

Homozigot KCNJ11 gen mutasyonuna bağlı konjenital hiperinsülinizm

Congenital hyperinsulinism due to homozygous KCNJ11 gene mutation

Hatice ALTUĞ DEMİROL¹, Özgür OLUKMAN², Özlem NALBANTOĞLU ELMAS³, Kıymet ÇELİK², Rüya ÇOLAK², Şebnem ÇALKAVUR²

¹İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir

³İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir

ÖZ

Konjenital hiperinsülinizm (KHİ), yenidoğan ve erken infantil dönemde yineleyici veya inatçı ağır hipogliseminin en sık nedenlerinden birisidir. Hastalığın görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte, genel popülasyondaki sporadik oranlar yaklaşık 40000-50000 canlı doğumda birdir. Araplar, Ashkenazi Yahudileri ve Türkler gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda hastalığın ailesel formlarının görülme oranı 2500 canlı doğumda bire kadar yükselebilir. Etiyolojide sıklıkla pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında rol alan yolaklardaki genetik bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Ancak bugüne dek tanımlanabilen mutasyonların oranı hemen hemen %50 düzeyindedir. KHİ’de en yaygın rastlanan genetik defekt, K+ATP kanallarını oluşturan SUR1 ve Kir. 6,2’yi kodlayan, 11. kromozomda lokalize ABCC8 ve KCNJ11 gen mutasyonlarıdır. Bu makalede homozigot KCNJ11 gen mutasyonuna bağlı KHİ tanısı konulan bir yenidoğan olgusu, hastalığın inatçı ağır neonatal hipogliseminin ayırıcı tanısında önemini vurgulamak ve yüklü aile öyküsü varlığında ileri genetik çalışmaların gerekliliğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Konjenital hiperinsülinizm, KCNJ11 gen mutasyonu, olgu sunumu

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism (CHI) is one of the most common causes of recurrent or persistent severe hypoglycemia in the neonatal period and early infancy. Although the incidence may vary widely among different populations, the sporadic rates in the general population is approximately 1/40,000-50,000 live births. The incidence of the familial forms may be as high as 1/2,500 in certain communities like Arabs, Ashkenazi Jews and Turks, in which consanguineous marriages are common. Genetic disorders of the pathways of insulin release from pancreatic beta cells are frequently held responsible for the etiology. However the incidence rate of the identified mutations up to date is nearly 50 percent. The most common genetic defects found in CHI are mutations in the ABCC8 and KCNJ11 genes, which are located on chromosome 11p and encode for the SUR1 and Kir 6.2 subunits of the KATP channels. Here we report a newborn infant diagnosed as CHI due to homozygous KCNJ11 gene mutation with the aim of emphasizing the importance of CHI in the differential diagnosis of persistent neonatal hypoglycemia and attracting attention to the necessity of further genetic studies in the presence of strong familial history.

Keywords: Congenital hyperinsulinism, KCNJ11 gene mutation, protein, case presentation

Alındığı tarih: 09.06.2016

Kabul tarihi: 27.08.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Rüya Çolak, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No: 11, Konak 35210 İzmir

e-mail: ruyacolak@hotmail.com

GİRİŐ

Konjenital hiperinsülinizm (KH), yenidoğan döneminde yineleyici ve ağır hipogliseminin en sık nedenlerinden biridir ⁽¹⁾. Hastalığın görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte, 40000-50000 canlı doğumda birdir. Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda bu oran 2500 canlı doğumda bire kadar yükselmektedir ⁽²⁾. Etkilenmiş olguların yaklaşık yarısında pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımının çeşitli basamaklarıyla ilişkili spesifik bir mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen, diğer yarısında belirlenebilmiş bir mutasyon yoktur ⁽³⁾. Bu güne dek tespit edilen 9 mutasyon, glukokinaz (GK), glutamat dehidrogenaz (GDH), kısa zincirli-3 OH-açıl koenzim A dehidrogenaz (SCHAD), hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF-4A), mitokondrial uncoupling protein 2 (UCP2), monokarboksilat transporter 1(MCT-1), hepatosit faktör 1 α (HNF-1A), sulfonilüre reseptör 1 (SUR1) ve potasyum inward rectifying kanal (Kir. 6,2) genlerindeki mutasyonlardır. Ancak en yaygın rastlanan 2 genetik defekt, KATP kanallarını oluşturan SUR1 ve Kir. 6,2'yi kodlayan, 11. kromozomda lokalize ABCC8 ve KCNJ11 gen mutasyonlarıdır ⁽⁴⁾.

Bu makalede, kardeşinde de aynı mutasyon saptanan, homozigot KCNJ11 gen mutasyonuna bağlı konjenital hiperinsülinizm tanısı konulan bir yenidoğan olgusu ender görülmesi, tedaviye dirençli neonatal hipoglisemi ayırıcı tanısında akılda bulundurulması ve yüklü aile öyküsü varlığında ileri genetik çalışmaların yapılmasını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında, sağlıklı anneden, fetal makrozomi nedeniyle yapılan sezaryen ile 37. gebelik haftasında, 3700 g ağırlığında doğan erkek bebek postnatal ilk saatlerinde ölçülen kan şekerlerinin düşük saptanması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Alınan anamnezinden ebeveyni arasında ikinci derecede kuzen evliliği olduğu, annenin iki

gebeliğinin in utero mort fetalis ile sonlandığı, yaşıyan kardeşlerinden birine konjenital hiperinsülinizm tanısı konarak subtotal pankreatektomi uygulandığı, aynı tanılı bir diğer kardeşinin ise oktreotid ve diazoksit tedavileriyle izlendiği öğrenildi.

Kliniğe kabulünde yapılan ilk değerlendirmede vital bulguları stabil olan hastanın vücut ağırlığı 3700 g (90-95 p), boyu 49 cm (50-75 p), baş çevresi 35 cm (50-75 p) ölçüldü. Fizik muayenede makrozomi, ple-tore, hipertelorizm, hipertrikoz ve hafif gövdesel hipotonisite dışında anormal bir bulguya rastlanmadı. Kapiller yöntemle kan şekeri ölçümlerinin <40 mg/dL bulunan ancak hafif hipotonisite ve zayıf emme refleksi dışında nöropatolojik bulgusu olmayan hastaya 8 mg/kg/dk. hızında glukoz infüzyonu başlandı ve aşamalı olarak 15 mg/kg/dk. hızına kadar artırıldı. Hipoglisemi anında bakılan kan insülin düzeyi: 13,2 mIU/mL (2,4-24,9 mIU/mL), insülin/glukoz oranı: 0,44, C-peptid düzeyi: 1,19 ng/mL (0,9-7,1 ng/mL), pirüvik asit düzeyi: 0,059 mg/dL (0,034-0,103 mg/dL), laktik asit düzeyi: 11,2 mg/dL (4,5-19,8 mg/dL), adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi: 158 pg/mL (0-46 pg/mL), kortizol düzeyi: 22,4 μ g/dL (0,6-15,6 μ g/dL), büyüme hormonu düzeyi: 18,3 ng/mL ve amonyak düzeyi: 79 mg/dL (17-80 mg/dL) bulundu. Eşzamanlı idrar incelemesinde glukoz, keton ve indirgen madde negatifti. Diğer rutin laboratuvar tetkiklerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Makrozomi nedeniyle yapılan ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu oluşturmeyen hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) saptanırken, batın ve transfontanel ultrasonografik (US) inceleme normaldi. Pankreas hiperplazisi ve/veya adenom varlığını değerlendirmek üzere yapılan batın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pankreas normal boyut ve parankim yapısında olarak değerlendirildi. Ailede KH öyküsü olması nedeniyle aile bireylerinden moleküler genetik çalışma yapıldı. Anne ve babada heterozigot, hastamız ve kardeşlerinde ise homozigot KCNJ11 frameshift mutasyonu (c.405dupG) saptandı ve otozomal resesif KH lehine değerlendirildi. Yüksek glukoz infüzyonuna rağmen, kan şekeri ölçümlerinin hipoglisemik sınırlarda sey-

retmesi nedeniyle 2 µg/kg/saat hızında glukagon infüzyonu başlandı ve izlemde kademeli olarak 10 µg/kg/saat hızına kadar artırıldı. Glukoz ve glukagon infüzyonuna rağmen, normoglisemi sağlanamayınca tedaviye diazoksit 15 mg/kg/gün eklendi ve 25 mg/kg/gün dozuna kadar artırıldı. Ancak tüm bu tedavilere karşın hipoglisemisi sebat eden hastaya intravenöz 2 µg/kg dozunda oktreotid tedavisi başlandı. Bu tedavi ile kan şekerleri normoglisemik sınırlarda seyreden olgunun oktreotid tedavisine subkutan yolla devam edildi. Almakta olduğu diğer tedaviler ve intravenöz glukoz infüzyonu kademeli olarak azaltılıp kesildi. Araya giren gram negatif geç neonatal sepsis (klebsiella pneumoniae) sırasında dahi ağızdan tam beslenme ve subkutan oktreotidle normoglisemi sağlanan ve geniş spektrumlu antibiyoterapi ile komplikasyonsuz tedavi edilen hasta postnatal 47. gününde şifa ile taburcu edildi. Taburculukta yapılan nörolojik muayene normal, çekilen kranyal MRG yaşına uygun normal sınırlarda olarak değerlendirildi. İşitme taraması ve göz muayenesi normal bulundu.

TARTIŞMA

Neonatal hipoglisemi, literatürde tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, kan glukoz değerinin 47 mg/dL'nin altında olmasıdır (5). Yenidoğan hipoglisemileri geçici (prematürite, intrauterin gelişme geriliği, diyabetik anne bebeği, sepsis, perinatal asfiksi, maternal toksemi, ilaç kullanımı gibi) veya kalıcı özellikte olabilir. Kalıcı hipoglisemiye hiperinsülinizm (pankreatik hiperplazi, adenom, enzimatik defektler vb.), panhipopituitarizm, ACTH eksikliği, glikoneogenez ve glikojenoliz bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri, aminoasit metabolizma bozuklukları gibi birçok neden yolaçabilir (6).

Kalıcı hipogliseminin önemli familial nedenlerinden biri olan KH, genellikle doğum sonrası birkaç saat içinde semptomatik hipoglisemi ile ortaya çıkar. Semptomlar beslenememe, hipotoni, irritabilite, letarji, nöbet, siyanoz, hipotermi gibi nonspesifik olduğundan tanıda gecikmeye yol açabilir. Bazı yenidoğanlarda makrozomi, ılımlı fasiyal dismorfizm, hepa-

tomegali görülebilir (7). Hastamızda hipoglisemi anında alınan insülin düzeyinin yüksek olması (normal değer: <2 mIU/mL) ayrıca insülin/glukoz oranının >0,4 olması (normal değer: <0,4) nedeniyle hiperinsülinizm düşünüldü. Geçici hiperinsülinemiye yol açan diyabetik anne bebeği, sepsis, perinatal asfiksi, maternal toksemi, ilaç kullanımı gibi nedenler ekarte edildiğinden ve önceden tanı almış KH'li kardeş öyküsü bulunduğu hastamızda da KH tanısı ön planda düşünüldü. Fizik muayenesinde fetal yaşamda hiperinsülinemik etkiye bağlı makrozomi, hipertrikoz gibi bulguların yanı sıra hipoglisemiye bağlı hipotoni ve emme refleksinde azalma dikkat çekiciydi.

KH, genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle beraber otozomal dominant kalıtılan formları da tanımlanmıştır (8). Olguların çoğunun SUR1 (ABCC8) genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiş ve bugüne kadar 150'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (9,10). Daha az oranda ise Kir. 6.2 (KCNJ11) geninde tanımlanan 25'ten fazla mutasyona bağlı klinik bulguların gelişebileceği bildirilmiştir (10). Olgumuzda ve kardeşlerinde daha önce literatürde sınırlı sayıda bildirilmiş olan KCNJ11, c.405dupG homozigot mutasyonu saptanmış ve ailesel geçiş özelliği otozomal resesif kalıtımla uyumlu bulunmuştur. Flanagan ve ark.'nın (11) KH tanılı 300 olguluk serisinde, olguların %45,3'ünde spesifik bir genetik mutasyonun varlığı belirlenmiş ve bunların önemli bir kısmının SUR1 genindeki ABCC8 mutasyonu olduğu bildirilmiştir. KH ikinci sıklıkta GDH enzimi ile ilişkili GLUD1 genindeki aktive edici mutasyona bağlı oluşur ve hiperinsülinizm-hiperamonyemi sendromu şeklinde kliniğe yansır (12). Olgumuzun amonyak düzeyinin normal olması nedeniyle bu genetik defekt dışlanmıştır.

KATP kanal mutasyonlarının histolojik olarak diffüz ve fokal olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Medikal tedaviye dirençli diffüz tiplerde subtotal pankreatektomi uygulanması gerekebilir, ancak paradoksal olarak bu olgularda diyabetes mellitus (DM) gelişimi ve ömür boyu insülin tedavisi gerekliliği kaçınılmazdır (13). Beltrand ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada, subtotal pankreatektomi gereken 105 has-

tanın %59'unda ilk beş yıl içinde, tüm hastalarda ise erken adölesan dönemde DM geliştiği bildirilmiştir. Fluorine-18 L-dihidroksifenilalanin pozitron emisyon tomografi (18-F L-DOPA PET) taramasıyla, primer veya metastatik pankreas tümörü yanı sıra hiperfonksiyone pankreas hücreleri tanınabilir. Cerrahi girişim açısından yol gösterici nitelikte olan L-DOPA PET sayesinde lezyonun diffüz veya fokal olup olma- ma özelliği tanımlanabilir ⁽¹⁵⁾. Olgumuzun yapılan batın MRG'sinde pankreas yapısı normal olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanı açısından planlanan L-DOPA PET lkemizde yapılmaması nedeniyle çekilemedi.

KH tedavisinde temel amaç normogliseminin sağlanarak beyin hasarının önlenmesidir ⁽¹⁶⁾. Tedavide ilk tercih edilen ilaç insülin salınımını engelleyen diazoksittir ⁽¹⁷⁾. Ancak olguların çoğunda KATP kanalları hücre yüzeyinde olmadığı için veya ilaca direnç görüldüğü için yanıt alınmaz ⁽¹⁸⁾. Flanagan ve ark.'nın ⁽¹¹⁾ çalışmasında, diazoksit tedavisine yanıtız olguların çoğunda ABCC8 mutasyonu saptanmıştır. Olgumuzda da benzer şekilde diazoksit tedavisine yanıt alınamamış, ancak farklı olarak KCNJ11 gen mutasyonu saptanmıştır.

Oktreotid uzun etkili bir somatostatin analog olup, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını kalsiyum kanallarını bloke etme yoluyla engelleyerek KH tedavisinde tek olarak ya da diğer ilaçlarla beraber başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ⁽¹⁹⁾. Olgumuzda yüksek konsantrasyonda glukoz infüzyonu ve diazoksit tedavisine dirençli hipoglisemi nedeniyle tercih edilen oktreotid tedavisine olumlu yanıt alınmış, önce intravenöz sonra subkutan uygulama ile normoglisemi sağlanmıştır.

Sonuç olarak, KH dirençli neonatal hipogliseminin önemli nedenlerinden biridir. Uzun dönem morbidite ve mortalite riskini azaltmak için hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir. Genetik mutasyonun olduğu yere göre hastalığın tipi, seyri ve tedaviye yanıtı farklı olduğundan tedavi yaklaşımları da bireysel farklılıklar içermektedir. Gen mutasyonunun tespiti, prenatal tanıda ve etkilenmiş çocuğa sahip ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Ped Clin North Am* 1997;44(2):363-375. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70481-8](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70481-8)
2. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphan et Journal of Rare Diseases* 2011;6:63-76. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-63>
3. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fkt C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(2):F98-F107. <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.F98>
4. Sang Y, Xu Z, Liu M, Yan J, Wu Y, Zhu C, Ni G. Mutational analysis of ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A and GCK genes in 30 Chinese patients with congenital hyperinsulinism. *Endocrine Journal* 2014;61(9):901-910. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0398>
5. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161(5):787-791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
6. De Leon DD, Stanely CA, Sperling MA. Hypoglycemia in Neonates and Infants. In: Sperling MA (ed) .*Pediatric Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co;2008. p. 166-93. <https://doi.org/10.1016/b978-141604090-3.50010-7>
7. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69(1):2-13.
8. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, Ganguly A, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008;118(8):2877-2886. <https://doi.org/10.1172/JCI35414>
9. Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(3):193-198. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9149-x>
10. Flanagan SE, Clauin S, Bellann-Chatelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009;30(2):170-80. <https://doi.org/10.1002/humu.20838>
11. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K.. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology* 2013;168(4):557-564 <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0673>
12. DeLeon DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(1):57-68. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0368>
13. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(2):F108-12. <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.F108>
14. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G,

- Verkarre V, Rahier J, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35(2):198-203. <https://doi.org/10.2337/dc11-1296>
15. Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnr F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2008;70(2):65-72. <https://doi.org/10.1159/000137655>
16. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(3):157-63. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9144-2>
17. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 1998;157(8):628-33. <https://doi.org/10.1007/s004310050900>
18. Henwood MJ, Kelly A, Macmullen C, Bhatia P, Ganguly A, Thornton PS, Stanley CA. Genotype-phenotype correlations in children with congenital hyperinsulinism due to recessive mutations of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):789-94. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1604>
19. Semiz S, Bircan I, Akcurin S, Mihci E, Melikoglu M, Karaguzel G, Kilicaslan B, Karpuzoğlu G. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: case report. *East Afr Med J* 2002;79(10):554-556. <https://doi.org/10.4314/eamj.v79i10.8821>