



# Diazoksit Yanıtsız Hiperinsülinemik Hipoglisemili Bir Olguda Tedavi ve İzlem

## Treatment and Follow-up in a Case with Diazoxide Treatment-Resistant Hyperinsulinemic Hypoglycaemia

Damla Gökşen<sup>1</sup>, Nurhan Murat<sup>1</sup>, Özge Altun Köroğlu<sup>2</sup>, Burçe Emine Yaşar<sup>3</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>, Sanem Yılmaz<sup>4</sup>, Mehmet Yalaz<sup>2</sup>, Nilgün Kültürsay<sup>2</sup>, Yeşim Ertan<sup>5</sup>, Ahmet Çelik<sup>6</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Hiperinsülinemik hipoglisemi (HH) yenidoğan ve süt çocuklarında dirençli ve tekrarlayan hipogliseminin en sık görülen ve en zor yönetilen nedenidir. Burada yaşamının 1. gününde HH tanısı alan ve izlemde diazoksit yanıtsız olması nedeniyle totale yakın pankreatektomi uygulanan bir olgu sunuldu. Olguda, erken tanı ve müdahaleye rağmen, hipoglisemi ve cerrahiye ait komplikasyon gelişti.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperinsülinemik hipoglisemi, pankreatektomi, West sendromu

### ABSTRACT

Hyperinsulinemic hypoglycemia (HH) is the most common reason for persistent and recurrent hypoglycemia in the neonatal and infancy periods. We presented a case diagnosed with HH on the first day of life and who underwent near-total pancreatectomy because of the unresponsiveness to the diazoxide treatment. Despite early diagnosis and management, complications developed due to hypoglycemia and surgery.

**Keywords:** Hyperinsulinemic hypoglycemia, pancreatectomy, West syndrome

### Giriş

Hiperinsülinemik hipoglisemi (HH), pankreatik  $\beta$  hücrelerinde kan glukozundan bağımsız olarak düzensiz insülin salınımına bağlı gelişir ve tekrarlayıcı hipoglisemiye neden olur (1,2). Yenidoğan ve süt çocuklarında ısrarlı hipogliseminin en sık sebebidir (2-4). Sporadik ve genetik nedenli HH nadir görülürken (insidansı 1/40000) akraba evliliği sık görülen yerlerde insidans 1/2500'e kadar çıkabilir (2). Hipoglisemi anında alınan kan örneklerinde hipoglisemiyle

uygunsuz olarak serum insülin değeri saptanabilir düzeydedir. Tedavide temel amaç hipogliseminin kalıcı nörolojik sekel riskinden korunmak için normoglisemiyi sürdürmektir. HH'de normoglisemiyi sağlamak için yüksek dozda glukoz infüzyonu (>8 mg/kg/dk) gerekir, ancak düzensiz insülin salınımı nedeniyle tedavi oldukça karmaşıktır (1,2). Tedavi medikal, medikal tedaviye yanıtsız olanlarda da pankreatektomidir. Cerrahi sonrasında kür olabilir, HH devam edebilir veya cerrahiye ait komplikasyonlar gelişebilir.

Burada, medikal tedaviye dirençli olması nedeniyle totale yakın pankreatektomi yapılan, ancak sonrasında

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nurhan Murat, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 506 703 51 46 E-posta: n.ozcan1@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1706-8012

Geliş tarihi/Received: 04.03.2016 Kabul tarihi/Accepted: 05.09.2016

©Telif Hakkı 2017 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ege Çocuk Vakfı  
The Journal of Pediatric Research, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

komplikasyonlar gelişen bir HH'li olgunun tedavi izlemi paylaşıldı.

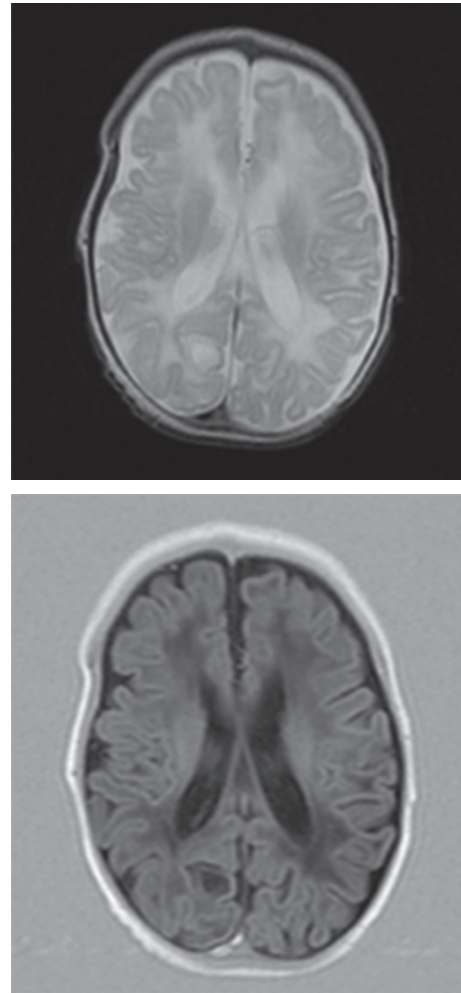
## Olgu Sunumu

İki günlük kız bebek yaşamının ikinci saatinde konvülsiyon geçirmesi nedeni ile yönlendirildi. Anne baba arasında akrabalık olmayan, otuz yaşında sağlıklı anneden, zamanında, sezaryenle 3550 gr doğan kız bebek postnatal 2. saatte konvülsiyon geçirmesi nedeniyle ölçülen kapiller kan glukozunun 30 mg/dL bulunarak, 8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanıp sevk edildi. Fizik bakıda ağırlık: 3800 gr [1,17 standart deviasyon skoru (SDS)], boy: 50 cm (0,28 SDS), baş çevresi 35,5 cm (1 SDS), fizik bakısı normal, dismorfik görünümü yoktu. Yaşamın ilk saatlerinde başlayan ve ısrarlı hipoglisemileri olan olguda, hiperinsülinik hipoglisemi ön tanısı ile venöz kateter takılarak glukoz infüzyonu 8 mg/kg/dk'den 14 mg/kg/dk'ye artırıldı ve glukagon perfüzyonu 10 µg/kg/saat başlandı. Serum kan glukozu 33 mg/dL iken hipoglisemi ayırıcı tanısına yönelik tetkikleri alındı (Tablo I). Metabolik hastalık ve sepsis dışlanan olguda hipoglisemi anındaki insülin düzeyi yüksek (45,9 mIU/L), idrar ketonu negatif saptanarak HH tanısı ile, diazoksit 15 mg/kg/g, 3 dozda başlandı. Normoglisemi sağlanamaması üzerine tedaviye oktreotid 10 µg/kg/gün deri altı ve nifedipin 1 mg/kg/gün, eklendi. Moleküler genetik incelemelerinde, K<sup>+</sup> (ATP) kanal mutasyonu (*ABCC8/KCNJ11*) ve glukokinaz (*GCK*) gen mutasyonları saptanmadı. Glukoz infüzyonu 15 mg/kg/dk, glukagon infüzyonu 20 µg/kg/saat, diazoksit 20 mg/kg/gün, oktreotid 25 µg/kg/gün, nifedipin 1 mg/kg/gün ve enteral beslenme tedavisi ile glukoz infüzyon

Laboratuvar	Sonuç	Normal değer*
Kan ve idrar keton	Negatif	-
İndirgen madde	Negatif	-
Amonyak (Umol/L)	50	<70
İdrar organik asit	Normal	-
İnsülin (mIU/L)	45,9	<2
Glukoz/insülin	0,7	<0,4
Kortizol (µg/dL)	7,17	>10
Büyüme hormonu (ng/mL)	37,9	>10
C-peptid (ng/mL)	7,62	<0,6
ACTH (µg/dL)	15,7	>10

\*Hipoglisemi anında normal değerler  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon

hızı hipoglisemi eğilimi nedeni ile azaltılmamalıdır. Yaşamının 59. gününde totale yakın pankreatektomi uygulandı. Patolojik değerlendirmede; endokrin adacıklarında artış ve hiperplazi yanı sıra endokrin hücrelerinde yer yer pleomorfizm saptandı. Operasyon sonrası glukoz monitorizasyonu açısından sürekli glukoz izlem sistemi uygulandı. İsrarlı hiperglisemi (300 mg/dL) nedeniyle 0,05 U/kg/saat insülin infüzyonu başlandı. Yağlı dışkı olması üzerine ekzojen pankreas enzimi (Kreon) ve A, D, E, K vitaminleri tedavisine eklendi. Operasyon sonrası 4. günde sürekli glukoz izlem sistemli insülin infüzyon pompası (Medtronic Veo sistem) takıldı. İzleminde veo insülin infüzyon pompası ile kan şekerleri normal seyreden ve insülin değerleri normal olan olgu, beş aylıktan sonra insülinizasyon gecikmesi ve sağ oksipitalde daha belirgin ensefalomalazi ve gliozis sahası saptandı (Şekil 1). Altı buçuk aylıkken baş düşme şeklinde, gün içinde çok defa tekrarlayan miyoklonik nöbetleri gözlemlendi. Elektroensefalogramda bilateral temporal alanlarda keskin dalga saptandı ve West



**Şekil 1.** Kraniyal manyetik rezonans. T1 ve T2 sekanslarında aksiyal plan. Her iki parietooksipital bölgede yaygın miyelinizasyon gecikmesi ve sağ oksipitalde daha belirgin ensefalomalazi ve gliozis sahası

sendromu tanısı konarak vigabatrin başlandı. Yedi aylık kontrolünde ise hepatosplenomegali saptandı. Üst glukoz izlem sistemi endoskopisinde özofagusta grade 1-2 varisleri bulundu. Özofagus varislerinin pankreatektomi operasyonuna ikincil gelişen portal ven trombozuna bağlı olduğu düşünüldü ve varislere yönelik propranolol tedavisi başlandı. Yirmi sekiz aylık iken hipo ve hiperglisemi saptanmayan olgu izlenmekte, nöromotor gelişimi geri, portal hipertansiyon mevcut ve konvülsiyonları kontrol altında idi.

Olgunun ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Yenidoğanda hipoglisemi oldukça sık gözlenen ve farklı nedenlere bağlı ortaya çıkan, mortalite ve morbiditeyi arttıran metabolik bir durumdur. Kan glukozunun 50 mg/dL altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir, ancak beyin hasarının hangi değerlerde gelişeceği bilinmemektedir. Hipoglisemi anında müdahale edilirken, etiyojolojiye yönelik hipoglisemi tetkikleri alınmalıdır. Hipoglisemi anında ölçülebilir insülin (>2 µU/mL) ve C-peptid değerinin olması, idrar/keton negatifliği saptanması HH tanısını koydurtur. Yenidoğan döneminde glukoz ihtiyacı 4-6 mg/kg/dk olup normoglisemiyi sürdürmek için 8 mg/kg/dk'den fazla glukoz ihtiyacı duyulması HH açısından önemli bir bulgudur (2). Hipoglisemi, genellikle hayatın ilk 3 günü içinde gelişir ve olguların yarısında konvülsiyon gelişir (1). Bazı olgularda zayıf beslenme, letarji, irritabilite gibi spesifik olmayan bulgular olabilir (2). HH, geçici veya kalıcı olabileceği gibi bazı sendromlara eşlik de edebilir. Olgumuz normoglisemiyi sürdürmek için 14 mg/kg/dk glukoz infüzyonu ve glukagon infüzyonu almaktaydı. HH saptanması ile birlikte medikal tedavide ilk seçenek olan diazoksit başlandı. HH'de kullanılan diğer ilaçlar ve dozları Tablo II'de verilmiştir (1,2). HH histolojik olarak fokal ve diffüz olarak ayrılır ve tedavi yaklaşımları diffüz veya fokal hastalık olmasına göre değişir (1,2). Ayırıcı tanı için <sup>18</sup>F-Dopa pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi kullanılır, ancak bu yöntem henüz Türkiye'de uygulanmamaktadır. Fokal hastalıkta pankreas β hücre hiperplazisi sadece bir alanı etkilediğinden, o alana yönelik parsiyel veya selektif cerrahi ile kür sağlanabilir (1-4). Diffüz hastalıkta ise tüm pankreas β hücrelerinde artış vardır. Medikal tedaviye yanıt oldukça değişkendir. Lord ve ark. (3) yaptığı 223 olguda oluşan seride diffüz hastalıkta (ortalama %98 rezeksiyon) operasyon sonrası %41 olguda hipoglisemi nedeniyle tedaviye gereksinim duyulurken, fokal hastalıkta (ortalama rezeksiyon %27) %94 oranında kür sağlanmıştır.

Fokal β hücre hiperplazisi sporadik veya *ABCC8* ve *KCNJ11* genlerinde (β hücresi potasyum kanalına ait defektler) paternal geçişli mutasyonlarda görülür (1,2,4). Diffüz β hücre hiperplazisinde genetik yapı heterojendir; otozomal resesif (*ABCC8*, *KCNJ11*) veya otozomal dominant (*ABCC8/KCNJ11*, *GCK*, *GLUD1*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HADH*) gen mutasyonları olabilir (1,2). Olguların yarısına genetik olarak tanı konamazken, bilinen en sık neden *ABCC8/KCNJ11* genlerinde otozomal resesif inaktive edici mutasyondur (2,4). *ABCC8/KCNJ11* mutasyonları haricindeki mutasyonlarda çoğunlukla diazoksite

yanıt vardır (1,2). Diazoksit, bir potasyum kanal aktivatörüdür. *ABCC8/KCNJ11* gen mutasyonlarında *in vivo* olarak yanıt gözlenemezken *in vitro* olarak potasyum kanalını aktive edebildiği bildirilmektedir (2). Yüksek dozda bu yanıt *in vivo* olarak elde edilebilir, ancak diazoksit yan etki riskini artırır (2). En sık görülen yan etki hipertrikozdur, ayrıca sodyum ve su retansiyonu, buna bağlı olarak pulmoner ödem, kalp yetmezliği, prematürelde duktus arteriyozusun tekrar açılmasına neden olabilir. Diazoksit başlandıktan sonra kan glukozu kontrolü ile intravenöz sıvı ve diğer tedaviler kesilir. Art arda 5 gün normogliseminin görülmesi durumunda olgu diazoksit yanıtı olarak değerlendirilir (1). Diazoksit başlandıktan sonra 24 saat içinde 2 kez kanıtlanmış hipoglisemi görülmesi de diazoksite yanıtı olarak kabul edilir (1). Diazoksit-yanıtı olmayan olgularda pankreatektomi öncesi oktreotid ve nifedipin denenmelidir (1,2). Oktreotid bir

**Tablo II.** Hiperinsülinemik hipoglisemide kullanılan ilaçlar, dozları, etki mekanizmaları ve yan etkileri

İlaçlar	Kullanım şekli	Dozu	Etki mekanizması	Yan etkileri
Diazoksit	Oral	5-20 mg/kg/g 3 dozda	Potasyum kanal agonisti	Sıvı retansiyonu, hipertrikoz, hiperürisemi, eozinofili, lökopeni, nadir; hipotansiyon
Klortiazid (diazoksit ile)	Oral	7-10 mg/kg/g 2 dozda	Potasyum kanal aktivasyonu	Hiponatremi, hipokalemi
Nifedipin	Oral	0,25-2,5 mg/kg/g 3 dozda	Kalsiyum kanal blokeri	Nadiren hipotansiyon
Glukagon (± oktreotid)	Deri altı veya intravenöz infüzyon	1-20 µg/kg/saat	Adenilat siklaz aktivasyonu, glukoneogenez ve glikojenolizi artırır	Bulantı, kusma, deri döküntüsü paradoksal insülin salınımında artış (>20 µg/kg/saat)
Oktreotid (± glukagon)	Deri altı veya intravenöz infüzyon	5-25 µg/kg/gün	İnsülin sekresyonunu azaltır, kalsiyum mobilizasyonunu ve asetilkolin aktivitesini azaltır	Anoreksi, bulantı, şişkinlik, karın ağrısı, diyare, safra taşı, GH, ACTH, TSH, glukagon salınımında azalma, büyümede azalma Taşiflaksi

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, GH: Büyüme hormonu

somatostatin analogudur ve günde 3 veya 4 dozda, deri altı veya deri altı infüzyon yoluyla uygulanır. Gastrointestinal yan etkileri vardır ve cevap olduğunu belirlemek amaçlı en az 48 saat izlenmelidir (1). Oktreotidin diffüz hastalığın medikal tedavisinde uzun dönemde de, enteral beslenme ile uygulanabilir. Diazoksit yanıtı potasyum kanal defektlerinde 2-5 yaşlarında spontan remisyona uğrayana kadar oktreotidin uzun dönemde başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir (4). Nifedipin bir kalsiyum kanal antagonistidir ve şimdiye kadar nifedipine yanıtı sadece birkaç olgu bildirilmiştir (2). Diffüz olgularda cerrahi palyatif bir tedavidir ve oktreotide de yanıt olmadığında uygulanmalıdır (1,2). Genetik olarak tanı konamayan olgumuzda, hiperinsülinizmin fokal mi diffüz mü olduğuna dair elimizde bir verimiz yoktu. Medikal tedavide 5 ilaç altında ve sürekli beslenmeye rağmen hipoglisemi devam ettiği için, 59 günlükken, %95 oranında totale yakın pankreatektomi uygulandı.

Pankreatektomi majör bir operasyondur, sonrasında insülin bağımlı diabetes mellitus (DM), ekzokrin pankreas bozukluğu, enfeksiyon gelişebilir veya hiperinsülinizm devam edebilir. Al-Shanafey'in (5) yaptığı pankreatektomi uygulanan 18 olgulu bir çalışmada, operasyon sonrası izlemde 4 olguda tekrar operasyon, 6 olguda tedavisiz normal kan şekeri kontrolü, 9 olguda medikal tedavi ihtiyacı, 3 olguda da DM geliştiği bildirilmiştir. McAndrew ve ark. (6) 48 olgulu pankreatektomi sonuçlarında ise 44 olguda hiperinsülinizm gerilemiş, ancak olguların sadece 16'sında ilaç tedavisi veya ikinci bir operasyona gerek kalmadığı belirtilmiştir. Ayrıca operasyon esnasında kanama, dalak zedelenmesi, safra kesesi hasarı, operasyon sonrasında safra sızıntısı, safra yolu darlığı, ileus bildirilmiştir (6). Arya ve ark. (7) 45 olgulu totale yakın pankreatektomi deneyiminde ise operasyon sonrası olguların %60'ı medikal tedaviye devam etmiş, %96'sının 11 yıllık izlem sonrasında insülin bağımlı diyabet geliştirdiği, %72'sinde ise ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Olgumuzda operasyon sonrası üç ay kadar insülin ihtiyacı oldu. Altı buçuk aylıkken West sendromu tanısı aldı. Hipoglisemik beyin hasarının West sendromuna neden olabileceği literatürde bildirilmektedir, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir (8-10). Operasyondan 5 ay sonra da pankreatektomiye bağlı portal ven trombozu ve özofagus varisleri gelişti.

Sonuç olarak, HH tanısı konan bebeklerde ilaçlar çoklu başlanıp, glukoz değerlerinin normal/yüksek değerlerde izlenmesi amaçlanabilir. Diazoksit-yanıtı olgularda pankreatektomi uygulanmalıdır. Olgular pankreatektomi sonrasında da büyüme, gelişme, hipoglisemi, ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu ve insülin bağımlı diyabet açısından izlenmelidir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen hastanın velisinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi Uygulama: A.Ç., Medikal Uygulama: Ş.D., D.G., S.Ö., N.K., M.Y., Ö.A.K., S.Y., N.M., B.E.Y., Patoloji Değerlendirme: Y.E., Konsept: N.M., D.G., S.Ö., Dizayn: N.M., D.G., S.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.M., D.G., S.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.M., D.G., S.Ö., Literatür Arama: N.M., Yazan: N.M., D.G., S.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010;86:287-94.
2. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69:2-13.
3. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1786-9.
4. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:57-68.
5. Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009;44:957-61.
6. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2003;38:13-6.
7. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 2014;9:e98054.
8. Kumaran A, Kar S, Kapoor RR, Hussain K. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics* 2010;126:1231-6.
9. Alrifai MT, AlShaya MA, Abulaban A, Alfadhel M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol* 2014;51:390-7.
10. Camurdan MO, Cinaz P, Serdaroglu A, Bideci A, Demirel F. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia presenting with a rare complication: West syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1465-8.