

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.379-008.61-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.12

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО
ГІПЕРІНСУЛІНІЗМУ

М.Л.Аряєв¹, Т.В.Волощук¹,
І.В.Кузьменко², Л.О.Виходченко²,
Д.В. Усенко¹

Одеський національний медичний університет¹;
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня²
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Вступ. Вроджений гіперінсулінізм (ВГІ) – спадкове захворювання, що характеризується неадекватною гіперсекрецією інсуліну бета-клітинами підшлункової залози і призводить до розвитку гіпоглікемії. Частота розповсюдження ВГІ в Європейських країнах складає в середньому 1:30000 – 1:50000 живих новонароджених. Незважаючи на незначну розповсюдженість, ВГІ є однією з основних причин персистуючих гіпоглікемії у дітей першого року життя.

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування дитини з вродженим ГІ продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування дитини з діагнозом ВГІ. Комплекс діагностичних заходів включав: клініко-лабораторні дослідження, ультразвукові дослідження, магнітно-резонансну томографію, молекулярно-генетичні дослідження.

Результати дослідження. Враховуючи наявність підвищеного рівня інсуліну у крові (рівень інсуліну в крові >2,0 мкМО/мл) на тлі гіпоглікемії (глюкоза в крові < 3,0 ммоль/л) у дитини виставлений діагноз вроджений ГІ. Були виключені: недостатність кори надниркових залоз, захворювання щитовидної залози, пангіпопітуїтаризм, спадкові хвороби обміну речовин. Консервативне лікування глюкозою у дитини з ВГІ не показало бажаних результатів. У якості додаткового обстеження проведено молекулярно-генетичне дослідження генів і виявлена гетерозиготна мутація гена *ABCC8*, що свідчить про фокальну форму ВГІ. Єдиним дієвим методом лікування даної патології є часткова резекція підшлункової залози з видаленням патологічного локусу. Дитина прооперована в Данській дитячій клініці, проведена енуклеація вогнища ураження в підшлунковій залозі, виявленого методом позиційно-емісійної (ПЕТ) та комп'ютерної (КТ) томографії.

Висновки. 1. У разі виявлення у дитини гіпоглікемії необхідна своєчасна діагностика захворювання, що дозволяє знизити ризики розвитку неврологічних ускладнень вродженого ГІ. 2. Консервативне лікування фокальної форми ВГІ у дітей не дає вагомих результатів щодо попередження гіпоксичного ураження головного мозку. 3. Патогенетичним методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова панкреатектомія.

Ключові слова: вроджений гіперінсулінізм; гіпоглікемія; діти.

Вступ

Вроджений гіперінсулінізм (ВГІ) – це спадкове захворювання, що характеризується неадекватною гіперсекрецією інсуліну бета-клітинами підшлункової залози і призводить до розвитку гіпоглікемії [1,3]. ВГІ є рідкісним захворюванням. Частота ВГІ в Європейських країнах складає в середньому 1:30000 – 1:50000 живих новонароджених. Не дивлячись на незначну розповсюдженість, ВГІ є одним з основних причин персистуючих гіпоглікемії у дітей першого року життя. Найчастіше причиною ВГІ є патогенні мутації. У теперішній час в літературі описано 14 генів, мутації яких можуть призводити до розвитку ВГІ. Крім цього, існують синдромальні патології, у симптомокомплекс яких може входити гіперінсулінемічні гіпоглікемії. Окрему групу складають транзиторні гіперінсулінемічні гіпоглікемії новонароджених, що розвиваються як ускладнення перинатального періоду або як наслідок затримки внутрішньоутробного розвитку. Наявність тієї чи іншої генетичної мутації визначає унікальний шлях розвитку ВГІ [5,7].

ВГІ є гетерогенним захворюванням з погляду клінічного перебігу та різноманітності морфологічних форм [8,10]. Як правило, ВГІ маніфестує в перші дні або тижні життя і проявляється важкими персистуючими гіпоглікеміями, для усунення яких потрібно внутрішньовенна інфузія глюкози у край високих дозах. Однак, зустрічаються і більш легкі форми з дебютом до трирічного віку та неважким перебігом. Як правило, при ВГІ гіпоглікемії спостерігаються натще, хоча при деяких формах гіперсекреція інсуліну може бути індукована їжею. Новонароджені з ВГІ часто народжуються великими для свого гестаційного віку та при відсутності адекватної терапії набирають багато ваги [6,11].

Своєчасна діагностика захворювання дозволяє знизити ризик розвитку неврологічних ускладнень вродженого ГІ. Основним критерієм постановки діагнозу ВГІ є наявність підвищеного рівня інсуліну (інсулін у крові більше 2,0 мкМО/мл), гіпоглікемії (глюкоза в крові менше 3,0 ммоль/л). Кетонові тіла крові (3-гідроксибутират) менше 1,0 ммоль/л та відсутні у сечі [4,9]. Частими труд-

нощами у постановці діагнозу є неспецифічність клінічної картини гіпоглікемії, первинне встановлення діагнозу епілепсії на тлі судом без контролю глікемії, а також необхідність оцінки рівня інсуліну виключно на тлі гіпоглікемії та без урахування референтних значень лабораторії. Основне завдання лікування ВГІ полягає у досягненні стійкої еуглікемії на тлі нормального режиму харчування [2].

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування дитини з вродженим гіперінсулінізмом продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження

В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування дитини з діагнозом ВГІ на базі педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Одеса, Україна).

Комплекс діагностичних заходів включав:

1. Клініко-лабораторні дослідження (добове моніторування рівня глюкози крові натще та кожні 2-3 години, визначення рівня інсуліну на фоні гіпоглікемії, електролітів, С-пептиду, соматотропного гормону, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кетонів тіла сечі).

2. Ультразвукові дослідження (нейросонографія, електrokардіографія, ехокардіографія, ехоенцефалографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

3. Магнітно-резонансна томографія структур головного мозку.

4. Молекулярно-генетичне дослідження.

Клінічний випадок

Дитина П. народилась від III вагітності, II пологів. I вагітність закінчилась фізіологічними пологами, друга - позаматкова вагітність. На 5-му місяці теперішньої вагітності жінка перехворіла на COVID-19 у легкій формі, пологи відбулися в термін 37 тижнів вагітності без особливостей. Хлопчик народився з масою 3000 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. На другу добу життя рівень глюкози складав 1,7 ммоль/л, що було розцінено як ознака періоду адаптації. Стан дитини був стабільним, тому хлопчика було виписано з пологового будинку на 3 добу життя. Перші клінічні ознаки захворювання з'явилися у віці 3 місяців, коли була відмічена млявість, тремор і ністагм. Дитина була госпіталізована до педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» для обстеження і лікування. При поступленні до стаціонару стан дитини був середнього ступеня тяжкості. Дитина активна, рухлива, з підвищеним апетитом, є прогресуюче збільшення маси тіла – у 3,5 місяці дитина мала вагу 6900 г. При поступленні в стаціонар рівень глюкози крові становив 1,8-2,1 ммоль/л. Внутрішньовенна інфузія розчину глюкози 10% з розрахунку 8 мг/кг/добу не дала бажаного результату – через 30 хвилин після інфузії рівень глюкози склав 2,2 ммоль/л.

Враховуючи наявність підвищеного рівня інсуліну -17,6 мкМОд/мл, 8,4 мкМОд/мл на тлі гіпо-

кетонічної (кетонів тіла сечі не виявлені), стійкої до лікування розчинами глюкози гіпоглікемії (глюкоза в крові менше 3,0 ммоль/л), був виставлений діагноз вродженого гіперінсулінізму.

З метою диференціальної діагностики були виконані наступні обстеження:

- Для виключення спадкових хвороб обміну речовин (дефіцит дегідрогеназ жирних кислот, хвороба кленового листа та ін.) визначали рівень жирних кислот, аміаку, лактату, рН крові, кислотно-лужного стану (КЛС) крові, проведено тонкошарову хроматографію амінокислот. Показники були в межах вікових норм.

- Для виключення недостатності кори надниркових залоз визначали рівень кортизолу та 17-ОН прогестерону. Показники не перевищували вікову норму.

- Для виключення захворювань щитовидної залози визначали рівень ТТГ, Т4. Змін рівня показників не було.

- Для виключення пангіпопітуїтаризму проведено МРТ зони турецького сідла. Патології не виявлено.

- Зважаючи на наявність неврологічної симптоматики, виконано МРТ структур головного мозку. Патології не виявлено.

Після клініко-лабораторного підтвердження ВГІ та виключення варіантів транзиторних і синдромальних форм гіперінсулінізму дитині та його батькам було проведено молекулярно-генетичне дослідження генів і виявлено гетерозиготну мутацію АВСС8, успадковану від батька (батько не хворіє), що підтверджує генетичний діагноз ВГІ та свідчить про фокальну форму захворювання.

Заключний діагноз: Вроджений гіперінсулінізм, фокальна форма.

У якості терапії, після отримання інформованої згоди батьків, дитині був призначений інсулінозатитичний препарат Проглікем в дозі 5 мг/кг/добу перорально. Після досягнення стійкої еуглікемії (3,5-4 ммоль/л) дитина була виписана додому.

Враховуючи можливий розвиток формування резистентності до проглікему, з необхідністю підвищення дози і виникненням побічних ефектів, єдиним дієвим методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова резекція підшлункової залози з видаленням патологічного локусу. Для оперативного лікування дитина була направлена для госпіталізації в Данію, у дитячу клініку з Центром вродженого гіперінсулінізму. При проведенні ПЕТ/КТ з ДОФА виявлений великий вогнищевий процес розміром 7 мм у кільці підшлункової залози. Інтраопераційно енуклеювано локус ураження без ушкодження жовчних протоків та протоків підшлункової залози. Післяопераційний моніторинг 8-годинного голодування пацієнта не виявив зниження рівня глюкози крові. Наприкінці голодування рівень глюкози крові – 3,5 ммоль/л, інсуліну крові – 1,4 мкМОд/мл. Дитина виписана без медикаментозного лікування в задовільному соматичному та неврологічному стані.

Висновки

1. У разі виявлення у дитини гіпоглікемії необхідна своєчасна діагностика захворювання, що дозволяє знизити ризики розвитку неврологічних ускладнень ВГІ.

2. Консервативне лікування фокальної форми ВГІ у дітей не дає вагомих результатів щодо попе-

редження гіпоксичного ураження головного мозку.

3. Єдиним адекватним методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова панкреатектомія.

Перспективи подальших досліджень

ВГІ у дітей – складний діагноз, найчастішою причиною якого є патогенні мутації. Перед неонатологами, педіатрами, дитячими ендокринологами та дитячими хірургами постає завдання

детального вивчення кожного клінічного випадку стійкої гіпоглікемії, аналізу отриманих результатів та розробки адекватної тактики надання допомоги та лікування таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(1):27-32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
2. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019;36(1):9-21. doi: 10.1111/dme.13823
3. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):3-9. doi: 10.1111/pedi.12453
4. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, Fiermonte G, Steinkrauss LJ, Topor LS, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):942-9. doi: 10.1210/jc.2016-3164
5. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, Caswell R, Laver TW, Lango Allen H, et al. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):320-3. doi: 10.1111/pedi.12512
6. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, Scagliotti V, McNamara P, Peak M, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2017;26(22):4315-26. doi: 10.1093/hmg/ddx318
7. Nakamura Y, Takagi M, Yoshihashi H, Miura M, Narumi S, Hasegawa T, et al. A case with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: It is a characteristic complication of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):1171-4. doi:10.1002/ajmg.a.36996
8. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057
9. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1247-50. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3
10. Tung JY, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):910-6. doi: 10.1111/pedi.12655
11. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):568-75. doi: 10.1097/MOP.0000000000000645

CLINICAL CASE OF CONGENITAL HYPERINSULINISM

M.L. Aryayev¹, T.V. Voloshchuk¹, I.V. Kuzmenko², L.O. Vyhodchenko², D.V. Usenko¹

Odesa national medical university¹; Odesa regional children clinical hospital²
(Odesa, Ukraine)

Summary

Introduction. Congenital hyperinsulinism (HI) is a hereditary disease characterized by inadequate insulin hypersecretion by pancreatic beta-cells and leading to hypoglycemia. The prevalence of HI in European countries is on average 1:30,000 - 1:50,000 live births. Despite its low prevalence, HI is one of the main causes of persistent hypoglycemia in children of the first year of life.

The aim of the study is to demonstrate the current clinical experience of observation and treatment of a child with HI in the conditions of limited experience of work with similar rare pathologies in children.

Material and methods of research. The study is based on the analysis of examination and treatment of a child diagnosed with HI. The set of diagnostic measures included: clinical and laboratory studies, ultrasound, magnetic resonance imaging, molecular genetic studies.

Results of the research. Seeing the presence of elevated insulin levels (blood insulin more than 2.0 μ IU / ml) on the background of hypoglycemia (blood glucose less than 3.0 mmol / l), the child was diagnosed with congenital hyperinsulinism.

Considering the possible etiological and pathogenic factors of HI in children, hereditary metabolic diseases (deficiency of fatty acid dehydrogenase, maple leaf disease, etc.), adrenal insufficiency, thyroid disease, panhypopituitarism were excluded.

Conservative glucose treatment in a child with HI did not show the desired results. Additional examination included a molecular genetic study of genes and a heterozygous mutation of the ABCC8 gene was detected, which indicates a focal form of HI.

The only effective method of treatment of this pathology is partial resection of the pancreas with removal of the pathological locus. The child was operated at the Danish Children's Clinic, where enucleation of the lesion in the pancreas was performed, which was detected by position-emission (PET) and computed tomography (CT).

Conclusions. 1. In case of detection of hypoglycemia in a child, timely diagnosis of the disease is necessary, which reduces the risk of neurological complications of HI. 2. Conservative treatment of focal forms of HI in children does not give significant results and is not appropriate. 3. Partial pancreatectomy is a pathogenic method of treatment of focal form of HI.

Key words: Congenital Hyperinsulinism; Hypoglycemia; Children.

Контактна інформація:

Аряєв Микола Леонідович - чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Волощук Тетяна Володимирівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна)

e-mail: md.tetiana.voloshchuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-3042>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-3892-2022>

Scopus Author ID: 57513473100

Кузьменко Ірина Володимирівна – к.мед.н., медичний директор КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (м. Одеса, Україна)

e-mail: kuzmenko.i196@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1698-2022>

Виходченко Лариса Олександрівна – завідувачка відділенням медичної фізичної реабілітаційної допомоги КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (м. Одеса, Україна).

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Усенко Дар'я Вячеславівна – доктор філософії, асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна).

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-4041-2021>

Contact Information:

Mykola Aryayev - Corresponding Member of NAMS of Ukraine, DSc, Professor, Head of department of pediatrics № 1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Tetiana Voloshchuk – PhD, Assistant of Department of Pediatrics №1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-3042>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Iryna Kuzmenko – PhD, medical director, CNE, «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC (Odesa, Ukraine).

e-mail: kuzmenko.i196@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1698-2022>

Larysa Vykhodchenko - head of medical physical rehabilitation department, CNE, «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC (Odesa, Ukraine).

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Daria Usenko - PhD, Assistant of Department of Pediatrics №1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-4041-2021>



Надійшло до редакції 11.09.2022 р.
Підписано до друку 20.11.2022 р.