

Diagnose og behandling av monogene former for nyfødt- og spebarnsdiabetes

Lene Bjerke Laborie, Oddmund Søvik, Pål Rasmus Njølstad¹

*Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og Barneklubben,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Før to års alder opptrer diabetes mellitus sjeldent og utgjør trolig kun 3-5% av alle tilfellene diagnostisert før femten år. Likevel er denne gruppen viktig fordi sykdommen rammer en sårbar aldersgruppe med spesielle utfordringer knyttet til diagnose, behandling og psykososial oppfølging.

Diabetes mellitus hos spedbarn kan inndeles i klassisk type 1 diabetes, neonatale former, og diabetes assosiert med spesielle syndromer. Type 1 diabetes er sjelden før seks måneder. Nyfødt diabetes er et klinisk konsept, definert som insulinkrevende hyperglykemi første levemåned med varighet i mer enn to uker. Seinere års økte forståelse for og kunnskap om genetiske og biokjemiske forhold sentrale for etiologi og patogenese muliggjør nå en presis molekylær diagnose for neonatale former av nyfødt diabetes, som glukokinasemangel (1), defekter i den ATP-sensitive kalium (K_{ATP})-kanalen i pankreas (Kir6.2 og SUR1-defekter) (2-4), Wolcott Rallisons syndrom (5), og kromosom 6 imprintingsfeil (6). Det tilrås at en molekylær diagnose etableres så tidlig som mulig, spesielt fordi pasienter med

Kir6.2 og SUR1-defekter i dag kan behandles med sulfonylureatabletter (7,8). Diabetes vil trolig i fremtiden bli klassifisert på basis av molekylærgenetisk diagnostikk, for eksempel Kir6.2-diabetes og glukokinasediabetes. Konseptet nyfødt diabetes kan likevel være nyttig i visse sammenhenger, og det finnes en betydelig litteratur om emnet. Insulinbehandling i spedbarnsalder representerer fremdeles en stor teknisk, medisinsk og psykologisk utfordring. Pasienter bør undersøkes for komorbiditet, for eksempel cøliaki og Wolcott Rallisons syndrom.

Nyfødt diabetes - fremskritt innen diagnose og behandling

Det har vært vanlig å skille mellom to former for neonatal diabetes: transient nyfødt diabetes (TNDM) og permanent nyfødt diabetes (PNDM). En slik klassifisering er ikke optimal, fordi mange pasienter med den transiente formen får residiv av sykdommen, og noen pasienter med den permanente formen kan gå i varig remisjon. Langtidsoppfølging er nødvendig for sikkert å kunne skille mellom disse to formene. Fremskritt de senere år muliggjør nå molekylærgenetisk diagnostikk av neonatale former for nyfødt diabetes, som glukokinasemangel, defekter i K_{ATP} -kanalen i pankreas (Kir6.2 og SUR1-defekter), Wolcott

¹: Korrespondanse til:
Professor dr.med. Pål Rasmus Njølstad
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tel. 55975153
Fax. 55975159
E-post: pal.njolstad@uib.no

Tabell 1

Monogen diabetes mellitus hos nyfødte og spedbarn (modifisert fra referanse 12 og 13)

Gen Klinisk syndrom Arv	Antall beskrevne tilfeller	Median fødselsvekt i gram (SDS) ¹	Alder ved diagnose i uker. Median (range)	Andre trekk
ZAC/HYAMI Imprintingsdefekt på 6q24	≈150	2,100 (-2.94)	0.5 (0 – 4)	Makroglossi (23%)
Kir6.2 (KCNJ11) Spontan Dominant (10%)	≈100	2.580 (-1.73)	6(0-260)	Forsinket utvikling (20%), epilepsi (6%), diabetisk ketoacidose (30%)
SUR1 (ABCC8)	11	3040	4 (0-17)	Forsinket utvikling (18%)
EIF2AK3 Wolcott-Rallisons syndrom Resessivt	30		13(6-65)	Epifyseal dysplasi (90%), osteopeni (50%), akutt lever-svikt (75%), forsinket utvikling (80%), hypothyroidisme (25%)
FOXP3 IPEX-syndrom ² X –koblet	14	2860 (-1.2)	6(0-30)	Kronisk diare med villus atrofi (95%), pankreas and tyroidea-autoantistoffer (75%), tyroiditt (20%), eksem (50%), anemi (30%)
GCK (glukokinase) Resessivt	6	1720 (-2.75)	< 2	Foreldre har hyperglykemi ved faste som heterozygoter
IPF1 Resessivt	2	2140 (-2.97)		Foreldre kan ha tidlig innsettende diabetes som heterozygoter
HNF-1β Dominant (60%) Spontan	2	1900 (-3.21)	< 3	Nyreutviklingsanomalier, forsinket utvikling, epilepsi, mental retardasjon, forhøyede lever-enzymmer
PTF1A Resessivt	3	1390 (-3.8)		Alvorlig neurologisk dysfunksjon og cerebellær hypoplasi
GLIS3 Recessive	6	1725	0	Medfødt hypothyroidisme, glaukom, hepatomegali, leverfibrose, facial dysmorfologi
CFTR Cystisk fibrose- relatert diabetes	4	2800	12 (3-88)	Mistrivsel, respiratoriske og gastrointestinale symptomer

1: Standard deviasjons score; 2: Immunodysregulering, polyendokrinopati, enteropati, X-koblet.

Rallisons syndrome, og kromosom 6 imprintingsfeil. Den vanligste formen synes å skyldes imprintingsfeil på kromosom 6q24, fulgt av mutasjoner i Kir6.2. Behandling av nyfødtdiabetes med orale sulfonylureapreparater er forsøkt tidligere med ulik respons (9-11). Sulfonylurea virker på K_{ATP} -kanalen i pankreas. Identifikasjon av molekylær defekt hos pasienter med neonatal diabetes pga mutasjoner i KCNJ11-genet, som koder for en del av K_{ATP} -kanalen, indikerte at behandling med sulfonylurea ved denne typen neonatal diabetes kunne være en mulighet. Teorien stemte, og nå er dette en etablert behandling, se nedenfor.

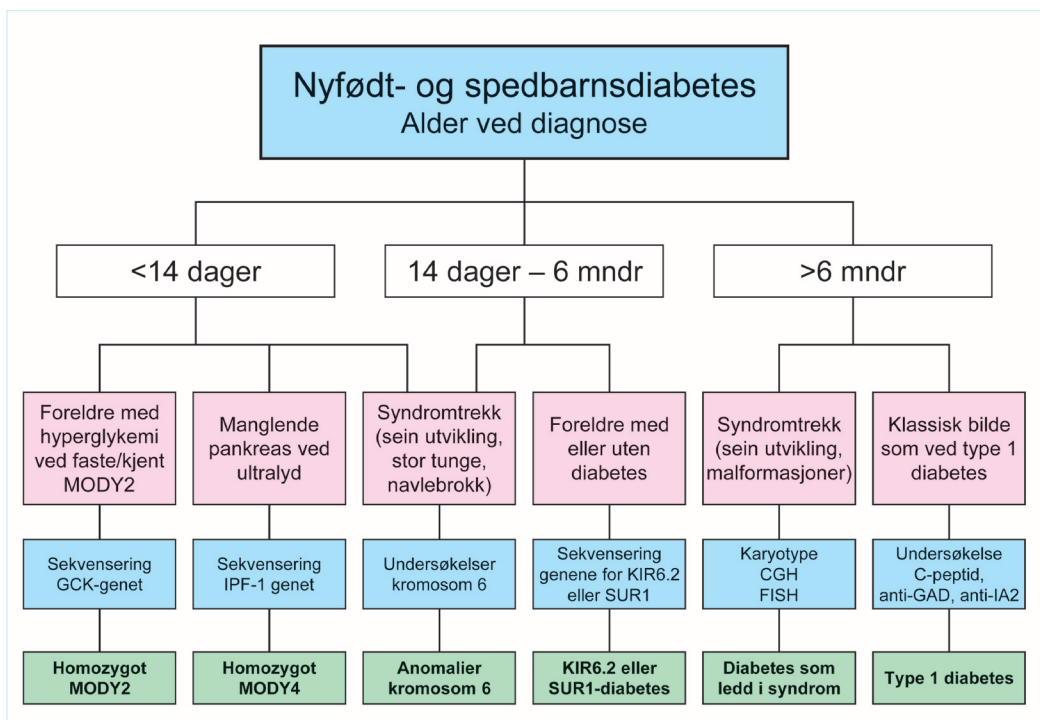
Monogene former

Det finnes en rekke monogene former for diabetes hos barn og unge (12), som vist i tabell 1. Vi vil her

diskutere utredning (se figur 1, som vist i tabell 1) og behandling av monogen diabetes hos nyfødte og småbarn fra et praktisk, klinisk behandlingsperspektiv og basert på våre erfaringer og ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 (13).

Glukokinasemangel

Komplett glukokinasemangel på grunn av homozygote mutasjoner i glukokinasegenet presenter seg som medfødt diabetes mellitus (1,14,15) hos vekstretarderte, nyfødte barn. Det er oftest hyperglykemi fra første levedag, og barna har absolutt insulinmangel. Behandlingen er krevende og nødvendiggjør fortynnede insulinløsninger. Barnet vil få innhentingsvekst ved adekvat tilførsel av insulin. Insulindoser på omtrent 1 IU/ kg er nødvendig og det synes vanskelig å oppnå god metabolsk kontroll. Teoretisk ville en forvente effekt av sulfonylurea. Ved å bruke glibenklamid



Figur 1

Forslag til flytskjema for utredning av de vanligste årsakene til monogene former for diabetes hos nyfødte og spedbarn. Forkortinger: CGH, comparativ genomisk hybridisering; FISH, fluoriserende in situ hybridisering; GCK, glukokinas; IPF-1: insulin promoter faktor-1; krom 6: kromosom 6 imprintingsanomalier; SUR-1 og Kir6.2, de to delene av den ATP-sensitive kalium (K_{ATP})-kanalen.

observerte vi imidlertid ikke noen respons på verken blodsukker eller insulin av sulfonylurea-behandling (upubliserte data). Det var heller ingen respons på insulin ved stimulering med glukagon eller arginin.

Mutasjoner av K_{ATP} -kanalen

Det er nylig funnet at aktiverende mutasjoner i en av de to delene av betacellens K_{ATP} -kanal, Kir6.2 og SUR1, kan forårsake nyfødt diabetes (2-4). Kir6.2 er oftere assosiert med den permanente formen og SUR1 den transiente og tilbakevendende formen, selv om det motsatte også er observert (4,16,17). Selv om de molekylære mekanismene for mutasjoner i Kir6.2 og SUR1 er ulike, er de cellulære mekanismene med redusert insulinutskillelse felles for begge. I tråd med dette sees ikke vesentlige forskjeller i de typiske, kliniske trekk som lav fødselsvekt, alder for diagnose mindre enn syv måneder, og alvorlig hyperglykemi eller ledsagende ketoacidose (2,4). Pasientene oppfattes ofte som type 1 diabetes på grunn av ketoacidose og ikke målbare C-peptider, og de behandles derfor med insulin. Den første pasienten som ble overført fra insulin til sulfonylureatablettbehandling, ble utredet og behandlet ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus. Ved å gi en dose tolbutamid, klarte vi for første gang etter fødselen å detektere C-peptid etter en stimulering. Dette ledet til et behandlingsforsøk med sulfonylurea (7). En dose på 0,4 mg/kg/dag var nødvendig for å kunne seponere insulin. Jenta har nå vært uten insulin i tre år og seks måneder. Viktig er det å merke seg at hun nå behandles med en dose på 0,2 mg/kg/dag, omtrent samme dose som terskeldose for avtakende insulinbehov. Flere andre rapporter støtter disse initiale undersøkelser (18-24), og en stor internasjonal multisenterstudie har nylig etablert at disse pasientene ikke bare kan behandles med orale sulfonylureatabletter, men også kan oppnå bedret metabolsk kontroll uten økt forekomst av hypoglykemi (8). I tillegg kan mange pasienter etter en tid redusere dosen sulfonylurea uten at den metabolske kontrollen forverres. Sammenlignet med voksne er dosen sulfonylurea høy, oftest i området 0,2-0,6 mg/kg/dag, og noen krever forbigående så mye som 1 mg/kg/dag. Vår erfaring er at det er få bivirkninger, og barna har normal vekst og utvikling. Interessant nok foreslår en rapport at nevrologisk forsinkelse hos noen

Kir6.2-pasienter kan forbedres ved sulfonylurea-behandling (25).

Kromosom 6 imprintingsfeil

De vanligste kromosom 6 imprintingsfeil assosiert med nyfødt diabetes er paternell uniparental isodisomi og parentale, arvelige duplikasjoner av 6q24 (6). Metyleringsdefekter er oftere en årsak til TNDM (26). Disse pasientene kan være veksthemmet, men får innhentingsvekst når insulin blir introdusert. Pasientenes diabetes blir ofte klassifisert som transient, men permanent diabetes kan oppstå etter en kortere eller lengre prolongert remisjonsperiode (upubliserte observasjoner). I starten trenger disse pasientene insulin, men under oppfølgingen kan sulfonylurea forsøkes. Dersom insulin er nødvendig i et kort eller langt perspektiv, er ofte små doser nok (ca. 0,5 IU/kg). For mye insulin kan føre til hypoglykemi, variable blodsukkerverdier og økt HbA1c.

Wolcott Rallisons syndrom

Wolcott Rallisons syndrom (WRS) karakteriseres av typiske trekk som permanent nyfødt- eller spedbarnsdiabetes, multippel epifyseal dysplasi, postnatal vekstretardasjon, samt lever og nyresvikt (27). En molekylærgenetisk diagnose er nå mulig (5). Det gir muligheter for prenatal diagnostikk. Dersom Wolcott Rallisons syndrom ikke blir diagnostisert hos et nyfødt barn med diabetes og postnatal vekstretardasjon er det fare for at metabolske kriser ikke blir korrekt diagnostisert og behandlet. Slike kriser presenteres med nonketotisk hypoglykemi, en klinisk tilstand som kan være forvirrende hos en pasient med diabetes, der ketoacidose er en forventet komplikasjon. Hos en pasient med Wolcott Rallisons syndrom observerte vi et insulinbehov svarende til et forventet behov som ved type 1 diabetes.

Oppsummering

Det er vel etablert at diabetes er en heterogen gruppe sykdommer, et faktum som er spesielt relevant for den yngste aldersgruppen. Ny kunnskap knyttet til etiologi og patogenese muliggjør nå en presis molekylær diagnose for neonatale former av nyfødt diabetes, og svært små barn med diabetes mellitus bør utredes molekylærgenetisk. Dette er spesielt viktig fordi noen barn kan

behandles med orale sylfonuylureatabletter i stedet for insulin. Vi tror diabetes i fremtiden vil bli klassifisert på grunnlag av molekylærgenetisk diagnostikk. En molekylærgenetisk diagnose er også basis for genetisk veiledning.

Referanser

1. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Munoz A, Bjørkhaug L, Massa O, Barbetti F, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *New Engl J Med* 2001; 344: 1588-92.
2. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *New Engl J Med* 2004; 350: 1838-49.
3. Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE, Larkin B, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1793-1800.
4. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2006; 355: 456-66.
5. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-9.
6. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39: 872-5.
7. Sagen JV, Ræder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Bævre H et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713-8.
8. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New Engl J Med* 2006; 355: 467-77.
9. Oseid S, Søvik O, Aagenæs Ø. Idiopathic neonatal hyperglycemia. 13th Int Congr Pediatrics, Transactions 1971; 7: 437-41.
10. Parameswanappa K, Douglas PA. Transient neonatal diabetes mellitus. Treatment with chlorpropamide. *Am J Dis Child* 1979; 133: 65-6.
11. Pagliara AS, Karl IE, Kipnis DB. Transient neonatal diabetes: delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973; 82: 97-101.
12. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 171-85.
13. Hattersley AT, Bruining J, Shield J, Njølstad PR, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 352-60.
14. Njølstad PR, Sagen JV, Bjørkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes* 2003; 52: 2854-60.
15. Porter JR, Shaw NJ, Barrett TG, Hattersley AT, Ellard S, Gloyn AL. Permanent neonatal diabetes in an Asian infant. *J Pediatr* 2005; 146: 131-3.
16. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson E et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 925-34.
17. Colombo C, Delvecchio M, Zecchino C, Faienza MF, Cavallo L, Barbetti F. Transient neonatal diabetes mellitus is associated with a recurrent (R201H) KCNJ11 (KIR6.2) mutation. *Diabetologia* 2005; 48: 2439-41.
18. Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide Treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5504-7.
19. Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005; 28: 758-9.

20. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22-7.
21. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E et al. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2210-3.
22. Proks P, Girard C, Bævre H, Njølstad PR, Ashcroft FM. Functional effects of mutations at F35 in the NH2-terminus of Kir6.2 (KCNJ11), causing neonatal diabetes, and response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2006; 55: 1731-7.
23. Hathout E, Mace J, Bell GI, Njølstad PR. Treatment of hyperglycemia in a 7-year-old child diagnosed with neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1458.
24. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ 11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1276-82.
25. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559-63.
26. Mackay DJ, Boonen SE, Clayton-Smith J, Goodship J, Hahnemann JM, Kant SG et al. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2006; 120: 262-9.
27. Stoss H, Pesch HJ, Pontz B, Otten A, Spranger J. Wolcott-Rallison syndrome: diabetes mellitus and spondyloepiphyseal dysplasia. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 120-9.