

# Maternal 6q24 Hipometilasyonuna Bağlı Gelişen Geçici Neonatal Diabetes Mellitus

## Transient Neonatal Diabetes Mellitus Due to Maternal 6q24 Hypomethylation: Case Report

Ahmet ANIK,<sup>a</sup>  
Gönül ÇATLI,<sup>a</sup>  
Ayhan ABACI,<sup>a</sup>  
Ece BÖBER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinoloji BD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ayhan ABACI  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji BD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ayhanabaci@gmail.com

**ÖZET** Neonatal diabetes mellitus (NDM), yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan ve monogenik olarak kalıtılan, nadir bir diyabet tipidir. Olgular geçici veya kalıcı olabilmektedir. Geçici NDM olgularının saptanabilen en sık nedeni 6q24 kromozomunun genetik ve epigenetik mutasyonlarıdır. Pankreas beta-hücrelerinde bulunan ve insülin salınımında görev alan ATP duyarlı K<sup>+</sup> (KATP) kanallarının iki protein alt birimini (Kir6.2 ve SUR1) kodlayan *KCNJ11* ve *ABCC8* genlerinin aktive edici mutasyonları bu hastalığın ikinci sık nedenini oluşturmaktadır. Geçici NDM olguları sıklıkla yaşamın ilk haftalarında poliüri, dehidratasyon ve yetersiz kilo alımı gibi hiperglisemi ile ilişkili semptomlarla başvururlar. 6q24 mutasyonu ile ilişkili geçici NDM olgularında genellikle diyabetik ketoasidoz gelişimi gözlenmez. Bu çalışmada uzamış sarılık, dehidratasyon ve hiperglisemi ile başvuran ve moleküler analizinde 6q24 kromozomunda maternal hipometilasyon saptanarak geçici NDM tanısı konan bir süt çocuğu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Bebek, yenidoğan; diabetes mellitus; kromozomun tek ebeveynden çift kopya geçmesi; makroglossi; fitik, umbilikal

**ABSTRACT** Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare monogenic disorder usually diagnosed in the first 6 months of life. It can be either permanent or transient. Transient NDM most commonly is caused by genetic and epigenetic mutations at chromosome 6q24. Activating mutations in the *KCNJ11* and *ABCC8* genes which encode the SUR1 and KIR6.2 subunits of the pancreatic ATP-sensitive potassium (KATP) channel are the second most common cause of the disorder. The clinical manifestations of transient NDM begin in the first weeks of life with hyperglycemia related symptoms such as polyuria, dehydration and low weight gain. Diabetic ketoacidosis is not usually present in infants with 6q24 related TNDM. Here we want to report an infant who presented with dehydration, prolonged jaundice and hyperglycemia and diagnosed as transient NDM according to molecular analyses indicating maternal hypomethylation of the chromosome 6q24.

**Key Words:** Infant, newborn; diabetes mellitus; uniparental disomy; macroglossia; hernia, umbilical

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2014;9(1):13-6

G eçici neonatal diabetes mellitus (NDM), yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan ve ortalama 18 ay içinde iyileşme gösteren diyabet olarak tanımlanır; yenidoğan ile erken süt çocukluğu döneminde gözlenen diyabetin en sık nedenidir.<sup>1,2</sup> Görülme sıklığı 1:300 000-400 000 olup, tüm NDM olgularının %50-60'ını oluşturmakta ve her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir.<sup>2,3</sup> Docherty ve ark., 163 olguluk bir seride olguların cinsiyetinin %53 erkek, %47 kız olduğunu bulmuşlardır.<sup>4</sup> Geçici NDM

olgularının büyük çoğunluğundan kromozom 6q24'ün "imprinted" lokusundaki genetik ve epigenetik sapmaların (aberasyonlar) sorumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>5</sup> Bu olgularda tipik klinik bulgular, insülin eksikliğine bağlı intrauterin büyüme geriliği ve yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan hiperglisemidir.<sup>5</sup> 6q24 ilişkili geçici NDM olgularında ketoasidoz gelişimi görülmez; ancak hızla dehidratasyon gelişir.<sup>6,7</sup> Bu hastalarda makroglossi ve umbilikal herni gibi diyabet dışı bulgular sık gözlenirken, daha az oranda konjenital kalp hastalıkları, hipotoni ve motor gerilik de bildirilmiştir.<sup>1,6</sup> Tanı sırasında endojen insülin ve C-peptid düzeyleri düşük saptanan bu hastalar insülin tedavisine gereksinim göstermektedir.<sup>6,8</sup> Bu olgularda diyabet ortalama üçüncü-dördüncü ayda kendiliğinden iyileşme göstermekte ve olguların yaklaşık %50'sinde ortalama 14 (4-23 yaş) yaşında tekrar diyabet gelişimi gözlenmektedir.<sup>8</sup>

Bu çalışmada, yaşamının beşinci haftasında dehidratasyon ile başlayan, moleküler testler ile 6q24 maternal hipometilasyon saptanan ve beşinci ayında insülin tedavisi kesilen bir geçici NDM olgusu, nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Otuz dört günlük erkek hasta uzamış sarılık, emmede azalma, kilo kaybı ve dehidratasyon ile getirildi. Yakınmalarının başvurdan birkaç gün önce başladığı, sarılığının yaşamın birinci haftasından sonra ortaya çıktığı öğrenildi. Otuz beş yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden, sorunsuz bir gebelik sonrası sezaryen ile 39. gebelik haftasında 2320 g olarak doğduğu ve sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık tanımlanmayan olgunun ailesinde diyabetli birey olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık: 3500 g (10-25 p), boy: 50 cm (10-25 p), baş çevresi: 36 cm (25 p), skleralarda ve vücudun üst bölümlerinde ikter, ağız mukozasında kuruluk ve ön fontanelde hafif çöküklük saptandı. Makroglossi ve umbilikal herni dışında diğer sistem bakılarında ek patoloji gözlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde venöz kan glukozu 500 mg/dL, idrarda glukoz pozitif, keton negatif olan olgunun venöz kan gazı incelemesi normal (pH: 7,38, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L) saptandı. İn-

direkt hiperbilirubinemisi saptanan olgunun (total bilirubin: 5,6 mg/dL, direkt bilirubin: 0,4 mg/dL) tam kan sayımı, periferik kan yayması, retikülosit sayısı, karaciğer transaminaz düzeyleri, serum elektrolitleri, üre-kreatinin, serbest tiroksin ve tiroid uyarıcı hormon düzeyleri yaşı için normal sınırlarda idi. Glikozile hemoglobin düzeyi %7,8 olan olguda C-peptid düzeyi ise hiperglisemiye rağmen düşük olarak bulundu (0,51 ng/mL, normal 0,9-7,1 ng/mL). Olguya NDM tanısı ile 0,4 IU/kg/gün, 4 bölünmüş dozda subkütan nötral protamin Hagedorn (NPH) insülin tedavisi başlandı. Uzamış sarılığın anne sütü ile ilişkili olduğu düşünüldü. Bu tedavi ile kan şekeri ölçümleri normal sınırlarda tutulan olgu, diyabet eğitimi verilerek insülin tedavisi ile taburcu edildi.

## GENETİK ANALİZ VE KLİNİK İZLEM

NDM'ye neden olabilecek genlerin analizi için olgunun DNA'sı standart prosedür ile izole edildi. İzole edilen DNA'nın saflık ölçümü yapıldıktan sonra 6q24 lokusundaki hipometilasyonun belirlenmesi için metilasyon özgül polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı. UPD6pat durumunu 6q24 izole hipometilasyondan ayırmak için mikrosatellit belirteçler ile bölge analizi PCR yöntemi ile değerlendirildi.<sup>9</sup>

Moleküler analiz ile geçici NDM tanısı doğrulanan olgunun takiplerinde insülin ihtiyacı azaldı ve izleminin dördüncü ayında insülin tedavisi tamamen sonlandırıldı. Kan şekeri normal aralıklarda seyreden ve tedavisiz olarak izlenen olgunun altı aylık iken bakılan glikozile hemoglobin düzeyi %5,6 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

İnsülinin fetal büyüme üzerine olan önemli etkileri nedeni ile intrauterin yaşamdaki insülin eksikliğinin en önemli bulgularından biri intrauterin büyüme geriliği (IUBG)'dir.<sup>10,11</sup> Geçici NDM olgularında da intrauterin insülin eksikliği, vakaların büyük çoğunluğunda (%80) IUBG'ye neden olmaktadır.<sup>10</sup> Docherty ve ark., geçici NDM olgularının ortalama doğum ağırlığı ve standart sapma skorlarının sırasıyla 2001 g ve -2,5 olduğunu, olguların %30,1'inin 37. doğum haftasından önce doğ-

duğunu ve bu oranın genel topluma göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>4</sup> Olgumuz zamanında 2320 g doğmuş olup, gestasyon haftasına göre IUBG olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda, NDM'yi destekleyecek klinik bulguların yanında IUBG'nin eşlik etmesi, intrauterin dönemde insülin eksikliğinin bir göstergesi olarak düşünülmüştür.

Geçici NDM olgularının %20-26'sından *KCNJ11* (Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; OMIM 600937), *ABCC8* (ATP-binding cassette, subfamily C, member 8; OMIM 600509), *INS* (insulin; OMIM 606176) veya *HNF1B* (HNF1 homeobox B; OMIM 189907) genlerindeki mutasyonlar sorumlu iken, %70'inden ise kromozom 6q24 lokusunun genetik ve epigenetik anomalileri sorumludur. Bu anomaliler, lokus üzerinde bulunan ve imprintlenmiş olan *HYMAI* (hydatidiform mole associated and imprinted) ve *PLAGL1* (pleiomorphic adenoma gene-like 1) genlerinin aşırı sentezine yol açmaktadır.<sup>4,5,11,12</sup> *HYMAI* ve *PLAGL1* genlerinin aşırı sentezlenmesi ise; 6. kromozomun paternal uniparental dizomisi (UPD6pat), paternal kalıtılan 6q24'ün duplikasyonu ve 6q24 lokusunda farklılaşmış metilasyon bölgesinin maternal hipometilasyonu olarak üç değişik durumda gözlenebilir.<sup>4</sup> Altı numaralı kromozomun uniparental dizomisinde, 6 numaralı kromozom çiftinin tamamının veya bir parçasının babadan aktarılmasına bağlı olarak, bireyde anne kaynaklı 6q24 metilasyon kusuru gibi durum ortaya çıkmakta ve geçici NDM görülmektedir.<sup>12</sup> Geçici NDM olgularının büyük bir çoğunluğunda 6q24'teki farklılaşmış metilasyon bölgelerindeki hipometilasyon, tespit edilebilen genetik bir neden olmaksızın epigenetik nedenlerle görülmektedir.<sup>12</sup> Diğer durumlarda ise birçok imprintlenen lokusun hipometile olduğu ve bu olguların bir kısmında *ZFP57* (zinc finger protein-57; OMIM 612192) geninin mutasyonu ile ilişkili geçici NDM tanımlanmıştır.<sup>13</sup> Docherty ve ark., 6q24 ilişkili geçici NDM'li 163 olgunun %41'inde UPD6pat, %33'ünde paternal 6q24 duplikasyonu, %26'sında maternal 6q24 hipometilasyon defekti bildirmişlerdir.<sup>4</sup> Hipometilasyon defekti saptanan 43 vakanın 18'inin izole hipometilasyon olduğu, 12'sinin *ZFP57* geninde mutasyon olmaksızın çoklu imprint

lokusunda hipometilasyon, 12'sinin ise *ZFP57* mutasyonu ile birlikte çoklu imprint lokusunda hipometilasyon olduğu, bir olguda ise yetersiz örnek nedeni ile sınıflandırma yapılamadığı rapor edilmiştir. Olgumuzun yapılan genetik incelemesinde 6q24 kromozomunda maternal tam metilasyon kaybı olduğu saptanmıştır.

Geçici NDM olgularında diyabet dışında doğumsal anomaliler eşlik edebilmektedir. Bu anomaliler içinde en sık bildirilenler makroglossi (%35-44) ve umbilikal hernidir (%14-21).<sup>1,4</sup> Docherty ve ark., bu anomaliler dışında, dismorfik yüz görünümü, böbrek anomalileri (ikili böbrek, hidronefroz, dilate renal pelvis, veziköüretal reflü), kalp anomalileri (duktus arteriyozus, Fallot tetralojisi, atriyal septal defekt ve patent foramen ovale), klinodaktili, polidaktili, tırnak ve kısa parmak anomalileri ve hipotiroidinin de eşlik ettiğini rapor etmişlerdir.<sup>4</sup> Aynı çalışmada, geçici NDM olgularında 6q24 lokusundaki genetik sorunun cinsi ile doğumsal anomali görülme riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. 6q24 paternal uniparental dizomi ve 6q24 imprintlenme bölgelerinde hipometilasyon olan hastalarda doğumsal anomali sıklığının, 6q24 duplikasyonu veya izole hipometilasyon saptanan olgulara göre daha sık olduğu belirtilmiştir.

Geçici NDM olgularının olası kalıcı beta-hücre defekti nedeni ile ilerleyen dönemlerde Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından yakın takip edilmeleri önerilmektedir.<sup>2,10,14</sup> Geçici NDM olgularının ilerleyen dönemlerde insülin direnci geliştirme potansiyellerinin yüksek olmasının IUBG ile doğup tedavi ile hızla "büyümeyi yakalamaları" ve obez olmaları, adiponektin düzeylerinin düşük olması ve mevcut genetik defektleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>2</sup> Geçici NDM olgularının çoğunda tanı sırasında metabolik kontrolün sağlanabilmesi için geçici bir süreliğine de olsa insülin tedavisine gereksinim olmaktadır. Bu olgularda ortalama insülin kullanım süresi 3-18 ay arasında değişmektedir. İnsülin tedavisi kesildikten sonraki iyilik durumu uzun süreli olabilen bu olguların diyabet geliştirme riski yaş ile artmakta ve izlemde olguların yaklaşık %40'ında diyabet ortaya çıkmaktadır.<sup>2,5</sup> Bu olgunun postnatal dördüncü ayında insülin tedavisinin başarı ile ke-

silmesi literatür bulguları ile uyumlu olarak değerlendirilmiş ve olgu ilerleyen dönemlerde diyabet ve metabolik sendrom geliştirme riski nedeni ile izleme alınmıştır.

Sonuç olarak; yenidoğan döneminde hiperglisemi bulguları ile başvuran ve NDM tanısı konan olgularda, özellikle makroglossi ve umbilikal herni

varlığında 6q24 ile ilişkili geçici NDM düşünülmelidir. NDM olgularında tedavinin planlanmasında hastanın klinik ve biyokimyasal özellikleri önemlidir. Bu olgularda moleküler analiz, hastanın uzun dönem izleminde tedavinin planlanmasında ve aileye genetik danışma verilmesinde yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11(3):199-204.
2. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29(3):265-91.
3. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:12.
4. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, Hawke E, Harrison L, Flanagan SE, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013;56(4):758-62.
5. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56(7):1930-7.
6. Diatloff-Zito C, Nicole A, Marcelin G, Labit H, Marquis E, Bellanné-Chantelot C, et al. 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(1):31-7.
7. Metz C, Cavé H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P, et al. NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002;141(4):483-9.
8. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000;49(8):1359-66.
9. Mackay DJ, Temple IK, Shield JP, Robinson DO. Bisulphite sequencing of the transient neonatal diabetes mellitus DMR facilitates a novel diagnostic test but reveals no methylation anomalies in patients of unknown aetiology. *Hum Genet* 2005;116(4):255-61.
10. 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(11):1353-7.
11. Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, Asano T, Maimaiti M, Matsuo K, et al. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *Clin Genet* 2010;78(6):580-4.
12. Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(3):335-42.
13. Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM, White HE, Acerini CL, Boonen SE, et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet* 2008;40(8):949-51.
14. Güven A, Cinaz P, Bideci A. [Neonatal diabetes mellitus]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2003;12(3):199-205.