

Vztrajajoča hipoglikemija novorojenčka – prikaz primera deklice z Beckwith-Wiedemannovim sindromom

Prikaz primera /
Case report

Persistent hypoglycaemia in a newborn – case report of a girl with Beckwith-Wiedemann Syndrome

Mojca Kavčič, Jana Lozar Krivec,
Magdalena Avbelj Stefanija

Izvleček

Hipoglikemija je pogosta presnovna motnja pri novorojenčkih. Opredeljena je kot vrednost krvnega sladkorja pod 2,2 mmol/l v prvih 24 urah življenja in pod 2,6 mmol/l v starosti 24–48 ur. Večinoma je prehodna, medtem ko so podaljšane ali ponavljajoče se epizode povezane z dolgotrajnimi nevrološkimi posledicami.

Novorojenčkom, ki so zdravi, donošeni in brez znakov hipoglikemije ter po normalno potekajoči nosečnosti in porodu, koncentracije krvnega sladkorja rutinsko ne merimo. Novorojenčkom s povečanim tveganjem za pojav hipoglikemije merimo koncentracijo krvnega sladkorja po prvem hranjenju, ki naj bo v prvi uri po rojstvu.

Dodatne preiskave opravimo pri vztrajajoči hipoglikemiji (več kot 48 ur), če novorojenček s hipoglikemijo nima znanih dejavnikov tveganja za hipoglikemijo, pri novorojenčku z epileptičnimi krči, ki so posledica hipoglikemije, in če novorojenček za vzdrževanje normalnih vrednosti krvnega sladkorja potrebuje infuzijo z več kot 12–15 mg glukoze/kg/min. Najpogostejši vzrok vztrajajoče hipoglikemije pri novorojenčkih je hiperinzulinizem. Inzulin zavira lipolizo in tvorbo ketonskih teles. Možgani ostanejo brez nadomestnega vira energije, kar lahko vodi v nevrološke okvare.

V prispevku opisujemo novorojenko z Beckwith-Wiedemannovim sindromom, ki je imela vztrajajočo hipoglikemijo zaradi hiperinzulinizma in je bila zdravljena z oktreotidom.

Ključne besede: hipoglikemija, hiperinzulinizem, novorojenček, Beckwith-Wiedemannov sindrom.

Abstract

Hypoglycaemia is a common metabolic disorder in newborns. It is defined as a blood sugar level below 2.2 mmol/l in the first 24 hours of life and below 2.6 mmol/l from 24 to 48 hours after birth. It is mostly transient, but prolonged or recurrent episodes are associated with long-term neurological sequelae.

We do not routinely check blood sugar levels in newborns who are healthy, delivered at term, after a normal pregnancy and birth and without signs of hypoglycaemia. In newborns with an increased risk of hypoglycaemia, we check their blood sugar after the first feeding, which should be within the first hour after birth. Additional investigations are performed if hypoglycaemia is persistent (lasting more than 48 hours), if the newborn with hypoglycaemia has no known risk factors for hypoglycaemia, in a newborn with epileptic seizures resulting from hypoglycaemia, and if the newborn needs an infusion of more than 12-15 mg glucose/kg/min to maintain normal blood sugar levels.

The most common cause of persistent hypoglycaemia in newborns is hyperinsulinism. Insulin inhibits lipolysis and ketone body formation. The brain is left without an alternative source of energy, which can lead to neurological damage.

We describe a newborn girl with Beckwith-Wiedemann syndrome who had persistent hypoglycaemia due to hyperinsulinism and was treated with octreotide.

Key words: hypoglycaemia, hyperinsulinaemia, neonate, Beckwith-Wiedemann syndrome.

Uvod

Hipoglikemija je pogosta presnovna motnja pri novorojenčkih (1). Večina je prehodne narave. Izsledki raziskav kažejo, da so ponavljajoča se ali dolgotrajna obdobja hipoglikemije pri novorojenčkih povezana s kasnejšimi učnimi težavami. Opisujejo slabše izvršilne in vidno motorične funkcije pri otrocih, ki so bili kot novorojenčki zdravljeni zaradi hipoglikemije (2–6).

Dejavnike tveganja za hipoglikemijo novorojenčka razdelimo na dejavnike pri materi in dejavnike pri novorojenčku.

Dejavniki tveganja pri materi so sladkorna bolezen v nosečnosti, arterijska hipertenzija ali (pre)eklampsija, otroci, rojeni veliki za gestacijsko starost v prejšnjih nosečnostih, zdravljenje z nekaterimi zdravili in uživanje prepovedanih drog.

Dejavniki tveganja za hipoglikemijo pri novorojenčku so nedonošenost in prenošenost, zahiranost, veliki za gestacijsko starost, perinatalna hipoksija, hipotermija, sepsa, prirojene srčne napake, aspiracija mekonija, zdravljenje na oddelku za intenzivno nego, policitemija, nezmožnost hranjenja in sindrom oz. dismorfizem, ki bi lahko bil povezan s hipoglikemijo (6–8).

Hipoglikemija novorojenčka je lahko posledica nezadostne tvorbe glukoze ali prevelike porabe glukoze ali pa je kombinacija obeh. Mehanizmi, ki pripomorejo k nastanku hipoglikemije, so: nenadna prekinitve stalnega dotoka glukoze preko popkovine, zmanjšane zaloge jetrnega glikogena (nedonošeni in zahirani), nižja aktivnost jetrnih encimov v prvih dneh po rojstvu, visoka bazalna poraba glukoze (zaradi sorazmerno večjega deleža možganov glede na telo) in večja koncentracija inzulina med prehodom v zunajmaternično življenje (9,10). Novorojenčki z več dejavniki tveganja imajo večjo verjetnost hipoglikemije (11). Pri nekaterih stanjih mehanizmi nastanka hipoglikemije niso povsem pojasnjeni (12).

V nadaljevanju opisujemo novorojenko z Beckwith-Wiedemannovim sindromom, ki je imela vztrajajočo hipoglikemijo zaradi hiperinzulinizma in je bila zdravljena z oktreotidom.

Klinični primer

Deklica je bila rojena dva tedna pred predvidenim rokom poroda in s primernimi porodnimi merami. Kmalu po rojstvu je kazala znake hipoglikemije, opažali smo večji jezik in desnostransko hemihipertrofijo. Postavljen je bil sum na Beckwith-Wiedemannov sindrom. Genetska analiza je pokazala mozaično paternalno uniparentalno izodisomijo 11p15 (patUPD11), kar sindrom tudi potrjuje.

Kljub dodatku glukoze v infuzijski mešanici in v mlečni formuli je imela deklica prenizke vrednosti krvnega sladkorja (najnižja vrednost 1,3 mmol/l). Preko popkovnega venskega katetra je prejela dodatek glukoze do 12 mg/kg/min. Ob tem je bila redno hranjena na dve uri preko nosno-želodčne cevke ali preko ust z mlečno formulo z dodatkom maltodekstrina (Polycal). Ob tem je vzdrževala primerne vrednosti krvnega sladkorja. Pri poskusih zmanjšanja koncentracije glukoze v infuziji ali zmanjšanja količine in pogostosti hranjenja je bila vrednost krvnega sladkorja ponovno prenizka.

Dokazali so hiperinzulinizem (krvni sladkor 1,9 mmol/l, ob tem inzulin 5,13 mE/l).

Štirinajsti dan po rojstvu so uvedli zdravljenje z diazoksidom in neprekinjeno merjenje glukoze v medcelični s senzorjem. Sprva je bilo zdravljenje uspešno, po sedmih dneh pa so se ponovno pričele pojavljati epizode hipoglikemije.

Trideseti dan po rojstvu so v zdravljenje uvedli oktreotid. Preko inzulinske črpalke je prejela stalni odmerek (4,8 µg/kg/dan). Ob tem je deklica vzdrževala primerno koncentracijo krvnega

sladkorja. Deklica je bila odpuščena v domačo oskrbo v starosti 2 meseca. Nameščeno je imela napravo za neprekinjeno merjenje glukoze v medcelični in inzulinsko črpalke za stalno dovajanje oktreotida. Opravljala je enome-sečne kontrolne preglede ustreznosti profila krvnega sladkorja.

Oktreotid so lahko ukinili v starosti 23 mesecev, nato pa je imela primerne vrednosti krvnega sladkorja. Deklica je stara 2 leti in se primerno razvija. Predvideno ima kirurško redukcijsko zdravljenje makroglosije.

Patofiziološke in biokemijske posebnosti presnove krvnega sladkorja v neonatalnem obdobju

Encimi za sintezo glikogena in glikogenolizo so prisotni že zelo zgodaj v razvoju ploda. Procesu stečeta v prvih urah po rojstvu tudi pri zelo nedonošenih. V zadnjem mesecu nosečnosti (36–40 tednov nosečnosti) jetrni glikogen predstavlja 5 % teže jeter, kar je največ kadarkoli v življenju (13).

Po prekinitvi popkovnice se prekine stalni dotok glukoze. Koncentracija glukoze v krvi novorojenčka se v prvih dveh urah pričakovano zmanjšuje (do 2,2 mmol/l) (1,12,14,15).

Zaradi povišanih vrednosti glukagona in kateholaminov ter znižanja koncentracije inzulina steče glikogenoliza. V prvih 4–6 urah po rojstvu se koncentracija serumske glukoze stabilizira oz. začne naraščati, predvsem na račun jetrnih zalog glikogena, ki zadostujejo za 8–12 ur (manj pri zahiranih in nedonošenih). Prav tako steče glukoneogeneza. Če se redno in zadostno hranjenje ne vzpostavi v prvih 3–6 urah, približno 10 % novorojenčkov ne zmore vzdrževati koncentracije glukoze nad 1,7 mmol/l (16–18).

Pri novorojenčku je potreba glukoze za vzdrževanje normoglikemije 6–8 mg/kg/min, pri odraslih pa 3–4 mg/kg/min (12,19). Pri novorojenčkih kar 70–90 %

glukoze porabijo možgani (20,21). V primerjavi z večjimi otroki in odraslimi se koncentracija glukoze zniža hitreje, prehod na alternativne vire energije (ketogenezo) je hitrejši, predvsem na račun večje prostornine možganov in hitrejše porabe glukoze. Ketogeneza se pri novorojenčkih in dojenčkih prične po 12–18 urah stradanja, pri večjih otrocih in odraslih pa po 24–48 urah stradanja (22). Prisotnost ketonov pri novorojenčku je vedno opozorilo, da gre lahko za prirojeno motnjo presnove.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je vrednost krvnega sladkorja pod 2,2 mmol/l v prvih 24 urah življenja in pod 2,6 mmol/l v starosti 24–48 ur in kasneje v življenju (1,14,23).

Novorojenčki s hipoglikemijo so pogosto brez kliničnih znakov oz. so znaki neznačilni (apneja, tahikardija/bradikardija, cianoza, hipotermija). Klinična slika se prekriva z drugimi stanji (npr. zgodnja sepsa, prirojene srčne napake, dihalna stiska).

Klinična slika novorojenčka s hipoglikemijo je kombinacija nevrogenih (avtonomnih) simptomov zaradi povečane aktivnosti simpatičnega živčevja (tremor, potenje, razdražljivost, bledica) in nevroglikopenije zaradi pomanjkanja glukoze v možganih (motnje hranjenja in sesanja, motnje zavesti, epileptični krči, zmanjšan mišični tonus).

Novorojenčkom, ki so zdravi, donošeni, brez znakov hipoglikemije ter po normalno potekajoči nosečnosti in porodu, koncentracije krvnega sladkorja rutinsko ne merimo (12,15).

Novorojenčkom s povečanim tveganjem za pojav hipoglikemije izmerimo koncentracijo krvnega sladkorja po prvem hranjenju (ki naj bo v prvi uri po rojstvu), na 3–6 ur v prvih 24–48 urah oz. dokler ob rednem hranjenju ne vzdržujejo koncentracije nad 2,6 mmol/l (prvih 48 ur) oz. nad 3,3 mmol/l po 48 urah. O vztrajajoči hipoglikemiji govorimo, če traja več kot 48 ur po rojstvu (11,12,24).

Dodatne preiskave opravimo pri vztrajajoči hipoglikemiji, če novorojenček s hipoglikemijo nima znanih dejavnikov tveganja za hipoglikemijo, pri novorojenčku z epileptičnimi krči, ki so posledica hipoglikemije, in če novorojenček za vzdrževanje normalnih vrednosti krvnega sladkorja potrebuje infuzijo z več kot 12–15 mg glukoze/kg/min (8).

Ključen je odvzem kritičnega vzorca krvi za analizo presnovnih parametrov, ko je vrednost krvnega sladkorja v hipoglikemičnem območju, vendar odvzem vzorca (krvi in urina) ne sme zakasnit zdravljenja hipoglikemije (12,25).

Vzroki hipoglikemije

Hipoglikemija novorojenčka je lahko posledica nezadostne tvorbe glukoze ali prevelike porabe glukoze. Možna je tudi kombinacija obeh vzrokov.

Nezadostna tvorba je lahko posledica zmanjšanih jetrnih zalog glikogena (nedonošeni, zahirani novorojenčki), motenj glikogenolize ali glukoneogeneze (prirojene motnje presnove, endokrine motnje, npr. pomanjkanje kortizola, rastnega hormona), prejetih zdravil pri materi (npr. zaviralci receptorjev beta, ki zavirajo učinek kateholaminov; antidepressivi, zdravila za zniževanje krvnega sladkorja, npr. metformin), jetrne okvare, hipotermije (12,26).

Prevelika poraba glukoze je lahko posledica hiperinzulinizma ali drugih vzrokov brez povišanih vrednosti inzulina.

Hiperinzulinizem je najpogostejši pri otrocih mater s sladkorno boleznijo. Nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1, katerih novorojenčki so imeli hipoglikemijo, so imele v 2. in 3. trimesečju višje vrednosti glikiranega hemoglobina. Že 5- do 7-odstotno podaljšanje obdobja, ko je koncentracija glukoze pri materi v želenem območju, pomeni nižje tveganje hipoglikemije pri novorojenčku (27). Z dobrim nadzorom krvnega sladkorja v nosečnosti zmanjšamo vrednost inzulina pri plodu in s tem tveganje hipoglikemije po rojstvu.

Povišane vrednosti inzulina se lahko pojavijo pri zahiranih novorojenčkih, nekaterih sindromih (npr. Beckwith-Wiedemannovem sindromu, sindromu Kabuki, Turnerjevem sindromu), novorojenčkih s perinatalno asfiksijo in prevelikih odmerkih inzulina pri zdravljenju hiperglikemije. Povečano izločanje inzulina opisujejo tudi pri aloimunski hemolitični bolezni novorojenčkov, sindromu mekonijske aspiracije, hipotermiji in policitemiji. Pri večini naštetih stanj je hiperinzulinizem prehodne narave in izzveni (12,28,29).

Prirojeni hiperinzulinizem je posledica bolezenskih genskih sprememb, ki povzročijo napačno delovanje membranskih kanalčkov celic beta, ki uravnavajo izločanje inzulina. To je najpogostejši vzrok vztrajajoče hipoglikemije pri novorojenčkih (30,31).

Prevelika poraba glukoze brez povišanih vrednosti inzulina se pojavlja pri asimetrično zahiranih, pri stanjih s povečano anaerobno glikolizo (npr. slabši perfuziji tkiv), policitemiji, sepsi, srčnem popuščanju (29).

Zelo redko je vzrok hipoglikemije pri novorojenčku pomanjkanje prenašalnega proteina GLUT1, ki omogoča difuzijo glukoze preko krvno-možganske pregrade v osrednje živčevje (32).

Kontinuirano merjenje krvnega sladkorja

Nihanja vrednosti krvnega sladkorja pri zelo nedonošenih novorojenčkih so prisotna tudi, ko so klinično stabilni in redno hranjeni. Poraja se vprašanje kontinuiranega nadzora krvnega sladkorja (33). Nadzor nad nihanjem krvnega sladkorja bi bil boljši, prej bi odkrili epizode hipo-/hiperglikemije, predvsem pa bi bilo merjenje za novorojenčke manj boleče (34–40).

Rutinske uporabe zaenkrat še ne priporočajo, predvsem zaradi težav z zanesljivostjo senzorja pri nizkih vrednostih glukoze in zaradi težav z umerjanjem senzorja (41).

Hiperinzulinizem

Encim glukokinaza glede na vrednost krvnega sladkorja natančno uravnava izločanje inzulina. Prag za izločanje inzulina je pri koncentraciji glukoze 5 mmol/l (42–44).

Koncentracija inzulina v plazmi pri zdravem otroku v fazi stradanja je večina pod 2 mE/l, razen pri zelo prekomerno prehranjenih otrocih (pod 5 mE/l). Koncentracija inzulina nad 5 mE/l ob znižani koncentraciji glukoze je vedno patološka.

Sproščanje inzulina je zavrto pri vrednostih krvnega sladkorja 4,4–4,7 mmol/l. Če se koncentracija krvnega sladkorja še naprej zmanjšuje, pride do sproščanja glukagona, kateholaminov, rastnega hormona in kortizola. Stečeta jetrna glukoneogeneza in glikogenoliza. Sproži se tudi lipoliza, pri oksidaciji maščobnih kislin pa nastajajo ketoni, ki služijo kot alternativni vir energije.

Pri hiperinzulinizmu je zavrta lipoliza in ni tvorbe ketonskih teles. Tako so možgani brez nadomestnega vira energije (45). Zato je hipoglikemija zaradi hiperinzulinizma zelo neugodna, nevrološke posledice pa se pojavljajo pri kar 20–40 % bolnikov s prirojenim hiperinzulinizmom. Hitra postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje hipoglikemije sta ključnega pomena (45–47). Poudarjamo, da tak bolnik potrebuje stalno infuzijo glukoze in da je med posegi oz. nego po možnosti ne prekinjamo.

Zdravljenje hipoglikemije

Zdravljenje hipoglikemije je stopenjsko (8). Če je mogoče, skušamo vzpostaviti redno hranjenje (tj. na tri ure) in pred obroki preverjamo vrednosti krvnega sladkorja. Idealno je hranjenje z materinim mlekom zaradi večje vsebnosti alternativnih virov energije – ketonov (48).

Pri vrednostih krvnega sladkorja pod 1,4 mmol/l, če hranjenje ni možno ali če hipoglikemija kljub rednemu hranjenju vztraja, pričnemo s parenteralnim vnosom glukoze. Prvi ukrep je bolus 10-odstotne glukoze v odmerku 2 ml/kg

telesne teže intravensko v petih minutah. Nadaljujemo z infuzijo 10-odstotne glukoze s hitrostjo 6–8 mg/kg/min (oz. 3,6–4,8 ml/kg/h). Vrednost krvnega sladkorja določimo 30 minut po bolusu, nato pa redno na 30–60 minut do stabilizacije stanja (7,8).

Za zdravljenje hipoglikemije lahko uporabimo tudi glukagon v odmerku 20–30 µg/kg/odmerek intravensko. Če znotrajžilnega dostopa ni mogoče vzpostaviti, ga lahko vbrizgamo tudi v podkožje ali v mišico. Zaradi kratke razpolovne dobe glukagona moramo odmerke ponavljati oz. uvesti kontinuirano infuzijo 10–20 µg/kg/h (največ 1 mg/dan). Pri motnjah sinteze glikogena in glikogenozah glukagon nima učinka.

Ob vztrajajoči hiperinzulinemični hipoglikemiji, ki se po parenteralni infuziji glukoze in glukagona ne popravi, pridejo v poštev diazoksid, oktreotid in delna ali popolna odstranitev trebušne slinavke (45,49).

Zdravljenje hiperinzulinizma

Hiperinzulinizem zdravimo z zdravili ali kirurško (23,49). Zdravilo prve izbire je diazoksid, ob neuspehu pa oktreotid.

Diazoksid se veže na SUR1 podenoto od ATP odvisnega kalijevega kanala na celici beta trebušne slinavke, ga odpre in poveča prepustnost za kalijeve ione. S tem povzroči hiperpolarizacijo celice in posledično zavre od kalcija odvisno sproščanje inzulina. Odmerek diazoksida je 5–15 mg/kg/dan, oralno. Največji učinek dosežemo po petih dneh. Če po sedmih dneh ni izboljšanja, govorimo o neodzivnosti na diazoksid. Neželeni učinki diazoksida so zadrževanje natrija in vode (18 %), edemi, pljučna hipertenzija (2,4 %), nevtropenija (15 %) in trombocitopenija (4,7 %). Pred pričetkom zdravljenja opravimo ultrazvočno (UZ) preiskavo srca zaradi možnosti pojava srčnega popuščanja pri otrocih z zmanjšano srčno rezervo (50–53).

Oktreotid je dolgodelujoči analog somatostatina. Posnema endogeni somatostatin, a ima potenciran učinek.

Priporočen odmerek je 5–20 µg/kg/dan. Slabo se absorbira preko prebavil, zato ga vbrizgamo v podkožje intermitentno na 6–8 ur ali v kontinuirani infuziji preko inzulinske črpalke, lahko tudi v veno. Oktreotid je v fiziološki raztopini ali 5-odstotni glukozi stabilen 24 ur. Neželeni učinki oktreotida so prebavni simptomi (napenjanje, driska, slabost), zmanjšana krčljivost žolčnika in žolčni kamni, vnetje žolčnika in/ali žolčevodov, povišani jetrni encimi, upočasnjena rast, bradikardija in podaljšanje intervala QT. Opisani so tudi primeri nekrotizirajočega enterokolitisa (NEK) zaradi zmanjšane prekrvitve splahnčnega žilja. Pri uporabi oktreotida pri novorojenčkih s povečanim tveganjem za NEK (nedonošenčki, prirojene srčne napake, novorojenčki 4–6 tednov po rojstvu) je zato potrebna previdnost (45,49,54).

Za zdravljenje prirojenega hiperinzulinizma so na voljo še druga zdravila, npr. dolgo-delujoči oktreotid in lanreotid, ekstendin, infuzija glukagona in sirolimus, a so podatki o uporabi pri novorojenčkih še zelo skopi, klinične preiskave pa še potekajo (45,49).

Če ni odziva na zdravljenje z zdravili, je možen kirurški izrez žarišča v trebušni slinavki ali odstranitev organa skoraj v celoti (angl. near-total pancreatectomy). Pri ugotavljanju, ali gre za žariščno ali za difuzno hiperplazijo celic beta, opravimo F-DOPA PET-CT (angl. 18-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography – computed tomography) (55).

Beckwith-Wiedemannov sindrom

Beckwith-Wiedemannov sindrom (BWS) je prirojeni sindrom, za katerega je značilna prekomerna rast, ki lahko prizade ne vse dele telesa. Pojavi se pri 1 otroku na 13–15.000 rojstev, pri zunajmateričnih postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo pa pri 1 otroku na 1100 rojstev (56). Vzrok so genetske ali epigenetske spremembe, ki vplivajo na regu-

lacijo vtisnjenih (*angl.* imprinted) genov na kromosomu 11p15. Pri 50 % je vzrok hipometilacija oz. pri 5–10 % hipermetilacija genov *KCNQ1OT1* ali *H19*. Drugi vzroki BWS so lahko paternalna uniparentalna izodisomija (20 %), mutacije v genu *CDKN1C* na maternalnem alelu (5 %) ter redkejša duplikacije, mikrodlecije in translokacije (56). BWS je mozaična motnja, saj ima bolnik lahko v telesu celice različnih genetskih ali epigenetskih sestav, prav tako pa imajo lahko tkiva različna razmerja med prizadetimi in neprizadetimi celicami (56). Prva stopnja genetskih preiskav vključuje analizo metilacije genov *KCNQ1OT1* in *H19/IGF2* na kromosomu 11p15 ter različnih številu kopij, pri čemer negativni rezultat testa ne izključuje diagnoze BWS. V nadaljevanju testiramo vzorce različnih tkiv zaradi možnega mozaicizma (56).

Glavne klinične značilnosti otrok z BWS so makroglosija, makrosomija, asimetrična rast (hemihipertrofija), nepravilnosti trebušne stene (omfalokela, popkovna kila), povečani notranji organi in hipoglikemija (s hiperinzulinizmom ali brez).

Hipoglikemija se pojavi pri približno polovici novorojenčkov z BWS. Večinoma je prehodna in v prvih dneh po rojstvu izzveni (57–60). Pri 5 % novorojenčkov z BWS hipoglikemija zaradi hiperinzulinizma vztraja in zahteva zdravljenje z zdravili ali kirurški poseg. Vzroki hiperinzulinizma pri BWS niso povsem pojasnjeni. Na delu kromosoma 11p15.5 se nahajajo nekateri geni za rast (*IGF2*) in inhibicijo rasti (*CDKN1C*, ki kodira protein p57, regulator celičnega cikla in gen *H19*) in geni za kanalčke celic beta. Predvidevajo, da je vzrok hiperinzulinizma kombinacija povečane mase celic beta zaradi prekomerne rasti in intrinzičnih funkcionalnih nepravilnosti celic beta (57).

Pri 20 % otrok je BWS posledica paternalne uniparentalne izodisomije (patUPD), kar smo dokazali tudi pri naši novorojenki. Pri tej skupini otrok je hiperinzulinizem bolj izrazit in se pogosto ne odziva na zdravljenje z diazoksidom (57).

Velika večina otrok z BWS, ki imajo hiperinzulinizem po rojstvu, po drugem letu starosti zdravljenja ne potrebuje več, ker se izločanje inzulina spontano normalizira (57).

Otroci z BWS imajo povečano tveganje raka v otroštvu (5–10 %) (61–63). Stopnja tveganja je odvisna od podtipa genetske spremembe. Najpogostejša tumorja sta Wilmsov tumor in hepatoblastom. Kar 90 % Wilmsovih tumorjev se pojavi do 7. leta, hepatoblastom pa večinoma v prvih dveh letih. Redko se pojavi nevroblastom ali rabdomiosarkom. Brioude s sodelavci je aprila 2018 objavil podrobna priporočila za spremljanje otrok z BWS (62). V obravnavo vključimo onkologa, ortopeda, plastičnega kirurga, endokrinologa in kliničnega genetika.

Zaključek

Hiperinzulinizem je najpogostejši vzrok vztrajajoče hipoglikemije pri novorojenčkih. Inzulini zavirajo lipolizo in tvorbo ketonskih teles. Možgani tako ostanejo brez nadomestnega vira energije, kar lahko vodi v trajne nevrološke okvare. Hitra postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje hipoglikemije je ključnega pomena. Bolnik potrebuje stalno infuzijo glukoze in kasneje prilagoditve pri hranjenju ali dodatne terapevtske ukrepe. Hiperinzulinizem je v veliki večini primerov prehodan.

Literatura

- Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* 2009; 155(5): 612–7.
- McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1507–18.
- McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakovich N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10): 972–83.
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and

developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012; 130(2): e265–72.

- Wickström R, Skiöld B, Petersson G, Stephansson O, Altman M. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2–6 years of age. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(10): 1011–20.
- Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006; 90(2): 74–86.
- Sluga T, Fister P. Hipoglikemija pri novorojenčku. *Slov Pediatr* 2017; 24: 140–51.
- Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A-K, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr* 2019; 109(1): 31–44.
- Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child* 2016; 101(6): 569–74.
- Hawdon JM, Aynsley-Green A, Alberti KG, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucose regulation. I. Healthy term and preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 274–9.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012; 161(5): 787–91.
- Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166(6): 1520–5.
- Darmaun D, Haymond M, Bier D. Metabolic aspects of fuel homeostasis in the fetus and neonate. In: DeGroot L, Besser M, Burger H, eds. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 2258.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105(5): 1141–5.
- Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011 Mar; 127(3): 575–9.
- Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999; 340(15): 1200–1.
- Lubchenco LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1971; 47(5): 831–8.
- Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* 2009; 155(5): 612–7.
- Sen S, Cherkerzian S, Turner D, Monthe-Drèze C, Abdulhayoglu E, Zupancic JAF. A Graded Approach to Intravenous Dextrose for Neonatal Hypoglycemia Decreases Blood Glucose Variability, Time in the Neonatal Intensive Care Unit, and Cost of Stay. *J Pediatr* 2021; 231: 74–80.
- Haymond MW, Sunehag A. Controlling the sugar bowl. Regulation of glucose homeostasis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(4): 663–94.
- Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(4): 341–50.
- Haymond MW, Karl IE, Clarke WL, Pagliara AS, Santiago JV. Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children. *Metab Clin Exp* 1982; 31(1): 33–42.

23. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosario FM, Moracas C, Di Candia F, et al. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Frontiers in endocrinology* 2021; 12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408725/>
24. Blank C, van Dillen J, Hogeveen M. Primum non nocere: earlier cessation of glucose monitoring is possible. *Eur J Pediatr* 2018; 177 (8): 1239–45.
25. 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.
26. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, et al. Late Pregnancy β Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics* 2016; 138 (3).
27. Yamamoto JM, Corcoy R, Donovan LE, Stewart ZA, Tomlinson G, Beardsall K, et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in Type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPTT trial. *Diabet Med* 2019; 36 (8): 1046–53.
28. Fournet J-C, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1: 30–4.
29. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984; 2 (8398): 311–3.
30. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20 (1): 13–7.
31. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148 (2): 207–12.
32. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18 (2): 188–91.
33. Mola-Schenzle E, Staffler A, Klemme M, Pellegrini F, Molinaro G, Parhofer KG, et al. Clinically stable very low birthweight infants are at risk for recurrent tissue glucose fluctuations even after fully established enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100 (2): F126–31.
34. Wackernagel D, Dube M, Blennow M, Tindberg Y. Continuous subcutaneous glucose monitoring is accurate in term and near-term infants at risk of hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 2016; 105 (8): 917–23.
35. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, VanWeissenbruch M, Midgley P, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98 (2): F136–40.
36. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90 (4): F307–10.
37. Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr* 2010; 157 (2): 198–202.
38. Tabery K, Černý M, Urbaniec K, Vaniš M, Zaban P, Štechová K. Continuous glucose monitoring as a screening tool for neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 20: 1–6.
39. Nally LM, Bondy N, Doiev J, Buckingham BA, Wilson DM. A Feasibility Study to Detect Neonatal Hypoglycemia in Infants of Diabetic Mothers Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21 (4): 170–6.
40. Thomson L, Eleri D, Bond S, Howlett J, Dunger DB, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104 (4): F353–9.
41. McKinlay CJD, Chase JG, Dickson J, Harris DL, Alswiler JM, Harding JE. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 18.
42. Matschinsky FM, Wilson DF. The Central Role of Glucokinase in Glucose Homeostasis: A Perspective 50 Years After Demonstrating the Presence of the Enzyme in Islets of Langerhans. *Front Physiol* 2019; 10: 148.
43. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (6): 763–9.
44. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S394–404.
45. 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.
46. Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De León DD. High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 4133–9.
47. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Salle F, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2004; 144 (5): 637–42.
48. Levene I, Wilkinson D. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full-term infant (British Association of Perinatal Medicine—Framework for Practice). *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2019; 104 (1): 29–32.
49. De Cosio AP, Thornton P. Current and Emerging Agents for the Treatment of Hypoglycemia in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Paediatr Drugs* 2019; 21 (3): 123–36.
50. Ackermann A, Palladino A. Managing congenital hyperinsulinism: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Res Rep Endocr Disord* 2015; 5: 103–17.
51. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitable CM, Lord K, et al. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (12): 4365–72.
52. Thornton P, Truong L, Reynolds C, Hamby T, Nedrełow J. Rate of Serious Adverse Events Associated with Diazoxide Treatment of Patients with Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2019; 91 (1): 25–32.
53. Gray KD, Dudash K, Escobar C, Freil C, Harrison T, McMillan C, et al. Prevalence and safety of diazoxide in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2018; 38 (11): 1496–502.
54. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26 (1): 26–31.
55. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol* 2013; 15 (1): 97–105.
56. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Front Pediatr* 2020; 7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990127/>
57. Kalish JM, Boodhansingh KE, Bhatti TR, Ganguly A, Conlin LK, Becker SA, et al. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 2016 Jan; 53 (1): 53–61.
58. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet* 1994; 46 (2): 168–74.
59. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol* 2000; 24 (2): 164–71.
60. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84 (1): F67–9.
61. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez M-P, Auber F, Audry G, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Paediatr* 2013; 80 (6): 457–65.
62. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliet J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (4): 229–49.
63. Kavcic M. Obnavna otrok s povečanim tveganjem za razvoj raka. *Slov Pediatr* 2018; 25: 166–73.

Mojca Kavčič, dr. med.

Klinični oddelek za neonatologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

dr. Jana Lozar Krivec, dr. med.

Klinični oddelek za neonatologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Magdalena Avbelj Stefanija, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)
Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in presnovne bolezni,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,
Slovenija
e-naslov: magdalena.avbelj@mf.uni-lj.si

prispelo / received: 2. 12. 2021
sprejeto / accepted: 14. 2. 2022

Kavčič M, Lozar Krivec J, Avbelj Stefanija M. Vztrajajoča hipoglikemija novorojenčka – prikaz primera deklice z Beckwith-Wiedemannovim sindromom. *Slov Pediatr* 2022; 29(2): 16–21. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-2-03>.