

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN HIPOGLICEMIA SUGARULUI

Alina Grama¹, Oana Mărginean¹, Iulian Velea², Corina Paul²,
Mihaela Chinceșan¹, Lorena Elena Meliț¹

¹Disciplina de Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina de Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Timișoara

REZUMAT

Introducere. Hipoglicemia cu diversele ei cauze este frecvent semnalată în patologia pediatrică, începând din perioada neonatală și până în adolescență. Prin consecințele ei atât cele imediate (convulsii, comă), cât și cele tardive (afectare neurologică), hipoglicemia trebuie cunoscută, prevenită, evitată și tratată.

Obiective. Prezentarea evoluției clinice a unei paciente cu hipoglicemie severă simptomatică încă din perioada de nou-născut. De la naștere, valoarea glicemiei prezintă o dinamică fluctuantă, iar scăderea glicemiei, izolat, nu reprezintă neapărat o situație patologică, dar poate fi un simptom al unei patologii subiacente.

Material și metodă. Pacienta este internată în clinica noastră la vârsta de nou-născut, în vederea stabilirii etiologiei și tratamentului hipoglicemiilor. Am realizat profilul biologic și hormonal, am efectuat determinări sanguine metabolice și teste genetice.

Rezultate. Am stabilit diagnosticul de hipoglicemie severă persistentă. Interpretarea rezultatelor a fost îngreunată de evoluția trenantă a bolii, vârsta mică și complianța scăzută din partea familiei.

Concluzii. Hipoglicemia persistentă are cauze multiple. Managementul unui sugar cu hipoglicemie severă poate fi dificil și impune o abordare complexă.

Cuvinte cheie: hipoglicemie, sugar, gena Duarte

INTRODUCERE

De la naștere, valoarea glicemiei prezintă o dinamică fluctuantă, iar scăderea glicemiei, izolat, nu reprezintă neapărat o situație patologică, dar poate fi un simptom al unei patologii subiacente. La nou-născutul la termen, cu greutate normală la naștere (AGA), sănătos, hipoglicemia tranzitorie neonatală este un fenomen autolimitat, o expresie a adaptării la viața extrauterină, fără manifestări clinice semnificative sau sechele. Se recomandă să se țină cont de faptul că la nou-născutul la termen AGA alimentat enteral nivelul glicemiei scade în prima oră de viață la aproximativ 28 mg/dl (1,6 mmol/l) (1), iar în intervalul 48-72 de ore de viață medicul să accepte ca valori minime pentru acesta o valoare a glicemiei de 48 mg/dl (2,7 mmol/l).

În acele situații în care hipoglicemia apare ca urmare a întârzierii alimentației este stimulată ceto-

geneza (răspunsul cetogenic la stres); mai mult, în această situație, creierul nou-născutului are capacitatea de a utiliza corpii cetonici pentru obținerea de glucoză.

Hipoglicemia este una dintre cele mai frecvente probleme metabolice ce apar în perioada neonatală. Nivelul normal al glicemiei este menținut prin procesul de gluconeogeneză, proces ce poate fi perturbat ca urmare a dificultăților de adaptare la viața extrauterină, ducând la apariția hipoglicemiei. Deoarece creierul crește cel mai rapid în primul an de viață și pentru că mare parte din turnover-ul glucozei este utilizat de metabolismul cerebral, hipoglicemiile repetate sau persistente au un impact negativ major asupra dezvoltării structurale și funcționale a creierului. Hipoglicemia persistentă are cauze multiple (2).

Adresa de corespondență:

Oana Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș

E-mail: marginean.oana@gmail.com

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm evoluția clinică a unei paciente cu hipoglicemie severă simptomatică încă din perioada de nou-născut.

Pacienta s-a internat în Clinica Pediatrie I, Târgu-Mureș, la vârsta de nou-născut, în septembrie 2013, în vederea stabilirii etiologiei și tratamentului hipoglicemiilor persistente. *Din antecedente heredo-colaterale* reținem că este primul copil al unor genitori afirmativ sănătoși. *Antecedente personale fiziologice*: s-a născut la termen (vârsta gestațională: 38 de săptămâni), cu o greutate de 2.900 g și o talie de 49 cm. A primit la naștere un scor APGAR de 9, este alimentat natural, cu creștere în greutate satisfăcătoare (greutate la internare 4.000 g). *Fără antecedente personale patologice*.

Istoricul bolii

La vârsta de 4 săptămâni mama observă somnolență, apetit capricios, convulsii – mișcări anormale ale buzelor, afirmativ somn posteric, motiv pentru care se prezintă la Spitalul teritorial unde se decelează valori ale glicemiei de 26 mg%, motiv pentru care pacienta este transferată la Clinica Pediatrie I, Târgu Mureș, pentru investigații și tratament de specialitate.

La internare, **examenul clinic și analizele de laborator** nu evidențiază o infecție acută (hemogramă, probe inflamatorii în limite normale, urocultură sterilă), ecografia abdominală și transfontanelară, radiografia toracică și examenul cardiologic nu decelează modificări semnificative.

În primele zile de la internare am observat la proba suptului că pacienta consuma doar 20-30 ml/masă, motiv pentru care am inițiat alimentație cu lapte de mamă administrat pe sondă nazo-gastrică 8x60-70 ml/zi. Inițial evoluția clinică este favorabilă, dar prezintă intermitent hipoglicemii de 18-26 mg% simptomatice (somnolență, privire fixă, reacționează greu la stimuli).

Valoarea insulinemiei este normală (la o glicemie de 53 mg%): 5,07 μ UI/ml (V.N. 2,6-24,9 μ UI/ml), raportul insulinemie/glicemie 0,09 (Normal <0,3). Deoarece apetitul este capricios, s-a menținut alimentația pe sondă nazogastrică cu lapte praf. Valorile glicemice sunt oscilante și cu frecvente episoade de hipoglicemie (sub 30 mg%), uneori simptomatică ce au necesitat administrare de glucoză 10%.

Se efectuează mai multe investigații: corpii cetonici urinari nu au fost decelați în niciuna dintre probele prelevate, screeningul pentru boli metabolice este negativ. Valorile tirotrpinei (TSH) au

fost constant în limite normale, dar valoarea cortizolului este sub limita normală: 3,6 μ g/dl, repetat în hipoglicemie 2 μ g/dl (la glicemie de 40 mg%), motiv pentru care se ridică suspiciunea unui hipocorticism. La indicația endocrinologului se introduce tratament cu Hidrocortizon hemisuccinat intravenos inițial 3 zile, ulterior Astonin a 0,1 mg $\frac{1}{4}$ tb/zi asociat cu Prednison $\frac{1}{4}$ tb în 3 prize/zi, cu renunțarea treptată la Glucoza administrată intravenos. Sub corticoterapie prezintă însă hipoglicemii repetitive, mioclonii, este ușor somnolentă, consumă 70-80 ml lapte praf/masă, tranzit prezent normal, nu varsă, crește în greutate.

Pe parcursul internării a prezentat febră înaltă, candidoză bucală, pulmonar – fără modificări, urocultură sterilă; hemocultura din puncție venoasă evidențiază *Chryseobacterium indologenes* – bacterie din mediul ambiental, posibil contaminat în cursul recoltării pentru care a beneficiat de tratament antibiotic intravenos, cu evoluție lent favorabilă. Tratamentul a fost administrat pe cateter venos central de la începutul internării.

Se mențin hipoglicemiile simptomatice, motiv pentru care pacienta se transferă la Clinica Pediatrie II, Timișoara, la vârsta de 11 săptămâni, în vederea stabilirii etiologiei și tratamentului hipoglicemiilor. S-a realizat profilul somatometric, biologic și hormonal, s-au efectuat determinări sanguine metabolice și hormonale repetate, teste genetice.

Evoluția a fost imprezvizibilă, atât din punct de vedere al simptomatologiei, cât și al complicațiilor, respectiv a prezentat șoc septic cu *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans* cu insuficiență multiplă de organ, coagulare intravasculară diseminată, stop cardio-respirator resuscitat pe fondul suspiciunii unei insuficiențe hipofizare pentru care a beneficiat de tratament antibiotic și suportiv în cadrul secției de terapie intensivă – Clinica Pediatrie III, Spital Louis Țurcanu, Timișoara (Fig. 1, 2, 3).

Interpretarea rezultatelor a fost îngreunată de vârsta mică de debut și complianța scăzută la tratament a aparținătorilor.

Diagnostic pozitiv și diferențial: testele genetice au stabilit diagnosticul de hipoglicemie severă simptomatică la un purtător heterozigot al unei mutații (Duarte 2) în gena GALT, dar care nu suferă de boală, asociind deficit congenital de lactază și intoleranță ereditară la fructoză.

Cu toleranță digestivă bună, episoadele de hipoglicemie au devenit din ce în ce mai rare, având manifestări ușoare, iar crizele convulsive au dispărut.

Au fost excluse hipoglicemia tranzitorie, asfixia la naștere, hiperinsulinismul congenital, insuficiența



FIGURA 1,2,3. Evoluția pacientei la vârsta de 6 săptămâni, 11 luni, respectiv 1,8 ani

primară a suprarenalei, boli hepatice dobândite, diabet zaharat tip I – faza de prediabet, insulinomul, hipoglicemia cetoică, boli ale sistemului nervos, hipotiroidism, sindrom adrenogenital.

În perioada martie 2014 – aprilie 2015 a fost internată în Clinica Pediatrie I, Târgu-Mureș, pentru intercorențe respiratorii și digestive, în contextul cărora din cauza toleranței digestive scăzute a prezentat hipoglicemii simptomatice (glicemii 30-40 mg%). O dată cu reluarea toleranței digestive, glicemiile à jeun se mențin la valori cuprinse între 55-80 mg%.

DISCUȚII

Orice tulburare metabolică apărută în perioada neonatală poate influența evoluția și prognosticul nou-născutului (3).

Dacă hipoglicemia neonatală tranzitorie la nou-născutul la termen AGA sănătos, alimentat enteral, nu influențează prognosticul neurologic pe termen scurt sau lung (4), cea refractară la tratament duce la injurii neurologice (3,5,6). Se recomandă ca medicul și asistenta să privească cu suspiciune orice valoare a glicemiei sub 50 mg/dl (2,8 mmol/l) (6), hipoglicemia moderată și severă asociind risc mare de deces (7). Cele mai frecvente simptome în hipoglicemie la sugar sunt: refuzul alimentației, somnolență, mioclonii, convulsii, posibile episoade de apnee, hipotermie, paloare (8).

La nou-născutul cu hipoglicemie care nu poate fi alimentat, medicul trebuie să indice terapia intravenoasă cu soluție de glucoză 10% (3). Un aport de 60 ml/kgc/24 ore soluție de glucoză 10% va furniza 4 mg (0,22 mmol) glucoză/kgc/minut, ceea ce satisface nevoile energetice ale nou-născutului.

Prevenirea apariției hipoglicemiei neonatale, depistarea nou-născuților și sugarilor cu risc de a dezvolta hipoglicemie, tratarea celor diagnosticați cu hipoglicemie, elucidarea etiologiei hipoglicemiei, depistarea tipului acesteia: severă, persistentă sau recurentă sunt treptele de bază în managementul hipoglicemiei neonatale (9).

Hiperinsulinismul idiopatic determină hipoglicemie persistentă, dar se asociază cu exces ponderal/obezitate, valori peste 0,4 ale raportului insulinemie/glicemie, absența corpurilor cetonice urinare. Hormonul de creștere GH și ACTH sunt ușor crescuți, cortizolul are valori normale (10,11).

Față de forma clasică a galactozemiei, există *variantele Duarte* – o condiție asimptomatică sau însoțită de manifestări clinice ușoare – ce rezultă ca urmare a afectării parțiale a enzimei GALT. Această variantă se caracterizează printr-o heterozigoție compusă pentru o alelă clasică G ce determină scăderea marcată GALT și o alelă Duarte D-2 ce induce o afectare GALT parțială (12).

Diagnosticul etiologic al hipoglicemiei persistente severe la sugar este extrem de dificil. Este utilă existența unui compartiment/departament de boli metabolice, deoarece ne întâlnim rar cu asemenea cazuri; aspecte asemănătoare au fost descrise și de alți practicieni (13).

Pentru stabilirea diagnosticului este necesară o gamă largă de investigații paraclinice. De asemenea, momentul în care sunt recoltate probele biologice este esențial. Pentru o acuratețe înaltă a diagnosticului

ticului sunt necesare probe biologice critice, și anume probe sangvine și/sau urinare recoltate în momentul în care copilul este hipoglicemic. Acest mod particular de recoltare este extrem de dificil la sugar și copilul mic (14).

Screeningul pentru depistarea hipoglicemiei este necesar în următoarele cazuri: orice nou-născut cu greutate mică la naștere < 1.800 g, prematurul ≤ 35 de săptămâni, nou-născutul mic pentru vârsta gestațională, nou-născutul din mamă diabetică-insulino-dependent și gestațional, nou-născutul cu boală hemolitică în sistemul Rh, nou-născutul din mame care au primit terapie cu: propanolol, agenți hipoglicemianți orali, orice copil cu patologie: asfixie perinatală, policitemie, sepsis, șoc, hipotermie, nou-născutul care beneficiază de nutriție parenterală totală.

Menționăm că în cazul prezentat mai înainte, părinții au fost informați referitor la testarea genetică, însă din motive obiective, nu a putut fi efectuată.

CONCLUZII

Managementul unui sugar cu hipoglicemie severă este dificil și impune o abordare complexă.

Testarea rudelor apropiate pentru *depistarea* statusului de purtător asimptomatic se poate efectua în urma sfatului genetic și numai după identificarea mutațiilor cauzatoare de boală în familie. Astfel, testarea genetică definește genotipul și permite stabilirea prognosticului. Frații unui copil cu galactozemie Duarte au în momentul concepției un risc de 25% de galactozemie D/G dacă părinții au genotipurile D/N și G/N și un risc de 25% de galactozemie clasică G/G dacă părinții prezintă genotipurile D/G și G/N; din acest motiv este justificată testarea genetică a părinților.