

Diagnostika a liečba kongenitálneho hyperinzulinizmu

Doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.^{1,2}, RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.²

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²DIABGENE a Oddelenie porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Kongenitálny hyperinzulinizmus (CHI) je častou príčinou závažných perzistujúcich hypoglykémii u detí. Pre prognózu je kľúčová včasná diagnostika s identifikáciou etiológie ochorenia metódami DNA analýzy. Podľa príčiny CHI sa volí aj adekvátna liečba.

Kľúčové slová: hypoglykémie, kongenitálny hyperinzulinizmus, DNA analýza, diazoxid, analógy somatostatínu

Diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism

Congenital hyperinsulinaemia (CHI) is a common cause of severe persistent hypoglycemia in children. CHI prognosis depends on an early diagnosis including the identification of the causative mutation by DNA analysis. Appropriate treatment is chosen according to the cause of CHI.

Key words: hypoglycaemia, congenital hyperinsulinism, DNA analysis, diazoxid, somatostatine analogues

Pediatr. prax, 2018;19(6):283-284

Úvod

Opakované hypoglykémie u detí môžu mať negatívny vplyv na rozvoj mozgových funkcií a v najzávažnejších prípadoch môžu viesť až k úmrtiu dieťaťa. Z tohto hľadiska sú najrizikovejšie hypoglykémie, ktoré nie sú sprevádzané vzostupom plazmatickej koncentrácie sekundárneho zdroja energie pre mozog – ketolátok. Príčinou týchto aketotických hypoglykémii u dojčiat a batoliat býva nadmerná sekrécia inzulínu, označovaná aj ako kongenitálny hyperinzulinizmus.

Kongenitálny hyperinzulinizmus (CHI) je pomenovanie pre hypoglykémie s nadprodukciou inzulínu na podklade genetického defektu, ktorý zasahuje do sekrécie inzulínu v B-bunkách pankreasu. Klinicky sa prejavuje závažnými hypoglykémiami, ktoré môžu mať za následok trvalé poškodenie mozgu (1). Výskyt kongenitálneho hyperinzulinizmu je vo väčšine európskych krajín 1 : 30 000 až 1 : 50 000 živo narodených detí (2).

Etiológia a patogenéza

Vo viac ako 50 % prípadov je etiológia kongenitálneho hyperinzulinizmu známa, pričom najčastejšie ide o mutácie v génoch zodpovedných za sekrécia inzulínu (3, 4). Najčastejšie sú mutácie génov *KCNJ11* a *ABCC8*, ktoré kódujú podjednotky draslíkového kanála a sú zodpovedné za 40 – 45 % prípadov izolovaného CHI (5). Ich klinický obraz ale

môže byť veľmi rôznorodý, v závislosti od typu mutácie. Dominantné mutácie sú menej časté, ale spôsobujú takmer všetky familiárne formy. Na klinické prejavenie sa vtedy stačí poškodenie jednej z alel génu. Recessívne mutácie sú oveľa častejšie, ale na klinickú manifestáciu sú potrebné mutácie oboch alel génu. Pri zdedení mutovanej alely od matky aj od otca sú poškodené obe alely génu vo všetkých B-bunkách pankreasu a vzniká difúzna hyperplázia B-buniek so závažným klinickým priebehom. Recessívne mutácie sa môžu klinicky prejaviť, aj keď dieťa zdedí len jednu mutovanú alelu – a druhá sa poškodí počas intrauterinného vývoja – vznikajú tak fokálne formy. Mutácie génov *ABCC8* a *KCNJ11* sú jedinou známou príčinou fokálnych foriem CHI (3). DNA diagnostike CHI sa na Slovensku venuje laboratórium DIABGENE (www.diabgene.sk).

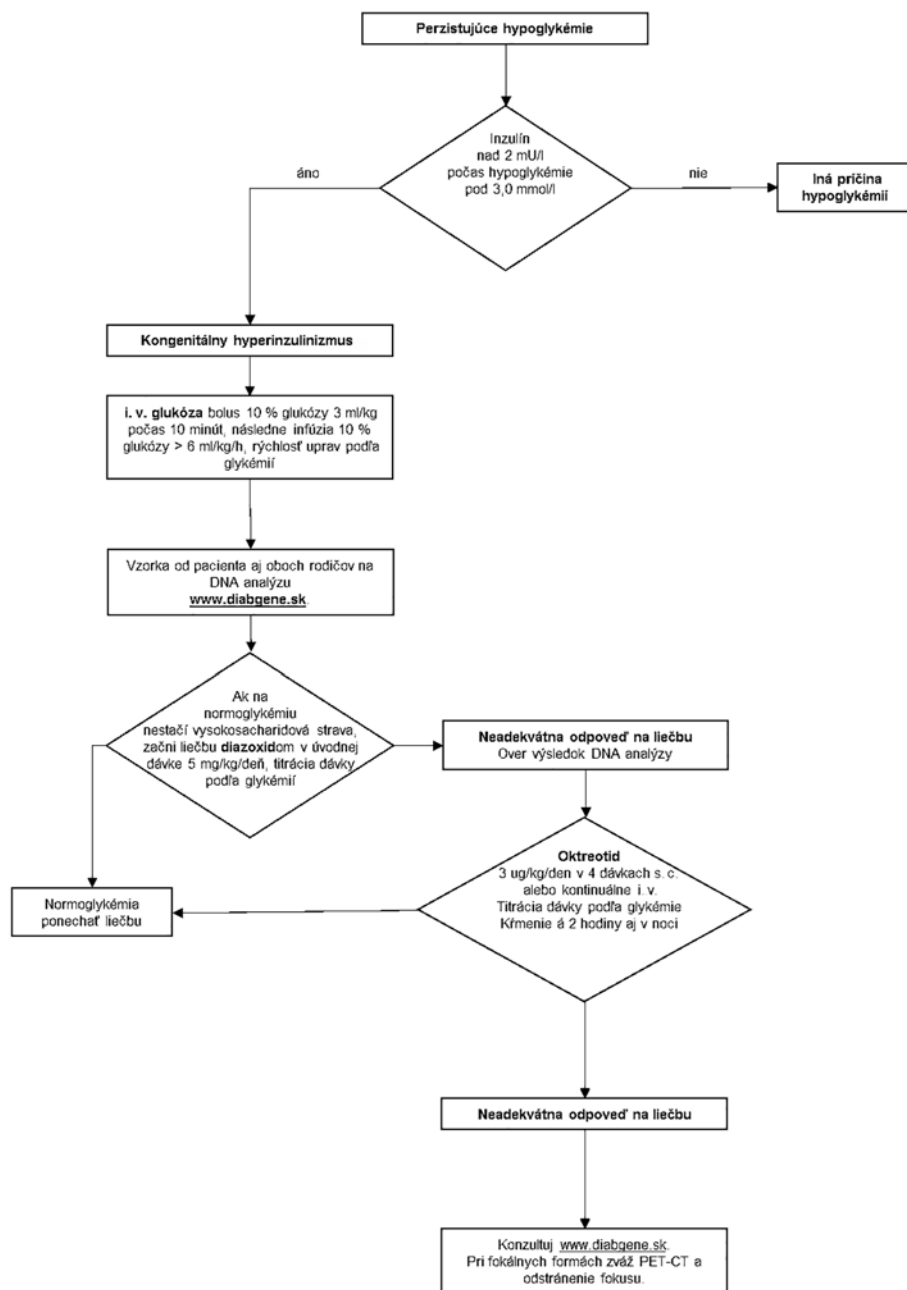
Patogenéza vzniku hypoglykémii je pri všetkých formách kongenitálneho hyperinzulinizmu rovnaká a súvisí s nadprodukciou inzulínu (6). Pri CHI nefunguje riadenie vylučovania inzulínu, ktoré je nezávislé od glykémie. Napriek hypoglykémii pokračuje nadprodukcía inzulínu. Tento fakt je kľúčový pri diagnostike CHI. Počas hypoglykémie je najviac ohrozeným orgánom mozog, nakoľko inzulín znižuje plazmatické koncentrácie primárneho (glukóza) aj sekundárneho (ketolátky) zdroja energie pre mozog.

Klinický obraz

Nadprodukcía inzulínu počas intrauterinného vývoja sa prejavuje makrozómiou novorodenca. Väčšina prípadov CHI sa manifestuje hypoglykémiami už v neonatálnom období. Príznaky sú nešpecifické (slabé satie, letargia alebo iritabilita), pri závažnejšej hypoglykémii to môže byť apnoe, kŕče a kóma. Pri manifestácii CHI neskôr sú príznakmi hypoglykémie kŕče a epizódy ospalosti alebo iritability. Stupeň poškodenia mozgu závisí od závažnosti a dĺžky trvania hypoglykémie, ako aj od vnímavosti mozgového tkaniva, preto je vo všeobecnosti ťažko odhadnuteľný (6).

Diagnostika

Včasná diagnóza je nesmierne dôležitá najmä vzhľadom na riziko poškodenia mozgu hypoglykémiou. Diagnostické kritériá pre CHI sú uvedené v algoritme (obrázok 1). Ďalším krokom diagnostického procesu je rýchla identifikácia pacientov, ktorí nereagujú adekvátne na štandardnú liečbu a vyžadujú agresívnejší terapeutický prístup (7). Na ich identifikáciu sa využíva najmä citlivosť na diazoxid, PET-CT a DNA analýza. Rezistencia na diazoxid (liek voľby v chronickej liečbe CHI) je prvým znakom závažnej formy ochorenia. V publikovaných súboroch 55 – 60 % z diazoxid rezistentných pacientov má fokálnu formu CHI na podklade *ABCC8* alebo *KCNJ11* mutácií, zvyšok tvoria pacienti s difúznymi

Obrázok 1. Diagnostický a terapeutický algoritmus kongenitálneho hyperinzulinizmu u detí

mi formami. Odlíšenie prináša DNA analýza – akýkoľvek iný nález ako paternálna ABCC8 alebo KCNJ11 mutácia prakticky vylučuje fokálnu formu. V prípade paternálnych mutácií je ale potrebné fokálnu formu verifikovať pomocou PET-CT s použitím 18F-L-DOPA. Pred chirurgickým výkonom je nevyhnutné PET-CT na určenie presnej polohy ložiska. Keďže DNA analýza má vyššiu senzitivitu (100 %), ale nižšiu špecificitu ako PET-CT, stále častejšie sa volí ako prvá metóda (8).

Liečba

Cieľom liečby CHI je dosiahnutie normoglykémie (3,5 – 5,6 mmol/l), pričom voľba terapeutického postupu závisí

od závažnosti hypoglykémii. V akútnych prípadoch sa podávajú roztoky glukózy (9). Pri CHI býva efektívna liečba 10 % glukózou pri rýchlosti viac ako 6 ml/kg/h. Pri chronickej liečbe je veľmi dôležitý systém frekventného alebo kontinuálneho kŕmenia. Z medikamentov je liekom prvej voľby diazoxid. Pacienti s mutáciou podjednotiek draslíkového kanála (gény ABCC8 a KCNJ11) sú často rezistentní na diazoxid (5). Pri rezistencii na diazoxid sa používajú analógy somatostatínu (10) a pri ich neúčinnosti sa môže zväziť sirolimus alebo operačné riešenie. Pri fokálnych formách s presným určením lokalizácie fokusu sú dobré výsledky pri parciálnej pankreatektómii

(11). Počas liečby CHI je nevyhnutný monitoring glykémii glukomerom aj v domácom prostredí.

Prognóza

Z hľadiska prežívania a kvality života pacientov s CHI sú rozhodujúce dva orgány – mozog a pankreas. Zaostávanie v psychomotorickom vývoji alebo neurologický deficit sú následkom prolonovaných hypoglykémii u približne 25 % pacientov s CHI, pričom tretina z nich má závažný neurologický deficit. Poškodenie pankreasu pri rozsiahlejších operáciách má za následok vznik diabetes mellitus (6).

Podoporené projektmi:

APVV-17-0296, VEGA 1/0211/18.

Literatúra

- Lang TF, Hussain K. Pediatric hypoglycemia. *Adv Clin Chem*. 2014;63:211-45.
- Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem*. 2008;54(2):256-63.
- Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):13-7.
- Stanik J, Skopkova M, Brennerova K, et al. Congenital hyperinsulinism and glycogenosis-like phenotype due to a novel HNF4A mutation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:144-150.
- Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*. 2010;47(11):752-9.
- Senniappan S, Shanti B, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):589-601.
- Stanik J, Skopkova M, Rosolankova M, et al. [Actual trends in diagnostics and treatment of congenital hyperinsulinism]. *Vnitr Lek*. 2016;62(11 Suppl 4):S103-112.
- Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid ATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):733-40.
- Stanik J. Endokrinológia. In: Podracká L, ed. *Vybrané štandardné diagnostické a liečebné postupy v pediatrii*. Bratislava: Herba; 2018.
- Bas VN, Ozkan M, Zenciroglu A, et al. Seizure due to somatostatin analog discontinuation in a case diagnosed as congenital hyperinsulinism novel mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5-6):553-5.
- Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg*. 2009;44(5):957-61.

Doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 04 Bratislava
stanik@dfnsp.sk