

Kırk Beş Yaşında Tanı Koyulan Monogenik Diyabet Hastası: Olgu Sunumu

Monogenic Diabet Patient Diagnosed at Forty Five Years of Age: A Case Report

Muhammed Ali Atasever¹, Düriye Sıla Karagöz Özen²

¹ Arş.Gör.Dr., Samsun Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

² Başasistan, Uzm. Dr., Samsun Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Kırk beş yaşında kadın hasta rutin tetkiklerde açlık kan şekeri 140 mg/dl bulunarak aile hekimi tarafından hastanemize yönlendirildi. Halsizlik dışında şikayeti olmayan hastanın kontrol açlık kan şekeri 135 mg/dl bulunarak diabetes mellitus (DM) tanısı koyuldu. Hastanın yaşı, tip 2 diyabet ile uyumlu olsa da fenotipik olarak tip 2 diyabete uymaması nedeniyle gönderilen gen analizinde 12. kromozomdaki hepatosit nükleer faktör 1 alfa (HNF1A) geninin patojenik gelmesi ile gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti-3 (maturity onset diabetes of the young-3) (MODY-3) tanısı koyuldu. MODY nadir rastlanılan kalıtsal bir diyabet çeşitidir. Genellikle 25 yaşından önce tanısı koyulur. Bu vaka sunumunda genel tanı yaşının aksine 45 yaşında MODY-3 tanısı alan bir kadın hasta paylaşılmıştır. Bu vakanın tanı yaşı farkı nedeniyle literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, MODY, vücut kitle indeksi

Summary

A forty five years old female patient was referred to our hospital with a fasting blood sugar of 140 mg/dl in routine tests. Diabetes Mellitus was diagnosed by finding control fasting blood sugar of 135 mg/dl in the patient who had no complaints other than fatigue. Although the patient's age was compatible with type 2 diabetes, the diagnosis of MODY-3 was made because the HNF1A gene on the 12th chromosome was found to be pathogenic in the gene analysis sent because it did not phenotypically match with type 2 diabetes. MODY is a rare form of hereditary diabetes mellitus. It is usually diagnosed before the age of 25. In this case report, a 45-year-old female patient who was diagnosed with MODY-3, contrary to the general age at diagnosis, was shared. It was thought that, this case will contribute to the literature due to the difference in age at diagnosis.

Key Words: Diabetes mellitus, MODY, body mass index

Kabul Tarihi: 16.Mayıs.2022

Vaka

Kırk beş yaşında kadın hasta, iç hastalıkları polikliniğine halsizlik şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde 15 yıldır kronik inaktif hepatit B öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde annesinde, ağabeyinde ve 15 yaşındaki yeğeninde diabetes mellitus (DM) öyküsü mevcuttu.

Fizik muayenesinde; şuur açık, oryante ve koopereydi. Hastanın kilosu 55 kg, boyu 155 cm, vücut kitle indeksi (VKİ) 22,8 kg/m² olarak normal sınırlardaydı. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve abdomen muayenesi normaldi. Ayaklarda ve ellerde uyuşma,

karıncalanma, batma ve yanma şikayetleri yoktu; muayenede his kaybı yoktu, dolaşım bozukluğu tespit edilmedi. Hastanın 8 saatlik açlığı takiben venöz kandan çalışılan laboratuvar tetkikleri tablo.1'deki gibidir. İdrardan çalışılan laboratuvar tetkikleri de tablo.2'de verilmiştir.

Tablo 1. Venöz kandan çalışılan laboratuvar parametreleri

	Sonuç	Birim	Normal
Açlık plazma glukozu	140	mg/dl	74-106
Üre	26	mg/dl	17-43
Kreatinin	0,7	mg/dl	0,51-0,95
AST	20	U/L	5-35
ALT	11	U/L	5-35
Kalsiyum	10	mg/dl	8,8-10,6
Sodyum	137	mmol/l	136-146
Potasyum	4,7	mmol/l	3,5-5,1
C-peptid	1,87	ng/ml	1,1-4,4
HbA1c	6,24	%	4-6
İnsülin	6	mIU/L	2,6-24,9
WBC	8500	/mm ³	4500-10500
Nötrofil	6500	/mm ³	2000-6900
Lenfosit	1400	/mm ³	600-3400
Hemoglobin	11,6	g/dl	11,7-16
Platelet	461	/mm ³	142-424
Anti-GAD antikor	8,5	IU/ml	<17
Total kolesterol	171	mg/dl	0-200
LDL kolesterol	110	mg/dl	0-100
HDL kolesterol	49	mg/dl	50-60
Trigliserid	62	mg/dl	0-150
CRP	<3,3	mg/L	0-5

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HbA1c: Hemoglobin A1c, WBC: White blood cell (beyaz küre), Anti-GAD: Anti glutamik asit dekarboksilaz, LDL: Low density lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL: High density lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein), CRP: C reaktif protein

Tablo 2. Spot idrardan çalışılan laboratuvar parametreleri

	Sonuç	Birim	Normal aralık
İdrar glukozu	Negatif	-	-
İdrarda protein	Negatif	-	-
Spot idrar albümin/kreatinin	3,8	mg/g	0-30
İdrarda keton	Negatif	-	-

Hastanın açlık kan şekeri 140 mg/dl gelmesi üzerine ertesi gün tekrarlanarak 135 mg/dl bulundu ve DM tanısı koyuldu. Yaşı tip 2 DM ile uyumlu olan, ancak VKİ normal olan hastada öncelikle tip 1 DM açısından c-peptid düzeyi ve anti GAD antikor düzeyi gönderildi. Bu sonuçlar normal saptanınca, tip 1 DM ekarte edildi ve gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (maturity

onset diabetes of the young-MODY) düşünüldü. Soygeçmişinde genç hastalarda diyabet öyküsü olması da şüphemizi güçlendirdi. Tıbbi genetik konsültasyonu ile istenen gen analizinde 12. kromozomdaki hepatosit nükleer faktör 1 alfa (HNF1A - c.970C<T, p.Gln324Ter varyantı) geni patojenik gelmesi üzerine MODY-3 tanısı koyuldu.

Tanı sonrası hasta diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları açısından değerlendirmeye alındı. Hastanın LDL kolesterolü yüksek gelmesi üzerine aterosklerotik kardiyovasküler hastalık değerlendirmesi için kardiyolojiye konsülte edildi. Hastanın elektrokardiyogramı sinüs ritmindeydi. Ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak ölçüldü ve başka patolojiye rastlanmadı. Hastaya diyabetik retinopati açısından göz hastalıkları konsültasyonu istendi. Göz muayenesinde retina periferinde eksüdalar tespit edildi, optik disk ve makülası doğaldı. Proliferatif olmayan retinopati ile uyumlu geldi. Tam idrar tetkikinde glukozüri ve mikroalbuminüri görülmedi. Yapılan abdomen ultrasonografi görüntülemesinde karaciğer boyutu, parankim ekojenitesi ve vaskülarizasyonu normaldi; dalak boyutu ve ekojenitesi normaldi; böbreklerin parankim kalınlıkları ve ekojeniteleri normaldi.

Tartışma

Monogenik diyabet sendromları veya diğer adı ile MODY, genç yaşta (<25 yaş) tanı alan, pankreas insülin rezervi normal olmasına rağmen insülin sekresyonunda defekt olan, çoğunlukla otozomal dominant bir paternle kalıtılan heterojen bir hastalık grubudur (1). Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM ile karışma ihtimali vardır. Normal VKİ'ye sahip olmaları ile insülin rezistansı ön planda olan tip 2 diyabetten ayrılır. Otoantikörlerin negatif olması ile de tip 1 diyabetten ayrılır. Genel olarak DM vakalarının %5'inden azını oluşturur (2). MODY vakalarının yarısından fazlasını MODY-3 oluşturur (3). MODY-3 tanısı 12. kromozom HNF1A gen defektinin gösterilmesi ile koyulur (4). Hiperglisemileri hafiftir ancak glikozüri eşik değerleri daha düşüktür (5). Sülfanilüre grubu ilaçlara duyarlılıkları yüksektir ve bu ilaçlarla da glisemik kontrol sağlanabilir (6). Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları görülebilir.

Genel olarak genç yaşta tanı alıyor olması, daha ileri yaşlarda görülen hiperglisemilerde MODY'den şüphelenmeyi zorlaştırmaktadır. Ancak erişkin hastalarda obezite olmadan ve hafif hiperglisemi ile diyabet tanısı koyulduğunda MODY'den şüphelenilmelidir. Hastamızın VKİ'nin normal olması (22,8 kg/m²) MODY düşündürücü esas faktör olmuştur. Xu Q ve ark.'nın hazırladığı vakada da tanı koyulan hastanın VKİ 24,7 kg/m² hesaplanmıştır ve bu yönüyle sunulan vakaya benzerdir (7). Literatürde bildirilen MODY-3 vakalarının çoğu genç erişkinlerden oluşmaktadır (7,8). Ancak daha ileri yaşlarda tanı koyulan vakalar da bildirilmiştir. Forlani G ve ark.'nın sunduğu bir vaka raporunda 57 yaşında erkek hasta 7 yıldır tip 2 diyabet ile takip edilmektedir ancak ailede HNF1A mutasyonu görülmesi ile aslında MODY3 hastası olduğu ortaya konmuştur (9).

MODY tanısı koyulan hastalarda genel olarak ılımlı hiperglisemi ve HbA1c'de ılımlı yükseklikler beklenir. Sunulan vakada da hastanın tanı anında açlık plazma glukozu 140 mg/dl ve tekrarında 135 mg/dl olması ve HbA1c düzeyi %6,2 olması şiddetli bir hastalık tablosu olmadığını göstermektedir. Oliveira RV ve ark.'nın sunduğu vakada 13 yaşındaki kız çocuğunda tanı anında açlık kan şekeri normal bulunmuş ve HbA1c düzeyi %6,8 olarak verilmiştir (10). MODY-3 hastalarının insülin rezervleri normal olduğu için C-peptid düzeylerinin normal gelmesi beklenir. Yine tip 1 diyabette anti-GAD antikorları pozitif gelmesi beklenir. Sunulan vakada C-peptid düzeyi 1,87 ng/mL gelmiş olup normal sınırlardadır ve anti-GAD antikorları negatif gelmesi ile tip 1 diyabetten ayırıcı tanı yapılmıştır.

MODY-3 hastaları diyabetin makro ve mikro komplikasyonları açısından risk altındadır (1). Bu vakada da retina muayenesinde eksüdalar görülmüş olup diyabete bağlı proliferatif olmayan retinopati gelişmiştir.

Sonuç

Yeni diyabet tanısı koyulan ve tip 2 DM fenotipine uymayan hastalarda hasta yaşı tipik aralıkta olmasa bile MODY akıldan tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and

Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.

2. Carmody D, Støy J, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH.. A clinical guide to monogenic diabetes. In Genetic diagnosis of endocrine Disorders, Academic Press. 2016; 21-30.
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504-8.
4. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature 1996;384(6608):455-8.
5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzman M, Shepherd M, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. Diabetes Care 2005;28(7):1751-6.
6. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alter treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. Diabet Med 2009;26(4):437-41.
7. Xu Q, Kan CX, Hou NN, Sun XD. Novel HNF1A gene mutation in maturity-onset diabetes of the young: A case report. World J Clin Cases. 2022;10(6):1909-13.
8. Harryvan TJ, Tushuizen ME. A Young Patient With Diabetes and Liver Tumors. Gastroenterology 2018;155(1):25-6.
9. Forlani G, Zucchini S, DiRocco A, DiLuzio R, Scipione M, Marasco E, et al. Double heterozygous mutations involving both HNF1A/MODY3 and HNF4A/MODY1 genes: a case report. Diabetes Care 2010;33(11):2336-8.
10. Oliveira RV, Bernardo T, Martins S, Sequeira A. Monogenic diabetes: a new pathogenic variant of HNF1A gene. BMJ Case Rep. 2021;14(1):e231837.

İletişim:

Arş.Gör.Dr. Muhammed Ali Atasever
Samsun Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-mail: m.aliatasever05@gmail.com