

Hypoglykémie dětského věku

Doc. MUDr. T. Honzík, PhD

MUDr. J. Kytnarová, PhD

KDDL 1.LF UK a VFN

Definice

- ***Biochemický symptom, který ukazuje na základní příčinu...***
- Novorozenec – glykémie < 2,2 mmol/l
- Kojenec, starší dítě
- glykémie < 2,2 mmol/l (plná krev)
- Glykémie < 2,5 (3) mmol/l (sérum, plazma)
- ***Cave – technické podmínky odběru***
- *doba lačnění*
- *frakce vyšetřované krve*
- *doba od odběru k vyšetření*

Příznaky -novorozenci

- Cyanóza
- Apnoické pauzy
- Odmítání pití
- Hypotonie
- Letargie, dráždivost
- Respirační tíseň
- Termolabilita
- Křeče
- Bezvědomí
- Náhlé úmrtí

Příznaky – starší děti

Adrenergní

(aktivace autonomního nervového s.)

Úzkost

Pocení

Palpitace

Bledost

Třes

Slabost

Hlad

Nauzea

Zvracení

Neuroglykopenie

Bolest hlavy

Zmatenost

Poruchy zraku (↓ zrakové ostrosti)

Změny osobnosti

↓schopnost soustředění

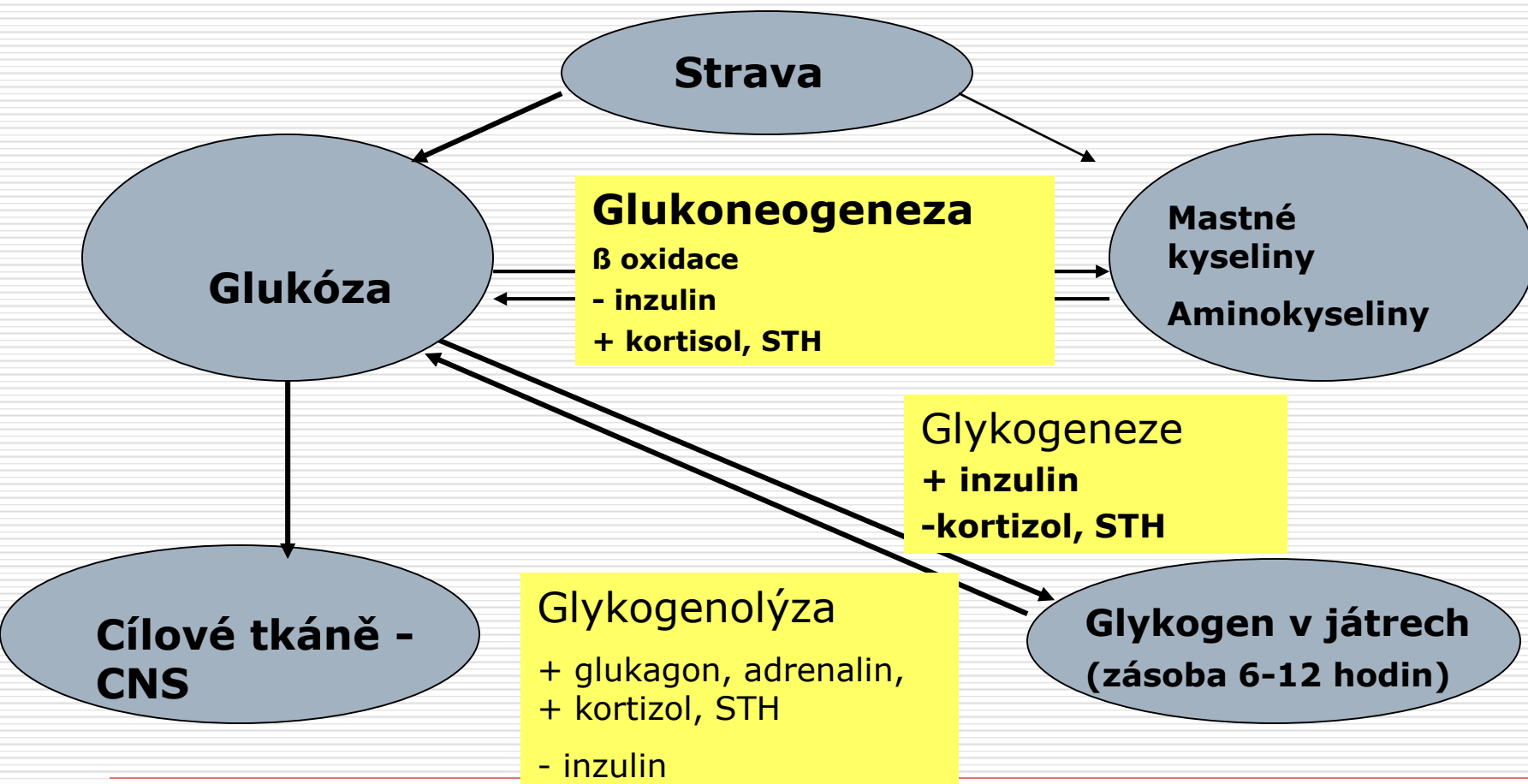
Dysartrie

Křeče

Ataxie, poruchy koordinace

Somnolence, letargie, koma

Regulace hladiny glykémie



Klasifikace – co selhává?

- **Metabolizmus – pokles zdrojů**
- Glykogenolýza
- Glukoneogeneze
- Glykogeneze
- Při zachované hormonální kontraregulaci
- (↓ inzulínu, ↑ kortizolu, STH)
- **Regulace glykémie – hormonální**
- ↑ inzulín
- ↓ kortizol, STH
- Metabolizovatelných zdrojů dostatek
- **Hypermetabolický stav** – sepse, hypertyreóza

Klasifikace – vztah k jídlu?

Hypoglykémie

Postprandiální

Hereditární intolerance fruktózy
Galaktosémie
„Hy-Hy“
(hyperinzulinizmus – hyperamonémie – „leucin sensitivní“)

Nalačno

„nemocně“ vypadající

Sepse
Renální selhání
Jaterní selhání
Srdeční selhání
Endorinní deficity
Alkohol + malnutrice
Mentální anorexie
Léky

„zdravě“ vypadající

Hyperplazie β buněk
Inzulinom
Léky

Klasifikace – podle dg. algoritmu

(upraveno dle Saudubraye)

Dítě (kojenec) s hypoglykemií

Hepatomegalie +

Galaktosémie

Glykogenóza I, III, VI, IX

Hereditární intolerance fruktózy

Tyrosinémie I. Typu

Neonatální hemochromatóza

Poruchy dýchacího řetězce

CDG syndrom

Hepatomegalie -

Ketotické

Organické acidurie

Poruchy ketolýzy

Deficit glycerolkinázy

Poruchy dýchacího řetězce

Adrenální insuficience

Rekurentní ketotické hypo

Neketotické

Beta oxidace MK

Hyperinzulinizmus (PHHI)

CDG syndrom

Deficit kortisolu, STH

Munchausen by proxy (podávání inzulínu)

Laboratorní vyšetření z ataky hypoglykémie

Kapilární krev

Acidobazická rovnováha

Laktát

Glukóza

Suchá kapka - karnitiny

Krev (sérum, plazma)

Glukóza

Amoniak

Karnitiny

Volné mastné kyseliny

Aminokyseliny

Kyselina močová

Inzulin, C peptid,
kortisol, STH

Moč

Ketony

Redukující látky –
melliturie

Organické kyseliny

Co když jsme nezachytili hypo?

- Dynamické testy v endokrinologii...
- **Osa ACTH – nadledviny**
 - ACTH test
 - inzulinová hypoglykémie
- **Osa STH**
 - pyridostigmin a klonidin
 - inzulinová hypoglykémie
- ***Cave – hladinu inzulinu nutné hodnotit ve vztahu ke glykémii!!!***

Vyhodnocení z ataky hypoglykémie

- **Fyziologická odpověď**
- FFA (volné MK) zvýšení > 0,5 mmol/l
- β hydroxybutyrát zvýšení o 1 mmol/l
- (alternativní zdroj energie)
- Insulin – suprese
- Kortisol > 550 nmol/l
- STH > 20 mIU/l
- **Patologická odpověď**
- \downarrow FFA i β hydroxybutyrátu – hyperinzulinizmus
- \uparrow laktát – porucha glukoneogenezy, glykolýzy, dýchací řetězec

Test s hladověním

- Kojenec do 6 měsíců – 8 hodin
- 6-8 měsíců - 12 hodin
- 8-12 měsíců - 16 hodin
- 1-2 roky - 18 hodin
- 2-7 let - 20 hodin
- Starší 7 let - 24 hodin

- ***Cave – vyloučit poruchu β oxidace MK!***
- ***Život ohrožující!!***

- *Prolongovaný OGTT do 240. min – reaktivní hypoglykémie*

Léčba hypoglykemií

- Při glykémii pod 2,5 mmol/l
- **Bolus**
- **10% glukosy 2 ml/kg (0,2 g/kg)**
- **40% glukosa 1,25 ml/kg (0,5 g/kg)**
- Parenterální přívod glukózy 10%
- Rychlost- **4-7 mg glukózy/kg/min** (novoroz. a kojenecká produkce)
- (hyperinzulinizmus 10-25 mg/kg/min)
- - nutnost CŽK!!
- **Převoz na specializované pracoviště**

Hyperinzulinizmus

Tranzitorní

IUGR/SGA

Menší z dvojčat

Asfyxie

Maternální DM

Děti matek s toxémií

Rh izoimunizace

Beckwith – Wiedemannův
syndrom

Sotosův syndrom

Perzistující

Kongenitální hyperinzulinizmus
(CHI)

Dědičné poruchy glykosylace
proteinů (CDG syndrom)

Usherův syndrom

Kabuki syndrom

Costello syndrom

Coffin – Siris Syndrom

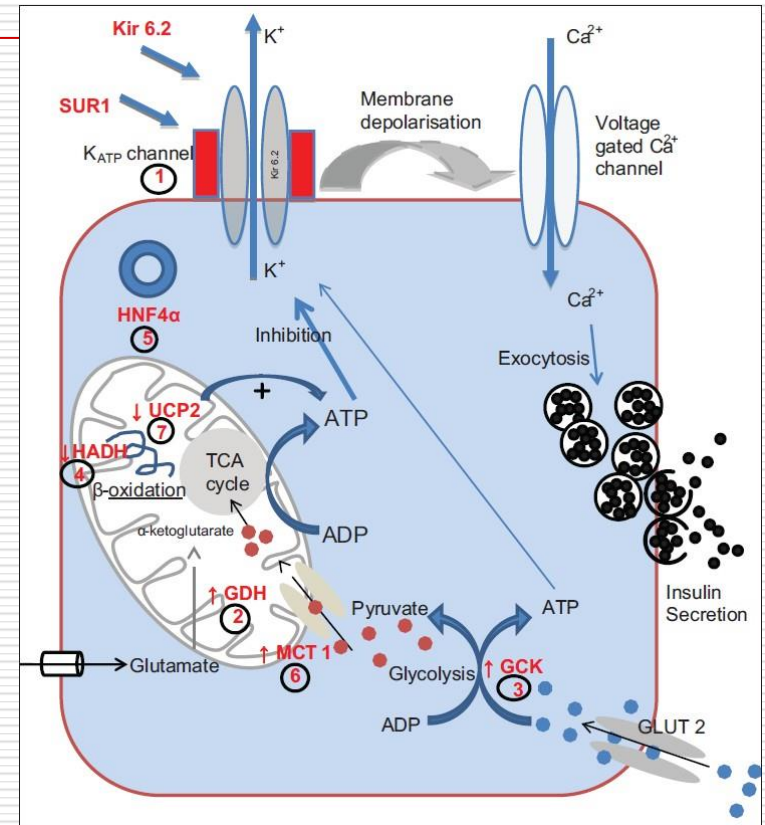
Turnerův syndrom (mozaika, ring)

Timothy syndrom

**Primární x Sekundární
hyperinzulinizmus**

Kongenitální hyperinzulinismus

- Nejčastější příčina perzistujících hypoglykemií u dětí
- 1 / 40 000 - 50 000 novorozenců (1/2 500)
- **9 genů**
- „channelopathies“
- Porucha funkce K_{ATP} kanálu
- *ABCC8, KCNJ11 (SUR1 a KIR 6.2podj.)*
- „metabolopathies“
- Enzymy vedoucí ke \uparrow poměru ATP/ADP snížení prahu pro sekreci inzulínu.
- *GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2*
- **Defekty transkripčních faktorů**
- *HNF4A a HNF1A*



(zdroj: Senniappan S et al, Indian J Endocrinol Metab 2013)

Histologická klasifikace

- Difuzní forma – AR, AD
- Fokální forma - sporadické
- Atypická forma - difuzní, koincidence normálních a abnormálních β -buněk

Věk manifestace

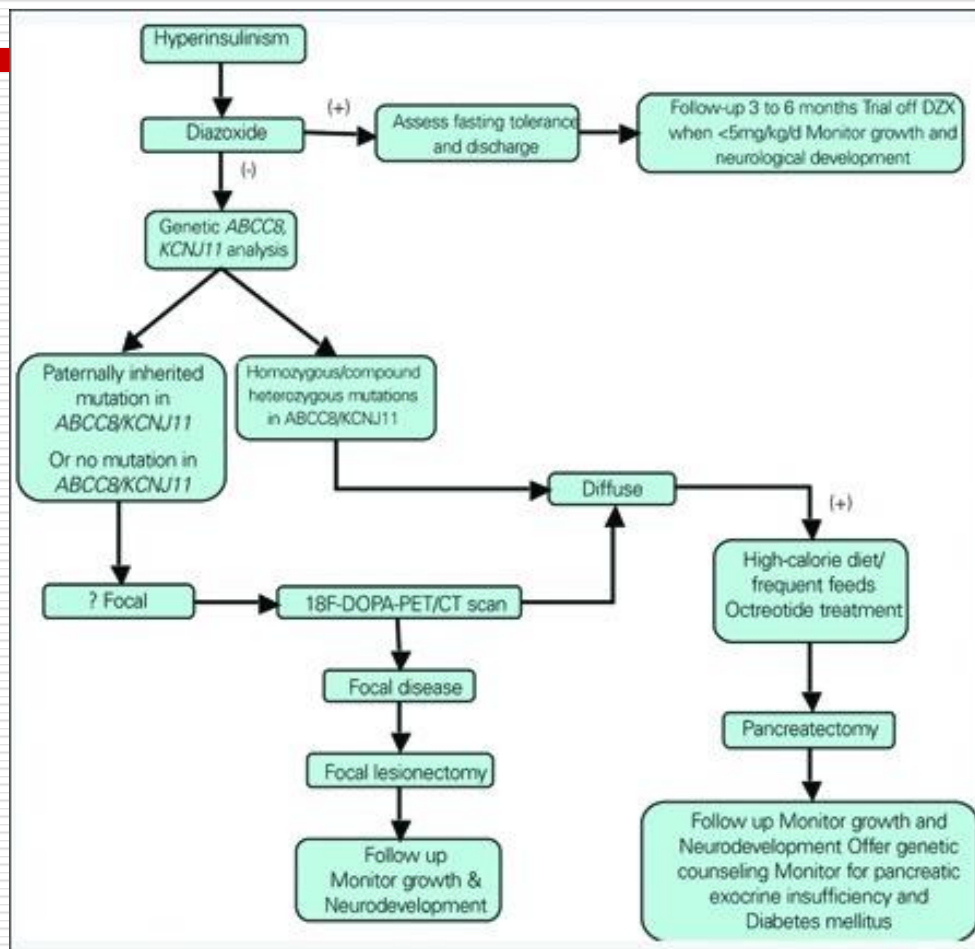
Věk	% diagnostikovaných dětí
0-1 měsíc	46
2-6 měsíc	30
7-12 měsíc	12
1-2 rok	6
2-6 let	3
6-9 let	3

(Zdroj: Aynsley-Green A, K Hussain, J et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000)

Diagnostická kritéria

- **Neketotická hypoglykémie**
- **Neadekvátně vysoká (nesuprimovaná) hladina inzulinu/C-peptidu při hypoglykémii (detekovatelná hladina inzulinu)**
- **hladina vyšší než 1 mU/l**
- *(Arnoux JB et al, Early Human Development, Best Practice Guideline, 2010)*
- **Vysoké nároky na přívod glukózy > 8 mg/kg/min i.v. (často i více než 10 mg/kg/min)**

Diagnostický algoritmus



(Zdroj: Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012)

Léčba kongenitálního hyperinzulinizmu (CH)

Strava

frekventní výživa, max. intervaly 3 hodiny, 1-2 noční dávky

Sacharidy – zejména polysacharidy (škroby) – Fantomalt, Maizena, Gustin

Omezit příjem monosacharidů a disacharidů

Medikamentózní léčba

diazoxid (5-15 mg/kg/den)

somatostatin/oktreotid (5-20 ug/kg/den s.c.)

Rh IGF-I (80 ug/kg/den s.c.)

Subtotální pankreatektomie (do 95% tkáně)

Fokální léze

Neúspěšná konzervativní léčba

KAZUISTIKA 1

Hyperinzulinismus - CH

Osobní anaméza

Z II. rizikové gravidity

Patologický screening, amniocentéza

Karyotyp 46,XX

Porod ve 40. týdnu,

PH 2930 g, PD 49 cm

Apgar skóre 9,10,10 bb

V 6. hodině glykémie pod 0,6 mmol/l

Opakované hypoglykémie

při celkovém přívodu glukózy >12 mg/kg/min

KAZUISTIKA 1

Hyperinzulinismus - CH

Glukóza (mmol/l)	Inzulin (mIU/l)	C peptid (nmol/l)	STH (mIU/l)	Kortizol (nmol/l)
2,0	12,5	0,9	35,88	393
2,3	5,22	0,52	76,37	695
2,2	4,12	0,53	67,33	nd
0,9	6,13	0,42	nd	nd

SOD – de Morsierův syndrom

Vrozená anomálie CNS

- abnormity středových struktur
- hypoplasie jednoho či obou optických nervů
- hypotalamo-hypofyzární insuficience

Výskyt 1 : 50 000

Etiopatogeneze

Virové infekce?

Teratogeny?

Vaskulární původ?

HESX1 gen – AR dědičnost

Russel-Silver syndrom

Russler-Silver syndrom

1:20 000

IUGR

Porucha rústu

Neprospívání-odmítání
stravy

Typická facies

Hypoglykémie

ONEMOCNĚNÍ S HYPERINZULINISMEM

EMG syndrom

(Beckwith-Wiedemann)

1:10 000

Umbilikální hernie

Macroglosie

Macrosomie

Hypoglykémie

Riziko Wilmsova Tu ledvin

ONEMOCNĚNÍ S HYPERINZULINISMEM

CDG syndrom

Dědičné poruchy glykosylace

1:20 000

Strabismus

Hypotonie

Mentální retardace

Kraniofaciální dysmorfie

Kostní změny, skolióza

JATERNÍ ONEMOCNĚNÍ

Tyrosinémie I. Typu

1: 100 000

Jaterní selhání
Hepatocelulární karcinom
Postižení tubulů ledvin
Neuropatie

KAZUISTIKA 3

Glykogenóza III

Glykogenóza III. typu (GSD III, m. Cori-Forbes, debranching enzyme deficiency)

Autosomálně recesivní dědičnost
1:100 000 živě narozených dětí

Zprvu: dominuje jaterní onemocnění, hypoglykémie s rizikem epilepsie a mikrocefalie, hepatomegalie mizí v pubertě, ale 25% rozvoj adenomů

Dále: myopatie a kardiomyopatie!!



GLYKOGENÓZA I

GSD I, m. Gierke

Autosomálně recesivní dědičnost
1:80-100 000 živě narozených dětí
Glukóza-6-fosfatáza/translokáza

Hepatomegalye
Jaterní adenomy
Hepatocelulární karcinom
Hypoglykémie
Hepatopatie
Dyslipidémie
GSD Ib-agranulocytóza-infekce
Renální postižení, nesp.střevní záněty

Závěr...

- Hypoglykémie představuje závažný příznak, na který je nutné pomýšlet u každého dítěte s nejasným psychomotorickým deficitem či křečemi...
- Při průkazu hypoglykémie je nutné zajistit materiál z ataky (krev, moč, 3 gtt) k dalšímu vyšetření...
- Nezbytná je co nejrychlejší stabilizace glykemií...

Závěr....

- Akutní hypoglykémie může dítě ohrozit na životě...
- Dlouhodobými následky hypoglykémie může být psychomotorická retardace, sekundární epilepsie, může se však projevit pouhým poklesem dynamiky růstu obvodu hlavy...

ČESKÁ DĚTSKÁ NEMOCNICE

cisate a krále Františka Josefa I. v Praze-II. 1962. - Č. telef. 2411.



Sestává ze 6 budov s 225. lůžky.



Děkuji za vaši pozornost...