

Glutamat dehidrogenaz gen mutasyonu ve hipoglisemi hiperamonemi sendromu: Bir vaka takdimi

Mahmut Çoker¹, Şükran Darcan¹, Damla Gökşen², Zerrin Orbak³
Deniz Yılmaz², Neşe Özkayın³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Doçenti, ²Pediatrici Profesörü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediatrici Doçenti

SUMMARY: Çoker M, Darcan S, Gökşen D, Orbak Z, Yılmaz D, Özkayın N. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey) Glutamate dehydrogenase gene mutation and hyperinsulinemia hyperammonemia syndrome: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 43-46.

Congenital hyperinsulinism characterized by over-secretion of insulin is the most common cause of recurrent hypoglycemia in the neonatal period and can cause irreversible brain damage. In this case hyperinsulinemia was diagnosed by inappropriately elevated insulin levels during hypoglycemia, with negative ketone bodies in the urine and increased glucose levels to glucagon. Hyperammonemia persisted with sodium benzoate therapy and was not affected by protein restriction. Serum and urine amino acids and organic acid levels in urine were not consistent with urea cycle defects or with other hyperammonemia syndromes. A410T mutation was detected in the child and she was diagnosed as hyperinsulinemia hyperammonemia syndrome.

Key words: hyperinsulinemia, hyperammonemia.

ÖZET: Yenidoğan döneminde hipogliseminin en sık nedeni uygunsuz insülin salınımı ile karakterize konjenital hiperinsülinizmdir. Yenidoğan döneminde tekrarlayıcı hipogliseminin en sık nedenidir ve kalıcı beyin zedelenmesine yol açar. Sunduğumuz vakada hiperinsülinizm tanısı açlık hipoglisemisi sırasında uygunsuz olarak artmış insülin düzeyi, idrarda keton negatifliği ve glukagona artmış glukoz yanıtı ile kondu. Hastada amonyak düzeyi ısrarlı olarak yüksek bulundu ve protein kısıtlaması veya Na-benzoat tedavisinden etkilenmedi. Plazma ve idrar amino asit düzeyi, idrar organik asit atılımı üre siklus defektleri veya diğer hiperamonemi sendromları ile uyumlu bulunmadı. Glutamat dehidrogenaz enziminde mutasyon düşünülen vakada A410T mutasyonu saptandı ve hasta hiperamonemi hiperinsülinemi tanısı ile izleme alındı.

Anahtar kelimeler: hiperinsülinemi, hiperamonemi.

Hiperinsülinizm, yenidoğan döneminde tekrarlayıcı ve ağır hipogliseminin en sık nedenlerinden biridir. Uygun tedavi yapılmadığında kalıcı beyin zedelenmesine yol açacağından önemlidir. Etiyopatogeneze ait yeni bilgiler, genetik bozuklukların tanımlanması ile elde edilmeye başlanmıştır^{1,2}.

Konjenital hiperinsülinizmde pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında genetik bozukluklar tanımlanmıştır^{1,3-7}. Beta hücrelerinde plazma membran sulfonilüre reseptörü

(SUR1) ve potasyum kanallarında (Kir6.2) resesif olarak kalıtılan mutasyonların yanı sıra bazı çocuklarda dominant kalıtılan glukokinaz reseptör mutasyonu saptanmıştır^{1,3,6}.

Konjenital hiperinsülinizm ve hiperamonemi birlikteliği 1996 yılında gösterilmiştir^{3,8,9}. Hiperinsülinemi hiperamonemi sendromu (HIHA) pankreas ve karaciğerin ortak olarak paylaştığı onuncu kromozomda yer alan mitokondrial matriks enzimi glutamat dehidrogenaz (GDH) mutasyonu sonucu gelişir.

Hipoglisemiye asemptomatik hiperamonemi eşlik eder^{1,3-5,7}. Tedavide diazoksit, oktreotid, glukagon veya subtotal pankreatektomi önerilmektedir³. Sunduğumuz vakada bu noktalara dikkat çekilmek istenmiştir.

Vaka Takdimi

Üç buçuk aylık kız hasta (B.K.), kliniğimize tedaviye dirençli hipoglisemi nedeniyle yatırıldı. Öyküsünde normal spontan doğum ile doğduğu, kordon dolanmasına bağlı asfiksi geliştiği, yaşamının ikinci gününde başlayan siyanoz, emmeme ve konvülsiyon yakınmalarıyla götürüldüğü hastanede ağır dehidratasyon ve sepsis ön tanıları ile izleme alındığı öğrenildi. Sepsis tedavisi sırasında dirençli hipoglisemi gelişmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması, glukagon uyarı testine yanıt alınamaması, karaciğer biopsisinde glikojen depo hastalığı ile uyumlu bulguların saptanması nedeniyle hastanemize gönderildi. Öz ve soy geçmişte anne-baba arasında akrabalık olmadığı, anne-baba ve diğer aile bireylerinde hipoglisemi öyküsünün olmadığı, prematür doğan bir kardeşin sekizinci gün öldüğü bildirildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 6.5 kg (75-90. persentil), boy 62 cm (75-90. persentil) karaciğer 3 cm yumuşak kenarlı olarak ele geliyordu. Uykuya eğilimli ve hipotonik olup derin tendon refleksleri dört yanlı azalmış olarak bulundu.

Hipogliseminin nedeni araştırılan hastanın açlık kan şekeri 10 mg/dl iken yapılan idrar incelemesinde glukoz, keton ve indirgen maddeye rastlanmadı. Kan pirüvik asit 0.3 mg/dl (normali 0.3-0.9 mg/dl), laktik asit 23 mg/dl (normali 5-20 mg/dl) idi. Hipoglisemi atakları sırasında bakılan kan insülin değerleri

39 - 33 mIU/ml (normali 6-24 mIU/ml), kan glukoz/insülin oranı 0.54 ve 0.56 olarak bulundu. Hipoglisemik dönemde glukagona glisemik yanıtı gösterebilmek amaçlı yapılan glukagon testinde (0.1 mg/kg) serum glikoz düzeyinde 30 mg/dl'den fazla artış görüldü (Tablo I). Kan gazı, idrar-kan amino asit değerleri ve organik asit analizi normal olarak saptandı, amonyak düzeyi ise 294 mg/dl (17-80 mg/dl) bulundu (Tablo II). Tekrarlanan amonyak değerleri, protein alımından bağımsız ve asidoz olmaksızın sürekli yüksek devam etti.

Kanın ultrasonografik değerlendirilmesinde karaciğer parankim ekosunda artış dışında patolojik bulgu yoktu. İlk götürüldüğü hastanede ısrarlı hipoglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı yükseklik ve hepatomegali nedeniyle yapılan karaciğer biopsisinde bulguların glikojen depo hastalığını düşündürdüğü (minimal düzeyde fokal yağlanma) öğrenildi. Ancak hastada tedaviye dirençli hipoglisemi, hiperinsülinemi, normal laktik asit düzeyi, ısrarlı hiperamonyemi, kan lipid ve ürik asit değerlerinin normal bulunması nedeniyle glikojen depo hastalığı ön planda düşünülmüdü.

Tablo I. Glukagon uyarı testi ile elde edilen kan glukoz, insülin ve laktik asit değerleri

Dakika	Kan şekeri (mg/dl)	İnsülin (mIU/ml)	Laktik asit (mg/dl)
0	22	39	28
3	40		
10	75	14	31
20	130		
30	160	39	20
40	148		
50	136	20	

Tablo II. Hastanın metabolik ve biyokimyasal değerlendirilmesi

	Hasta	Normal		Hasta	Normal
İnsülin	39-33	6-24 mIU/ml	Hemoglobin	11.2	9-14 gr/dl
Kan şekeri/insülin	0.54-0.56		Hematokrit	32.8	35-45 %
İdrarda keton	-		Açlık kan şekeri	21-18-28	60-100 mg/dl
İndirgen madde	-		Kolesterol	130	45-182 mg/dl
Pirüvik asit	0.3	0.3-0.9 mg/dl	Trigliserid	80	32-99 mg/dl
Laktik asit	23	15-20 mg/dl	SGOT	104	5-45 IU
Amonyak	294	17-80 mg/dl	SGPT	102	15-55 IU
İdrar-kan amino asit kromatografisi	normal		Ürik asit	4.6	1.7-5.8 mg/dl
Organik asit analizi	normal				

Hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik (ALT 134 IU/L, AST 63 IU/L) yenidoğan döneminden itibaren yapılan yüksek glikoz infüzyonu sonucu gelişebilen glikojen depolanmasına bağlandı (Tablo II).

Bu bulgularla hastada pankreas beta hücrelerinde insülin salınımını ve karaciğerde üre sentezini etkileyen mitokondriyal bir enzim olan glutamat dehidrogenazın aşırı yapımı sonucu gelişen “hiperamonemi-hiperinsülinemi sendromu” olabileceği düşünüldü.

Hastamızda yapılan genetik mutasyon analizinde; onuncu kromozomda bulunan ve GLUD1 geni tarafından kodlanan mitokondriyal glutamat dehidrogenaz enziminde mutasyon [glutamat dehidrogenaz 410. kodonda, 1400 pozisyonunda DNA sekansında A→T ile yer değişikliği (Asp410Tyr)] saptandı (Dr. C.A. Stanley Philadelphia Children's Hospital University of Pennsylvania, Division of Endocrinology). Anne ve babadan yapılan incelemede ise mutasyon saptanmadı.

Kan şekerinin ölçülemeyecek derecede düşük olması nedeniyle yatışının birinci saatinde 6-8 mg/kg/dk'lık glukoz infüzyonu başlandı ve 15 mg/kg/dk'ya kadar çıkıldı. Kan şekerindeki kısa süreli düzelmeye rağmen tekrar 10-20 mg/dl'ye düşmesi nedeniyle yatışının 12. saatinde saatte 1 µg/kg glukagon infüzyonu eklendi. Glukoz ve glukagon infüzyonuna rağmen yeterli düzeylere erişilemediğinden, yatışının ikinci günü, günde 5 µg/kg octreotide subkutan olarak iki dozda uygulandı. Kan şekerinde kısa süreli yükselme olup daha sonra 30 mg/dl gibi düşük değerlerin saptanması nedeni ile diazoksida başlanması planlandı. Yurt dışından ilaç temininde zorluk olması nedeni ile yatışının ancak birinci ayında 10 mg/kg/gün diazoksit oral yoldan başlanabildi. Diazoksit tedavisi ile kan şekeri düzeyi 60-70 mg/dl'ye yükselen hastanın diğer tedavileri sonlandırıldı. Hiperamonyemi için başlanan Na-benzoat tedavisi ve protein kısıtlaması etkili olmadığından kesildi. Ağızdan beslenme ve diazoksit tedavisi ile normoglisemi sağlandı.

Poliklinik izleminde kontrol altında tutulan ve üç buçuk yaşına gelen hastanın son yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı 16 kg (50-75. persentil), boy 96 cm (25-50. persentil), karaciğer 2 cm palpe edildi. Nörolojik muayenesinde belirgin hipotonik, kas gücü normal, derin tendon refleksleri normoaktif

bulundu, patolojik refleks yoktu, desteksiz oturabildiği, anne-baba gibi tek kelimeleri söyleyebildiği görüldü. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri 105 mg/dl, insülin 7 mIU/l, amonyak 311 mg /dl olarak saptandı. Tedavi oral diazoksit ile devam etmektedir.

Tartışma

Neonatal hiperinsülinizm, aşırı insülin salınımına bağlı olarak ortaya çıkan hipoglisemi durumudur. Tekrarlayan ciddi hipoglisemi varlığında insülin salınımının yetersiz baskılanması temel özelliktir. İlk kez 1930'larda tanımlanmış olmasına rağmen moleküler etiyojinin aydınlanması son beş yılda olmuştur^{3,4}. Hiperinsülinemiye bağlı hipoglisemi tanısı, semptomatik hipoglisemi sırasında uygunsuz olarak artmış insülin düzeyinin gösterilmesini gerektirdiği için zordur. Hiperinsülinemi tanı kriterleri Tablo III'te verilmiştir⁴. Vakamızda kan glukoz/kan insülin oranının 0.53-0.54 olması, idrarda keton negatifliği, normogliseminin sağlanması için 15 mg/kg/dk glukoz infüzyonu, hipoglisemide glukagona glisemik yanıtın olması ile hiperinsülinemi tanı kriterlerine uymaktadır. Hastada hiperinsülineminin yanı sıra hiperamonemi saptanmış olması nedeniyle HIHA sendromu düşünüldü. HIHA onuncu kromozom da bulunan GLUD 1 geni ile kodlanan mitokondriyal glutamat dehidrogenaz enziminin dominant mutasyonu ile karakterize bir sendromdur. GLUD 1 gen mutasyonu Stanley ve arkadaşları³ ile Miki ve arkadaşları⁶ tarafından tanımlanmıştır^{3,6}. Bu mutasyon guanozin 5 trifosfat'ın (GTP) glutamat dehidrogenaz üzerindeki inhibisyonu bozmakta veya enzim aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Artan enzim aktivitesi, glutamat oksidasyonunu arttırarak iki türlü etkiye yol açmaktadır.

Tablo III. Hiperinsülinemi tanı kriterleri⁽⁴⁾

1. Kan şekerini 47-54 mg/dl'in üstünde tutabilmek için 6-8 mg/kg/dk'dan fazla glukoz infüzyonu
2. Kan şekeri < 47 mg/dl
3. Hipoglisemi sırasında ölçülebilir insülin düzeyi ve artmış C peptid
4. Hipoglisemi sırasında çok düşük serum serbest yağ asidi ve keton cismi
5. Hipoglisemi sırasında glukagona glisemik yanıtın olması
6. Ketonüri olmaması

Bunlardan birincisi insülin salınımının artması, ikincisi ise amonyak detoksifikasyonunun bozulmasıdır. Sonuçta hastalarda hiperinsülinizm ve hiperamonemi ortaya çıkmaktadır^{3,10}. Sporadik vakalarda hipoglisemi, ailevi olanlara göre daha ciddi olarak gelişir. Ailevi vakalarda enzim aktivitesi GTP ile inhibisyona daha duyarlıdır³. Vakamızda A410T mutasyonu saptanmış, ancak ailede benzer mutasyon saptanmaması nedeniyle de novo mutasyon olarak düşünülmüştür.

Hsu ve arkadaşları¹¹ HIHA sendromlu vakalarda protein ile beslenmenin hipoglisemiye yol açtığını, buna karşın açlığın hipoglisemiyi provoke etmediğini göstermiştir. Sağlıklı kişilerde protein, hipoglisemiye neden olmaksızın insülin salınımına neden olmaktadır. Hipoglisemi gelişme nedeni aynı zamanda glukagon salınımının artmasına bağlıdır. Ancak HIHA sendromunda GDH mutasyonunun pankreasın alfa ve beta hücrelerini beraber etkilediği düşünülmektedir. Vakamızda postprandial hipoglisemi ve proteinli besinlerle beslenme sonrasında hipoglisemi düzeylerinde farklılık gelişmemiştir. Bu durum hastamızdaki insülin düzeylerinin uzun süreli çok yüksek olması nedeniyle protein ile beslenmeden etkilenmeme şeklinde yorumlanmıştır.

Hiperinsülinemisinin saptanmasında preoperatif ve intraoperatif direkt pankreatik ultrasonografi dahil olmak üzere birçok inceleme denenmiş, ancak 1999'da Finlandiya'da alınan kararları göre neonatal ve infantil dönem hiperinsülinemisinin tanısında görüntüleme yöntemlerinin büyük çocuklarda insülinoma tanısı dışında yeri olmadığı belirtilmiştir⁴. Hastamızda da çekilen karın ultrasonografisi normal olarak bulunmuştur.

HIHA sendromunda hipoglisemi diazoksit tedavisine çoğunlukla yanıt verir. Bu nedenle ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir⁴. Hastamızda geç başlanmasının nedeni ilacın teminindeki zorluklardan dolayı olmuştur. Son iki yıldır diazoksit tedavisi kullanan hastada tedaviye bağlı sıvı retansiyonu ve kan tablosunda değişiklikler saptanmamıştır. Başlangıçta tanı konma aşamasında amonyağın detoksifikasyonu için Na-benzoat kullanılmıştır, ancak HIHA sendromu tanısını aldıktan sonra bu tedavi sonlandırılmıştır.

HIHA sendromu, GLUD 1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, insülin salınımında bozukluğa yol açan genetik bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde nonketotik hipoglisemi ve hiperinsülinemisinin ayırıcı tanıda düşünülmesi ve serum amonyak düzeyi bakılarak ayırt edilmelidir.

Teşekkür

Gen mutasyonunun saptanmasında katkılarından dolayı Pennsylvania Üniversitesi Philadelphia University of Pennsylvania Çocuk Hastanesi'nden Dr. C.A. Stanley'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Ped Clin North Am* 1997; 44: 363-375.
2. Debeney PL, Travert PF, Fournet JC, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169-1175.
3. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352-1357.
4. Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F98-F107.
5. Glaser B, Landau H, Permutt A. Neonatal hyperinsulinism. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 55-61.
6. Miki Y, Tomohiko T, Toshihiro O, et al. Novel missense mutations in the glutamate dehydrogenase gene in the congenital hyperinsulinism hyperammonemia syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 69-72.
7. MacMullen C, Fang J, Hsu B, et al. Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1782-1787.
8. Weinzmer SA, Stanley CA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M. A syndrome of congenital hyperinsulinism hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661-664.
9. Zammarchi E, Flippi L, Novembre E, Donati MA. Biochemical evaluation of a patient with a familial form of leucine sensitive hypoglycemia and concomitant hyperammonemia. *Metabolism* 1996; 45: 957-960.
10. Huijman JG, Duran M, de Klerk JB, Rovers MJ, Scholte HR. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of hyperinsulinism hyperammonemia syndrome: effect of treatment. *Pediatrics* 2000; 106: 596-600.
11. Hsu B, Kely A, Thornton PS, Greenberg CR, Dilling LA, Stanley CA. Protein sensitive and fasting hypoglycemia in children with hyperinsulinism hyperammonemia syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 383-389.