



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji

Olgu Sunumu

19 Haziran 2018

Dr. Abdullah Heybeci



Olgu

1 günlük, erkek hasta

Yakınma

Morarma ,ağızdan köpük gelmesi, solunum güçlüğü,
ağızdan kan gelmesi

Öykü

- Doğumunu izleyen ilk saatler içinde ağızdan köpük gelmesi, morarma ve kasılma? şikayetleri olması üzerine doğduğu dış merkezde yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınarak kısa süreli izlemi sonrasında annesinin yanına tekrar verilen hastanın şikayetlerinin yinelenmesi üzerine görevli personel tarafından mide aspirasyonu yapılması sonrasında ağızdan ve burundan kan gelmesi üzerine ailenin de isteği üzerine başka bir merkeze sevk edilmiş.
- Hasta sevk edildiği merkezde ilk değerlendirilmesi sonucunda gözünde ve göbek bağında iltihap ve solunum sıkıntısı olduğu belirtilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış.

Özgeçmiş

- Doğum öncesi: Annenin 2.gebeliği
- Doğum: 38 GH, 2400 g. NSVD olarak doğmuş.
- Doğum sonrası: Ağızdan köpük gelme, morarma, ağızdan kan gelmesi ve solunum sıkıntısı
- Aşıları: tam Alerji: yok.
- Geçirdiği operasyon yok.

Soy-geçmiş

- Anne : 21yaş, sağ-sağlıklı
- Baba : 23 yaş, sağ-sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok
- 1. çocuk : 2 yaş, kız , sağ-sağlıklı
- 2.çocuk: hastamız

Fizik Bakı

- Ateş: 36.5 °C
 - Nabız: 140/dak
 - Solunum sayısı: 58/dak
 - Kan basıncı: 60 / 40 mm Hg
 - Oksijen saturasyonu oda havasında: %98
 - Boy: 50cm (25-50 persantil)
 - Kilo: 2300gr (<3 persantil)
 - Baş Çevresi:?
-
- Sistemlerin değerlendirilmesinde; mukozaları kuru, yenidoğan refleksi hipoaktif, subkostal çekilme ve inleme

Laboratuvar

Biyokimya

- **Açlık kan şekeri: 256 mg/dL**
- Üre: 33 mg/dL
- Kreatinin: 1,05 mg/dL
- AST: 50 U/L
- ALT: 27 U/L
- LDH: 407 U/L
- Total protein: 4 g/dL
- Albumin: 2,8 g/dL
- Na: 138 mEq/L
- K: 3,95 mEq/L
- Cl: 105 mEq/L
- Ca: 8,6 mEq/L
- Mg: 2,1 mEq/L
- P: 4,5 mEq/L
- Ürik asit :4,4 mEq/L

Hemogram

- Beyaz küre: 11630/mm³
- Nötrofil : 7060/mm³
- Hemoglobin : 15,4g/dl
- Trombosit sayısı: 268000/mm³
- **Prokalsitonin: 3,61 ng/ml**
- **CRP: 2 mg/dL**

Periferik Yayma

Toksik granülasyon mevcut.

Tam İdrar Tetkiki

Patolojik özellik yok

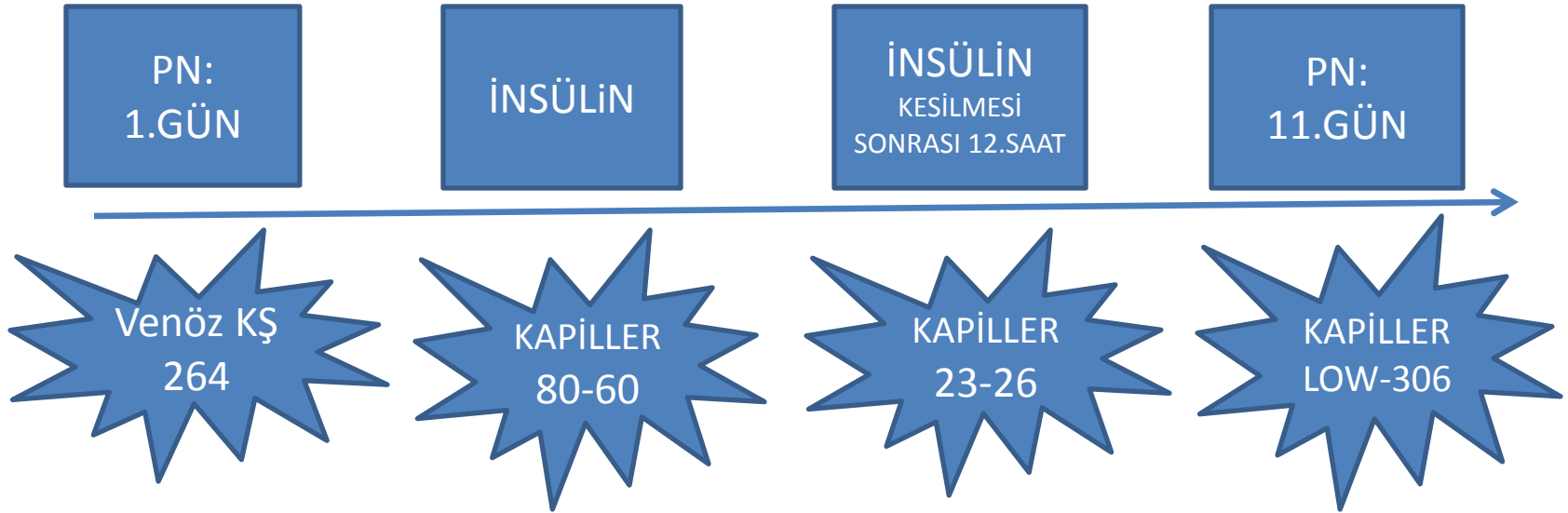
Ekokardiyografi: Normal

Batın USG: Normal

Transfontanel USG: Normal

17 günlük erkek bebek

- 21-23 yaş akraba olmayan sağlıklı anne ve babadan normal gebelik, 38 gebelik haftasında doğum, NDS
- Doğumu izleyen ilk saatlerde ağızdan köpük gelmesi, kasılma, morarma, göbek bağında iltihap ,solunum sıkıntısı,
- CRP ,Prokalsitonin yüksekliği



Neonatal Diyabet

Epidemiyoloji

Hayatın ilk altı ayı içinde ortaya çıkan diyabet neonatal diyabet olarak adlandırılır.

Neonatal diyabet oldukça nadirdir, 300 000–400 000 canlı doğumda bir görülür.

Patofizyoloji

Son yıllarda neonatal diyabetin moleküler etiyopatogenezi konusunda bilgiler çok hızlı bir artış göstermiştir.

Her ne kadar olguların bir bölümünde etiyoloji hala aydınlatılamasa da hayatın ilk 6 ayı içinde saptanan diyabet çoğunlukla monogenik (tek gen bozukluğu) bir bozukluk nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Klinik özellikler

- Hastalık karşımıza iki klinik tipte çıkmaktadır
 1. Geçici Neonatal Diyabet
 2. Kalıcı Neonatal Diyabet

Geçici Neonatal Diyabet

- Neonatal diyabet vakalarının %50-60'ını oluşturur.
- Geçici neonatal diyabet genellikle sporadiktir. Rapor edilmiş vakaların 1/3'ünde paternal geçiş gösterilmiştir ancak bu babaların bir kısmında diyabet klinik bulgusu yoktur.
- Son yıllarda anne ve babanın **6. kromozomlarının** metilasyon paterninin de geçici neonatal diyabetle ilişkili olduğu gösterildi. Bu sonuçlar **6q24** bölgesinde yer alan aday genleri sorumlu olarak gündeme getirdi. Çok az sayıda neonatal diyabet vakasında **KCNJ11** ve **ABCC8** gen defektleri gösterilmiştir.

Geçici Neonatal Diyabet

- Bu vakalarda genellikle intrauterin büyüme geriliği(IUGR) vardır. IUGR'nin yüksek oranda saptanmasından gebeliğin özellikle son trimestrindeki insülin eksikliği sorumlu tutulmaktadır.
- Postnatal dönemde tanı dehidratasyon, kilo alamama ve idrar miktarındaki artışın dikkati çekmesi nedeniyle yapılan testlerde hipergliseminin saptanması ile konur.

Geçici Neonatal Diyabet

- İnsülin yapımı yetersizdir .Tip 1 diyabet için spesifik otoantikorlar negatif bulunur.
- Az sayıda hastada egzokrin pankreas yetersizliği saptanmıştır. Geçici neonatal diyabetin hücresel düzeydeki etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.
- Diyabet tanısı alan vakaların diyabeti ilk bir yıl içinde düzelmekte ancak bu vakaların uzun dönem izleminde bir kısmında tekrar diyabet saptanmaktadır.

Geçici Neonatal Diyabet	Kalıcı Neonatal Diyabet
6. kromozom anomalileri • Paternal dublikasyonlar • Paternal isodisomi • Metilasyon defektleri <i>ABCC8</i> (<i>SUR1</i>) gen mutasyonları <i>KCN11</i> (<i>Kir6.2</i>) gen mutasyonları	• <i>ABCC8</i> ve <i>KCNJ11</i> geninin heterozigot aktive edici mutasyonları • <i>INS</i> gen mutasyonları • <i>FOXP3</i> gen mutasyonları (<i>IPEX</i> sendromu) • <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) mutasyonu • <i>EIF2AK3</i> gen mutasyonları (<i>Wolcott-Rallison</i> sendromu) • <i>PTF1A</i> mutasyonu • <i>GLIS3</i> mutasyonu • <i>NEUROD1</i> gen mutasyonları • <i>SLCA2</i> gen mutasyonları • <i>SLC19A2</i> gen mutasyonları

Kalıcı Neonatal Diyabet

- Tüm neonatal diyabet vakalarının %40-50'sini kalıcı neonatal diyabet oluşturur .
- KNDM'e neden olan genlerin mutasyonları hem pankreas β hücrelerinin farklılaşması hem de fonksiyonları için gereklidir.
- Kalıcı neonatal diyabetin en sık nedeni *KCNJ11* gen mutasyonlarıdır ve hemen hemen vakaların yarısında saptanır. Daha nadir olarak *INS* ve *ABCC8* genindeki, çok nadir olarak da *PDX1* (*IPF1*), *GCK*, *PTF1A*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GLIS3*, *NEUROD1*, *RFX6*, *SLCA2*, *SLC19A2* genindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır.

Kalıcı Neonatal Diyabet

- Oldukça nadir olan bu hastalığın genetik nedenlerinin saptanması ile beraber elde edilen klinik tecrübe bu hasta grubunda bariz bir genotip-fenotip ilişkisinin varlığını ortaya koymuştur.
- Kalıcı neonatal diyabet vakaların bir kısmında doğum ağırlığı düşüktür. Semptomatik hiperglisemi vardır, bazı vakalar ketoasidoz ile tanı alırlar. Genellikle 3 aydan önce tanı alırlar ancak 3-6 ay arasında tanı alan vakalar da vardır.

Kalıcı Neonatal Diyabet

- ***KCNJ11* gen mutasyonu**
- Kalıcı neonatal diyabet vakalarının 1/3-1/2 oranında nedeni *KCNJ11* geninin aktive edici mutasyonlarıdır.
- *KCNJ11* genindeki dominant aktive edici mutasyon KATP kanallarının devamlı açık olmasını sağlar. Bu durum pankreas β hücre membranında devamlı hiperpolarizasyona neden olur ve insülin sekresyonu inhibe olur.
- %75-80'inde sadece diyabet saptanırken %20-25'inde ise diyabet dışında epilepsi, gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü gibi nörolojik bulgular saptanır. Nörolojik bulguların eşlik ettiği bu vakalar DEND sendromu ("developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes) olarak adlandırılır.
- *KCNJ11* gen mutasyonlarının neden olduğu kalıcı neonatal diyabetin önemli bir özelliği sülfonilüre tedavisine iyi yanıt vermesidir. Sülfonilüre tedavisi KATP kanallarının kapanmasını sağladığı için faydalı olur.

Tablo 2. Kalıcı neonatal diyabette genotip – fenotip ilişkisi

Gen	Etkilenen protein	Sıklık	Başlangıç yaşı	Kalıtım tipi	Tedavi	Diğer özellikler
<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	% 30-50	1-3 ay	Sp/ OD	Çoğu vakada SU etkili	Vakaların %20'si DEND sendromu
<i>ABCC8</i>	Sülfonilüre reseptör-1	% 13	1-3 ay	Sp/ OD, OR	Çoğu vakada SU etkili	-
<i>INS</i>	Proinsülin	% 16	1-3 ay	Sp/ OD, OR	İnsülin	—
<i>GCK</i>	Glukokinaz	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	—
<i>PDX1</i>	Pankreatik ve duodenal homeobox1	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Çoğu vakada pankreas hipoplazi veya aplazisi
<i>PTF1A</i>	Pankreas transkripsiyon faktör 1A	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Çoğu vakada pankreas hipoplazi veya aplazisi
<i>FOXP3</i>	Forkhead box 3	Nadir	Hayatın ilk günleri	X'e bağlı	İnsülin	İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, IPEX sendromu
<i>EIF2AK3</i>	Translasyonu başlatan faktör 2-alfa kinaz 3	Nadir	3 ay	OR	İnsülin	Wolcott-Rallison sendromu (skeletal displazisi ve karaciğer disfonksiyonu)
<i>GLIS3</i>	Kruppel-like zinc finger transkripsiyon faktör3	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Konjenital hipotiroidizm, konjenital glokom, kc fibrozisi, polikistik böbrekler
<i>SLC2A2 (GLUT2a)</i>	Glukoz transporter member 2	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Glikojen depo hastalığı tip XI
<i>SLC19A2</i>	Thiamin transporter member 2	Nadir	Hayatın ilk aylarından adolesan yaşa kadar	OR	İnsülin	Megaloblastik anemi, sensörinöral işitme kaybı
<i>RFX6</i>		Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	İntestinal atrezi, safra kesesi hipoplazisi

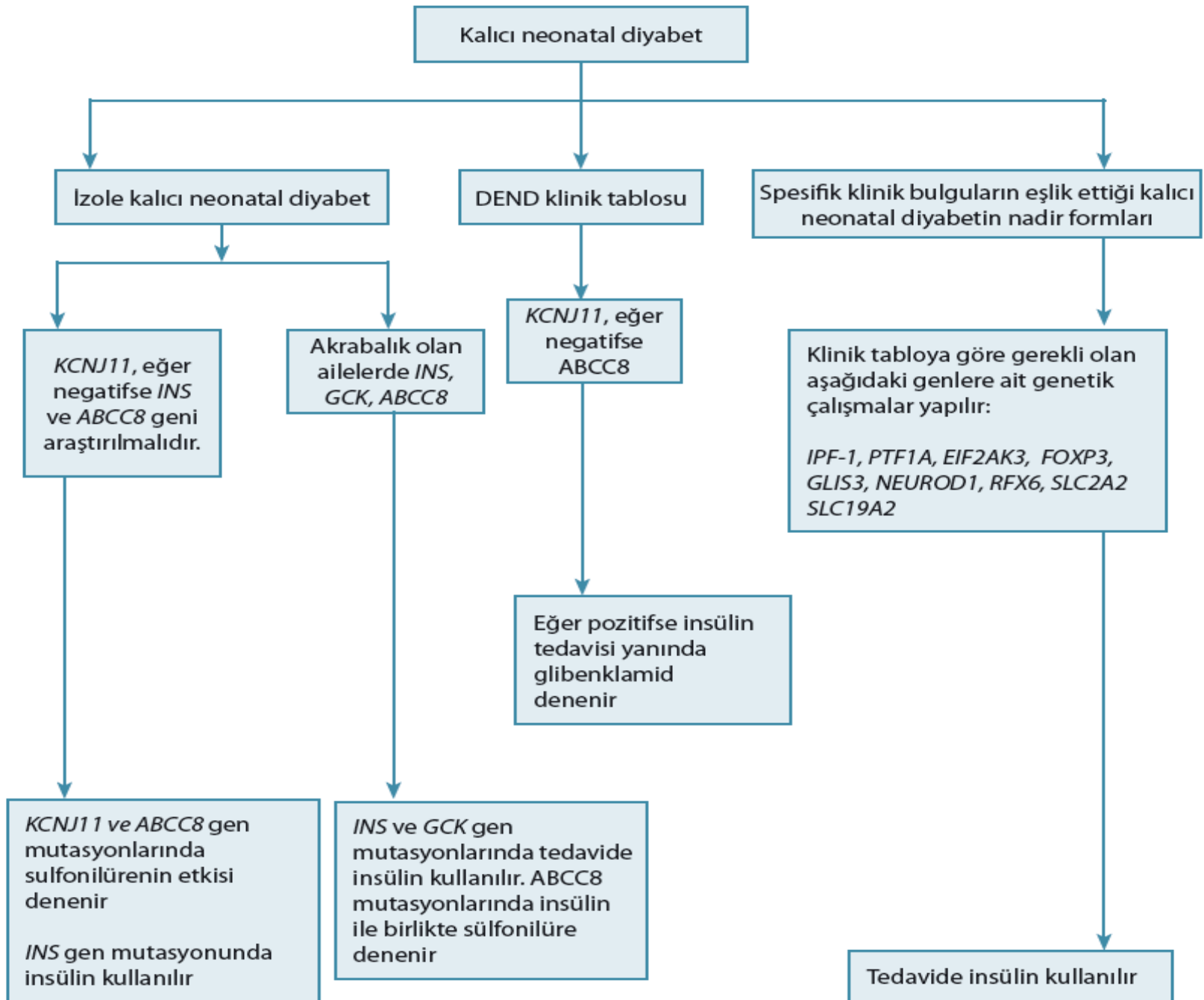
Neonatal Diyabette Tanı

- Hayatın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkan diyabete neden olan moleküler bozukluğun gösterilmesi hastalığın prognozunun ve tedavi planının belirlenmesinde önemlidir. Bu nedenle bu hasta grubunda genetik çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Neonatal diyabetin geçici veya kalıcı olması konusunda klinik ayırımın henüz yapılamadığı erken evrede ve sendromik bir özellik göstermiyorsa öncelikle 6q24 anomalileri, daha sonra KCNJ11 gen mutasyonları araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif bulunması durumunda ABCC8 gen mutasyonları aranmalıdır.

Tedavi

- Kalıcı neonatal diyabet tedavisinde;



Tedavi

- Geçici neonatal diyabetin tedavisinde insülin kullanılmaktadır. Kullanım sırasında verilecek insülin miktarı, insülin emilimi, kullanım sıklığı, yüksek hipoglisemi riski ve buna bağlı beyin hasarı gibi dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır.
- Neonatal diyabet tedavisinde insülinin kullanım yöntemi ile ilgili kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olmamakla beraber ;
 1. Subkutan sürekli insülin infüzyonu(pompa)
 2. Subkutan uzun etkili insülin uygulaması(NPH,Glargin)
- Farklı çalışma grupları tarafından uygulanmış ve birbirlerine karşı farklı avantajları ve dezavantajları olduğu bildirilmiştir.

Tedavi

1.Sürekli subkutan insülin infüzyonu(pompa):

- Kan şekerinin daha kolay kontrol edilebilmesi
- Kısa süreli eylem ve öngörülebilirlik
- Daha az doz titrasyonu ve kapatabilme
- Hipoglisemi riskini azaltma
- Hipergliseminin daha iyi yönetilebilmesi
- NEK, kolestatik sarılık,
- İyi bir ekip etkileşimi ve aile(anne) eğitimi

2.Subkutan uzun etkili insülin(Glargine,NPH):

- Aile eğitimi daha kolay
- 24 veya 12 saatlik uygulamalar şeklinde kullanımı nedeniyle doz ayarı yapmak daha zor
- Hipoglisemi riski daha yüksek

Hastanın İzlemi

- Hastamızın başvuru sırasında genel durumu orta, cilt altı yağ dokusu azalmış, huzursuz
- Hastanemizde bakılan tetkiklerinde;
- **AKŞ:386 mg/dL Keton:Ngt**
- **İnsülin:4,0 uIU/mL**
- **C-peptit:0,18 ng/mL**
- HbA1C:5,1
- **TİT:3+ glukoz**
- Kan gazı: normal
- Adacık hücre antikoru:ngt
- Anti-GAD:ngt
- Anti insülin antikoru:ngt

Hastanın İzlemi

- Başvuru anında 2400 gr kan şekeri 386 keton :ngt kan gazı ph:7,35 pco2:35 hco3:20 olan hastamıza öncelikle 0,01 u/kg/sa kristalize insülin infüzyonu başladık. Hastanın kan şekeri durumuna göre 0,03 u/kg/sa e kadar yükselttiğimiz ve infüzyonu durdurduğumuz zamanlarda oldu.
- Yaklaşık 1 haftanın sonunda hastamıza uzun etkili subkutan insülin olan glargin tedavisini 0,5 u/gün olarak başladık. Fakat hastamızda kan şekeri düşüklükleri görmemiz üzerine önce 0,3 u/gün ye sonrasında düşüklükleri devam etmesi üzerine 0,1 u/gün e kadar insülin dozu düşüldü. Fakat kan şekeri düşüklükleri engellenemedi.

Hastanın İzlemi

- Glargini, hastada kan şekeri düşüklükleri yapması nedeniyle tedavinin 1.haftasında kesilerek hastamıza sürekli subkutan insülin infüzyonu (pompa) tedavisi başlandı. Bu tedavi sırasında hastamıza 0,025 u/sa ile 0,1 u/sa aralığında sürekli subkutan insülin infüzyonu verilmesi sağlandı.Ve bu tedavimiz sonrasında hipoglisemi gelişmedi.1 aylık hastane yatışı sonrasında 3795 gr a ulaşan hastanın pompa kullanımı için aile eğitimi de tamamlandıktan sonra taburcu edildi.
- Hastamızın 1 ay sonraki sonraki kontrolü sonrasında kan şekerleri normoglisemik gitmesi ve insülin ihtiyacı kalmaması üzerine tedavisi sonlandırıldı.
- Şuan da 6 aylık olan hastamız polikliniğimizde aralıklı kontrollerle takip altında

Geçici Neonatal Diyabet	Kalıcı Neonatal Diyabet
+ 6. kromozom anomalileri • Paternal kopya baskınlık • Paternal disomiy • Metilasyon defektleri ABCC8 (SUR1) gen mutasyonları KCN11 (Kir6.2) gen mutasyonları	• <i>ABCC8</i> ve <i>KCNJ11</i> geninin heterozigot aktive edici mutasyonları • <i>INS</i> gen mutasyonları • <i>FOXP3</i> gen mutasyonları (IPEX sendromu) • <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) mutasyonu • <i>EIF2AK3</i> gen mutasyonları (Wolcott-Rallison sendromu) • <i>PTF1A</i> mutasyonu • <i>GLIS3</i> mutasyonu • <i>NEUROD1</i> gen mutasyonları • <i>SLCA2</i> gen mutasyonları • <i>SLC19A2</i> gen mutasyonları

Teşekkürler...