

Hypoglykémie dětského věku

J. Kytnarová, KPDPM VFN a 1.LF UK

Definice

Biochemický symptom, který ukazuje na základní příčinu...

Novorozenec

první 4 hodiny glykémie < 1,4 mmol/l

4.-12. hodina < 2 mmol/l

12. – další hodiny < 2,6 mmol/l, léčit glykémie pod < 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

Klinická definice

Glykémie spojená s klinickými projevy!

Whippleova triáda- dospělí, větší děti

- Příznaky hypoglykémie
 - Nízká hladina glykémie
 - Příznaky vymizí s úpravou glykémie
-
- Kojenci, malé děti – neschopnost popsat příznaky
 - Opakované měření glykémie

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

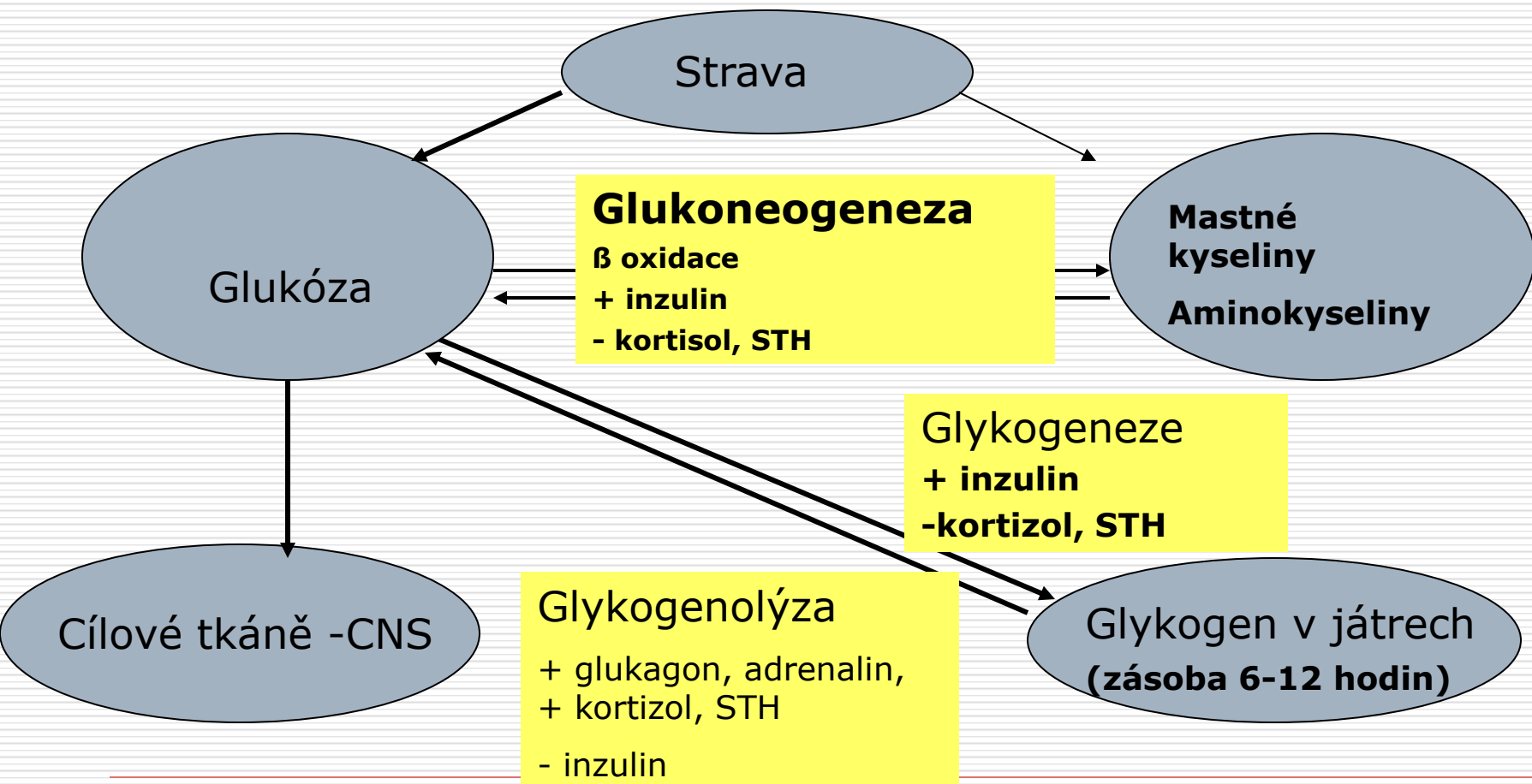
Dysartrie

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 – hormální**

- ☐ ↑ 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 deficit
Alkohol + malnutrice
Mentální anorexie
Léky

„zdravě“ vypadající

Hyperplazie β buněk
Inzulinom
Léky

Klasifikace – podle dg. algorytmu?

(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

Hyperinzulinismus (PHHI)

CDG syndrom

Deficit kortisolu, STH

Munchausen by proxy (podávání inzulínu)

Hyperinzulinizmus - rozdělení

Získaný

1. Neonatální

- Maternální diabetes
- **Perinatální stres**
 - asfyxie
 - FGR
 - eklampsie, hypertenze matky
- Medikace matky (sulfonylurea)

Genetické formy

1. Izolovaný HI

Difuzní forma (ABCC8, KCNNJ11, GCK aj...)

Fokální forma (paternální AR varianty ABCC8 a KCN11)

Atypická forma (somatická AD varianta ABCC8, GCK)

2. HI- genet. syndromy

CDG syndrom (poruchy glykosylace proteinů)

Beckwith –Wiedemannův syndrom

Usherův syndrom, Kabuki sy,

Costello syndrom, Coffin – Siris Syndrom

Turnerův syndrom (mozaika, ring) Timothy syndrom

Kongenitální hyperinzulinismus

Nejčastější příčina perzistujících hypoglykemií u dětí

1 / 40 000 - 50 000 novorozenců

> 30 genů

Defekty kanálů a transportních bílkovin

ABCC8, *KCNJ11* - Porucha funkce K_{ATP} kanálu

CACNA1D, *SLC16A1*

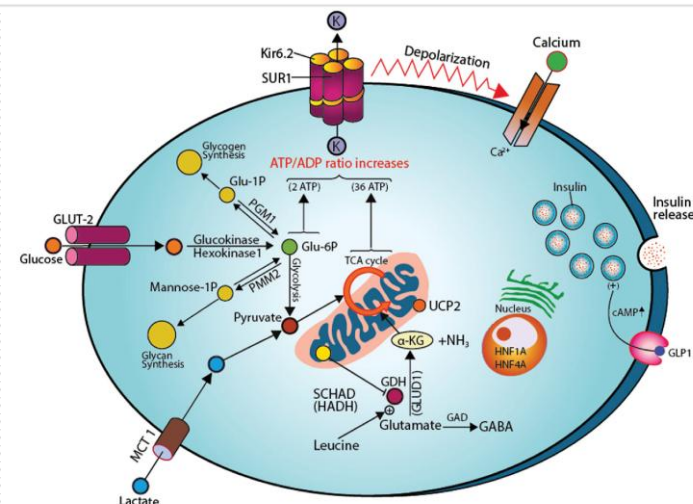
Porucha metabolické cesty

Enzymy vedoucí ke $\uparrow$ poměru ATP/ADP snížení prahu pro sekreci inzulínu

GLUD1, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*

Defekty transkripčních faktorů

HNF4A a *HNF1A*, *FOXA2*



Zdroj: *Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update*, Demirbilek H., Hussain K., 2017

Laboratorní vyšetření z ataky hypoglykémie „kritický vzorek“

Kapilární krev

Acidobazická rovnováha
Laktát
Glukóza
Suchá kapka - karnitiny

Krev (sérum, plazma)

Glukóza
Volné mastné kyseliny
Beta-hydroxybutyrát
Amoniak
Karnitiny
Aminokyseliny
Kyselina močová
Inzulin, C peptid,
kortisol, STH

Moč

Ketony
Redukující látky –
melliturie
Organické kyseliny

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 $< 1,25$ mIU/l

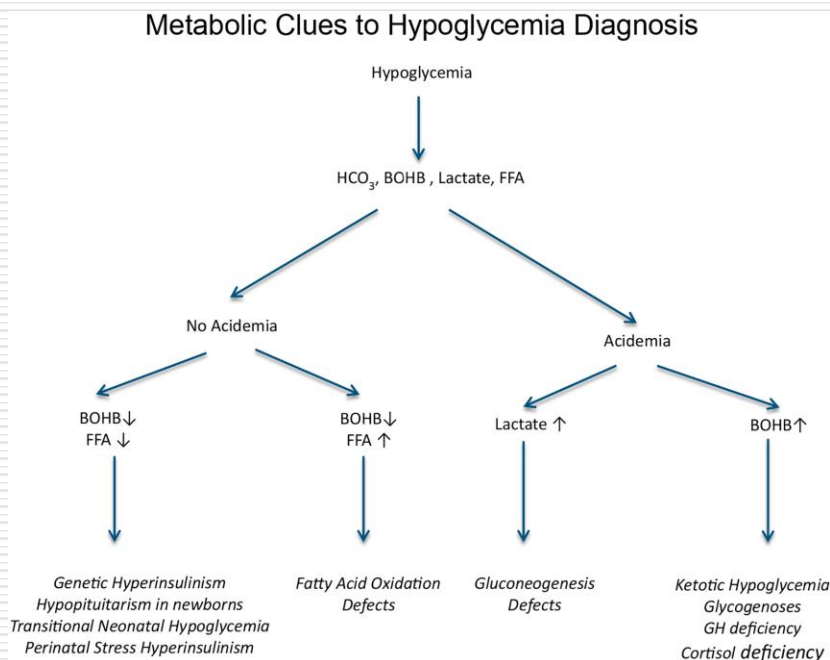
Kortisol > 550 nmol/l

STH > 20 mIU/l

Patologická odpověď

$\downarrow$ FFA i β hydroxybutyrátu – hyperinzulinismus

$\uparrow$ laktát – porucha glukoneogenezy, glykolýzy, dýchací řetězec



(Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children – PMC, 2015)

Dg. kritéria hyperinzulinizmu

Při hypoglykémii < 2,8 mmol/l

Průkaz ↑ účinku inzulínu

1. ↓ β – hydroxybutyrát (β -OHB) (< 1,8 mmol/l)
2. ↓ FFA (< 1,7 mmol/l)
3. ↑ (neadekvátně) reakce na glukagon (> 1,7 mmol/l)
4. ↑ nároky na i.v. přívod glukózy
 - > 8 mg/kg/min novorozenec
 - > 3 mg/kg/min dospělý

Průkaz ↑ sekrece (nedostatečné suprese) inzulínu

Inzulin > 1,25 mIU/l při hypoglykémii

C -peptid > 0,17 nmol/l

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 inzulínu nutné hodnotit ve vztahu ke glykémii!!!***

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

Monitorace – vitální funkce, glykémie, β –OHB

Ukončení testu

1. Glykémie $< 2,8$ mmol/l

2. β –OHB $> 2,5$ mmol/l

Léčba hypoglykemií

Při manifestní hypoglykémii a gly pod 2,5 mmol/l

Bolus

0,2 g/ kg (např. 10% glukóza 2 ml/kg)

0,5 g/kg (40% glukóza 1,25 ml/kg)

Kontinuální infuze - glukóza 10%

Rychlost- 4-7 mg glukózy/kg/min

(novorozenecká a kojenecká produkce)

(hyperinzulinizmus 10-25 mg/kg/min) - nutnost CŽK!!

Léčba hyperinzulinizmu

Medikamentózní léčba

1. diazoxid (5-15 mg/kg/den)
2. Hydrochlorothiazid (1-2 mg/kg/den)
2. oktreotid (5-20 ug/kg/den s.c.)

Strava

1. frekventní výživa (max. intervaly 3 hodiny, 1-2 noční dávky)
2. Polysacharidy (Fantomalt, Maizena, Gustin) – 1-2 g/kg
3. Kontinuální enterální přívod glukózy (až 20%) (NGS, PEG)

Chirurgická léčba – fokální léze, neúspěšná konzervativní léčba (90-98%)

(International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism, 2024)

Hyperinzulinismus: PHHI

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: PHHI

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

KAZUISTIKA 1

Hyperinzulinismus: PHHI

Při komplexní medikamentózní léčbě
v maximálním dávkování se nedaří udržet glc
4 týdny - tubulizovaný centrální žilní katetr

4 měsíce – subtotální pankreatektomie
Po operaci při komplexní léčbě opět
hypoglykémie až 1,1 mmol/l

6 měsíců – reoperace do „totální“ pankreatektomie + gastrostomie
Histologie: difuzní hyperplasie beta buněk pankreatu

První hosp. 7M: > 500x ↓glc <2,5 mmol/l, 2005 (205x), 2006 (48x)

KAZUISTIKA 1

Hyperinzulinismus: PHHI

Terapie:

Proglycem, Sandostatin, Nifedipin,
Hydrochlorothiazid

Strava:

Kontinuální podávání tekutin ve formě 9% roztoku cukrů
(čaj s glukopurem) gastrostomií
Strava po 3 hodinách s přídavkem 2,7 g polysacharidů
(Fantomalt, Gustin)

Kongenitální hyperinzulinizmus

Další vývoj

Ukončení léčby Octreotidem	6 let
Ukončení kontinuálního přívodu glukózy	8 let
Ukončení léčby diazoxidem	10 let
diabetes mellitus závislý na inzulinu	10 let

Antropometrie: ve 13 letech

Výška 153,1 cm (50. percentil),
hmotnost 44,6 kg, BMI 19, (65. percentil)
Menarche 11,5 roku

Školní prospěch: Střední hotelová škola

Kongenitální hyperinzulinizmus

Objektivní nález ve věku 18 let

výška 160,9 cm, hmotnost 79 kg, BMI 30.1 kg/m²

TK 134/88 mmHg, TF 76/min

obezita, jizva po horní střední laparotomii a po gastrostomii

Léčba

Toujeo (glargin) 36 j s.c. ráno

Novorapid ráno 10 j. (3-4 VJ), před obědem 10 j (5 VJ), večer 9-10 j (4 VJ) s.c.

TDD 68 j/den, tj. 0,82 j/kg

Kompenzace

čas v rozmezí jen 26 %!!!!, průměrné denní glykémie 11,8 mmol/l!!!!,

HbA1c 74 mmol/mol

Silver – Russel syndrom

Silver -Russel syndrom

1:20 000

IUGR

Porucha růstu

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

KAZUISTIKA 2

Panhypopituitarismus

Osobní a rodinná anamnéza

I. Fyziologická gravidita, porod ve 42. t
Apgar 9,9,10 bb, PH 3650 g, délka 52 cm
Ve čtvrté hodině glykémie 1,4 mmol/l
Hypoglykémie trvají i třetí den
Kardiopulmonálně stabilní,
RA: matka zdravá, otec psoriasis

KAZUISTIKA 2

Panhypopituitarismus

Laboratorní nálezy

Čtvrtý den života

Kortisol 12 ..pod 5 nmol/l

17 hydroxyprogesteron 7,2 nmol/l

ACTH 3,4 ng/l

fT4 14,9..7,6..9,4 pmol/l, TSH 2,46..1,37 mIU/l

Dynamický test se Synacthenem

Kortisol 48....48 nmol/l

KAZUISTIKA 2

Panhypopituitarismus

UZ nadledvin normální nález

UZ CNS normální nález

MRI CNS vysoký signál předního laloku hypofýzy, který je u dítěte prakticky isodenzní, což je v souladu s klinickou insuficiencí v jeho funkci

Oční vyšetření hypoplasie papil zrakových nervů

Diagnóza: SOD, panhypopituitarismus,

Léčba: substituce glukokortikoidy, thyroxin

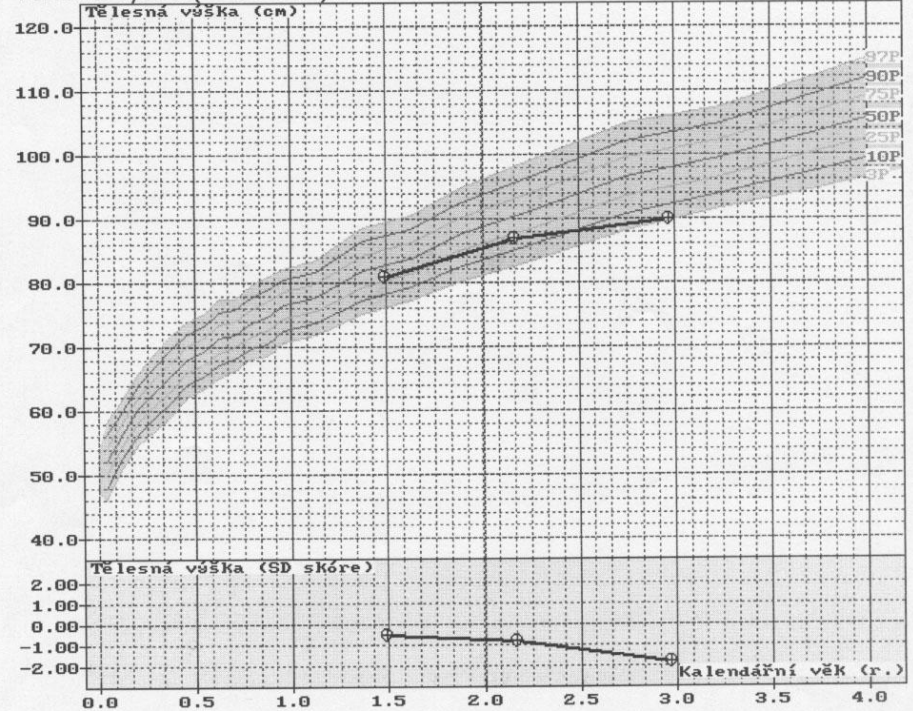
KAZUISTIKA 2

Panhypopituitarismus

Hypoglykémie se dále
neobjevují...
Pokles růstového tempa

Tělesná výška

Tělesná výška (CAV 2001)



Test s pyridostigminem a klonidinem

STH 0,4..0,1 mIU/l

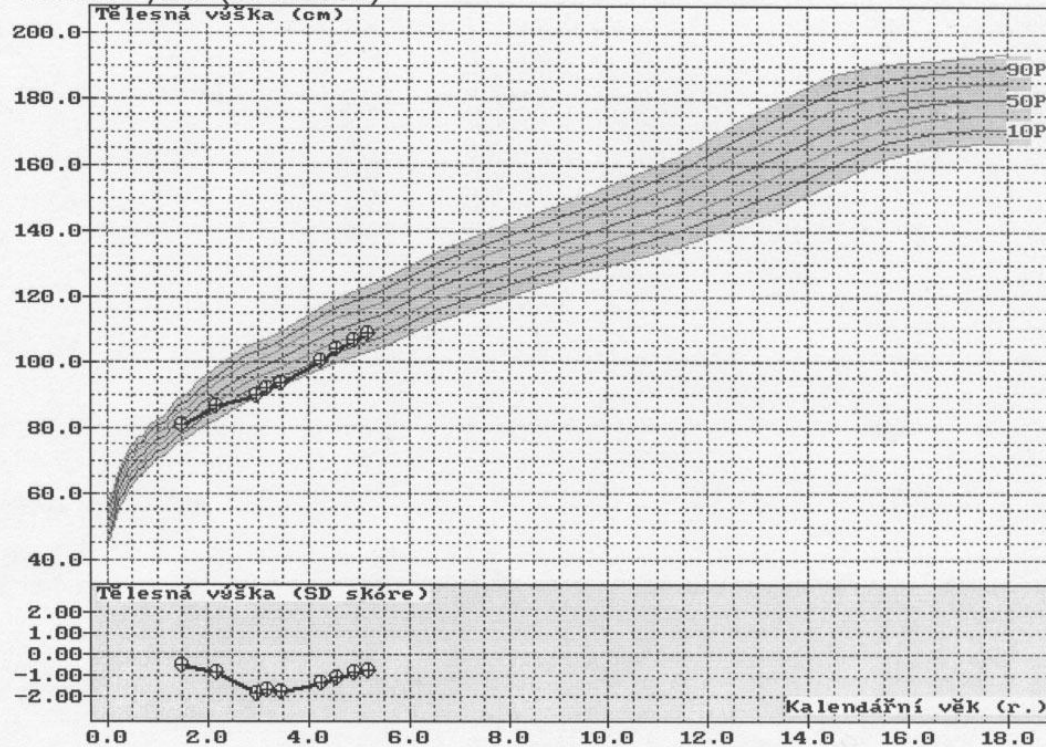
Test s inzulinovou hypoglykémií

Glykémie 4,7..2,2..2,8..2,7..3,8..5,5 mmol/l

STH 0,4..0,1..0,1..0,2..0,2..0,3 mIU/L

Tělesná výška

Tělesná výška (CAV 2001)



*Zahájena substituční léčba
růstovým hormonem ve věku 3 let...
Obnoveno růstové tempo.....*

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

JATERNÍ ONEMOCNĚNÍ

Tyrosinémie I. Typu

1: 100 000

Jaterní selhání
Hepatocelulární karcinom
Postižení tubulů ledvin
Neuropatie

KAZUISTIKA 3

Glykogenóza III

I/I gravidity, porod v termínu,
PH 3420g, PD 51cm, nekříšena
RA: nezávažná

Hospitalizace ve věku 12M: pro akutní pyelonefritidu

H+2cm pod oblouk

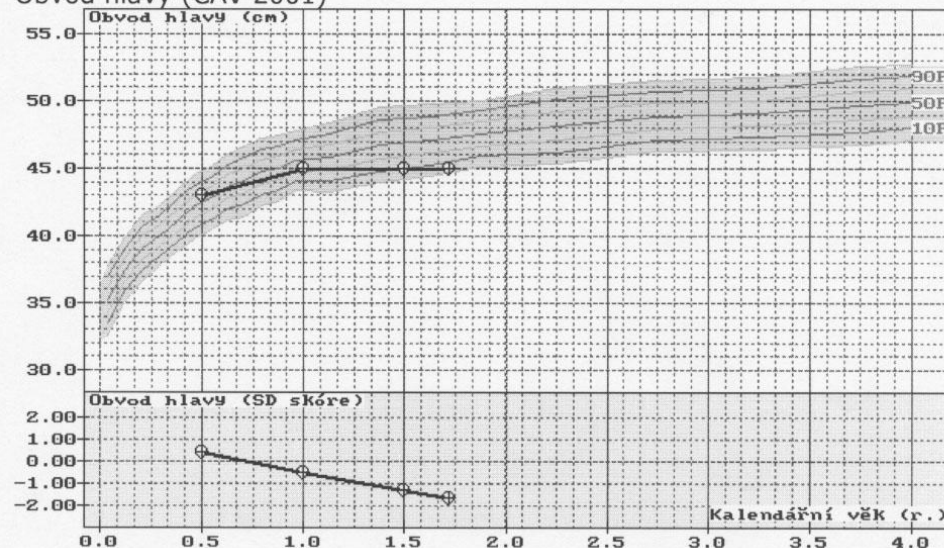
JT: ALT **2,45** $\mu\text{kat/l}$ ($N < 0,60$), AST **2,6** $\mu\text{kat/l}$ ($N < 0,69$)

*Laboratoř nekontrolována,
v 18 měsících zdravotní stav hodnocen PLDD jako fyziologický*

Ve 20M života na naléhání maminky pro vzednutí břicha odeslána
na vyšetření na KDDL

Obvod hlavy

Obvod hlavy (CAV 2001)



KAZUISTIKA 3

Glykogenóza III

Doll face (obličej panenky)

Hraniční mikrocefalie (5.P)

PMV odpovídající věku

USG: játra zasahující **do malé pánve**, hyperechogenita paren.

Laboratoř:

ALT **26,61** μ kat/l, AST **67,85** μ kat/l, TRG **11,93** mmol/l (N1-1,64)

Cholesterol **7,39** mmol/l (N 2,6-4,8), Kys.močová **394** μ mol/l,

B-laktát **3,8** mmol/L (N<2,3), Glykogen v ery **1290** mg/l (N<100)

Glykemický profil: opakované noční asymptomatické hypoglykémie až **2,2** mmol/l

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

KAZUISTIKA 4

Glykogenóza Ib

II/II gravidity, porod v termínu,

PH 3700g, PD 54cm, nekříšen

RA: nezávažná, bratr 2002 zdrav

NO: 1D života odmítání pití, spavost,
tachypnoe, tachykardie- glc **0,45** mmol/l, laktát **13** mmol/l.

13 den života propuštěn domů na Sunar baby!!

Pro spavost, zhoršený příjem stravy, subfebrilie hospitalizace ve věku 3,5M v místě bydliště: glc **2,9** mmol/l, ALT **1,35** μ kat/l, AST **1,8** μ kat/l, laktát **5,76** mmol/l

Vyšetření na naší klinice ve věku 5M

KAZUISTIKA 4

Glykogenóza Ib

Hospitalizace na KDDL VFN

H+4cm, doll face (panenka)

váha 6340g(30.P), délka 64cm (50.P), OHL 41cm (25.P)

USG břicha: **hepatomegaly**

Laboratoř:

ALT **1,22** μ kat/l, AST **1,72** μ kat/l, TRG **7,52** mmol/l

B-laktát **11,60** mmol/L

Glykémický profil: opakované hypoglykémie až **0,1** mmol/l

KO: leu $9,3 \cdot 10^9$ /l, segmenty 2%, abs.počet **$192 \cdot 10^6$** /l

Dg: molekulárně genetické vyšetření: deficit glc-6-fosfatázy transl.

Glykogenóza Ib

KAZUISTIKA 4

Glykogenóza Ib

Současná léčba a situace

3,5 r. váha 17,5kg(60.P), výška 104cm(50.P)

OH 49cm(10.P)-**vývoj odpovídá věku**

Epilepsie 0

Léčba:

Kontinuální podávání stravy v noci via PEG

12 hod (Pregomin,rýže,glukopur)

Glc v noci 7,2mg/kg/min

Přes den: strava á 2,5 hodiny, 50% PEG

(ZVRM, Pregomin+19g Gustinu)

Glc přes den 15 mg/kg/min

Sumetrolim, Neupogen (filgrastim)

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