

Congenital hyperinsulinism in a preterm newborn with persistent hypoglycemia: a case report

Roya Farhadi¹,
Laleh Vahedi²,
Maryam Ghasemi³,
Seyed-Abdollah Musavi⁴

¹ MD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 15, 2013; Accepted January 5, 2014)

Abstract

Congenital hyperinsulinism is a rare disorder can be associated with serious brain damage and neurodevelopmental delay in neonates. This disorder is an uncommon cause of neonatal hypoglycemia and most of the affected newborns are results of term pregnancies. In this paper, we report a case of persistent hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism in a preterm neonate who also had hypertrophic cardiomyopathy. We describe the importance of early diagnosis and intervention in neonates who have persistent hypoglycemia unresponsive to medical treatments and we recommend performing of echocardiography in these patients.

Keywords: Congenital Hyperinsulinism, persistent Hypoglycemia, nesidioblastosis, neonate

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(110): 252-55 (Persian).

معرفی یک مورد نوزاد نارس مبتلا به هیپوگلیسمی پایدار ناشی از هیپرانسولینیسیم مادرزادی

رویا فرهادی^۱

لاله واحدی^۲

مریم قاسمی^۳

سید عبدالله موسوی^۴

چکیده

هیپرانسولینیسیم مادرزادی یک بیماری نادر است که می‌تواند با آسیب جدی مغزی در دوره نوزادی و نقایص عصبی تکاملی همراه باشد. این بیماری، از علل ناشایع هیپوگلیسمی در نوزادان است و به طور معمول، در نوزادان سر موعد دیده می‌شود. در این مقاله به گزارش یک مورد نوزاد نارس با تشخیص هیپوگلیسمی پایدار ناشی از هیپرانسولینیسیم مادرزادی پرداخته شده است که مبتلا به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک نیز بوده است. در این مورد، بر اهمیت اقدامات لازم برای تشخیص و درمان سریع بیماری تأکید شد و انجام اکوکاردیوگرافی در این بیمار پیشنهاد گردید.

واژه های کلیدی: هیپرانسولینیسیم مادرزادی، هیپوگلیسمی پایدار، نریدوبلاستوزیز، نوزاد

مقدمه

تظاهر بالینی و بروز علائم هیپرانسولینیسیم مادرزادی یک عامل خطر مهم برای ایجاد عقب ماندگی ذهنی شدید است و اغلب با ایجاد آتروفی مغزی مرتبط می‌باشد (۹، ۷). در سال‌های اخیر مشخص گردیده است که هیپرانسولینیسیم مادرزادی یک بیماری هتروژن بر اساس تظاهرات بالینی، بافت‌شناسی و پایه‌های ژنتیکی و مولکولی است (۹). این بیماری با هیپوگلیسمی شدید و ترشح نامتناسب انسولین مشخص می‌شود. بیماری اشکال موضعی و منتشر دارد که در آن‌ها تظاهرات بالینی یکسان است، اما مکانیسم مولکولی تفاوت دارد (۲). پاتوژنز بیماری به اشکال مختلف تقسیم می‌شود مانند بیماری K-channel (نوع فامیلیال ۱ و ۲) که به اجبار نیاز به جراحی پیدا می‌کند و سایر علل متابولیک (نوع فامیلیال ۳ تا ۶) که در بیشتر موارد با درمان‌های طبی بهبود می‌یابد. اشکال منتشر به صورت اتوزومال مغلوب، روی کروموزوم ۱۱ به ارث

هیپرانسولینیسیم مادرزادی (PHHI) که در گذشته نریدوبلاستوز نامیده می‌شد، بیماری بسیار نادری است که شیوع آن بین ۱ در ۳۰/۰۰۰ تا ۱ در ۵۰/۰۰۰ موارد تولدهای زنده است (۱، ۲). در ایران حدود ۳ مورد از این بیماری در دوره نوزادی گزارش شده است (۳، ۴). طی دو دهه اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در درک اساس ژنتیکی و مولکولی این بیماری ایجاد شده است (۵). این بیماری با افت قند خون شدید و مقاوم به درمان در نوزاد که طی ۷۲ ساعت اول زندگی رخ می‌دهد، تظاهر می‌نماید. عمده این نوزادان بزرگ جثه و ماکروزوم می‌باشند و حدود نیمی از نوزادان مبتلا، دچار تشنج و آسیب مغزی جدی و تأخیر تکاملی می‌گردند (۶-۸).

E-mail: dr.royafarhadi@gmail.com

مؤلف مسئول: رویا فرهادی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، گروه کودکان.

۱. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۷/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۰/۱۵

می‌رسد. در حالی که بیشتر موارد موضعی، به دلیل نقص رسپتور ۱ سولفونیل اوره به ارث می‌رسد (۷).

معیار تشخیص هیپرانسولینسم هیپوگلیسمی، عدم مهار ترشح انسولین، غلظت انسولین پلاسمای بیشتر از ۱ mU/l، کتون منفی ادرار، افزایش C-peptide (Connecting peptide) و افزایش بیشتر یا مساوی ۳۰ mg/dl گلوکز پلاسمای در پاسخ به تجویز ۰/۵ mg گلوکاگون داخل عضلانی است (۶، ۲).

در این مقاله یک مورد هیپوگلیسمی مقاوم به دلیل هیپرانسولینسم مادرزادی در یک نوزاد نارس معرفی شده و پروتکل‌های تشخیصی و درمانی جهت پیشگیری از عواقب وخیم بیماری مورد بحث قرار گرفته است.

گزارش مورد

بیمار نوزاد دختر م. فرزند اول خانواده با وزن تولد ۴۹۰۰ گرم بود که با سن حاملگی ۳۶ هفته بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی با روش سزارین متولد گردید. Apgar بدو تولد در دقایق ۱ و ۵ زندگی به ترتیب ۷ و ۱۰ گزارش گردید. نوزاد به دلیل قند پایین ساعت ششم تولد و بی‌حالی، تحت درمان با دکستروز ۱۰ درصد در بیمارستان محل تولد قرار گرفته بود و ۱۲ ساعت پس از تولد، دچار تشنج و آپنه شد. غلظت قند پلاسمای اندازه‌گیری شده، ۱۸ mg/dl بود. سپس نوزاد اینتوبه گردید و به بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان بوعلی سینای ساری انتقال داده شد.

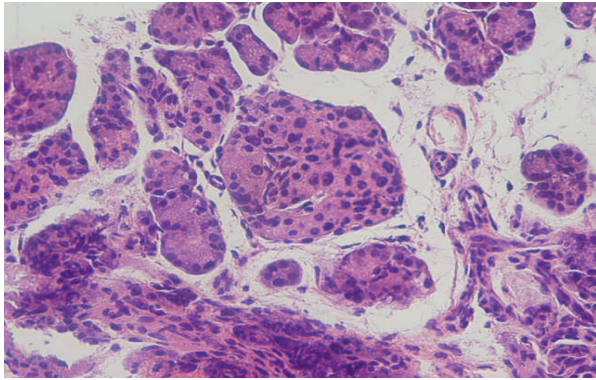
والدین سالم و نسبت دور فامیلی داشتند. مادر شرح حال دیابت بارداری نداشت. در معاینه نوزاد، لتارژیک و هیپوتون بود و ظاهر دیس‌مورفیک نداشت. در سمع قلب، سوفل سیستولیک ۲/۶ شنیده شد. سایر معاینات بالینی طبیعی بود. آزمایش‌ها هیپوگلیسمی شدیدی را نشان داد که با وجود تغذیه از راه گاوآژ مداوم و انفوزیون دکستروز، با افزایش غلظت تدریجی به ۲۰ mg/kg/min از راه کاتتر ورید نافی اصلاح نشده بود. پس از انجام بررسی‌های تشخیصی بیشتر، نوزاد تحت درمان با دیازوکساید با دوز ۱۵ mg/kg/day قرار

گرفت؛ اما تشنج و هیپوگلیسمی مقاوم کماکان ادامه داشت. هیدروکورتیزون و اکترئوتاید (ساندوستاتین) به درمان اضافه شد که تنها پاسخ موقتی مشاهده گردید. سطح انسولین پلاسمای ۸۸ μU/ml با قند همزمان ۲۴ mg/dl گزارش گردید که تشخیص هیپرانسولینسم را مسجل ساخت. کتون، مواد احیا کننده و اسیدهای آمینه در ادرار وجود نداشت و سطح لاکتات خون نیز طبیعی گزارش گردید. سونوگرافی شکم نیز ضایعه‌ای در پانکراس نشان نداد. نتیجه اکوکاردیوگرافی هیپرتروفی بطن چپ و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک را گزارش نمود. بر اساس این یافته‌ها، تشخیص هیپرانسولینسم مادرزادی در ذهن شکل گرفت و در روز هفتم زندگی، نوزاد کاندیدای جراحی گردید. نتیجه، برش انجمادی (Frozen section) حین جراحی نزدیک‌بلاستوز را گزارش نمود و برای نوزاد، سباب توتال پانکراتکتومی انجام شد. نتیجه پاتولوژی بافت برداشته شده پس از عمل، پرولیفیریشن منتشر سلول‌های جزیره‌ای (Islet cell) را نشان داد که تشخیص را قطعی نمود (تصویر شماره ۱).

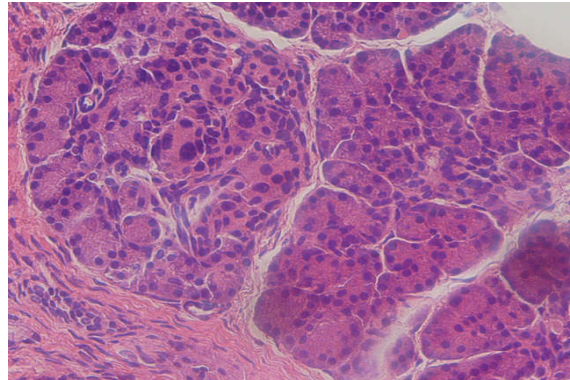
پس از عمل جراحی، اپیزودهای هیپوگلیسمی در یک هفته اول پس از عمل جراحی کماکان ادامه داشت؛ اما پس از آن، نوزاد نرموگلیسمیک شد و داروها به تدریج قطع گردید. نوزاد ۶ هفته پس از جراحی ترخیص شد. پس از ترخیص، نوزاد تا ۱۰ ماه تحت پیگیری قرار داشت که در تکامل نوزاد تأخیر وجود داشت و در CTscan (Computerized tomography scan) مغزی نیز آتروفی مغزی مشاهده گردید. پس از آن والدین برای ادامه پیگیری مراجعه نمودند.

بحث

هیپوگلیسمی پایدار ناشی از هیپرانسولینسم مادرزادی، بیماری خطرناک و نادری است که تنها ۲-۱ درصد علل ایجاد هیپوگلیسمی نوزادی را شامل می‌شود. تشخیص این بیماری بر پایه نیاز به تجویز مقادیر وریدی بیشتر از ۱۲ mg/kg/min قند به نوزاد، نسبت انسولین به گلوکز بیشتر یا مساوی ۰/۳ و کتون منفی ادرار مشخص می‌شود (۱۱، ۱۰، ۲).



ب



الف

تصویر شماره ۱: مقاطع بافت‌شناسی پرولیفریشن سلول‌های جزیره‌ای پس از انجام پانکراتکتومی در بیمار (قسمت الف: دیسپلازی هسته سلول‌های جزیره‌ای، قسمت ب: هیپرپلازی سلول‌های پانکراس)

هیپرانسولینیسم سر موعد (Term) متولد می‌شوند (۱)؛ اما نوزاد معرفی شده در این مقاله نارس بوده است. در بررسی که Al-Nassar و همکاران به صورت گذشته‌نگر طی ۱۳ سال بر روی ۴۳ نوزاد مبتلا به هیپرانسولینیسم مادرزادی انجام دادند، تنها ۵ نفر از آن‌ها نارس بوده‌اند (۲).

مسئله دیگر، وجود کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و هیپرتروفی بطن چپ در اکو کاردیوگرافی قلب بود. کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک در تعداد کمی از نوزادان مبتلا به هیپرانسولینیسم مادرزادی گزارش شده است (۱۴)؛ اما در مطالعه Huang و همکاران در بررسی گذشته‌نگر ۶۸ نوزاد مبتلا به هیپرانسولینیسم مادرزادی، از ۲۵ مورد که اکو کاردیوگرافی شده بودند، در ۱۰ مورد کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک مشاهده گردید و تمام این نوزادان تحت عمل جراحی پانکراتکتومی قرار گرفته بودند. آنان اکو کاردیوگرافی معمول را برای تمامی این بیماران پیشنهاد کرد (۱۴).

Banerjee و همکاران نیز در مطالعه‌ای که بر روی این بیماران انجام دادند، متوجه شدند که درصد عمده‌ای از نوزادان مبتلا به این بیماری، هیپرتروفی بطنی (نظیر بیمار مورد مطالعه) دارند که ممکن است با شدت هیپرانسولینیسم در هنگام تشخیص بیماری مرتبط باشد که مراقبت قلبی از این نوزادان را جدی‌تر می‌سازد (۱۵).

واضح است که تمام متخصصین نوزادان باید چهار اصل اساسی را در برخورد با هیپوگلیسمی پایدار، مد نظر قرار دهند: اول این که «آیا هیپوگلیسمی ناشی از هیپرانسولینیسم است؟»،

میزان بروز هیپرانسولینیسم مادرزادی، حدود ۱ در ۴۰/۰۰۰ مورد در شمال اروپا می‌باشد. اختلال در ژن رسپتور سولفونیل اوره (SUR ۱ یا Sulfonylurea receptor) در کمتر از ۶۰ درصد بیماران مبتلا به هیپرانسولینیسم مادرزادی، تشخیص داده شده است. بنابراین، بروز بیماری در مناطقی از دنیا که ازدواج خویشاوندی در آن زیاد است، نظیر عربستان سعودی و یهودیان اشکنازی زیادتر است و این میزان در عربستان حدود ۱ در ۲/۵۰۰ تولد گزارش شده است (۱۲، ۲). در واقع، بیشتر موارد بیماری، اسپورادیک است؛ اما Al-Nassar و همکاران تعدادی از موارد بیماری را گزارش کردند که بیش از ۶۷ درصد آن‌ها شرح حال این بیماری را در خانواده داشتند (۲). متأسفانه در بیمار مورد نظر، امکان بررسی ژنتیکی میسر نبود. همچنین در پیگیری این بیماران در موارد زیادی، آتروفی مغزی گزارش شده است که مشابه این موارد در بیمار گزارش شده در مقاله حاضر نیز آتروفی مغزی مشاهده گردید. با این که بیمار معرفی شده در این مقاله در روز هفتم زندگی عمل جراحی شد، اما شواهدی مبنی بر ارتباط بین زمان جراحی و تأخیر تکاملی وجود ندارد؛ اما به نظر می‌رسد که هر چه تأخیر برای ارجاع بیمار بیشتر باشد، آسیب مغزی شدیدتر خواهد بود و برخی از نویسندگان بر این باورند که تعیین این که هیپوگلیسمی تنها عامل ایجاد آسیب مغزی است، یا عوامل دیگری نظیر هیپرانسولینیسم نیز در این امر دخالت دارند، دشوار است (۱۳).

نکته قابل ذکر دیگر این است که اکثر نوزادان با

گزارش شده، با جراحی درمان می‌شوند (۱۶). بنابراین، با توجه به این که این بیماری با عوارض خطرناک برای نوزاد همراه است، به کارگیری روش‌های تشخیصی سریع‌تر و دقیق‌تر برای درمان مناسب پیشنهاد می‌شود و انجام اکوکاردیوگرافی نیز در این بیماران منطقی به نظر می‌رسد.

دوم این که «آیا هیپرانسولینسم گذرا است؟»، سوم این که «آیا بیماری با دارو می‌تواند درمان شود؟» و در نهایت این که «آیا پاتولوژی پانکراس منتشر است یا موضعی؟». البته مهم‌ترین نکته این است که «بهترین زمان برای جراحی چه وقت است؟». چون تنها ۱۶ درصد نوزادان مبتلا به هیپرانسولینسم مادرزادی به دیازوکساید پاسخ می‌دهند و حدود ۸۰ درصد موارد

References

- De Visschere P, Seynaeve P, Vanrietvelde F, Senepart M. Brain injury due to persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *European Journal of Radiology Extra* 2007; 62(2): 35-8.
- Al-Nassar S, Sakati N, Al-Ashwal A, Bin-Abbas B. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy in 43 children: long-term clinical and surgical follow-up. *Asian J Surg* 2006; 29(3): 207-11.
- Bayat Mokhtari M, Raeis Sadat MA, Masoumian M, Vakili R. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI). *Med Sci J Islamic Azad University of Mashhad* 2005; 1(3): 62-5. (Persian).
- Mosavati SM, Ahmadi J, Kalantari M. Nearly total pancreatectomy in hypoglycemic patients resistant to medical treatment. *Iran J Pediatr* 1994; 5(20): 287-93.
- Lord K, De Leon DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013(1): 3.
- Arnoux JB, de LP, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010; 86(5): 287-94.
- Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, Giurgea I, Verkarre V, Aigrain Y, et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 2007; 38(3): 387-99.
- De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol* 2004; 9(1): 49-58.
- Hussain K. Congenital hyperinsulinism. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(4): 369-76.
- Hong R, Choi DY, Lim SC. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14(1): 140-2.
- Lindley KJ, Spitz L. Surgery of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Semin Neonatol* 2003; 8(3): 259-65.
- Zumkeller W. Nesidioblastosis. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6(3): 421-8.
- Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, Kurozawa Y, Nagata I, Kanzaki S, et al. Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev* 2009; 31(9): 649-56.
- Huang T, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(4): F351-F354.
- Banerjee I, Avatapalle B, Petkar A, Skae M, Padidela R, Ehtisham S, et al. The association of cardiac ventricular hypertrophy with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 619-24.
- Lindley KJ, Dunne MJ. Contemporary strategies in the diagnosis and management of neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Early Hum Dev* 2005; 81(1): 61-72.