22- الداء السكري من منشأ مورثي
- 23- الداء السكري من منشأ مورثي
- 24- الداء السكري من منشأ مورثي
- 25- الداء السكري من منشأ مورثي
- 26- الداء السكري من منشأ مورثي
- 27- الداء السكري من منشأ مورثي
- 28- الداء السكري من منشأ مورثي
- 29- الداء السكري من منشأ مورثي
- 30- الداء السكري من منشأ مورثي
- 31- الداء السكري من منشأ مورثي
- 32- الداء السكري من منشأ مورثي
- 33- الداء السكري من منشأ مورثي
- 34- الداء السكري من منشأ مورثي
- 35- الداء السكري من منشأ مورثي
- 36- الداء السكري من منشأ مورثي
- 37- الداء السكري من منشأ مورثي
- 38- الداء السكري من منشأ مورثي
- 39- الداء السكري من منشأ مورثي
- 40- الداء السكري من منشأ مورثي
- 41- الداء السكري من منشأ مورثي
- 42- الداء السكري من منشأ مورثي
- 43- الداء السكري من منشأ مورثي
- 44- الداء السكري من منشأ مورثي
- 45- الداء السكري من منشأ مورثي
- 46- الداء السكري من منشأ مورثي
- 47- الداء السكري من منشأ مورثي
- 48- الداء السكري من منشأ مورثي
- 49- الداء السكري من منشأ مورثي
- 50- الداء السكري من منشأ مورثي
- 51- الداء السكري من منشأ مورثي
- 52- الداء السكري من منشأ مورثي
- 53- الداء السكري من منشأ مورثي
- 54- الداء السكري من منشأ مورثي
- 55- الداء السكري من منشأ مورثي
- 56- الداء السكري من منشأ مورثي
- 57- الداء السكري من منشأ مورثي
- 58- الداء السكري من منشأ مورثي
- 59- الداء السكري من منشأ مورثي
- 60- الداء السكري من منشأ مورثي
- 61- الداء السكري من منشأ مورثي
- 62- الداء السكري من منشأ مورثي
- 63- الداء السكري من منشأ مورثي
- 64- الداء السكري من منشأ مورثي
- 65- الداء السكري من منشأ مورثي
- 66- الداء السكري من منشأ مورثي
- 67- الداء السكري من منشأ مورثي
- 68- الداء السكري من منشأ مورثي
- 69- الداء السكري من منشأ مورثي
- 70- الداء السكري من منشأ مورثي
- 71- الداء السكري من منشأ مورثي
- 72- الداء السكري من منشأ مورثي
- 73- الداء السكري من منشأ مورثي
- 74- الداء السكري من منشأ مورثي
- 75- الداء السكري من منشأ مورثي
- 76- الداء السكري من منشأ مورثي
- 77- الداء السكري من منشأ مورثي
- 78- الداء السكري من منشأ مورثي
- 79- الداء السكري من منشأ مورثي
- 80- الداء السكري من منشأ مورثي
- 81- الداء السكري من منشأ مورثي
- 82- الداء السكري من منشأ مورثي
- 83- الداء السكري من منشأ مورثي
- 84- الداء السكري من منشأ مورثي
- 85- الداء السكري من منشأ مورثي
- 86- الداء السكري من منشأ مورثي
- 87- الداء السكري من منشأ مورثي
- 88- الداء السكري من منشأ مورثي
- 89- الداء السكري من منشأ مورثي
- 90- الداء السكري من منشأ مورثي
- 91- الداء السكري من منشأ مورثي
- 92- الداء السكري من منشأ مورثي
- 93- الداء السكري من منشأ مورثي
- 94- الداء السكري من منشأ مورثي
- 95- الداء السكري من منشأ مورثي
- 96- الداء السكري من منشأ مورثي
- 97- الداء السكري من منشأ مورثي
- 98- الداء السكري من منشأ مورثي
- 99- الداء السكري من منشأ مورثي
- 100- الداء السكري من منشأ مورثي

- مع عوز في السلسلة التنفسية chaine Respiratoire على مستوى الخلايا بيتا في المعتكلة (1,6,10,7)، هناك مشاركة شبيهة دائمة مع أعراض سريرية أخرى عند المريض السكري نفسه أو عند بقية أفراد العائلة (8). الصمم هو العرض الملفت الأكثر توارداً، الانتقال يتم عن طريق الأم في الحالات العائلية (8)
- * الداء السكري والأمراض المتقدريّة (10):
- متلازمة Kearns-Sayre (شلل عضلات العين الخارجية، إطراق اضطرابات النقل الكهربائي في القلب مع اعتلال عضلي دماغي أو من دونه).
- متلازمة Pearson: فاقية دم الأرومات الحديدية مع قصور المعتكلة الخارجية و متلازمات أخرى لا مجال لذكرها هنا
- * الداء السكري المترافق بطفرة نقطية mutation ponctuelle في الـ AND المتقدري (10): - طفرة الـ ARNt (UUR) وهي الأكثر شيوعاً - طفرات أخرى أقل شيوعاً.
- 3- الداء السكري الطارئ في إطار متلازمة مورثية (8):
- متلازمة wolfram (المورثة WFS1 على الصبغي 4p، Inove et al 1998) والتي تشمل ضمور عصب بصري، بيلة تفهة، صمماً، والمنتقلة بصفة جسمية مقهورة (9,3)
- متلازمة Down (تثلث الصبغي 21)، متلازمة Klinefelter، متلازمة Turner، متلازمة Lawrence Moon، متلازمة Biedl، متلازمة Willi Brader، متلازمة Alstrom التهاب شبكية صباغي، اعتلال كلوي مع صمم).
- 4- الداء السكري الوليدي Diabetes Neonatales (2,18):
- ويمكن أن يكون عابراً (تأخر نضج خلايا بيتا المعتكلية) أو نهائياً، يتظاهر خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العمر، كثيراً ما يتشارك مع نقص النمو داخل الرحم RCIU
- داء سكري وليدي مع تضاعف صبغي وحيد النسيلة أبوي للصبغي السادس (Disomie Uniparentale Paternelle).

- طفرة في المورثة IPF1 في الحالة متماثلة الأمشاج Homozygote مع عدم تصنيع المعتكلة.
- داء سكري مع اضطرابات تنظيم الجملة المناعية مع إسهال مزمن.
- متلازمة Wolcott- Rallison مع عسر تصنيع المشاش والفقار (19 spondylo-dysplasie epiphysaire).
- ب - الداء السكري الثانوي (8)
- 1- الداء السكري من منشأ معتكلي:
داء سكري بسبب إصابة منتشرة في المعتكلة:
- رضوض المعتكلة، الداء الليفي الكيسي، التهابات المعتكلة، سرطان المعتكلة، استئصال المعتكلة أو قطعها، تشيع المعتكلة.
- داء الصباغ الدموي Hemochromatose المعتكلي: أكان بدئياً أم ثانوياً لأحد اعتلالات الخضاب.
- السيسينيوز (توضع بلورات السستين).
- المتلازمة اليوريميائية والانحلالية (نخر بسبب اعتلال وعائي).
- الداء السكري المختلط لأحد الأخماج (النكاف، الحصبة الألمانية الولادية، الحممة المضخمة للخلايا: CMV).
- 2- الداء السكري المرافق لأمراض الغدد الصم:
- ضخامة النهايات، متلازمة كوشينغ S. de Cushing، الفيوكروموسيتوم Pheochromocytome، فرط نشاط الدرق، الورم للمفرز للغلوكاكون Glucagonome، الورم المفرز للـ Somatostatin، فرط الألدوستيرونية الأولى.
- 3- الداء السكري المحدث بسبب الأدوية والسموم:
- أسباراجيناز Asparaginase، البنتاميدن Pentamidine، السكريات القشرية، الهرمونات الدرقية، Glucocorticoides، منبهات بيتا 2 Diazoxide، الأدرنيرجية B2 adrenergiques، المدرات التيبازيدية Diuretiques، thiazidiques، ديفينيدل هيدانتوين Diphényl hydantoine،

- الانترفيرون ألفا Interferon، قاتلات القوارض rongocide.
- ج- الداء السكري بسبب المقاومة على الأنسولين أو شذوذات بنية الأنسولين (14,15,17)
- المقاومة على الأنسولين من النمط (insulinoreistance de Type A) والتي تجمع الشوك الأسود مع شعرانية واضطراب الدورة الطمثية وعد جلدي.
- متلازمة Rabson Mendenhall والتي تجمع الشوك الأسود الشعرانية مع مضاعفات تنكسية مبكرة.
- الليبروشينيزم Leprochaunisme: تأخر نمو شديد داخل الرحم، نقص كتلة المادة الشحمية، ضمور عضلات وشعرانية.
- الداء السكري مع الضمور الشحمي Lipotrophique.
- الداء السكري مع شذوذ بنية الأنسولين: فرط إفراز الأنسولين أو سابقة الأنسولين Proinsuline حساس (مستجيب) على الأنسولين خارجي المنشأ.
- الداء السكري المشارك لشذوذات مستقبلات بيتا 3 الأدرينرجية B3-adrenergique (11,14)
- د- بعض الأمراض التي يمكن أن تترافق أحياناً مع داء سكري:
- 1- أمراض الجهاز المناعي(8):
- إيجابية الأضداد المضادة لل anti GAD (corps anti GAD) في متلازمة Stiffman
- إيجابية الأضداد الموجهة ضد مستقبلات الأنسولين.
- 2- متلازمة Refsum: رنج هزعي مع اعتلال أعصاب متعدد.
- Uncommon forms of immuno-mediated diabetes
- 4-الداء السكري الحملي. العينة وطريقة البحث:
- أجريت دراسة عينة من الأطفال السكريين (العدد 360) العمر المتوسط 9 سنوات وشهران، في شعبة أمراض السكري في مشفى Debrousse بطريقة مستقبلية، شُخص الأطفال داء سكري والمراجعين لعيادة المتابعة خلال الفترة بين تشرين الثاني 1997 و آذار 1999،

- وذلك لاستقصاء الداء السكري
اللانموزجي (د.س.ل).
الاستاذ Thivolet في كلية Laennec
ليون).
- اقترح تشخيص د.س.ل عند المرضى
من الأطفال الذين حققوا المعايير
التشخيصية الآتية:
- 1- تشخيص مخبري للداء السكري:
(الجدول رقم 2) أو قيم مرضية للخضاب
الغلوكوزي HbA1c (القيم الطبيعية لهذه
الدراسة 4.3-6.1%).
- 2- غياب الأضداد النوعية للداء السكري
في النمط 1 (تمت معايرة ICA, IAA,
anti IA2, anti antiGAD) في مخبر
الذاتية المرافقة.
- 3- سوابق عائلية لداء سكري مع انتقال
يوجه نحو منشأ وحيد المورثة .
- 4- تطور بطيء غير عادي للأعراض
السريرية والمخبرية للداء السكري مع
حاجات منخفضة من الأنسولين.
- 5- وجود أعراض سريرية أخرى غير
مفسرة بالداء السكري.
- 6- زمرة نسيجية HLA لا تحتوي
DR4, DR3 وغياب الأدوية المناعية
الذاتية المرافقة.

في دراستنا اعتمد تشخيص الداء السكري اللانموزجي عند الأطفال على:

- وجود حتمي للمعيارين الأول والثاني .
- وجود واحد على الأقل من المعايير الكبيرة 3 أو 4 أو 5.
- الوجود الاختياري للمعيار 6.

تم تثبيت تشخيص الداء السكري
اللانموزجي في الحالات التي تم التوصل
إلى سبب نوعي فقط سواء بواسطة
القصة السريرية (الداء السكري الثانوي)،
أو بواسطة الدراسة الجزيئية عندما كان
ذلك ممكناً.

وهكذا تمت دراسة كثير من المورثات
المرشحة و ذلك بالتعاون مع فرق عمل
مختلفة:

- مورثات MODY: مخبر الدكتور
Bellanne-Chantelot، CEFH باريس.

- المورثات المتقدريّة: الدكتورّة B.Mousson مشفى Debrousse ليون.
- مورثة WFS1: الدكتور Barrett، برمنغهام.

1- الداء السكري MODY:

عند المرضى المشخص لهم د.س.ل بحسب المعايير السابقة، تم استكمال الفحوص المخبرية المتممة الآتية: اختبار تحمل السكر عبر الفم وعن طريق الوريد، اختبار الغلوكاغون مع عيار البروتين C والأنسولين، الأضداد ضد الأعضاء، سكر الدم على الريق عند الوالدين، كما تم استخلاص الـ DNA (انظر الجدول رقم 3)

و قد توزع المرضى كما يأتي:

- 18 حالة مشاهدة، العمر بين 2 و 18 سنة، 11 ذكراً مقابل 7 إناث، 3 عائلات مع حالتين في العائلة نفسها بين الأخوة، حالة من منشأ جغرافي موجه بشدة لـ MODY 2 (جزر موريس)، 8 حالات (7 عائلات) تمت لديهم دراسة مورثة

النتائج

1- التواتر:

43 مريضاً بالإجمال (18 ذكراً و 25 أنثى) من عمر الوليد و حتى 18 عاماً

(العمر الوسطي عند التشخيص 10.5 سنة) تنتمي إلى 40 عائلة مختلفة وجدت لديهم المعايير السريرية للـ د.س.ل.

* حالة : طفرة جديدة (92 de 110).

- حالتان (أخوة) مع طفرات في مورثة MODY3 (558 insc) وهي طفرة جديدة

2- التوزع السببي و المعطيات الجزيئية:

- 3 حالات لم نجد أي طفرة. -
وقد كانت الظروف التشخيصية عند
المرضى مع تشخيص جزيئي أكيد كما
يأتي:
- الحالات الأربع من MODY2:
اكتشاف فرط سكر الدم كان بالمصادفة
في جميع الحالات، متوسط الخضاب
الغلوكوزي HbA1c عند التشخيص كان
7.2% مع غياب الزمرة النسجية DR3
أو DR4.
- الحالتان MODY3: تظاهر صاحب
مع صفحة سريرية لوجود متلازمة البوال
والسهاق، فقدان الوزن والحماض
الخلوني.
- الخضاب الغلوكوزي HbA1c المتوسط
عند التشخيص كان 11.1% والزمرة
الانسجية كانت قد وجهتا وبشكل خاطئ
نحو سكري من النمط 1 وكانت
DR5/DR3 في إحدى الحالتين
وDR5/DR4 في الأخرى.
- 2- الداء السكري الوليدي:
شوهدت 10 حالات في الداء السكري
الوليدي: 6 حالات معزولة مع سير عابر
في 4 حالات ونهائي في حالتين و4
حالات عائلية .
- * حالة مع تطور عابر وتضاعف
صبغي وحيد النسيلة أبوي في الصبغي
6، في هذه العائلة نجد قصتين لداء
سكري وليدي عابر: الأولى عند ابن آخر
للأب نتيجة لزواج ثانٍ وعند ابن عم
قريب لهذا الوالد نفسه. دُرِسَتْ هذه
العائلة مورثياً بالتعاون مع مشفى
Robert Debre في باريس من قبل
الدكتور Polak.
- * عائلة و 3 حالات من الأخوة
متظاهرون بمتلازمة Rallison-
Wolcott (داء سكري وليدي مع عسرة
تصنع المشاش و العقار و فيما يأتي
وصف لمتلازمة Rallison- Wolcott
من خلال مشاهدة عائلية خاصة
(Nicolino et al 1998).
- تتضمن العائلة والدين أبناء عم مع ثلاثة
أبناء مصابين من أصل أربعة (الجدول
رقم 6) وقد تميز الداء السكري عند
المرضى الثلاثة ببداية مبكرة بين الشهر

- الثاني والسادس من الحياة مع فرط سكر دم شديد.
- الأول ذكر توفي بعمر 5 أشهر بصورة قصور متعدد الأعضاء. بفتح الجثة أظهر الفحص النسيجي للمعككة غياباً عملياً تاماً لخلايا بيتا المفرزة للأنسولين (الشكل 5-d4).
- الأخت المصابة لديها شكل شديد من عسرة تصنع المشاش والفقار طولها الحالي 82.5 سم (5.5-انحراف معياري) مقارنة مع عمرها الحالي المقدر بـ 4 سنوات وسبعة أشهر (الجدول رقم 6 والشكل رقم d3)، الأخ الأصغر عمره سنة وستة أشهر، يتظاهر حالياً بنمو منتظم على الانحراف المعياري - 2.
- في الحالات الثلاث كان نقص الأنسولين شديداً مع حاجة في الأنسولين تقدر بـ 1 وحدة/كغ/يوم مع صيغة نووية Caryotype طبيعية بالتعاون مع فريق الدكتورة Cecile Julier أوكسفورد، حدّد التوضع المورثي للمورثة المسؤولة وذلك من قبل الدكتور M.Nicolion وذلك على صبغي جسمي.
- 3- الداء السكري نمط 2 مع بدء باكراً: وجد 7 مرضى يتظاهرون بداء سكري مع زيادة وزن كبيرة: BMI < من الخط 97.5 المئوي تحتمل إصابتهم بداء سكري ذي علاقة مع النمط الذي يشاهد عادةً عند الكبار ويلاحظ أن:
- غالبية المصابين هم من الاناث (6 إناث مقابل ذكر واحد).
 - متوسط عمر مرتفع 14.5 عاماً.
 - سوابق عائلية لداء سكري من النمط 2 في كل الحالات.
 - شيوع تأخر التطور الروحي الحركي (4 حالات).
- 4- الداء السكري في نطاق ثلث الصبغي 21:
- وجد 4 مرضى مع سلبية ICA .
 - 5- الداء السكري المتقدي: مريضان بيديان خبناً واسعاً (Deletion) للصبغي المتقدي:
 - مريض سكري في نطاق اعتلال خلوي متقدي معقد (متلازمة Wolfram الكاذبة: Rotis et al (18).

- مريض يبدي تشارك الصمم مع السكري الذي كشف بصورة حماض خلوني (Nicolion et al 1997).
المنافشة
- الداء السكري بعمر 17 سنة في لوحة حماض خلوني شديد.
- 5 مرضى آخرون مع د.س.ل متميز بتشارك أعراض مختلفة موجهة لأفة متقدرية تمت دراستهم للبحث عن الطفرة الأكثر شيوعاً: ARN t leu (UUR) دون نتائج.
- 6- داء سكري في إطار متلازمة Wolfarm :
حالة معزولة (لا توجد قرابة بين الوالدين) شوهدت مع بدء تدريجي لداء سكري معتمد على الأنسولين (4 سنوات)، تتشارك مع ضمور عصب بصري (بعمر 7 سنوات)، وصمم معتدل مع اضطرابات عصبية ذاتية بالعمر الحالي (18 عاماً) ..
- 7- داء سكري ثانوي لداء الصباغ الدموي (Hemochromatose) وهو طفل ذكر لديه داء الصباغ الدموي مع قصور درقي ومنسلي متعلق بتلاسيما معالجة بشكل سيئ بواسطة الخوالب شخصاً
- يقدر تواتر الداء السكري اللانموذجي بـ 12% من سكري الأطفال بشكل عام (في فرنسا) مما يتناقض مع مفهوم ندرة هذا الداء و المقبول بشكل عام، إذ إن هذه النسبة 12% هي من سكري الأطفال والتي تشكل كلها 10% من الداء السكري. إن احتمال وجود تواتر مهم نسبياً للد.س.ل هو أحد المعطيات المهمة من أجل خطة دراسة الأطفال السكريين في الممارسة اليومية.
- في هذه الدراسة يظهر أن بعض الأسباب (الداء السكري الثانوي لأفة غدية مثلاً) لم تكن موجودة و يجب اعتبارها أسباباً نادرةً للد.س.ل. إن عدم وجود د.س.ل ثانوي للداء الكيسي الليفي يمكن تفسيره بأن متابعة هؤلاء المرضى الذين يبدون بشكل عام داء سكرياً خفيفاً، تتم في شعبة أمراض الرئة في مشفى Lyon-Sud. الأسباب المورثية مسيطرة من حيث تواترها، ونتائجها الأولية بعد الدراسة

الجزئية هي على توافق مع المراجع: الـ MODY2 هو الشكل الأكثر تصادفاً، تطوره نسبياً بطيء وغالباً إنذاره جيد (18).

الـ MODY3 يمكن أن يتظاهر سريرياً بشكل أكثر شدة و تقلد النمط 1 من الداء السكري (18).

في بعض الحالات يكون غياب الطفرات المعروفة من مورثات MODY مؤشراً إلى وجود مورثات أخرى (8 Cheore et al 1994).

إن وجود انكسار المعاوضة و الحماض الخلوني (الملاحظة هنا في أشكال مختلفة لـ د.س.ل. مثل MODY، الداء السكري المتقدي، داء الصباغ الدموي) يجب ألا تدعنا نستبعد إمكانية د.س.ل كما أن وجود الزمرة النسيجية DR3 أو DR4 (والموجود في 25% من مشاهداتنا لـ MODY) يجب ألا توجهنا لداء سكري من النمط 1 حصراً، حيث إن هذه الأنماط النسيجية توجد في 30% من الناس.

من جهة أخرى إن غياب الأضداد النوعية للسكري المناعي الذاتي غير كافية للبت بالـ د.س.ل حيث يوجد تحت نمط من السكري نمط 1 مع تخرب غير مناعي ذاتي للخلايا بيتا هو النمط B1. إن معايير التشخيص والخطة التي نقترحها في حال الشك بـ د.س.ل تأخذ بالحسبان هذه النقاط المختلفة ويجب أن نسمع بنخل فعال بين الأطفال السكريين بهدف توجيه البحوث الجزئية نحو مورثة معينة نوعية بحسب الصورة السريرية.

ننشر بهذه المناسبة مشاهدة نادرة جداً لمتلازمة Wolcott-Rallison المورثة بصفة جسمية مقهورة والمترافقة بداء سكري وليدي نهائي، وترقق عظام وعسرة تصنع المشاش والفقار.

وقد وجد حديثاً في إحدى العائلات طفرة في مورثة ETF2AK3 والتي ترمز لمنظم لتشكيل الأنسولين (19).

إن وجود 7 حالات داء سكري من النمط II مع بدانة إنما يدل على التكبير في سن حدوث هذا النمط من السكري والذي قد يكون ناجماً عن تغير نمط التغذية.

1- الداء السكري من النمط 1
2- الداء السكري من النمط 2 .
3- الأشكال الخاصة الأخرى من الداء السكري:
أ- الداء السكري بسبب خلل في وظيفة خلايا بيتا من منشأ مورثي.
- 1- الداء السكري المتظاهر في سن الرشد عند اليافعان MODY.
- 2- الداء السكري المتقدي.
- 3- الداء السكري في إطار المتلازمات المورثية.
- 4- الداء السكري الوليدي.
ب- الداء السكري الثانوي:
1- آفات المعنكة.
2- الداء السكري المحدث بالأدوية والسموم.
ج- الداء السكري الناجم عن المقاومة على الأنسولين أو شذوذات في بنيته.
د- بعض الأمراض التي قد تترافق بالداء السكري.
4- الداء السكري الحملي.

الجدول رقم 1 - ملخص التصنيف السببي للداء السكري (18و8)

1- سكر الدم على الريق < 126 مع/دل (7 ممول/ل)
2- سكر الدم < 200 مع/دل (2 ممول/ل) مهما كانت ساعة سحب الدم أو بعد ساعتين من بدء اختبار تحمل السكر عبر الفم

الجدول رقم 2- المعايير المخبرية لتشخيص الداء السكري والمقترحة من قبل الجمعية الأميركية للداء السكري 1997

- سكر الدم على الريق وبعد الوجبة (+90د)
- HbA1c
- شجرة العائلة وتحقيق عائلي كامل (سوابق السكري، الصمم وغيرها)
- دراسة الزمرة النسيجية HLA.
- عيار الأضداد ضد الأعضاء (الدرق - الكظر ..)
- اختبار تحمل السكر عن طريق الفم.
- اختبار تحمل السكر عن طريق الوريد.
- اختبار حقن الغلوكاغون.
- استخلاص الـ DNA.
- عيار سكر الدم على الريق و HbA1c عند الوالدين

الجدول رقم 3- الخطة المتبعة في حال الشك بالداء السكري اللانموذجي عند الطفل:

18 حالة	1- داء سكري MODY
10 حالات	2- داء سكري وليدي
7 حالات	3- داء سكري نمط 2 ذو بدء مبكر
4 حالات	4- تثلت الصبغي 21
حالتان	5- داء سكري متقدي
حالة واحدة	6- متلازمة Wolfram
حالة واحدة	7- داء الصباغ الدموي

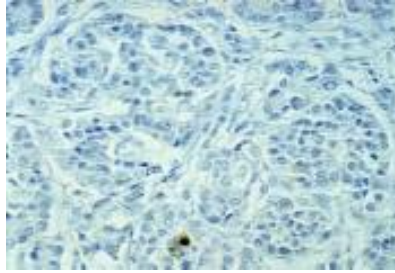
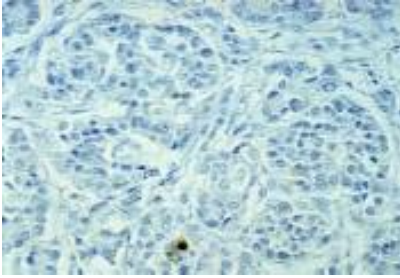
الجدول رقم 4 - التوزع السببي للداء السكري اللانموذجي

- قصة عائلية لداء سكري مع طراز انتقال جسي قاهر
- عدم وجود زيادة وزن عظمى
- عدم وجود أعراض أخرى مرافقة

الجدول رقم 5 - معايير تشخيص الداء السكري MODY

- قصر قامة شديد
- عسرة تصنع مشاش متعددة
- نقص تمعدن العظام
- تحدد تبعيد الورك
- آلام وقساوة مفصالية

الجدول رقم 6- شذوذات النمو الهيكلية عند الطفلة المصابة بمتلازمة Wolcott – Rallison



الشكل 5-4d: تلوين جزر لانغرهانس عند الطفل المتوفى والمتظاهر بمتلازمة Wolcott-Rallison - تلوين بالـ immuno peroxydase مع أضداد نوعية ضد الأنسولين A وضد الغلوكاغون B، أغلب الخلايا تظهر تلويناً إيجابياً للغلوكاغون، يلاحظ نقص شديد في عدد الخلايا بيتا المفترزة للأنسولين (تمت هذه الدراسة النسجية من قبل الدكتور Bougier مشفى HEH ليون).



الشكل 3 d، المظهر الخارجي للطفلة المصابة بمتلازمة Wolcott- Rallison بعمر 4 سنوات، يلاحظ قصر الأطراف السفلية مع ركبة روجاء وحذب ظهري.



الشكل 2 d، مخطط النمو عند الطفلة المصابة بمتلازمة Wolcott-Rallison.



الشكل d1 الصورة الشعاعية للطفلة المصابة بمتلازمة Wolcott-Rallison بعمر 4

سنوات:

عظام المعصم صغيرة، غير منتظمة مع صورة العمود الفقري الظهري الجانبية
تظهر الحدب مع تسطح طفيف للأجسام الفقرية وشدوذ الوجه الداخلي للفقرة.
سوء في تقني الأمشاط والسلاميات.

المراجع

- 1-bourgnieres PF.diabetes non insulino-dependants de l'enfant . Le diabete de l'enfant 1990 Paris: Flammarion:p272-280.
- 2-Nicolino MP.Dupin H et al. Wolcott-Rallison Syndrome (Diabete Mellitus and Spondyloepiphysal Dysplasia): a plausible existence of a gene(s)important pour la maturation of neonatal pancreatic B cell function.Hormone research 1998;50 (suppl): 77(p215).
- 3-Inoue H, Tanizawa Yet al. A gene encoding a transmembrane proteine is muted in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Walfram syndrome) Nature Genetics 1998;20:143-148.
- 4-Chevre JC, Hani EH, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the of other MODY genes. Diabetologia 1998;41:1017-23.
- 5- Atkinson MA, Maclaren NK. The patogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331:1428-36.
- 6-Nicolino M, Ferlen T, Mousson B et al. Identification of large-scale mitochondrial deoxyribonucleic acid deletion in endocrinopathies and deafness: report of tow unrelated cases with diabetes mellitus and adrenal insufficiency, respectively. J clin Endocrinol Metab 1997;82: 3063-7.
- 7-Rotig A, cromier V,Chatelain P, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (wolfram syndrome,MIM222300) J Clin Invest 1993;91:1095-8.
- 8- Charbonnel B. la nouvelle classification et nouveaux criteres du diagnostic des anomalies du metabolisme glucidique. Act.Med-Metabolisme-Nutrition,n 3,Fevrier 1998;p 6-10.
- 9- Jos J. sd de wolfram. Autres diabetes de l'enfant Flammarion1994; p261-263.
- 10-Rotig A,BonnefontJP.Mitochondrial diabetes. Diabete et metabolisme Paris 1996;22:291-298.
- 11-Widen E et al. association of polymorphisme in the B3 adrinergic-receptor.Gene with features of insulin resistance synd in finnis. the new England journal of medicine;1995;Aug.10:348-351.
- 12-Bulman MP.et al.A missense mutation in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in a UK pedigree with maturity-onset diabetes of the young.Diabetologia1997;40:859-862.
- 13-Matyka et al.Genetic testing for maturity-onset diabetes of the young in childhood hyperglycemiaArch Dis Child .1998;78:552-554.

- 14- Naoki Sakan MD et al. effects of Trip64Arg Mutation in B3 adrenergic Receptor Gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control and insulin resistance in obese type 2 diabetic patient. Diabete care; volume 20 N 12, Decembre 1997: p1887
- 15-Bourniere PF,Chaussin JL .Diabetes insulino-resistant Autres Diabetes de l'enfant.flammarion1994: p264-270.
- 16-Kerentz A. Insulin resistance BJM Middle East Volume(4)No.35 Feb.1997:47-53.
- 17-Collinet M,Robert J.identification d'une mutation ponctuelle du gene de l'insuline chez deux patient atteint d'hyprinsulinisme familiale ;unite INSERM Paris1996:148-152.
- 18-Alemzedeh R,Tawatt D. Diabetes mellitus in children. Nelson text boock of pediatic17th edition 2004;ch583:1967-71.
- 19-Neonatal diabetes mellitusa disease linked to multiple mechanisms. Michel Polac, Helene Cave.Orphanet journal of orphan disease; 2007 ; 2:12

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2007/6/7.
تاريخ قبوله للنشر: 2008/2/20.