

KONGENITÁLNÍ HYPERINZULINISMUS (CHI)

MUC Daniela Bartková, Zdeněk Doležel

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Definice

Kongenitální hyperinzulinismus je skupina poruch, které jsou charakterizovány:

- sekrecí inzulínu z beta buněk pankreatu, která není regulována ve vztahu ke koncentraci glukózy v krvi
- rekurentní nebo perzistentní hypoglykemií
- genetickou etiologií

Epidemiologie

- Incidence kongenitálního hyperinzulinismu je v severoevropské populaci 1: 30000-50000 živě narozených dětí
- Ve většině případů se jedná o sporadickou formu
- Incidence stoupá v populacích, ve kterých se uplatňuje efekt zakladatele (např. centrální Finsko 1:3200) nebo v populacích s vysokou prevalencí příbuzenských sňatků (např. Saudská Arábie 1:2675)

Patogeneze a genetika

- Za normálních fyziologických podmínek je v době hladovění uvolňováno do krve pouze malé množství inzulínu, které reguluje hladinu glukózy v krvi v rozmezí 3,5 – 5,5 mmol/l
- U dětí trpících CHI je sekrece inzulínu dysregulována, dochází ke zvýšení sekrece, což vede k hypoglykémii
- Příčinou je zde abnormální funkce ATP-dependentního draslíkového kanálu. Poruchy enzymů jsou způsobené buď mutacemi vedoucími k ovlivnění ATP/ADP poměru a tím snižující glukózou stimulovanou sekreci inzulínu, nebo mutacemi vedoucími k hromadění intermediárních metabolitů a tím spouštějící sekreci inzulínu v beta buňkách.
- Znalost vlastní genové mutace, která způsobila hyperinzulinismus je zásadní pro vedení léčby a prognózu.
- V přibližně 50% případech CHI v žádném ze známých genů nebyla nalezena mutace, což naznačuje existenci jiných genů asociovaných s chorobou

Patogeneze a genetika

- CHI může být klasifikována dle histologického nálezu na formu difúzní, fokální a atypickou

Difúzní forma

- Je dědičná autozomálně recesivním či dominantním způsobem
- Obvykle dochází k mutaci v genu kódujícím K_{ATP} -kanál
- Je charakterizována zvětšením jader beta buněk v celém pankreatu

Fokální forma

- Dochází k ní v důsledku fokální ztráty mateřské alely chromozomu 11p15 v kombinaci s otcovsky dědičnou mutací K_{ATP} -kanálu
- Zvětšení jader beta buněk je omezeno na fokální léze

Atypická forma

- Je vzácná a vzniká na podkladě homozygotní mozaiky u pacientů s dominantně dědičnou mutací v K_{ATP} -kanálu.
- V pankreatu se zároveň vyskytují normální i abnormální ostrůvky beta buněk

Klinická manifestace

- V souboru 114 pacientů postižených CHI a onemocnění manifestovalo u 65% v novorozeneckém věku, ve 28% v kojeneckém věku a v 7% v průběhu dětství
- Příznaky závisejí zejména na věku, ve kterém dojde k nástupu onemocnění
- Dřívější nástup je spojen se závažnějším průběhem

Klinická manifestace u novorozenců

- Ve více než 50% se vyskytují neuroglykopenické příznaky jako jsou záchvaty a koma
- Ve 20% CHI provázejí nespecifické příznaky: cyanóza, nízká dráždivost a asymptomatická hypoglykémie
- Postižení novorozenci vykazují špatnou toleranci k hladovění a normoglykémie může být udržována pouze při kontinuálním podávání infuze glukózy
- Asi 1/3 novorozenců je hypertrofická
- Běžně se vyskytuje hypertrofická kardiomyopatie a hepatomegalie vzniklá vlivem fetální hyperinzulinemie

Klinická manifestace u starších dětí

- Vyskytují se příznaky hypoglykémie spojené s aktivací autonomního systému a uvolňováním adrenalinu:
 - slabost
 - hlad
 - nauzea
 - anxieta

Diagnóza

- Časná a rychlá diagnóza vedoucí k zahájení efektivní léčby je zásadní pro zabránění vzniku poškození mozku vlivem hypoglykémie a neurologických následků
- Nejdůležitějším diagnostickým kritériem u novorozenců je rychlost infuze glukózy, která udrží požadovanou normoglykémii, nutnost přívodu glukózy $> 8-10\text{ml/kg/min}$. téměř jistě svědčí pro kongenitální hyperinzulinismus
- Typické laboratorní nálezy u CHI:
 - I při hypoglykémii (glukóza v krvi $< 2\text{ mmol/l}$) je hladina inzulínu v krvi zvýšená ($> 3\text{mU/ml}$)
 - Neregulovaní sekrece inzulínu vede k nízké koncentraci volných mastných kyselin ($< 600\text{ }\mu\text{mol/l}$) a ketolátek v séru ($< 0,1\text{ mmol/l}$)
 - Může se vyskytovat také ketonurie, ale její absence nevylučuje diagnózu CHI
 - Nacházíme zvýšenou koncentraci C-peptidu ($> 0,2\text{ nmol/l}$) a proinzulinu ($> 5\text{ pmol/l}$)

Diferenciální diagnostika

- CHI je nejčastější příčinou hyperinzulinemické hypoglykémie v dětství
- Další možné příčiny:
 - diabetes mellitus matky – gestační a inzulin-dependentní
 - intrauterinní růstová retardace
 - asfyxie při porodu
 - Rh inkompatibilita
 - Hyperinsulinismus také provází různé syndromy např.: Beckwith-Widemann syndrom, trisomie 13, Turnerův syndrom, syndromy Sotos, Kabuki, Usher a syndrom centrální hypoventilace

Terapie

- Primárním cílem léčby je udržení normoglykémie (glukóza v krvi >3 mmol/l), aby se předešlo neurologickým příznakům a následkům
- Možnosti léčby jsou medikamentózní a chirurgické

Iniciální medikamentózní léčba

- Glukóza i.v. ve vysokých koncentracích
- Glukózové polymery do nazogastrické sondy
- U novorozenců s vysokým požadavkem infuze glukózy koncentrace $>10\%$ do centrálního žilního katetru nebo umbilikálního žilního katetru
- U závažných případů se osvědčuje infúze glukagonu
- Je také možno použít somatostatin i.v. nebo somatostatinová analoga, ale jsou provázena nežádoucími účinky

Dlouhodobá medikamentózní léčba

- Lékem první volby pro dlouhodobou medikaci je diazoxid p.o.
- Iničiální dávka je 5-7,5mg/kg za den rozdělená do tří dávek
- Dávka může být co dva dny zvyšována o 5mg/kg až do 15mg/kg
- U pacientů, kteří nereagují na dávku 15mg/kg další zvyšování dávky nevede ke zlepšení stavu
- Nežádoucí účinky diazoxidu: retence tekutin, hypertrichóza, hyperurikémie, tachykardie, leukopenie a problémy s příjmem potravy
- Lékem druhé volby u pacientů nereagujících na diazoxid je ocreotid 5-20 µg/kg za den s.c. 4x-6x za den nebo kontinuálně pumpou
- Nežádoucí účinky ocreotidu: anorexie, nauzea, abdominální bolest a suprese růstových hormonů (ACTH, TSH)

Chirurgická léčba

- Laparoskopická enukleace fokální léze:
 - U pacientů s fokální CHI může vést k úplnému vyléčení
- Subtotální pankreatektomie:
 - Je vyhrazena pro pacienty s difúzní CHI, kteří jsou rezistentní k medikamentózní léčbě
 - Nese s sebou velké riziko rozvoje diabetu mellitu a exokrinní pankreatické insuficience v budoucnu

Komplikace a následky

- Neurologické následky jako psychomotorická retardace, kognitivní deficit a epilepsie vznikají obvykle kvůli prodloužené nebo opakované hypoglykémii v novorozeneckém období
- Pacienti s léčbou dioxidem nebo ocreotidem by měli být každé dva roky sledováni v nemocnici, jestli jim je jejich léčba schopna udržet normoglykémii