

Άριστη Γλυκαιμική Ρύθμιση ως Αποτέλεσμα της Μετάβασης από την Ινσουλίνη στη Σουλφονυλουρία σε Βρέφος με Μόνιμο Νεογνικό Διαβήτη στο πλαίσιο Ατελούς Συνδρόμου DEND (iDEND)

Βαλέριος Χατζηαναστασίου^{1,2}, Elisa De Franco³, Ειρήνη-Ικμπάλε Σάκου¹, Γεώργιος Παλτόγλου¹, Ευαγγελία Χαρμανδάρη^{2,4}, Κυριακή Καραβανάκη¹

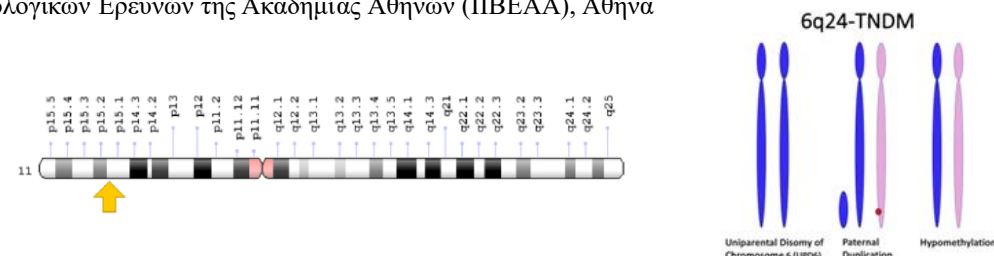
¹ Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Π&Α Κυριακού», Αθήνα

² Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

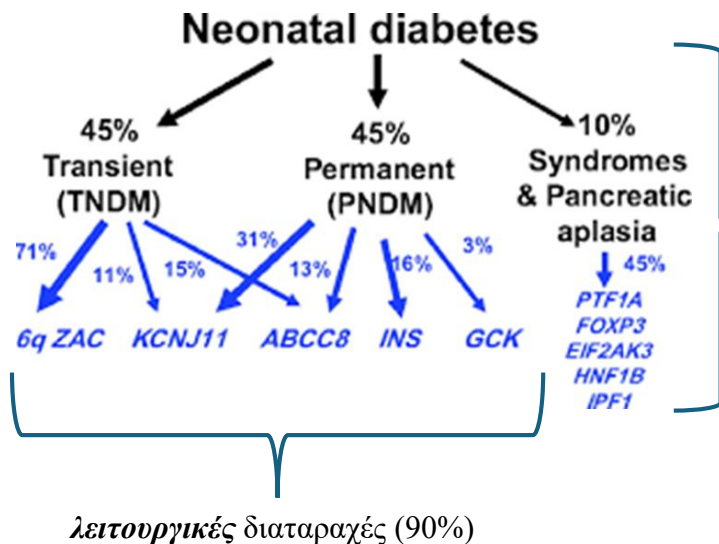
³ Κέντρο Βιοϊατρικής Έρευνας NIHR Exeter, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο του Exeter, Royal Devon and Exeter Hospital (Wonford), Exeter, Ηνωμένο Βασίλειο

⁴ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Κέντρο Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ



χαρακτηριστικά	μόνιμος ΝΔ	παροδικός ΝΔ
ηλικία διάγνωσης	βρεφική (27 ημέρες)	νεογνική, βρεφική (6 ημέρες)
ενδομήτρια αύξηση	SGA	IUGR
ΔΚΟ	συχνή	σπάνια
θεραπεία με ινσουλίνη	υψηλές αρχικές ανάγκες	χαμηλές αρχικές ανάγκες
ύφεση	-	12-14 εβδομάδες
κλινική πορεία	μακροχρόνια θεραπεία	επανεμφάνιση σε εφηβεία/εγκυμοσύνη
γενετικό υπόβαθρο (παθολογικές παραλλαγές σε γονίδια ή χρωμοσωμικούς τόπους)	KCNJ11 ABCC8 GCK, INS, FOXP3 WFS1 GATA6 PDX1, PTF1A	6q24 (πατρική μονογονική δισωμία, πατρική διπλοαντιγραφή ή ελαττώματα μεθυλίωσης)



δομικές διαταραχές (10%):

- σύνδρομο IPEX (FOXP3), σύνδρομο Wolcott-Rallison (EIF2AK3), σύνδρομο Wolfram (DIDMOAD - WFS1, CISD2)
- παγκρεατική υποπλασία ή αγενεσία (PDX1, PTF1A, GATA6, RFX6)
- διαταραχές διαφοροποίησης νησίδων (NEUROG3, NEUROD1)

λειτουργικές διαταραχές (90%)

KATP διάλυος:

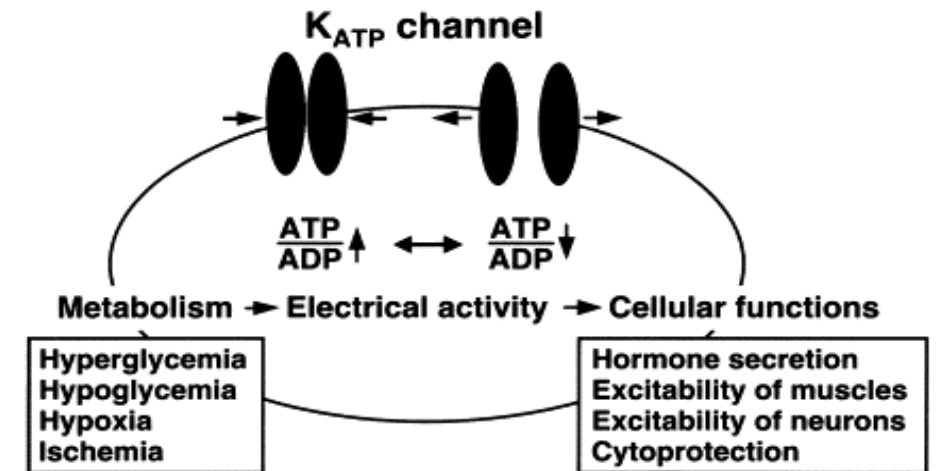
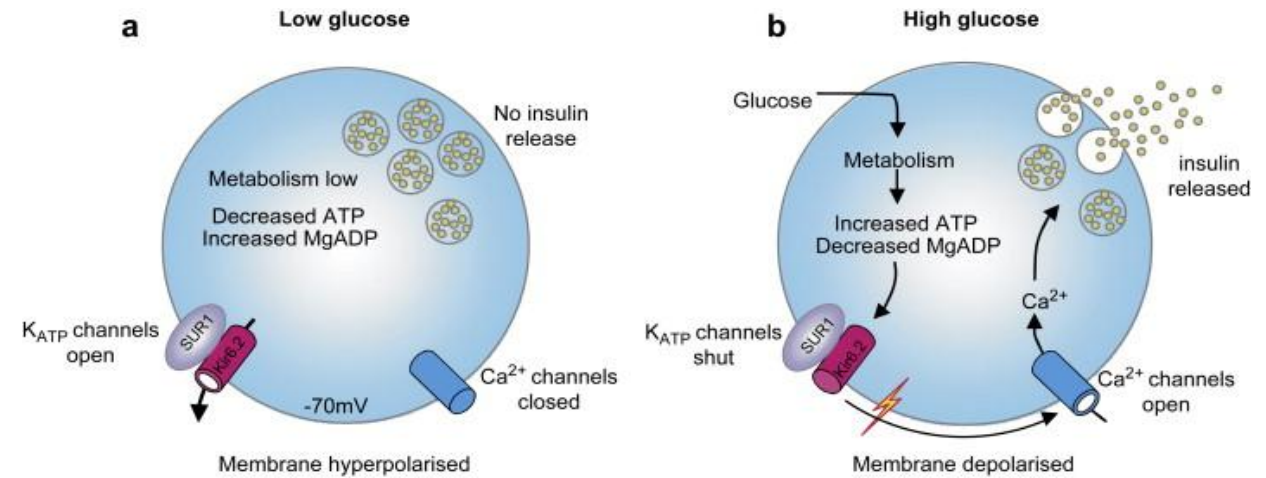
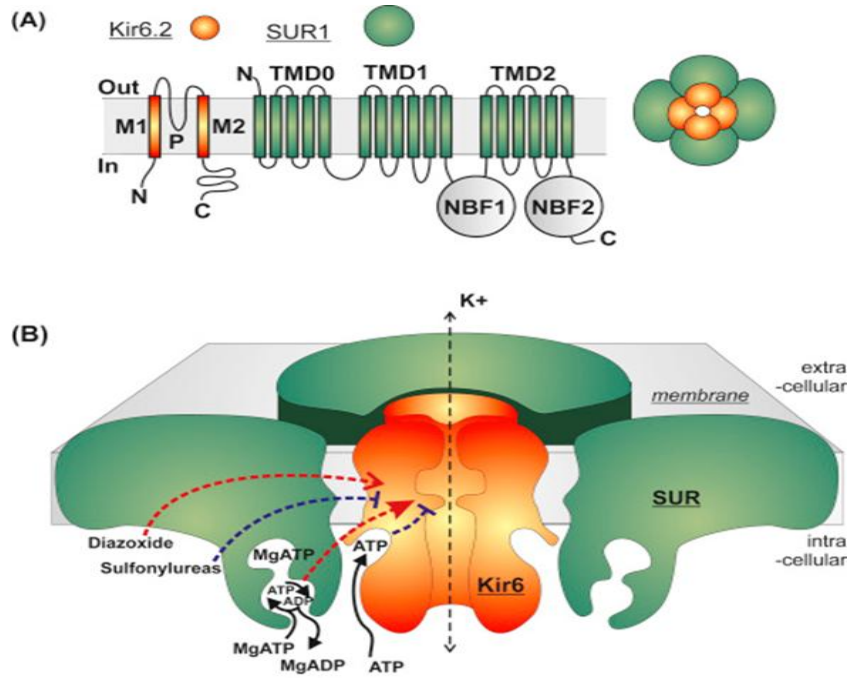
ΝΔ
 παρατεταμένο άνοιγμα
 διαύλου → παρατεταμένη
 υπερπόλωση → κλειστοί
 διαύλοι Ca^{2+} →
 ανεπαρκής έκκριση
 ινσουλίνης

■ Ετεροκταμερές σύμπλοκο

- 4 Kir6.2 (KCNJ11) → ποροσχηματίζουσες υπομονάδες (κεντρικός πόρος)
- 4 SUR1 (ABCC8) → περιφερικές ρυθμιστικές υπομονάδες

■ Εντόπιση

- παγκρεατικά β-κύτταρα
- νευρώνες (φλοιός, θάλαμος, υποθάλαμος, παρεγκεφαλίδα)
- σκελετικοί μύες
- μυοκάρδιο
- αμφιβληστροειδής χιτώνας
- περιφερικά νεύρα



ΑΣΘΕΝΗΣ

Παρούσα Νόσος:

- άρρεν βρέφος 3.5 μηνών
- δύσπνοια
- μειωμένη σίτιση (~450mL/24h)
- πολυουρία (~14 βρεγμένες πάνες/ημέρα)
- στασιμότητα βάρους
 - 2mo: ~+18g/24h (ΒΣ:3920g, <3^η ΕΘ)
 - 3mo: ~+6g/24h (ΒΣ:4100g, <3^η ΕΘ)
 - 3.5mo: ~+3g/24h (ΒΣ:4200g, <3^η ΕΘ)

Ατομικό Αναμνηστικό:

- Πη κύηση, Ιιτόκος
- καισαρική τομή, ΗΚ: 37^{+2/7} εβδομάδες
- ΒΓ:2720g (~12^η ΕΘ), ΜΣ:50cm (15^η ΕΘ), ΠΚ:31cm (15^η ΕΘ)
- περιγεννητική περίοδος ελεύθερη συμβαμάτων
- σίτιση: αποκλειστικός μητρικός θηλασμός
- ανοσοποίηση: DTPa-HBV-IPV-Hib (1^η δόση), PCV13 (1^η δόση), Rotavirus (2 δόσεις)

Οικογενειακό Αναμνηστικό:

- γονείς: ελεύθερο - φαινοτυπικά υγιείς
- μεγάλος αδελφός: ελεύθερο - φαινοτυπικά υγιής

Κλινική Εξέταση:

- επηρεασμένη γενική κατάσταση
- γογγυσμός
- αυξημένο έργο αναπνοής - εισολκές
- ΒΣ:4200g (<3^η ΕΘ), ΜΣ:53cm (<3^η ΕΘ), ΠΚ:37cm (<3^η ΕΘ)
- θ:36.7°C, HR:152bpm, RR:60 breaths/min, SpO₂:99% (FiO₂:21%), ΑΠ:90/42mmHg
- dextrostick: 521mg/dL
- ωχρότητα, μειωμένη σπαργή, αγγειοκινητικές διαταραχές κάτω άκρων, XTE:3sec
- ηπίως εισέχουσα πρόσθια πηγή

spot ούρων
γενική εξέταση: Glu(++)
stick κετόνων (++)
μικροαλβουμίνη: κφ
καλλιέργεια (-)

απεικονιστικός έλεγχος
CXR: χωρίς παθολογικά ευρήματα
U/S κοιλίας: χωρίς παθολογικά ευρήματα
U/S καρδιάς: χωρίς παθολογικά ευρήματα

Διαγνωστική Διερεύνηση:

γλυκαιμικός έλεγχος
random BG: 716mg/dL
HbA1c: 11.5%
C-πεπτίδιο νηστείας: 0.3ng/mL
μεταγευματικό C-πεπτίδιο: 0.3ng/mL
GAD65, ZnT8, ICA, IA2: αρνητικά

βιοχημικός έλεγχος
Na: 140mEq/L, K: 5.3mEq/L
Ca, P, Mg, Cl: ΕΦΟ
stick κετόνων: 3.9mmo/L
Ur: 30mg/dL , Cr: 0.6mg/dL, UA: 6.9mg/dL
TP/Alb: 7/4.7g/dL

Λιπιδόγραμμα
χοληστερόλη: 173mg/dL
TGs: 281mg/dL
LDL: 121mg/dL
HDL: 31mg/dL

ABG
pH: 6.9
PaCO ₂ : 10.1mmHg
HCO ₃ ⁻ : 5.6mEq/L
AG: 20mEq/L

Αρχική Διάγνωση:



Σοβαρή
Διαβητική
Κετοξέωση

Σακχαρώδης
Διαβήτης

γενετικός έλεγχος
Νεογνικού Διαβήτη



Νοσηλεία:

- **ΜΕΘ:** ενδοφλέβια ενυδάτωση και ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης
- 1^ο 24ωρο: αποκατάσταση οξέωσης → **Παιδιατρική Κλινική**
 - σταδιακή επανασίτιση από του στόματος
 - αντικατάσταση σε υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης
 - βασική ινσουλίνη: **Detemir**
 - bolus ινσουλίνη: **Aspart**
- 20^ο 24ωρο: **εξιτήριο**
 - σωματομετρικά στοιχεία: ΒΣ:5270g (<3^η ΕΘ), ΜΣ: 54.5 cm (<3^η ΕΘ)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενετικός Έλεγχος:

- παθογόνος παραλλαγή στο **KCNJ11 γονίδιο**
- locus 11p15.1, GRCh37
- Kir6.2 υπομονάδα KATP διαύλου
- ετεροζυγωτική κατάσταση
- αυτοσωμικός επικρατητικός τύπος κληρονομικότητας
- **ενεργοποιητική** μετάλλαξη με **αντικατάσταση αμινοξέος** → Val59Met
- μετάλλαξη τύπου «**gaiting**»
 - προσανατολισμός προς «ενδογενή» ανοικτή κατάσταση του διαύλου
 - χαμηλότερη ευαισθησία διαύλου στο ATP
 - μεγαλύτερη διάρκεια αρνητικότερου δυναμικού κυτταρικής μεμβράνης (>30%)
 - παρατεταμένη υπερπόλωση
 - σοβαρότερος φαινότυπος: νευροαναπτυξιακές διαταραχές → **σύνδρομο DEND**

Μόνιμος Νεογνικός
Διαβήτης (0.22%)
και
συνοδές νευροψυχιατρικές
εκδηλώσεις (20-25%)

(Πλήρες) Σύνδρομο DEND	Ατελές Σύνδρομο DEND
Μόνιμος Νεογνικός Διαβήτης	Μόνιμος Νεογνικός Διαβήτης
νοητική ή/και ψυχοκινητική καθυστέρηση	νοητική ή/και ψυχοκινητική καθυστέρηση
επιληψία	μεμονωμένα επεισόδια σπασμών, ΧΩΡΙΣ επιληψία
υποτονία, μυϊκή αδυναμία	-

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ενδεδειγμένη Θεραπεία:

- γλιβενκλαμίδη/γλιμεπυρίδη

πάγκρεας

- σύνδεση με την SUR1 υπομονάδα του KATP διαύλου → κλείσιμο διαύλου **ανεξάρτητα** από τα επίπεδα ATP → εκπόλωση μεμβράνης → άνοιγμα διαύλου Ca^{2+} → εξωκύτωση κοκκίων ινσουλίνης
- αποκατάσταση απόκρισης παγκρεατικών β-κυττάρων στις ινκρετίνες και στον μεταβολισμό γλυκόζης
- από του στόματος χορήγηση
- επιτυχής μετάβαση (90%)
- δομημένη τιτλοποίηση δόσης (↑ σουλφονυλουρία vs ↓ ινσουλίνη)
- διακοπή ινσουλίνης: 2-8 εβδομάδες
- μείωση HbA1c: 12 εβδομάδες

νευρώνες

- λειτουργία νευρώνων
 - αναστολή της αυξημένης δραστηριότητας των KATP διαύλων
 - ομαλοποίηση ηλεκτρικής δραστηριότητας εγκεφάλου
 - απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών
 - αποκατάσταση του «ανασταλτικού τόνου»
- νευρανάπτυξη
 - κινητικότητα
 - γνωστικές λειτουργίες (μνήμη, προσοχή, προσαρμοστική ικανότητα)
 - αυτοεξυπηρέτηση
 - ενίσχυση της μυϊκής δύναμης

Πορεία Νόσου:

- προσθήκη γλιβενκλαμίδης σε ηλικία 6 μηνών
- σταδιακή διακοπή ινσουλίνης σε ηλικία 24 μηνών
- τοποθέτηση συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης
- γλυκαιμική ρύθμιση
 - FBG: Ε.Φ.Ο., HbA1c: **8.8%** → 4.6%
- βελτίωση σίτισης - προοδευτική αύξηση βάρους
- ψυχοκινητική καθυστέρηση
- μεμονωμένο επεισόδιο ατονικών σπασμών σε ηλικία 2.5 ετών
 - πλήρης εργαστηριακός και νευροαπεικονιστικός έλεγχος
 - απουσία υποκείμενης επιληπτικής δραστηριότητας

Ατελής
Σύνδρομο
DEND

