



Maternal Metilasyon Kaybı Saptanan Geçici Neonatal Diyabetes Mellitus

Transient Neonatal Diabetes Mellitus with Maternal Methylation Loss

Mesut Dursun¹, Ali Bülbül¹, Adil Umut Zübarioğlu¹, Hasan Sinan Uslu¹, Ebru Türkoğlu Ünal¹, Teoman Akçay²

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Neonatal diyabetes mellitus, yaşamın ilk altı ayında başlayan, en az iki hafta süreyle insülin tedavisi gerektiren ve düşük insülin seviyelerinin eşlik ettiği hiperglisemi durumudur. Görülme sıklığı 1/300.000-400.000 olup, her iki cinsten eşit olarak görülür. Neonatal diyabetin geçici ve kalıcı olmak üzere iki klinik alt tipi vardır. Geçici tip neonatal diyabet, tüm olguların %50-60'ını oluşturur. Geçici tip neonatal diyabetin %20-26'sından KCNJ11, ABCC8, INS veya HNF1B genlerindeki mutasyonlar sorumlu iken, büyük çoğunluğundan (yaklaşık %70) kromozom 6q24 lokusunun farklılaşmış metilasyon bölgelerinin metilasyon kaybı sorumludur. Hastalığın başlangıcı doğumdan hemen sonra olabileceği gibi, klinik tablo genellikle ilk altı hafta içinde gelişen poliüri, dehidratasyon ve yetersiz kilo alımıdır. Bu yazıda, yaşamının ilk gününde beslenme intoleransı gelişen, insülin tedavisi gerektiren hiperglisemisi saptanan ve genetik analizler ile kromozom 6q24'te maternal metilasyon kaybı saptanan bir geçici neonatal diyabet olgusu, hastalığın nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):49-52

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, neonatal diyabetes mellitus, kromozom 6q24, maternal metilasyon kaybı

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

ABSTRACT

Neonatal diabetes mellitus is a state of hyperglycemia accompanied by a low level of insulin, starting in the first six months of life and requiring insulin therapy for at least two weeks. The incidence is 1/300.000 to 400.000 and seen in both gender equally. There are two clinical subtypes of neonatal diabetes including temporary and permanent types. Transient type of neonatal diabetes constitutes 50-60% of all cases. Mutations in the KCNJ11, ABCC8, INS or HNF1B genes are responsible for 20-26% of transient type of neonatal diabetes, while methylation loss of differentiated methylation sites of chromosome 6q24 locus is responsible for the vast majority (about 70%). The onset of disease can be immediately after birth and clinical manifestations are polyuria, dehydration and poor weight gain in the first six weeks of life. In this paper, a transient neonatal diabetes case which developed feeding intolerance on the first days of life with detected hyperglycemia requiring insulin therapy; and detected maternal loss of methylation on chromosome 6q24 is presented because of the rarity of the disease. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):49-52

Key words: Newborn, neonatal diabetes mellitus, chromosome 6q24, maternal methylation loss

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Yenidoğan diyabeti, yaşamın ilk altı ayında başlayan, en az iki hafta süreyle insülin tedavisi gerektiren ve düşük

insülin seviyelerinin eşlik ettiği hiperglisemi durumudur (1,2). İlk kez 1852 yılında Kitselle tarafından kendi oğlunda tanımlanan yenidoğan diyabetinin görülme sıklığı 1/300.000-400.000 olup, her iki cinsiyette eşit olarak görülür. Neonatal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mesut Dursun, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 373 50 00/6352 E-posta: mesutdursun74@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 16.09.2014 **Kabul tarihi/ Accepted:** 01.12.2014

diyabet, yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde gelişen diyabetin en sık nedenini oluşturur. Neonatal diyabetin geçici ve kalıcı olmak üzere iki klinik alt tipi vardır (3,4). Geçici tip yenidoğan diyabeti, olguların %50-60'ını oluşturur ve genellikle 6-18 ay içerisinde spontan iyileşme ile karakterizedir (1).

Geçici tip neonatal diyabet saptanan bebeklerin genellikle zamanında doğduğu ve intrauterin büyüme kısıtlılığı bulguları gösterdiği bilinmektedir (5). Geçici tip neonatal diyabet saptanan bebeklerde klinik olarak makroglossi ve umbilikal herni sık görülürken daha az oranda üçgen yüz, omfalosel, konjenital kalp hastalıkları, mikrosefali, serebellar hipoplazi/ agenezi ile motor gerilik eşlik edebilir (6,7). Hastalığın başlangıcı doğumdan hemen sonra olabileceği gibi, klinik tablo genellikle ilk altı hafta içinde gelişen ani başlangıçlı ağır dehidratasyon olup, ishal ve kusma öyküsü yoktur. Ağır dehidratasyonun asıl nedeninin ozmotik diürece bağlı idrar miktarı artışı olduğu ve bu bebeklerde genellikle ketonemi ve ketonürinin görülmediği bildirilmektedir (2,3,8).

Geçici tip neonatal diyabet mellitus olgularının yaklaşık %70'inden kromozom 6q24'teki metilasyon kaybının sorumlu olduğu bildirilmektedir. Metilasyon kaybı; paternal/uniparental disomi, paternal duplikasyon ve yapısal defekt olmaksızın metilasyon kaybı olması gibi farklı genetik mekanizmalarla gerçekleşebilmektedir (9,10).

Bu yazıda, yaşamının ilk gününde beslenme intoleransı olan, hiperglisemisi saptanan ve insülin tedavisi gerektiren, genetik analizler ile kromozom 6q24'te maternal metilasyon kaybı saptanan bir geçici neonatal diyabet olgusu, hastalığın nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi yaşındaki annenin ilk gebeliği sonrası normal spontan doğum ile son adet tarihine göre 37. gebelik haftasında 2040 gram olarak doğan erkek hastanın, postnatal birinci gününde anne yanındaki izleminde beslenmesi yetersiz olarak değerlendirilmesi üzerine stik ile bakılan kan şekeri 374 mg/dl olarak saptanmış. Beslenme intoleransı ve hiperglisemi nedeniyle servisimize yatırılan hastanın aile öyküsünde, anne ve babanın 1. derece kuzen oldukları ve ailede diyabeti olan birey olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boyu: 46 cm (10-25 p), baş çevresi: 32 cm (10-25 p), kilosu: 2040 gr (<10 p) olarak saptandı ve ponderal indeksi (PI): 2,09 (<2,25) olarak hesaplandı. Yenidoğan refleksleri canlı, emmesi azalmış olarak değerlendirildi ve sistem muayenelerinde ise patolojik özellik yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinden venöz kan şekeri 477 mg/dl, kan keton düzeyi 0,1 mM (<0,2 mM), idrarda glukoz (+4), kapiller kan gazında pH: 7,31, pCO₂: 35,9 mmHg, HCO₃: 17,5 mmol/L olarak saptandı. Tam kan sayımı, periferik kan yayması ve kan biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. CRP değeri negatif olan hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Bakılan bazal insülin düzeyi: 3,88 mIU/ml (normal: 2,6-27) ve C-peptid: 0,28 ng/ml (normal: 0,9-4) saptanan hastaya neonatal diyabetes mellitus tanısıyla 0,1

IU/kg/saatten devamlı infüzyonla kristalize insülin başlandı. Kapiller kan şekeri ölçümleri ile doz ayarlamaları yapıldı. Yüksek kalorili beslenme ile uygun tartı alımı sağlanmaya çalışıldı. Anti-insülin, anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) ve adacık hücre antikoru negatif, HbA1c: %3,1 (normal: %2,1-7,7) olarak saptandı. Pankreas agenezisi ve/veya diğer intraabdominal patolojiler açısından çekilen batin ultrasonografisi ve batin manyetik rezonans görüntülemeleri ile eşlik edebilecek kardiyak anomaliler açısından çekilen ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Postnatal 9. gününde kan şekeri regüle seyreden hastanın insülin tedavisi subkutan Neutral Protamine Hagedorn (NPH) olarak değiştirildi. Kan şekeri regüle seyreden hasta, NPH insülin ile, postnatal 42. günde taburcu edildi.

İki haftadan daha uzun süre insülin tedavisi gereksinimi olan olgudan, neonatal diyabete neden olabilecek genlerin analizi için periferik kandan alınan DNA standart prosedür ile izole edildi. 6q24 lokusundaki hipometilasyonun belirlenmesi için metilasyon özgül polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı. Akraba evliliği olan ailede metilasyon kaybına yol açan mutasyonların olma olasılığı nedeni ile metilasyon kaybının paternal UPD'ye bağlı olup olmadığını ekarte etmek için mikrosatellit belirteçler ile bölge analizi PCR yöntemi ile değerlendirildi. Metilasyon özgül polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile kromozom 6q24 lokusunda maternal metilasyon kaybı saptanan hastaya geçici tip neonatal diyabet tanısı kondu. Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde takipleri yapılan hastanın insülin tedavisi postnatal 4. ayında kesildi ve insülin tedavisi sonlandırıldıktan sonra hiperglisemileri tekrarlamadı. Hastamız şu an postnatal 10 aylık olup, büyüme ve gelişmesi normal sınırlar içinde devam etmekte ve kontrollere düzenli olarak gelmektedir.

Tartışma

Açlık kan şekeri 125 mg/dl üzerinde olması olarak tanımlanan hiperglisemi, sıklıkla çok düşük doğum ağırlıklı olarak doğan ve intravenöz glukoz infüzyonu alan preterm bebeklerde görülen bir durumdur. Ayrıca sepsis ve stres tablosuna yol açan diğer nedenler de katekolamin ve kortizol salınımı, dokuların insüline cevabının bozulması gibi nedenlerle de hiperglisemiye neden olabilir (11). Neonatal diyabetes mellitus, yenidoğan döneminde hiperglisemiye yol açan diğer nedenlere göre oldukça ender olarak görülmektedir ve sıklıkla yaşamın ilk haftalarında ağır dehidratasyon atakları ile kendini gösterir (4,8). Olgumuzda klinik ve laboratuvar incelemeleri sonrası sepsis ekarte edildi ve diğer stres tablosuna yol açan nedenler saptanmadı. Hastamızın hiperglisemileri ise henüz postnatal bir günlük iken saptandı.

Geçici tip neonatal diyabetes mellituslu hastalarda, insülinin prenatal dönemdeki eksikliği nedeniyle sıklıkla fetal büyüme etkilenir ve bu hastalar çoğunlukla intrauterin büyüme kısıtlılığı bulguları gösterir. Kalıcı tip neonatal diyabette ise intrauterin büyüme kısıtlılığı görülmesi daha nadirdir (12,13). Docherty ve ark., 163 geçici neonatal diyabetes mellituslu olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, bebeklerin ortalama

doğum ağırlığının ve standart sapma skorlarının sırasıyla 2001 g ve -2,5 olduğunu, %30,1'inin 37. gebelik haftasından önce doğduğunu saptamış ve bu oranın genel topluma göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (14). Geçici neonatal diyabette, kalıcı neonatal diyabete göre dismorfik özelliklerin görülme sıklığı artmıştır (13). Hastamız gebelik haftasına göre 10 persantil altında doğmuş olup fizik muayenesinde dismorfik özellikler ve geçici neonatal diyabetes mellituslu olgularda sıklıkla görülen umbilikal herni ve makroglossi gibi bulgular saptanmamıştır.

Hastalığın tanısı klinik bulguların yanı sıra laboratuvar tetkiklerinde hipergliseminin ve glukozürünün saptanmasıyla konur. Kan glukoz düzeyi 200-2000 mg/dl arasında değişir. Ketonüri genellikle yoktur ve hafif ketonüri saptanması diyabet tanısını ekarte ettirmez. Hiperglisemiye rağmen insülin, C-peptid ve IGF-1 düzeyleri düşük olarak saptanır (13,15). Neonatal diyabetes mellitusta, yenidoğan döneminde gelişen tip 1 diyabetten farklı olarak anti insülin antikor (AIA), adacık hücre antikor (ICA) ve glutamik asit dekarboksilaz antikor (GAD) negatif olarak saptanır (16). Yenidoğan döneminde HbF düzeyinin yüksek olması nedeniyle de HbA1c düzeyi sıklıkla normal saptanırken, hastaların yaklaşık %25'inde HbA1c yüksek olarak saptanmaktadır (17,18). Hastamızda da AIA, ICA ve anti GAD negatif olarak saptanmış ve HbA1C normal olarak bulunmuştur.

Geçici neonatal diyabetin tam olarak bilinmeyen fizyopatolojisi, son yıllarda moleküler genetik alanındaki gelişmeler neticesinde daha fazla anlaşılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde adenilat siklazı uyaran hormonların cAMP yapımını artırması veya teofilin, kafein gibi ilaçların fosfodiesterazı inhibe etmesiyle cAMP yıkımının azaltılması neticesinde insülin salgılanması gerçekleşmektedir. Yenidoğanın geçici diyabetinin patogeneğinde adenilat siklaz-cAMP sisteminin matürasyonunda gecikme ve fosfodiesteraz aktivitesinde artış düşünülmektedir (6,19). Geçici neonatal diyabet olgularının %20-26'sından KCNJ11, ABCC8, INS veya HNF1B genlerindeki mutasyonlar sorumlu iken, büyük çoğunluğundan (yaklaşık %70) kromozom 6q24 lokusunun farklılaşmış metilasyon bölgelerinin metilasyon kaybı sorumludur. Metilasyon kaybı, paternal-uniparental dizomi, paternal duplikasyon veya yapısal kromozom defekti olmaksızın metilasyon kaybı olması gibi farklı genetik mekanizmalar neticesinde gelişmektedir. Altı numaralı kromozomun uniparental dizomisinde, 6 numaralı kromozom çiftinin tamamının veya bir parçasının babadan aktarılmasına bağlı olarak, bebekte anne kaynaklı 6q24 metilasyon kusuru ortaya çıkmakta ve geçici neonatal diyabet görülmektedir (9). Bu anomaliler neticesinde bir tümör supresör gen olan PLAGL1 (pleiomorphic adenoma gene-like 1) ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen HYMA1 (hydatidiform mole associated and imprinted) genleri aşırı miktarda sentezlenir (9,20,21). PLAGL1 geni, potent bir insülin salgılatıcısı olan hipofizer adenil siklazı aktive eden polipeptidin tip 1 reseptörünün transkripsiyonel düzenleyicisidir ve bu etki nedeniyle geçici neonatal diyabete neden olduğu düşünülmektedir (22).

Hastamızın yapılan genetik incelemesinde kromozom 6q24 lokusunda maternal tam metilasyon kaybı olduğu saptandı.

Yenidoğanın geçici diyabetinde ortalama 6. ayda olgular klinik olarak iyileşme sürecine girmekte ve insülin ihtiyaçları kalmamaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde ortalama 14 (4-23 yaş) yaşında tekrar diyabet gelişimi gözlenmektedir. Ayrıca geçici neonatal diyabet olgularının olası kalıcı beta-hücre defekti nedeni ile ilerleyen dönemlerde tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından yakın takip edilmeleri önerilmektedir (4,7,23). Geçici neonatal diyabet olgularının ilerleyen dönemlerde insülin direnci geliştirme potansiyellerinin yüksek olmasının; intrauterin büyüme kısıtlılığı ile doğup kısa sürede büyümeyi yakalamaları, obezite açısından risk altında olmaları, adiponektin düzeylerinin düşük olması ve mevcut genetik defektler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4). Bu nedenle remisyona giren hastalar diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından uzun süreli olarak izlenmelidir (13). Olgumuzun postnatal 4. ayında insülin ihtiyacı kalmamış olup, sonraki takiplerinde de hiperglisemisi gözlenmemiştir ve hastamız halen poliklinik kontrollere devam etmektedir.

Sonuç

Yenidoğanda hiperglisemiye yol açan nedenler sık olmakla birlikte, bu nedenlerden diyabetes mellitus oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Hiperglisemiye yol açan diğer nedenlerin dışlandığı ve hiperglisemi nedeniyle insülin tedavisinin iki haftadan uzun sürdüğü durumlarda neonatal diyabetes mellitus akılda tutulmalıdır. Neonatal diyabet tanısı düşünülen olgularda moleküler inceleme yapılarak aileye genetik danışma verilmeli, hastanın tedavisi ve uzun dönem takibi planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Arthur EI, Zlotogora J, Lerer I, Dagan J, Marks K, Abeliovich D. Transient neonatal diabetes mellitus in a child with invdup(6)(q22q23) of paternal origin. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 417-9.
2. Shield JP, Gardner RJ, Wadsworth EJ, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, Baum JD, Temple IK. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F39-42..
3. Shield JP. Neonatal Diabetes. New insights into Aetiology and Implications. *Horm Res* 2000; 53: 7-11.
4. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 265-91.
5. Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 944-8.
6. Güven A, Cinaz P, Bideci A. Yenidoğan Diyabeti. *T Klin J Pediatr* 2003; 12: 199-205.
7. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maternal 6q24 Hipometilasyonuna Bağlı Gelişen Geçici Neonatal Diyabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2014; 9: 13-6.
8. Menon PSN, Khatwa UA. Diabetes Mellitus in Newborns and Infants. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 443-8.
9. Suzuki S, Makita Y, Mukai T, Matsuo K, Ueda O, Fujieda K. Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3979-85.
10. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, Polychronakos C, Siebert R, Shield JP, Temple IK, Robinson DO. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Human Mol Genet* 2000; 9: 589-96.

11. Özlü F, Toker F, Yüksel B. Neonatal diabetes Mellitus. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 642-5.
12. Metz C, Cave H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P, Polak M; NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483-9.
13. Temple LK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-66.
14. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, Hawke E, Harrison L, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT, Shield JP, Ennis S, Mackay DJ, Temple IK. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013; 56: 758-62.
15. Hill DJ, Miller RDG. Insuline as a growth factor. *Pediatr Res* 1985; 19: 879-86.
16. 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.
17. Cave H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q Chromosomal Region Implicated in Transient Neonatal Diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 108-13.
18. Weimerskirch D, Klein DJ. Recurrence of insulin-dependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes: a report of two cases. *J Pediatr* 1993; 122: 598-600.
19. Pagliara AS, Karl IE, Kipnis DB. Transient neonatal diabetes: delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973; 83: 97-101.
20. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, Shield JP, Temple K, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930-7.
21. Diatloff-Zito C, Nicole A, Marcelin G, Labit H, Marquis E, Bellanne-Chantelot C, Robert JJ. Genetic and epigenetic defects at the 6q24 imprinted locus in a cohort of 13 patients with transient neonatal diabetes: new hypothesis raised by the finding of a unique case with hemizygotic deletion in the critical region. *J Med Genet* 2007; 44: 31-7.
22. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, Kusakabe M, Muramatsu M, Takada S, Takagi N, Arima T, Wake N, Kamimura K, Satomura K, Hermann R, Bonthron DT, Hayashizaki Y. The cell cycle control gene ZAC/PLAGL 1 is imprinted a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000; 12: 453-60.
23. Milenkovic T, Martic J, Robinson DO, Mackay DJ, Petrovic K, Zdravkovic D. Transient neonatal diabetes mellitus in an infant with paternal uniparental disomy of chromosome 6 including heterodisomy for 6q24. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1353-7.