

O.S. Rubina¹, O.A. Moravska², K.T. Bertsun², I.A. Arcibasova², O.M. Bagriy², A.V. Pavlichenko², L.P. Holod³, A.A. Nikoluk³

CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN A NEWBORN INFANT

¹National Medical University named after N.I. Pirogov, Chair of Pediatrics №1, Vinnytsa

²Vinnytsa Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

³Department of Organization and Consultations of Vinnytsia District Pathology and Anatomy Bureau

The article deals with the clinical case of hypoglycemia in a newborn infant. Early clinical symptoms and diagnostic practices of hypoglycemia in a newborn infant are presented.

Key words: newborns, hypoglycemia, insulinoma.

Нипогликемия является аномально уменьшенным содержанием глюкозы в крови до менее чем 2,2 ммоль/л. Гипогликемия является самой частой причиной смерти среди новорожденных и также приводит к тяжелому нарушению функций центральной нервной системы. Это является срочным состоянием, которое требует быстрого диагностического обследования и использования немедленного медицинского лечения. У новорожденных симптомы гипогликемии могут развиваться сразу после рождения или в течение первых 3–5 дней после рождения. В этом случае гипогликемия может быть вызвана незрелостью, внутриутробной задержкой роста, или врожденными ошибками углеводного обмена. Очень редкой причиной гипогликемии у новорожденных является дефицит веществ, которые являются источником глюкозы (таких как гликоген), наследственных дефектов углеводного обмена (например, глюкозо-6-фосфатазы, которая помогает производить глюкозу из гликогена), гиперинсулинизма, недостатка контринсулярных гормонов.

Для развития мозга младенцы должны использовать большие количества глюкозы, поэтому недиагностированные или не леченные случаи гипогликемии у новорожденных и младенцев приводят к тяжелым осложнениям и постоянному повреждению центральной нервной системы, эпилептическим припадкам и задержке развития. Чем младше ребенок и чем тяжелее случай, тем выше риск постоянного неврологического повреждения [1].

Существует 1,5–3 случая гипогликемии на 1000 новорожденных младенцев, цифры намного выше в группах риска.

Транзиторная гипогликемия наблюдается у двух из трех недоношенных детей с низкой массой тела, основной причиной является дефицит источников глюкозы (гликоген, белки, жиры), что усложняется дефектами глюконеогенеза в печени. Гиперинсулинизм и дефекты секреции контринсулярных гормонов не являются характерными для недоношенных новорожденных [2].

Гипогликемия у новорожденных может вызывать сонливость, цианоз, апноэические эпизоды, судороги или тремор. Это имеет значение для диагностики гипогликемии, так как ее симптомы напоминают другие заболевания, такие как сепсис, гипотония, асфиксия, врожденная сердечная недостаточность, осложнения материнского медицинского лечения.

Неадекватное снабжение глюкозой, которая появляется вместе с симптомами, облегчение симптомов, когда глюкоза повышается до нормального уровня, а низкий уровень глюкозы в плазме, измеренный в то время, когда появились симптомы, рассматриваются как дифференциальные и диагностические характеристики гипогликемии (Whipple's triad) [4].

В случае гипогликемии, которая остается тяжелой или рецидивирует, несмотря на инфузию глюкозы – 12–16 мг/кг/минуту, ее наиболее очевидными причинами являются гиперинсулинизм или дефицит контринсулярных гормонов (кортизол, соматотропный гормон, гликоген) или врожденное повреждение глюконеогенеза или синтеза глюкозы. Рекомендуется лечить гипогликемию инфузией глюкозы – 20–25 мг/кг/минуту. Характерным симптомом гипогликемии является макросомия. Диагноз обычно правильный, если уровень глюкозы в крови ниже 1,70 ммоль/л, а уровень инсулина в сыворотке выше 72 пмоль/л. Обычно уровень инсулина выше 144 пмоль/л.

Самыми частыми причинами гиперинсулинизма у новорожденных являются гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или несиодиобластоз. В некоторых случаях все три типа гиперплазии бета-клеток присутствуют. Тип гиперплазии может быть определен только с помощью гистологического исследования ткани поджелудочной железы (на аутопсии или биопсии) [3].

Лечение. Если гиперинсулинизм диагностирован, но гипогликемия рецидивирует, несмотря на инфузию глюкозы в сочетании с глюкокортикоидным лечением, субтотальная панкреатэктомия (80–95% ткани поджелудочной железы удалено) без спленэктомии. Если причина гиперинсулинизма не устранена, пациенты развивают тяжелое неврологическое повреждение. В случаях использования октреотида (аналог соматостатина, который подавляет секрецию инсулина) сообщается об успешном лечении гипогликемии, вызванной гиперинсулинизмом, у новорожденных. В отличие от этого, лечение октреотидом в таких случаях неэффективно.

Симптомы гипопитуитаризма (дефицит соматотропного гормона (СТГ)) – микропения, лицевые дефекты (расщелина губы и расщелина неба). Причины гипопитуитаризма – гиперплазия или аплазия аденогипофиза, определенные анатомические и функциональные нарушения гипоталамуса и аденогипофиза (дефицит или нарушение путей либерина). Гипопитуитаризм приводит к дефициту соматотропного гормона, аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [1]. Лабораторное исследование крови, взятое в то время, когда появились симптомы гипогликемии, показало низкий уровень инсулина (ниже 72 пмоль/л), кортизола, тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и СТГ. Важно учитывать тот факт, что уровень СТГ высок у новорожденных в первые дни и составляет 20–40 нг/мл. Количество кетонных тел в крови и моче, свободные жирные кислоты и мочевая кислота в крови находятся в пределах нормы. В случаях гипертитуитаризма у новорожденных повышение уровня глюкозы после инъекции глюкагона находится в пределах нормы, в отличие от новорожденных с гиперинсулинизмом. Замена глюкокортикоидами и соматотропной терапией дает очень хорошие результаты. Такое лечение можно использовать в течение первого года жизни, чтобы предотвратить гипогликемию. Замена гидрокортизоном (0,75 мг/кг/24 часа в два или три приема) назначается пожизненно [4]. Гепатомегалия является частым осложнением глюконеогенеза.

Вышеизложенные соображения доказывают, что дифференциальная диагностика гипогликемии у новорожденных является довольно сложной, поэтому она будет иллюстрирована клиническим случаем.

Девочка **Т.** была рождена женщиной с хроническим пиелонефритом, который был более тяжелым во время беременности. Это была вторая беременность. Так как беременность была осложнена в первой и второй половине и была в опасности, женщина оставалась в больнице. Наследственность обоих родителей была без осложнений.

Роды были естественными, воды были в пределах нормы, прозрачные и чистые. Но новорожденная была в дистрессе из-за того, что пуповинный рубец дважды обернулся вокруг шеи. Это

condition at birth was defined as satisfactory, but eventually it became worse, it was accompanied with symptoms of general suppression, with tonic convulsions, central cyanosis, frequent apnae. By the end of the 24 hours the clinical picture was evident, so glucose level examination was done. Its result was 2,23 mmol/L. Hypoglycemia was treated with the injection of 10% of glucose. As the infant's condition was bad and the case was severe the newborn was transported to the department intensive therapy of Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital.

When the infant was taken to the ICU the condition was bad, with respiratory distress and neurologic symptoms, under sedation due to convulsions and microcirculation, IVL parameters medium, cretitation in the lower part of the lungs, blood pressure was maintained with low doses of inotropes (dobutamin 5 mkg/kg/minute). Diuresis was 2,7 ml/kg/hour.

Diagnosis on admission to the hospital: ischemic hypoxia of the CNS, swelling of the brain, convulsive syndrome, respiratory distress. Glucose level – 1,0 mmol/L, after correction therapy – 1,1 mmol/L, after 3 hours – 2,9 mmol/L. Other laboratory changes: hypoproteinemia – 41,6 g/l, leukosytosis – $28,8 \cdot 10^9/l$, movement to the left of segment-nucleus – 81%.

As the case progressed convulsions disappeared, anticonvulsant therapy was not used since the seventh day; consciousness was not regained, aspiration problems called for the use of the breathing machine, the infusion of inotropes was still required, hypoglycemia was at 0,86 mmol/L. Temporary rise in the glucose level of 3,0–3,1 mmol/L was achieved after the glucose infusion of 18 mg/kg/minute and 200–600 mg/kg by jet stream. On the tenth day the newborn was examined by the pediatric endocrine expert who diagnosed the case as symptomatic hypoglycemia. Insulinoma? Laboratory tests were to be done: testing the C-peptide cortisol, STH, ACTH levels and computer tomography (CT) of the pancreas gland. The ultrasonographic testing showed that the pancreas gland was $8 \cdot 10 \cdot 10$ mm, with highly increased echogenicity, homogeneous. Laboratory testing results; insulin – 109, 43 pmol/L, C-peptide – 12 ng/ml, cortisol lower than 58,9 mk/dl, STH – 12,2 n/l, TTH – 3,16 ME/l, AKTH – 36,29 pmol/L. On the twelfth day the infant was examined by the pediatric endocrine expert of the district hospital. The diagnosis was hypoglycemia syndrome. Insulinoma? MRT was recommended but it was not carried out due to objective reasons. On the fourteenth day the infant was examined by the pediatric endocrine expert. The conservative therapy of hypoglycemia and hyperinsulinism was done: glucose infusion of 16–25 mg/kg/minute, hydrocortisone 10–20 mg/kg/24 hours stream and as a 24 hour infusion, glucagone – 0,5 mg/kg/24 hour, santostatine – 5 mk/kg/24 hour. Refracterity reaction to the conservative treatment was evidenced, hypoglycemia was at 0,12–2,6 mmol/l. The pediatric oncologist and the head surgeon discussed the idea of the removal of part of the pancreas gland but the decision was made against the operation.

During a month and a half the infant stayed in the department intensive therapy hypoglycemia was unstable at 0,12–6,0 mmol/l,

with the level of 0,12–2,0 mmol/l most prevalent despite the conservative therapy. The condition of the child was very bad due to neurological symptoms: 3-stage comma, tonic and clonic convulsions, skin dryness, aspiration problems, blood pressure was maintained with inotropes infusions (dobutamin – 5–10 mkg/kg/minute). Neurosonography showed progress of hydrocephalus and total leukomalacia.

Diagnosis: hyperinsulinism (insulinoma? Neoplasia of the pancreas gland?). Hypoglycemia syndrome. Hypoxic-metabolic damage of the CNS, early recovery period, total encephalomalacia, third-stage comma, hypertensive hydrocephalus syndrome. Double sided pneumonia with severe development. The first stage of deficit anemia.

The infant died at the age of 2 months and 5 days.

Gistology of insulinoma: hyperplasia and proliferation of B-cells with formations like trabecular adenoma solid inclusions with hyperplasia of the nucleus (growth in nucleus and citoplasma) and overlaying of nuclei; presence of 2–5 mitoses visible at high magnification of the microscope (x400); fragmental deposits of amiloide, hemorrhage in the stroma.

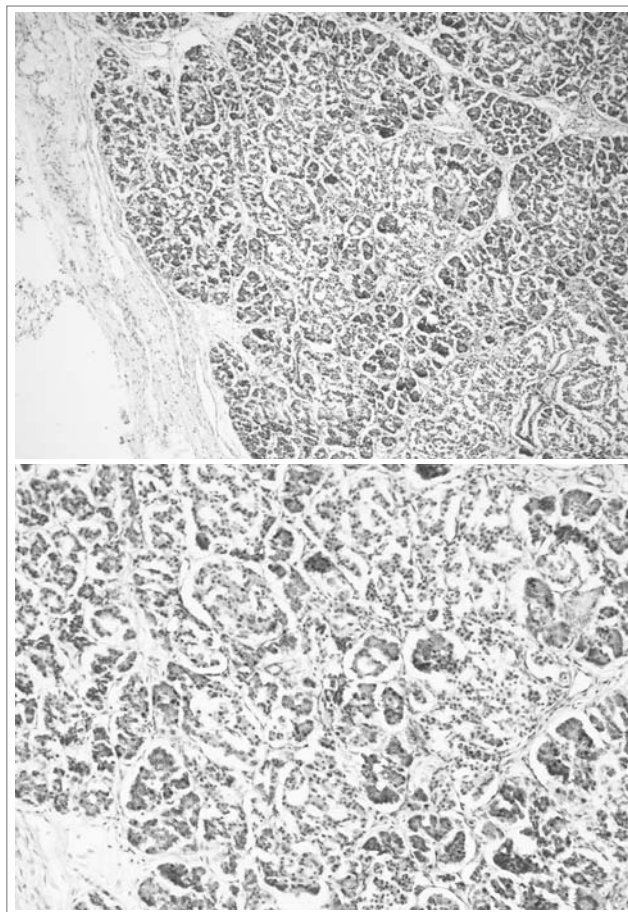


Fig. Gistology of insulinoma

REFERENCES

1. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии // И.И.Дедов, В.А.Петеркова. — М. Универсум Паблишин, 2006. 582с.
2. Жуковский М.А. Детская эндокринология. — М: Медицина, 2005. — 572с.
3. Nelson textbook 19th Edition by Robert M.Kliegman, MD, Richard E. Behrman, MD, Hal B.Jenson, MD and Bonita F. Stanton, MD. Издавництво: SAUNDERS.
4. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism // Kiyriakie Sarafaglou, associate editors, George Hoffman, Karl Roth, consulting editor, Howard Conithey McGrawHill Medical 2009.