

Vrozený hyperinzulinizmus: když B-buňka ztratí sebekontrolu...

Jan Lebl, Klára Roženková, Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Vrozený hyperinzulinizmus je závažnou poruchou regulace glykemie, která ve svém důsledku narušuje vývoj mozku, vede k mentální retardaci, neurologickému postižení, sekundární epilepsii, v nejtěžších případech ohrožuje život. Příčinou vrozeného hyperinzulinizmu jsou geneticky podmíněné poruchy řízení sekrece inzulínu, které vedou zpravidla již in utero i postnatálně k jeho nadměrné sekreci. Ta vyvolá fetální makrosomii a následně novorozenecké a kojenecké hypoglykemie. Nejzávažnější hypoglykemie způsobují bialelické mutace v genech *KCNJ11* a *ABCC8*, které kódují obě podjednotky draslíkového kanálu; k mírnějším projevům vedou heterozygotní mutace v těchto genech a enzymatické poruchy (*GLUD1*, *HADH*, *GCK*). Při poruše transkripčních faktorů *HNF4A* nebo *HNF1A* je hyperinzulinizmus přechodný, ale všichni nositelé mutace později v životě onemocní MODY diabetem – dysfunkce B-buněk má bifázický průběh od hyperfunkce přes eufunkci k hypofunkci. Včasná etiologická diagnostika a efektivní terapie vrozeného hyperinzulinizmu zásadním způsobem zlepšuje prognózu postižených dětí nejen z hlediska přežití, ale i z hlediska neurokognitivních funkcí.

Klíčová slova: B-buňka – hypoglykemie – inzulín – vrozený hyperinzulinizmus (CHI)

Congenital hyperinsulinism: Loss of B-cell self-control

Summary

Congenital hyperinsulinism is a serious blood glucose regulation defect that interferes with brain development, leading to mental retardation, neurological sequelae and secondary epilepsy and ultimately may be life-threatening. Congenital hyperinsulinism (CHI) is caused by genetic defects of regulation of insulin secretion that induce insulin oversecretion in intrauterine life and postnatally. The clinical consequence is fetal macrosomia and subsequently neonatal and infantile hypoglycaemia. The most severe form is caused by biallelic mutations of *KCNJ11* and *ABCC8* genes that encode both potassium channel subunits, whereas their heterozygous mutations as well as enzymatic defects (*GLUD1*, *HADH*, *GCK*) lead to milder presentation. *HNF4A* or *HNF1A* transcriptional factor defects lead to transient hyperinsulinism but to MODY diabetes later in life, due to biphasic beta-cell dysfunction starting as hyperfunction and developing via normal function to hypofunction. An early aetiological diagnosis and effective treatment of congenital hyperinsulinism substantially improves the outcome regarding not only survival but also neurocognitive functions.

Key words: B-cell – congenital hyperinsulinism (CHI) – hypoglycaemia – insulin

Regulace glykemie

Glukóza je rozhodujícím substrátem pro energetický metabolismus a zdrojem pro ukládání energie ve formě glykogenu, tuků a bílkovin. Glukóza cirkulující v krvi představuje okamžitý zdroj energie, neboť oxidací 1 molu glukózy vzniká 38 molů ATP. Má zásadní význam v energetickém metabolismu mozku [1]. Pokles transportu glukózy do mozku vede k **hypoglykorachii** a k **energetickému deficitu neuronů**, který ústí v edém mozku, bezvědomí, křeče a může mít rychlé fatální důsledky.

Mozek roste nejrychleji v 1. roce života. Pro rostoucí mozek je glukóza jak **zdrojem energie**, tak i substrátem

pro syntézu **membránových lipidů a proteinů**, potřebných pro zrání mozku a myelinizaci. Trvalé nebo opakované hypoglykemie u kojenců a malých dětí proto ireverzibilně poškozují vývoj mozku a mozkových funkcí [2].

Dlouhodobými důsledky hypoglykemií jsou **mentální retardace a sekundární epilepsie**. Hypoglykemie mají zřejmě také vliv na utváření osobnosti, i když přesné údaje chybějí. Trvalé neurologické postižení lze prokázat alespoň u poloviny všech dětí, které prodělaly opakovaně hypoglykemie v prvním půlroce života. Při MRI zobrazení CNS mají tyto děti nedostatečnou gyrifikaci, sníženou myelinizaci bílé hmoty a atrofii mozkové

kůry. I starším dětem mohou opakované těžké hypoglykemie způsobit trvalé neurologické a intelektové postižení a sekundární epilepsii. Těžká hypoglykemie v kterémkoliv věku bezprostředně ohrožuje život [3].

Pro zachování dostatečného přísunu glukózy do mozkových buněk je v organismu vytvořen komplexní regulační systém, jehož cílem je udržení normální glykemie. Základem je **jednoduchá zpětná vazba na úrovni B-buněk pankreatu**. Čím více glukózy do B-buňky vstupuje, tím více je stimulována sekrece inzulinu. Naopak, pokud hladina glukózy klesá pod hranici 5 mmol/l, sekrece inzulinu se snižuje a následně téměř zastavuje. Díky tomu, že glukóza z okolí vstupuje rovnou do B-buňky GLUT2 transportérem a je ihned fosforylována enzymem **glukokinázou**, je B-buňka velmi přesně informována o aktuální glykemii. Správná funkce enzymu

glukokinázy se tak zásadním způsobem podílí na spouštění nebo inhibici kaskády intracelulárních dějů, vedoucích následně k uvolnění inzulinu z intracelulárních granul do krevního oběhu (schéma 1) [4].

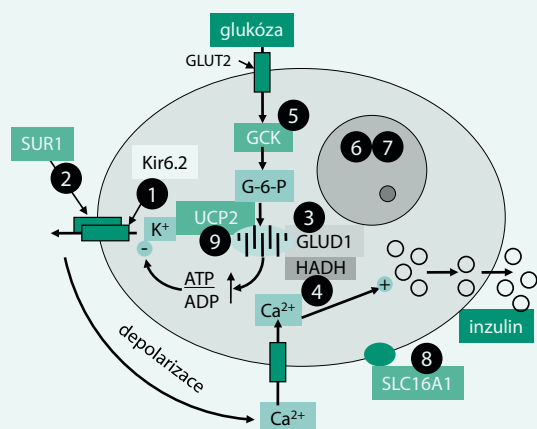
Geneticky podmíněné poruchy regulace inzulinové sekrece

Závažnou příčinou hypoglykemií u novorozenců a kojenců je **vrozený hyperinzulinizmus** (congenital hyperinsulinism – CHI). Označujeme tak skupinu vzácných geneticky podmíněných poruch regulace sekrece inzulinu, které vedou zpravidla již in utero a časně postnatálně k nadměrné sekreci inzulinu. Ta může způsobit **fetální makrosomii** a následně **novorozenecké a kojencké hypoglykemie** [5].

Prvotní diagnostika CHI je založena na paralelním stanovení glykemie a hladiny inzulinu ze **vzorku krve odebraného při hypoglykemii („kritický vzorek“)**. Mezi glykemií (v mmol/l) a hladinou inzulinu (v mIU/l) existuje za fyziologických okolností vzájemná podmíněnost – při hypoglykemii by měla být sekrece inzulinu významně suprimována. Podle některých názorů by neměla číselně přesáhnout 3násobek aktuální glykemie, podle jiných názorů je při hypoglykemii každá hladina inzulinu > 2 mIU/l abnormálně vysoká. Tato kritéria se průběžně zpřesňují. Vyšší hladina inzulinu svědčí pro CHI, nižší hladina inzulinu pro jinou příčinu hypoglykemie [6].

Schéma 1. Funkční schéma B-buňky s vyznačením možných příčin vrozeného hyperinzulinizmu

Vrozený hyperinzulinizmus (congenital hyperinsulinism – CHI) může být způsoben mutacemi genu pro (1) Kir6.2 nebo (2) SUR1 podjednotku draslíkového kanálu, aktivačními mutacemi genu pro enzym (3) glutamát-dehydrogenázu (GLUD1), (4) L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázu (HADH) nebo (5) glukokinázu (GCK), geny pro transkripční faktory (6) HNF4A nebo (7) HNF1A či (8) genu pro membránový transportér SLC16A1 nebo (9) mitochondriální UCP2. B-buňka vyrábí inzulin trvale a skladuje jej v sekrečních granulech. K exocytóze inzulinu dochází podle výše a gradientu glykemie. Proces exocytózy inzulinu je zahájen aktivací cytoplazmatického enzymu glukokinázy glukózou vstupující do B-buňky. Glukokináza se proto nazývá „senzorem B-buňky pro glukózu“. Na další metabolisme glukózy se podílejí mimo jiné mitochondriální enzymy GLUD1 a HADH. Jejím konečným důsledkem je změna poměru ATP : ADP, což přímo řídí propustnost draslíkového kanálu reakcí s tzv. sulfonyleureovým receptorem SUR1. Součástí kanálu je i podjednotka Kir6.2. Uzavření draslíkového kanálu depolarizuje buněčnou membránu, a tím indukuje otevření vápníkového kanálu. Zvýšení koncentrace intracelulárního vápníku stimuluje exocytózu inzulinu. Syntézu a sekreci inzulinu ovlivňují také transkripční faktory HNF4A a HNF1A v buněčném jádře. Vzácné formy CHI jsou způsobeny mutacemi v genu SLC16A1 pro membránový přenašeč MCT1 a v genu pro mitochondriální membránový přenašeč UCP2, který funguje jako negativní regulátor inzulinové sekrece z B-buněk pankreatu.



Tab. 1. Geny a jejich produkty, které způsobují jednotlivé formy vrozeného hyperinzulinizmu

poruchy draslíkového kanálu	ABCC8 – kóduje SUR1 podjednotku draslíkového kanálu K_{ATP}
	KCNJ11 – kóduje Kir6.2 podjednotku draslíkového kanálu
poruchy enzymů	GLUD1 – kóduje mitochondriální enzym glutamát-dehydrogenázu (GDH); hypoglykemie může být kombinována s hyperamonemií
	HADH – kóduje mitochondriální enzym short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázu; je v interakci s GDH
	GCK – kóduje enzym glukokinázu (AD aktivační mutace)
transkripční faktory	HNF4A – inaktivační mutace (AD) – později v životě se projeví diabetes HNF4A-MODY
	HNF1A – inaktivační mutace (AD) – později v životě se projeví diabetes HNF1A-MODY
membránové přenašeče	SLC16A1 – kóduje transportér laktátu a pyruvátu přes buněčnou membránu
	UCP2 – kóduje mitochondriální transportér – negativní regulátor inzulinové sekrece

AD – autozomálně dominantní HNF – hepatocytární nukleární faktor MODY – maturity-onset diabetes of the young SUR1 – sulfonyleureový receptor

Příčinou CHI jsou **mutace některého z genů, které kódují proteiny B-buňky významné pro sekreci inzulínu**. Schéma 1 znázorňuje kaskádu dějů, které řídí syntézu inzulínu a jeho uvolnění z B-buněk do krevního oběhu. Důsledkem nadměrné stimulace B-buněk k syntéze a sekreci inzulínu je jejich zmnožení vedoucí k **hyperplazii a abnormální architektice Langerhansových ostrůvků** („nezidioblastóza“ v klasické histologické terminologii). Jednotlivé poruchy (tab. 1) se liší etiopatogenetickým mechanismem na buněčné úrovni, ale také závažností, větrem při nástupu prvních klinických projevů i odpovědi na tzv. konzervativní (medikamentózní) léčbu [7].

Závažnější průběh mají pacienti s homozygotními mutacemi v genech *KCNJ11* a *ABCC8*, které kódují obě podjednotky draslíkového kanálu [8]; **mírnější klinické projevy** mívají děti s heterozygotními mutacemi v těchto genech a děti s enzymatickou poruchou (*GLUD1*, *HADH*, *GCK*). Při poruše transkripčních faktorů (*HNF4A* nebo *HNF1A*) je sice hyperinzulinizmus přechodný, ale všichni nositelé mutace v pozdějším životě onemocní MODY diabetem – dysfunkce B-buněk má v tomto případě dynamický **bifazický průběh**, od hyperfunkce (fetální makrosomie a diazoxid-responzivní hyperinzulinemické hypoglykemie v prvních týdnech života) přes eufunkci k hypofunkci (non-autoimunitní diabetes s prvními projevy v pozdním dětství, adolescenci nebo mladém dospělosti). Přesný mechanismus této

neobvyklé formy porušené inzulínové sekrece neznáme [9,10].

Diagnostika a léčba vrozeného hyperinzulinizmu

Těžké formy CHI vedou k **závažným hypoglykemiím od prvních dnů života, které poškozují mozek a bezprostředně ohrožují život**. CHI je proto nutné rychle diagnostikovat a okamžitě efektivně řešit. Paralelně se zvládáním hypoglykemií infuzí glukózy začínáme s medikamentózní léčbou. Přehled farmak pro léčbu hyperinzulinizmu (ke snížení sekrece inzulínu z B-buňky) shrnuje tab. 2 a mechanismus jejich účinku na buněčné úrovni ukazuje schéma 2. Současně zahajujeme molekulárně-genetické vyšetření ve statim režimu s cílem objasnit urychleně podstatu poruchy a odhadnout prognózu. U CHI má výsledek molekulárně-genetického vyšetření bezprostřední význam pro volbu dalšího postupu [5].

Průběžně vyhodnocujeme odpověď dítěte na konzervativní léčbu (potřeba dodávky glukózy, průběh hypoglykemií) a případně ji upravujeme (tab. 3). Pokud selhává konzervativní léčba diazoxidem a oktreotidem, je potřebné určit, zda se jedná o **fokální či difúzní formu CHI**. Fokální hyperplazie pankreatických B-buněk je důsledkem postzygotické (somatické) ztráty „zdravé“ alely v místě ložiskového postižení pankreatu u heterozygota pro mutaci v genu kódujícím SUR1 nebo Kir6.2 – vlivem rekombinace došlo k paternální uniparentální disomii.

- Diagnostika fokální formy probíhá ve 2 krocích:**
- pro odlišení fokální a difúzní léze je základem **rychlá DNA diagnostika**, která může prokázat typický genotyp – při fokální formě je při vyšetření DNA z leu-

Tab. 2. Farmaka používaná pro medikamentózní (konzervativní) léčbu hyperinzulinizmu (obchodní názvy v závorce)

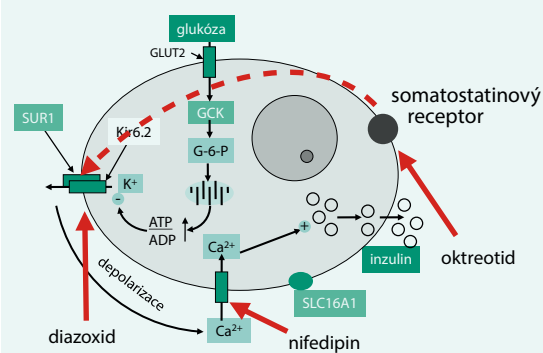
Terapie se zpravidla zahajuje diazoxidem, v případě nedostatečného účinku se přidává s.c. či přechodně i.v. oktreotid. Účinky nifedipinu jsou sporné, i když teoretické podklady pro jeho účinek na vápníkový kanál jsou evidentní. Glukagon má v léčbě okrajové místo, může pomoci zvládnout akutní hypoglykemie. Při závislosti na léčbě oktreotidem se v poslední době zkouší podání jeho depotní formy. Novinkou v léčbě farmakorezistentních forem je podávání cytostatika sirolimu, který působí komplexním mechanismem zahrnujícím snížení proliferace B-buněk, zvýšení jejich apoptózy a významné zvýšení periferní inzulínové rezistence.

diazoxid (Proglidem tob.)	až 20 mg/kg/den p.o.
nifedipin	až 2,5 mg/kg/den p.o.
glukagon (Glucagen inj.)	0,02 mg/kg bolus s.c./i.m. nebo 5–10 µg/kg/hod kontinuálně s.c./i.v.
oktreotid (Sandostatin)	somatostatinový analog oktreotid (Sandostatin inj. – 5–20 µg/kg/den s.c., Sandostatin-Lar inj. i.m. – depotní forma)
sirolimus	p.o., cílová sérová hladina 5–10 ng/ml

Tab. 3. Parametry přiměřené odpovědi na konzervativní (medikamentózní) léčbu CHI

normální tolerance lačnění
normální četnost a objem dávek stravy
žádné hypoglykemie!
přiměřený vzestup hladin mastných kyselin a ketoláték při lačnění

Schéma 2. Funkční schéma B-buňky s vyznačením účinku farmak, která mohou snížit nadměrnou sekreci inzulínu: diazoxid působí přímo na draslíkový kanál B-buňky (prodlužuje dobu jeho otevření), oktreotid cestou somatostatinového receptoru také ovlivňuje draslíkový kanál, zatímco nifedipin mění prostupnost vápníkového kanálu



kocytů periferní krve prokázána heterozygocie pro mutaci v jednom z uvedených genů (vždy je přenesena od klinicky zdravého otce), při difuzní formě jsou mutace zpravidla nalezeny na obou alelách – paternální i maternální [5]

- druhým krokem je lokalizace fokální léze, využívá se **pozitronová emisní tomografie (PET-CT)** s podáním ^{18}F -fluoro-L-DOPA, která se vychytává v postižené oblasti pankreatu (obr. 1) [11]

V další fázi je možné zvolit formu chirurgického řešení. V případě **fokální formy** je metodou volby parciální resekce pankreatu, pokud to lokalizace ložiska dovoluje. Na některých pracovištích se provádí laparoskopicky za průběžné peroperační histologie. V tomto případě chirurg ukončuje resekci v okamžiku, kdy se prokazatelně dostal do zdravé tkáně pankreatu. V příznivém případě tak může dojít k úplnému vyléčení [12]. Pokud je ložisko uloženo v nepříznivé lokalizaci (např. v hlavě pankreatu), doporučuje se spíše vyčkávat za udržení příznivých glykemií pomocí farmakoterapie, protože je vysoká pravděpodobnost, že se v dalším průběhu tendence k hypoglykemiím zmírní a operace nakonec nebude potřeba vůbec nebo jen v menším rozsahu. Při **difuzní formě** je při selhání všech postupů konzervativní terapie a trvajícím ohrožení mozku těžkými hypoglykemiemi za jediné řešení považována subtotální pankreatektomie. Ta představuje velmi závažný výkon, který zpravidla vede k insuficienci zevní sekrece pankreatu a ke vzniku diabetes mellitus [13]. Díky současným

možnostem dlouhodobé konzervativní terapie se ale od tohoto výkonu ustupuje [5].

Genetické příčiny CHI se v jednotlivých populacích liší. Zatímco v zemích s vyšší mírou konsanguinity (severní Afrika, Střední Východ) převažují těžké formy difuzního CHI na podkladě homozygotních mutací děděných autozomálně recesivně, v našich evropských podmínkách se častěji setkáváme s mírnějšími heterozygotními formami přenosu CHI, které mohou mít i autozomálně dominantní charakter [9].

Jiné formy vrozeného hyperinzulinizmu

Vrozený hyperinzulinizmus je příčinou hypoglykemií také u dětí s **Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem** (podle hlavních zevních příznaků také zvaný syndrom EMG – exomphalos, makroglosie, gigantismus; obr. 2). V tomto případě je příčinou nadměrná exprese inzulinového genu v souvislosti s chromozomálním imprintingem. Pokud se podaří překonat první rok života, závažnost hypoglykemií ustupuje. Tyto děti mají vysoké riziko vzniku embryonálních tumorů, a to zejména v prvních dvou letech života [14].

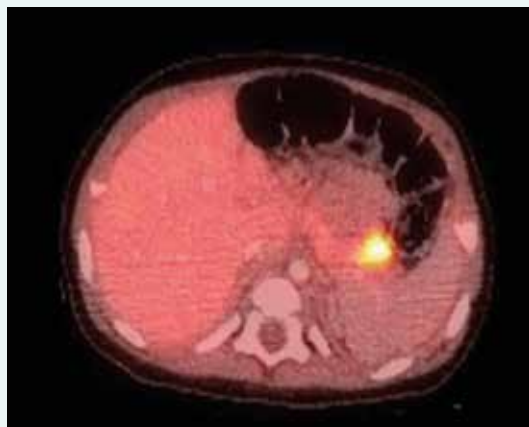
V širším slova smyslu je vrozený hyperinzulinizmus příčinou novorozeneckých hypoglykemií také u dětí s **diabetickou fetopatií**. U nich je hyperplazie B-buňek reaktivní, vyprovokovaná vyšší hladinou glykemie u diabetické matky. Po narození postupně odeznívá.

Závěr

Pokrok v poznání genetické podmíněnosti sekrece inzulinu z B-buňky v posledních 20 letech zcela změnil osudy postižených dětí. Zatímco dříve umíraly, končily

Obr. 1. ^{18}F -DOPA PET/CT pankreatu u 5měsíčního děvčátka s vrozeným hyperinzulinizmem a heterozygotní mutací v genu ABCC8, který kóduje SUR1 podjednotku draslíkového kanálu B-buňky

Nález ukazuje fokální lézi v kaudě pankreatu – jedná se tedy o fokální formu hyperinzulinizmu způsobenou somatickou mutací (paternální uniparentální disomií) v okrsku pankreatu. Hyperinzulinizmus se podařilo vyřešit chirurgickou resekci kaudy pankreatu. Archiv MUDr. Barbory Obermannové, Ph.D. – použito se svolením autorky.



Obr. 2. Dvouměsíční děvčátko s Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem (EMG syndromem)

Všimněme si umbilikální hernie a makroglosie. Prominence břicha je podmíněna hepatosplenomegalií a nefromegalií. Hypoglykemie trvaly do 6 měsíců věku a bylo je nutné řešit podáváním oktreotidu s.c. 2–3krát denně. Archiv MUDr. Stanislavy Kolouškové, CSc. – použito se svolením autorky.



s těžkou mentální retardací nebo v nejlepším případě vstupovaly do dalšího života se závažným handicapem po téměř totální pankreatektomii, současná rychlá genetická a zobrazovací diagnostika a propracovaný systém terapie umožňuje většině dětí s vrozeným hyperinzulinismem vést kvalitní život srovnatelný s jejich vrstevníky. Zásadním úkolem zůstává včasné rozpoznání postižených dětí neonatologů a pediatrií, které zpravidla umožní předejít nezvratnému poškození vyvíjejícího se mozku [3].

Literatura

1. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM et al. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 239–275.
2. Menni F, Lonlay P de, Sevin C et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107(3): 476–479.
3. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F98–F107.
4. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 3): S394–S404.
5. Rozenková K, Güemes M, Shah P et al. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(2): 86–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.1891>>.
6. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-63>>.
7. Nessa A, Rahman SA, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia – The Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00029>>.
8. Charlotte Kane RMS, Squires PE, Johnson PR et al. Loss of functional KATP channels in pancreatic B-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nat Med* 1996; 2(12): 1344–1347.
9. Rozenkova K, Malikova J, Nessa A et al. Incidence of Heterozygous ABCC8 and HNF1A Mutations in Czech Patients With Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12): E1540–E1549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2763>>.
10. Dusátková P, Průhová S, Sumník Z et al. HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(5–6): 377–379.
11. Otonkoski T, Nääntö-Salonen K, Seppänen M et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006; 55(1): 13–18.
12. Bax KN, van der Zee DC. The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16(4): 245–251.
13. Fékété CN, de Lonlay P, Jaubert F et al. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 267–269.
14. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(1): 67–69.

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA

✉ jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 1. 8. 2016

Přijato po recenzi 4. 10. 2016