

DOI: 10.4274/tpa.190

Yenidoğanda diyabetes mellitus

Neonatal diabetes mellitus

Mustafa Aydın, Ayşegül Zenciroğlu, Zehra Aycan*, Semra Çetinkaya*, Nilay Hakan, Nurullah Okumuş, Belma Saygılı Karagöl, Ramiz Coşkun Gündüz

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
*Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Yenidoğan diyabeti, yaşamın ilk altı ayı içinde görülen, pankreas β -hücrelerinde işlevsel ya da hücrel bozukluklarla birlikte oluşan tek gen hastalığıdır. Sıklığı 400 000-500 000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Olguların yaklaşık yarısından KCNJ11, ABCC8 ve INS genlerinde mutasyonlar sorumludur. Burada diyabet tanısı konulan bir yenidoğan olgusu nadir görülmesi nedeniyle literatür bilgileri ışığında sunuldu. Otuz yedinci gebelik haftasında 1 400 g ağırlığında doğan 32 günlük erkek bebek kan şekerlerinin yüksek seyretmesi nedeniyle sevk edildi. Vücut ağırlığı 1 460 g olan hastanın cilt altı yağ dokusunun azaldığı, iki taraflı inmemiş testisleri ve mikropenisi olduğu saptandı; mezokardiyak odakta III/VI° sistolik üfürüm duyuldu. Laboratuvar tetkiklerinde kan şekerleri yüksek (340-431 mg/dL), serum ve idrar ketonu negatif; insülin ve C-peptid düzeyleri düşük (sırasıyla <2 mU/mL ve <0,1 ng/mL); insülin, adacık hücre ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorları negatif bulundu. Beslenmenin düzenlenmesi ile birlikte insülin tedavisi başlanan hastada iyi bir glisemik kontrol sağlanamadı ve doğum sonrası 83. günde araya giren sepsis nedeniyle kaybedildi. (Türk Ped Arş 2012; 47: 137-40)

Anahtar sözcükler: ATP-duyarlı potasyum kanalı, genetik test, insülin, sülfonilüre, yenidoğan diyabeti

Summary

Neonatal diabetes is a monogenic disease causing cellular and functional defects in pancreatic β -cells seen at first six months of life. It has an estimated prevalence of 1 in 400 000-500 000 live births. Mutations in KCNJ11, ABCC8, and INS are the cause of neonatal diabetes mellitus in about 50% of patients. We present a rare case of neonatal diabetes mellitus in the light of literature. A 32-day-old male infant born at 37th weeks of gestation with a 1400 g birth weight was referred us because of the persistent hyperglycemia. The patient presented with decreased subcutaneous adipose tissue whose body weight was 1460 g, bilateral cryptorchidism and micropenis, and also III/VI° systolic murmur in the mesocardiac region. On laboratory investigations; blood glucose levels were high (340-431 mg/dL), serum and urine ketone were negative; insulin and C-peptid levels were low (<2 mU/mL and <0.1 ng/ml, respectively); anti-insulin, anti-islet cell and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies were negative. Despite the regulation of diet and insulin therapy a good glucose control couldn't be achieved, and he died on 83rd postnatal day because of an overwhelming infection. (Turk Arch Ped 2012; 47: 137-40)

Key words: ATP-sensitive potassium channel, genetic testing, insulin, neonatal diabetes mellitus, sulfonylurea

Giriş

Yenidoğan diyabeti, yaşamın ilk altı ayı içinde görülen, pankreas β -hücrelerinde işlevsel ya da hücrel bozukluklarla birlikte oluşan bir tek gen hastalığıdır (1-3). Hastalığı ilk kez 1852 yılında Kitselle (4) kendi oğlunda tanımlamıştır. Sıklığı 400 000-500 000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Geçici

ve kalıcı olmak üzere iki klinik alt tipi vardır. Olguların yaklaşık %70'inde diyabet kalıcıdır (1,2,5,6). Yenidoğan diyabetinin yaklaşık yarısında KCNJ11, ABCC8 ve INS genlerinde mutasyonlar olmasına karşın, halen %30 kadarının nedeni bilinmemektedir (1-3).

Burada diyabet tanısı konulan bir yenidoğan olgusu nadir görülmesi nedeniyle kaynak bilgileri ışığında tartışıldı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Aydın, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 305 62 83 Faks: +90 312 317 03 53 E-posta: dr1mustafa@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 21.05.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.07.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Olgu

Yirmi üç yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 37. gebelik haftasında 1 400 g ağırlığında (<10 persantil), annede anhidramniyoz olması nedeniyle, sezaryen ile doğan 32 günlük erkek hasta kan şekerklerinin yüksek seyretmesi nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Öyküsünde kan şekerklerinin doğduğundan beri yüksek seyrettiği, insülin başlanmasına rağmen iyi bir kontrol sağlanamadığı ve aralıklı olarak dehidratasyon atakları geliştiği öğrenildi. Aile öyküsünde ise anne ve babanın birinci derece kuzen oldukları öğrenildi. Fizik incelemede vücut ağırlığı 1 460 g olan olgunun cilt altı yağ dokusunun azaldığı ve göbek fıtığı olduğu görüldü (Resim 1). Kalp muayenesinde en iyi mezokardiyak odakta duyulan III/VI şiddetinde sistolik üfürüm saptandı. Ürogenital muayenede gonadlar iki taraflı inguinal kanalda ele geliyordu. Göz muayenesinde herhangi bir sıradışılık saptanmadı. Diğer sistemler doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde kan şekerkleri 340-431 mg/dL düzeylerinde seyreden olgunun serum ve idrar ketonu negatifti. Serum insülin düzeyi <2 mU/mL (normal: 2,6-27), C-peptid düzeyi <0,1 ng/mL (normal: 0,9-4); anti-insülin (AIA), adacık (ICA) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoları ise negatif bulundu.

Serum kalsiyumu 6,3 mg/dL (normal: 8,5-10,5), fosforu 4,1 mg/dL (normal: 4,5-6,7) ve magnezyumu 0,67 mmol/dL (normal: 0,7-0,86) olması nedeniyle bakılan paratiroid hormon (PTH) düzeyi 4,25 pg/mL (normal: 10-65), 25-OH vitamin D düzeyi ise 81,3 µg/dL (normal: 10-80) bulundu. Tiroid hormonlarından tiroid uyarıcı hormon (TSH) 2,14 µIU/mL (normal: 0,5-9), total T4 4,2 µm/dL (normal: 6,6-17,2), serbest T4 0,78 ng/dL (normal: 0,9-2,3) idi. Anti-mikrozomal ve anti-tiroglobülin antikoları negatif bulundu. Annenin PTH düzeyi 39,1 pg/mL (normal: 11-67), 25-OH vitamin D düzeyi 10 µg/dL (normal: 10-80) idi; kalsiyum, fosfor düzeyleri ve tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Hipoparatiroidiye bağlı gelişen hipokalsemiye yönelik olarak kalsiyum glukonat/laktat ve aktif D vitamini tedavisi; hipomagnezemiye yönelik olarak da magnezyum sülfat tedavisi verildi. Magnezyum tedavisi sonrası kontrol magnezyum düzeyi 0,76 mmol/dL, PTH düzeyi ise 11,2 pg/mL bulundu. Genel



Resim 1. Hastanın genel görünüşü

durumu orta/kötü, sepsisi olan olgunun tiroid işlevleri "hasta tiroid sendromu" olarak yorumlandı, total T4'ünün izlemde düşmesi nedeniyle L-Tiroksin tedavisi başlandı.

İki taraflı inmemiş testisleri ve mikropenis (gerilmiş penis boyu 1,5 cm, <10 persantil) olması nedeniyle bakılan luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), 17-hidroksiprogesteron (17-OH progesteron), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4), testosteron düzeyleri normal sınırlarda bulundu ve karyotip analizi 46 XY olarak değerlendirildi. Pelvik ultrasonografide mesane arkasında prostat ile uyumlu yapı, skrotal ultrasonografide ise her iki ingüinal kanalda testisler izlendi. İdrar-kan aminoasit kromatografisi ve "tandem" kütle spektrometre incelemesi normal, ancak kan laktat düzeyi 82,3 mg/dL (normal: 4,5-19) idi. İşitme testinde her iki kulaktan normal beyin sapı uyarılmış yanıtları alındı. Karın ultrasonografisinde pankreas görüntülenebildi. Ekokardiyografide geniş bir ventriküler septal defekt, duktus açıklığı ve pulmoner hipertansiyon saptandı. Kalp anomalilerine yönelik olarak olguya furosemid tedavisi başlandı.

Kan şekeri yüksekliği nedeniyle cilt altı kristalize insülin tedavisi (1 Ü/kg/gün, 4 dozda) başlandı. İyi glisemik kontrolün sağlanamaması nedeniyle insülin dozu giderek 2 Ü/kg/gün'e kadar çıktı. Kan şekerkleri yüksek seyrettiği zaman ek doz 0,5 Ü kristalize insülin ile araya girildi. Kan şekerklerinin düzgün gitmemesi nedeniyle gece insülini Neutral Protamine Hagedorn (NPH) olarak değiştirildi. Araya giren enfeksiyonlar sırasında glisemik kontrolü bozulan ve dehidratasyon atakları gelişen olguya damardan sıvı ve insülin infüzyon tedavisi (0,05-0,15 Ü/kg/sa) verildi. Klinik izleminde araya giren enfeksiyonlar nedeniyle iyi bir glisemik kontrol sağlanamayan olgunun aralıklı dehidratasyon ve ateş atakları oldu; doğum sonrası 83. günde sepsise eşlik eden derin metabolik asidoz ve yoğun pulmoner kanama nedeniyle olgu kaybedildi.

Tartışma

Yenidoğan diyabetli olgular genellikle miadında ve düşük doğum ağırlığı ile doğarlar. Hastalığın klinik bulguları arasında kilo kaybı, dehidratasyon, ateş, aktivite azlığı, hiperglisemi ve genellikle ketoneminin eşlik etmediği asidoz tablosu bulunur. Fetal pankreasdan salgılanan insülin özellikle gebeliğin ikinci yarısında olmak üzere fetusun büyüme ve metabolizması üzerinde önemli role sahiptir. Anabolik bir hormon olan insülinin intrauterin dönemdeki eksikliği bu olgularda görülen düşük doğum ağırlığını açıklamaktadır (7,8). Benzer şekilde olgumuzdaki düşük doğum ağırlığı da düşük insülin düzeyi ile açıklanabilir.

Yenidoğan diyabetinin etiolojisinde hala bilinmeyenler mevcut olup otoimmün olmayan, bir tek gen hastalığıdır. Olgumuzda görüldüğü gibi adacık hücre proteinlerine karşı otoantikolar yoktur (5,9). Yenidoğan diyabeti birincil olarak genetik bir hastalıktır, tip 1 diyabetin doğuştan bir şekli değildir.

Yapılan çalışmalarda diyabetin kromozom 6q24 anormallikleri ve glikolitik enzimler, glükokinaz ve pankreatik β -hücresi ATP-duyarlı potasyum kanalının (KATP) iki protein alt birimini (Kir6.2 ve SUR1) kodlayan genlerde (KCNJ11 ve ABCC8) mutasyonlardan kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca başka genlerde (IPF1, PTF1A, FOXP3, GLIS3, TCF2, EIF2AK3) mutasyonlar da yenidoğan diyabetini de içeren çoklu-sistem hastalıklarına yol açabilir (1-3,5,10). Son yıllarda preproinsülin (INS) geninde, insülin yapı ve biyosentezini etkileyen mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyon sonucunda proteinlerin normal katlanması bozulacağından proinsülin oluşumu aksar ve insülin yapımı gerçekleşemez. Proinsülin molekülündeki katlanma sorunu endoplazmik retikulumda yıkıma uğrar. Bu işlem endoplazmik retikulumda ciddi bir stres oluşturur ve apoptoz ile potansiyel β -hücresi ölümüne yol açar (2,3,5). Ayrıca Garin ve ark. (1) 2010 yılında yayınladıkları bir makalede, insülin genindeki çekinik mutasyonların insülin biyosentezini azaltarak yenidoğan diyabetine neden olduğunu bildirmektedirler. Bununla birlikte yenidoğan diyabetinde hala bilinmeyen mutasyonlar olabilir. Bizim olgumuzda genetik çalışma yapılamadı. Ancak, hastanemizde henüz yayınlanmamış iki yenidoğan diyabetli kardeşte, Garin'in çalışmasına benzer şekilde (1), insülin geninde ekzon 1-3 bölgesinde delesyon saptandı.

Hipoparatiroidi, sıklıkla paratiroid bezlerin işlevsel olarak olgunlaşmamış olması, annede hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerin aplazi veya hipoplazisi (DiGeorge/velokardiyofasiyal sendrom) veya magnezyum eksikliğinden kaynaklanabileceği gibi idiyopatik de olabilir (11). Olgumuzda görülen PTH düşüklüğünün magnezyum tedavisiyle düzelmesi bu durumun magnezyum eksikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, hipomagnezemi tablosu beslenme kaynaklı olarak değerlendirildi.

Bir olgunun geçici veya kalıcı diyabet olabileceğini gösterecek herhangi bir klinik bulgu yoktur. Olguların izleminde, klinik bulguların düzelmemesi ve insülin gereksiniminin bir yıldan uzun süre devam etmesi durumunda kalıcı yenidoğan diyabeti düşünülür (8). Geçici yenidoğan diyabeti olan hastaların doğum ağırlığı daha fazladır ve daha geç tanı alırlar. Bu bulgu mutasyonların daha az şiddette işlevsel sonuçlar doğurduğu diyabetin geçici şeklinde insülin eksikliğinin derecesinin daha az olduğu bilgisıyla uyumludur (1). Olgumuzda doğumdan hemen sonra tanı konulması ve belirgin gelişme geriliğinin olması nedeniyle kalıcı yenidoğan diyabeti olabileceği düşünüldü; ancak doğum sonrası üçüncü ayda kaybedildiği için bu bozukluğun geçici olup olmadığı anlaşılamadı.

Giralt ve ark. (12), kalıcı yenidoğan diyabeti olan bir hastada hipotiroidi, iki taraflı sensorinöral sağırılık ve iki taraflı doğuştan katarakt tanımladılar. Olgumuzda belirlenen tiroid hormon düşüklüğü "hasta ötiroid sendromu" olarak değerlendirildi; ayrıca olgumuzda işitme kaybı yoktu ve göz muayenesi de

normaldi. Yenidoğan diyabeti ile seyreden sendromlardan biri olan Wolcott-Rollison sendromunda spondilo epifizyal displazi, osteoporoz, tekrarlayan kırıklar, hepatomegali ve böbrek yetersizliği vardır. İmmüno-disregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati-X'e bağlı geçiş sendromunda (IPEX) inatçı ishal, ekzema, hemolitik anemi ve otoimmün endokrinopati vardır (10,13). Olgumuzda iki taraflı inmemiş testis, mikropenis ve kalp anomalileri bulunmakla beraber bu sendromlarda görülen yukarıdaki bulgulardan hiçbiri yoktu ve olgumuzdaki klinik bulgular şimdiye kadar tanımlanan başka bir sendroma da uymuyordu. Pankreas hipoplazisine bağlı yenidoğan diyabeti ve doğuştan kalp anomalisi birlikteliği daha önce tanımlanmış olmakla beraber bu durumun farklı bir klinik tablo olabileceği de ifade edilmiştir (14). Ancak, doğuştan kalp anomalileri bulunmasına karşın pankreas hipoplazisi bulunmamasıyla olgumuz bu klinik duruma uymamaktaydı.

Diyabetli yenidoğanlar insülin tedavisine gereksinim duyarlar, ancak KCNJ11 ve ABCC8 genlerinde mutasyon taşıyan olgular sülfonilüre tedavisinden fayda görebilirler. KATP kanalları, özellikle pankreatik insülin salgılayan hücrelerde olmak üzere birçok organda metabolik değişikliklere hücre yanıtında önemli role sahiptir (2,3,10). Klupa ve ark. (15), KCNJ11 gen mutasyonuna bağlı yenidoğan diyabetinde sülfonilüre tedavisinin etkili ve güvenilir olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle uygun tedavinin planlanması açısından yenidoğan diyabeti tanısı konulan olgularda genetik çalışma yapılması düşünülmelidir. Olgumuzda genetik çalışma yapılamadığından ve kullanım onayı olmadığından dolayı sülfonilüre tedavisi düşünülmeydi.

Yenidoğan diyabeti oldukça nadir görülen genetik bir hastalıktır. Farklı klinik özellikleriyle beraber yeni olguların sunulması bu hastalık hakkındaki bilgilerimizi arttıracaktır. Ayrıca altta yatan genetik nedenin tanımlanması bu olgulara uygun tedavi yaklaşımı olanağı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:3105-10.
2. Stoy J, Greeley SA, Paz VP, et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: a United States experience. Pediatr Diabetes 2008;9:450-9.
3. Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. J Clin Invest 2008;118:2148-56.
4. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. Horm Res 2000;53 (Suppl 1):7-11.
5. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:15040-4.
6. Aycan Z, Berberoğlu M, Ocal G, Altundas N, Adıyaman P, Evliyaoğlu O. Neonatal diabetes with hyperchylomicronemia. Indian J Pediatr 2002;69:1087-9.
7. Özlü F, Tiker F, Yüksel B. Neonatal diabetes mellitus. Indian Pediatr 2006;43:642-5.
8. Güven A, Cinaz P, Bideci A. Yenidoğan diyabeti. T Klin J Pediatr 2003;12:199-205.

9. Gottschalk ME, Schatz DA, Clare-Salzler M, Kaufman DL, Ting GS, Geffner ME. Permanent diabetes without serological evidence of autoimmunity after transient neonatal diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:1273-6.
10. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:12.
11. Doyle DA, DiGeorge AM. Disorders of the parathyroid. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1890-8.
12. Giralt Muina P, Sanchez Del Pozo J, Anaya Barea F, Garcia Silva M, Lledo Valera G, Rosa Garcia A. Permanent neonatal diabetes associated with other anomalies. *An Esp Pediatr* 2001;54:502-5.
13. Saka N, Baş F. Yenidoğan hipoglisemi ve hiperglisemileri. Dağoğlu T, Ovalı F (yazarlar). *Neonatoloji*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2008: 725-32.
14. Balasubramanian M, Shield JP, Acerini CL, et al. Pancreatic hypoplasia presenting with neonatal diabetes mellitus in association with congenital heart defect and developmental delay. *Am J Med Genet A* 2010;152A:340-6.
15. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:387-91.