

# Endogenní hypoglykémie: Několik dětských příběhů

# Glukóza

- Centrální role v energetickém metabolismu
- Poskytuje 38 mol ATP / mol oxidované glukózy
- Klíčový substrát energetického metabolismu mozkových buněk.

## Přísun glukózy do mozku

- Facilitovaná difúze závislá na aktuální glykémii.

**Hypoglykémie**



**Hypoglykorhachie (nízká hladina glukózy v mozkomíšním moku)**



**Energetický deficit mozkových buněk**



**AKUTNÍ OHROŽENÍ**

# Hypoglykémie

## neuroglykopénie

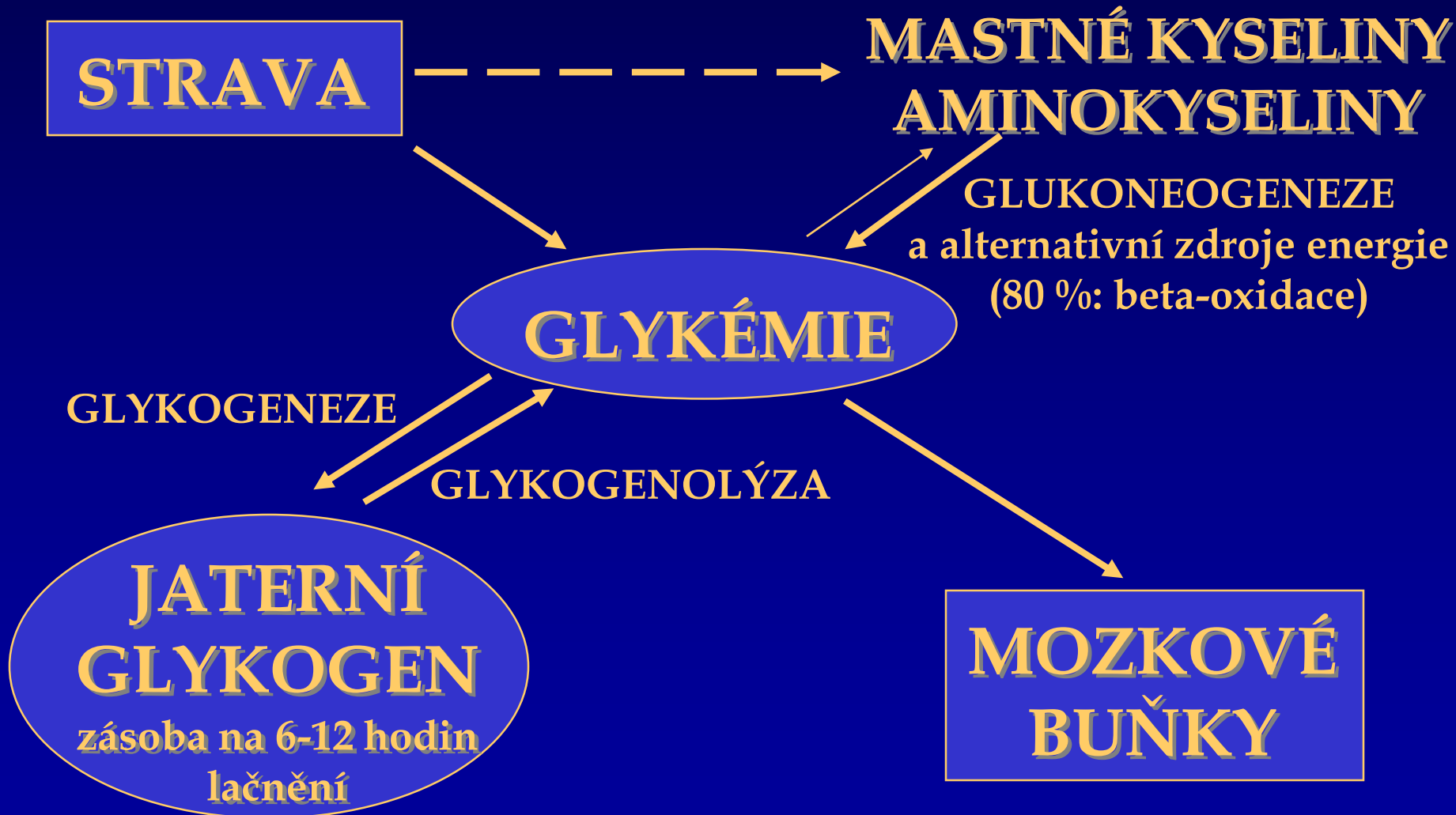
### Akutní:

- křeče
- porucha vědomí
- smrt

### Rekurentní/chronická:

- narušení vývoje mozku
- „atrofie“ mozku
- neurologické poruchy
- mentální retardace

# Regulace glykémie (I)



# Hypoglykémie

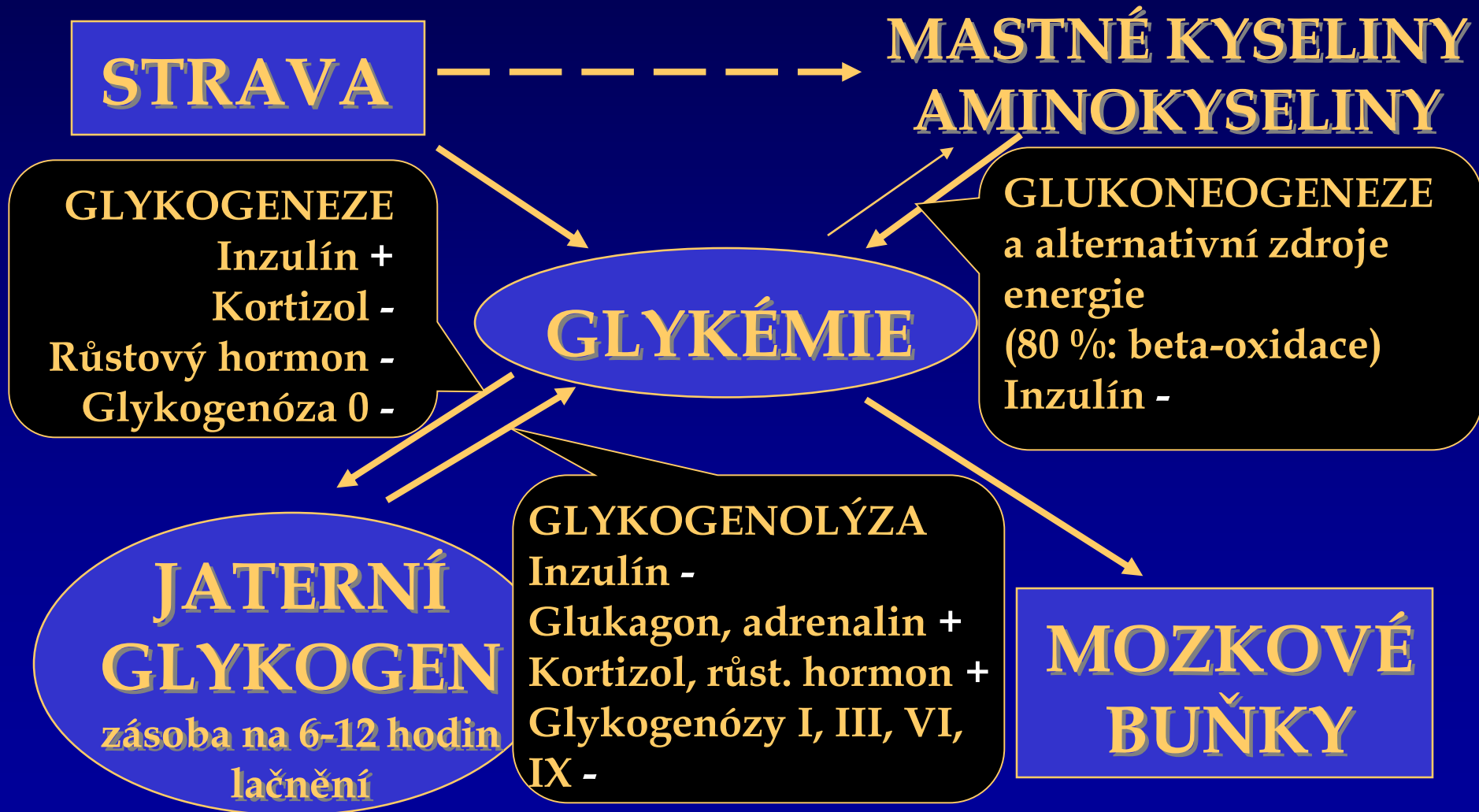
- Důsledek selhání energetického metabolismu



## Příčina

- chybění mobilizovatelných zásob jaterního glykogenu a/nebo volných mastných kyselin

# Regulace glykémie (II)



# Sofie

- Rodiče zdrávi.
- Z I. fyziologické gravidity, porod v 39 t.t. **PH 4000 g, PD 52 cm (LGA); AS 9-10-10.**
- Ve 38. hodině života prošednutí, hypotonie, změřena **glykémie 1,2 mmol/l.**
- Zajištěna G i.v. (až 13,5 mg/kg/min), přesto se hypoglykémie opakují.





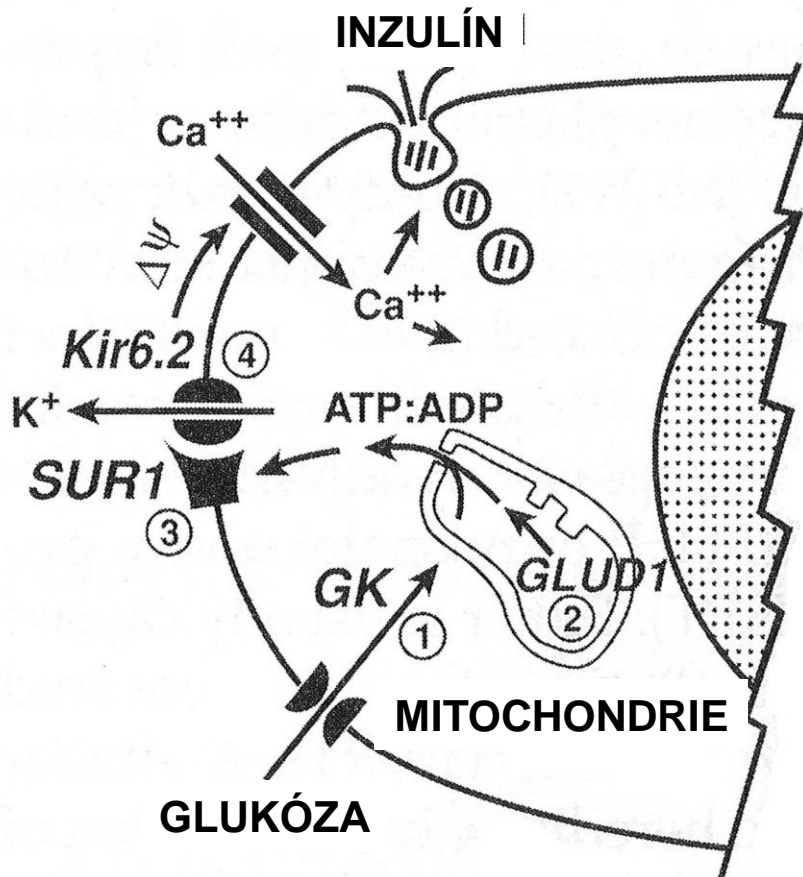
- Přeložena na JIRP, zde **hypoglykémie 0,9 mmol/l** a současně změřena hladina **IRI 103,2 mIU/l**.
- Stav komplikován katetrovou sepsí, zajištěna dvojkombinací antibiotik.
- 11. den života přeložena na naši kliniku, první den byla zachycena **hypoglykémie 1,1 mmol/l**, nabrán „**kritický vzorek**“:
  - **betahydroxybutyrát 0,1 mmol/l**
  - **IRI 13,7 mIU/l; C-peptid 1604,0 pmol/l**
  - kortizol 482 nmol/l
  - růstový hormon 14,20 ug/l
  - triglyceridy 1,78 mmol/l; laktát 3,74 mmol/l

**= Kongenitální hyperinzulinismus**

# CHI / PHHI

Aktivační mutace některého z genů, které kódují proteiny významné pro sekreci inzulínu z  $\beta$ -buněk:

1. Glukokináza
2. Glutamátdehydrogenáza
3. SUR1
4. Kir6.2



# Farmakologická léčba

- Od 1. dne **diazoxid (Proglicem) 12,5 mg/kg/den** p.o. rozděleno do 4 denních dávek - přechodně vysazena G i.v., hypoglykémie se však opakují.
- Od 6. dne přidán **octreotid (Sandostatin) 20 ug/kg/den** s.c. rozděleno do 4 denních dávek – spolu s fortifikací stravy **maltodextrinem** do každého krmení uspokojivé glykémie, propuštěna domů.
- Za 3 měsíce **opět frekventně hypoglykémie** - navýšena dávka **octreotidu na 25 ug/kg/den**.

## Data senzoru (mmol/l)

Út 25.9

St 26.9

Čt 27.9

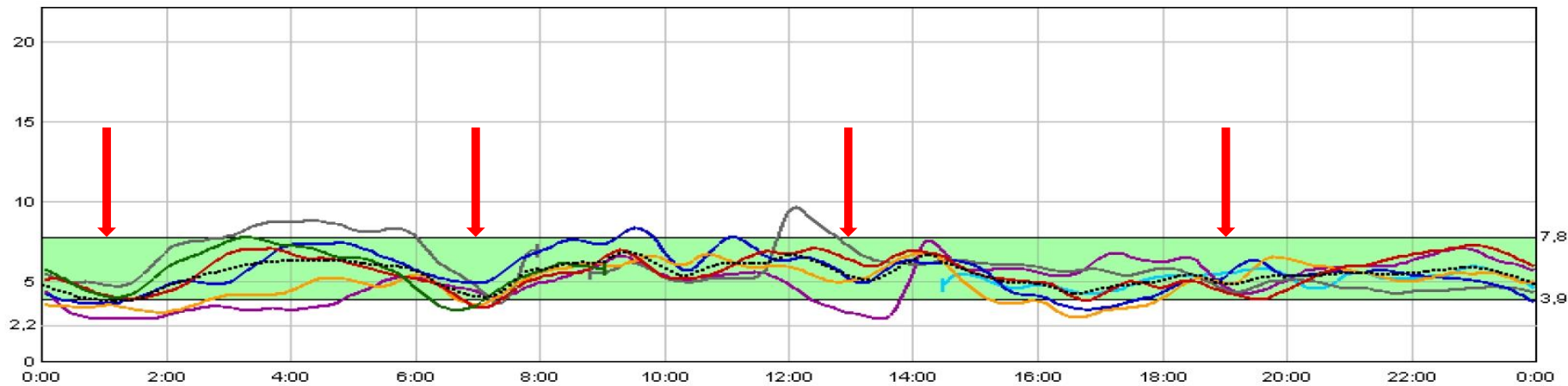
Pá 28.9

So 29.9

Ne 30.9

Po 1.10

Průměr



- á 3 hod krmení
- á 3 hod měření glykémie
- á 6 hod léčba s.c./p.o.
- PMV v rámci normy
- EEG bez specifických změn
- prospívá

# Molekulárně genetické vyšetření

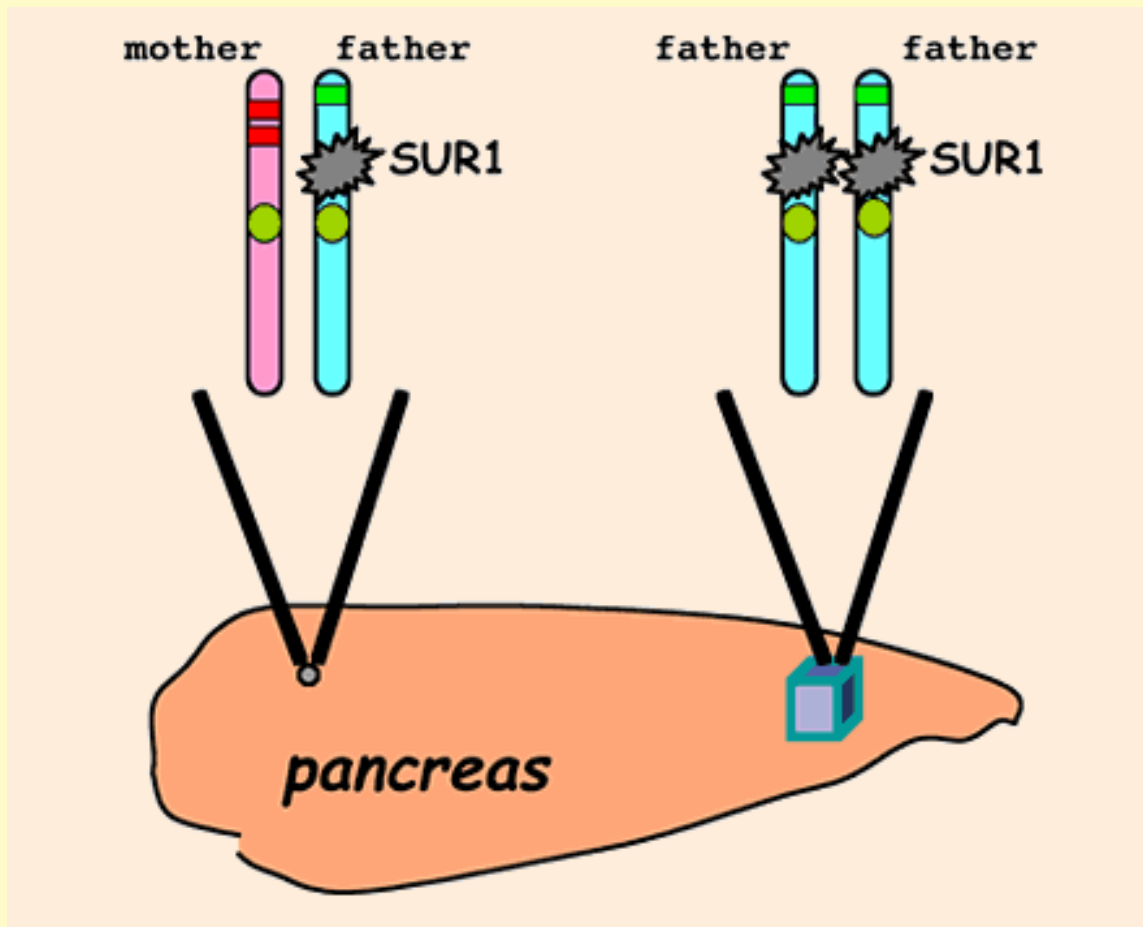
- U **Sofie** byla prokázána **heterozygotní mutace ABCC8 genu (IVS10-10T>G)** kódující SUR1 podjednotku K(ATP) kanálu beta buňky.
- Mutace v genech *KCNJ11*, *GCK*, *HNF4A* byly vyloučeny.
- Tato mutace nebyla dosud popsána, nachází se v oblasti intronu před exonem 11, která je důležitá pro splicing genu. Záměnou T za G pravděpodobně dojde k přeskočení exonu 11. Tato intronová oblast je evolučně konzervovaná.

IVS10-10T>G/WT  
hyperinzulinismus



IVS10-10T>G/WT  
zdravý





U Sofie **postzygoticky** (somaticky) došlo k **uniparentální izodizomii paternálně zděděné mutace**.

Tento jev se projevuje ve tkáni pankreatu **fokálním hyperinzulinismem**.

# $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT



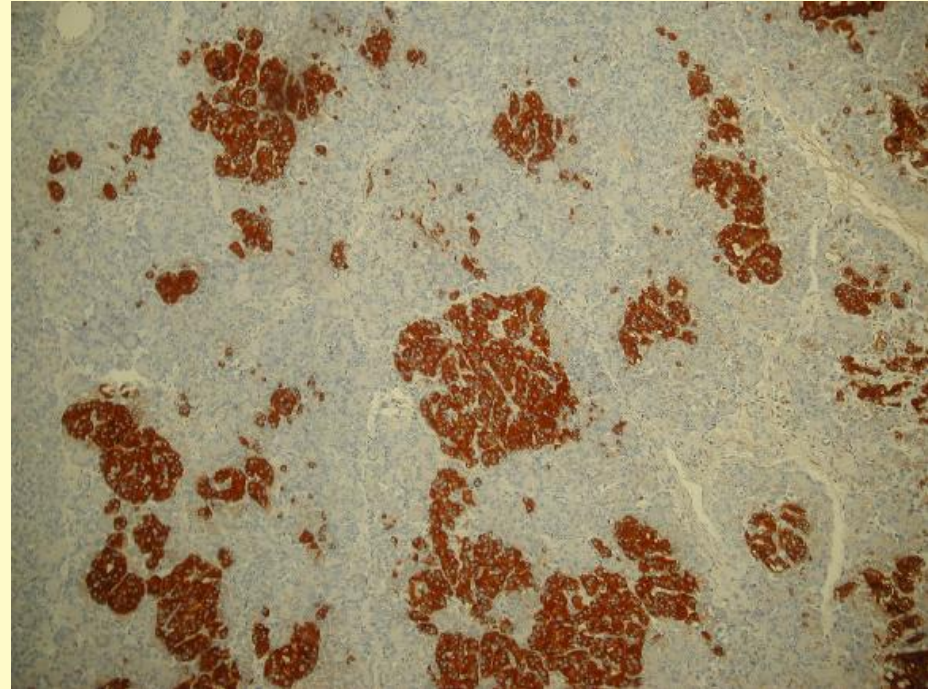
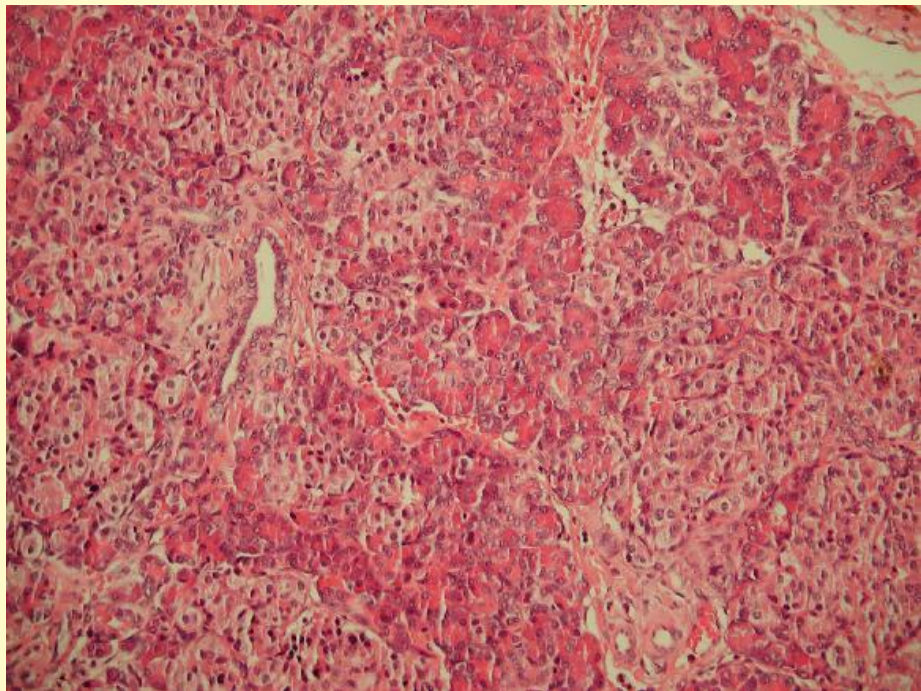


# Chirurgická léčba



Ve věku 5 měsíců provedena **parciální resekce pankreatu** (kauda a část těla).

# Histologie

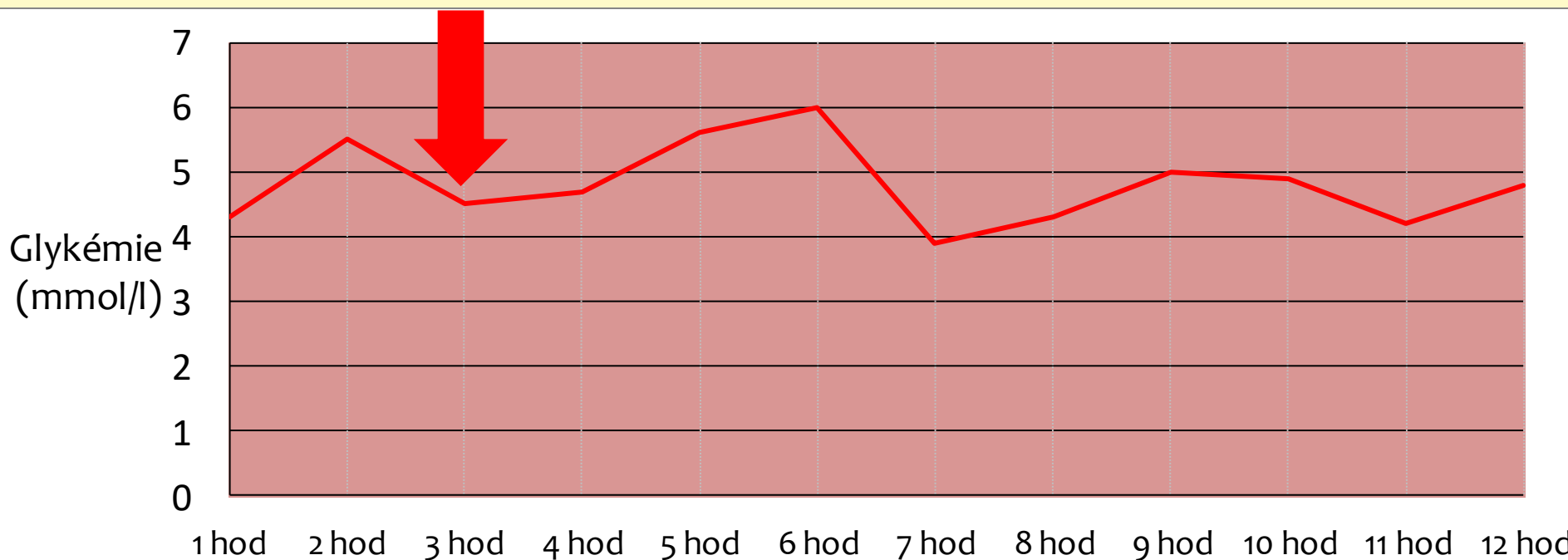


Neopouzdržené ložisko tkáně, které je tvořeno aciny a vývody pankreatu, mezi kterými jsou **hyperplastické a nepravidelné Langherhansovy ostrůvky** splývající dohromady.

# Pooperační průběh

- **1. – 4. den:** Glukóza i.v. 4... 3... 2 mg/kg/min.
- **5. den:** obnoven p.o. příjem stravy.

## Glukóza i.v. EX



# Sofie ve věku 8 měsíců



**Eliška**



16.10.06 m 22<sup>29</sup> 3490/54

**Eliška se narodila zdravým nepříbuzným rodičům. Má o dva roky staršího zdravého bratra.**

**Již před narozením hodně rostla. Fetální sonografie ukázala:**

- makrosomii
- hepatomegalii
- nefromegalii.



16.10.06 m 22<sup>29</sup> 3790/54

**Ve 34. týdnu těhotenství  
byla indikována sekce pro  
makrosomii:**

- **3790 g / 54 cm**
- **Apgar skóre 6-3-7, dušná  
při značné makroglosii.  
Po podání kyslíku se stav  
zlepšil**

- První den života asymptomatické hypoglykémie s minimem 1,3 mmol/l
- Z téhož odběru hladina inzulínu 20,3 mIU/l

## ⇒ HYPERINZULINEMICKÁ HYPOGLYKÉMIE

- Zpočátku byla nutná kontinuální i.v. infuze glukózy, poté se přechodně glykémie stabilizovaly při p.o. přídavicích maltodextrinu.
- Po 3 týdnech života opět klesaly k hodnotám až 1,7 mmol/l. Eliška byla přeložena na naši kliniku.
- Bylo nutné zahájit léčbu diazoxidem (Proglicem) a následně i oktreotidem (Sandostatin).





- Anomálie boltců
- Makroglosie
- Omfalokéla
- Visceromegalie
- Hyperinzulinismus
- Large for gestational age
- Velká placenta
- Dlouhý pupečník
- Polyhydramnion

**Beckwith-Wiedemannův syndrom**  
(exomphalos-makroglosie-gigantismus, EMG)

# Diagnostika

Příznak	% případů
Makroglosie	95
Kraniofaciální anomálie	80
Visceromegalie	80
Anomálie pupečníku	75
Anomálie boltců	70
Vyšší porodní hmotnost	60
Postnatální gigantismus	60
Obličejový naevus flameus	60
Hypoglykémie	30 – 50
Srdeční vada	20



# Etiologie BWS

**Genetické a/nebo epigenetické změny (chromozomální imprinting) 11p15.5, oblasti genů pro růstové faktory:**

- **trizomie s duplikaturou od otce**
- **paternální dizomie se ztrátou mateřského chromozomu.**

**V kritické oblasti se nadměrně exprimuje *INS* gen (kóduje inzulin) a *IGF2* gen (kóduje růstový promotor IGF-II).**

**Narušena exprese tumor-supresorových genů *CDKN1C* a *H19*.**



# **Etiologie BWS**

**Specifické korelace fenotyp – epigenotyp/genotyp**

**85 % sporadický výskyt**

**15 % familiární výskyt**

**Riziko embryonálních tumorů v prvních  
8 - 10 letech života dosahuje 4 - 21 %  
(medián 7,5 %)**

- nefroblastom**
- hepatoblastom**
- adrenální karcinom**
- rhabdomyosarkom**
- neuroblastom**

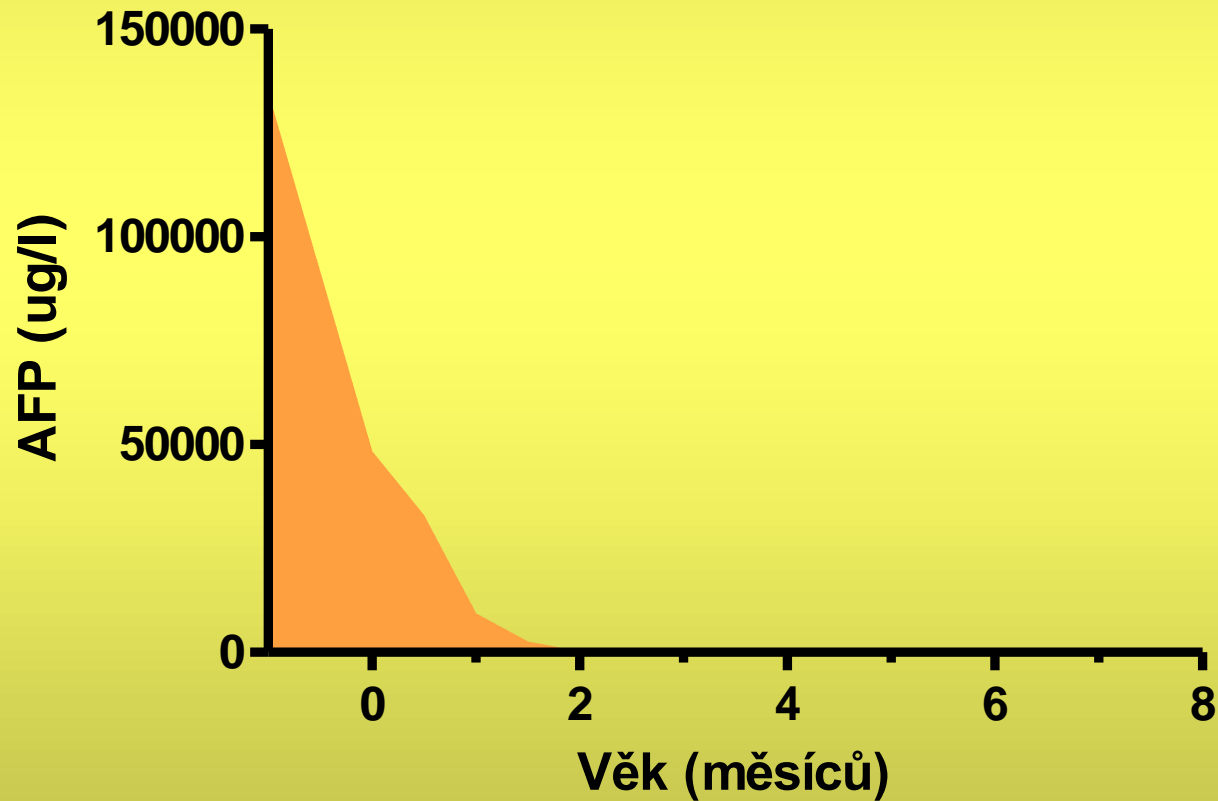


# Včasná detekce tumoru:

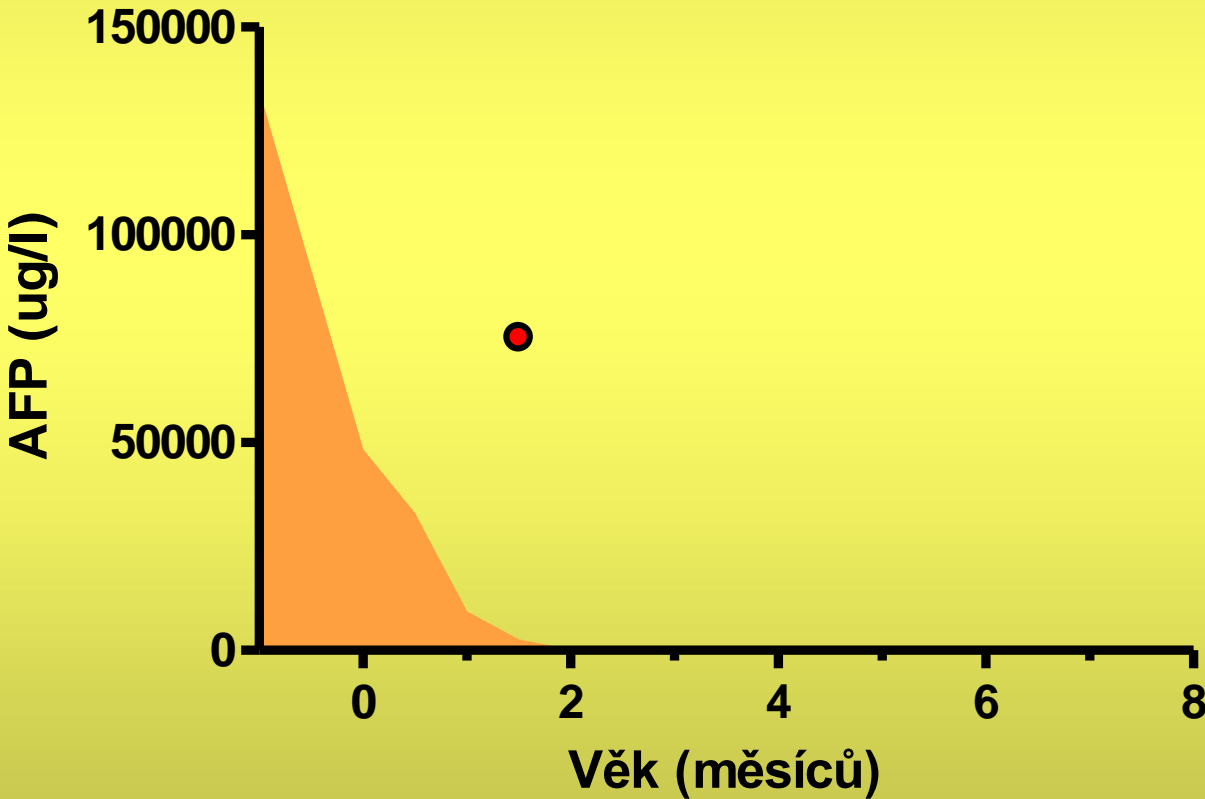
- **Sonografie ledvin, jater, pankreatu a nadledvin každé 3 měsíce do 8 let; při podezřelém nálezu CT / MRI**
- **Alfa-fetoprotein (AFP) každé 2-3 měsíce do 4 let**



# Eliška: hladina alfa-fetoproteinů

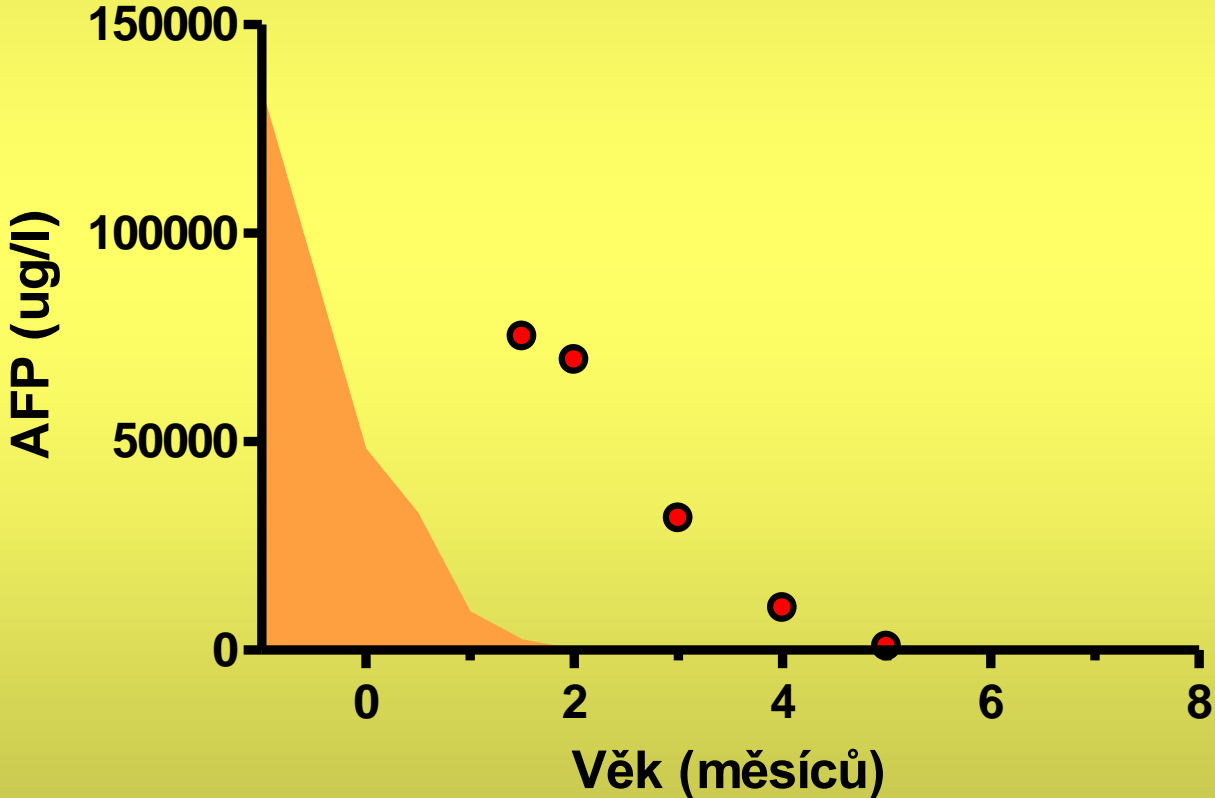


# Eliška: hladina alfa-fetoproteinů





# Eliška: hladina alfa-fetoproteinů





- **U Elišky se kombinovanou terapií podařilo stabilizovat glykémie a později dokonce vysadit Diazoxid.**
- **Významná makroglosie vedla jak k obtížím při polykání, tak k hypoxémii. Bylo nutné provést chirurgickou redukci jazyka s následnou dlouhodobou reedukací polykání.**



**Jen několik dní kolem  
Vánoc byla Eliška doma.  
Jinak byla hospitalizována  
5 měsíců a bylo nutné  
řešit řadu komplikací.  
Prospívala ale výtečně.**

# Věk 17 měsíců: CT

Name: MANDINCOVA Eliška  
ID: 0660162811  
DoB: 16.10.2006  
Date: 7.3.2008  
Time: 8:30:44  
No.: 17  
k: 1.83

A



Inst: FN Motol - EZMa  
Model: Aquilion  
17

B



Inst: FN Motol - EZMa  
Model: Aquilion  
38

AcqNo: 2  
SL: -48.00  
ST: 3.00  
CS:  
TI: 500  
KV: 120.00  
mA: 25  
Feed:

P

CM:  
GT: 0.00  
IaC:  
W: 00330  
C: 00035

CM:  
GT: 0.00  
IaC: Coronal  
W: 00330  
C: 00035

# BWS: prognóza



- **Mortalita 20-25 % do 1 roku věku**
  - Nedonošenost
  - Srdeční vady
  - Hypoglykémie
  - Nádory
- **Intelektuální vývoj závisí zejména na poškození hypoglykémiami**
- **Růst obvykle trvale nad P95 ještě v 1. roce, ale dospělá výška je normální**
- **Po překonání kojeneckého období bývá již vývoj poměrně příznivý, hypoglykémie ustupují**
- **Vzhledem k očekávané incidenci 1:13 700 zůstává zřejmě většina dětí nedagnostikována.**

# **Příběh Martiny**

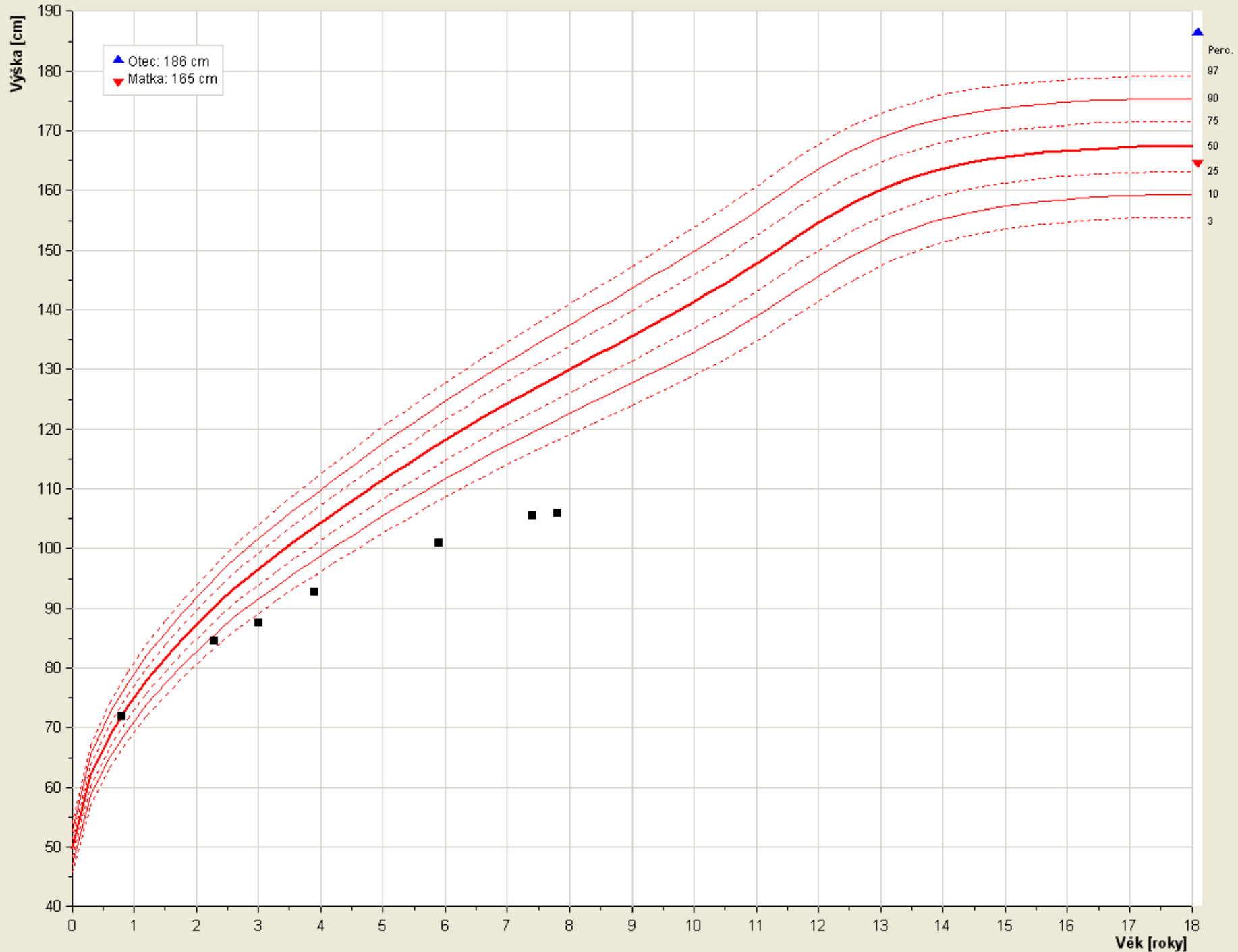
# Martina

- 1. fyziol. těh., porod ve 40. týdnu, 3020 g / 50 cm, Apgar skóre 9-10-10
- druhý den života - tonické křeče, apnoe
- glykémie 1,2 mmol/l
- po krátké infuzi glukózy stav upraven

- v 8 měsících věku ráno nalačno záškuby končetin, krátká porucha vědomí
- po sladkém čaji se stav upravil
- žádné laboratorní vyšetření
- vyšetřena na dětském oddělení
- EEG: středně abnormální záznam
- Dg. Epilepsie – zavedena antiepileptická léčba
- ataky křečí se opakují, obvykle během interkurentních onemocnění
- postupně Dg. „Refrakterní epilepsie“



- V 7,5 letech výška 106,5 cm (-3,4 SD), poslána k vyšetření pro poruchu růstu

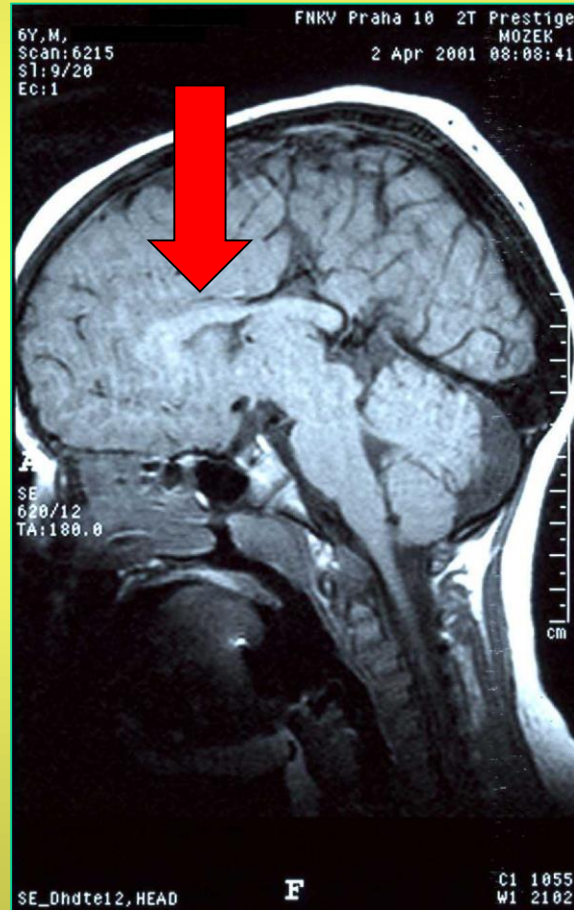
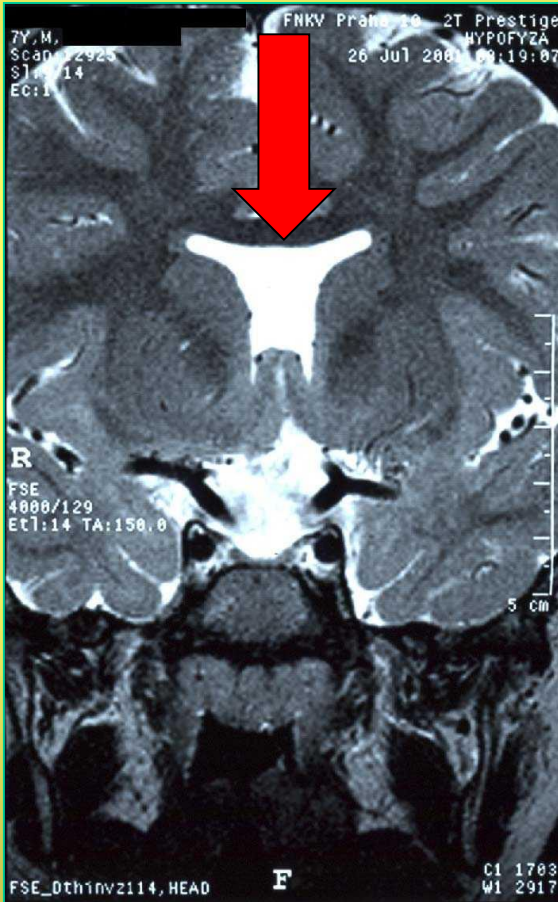


- V 7,5 letech výška 106,5 cm (-3,4 SD), poslána k vyšetření pro poruchu růstu
- IQ 74
- spontánní hypoglykémie 1,8 mmol/l po dvojím zvracení
- při hypoglykémii:
  - inzulín 0,2 mIU/l
  - C-peptid 35 pmol/l
  - růstový hormon < 1,5 mIU/l
  - kortizol 180 nmol/l
- Dg.: Deficit růstového hormonu, deficit TSH, deficit ACTH - panhypopituitarismus

- špatně vidí na levé oko
- VOP 6/6-9
- VOL 6/60-36
- fundus: papily oboustranně světlejší, vlevo papila až křídově bledá, vertikálně oválná, menší než vpravo



# Magnetická rezonance



# Septo-optická dysplázie

- *hypoplázie optiků; porucha zraku*
- *středočárové defekty CNS*
- *deficit hypofyzárních hormonů*

# Septo-optická dysplázie

**Hormonální  
deficit**

**Novorozenecké příznaky**

---

**GH**

**ACTH → kortisol**

**TSH → tyroxin**

**FSH, LH**

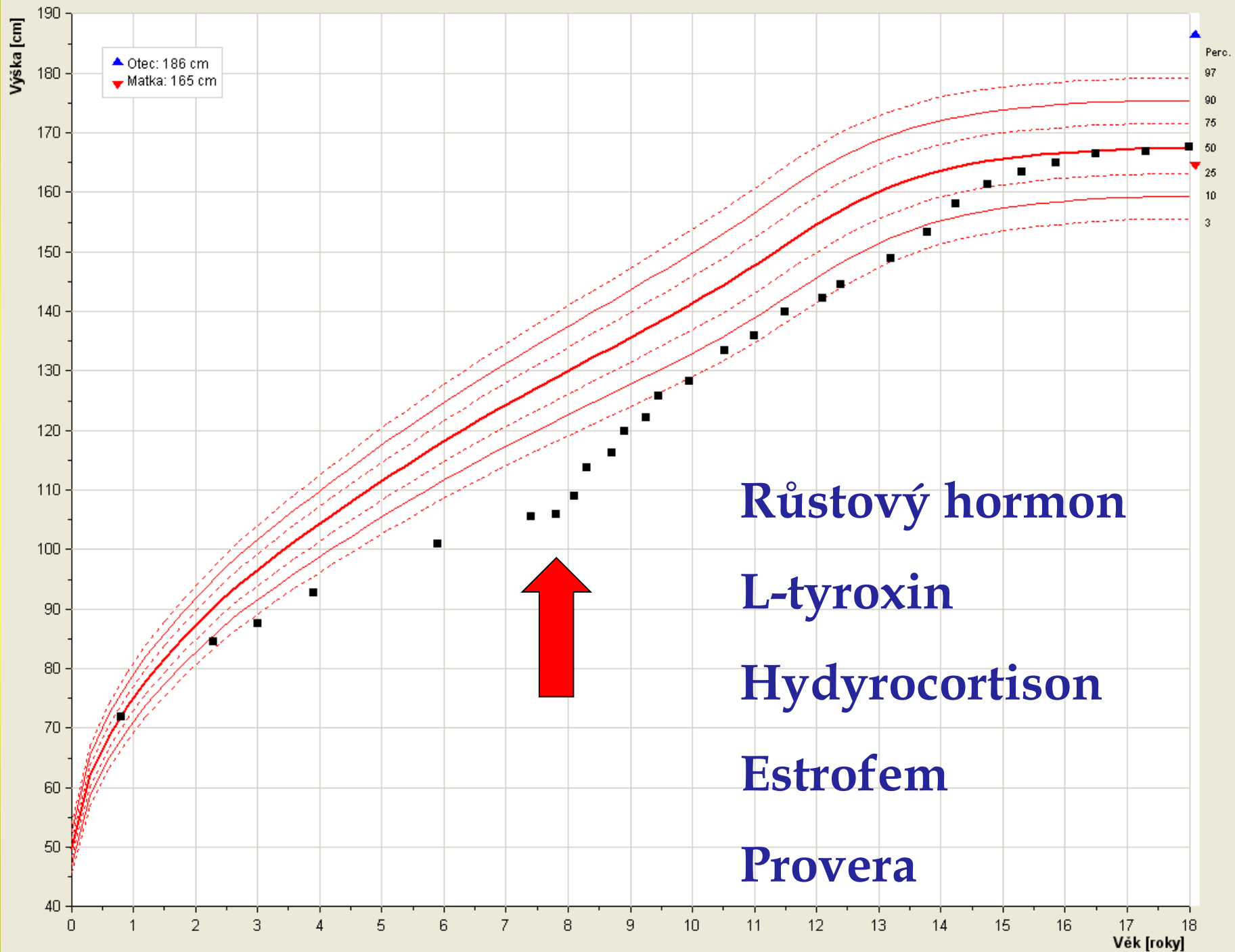
**(ADH)**

} hypoglykémie

protrahovaný ikterus

testikulární retence

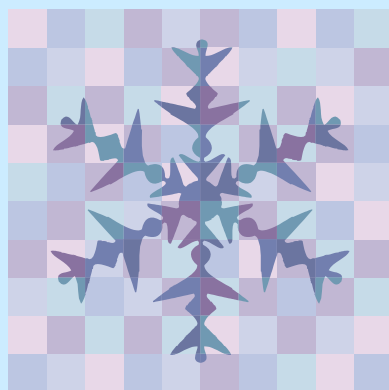
(dehydratace)

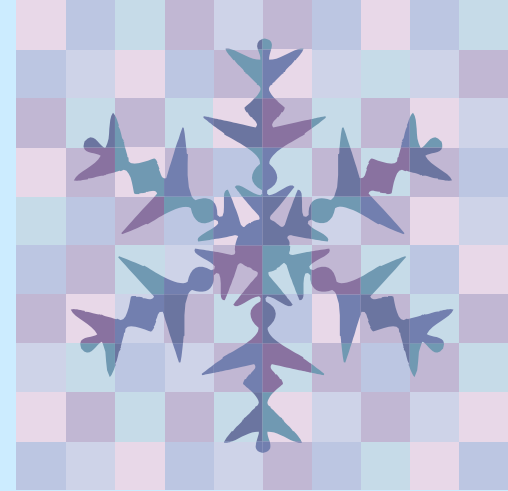




- Martina absolvovala speciální školu
- Vyučila se kuchařkou
- Sama řídí svoji medikaci, i když má doma i podporu rodičů
- Nedávno byla předána do péče endokrinologa dospělého věku

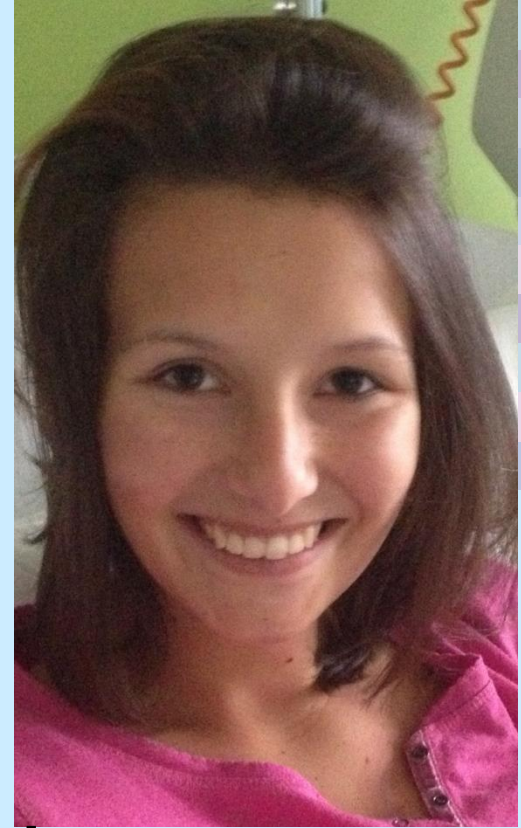
# ADÉLA SE KONEČNĚ NAVEČĚŘELA (Vánoční příběh)





**20. prosince byla přijata na lůžkovou stanici KAR 17letá dívka, přivezená v bezvědomí s křečemi, s hypoglykemií 1,1 mmol/l.**

**Je prý léčena pro mentální anorexii, v noci požila trochu alkoholu a ráno zkolabovala.**



**21. prosince nám přeložili Adélu jako stav po hypoglykémii nejasné etiologie. Adéla byla unavená, ale lucidní.**

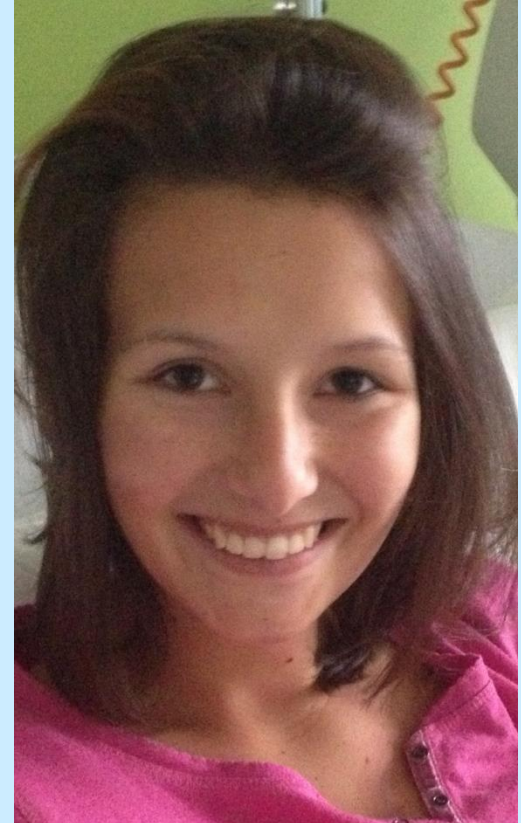
**Podělila se s námi o svůj příběh, který odpoledne doplnili její rodiče.**

Adéla bývala výkonnostní sportovkyní – skákala závodně na trampolíně. Na jaře 2013 sportu zanechala, protože se cítila velmi unavená.

Červenec strávila na brigádě ve skladu supermarketu. Časně vstávala a musela fyzicky hodně pracovat. Nevedlo se jí dobře. Často odbíhala zvracet. Téměř nemohla jíst. Podle popisu v časopisech pro mladé dívky začala věřit, že trpí mentální anorexií. Ztratila 7 kg váhy.

Jednoho dne zkolabovala. V nemocnici jí změřili glykémii 1,9 mmol/l, ale po infuzi glukózy ji propustili domů.

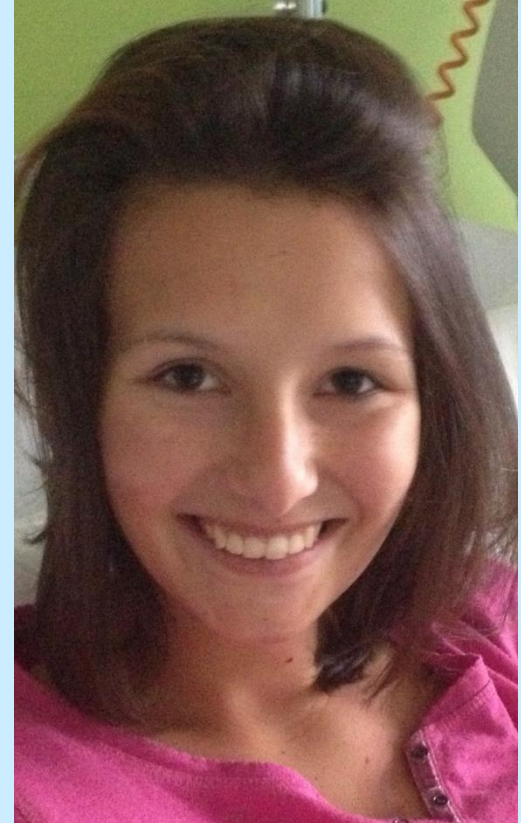
Rodiče zašli s Adélou k endokrinologovi dospělého věku. Ten stav označil za jasnou mentální anorexií. Adéla dostala od psychiatra antidepresiva, ale léky moc nebrala.



Ve středu před Vánoci byla na maturitním plese. Popíjela umírněná množství alkoholu.

Po after-party přišla do bytu spolužačky, kde se chtěly dospat. Bylo jí hodně špatně a zvracela. Maminka spolužačky, lékařka, usoudila, že dívky trochu přebraly.

Během dopoledne Adéla upadla do bezvědomí. RZP ji odvezla na urgentní příjem.





Když jsme u nás na klinice Adélu v pátek před Štědrým dnem poprvé uviděli, byla letně opálená. Prý už od dubna, kdy strávila jeden krásný den na plovárně.

Stěžovala si, že kolem nehtů má pigmentu až moc. V podstatě se jí ale nová barva pleti docela líbí.



V laboratorním informačním systému jsme si přečetli, že v odběru na KAR brzy po hypoglykémii 1,1 mmol/l měla Adéla

- inzulín pod 0,2 mIU/l
- C-peptid 38 pmol/l
- růstový hormon 14,1 ug/l
- kortizol pod 5,5 nmol/l.

Iontogram byl ještě vyrovnaný ( $\text{Na}^+$  136,  $\text{K}^+$  4,4 mmol/l).





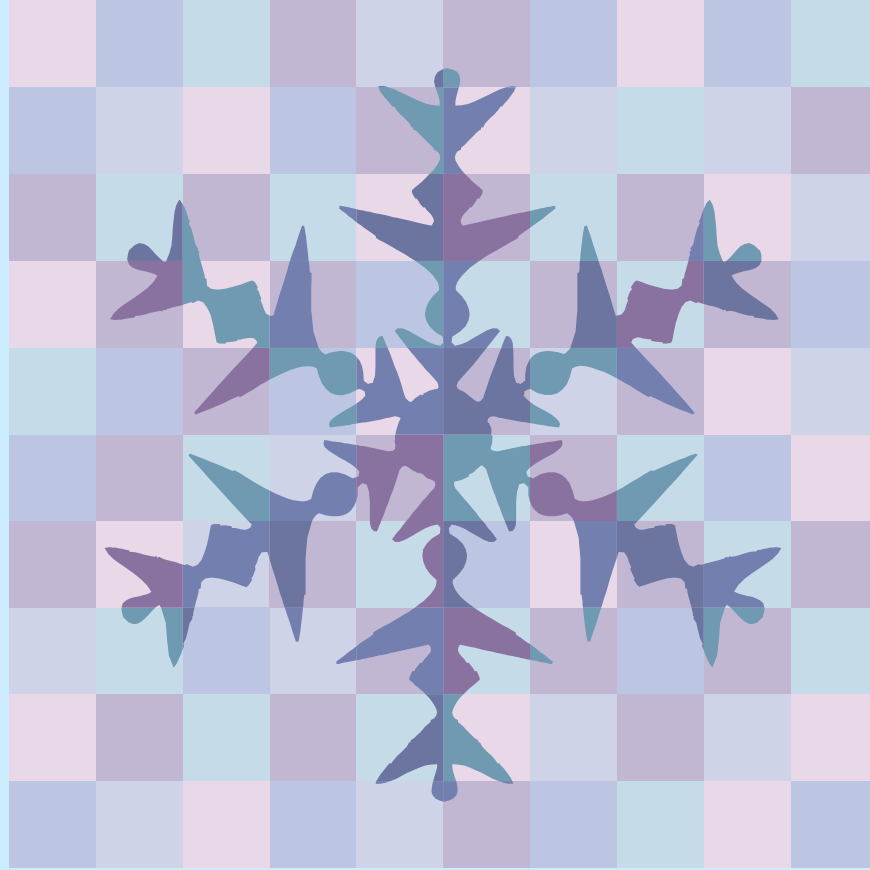
Chvilku jsme museli Adélu paradoxně přesvědčovat, že mentální anorexii nemá, že jejím problémem jsou nadledviny.

Když jí vyhrkly slzy, slíbili jsme jí vcelku jednoduchou a účinnou léčbu.



Adélu přišli do nemocnice navštívit spolužáci.

Ten večer se po první tabletě Hydrocortisonu konečně dobře navečeřela.



Adéla prožila Vánoce už doma. Rodiče i ona si postupně uvědomili, že od fatálního konce ji dělil malý krůček.

Diagnóza Addisonovy nemoci a tablety Hydrocortisonu a Fludrocortisonu pro ni byly nejlepším vánočním dárkem.

# Příběh Jany (I)

- Ve 3,5 letech se u Jany objevilo bezvědomí s křečemi v 7.30 hod. po celonočním lačnění. Předcházející den byla unavená a mnoho nejedla.
- glykémie 0,8 mmol/l
- Po i.v. bolusu 40 % glukózy příznaky ihned ustoupily
- Do té doby zdráva, růst v normě
- Dva klinicky zdraví sourozenci. Sourozenec mužského pohlaví ale zemřel náhle o 5 let dříve poránu třetí den života. Pitva prokázala difúzní steatózu myokardu a jater

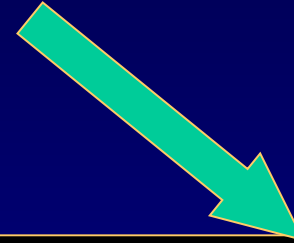
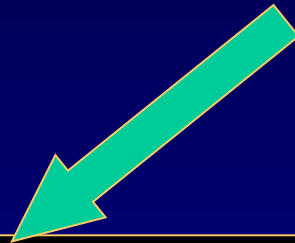
## Příběh Jany (II)

- Další ráno v nemocnici nalačno měla glykémii 1,5 mmol/l, bez příznaků.  
Ketolátky v moči – jen slabě pozitivní
- Při hypoglykémii 1,5 mmol/l:  
inzulín 3,9 mIU/l, C-peptid 9 pmol/l, kortizol 1300 nmol/l, GH 15 mIU/l (7,5 ug/l)
- Glukagonový test (1 mg/1,73 m<sup>2</sup>) – glykémie nalačno 4,3 mmol/l, po stimulaci 8,5 mmol/l
- sérový volný karnitin 4,0 umol/l (norma 24-62), celkový karnitin 6,4 umol/l (norma 34-83)
- Dg: Deficit medium chain acyl-CoA dehydrogenázy (MCAD)
- Jana bohužel zemřela doma o dva roky později

# Poučení z dětských příběhů

1. Rozpoznat rizikové novorozence

# Novorozenecká hypoglykémie



přechodná

„benigní“

předvídatelná

( častá )

trvalá / rekurentní

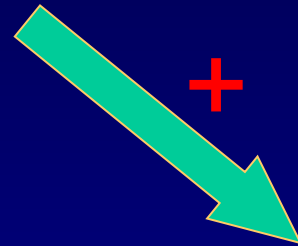
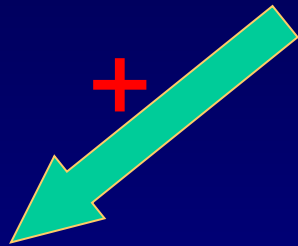
„maligní“

bez zjevné příčiny

( vzácná )

# „Benigní“ novorozenecká hypoglykémie

Fyziologická časně postnatální nutriční deprivace



## Omezené energetické rezervy

- nedonošenost
- IUGR
- placentární insuficience

## Zvýšená spotřeba energie

- RDS
- perinatální asfyxie
- polycytémie
- hypotermie
- systémová infekce



# „Benigní“ novorozenecká hypoglykémie

- rizika lze obvykle rozpoznat
- selhání energetického metabolismu lze předejít

# „Maligní“ novorozenecká hypoglykémie

- děti s dostatečnou nutriční rezervou
- neschopnost mobilizovat energetické substráty vlivem endokrinní či metabolické poruchy

# „Maligní“ novorozenecká hypoglykémie

- kongenitální hyperinzulinismus
- deficit kortizolu
- deficit růstového hormonu
- poruchy glykogenolýzy (glykogenózy)
- poruchy beta-oxidace
- některé jiné metabolické poruchy

# Poučení z dětských příběhů

2. U kojenců a dětí s „epileptiformními“ příznaky je třeba vyloučit hypoglykémii
3. Odběry krve a moči při hypoglykémii jsou rozhodující pro určení diagnózy
4. U dětí s polyglandulární autoimunitou by měla být sledována funkce nadledvin
5. Rodiče dětí s rizikem hypoglykémie by si měli uvědomovat riziko ohrožení života při dlouhém hladovění, po zvracení či při interkurentních onemocněních – okamžitá infuze glukózy v nemocnici může zachránit život