

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Αγόρι ηλικίας 3 ετών με επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας

Φ. ΤΖΙΦΗ, Κ. ΑΘΑΝΑΣΑΚΗ, Ε. ΛΑΓΚΩΝΑ, Α. ΔΑΚΟΥ-ΒΟΥΤΕΤΑΚΗ

Παρουσίαση περιστατικού

Αγόρι ηλικίας 3 ετών εισήχθη στην κλινική μας για διερεύνηση επεισοδίων νωθρότητας και υπνηλίας από τη νεογνική ηλικία. Πρόκειται για το 1ο παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων, που γεννήθηκε μετά από τελειόμηνο κύηση με καισαρική τομή λόγω αλλοίωσης παλμών εμβρύου. Τα σωματομετρικά στοιχεία της γέννησής του ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων για την ηλικία του (ΒΓ: 3250 gr, ΜΣ: 52 cm, ΠΚ: 35 cm) και το Apgar score ήταν 8-10 στο 1ο και στο 5ο min αντίστοιχα.

Το δεύτερο 24ωρο ζωής παρουσίασε εστιακούς σπασμούς και ίκτερο. Αντιμετωπίστηκε ως σηψαιμία και εξήλθε από το μαιευτήριο το όγδοο 24ωρο ζωής με τη διάγνωση μικροβιακή λοίμωξη-ίωση.

Σε ηλικία 12 ημερών το νεογνό εισήχθη σε νεογνολογική μονάδα λόγω αδυναμίας σίτισης και νωθρότητας από 24ωρου και επεισοδίου σπασμών. Κατά την εξέτασή του στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου προ της εισαγωγής του διαπιστώθηκε υπογλυκαιμία με τιμή γλυκόζης σχεδόν μη ανιχνεύσιμη (10 mg/dl), η οποία και αντιμετωπίστηκε. Για τη διερεύνηση της υπογλυκαιμίας του νεογνού έγινε έλεγχος για συγγενείς λοιμώξεις, μεταβολικά νοσήματα και απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία, ο οποίος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από το γενόμενο βιοχημικό έλεγχο βρέθηκε αυξημένη τιμή της γGT (339 mg/dl) με φυσιολογικές τιμές SGOT και SGPT. Από τον έλεγχο του θυρεοειδούς διαπιστώθηκε πολύ χαμηλή τιμή του ελεύθερου κλάσματος της T4 (free T4: 3,3 pg/ml με ΦΤ 8,3-30,9) και μικρή αύξηση της TSH (TSH: 8 mIU/ml με ΦΤ 0,8-5). Η δοκιμασία με χορήγηση υποθαλαμικού παράγοντα TRH έδειξε μεγάλη αύξηση της TSH (> 50 mIU/ml) 30 λεπτά μετά τη χορήγηση TRH. Το νεογνό εξήλθε με τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού και με θεραπεία υποκατάστασης.

Σε ηλικία 3 ετών το παιδί νοσηλεύτηκε σε παιδιατρική κλινική για υπνηλία και νωθρότητα μετά από

γαστρεντερίτιδα. Διαπιστώθηκε και πάλι υπογλυκαιμία με τιμή γλυκόζης 43 mg/dl. Αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά και εξήλθε με τη διάγνωση ιογενής γαστρεντερίτιδα-κετωτική υπογλυκαιμία και με οδηγίες παρακολούθησης του παιδιού.

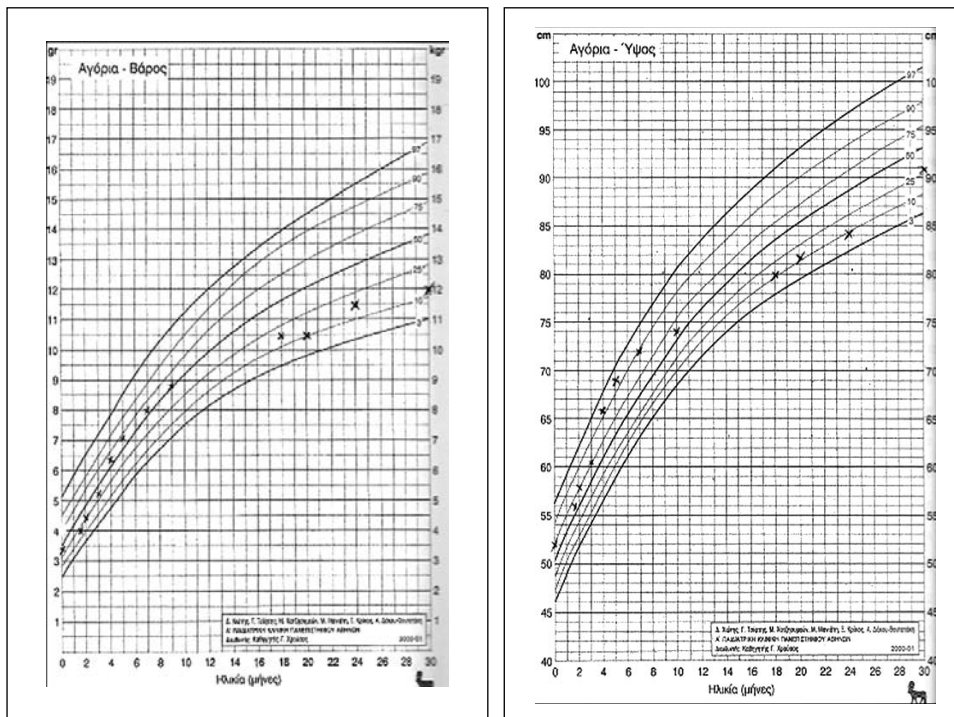
Ένα μήνα μετά, το παιδί εισήχθη στην κλινική μας για διερεύνηση, μετά την εμφάνιση και νέου επεισοδίου κετωτικής υπογλυκαιμίας.

Από τη λεπτομερή λήψη του ιστορικού διαπιστώθηκε ότι, πέραν των τεκμηριωμένων επεισοδίων υπογλυκαιμίας για τα οποία νοσηλεύτηκε, το παιδί από τη νεογνική ηλικία και μετά, παρουσίαζε επεισόδια νωθρότητας και υπνηλίας, κατά τη διάρκεια γαστρεντεριτίδων ή μετά από παρατεταμένη νηστεία και τα οποία υποχωρούσαν με τη λήψη τροφής (πιθανότατα επρόκειτο για επεισόδια υπογλυκαιμίας).

Από την αντικειμενική εξέταση κατά την εισαγωγή του, το ύψος του παιδιού ήταν στην 3η ΕΘ, το βάρος του μεταξύ 3ης και 10ης, η δε περίμετρος κεφαλής στην 25η ΕΘ (εικόνα 1). Όπως φαίνεται από το διάγραμμα ανάπτυξής του, παρατηρείται



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ο ασθενής μας. Το ανάστημά του είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια για την ηλικία του. Διακρίνονται το λεπτό πέος και οι μικροί όρχεις.

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.**

Καμπύλη ανάπτυξης βάρους και ύψους του ασθενούς. Παρατηρείται η πτωτική πορεία του βάρους και του ύψους μετά την ηλικία του ενός έτους.

πτώση στην καμπύλη αύξησης του βάρους και του ύψους του από την ηλικία των 12 μηνών και μετά, από την 50η ΕΘ στην ηλικία του 1 έτους στην 3η ΕΘ στην ηλικία των 3 ετών (διάγραμμα 1). Δεν παρατηρήθηκε ανάλογη πτώση στην καμπύλη αύξησης της περιμέτρου κεφαλής. Η εξέταση των υπόλοιπων συστημάτων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, εκτός από την ύπαρξη λεπτού πέους με μέγεθος 2 cm περίπου και μικρού μεγέθους όρχεων 1 ml, με φυσιολογικό για την ηλικία του μέγεθος όρχεων τα 2 ml.

Η διαφορική διάγνωση της κενωτικής υπογλυκαιμίας, η οποία οφείλεται σε ανεπάρκεια κινητοποίησης ενεργειακού υποστρώματος, περιλαμβάνει την ανεπάρκεια υπόφυσης, την ανεπάρκεια του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, τα μεταβολικά νοσήματα και την ιδιοπαθή κενωτική υπογλυκαιμία.

Ο εργαστηριακός έλεγχος που ακολούθησε με γενική αίματος, έλεγχο της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας καθώς και το λιπιδόγραμμα του ασθενούς ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα (πίνακας 1). Να σημειωθεί ότι, παρά το γεγονός της λήψης του βιοχημικού ελέγχου μετά από νηστεία, δεν παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία αλλά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ήταν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Ο αδρός έλεγχος των μεταβολικών νοσημάτων ήταν επίσης φυσιολογικός (πίνακας 2).

Για τον έλεγχο της λειτουργίας της υπόφυσης έγινε δοκιμασία γλυκαγόνης (Glucagon test), όπου διαπιστώθηκαν τιμές αυξητικής ορμόνης πολύ χαμηλές, κάτω από τη φυσιολογική τιμή των 10 ng/ml, σε όλους τους χρόνους, τιμές κορτιζόλης επίσης χαμηλές, κάτω από το φυσιολογικό όριο των 18 μg/dl και επίπεδα ινσουλίνης χαμηλά ως αντιρροπιστικός μηχανισμός λόγω της υπογλυκαιμίας (πίνακας 3). Επιπλέον ο ασθενής παρουσίασε σημαντική υπογλυκαιμία 2 ώρες μετά τη δοκιμασία. Οι τιμές των γοναδοτροπινών ήταν χαμηλές αλλά μη αξιολογήσιμες λόγω της ηλικίας. Ο προσδιορισμός των επιπέδων τους στην εφηβεία είναι απαραίτητος για τον έλεγχο υπογοναδισμού. Η τιμή της προλακτίνης ήταν φυσιολογική.

Με βάση το ιστορικό (επεισόδια υπογλυκαιμίας και υποθυρεοειδισμός από τη νεογνική ηλικία), την αντικειμενική εξέταση (χαμηλό ανάστημα, λεπτό πέος, μικροί όρχεις) και τα παθολογικά ευρήματα από τη δοκιμασία γλυκαγόνης (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης), ετέθη η διάγνωση της πολλαπλής υποφυσηϊκής ανεπάρκειας (ΠΥΑ).

Ακολούθησε απεικονιστικός έλεγχος υποθαλάμου-υπόφυσης με μαγνητική τομογραφία στην οποία φάνηκε ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης μόλις να υποσημαίνεται, να απουσιάζει τελείως ο μίσχος, ενώ η οπίσθια υπόφυση εντοπιζέτο σε έκτοπη θέση, στον υποθάλαμο, ευρήματα συμβατά

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

- Γενική αίματος
WBC: 14070/mm³ (Π:38%, Λ: 40%, Μ: 8%, Η: 7%),
Hgb: 12,3 g/dl, Hct: 34,8%, PLTs: 525.000/mm³
- Βιοχημικός έλεγχος
- Glu: 64 mg/dl, urea: 19 md/dl, cr: 0,5 mg/dl
- SGOT: 36 U/L, SGPT: 19 U/L, γGT: 6 U/L, ALP: 181 U/L
- K: 4,7 mmol/L, Na: 139 mmol/L, Cl: 107 mmol/L, Ca: 9 mg/dl, P: 4,3 mg/dl, ουρικό οξύ: 3,9 mg/dl
- ολική πρωτεΐνη: 6,3 g/dl, αλβουμίνη: 4,3 g/dl
- χοληστερόλη: 125 mg/dl, τριγλυκερίδια: 72 mg/dl, HDL: 34 mg/dl, LDL: 77 mg/dl,
Apo-A1: 114 mg/dl, Apo-B: 67 mg/dl, LP-a: 4,3 mg/dl, Apo-E: 3,2 mg/dl
- CK: 89 U/L, LDH: 384 U/L, αλδολάση: 10 U/L

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

- Αέρια φλεβικού αίματος: ph: 7,46, p_{co2}: 30,2 mmHg, HCO₃⁻: 21,6 mmol/L
- NH₃: 55 μg/dl
- Ποσοτικό αμινόγραμμα αίματος: κφ
- Ποσοτικό αμινόγραμμα ούρων: κφ
- Γαλακτικό οξύ αίματος: 6,9 mg%
- Πυροσταφυλικό οξύ αίματος: 0,49 mg%
- Λόγος γαλακτ/πυροσταφ: 14

με σύνδρομο διατομής του μίσχου της υπόφυσης (εικόνα 2). Συμπερασματικά ο ασθενής μας είχε ΠΥΑ λόγω διατομής μίσχου της υπόφυσης.

Στον ασθενή μας, εκτός από θυροξίνη, χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη και υδροκορτιζόνη. Σε διάστημα 5 μηνών μετά την έναρξη της αγωγής, το ύψος αυξήθηκε από την 3η στην 25η ΕΘ και η κλινική εικόνα του παιδιού παραμένει μέχρι σήμερα άριστη (διάγραμμα 3).

Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια

Η Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια (ΠΥΑ) απαντάται με συχνότητα 1:8.000 γεννήσεις παγκοσμίως. Τα αίτια της ΠΥΑ διακρίνονται σε συγγενή και επίκτητα.

Στα συγγενή αίτια περιλαμβάνονται:

- α) οι κληρονομούμενες μορφές, οι οποίες οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων των μεταγραφικών παραγόντων Prop-1, Pit-1, HESX1/Rpx, Lhx3, Lhx4 που παίζουν ρόλο στη διαφοροποίηση των κυττάρων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και
- β) οι συγγενείς ανωμαλίες (η απλασία/υποπλασία της υπόφυσης, το σύνδρομο διατομής του μίσχου της υπόφυσης) και οι δυσπλασίες της μέσης γραμμής (σ. Chiari, η δυσπλασία του οπτικού διαφράγματος, ο μονός κεντρικός τομέας και η απουσία της αριστερής έσω καρωτίδας).

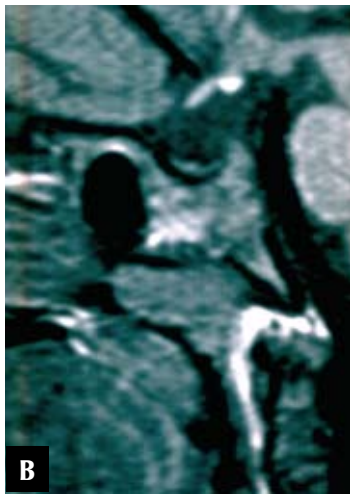
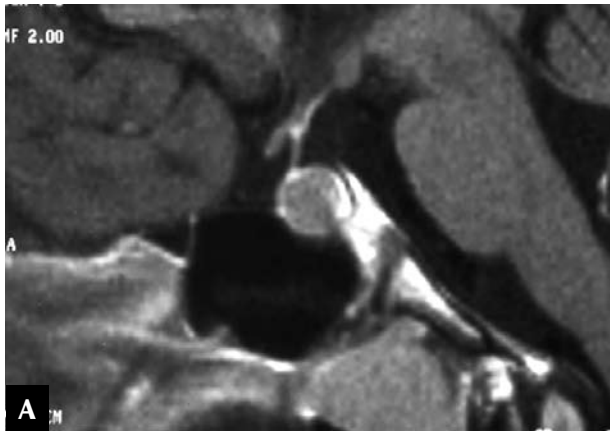
Στα επίκτητα αίτια της ΠΥΑ αναφέρονται ο τραυματισμός του ΚΝΣ, παθήσεις του ΚΝΣ (λοι-

μώξεις, όγκοι, ιστιοκυττάρωση), η ακτινοβολία και η αυτοάνοση υποφυσίτιδα. Τέλος, όταν δεν ανευρίσκεται το αίτιο, τότε η υποφυσιακή ανεπάρκεια θεωρείται ιδιοπαθής.

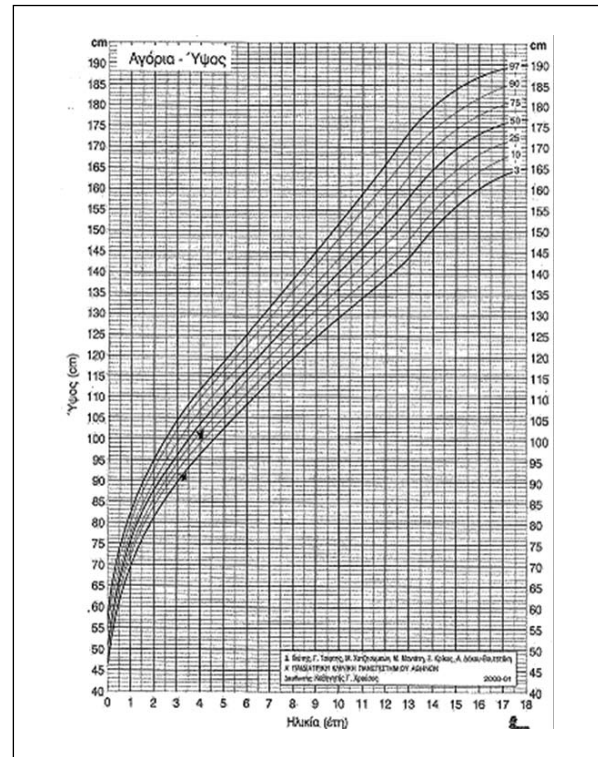
Η κλινική εικόνα της ΠΥΑ χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επεισοδίων υπογλυκαιμίας από τη νεογνική ηλικία και την παρουσία νεογνικού ικτέρου. Τα παιδιά με το νόσημα παρουσιάζουν φυσιολογική αύξηση μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής, ο δε ετήσιος ρυθμός αύξησης επιβραδύνεται μετά τη βρεφική ηλικία. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώνονται συμμετρικές σωματικές αναλογίες, τα δε άρρενα παιδιά έχουν λεπτό πέος και μικρούς όρχεις, λόγω της ανεπάρκειας των γοναδοτροπινών και ενδεχομένως από τη συμμετοχή της χαμηλής GH. Η νοητική εξέλιξη των παιδιών είναι φυσιολογική εάν λειτουργικά ο εγκέφαλος δεν έχει επηρεαστεί από τα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Για τη διάγνωση της πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας απαιτείται τιμή GH < 10 ng/ml σε δυναμικές δοκιμασίες και είναι απαραίτητος ο έλεγχος της κορτιζόλης, του θυρεοειδούς καθώς και έλεγχος των γοναδοτροπινών, ο οποίος πρέπει και να επαναλαμβάνεται μετά την ηλικία της αναμενόμενης εφηβείας.

Το σύνδρομο διατομής του μίσχου της υπόφυσης (Pituitary Stalk Interruption Syndrome, PSIS) απαντάται σε ποσοστό 25% των ασθενών με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια και χαρακτηρίζεται από υποπλασία ή απουσία του μίσχου της υπόφυσης, υποπλασία ή απουσία του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και από την έκτοπη θέση της οπίσθιας υπόφυσης στο φαιό φύμα. Οι ασθενείς με το σύνδρομο PSIS χαρακτηριστικά δεν εμφανίζουν άπιοιο



ΕΙΚΟΝΑ 2. MRI υποθαλάμου-υπόφυσης. A: φυσιολογική απεικόνιση της πρόσθιας υπόφυσης, του μίσχου και της οπίσθιας υπόφυσης. B: Η διατομή του μίσχου της υπόφυσης και η έκτοπη θέση της οπίσθιας υπόφυσης.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Καμπύλη αύξησης του ύψους του παιδιού μετά τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης.

διαβήτη, συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από υποφουσιακή ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας. Η παρακολούθηση των ασθενών με σύνδρομο PSIS είναι μακροχρόνια γιατί η ανεπάρκεια των ορμονών δεν εμφανίζεται ταυτόχρονα αλλά σταδιακά, δηλαδή είναι δυνατό για παράδειγμα να

εμφανίζεται πρώτα η συμπτωματολογία από την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και μετά από χρόνια να παρουσιαστεί συμπτωματολογία από την ανεπάρκεια της κορτιζόλης.

Η παθογένεια του συνδρόμου διατομής του μίσχου παραμένει άγνωστη. Έχουν διατυπωθεί δύο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ

- Χρόνος (min)	GH (ng/ml) φτ>10 ng/ml	Κορτιζόλη (μg/dl) φτ>18 μg/dl	Ινσουλίνη 5-24 μU/ml	Σάκχαρο 70-100 mg/dl
0	1,2	7,3	0,9	63
60	2,6	5,5	7,2	167
90	3,3	7,0	-	92
120	2,4	7,8	-	47
150	2,1	9,3	0,8	23
180	1,5	10,7	-	26

θεωρίες σχετικά με την αιτιολογία του. Η πρώτη πιθανολογεί ότι το σύνδρομο οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, επειδή έχει εμφανιστεί σε κάποιες περιπτώσεις σε 2 μέλη της ίδιας οικογένειας. Όμως, σε μελέτες που έχουν γίνει δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις των γονιδίων των μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. Pit-1, PROP-1, HESX-1 και LHX) που σχετίζονται με τη διαδικασία της εμβρυογένεσης. Πιθανώς να οφείλεται σε άλλα γονίδια που δεν έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι τώρα. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων ενέχεται στην παθογένεια του συνδρόμου, όπως είναι ο εργώδης τοκετός. Εν τούτοις υπάρχουν ερωτηματικά για το αν ο εργώδης τοκετός είναι το αποτέλεσμα της υποφυσιακής ανεπάρκειας ή ο αιτιολογικός παράγοντας αυτής.

Συμπεράσματα

Η έγκαιρη αναγνώριση του παθογενετικού μηχανισμού της υπογλυκαιμίας είναι πολύ σημαντική για τη φυσιολογική εξέλιξη των παιδιών και τη γενετική καθοδήγησή τους. Είναι γνωστό ότι η γλυκόζη αποτελεί τη βασική πηγή ενέργειας του εγκεφάλου ιδιαίτερα στα βρέφη και στα παιδιά. Ως εκ τούτου επεισόδια υπογλυκαιμίας στο νεογνό και στο βρέφος αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα μπορεί να αποτελέσουν αιτία σοβαρής νοητικής υστέρησης. Επιπλέον στις περιπτώσεις με ΠΥΑ η ανεπάρκεια κορτιζόλης μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή των ασθενών.

Η ευαισθητοποίηση και η προσεκτική αξιολόγηση τόσο του ιστορικού όσο και των κλινικών

και εργαστηριακών ευρημάτων μπορεί να θέσει τη διάγνωση του αιτιολογικού παράγοντα της υπογλυκαιμίας πολύ νωρίς. Η έγκαιρη και σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με ΠΥΑ εξασφαλίζει τη φυσιολογική ανάπτυξή τους και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abernethy LJ.* Imaging of the pituitary in children with growth disorders. *Eur J Radiol* 1998; 26(2):102-8.
- Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, et al.* Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139(1):84-8.
- Geffner ME.* Hypopituitarism in childhood. *Canc Control* 2002; 9(3):212-222.
- Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, et al.* Pituitary stalk interruption syndrome: A clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3450-4.
- Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al.* Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9):3329-36.
- Vijayanand P, Mahadevan S, So Shivbalan, et al.* Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS). *Indian J Pediatr* 2007; 74(9):874-5.
- Tauber M, Chevrel J, Diene G, et al.* Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res* 2005; 64(6):266-73.