

## Uzun etkili somatostatin analogu octreotide ile tedavi edilen konjenital hiperinsülinizm: bir vaka takdimi

Filiz Tiker<sup>1</sup>, Berkan Gürakan<sup>2</sup>, Aylin Tarcan<sup>2</sup>, Alev Özön<sup>3</sup>

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>3</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti

**SUMMARY:** Tiker F, Gürakan B, Tarcan A, Özön A. (Department of Pediatrics, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Congenital hyperinsulinism treated with long-acting somatostatin analogue octreotide: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 242-245.

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia is a rare disease characterized by inappropriate oversecretion of insulin, and it represents the most common cause of persistent hypoglycemia in neonatal period. If recognition and appropriate treatment are delayed permanent brain damage will occur. Although opinions differ regarding treatment modalities, selective surgery or long-term medical treatment is proposed for the last years. We report a case of persistent hyperinsulinism diagnosed with symptomatic and persistent hypoglycemia in the early neonatal period and treated with long-acting somatostatin analogue octreotide.

**Key words:** hyperinsulinism, hypoglycemia, newborn, octreotide.

**ÖZET:** Bebeklik döneminde görülen persistan hiperinsülinemik hipoglisemi, aşırı miktarda insülinin uygunsuz salgılanmasıyla karakterize seyrek görülen bir hastalıktır ve yenidoğan dönemindeki dirençli hipogliseminin en sık nedenidir. Tanı ve uygun tedavi gecikirse ileri dönemde kalıcı beyin zedelenmesi görülebilmektedir. Tedavide tartışmalar devam etmekle beraber son yıllarda bu hastaların selektif cerrahi veya uzun dönemli medikal tedavi ile izlenmeleri önerilmektedir. Bu yazıda erken neonatal dönemde semptomatik ve tedaviye dirençli hipoglisemi nedeniyle persistan hiperinsülinizm tanısı koyularak uzun etkili bir somatostatin analogu olan octreotide ile tedavi edilen bir vaka sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** hiperinsülinizm, hipoglisemi, yenidoğan, octreotide.

Bebeklik döneminde görülen persistan hiperinsülinemik hipoglisemi, aşırı miktarda insülinin uygunsuz salgılanması ile karakterize seyrek görülen bir hastalıktır. Yenidoğan dönemindeki dirençli hipogliseminin en sık nedenidir<sup>1-2</sup>. İnsidansının 50000 canlı doğumda bir olduğu sanılmaktadır<sup>1</sup>. Tanı ve uygun tedavi gecikirse ileri dönemde kalıcı beyin zedelenmesi görülebilmektedir. Tedavide tartışmalar halen devam etmekle beraber, son yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi sonrası riskler nedeniyle bu hastaların selektif cerrahi veya uzun dönemli tıbbi tedavi ile izlenmeleri önerilmektedir. Bu yazıda persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı koyulan ve uzun etkili bir somatostatin analogu olan octreotide ile tedavi edilen bir vaka bildirilmektedir.

### Vaka Takdimi

Yirmisekiz yaşında sağlıklı annenin sorunsuz geçen üçüncü gebeliğinden yaşayan ikinci bebek olarak zamanında sezaryen ile 4600 gr ağırlığında doğurtulan, doğumunun ilk 24 saati içinde hipoglisemiye bağlı morarma ve havale geçirme nedeniyle yatırılan kız bebek, üç günlük iken hipoglisemisinin düzelmemesi ve konvülsiyonlarının devam etmesi üzerine hastanemize gönderildi. Anne baba arasında akrabalık ve annede diyabet yoktu. İlk bebeklerinin 4500 gr doğduğu ve yaşamın birinci gününde kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlık 4500 gr (90. persentilin üzerinde), boy 56 cm (90. persentilin üzerinde), baş çevresi 35 cm (75-90. persentil) idi. Genel durumu orta, hipoaktif ve yenidoğan refleksleri

zayıftı. Tonik kasılması ve siyanozu vardı. Kan glukozu 10 mg/dl, serum elektrolit ve kalsiyum düzeyleri normal idi. İzlemede kan glukozu 10-42 mg/dl arasında seyretti. Hipoglisemisini kontrol altına almak için glukoz infüzyon hızı 20 mg/kg/dk'ya kadar çıkıldı. Kan glukozunun 10 mg/dl ve 15 mg/dl olduğu iki ayrı dönemde bakılan insülin düzeyi sırasıyla 15.3 mu/ml ve 24.7 mu/ml, insülin: glukoz oranı 0.65 ve 0.60 bulundu. Hipoglisemi sırasında (kan glukozu 15 mg/dl) intravenöz glukagona yanıt olarak kan glukozu 65 mg/dl'ye yükseldi ve bu yanıt glikojenolizin normal olduğunu gösteriyordu.

Bu verilerle hastaya persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı koyuldu. Tedavide oral metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlandı. İki saat aralıklarla orogastrik beslenmeye ve intravenöz glukoz infüzyonuna devam edildi. Bu tedaviye rağmen asemptomatik hipoglisemisi olan ve glukoz infüzyon gereksinimi süren hastaya uzun etkili somatostatin analogu olan octreotide (Sandostatin) 15 mg/kg/gün üç dozda subkütan başlandı. Octreotide tedavisi sonrası kan glukozu 45-110 mg/dl arasında seyretti ve tamamen enteral mama ile beslenmeye geçildi. Aileye kan glukozu ölçümü ve subkütan ilaç uygulaması öğretilerek taburcu edildi.

Dışardan izlemi sırasında hastada üç kez kısa süreli fokal konvülsiyon oldu. EEG'si normal olarak değerlendirildi. Geçirilmiş hipoglisemiye bağlı EEG ile saptanamayan konvülsiyon odağı olabileceğinden oral fenobarbital tedavisi başlandı. Dört aylık kontrolunda iki saat aralıklarla mama ile beslenen ve üç doz octreotide yapılan hastanın haftada iki üç kez hipoglisemisinin olması üzerine günlük octreotide dozu 15 µg/kg dört dozda olacak şekilde ayarlandı. Beslenme aralığı üç saate uzatıldı ve gece beslenmesine 5 gr nişasta eklendi. Altı aylık kontrolunda son iki aydaki kan glukozu 60-130 mg/dl arasındaydı. Vücut ağırlığı 7300 gr (50. persentil), boy 70 cm (97. persentil), baş çevresi 41 cm (25. persentil) idi. Nörolojik muayenesinde, baş kontrolü vardı, göz kontağı kurabiliyordu, gülümsüyordu ve destekli oturabiliyordu. Denver gelişim testinde kişisel-sosyal ve ince motor değerlendirme beş ay ile uyumlu, dil ve kaba motor değerlendirme normal bulundu. Konjenital hiperinsülinizmli vakalar önceleri sıklıkla cerrahi tedaviye giderken, son yıllarda bu vakada da olduğu gibi

octreotide uygun bir alternatif olarak görülmektedir.

### Tartışma

Hiperinsülinizm, yenidoğan döneminde üç klinik tabloda ortaya çıkmaktadır<sup>2</sup>. Geçici neonatal hiperinsülinizm diyabetik anne bebeklerinde görülürken, uzamış neonatal hiperinsülinizm daha çok düşük doğum ağırlıklı ya da asfiktik bebeklerde görülmektedir. Bebeklik döneminin persistan hiperinsülinemik hipoglisemisi olarak da bilinen konjenital hiperinsülinizm ise pankreas beta hücresindeki fokal lezyonlardan veya insülin salgılanmasının düzenlenmesi ile ilişkili genetik defektlerden kaynaklanmaktadır ve dirençli hipogliseminin en sık nedenidir<sup>2,3</sup>.

Klinik, biyokimyasal ve genetik açıdan konjenital hiperinsülinizmin üç şekli tanımlanmıştır<sup>1-2</sup>. Resesif geçişli hiperinsülinizm en sık görülen şeklidir. Genetik lokusu 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. Klinik bulguları çok ağırdır ve yenidoğan döneminde yaşamın ilk günlerinde semptomatik hipoglisemi gelişir. Genellikle doğum ağırlıkları fazladır. Otozomal dominant şekli hafif seyirlidir, çoğunlukla doğum ağırlıkları normaldir ve semptomatik hipoglisemi geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Üçüncü şekil ise hiperinsülinizm/hiperamonemi sendromudur. Hastamızda erken postnatal dönemde tedaviye dirençli semptomatik hipoglisemi olması, makrozomik doğması, annede diyabet olmaması ve postnatal birinci günde kardeş ölüm öyküsü nedeniyle daha çok resesif geçişli hiperinsülinizm düşünüldü.

Bu hastalarda dirençli hipoglisemiye bağlı olarak gelişen ciddi ve düzelmeyen beyin zedelenmenin önlenmesi için agresif tedavinin hemen başlanması çok önemlidir. Tedavinin hedefi evde uygulanabilecek pratik bir rejim sağlamak ve hastanın yaşına uygun beslenme planıyla kan şekerini 60 mg/dl üzerinde tutmaktır<sup>1,2</sup>.

Diazoksit ilaç tedavisinde ilk seçenektir. Pankreas beta hücresinde potasyuma duyarlı ATP ( $K_{ATP}$ ) kanallarını açarak etki göstermektedir<sup>4</sup>.  $K_{ATP}$  kanalı,  $K_{IR}$  6,2 kanalı ve sülfonilüre reseptöründen (SÜR) oluşur. Normalde bu kanal açıktır. Pankreas beta hücresi içine giren glukoz ve amino asitler ATP-ADP oranını artırır, bu artış SÜR'ü aktive eder ve  $K_{ATP}$  kanalı kapanır. Hücre içinde biriken

potasyum membranın depolarize olmasına, voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılarak kalsiyumun hücre içine girmesine ve depo granüllerinden insülin salgılanmasına yol açar<sup>1-2</sup>. En sık görülen ve en ağır seyirli şekli olan resesif geçişli hiperinsülinizmde  $K_{ATP}$  kanalını kodlayan genlerde inaktive edici mutasyonlar oluşmakta ve bu hastalarda diazoksit etkili olamamaktadır<sup>2,4</sup>. Thornton ve arkadaşlarının<sup>5</sup> yaptığı bir çalışmada konjenital hiperinsülinizmi 24 hastanın sadece sekizi diazoksit tedavisine yanıt vermiştir. Dirençli vakalarda glukagon, hidrokortizon ve metilprednizolon kullanılabilir. Ancak son yıllarda uzun etkili bir somatostatin analogu olan octreotide daha sık kullanılmaktadır<sup>6-9</sup>. Önceleri cerrahi girişim öncesi normoglisemiyi sağlamak için veya cerrahi sonrası hipoglisemisi devam eden hastalarda kullanılmıştır<sup>10,11</sup>. Pankreas beta hücresinde  $K_{ATP}$  kanallarını açık tutarak ve hücre içine kalsiyum girişini inhibe ederek etki göstermektedir<sup>4,12</sup>. Ağır seyirli resesif geçişli hiperinsülinizm vakalarının yaklaşık yarısında etkili olmaktadır. Somatostatinin büyüme hormonu, tirotropin ve pankreas egzokrin sekresyonu üzerine inhibitör etkilerinden dolayı, bu ilacın büyüme ve beslenme üzerindeki uzun dönemli etkileri konusunda endişeler vardır<sup>5</sup>. Yapılan çalışmalarda büyüme hızında hafif azalma görülmüşse de klinik olarak önemli bulunmamıştır<sup>5,9</sup>. Psikomotor retardasyonun ise tedaviden çok hipoglisemiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>9</sup>. Safra taşı oluşumu ve steatore tedaviye bağlı diğer yan etkilerdir. Persistan hiperinsülinizmi 13 hastanın izlendiği bir seride vakaların %30'unda nedeni tam olarak açıklanamayan ağır rekürren sepsis saptanmıştır<sup>13</sup>.

İlaçla tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi uygulanmaktadır. Ancak cerrahi tedavi sonrası da sonuçlar istenen düzeyde olmamaktadır. Subtotal (%75-85) pankreatektomi sonrası vakaların üçte ikisinde hipoglisemi devam etmekte, ilaç tedavisi veya ikinci cerrahi girişime gereksinim duyulmaktadır<sup>11</sup>. Tama yakın (%95-98) pankreatektomide ise cerrahi morbidite, uzun süreli izlemde diyabet gelişimi ve ekzokrin yetmezlik riski yüksektir<sup>3,11</sup>. Bu konuda yapılan bir çalışmada, pankreatektomi uygulanan vakaların ancak %43'ü tedaviye yanıt vermiş, tam yanıt oranı fokal vakalarda %82 iken diffüz vakalarda %33, cerrahi mortalite %6, diyabet gelişimi %14 bulunmuş ve persistan

hipoglisemi nedeniyle %15'ine tekrar rezeksiyon yapılmıştır<sup>11</sup>. Fokal lezyonlar cerrahi tedaviye daha iyi yanıt vermektedir, ancak klinik ve laboratuvar bulgularına göre bu ayrımı yapabilmek mümkün olamamaktadır. Küçük adenomlar ve fokal hiperplazilerin tanısında görüntüleme yöntemleri yardımcı olamamaktadır. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ancak büyük adenom varlığını gösterebilmektedir. Bu nedenle alternatif tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. De Lonlay-Debeney ve arkadaşlarının<sup>3</sup> yaptığı bir çalışmada, lezyonların ayrımı için transhepatik portal venöz kateterizasyon, bölgesel kan örnekleme ile insülin glukoz oranı bakılması ve intraoperatif histolojik çalışma yapılarak fokal lezyonlarda parsiyel pankreatektomi, diffüz lezyonlarda ise totale yakın pankreatektomi yapılması önerilmiştir.

Altı aydır octreotide tedavisi ile izlenen hastamızın kan glukozu kontrol altına alınmış, bu süre içinde büyüme hızı ve gelişmesi normal seyretmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Sperling MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 439-450.
2. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 363-374.
3. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169-1175.
4. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997; 100: 1888-1893.
5. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993; 123: 637-643.
6. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123: 644-650.
7. Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 304-310.
8. Jackson JA, Hahn HB, Oltorf CE, O'Dorisio TM, Vinik AI. Long-term treatment of refractory neonatal hypoglycemia with long-acting somatostatin analog. *J Pediatr* 1987; 111: 548-551.

9. Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Digestion* 1990; 45 (Suppl): 27-35.
10. Apak RA, Yurdakök M, Oran O, Senocak ME, Çağlar M. Preoperative use of octreotide in a newborn with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl): 143-145.
11. Lovvorn HN III, Nance ML, Ferry RJ, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 786-793.
12. Lamberts SW, van der Lely A, de Herder WW, Hofland LJ. Drug therapy: octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-254.
13. Desai MP, Khatri JV. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Indian Pediatr* 1998; 35: 317-328.