جامعة دمشق
كلية الطب البشري

دراسة وصفية لحالات نقص سكر الدم عند الأطفال بعد مرحلة الوليد الناجمة عن أمراض غدية

Observable study of cases of hypoglycemia in children after neonate period that caused by endocrine diseases

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

بإشراف
م.د أسد ابراهيم

برئاسة
أ.د سمير سرور

إعداد الدكتور
طارق علي خضر

العام الدراسي : 2017

الإهداء :

- إلى الإنسانين العظيمين اللذين أحاطاني على الدوام بالحب والحنان ولم يبخلا علي بالنصح والعطاء اللامحدودين .
إلى من بدعائهما ألتمس التوفيق .
إلى من حرما نفسهما لننعم .

والدي و والدتي الغاليين

- إلى توأم روحي وأم أولادي .
إلى التي لولاها ما تم هذا العمل .
إلى التي تنسيني مر الأيام وصعوبتها .

زوجتي الحبيبة

- إلى التي أضفت علينا فرحة لا تضاها .
إلى التي تمدنا بالسعادة حين نراها .

ابنتي لمار

- إلى الذين شاركوني تفاصيل حياتي .
إلى من يساندوني في كل خطوة أخطيها .

أخوتي وأخواتي

- *إلى المؤسسة البحثية الرائدة التي تعلمنا في ظلالها وتربينا في أنحائها فكانت الأم الحنون تصوب أخطاءنا وتثني على نجاحنا حتى تخرجنا منها جنودا من جنود هذا الوطن المعطاء .....*

مستشفى الأطفال الجامعي
بدمشق وأساتذته الكرام

- *إلى جميع الأصدقاء والأحبة*

د.طارق خضر

القسم النظري :

مخطط البحث :

- تعريف نقص سكر الدم
- أهمية وعقابيل نقص سكر الدم
- لمحة فيزيولوجية
- التظاهرات السريرية
- مقاربة نقص سكر الدم عند الأطفال
- أسباب نقص سكر الدم عند الأطفال
- تفصيل الأسباب الغدية لنقص سكر الدم عند الأطفال :

*فرط الأنسولونية

*قصور النخامى الشامل

*عوز هرمون النمو المعزول

*عوز الهرمون الموجه لقشر الكظر

*داء أديسون

خلفية البحث و أهميته : (7)

يلعب الغلوكوز دوراً مركزياً في توفير الطاقة ، وهو مصدر لخزن الطاقة على شكل غليكوجين وشحوم وبروتينات ، إن الغلوكوز مصدر جاهز للطاقة وهو يزود ب 38 مول من ثلاثي فوسفات الأدينوزين (ATP) لكل مول يؤكسد من الغلوكوز، كما أن الغلوكوز هو الركيزة الوحيدة للخلايا الدماغية ويتم وصوله إلى الخلايا الدماغية عن طريق عملية انتشار ميسرة متوسطة بحامل ومعتمدة على تركيز غلوكوز الدم ، وتلعب عوامل متعددة في المحافظة على تركيز سوي للغلوكوز في البلازما :

- جهاز غدي صماوي سليم
- أنزيمات وظيفية سوية للبناء والهدم
- مخازن جيدة من الشحوم والغليكوجين والركائز الأخرى

وتأتي أهمية البحث من خطورة انخفاض سكر الدم عند الأطفال واختلاطاته وتأثيراته الجانبية الخطيرة لاسيما على تطور الطفل وهذا يتطلب المقاربة والتشخيص السببي الصحيح للوصول للعلاج الأمثل ، وسنركز في هذا البحث على الأسباب الغدية لنقص سكر الدم عند الأطفال من عمر 29 يوم وحتى عمر 13 سنة

المقدمة :

A.تعريف نقص السكر عند الأطفال :(1)

لا يزال التعريف الدقيق لنقص السكر في الدم عند الأطفال والرضع موضع جدل ، فلا بد من معرفة الظروف السابقة لأخذ عينة الدم (بعد الوجبات – الصيام)، ولذلك وجدت تعريفات كثيرة لنقص سكر الدم عند الأطفال بناء على عمر الطفل أو الوزن أو سن الحمل (صغير أو متوسط أوكبير نسبة لسن الحمل) أو التغذية أو الصيام وكان الهدف المشترك تحديد الأطفال الذين يعانون من نقص سكر الدم حماية الجهاز العصبي المركزي من أذية لا يمكن إصلاحها نتيجة النوب المتكررة من نقص السكر في الدم.

والمتفق عليه بأن أي قيمة غلوكوز في البلازما أقل أو تساوي 50 ملغ/د.ل تمثل نقصاً في سكر الدم ، ويجب أن تدرس بحثاً عن السبب وذلك بغض النظر عن العمر.

B.أهمية وعقابيل نقص سكر الدم:

إن استقلاب دماغ البالغ مسؤول عن غالبية تقلب الغلوكوز الأساسي ، ويمكن تفسير معظم إنتاج الغلوكوز الكبدي داخلي المنشأ عند الرضع والأطفال الصغار بالاستقلاب الدماغي ، والأكثر من ذلك وجود علاقة بين إنتاج الغلوكوز و وزن الدماغ المقدر في كل الأعمار.

وبما أن نمو الدماغ يكون أسرع ما يمكن خلال السنة الأولى من العمر ، كما أن النسبة الأكبر من تقلب الغلوكوز تستخدم من أجل الاستقلاب الدماغي لذلك فإن نقص سكر الدم المتكرر أو الثابت عند الرضع و الأطفال قد يؤخر تطور ووظيفة الدماغ .**(7)**

قد يكون الغلوكوز أيضاً في الدماغ النامي بسرعة مصدراً لاصطناع بروتينات وشحوم الغشاء ، وإن البروتينات البنيوية وتكون الميالين هامان لنضج الدماغ الطبيعي ، قد تتدرك هذه الركائز البنيوية الدماغية تحت ظروف نقص سكر الدم

الشديد والثابت إلى وسائط يمكن استخدامها من أجل الطاقة مثل اللاكتات والبيروفات والحموض الأمينية والحموض الكيتونية .

إن حرمان الدماغ من المصدر الرئيسي للطاقة أثناء نقص سكر الدم والتوافر المحدود لمصادر الوقود البديلة أثناء فرط أنسولين الدم يكون له نتائج سيئة متوقعة على استقلاب الدماغ ونموه ، حيث ينقص استهلاك الدماغ للأكسجين ويزداد هدم المكونات البنيوية داخلية المنشأ مع تخريب سلامة الغشاء الوظيفية ، لذلك قد يؤدي نقص سكر الدم إلى أذية دائمة في وظيفة ونمو الدماغ . **(2)**

إن العقابيل الرئيسية طويلة الأمد لنقص سكر الدم المديد والشديد هي التخلف العقلي أو النشاط الاختلاجي المتكرر أو كلاهما ، كذلك قد تحدث تأثيرات دقيقة على الشخصية لكنها لم تحدد بشكل واضح بعد ، وهذه العقابيل العصبية الدائمة موجودة عند أكثر من نصف المرضى الأصغر من عمر ستة أشهر الذين لديهم نقص سكر الدم المديد والشديد (وهي فترة النمو الأسرع للدماغ) .

وهذه العقابيل قد تنعكس بتبدلات باثولوجية تتميز بضمور التلافيف ونقص في تغمد النخاعين في المادة البيضاء وضمور القشر الدماغي ، تكون الاحتشاءات غائبة إذا لم يساهم نقص الأكسجة و الإقفار بالتظاهرات الدماغية ، كما يبقى المخيخ سليماً إذا كان نقص السكر هو الأذية الوحيدة . **(2)**

C.الاستجابة الهرمونية والجهازية لنقص سكر الدم عند الأطفال والرضع

إن نقص سكر الدم عند الأطفال والرضع مشابه لنقص السكر عند البالغين الذين يتم استباب الغلوكوز لديهم بواسطة هدم الغليكوجين في الفترة التالية للإطعام مباشرة ، وبواسطة استحداث السكر بعد عدة ساعات من الوجبات .

يحتوي كبد الطفل الذي وزنه 10 كغ على 20 – 25 غ من الغليكوجين وهي كافية لتأمين الاحتياجات الطبيعية من الغلوكوز (4-6 ملغ/كغ/دقيقة) لمدة 6-12 ساعة فقط وبعد هذه الفترة يجب تفعيل استحداث السكر على السبيل الاستقلابي الذي سيتم تفصيله لاحقا . قد لاتتظاهر عيوب استحداث السكر عند الرضيع إلا عند توقف الإطعام المتكرر بفواصل زمنية 3-4 ساعات وأثناء نوم الرضيع طيلة الليل ، وهذه الحالة تتظاهر عادة بعمر 3-6 أشهر .**(1)**

إن مصدر طلائع استحداث السكر مستمدة بشكل رئيس من البروتين العضلي ، وتكون الكتلة العضلية للرضع والأطفال أصغربشكل فعلي نسبة لكتلة الجسم مقارنة مع البالغين ، في حين تكون احتياجات الغلوكوز لكل وحدة من كتلة الجسم أكبر عند الأطفال ، وبالتالي فإن القدرة على تعويض نفاذ الغلوكوز بواسطة استحداث السكر أكثر محدودية عند الرضع والأطفال الصغار ، و كذلك القدرة على تحمل الصيام لفترات مديدة . **(2)**

إن قدرة العضلات على توليد الآلانين (وهو الحمض الأميني الرئيسي المولد للسكر) تكون محدودة أيضاً ولهذا يهبط مستوى غلوكوز الدم عند الأطفال الصغار الطبيعيين بعد 24 ساعة من الصيام ، وتهبط تراكيز الأنسولين بشكل مناسب إلى مستويات دون 5-10 مكرو وحدة/مل ، كما يتفعل تحلل الشحوم وتكون الكيتون وقد تظهر الكيتونات في البول . **(5)**

إن التحول من اصطناع الغليكوجين أثناء الوجبات إلى هدم الغليكوجين بعد الوجبات واستحداث السكر لاحقاً يتم التحكم به بواسطة الهرمونات التي يعتبر للأنسولين الأهمية المركزية فيها ، حيث تزداد تراكيز أنسولين البلازما إلى مستويات ذروية تبلغ 50-100 مكرو وحدة/مل بعد الوجبات ، وهذا يفيد في خفض تركيز غلوكوز الدم من خلال تفعيل اصطناع الغليكوجين وتعزيز قبط الغلوكوز المحيطي وتثبيط إنتاج الغلوكوز ، إضافة لذلك يتنبه تكوين الشحوم وينخفض تحلل الشحوم وتكوين الكيتون ، وأثناء الصيام تهبط تراكيز الأنسولين البلازمي إلى 5-10 مكرو وحدة/مل أو أقل ويؤدي هذا الهبوط مع التبدلات الهرمونية الأخرى إلى تفعيل سبل استحداث السكر من خلال تفعيل تحلل الغليكوجين وتثبيط اصطناع الغليكوجين وتفعيل تحلل الشحوم وتوليد الكيتون .

يجب التأكيد على أن تركيز الأنسولين البلازمي الأعلى من 5 مكرو مول/مل المترافق مع تركيز دموي للغلوكوز 40 ملغ/دل (2.2 ملمول) أو أقل أمر غير طبيعي ، ويشير إلى حالة فرط أنسولين الدم وفشل الآليات التي تؤدي بشكل طبيعي إلى تثبيط إفراز الأنسولين أثناء الصيام أو أثناء نقص سكر الدم . **(6)**

إن تأثيرات نقص سكر الدم على الأنسولين يتم معاكستها بواسطة عدة هرمونات يزداد تركيزها في البلازما عند هبوط غلوكوز الدم ، وهذه الهرمونات المنظمة المعاكسة (الغلوكاكون وهرمون النمو والإبي نفرين) تعمل معاً على زيادة تراكيز غلوكوز الدم عن طريق تفعيل أنزيمات استحداث السكر (الغلوكاكون–الكورتيزول

) وتثبيط قبط الغلوكوز بواسطة العضلات (الإبي نفرين – هرمون النمو – الكورتيزول) ، وتحريك الحموض الأمينية من العضلات من أجل استحداث السكر والحموض الأمينية من العضلات من أجل استحداث السكر (الكورتيزول) ، وتفعيل تحلل الشحوم وتأمين الغليسيرول من أجل استحداث السكر والحموض الدسمة من أجل تكون الكيتون (الإبي نفرين –الكورتيزول– هرمون النمو –الغلوكاكون) وتثبيط تحرر الأنسولين وتشجيع إفراز هرمون النمو و الغلوكاكون و الإبي نفرين .

إن الأعواز الخلقية أو المكتسبة في هذه الهرمونات قد تؤدي بشكل نادر إلى نقص سكر الدم الذي يحدث عندما لا يستطيع إنتاج الغلوكوز داخلي المنشأ التحرك لمواجهة احتياجات الطاقة في فترة ما بعد الامتصاص أي بعد 8-12 ساعة من الوجبات أو أثناء الصيام ، كما أن العوز المتزامن في عدة هرمونات (قصور النخامية) قد يؤدي إلى نقص سكر الدم الذي يكون أكثر شدة أو يظهر بشكل أبكر أثناء الصيام مقارنة مع ما يشاهد في الأعواز الهرمونية المعزولة ، ولأغراض الممارسة فإن غالبية أسباب نقص سكر الدم في فترة الرضاعة والطفولة تعكس التكيف غير الملائم للصيام . **(2)**

D . التظاهرات السريرية :

تقع المظاهر السريرية بصورة عامة ضمن مجموعتين تشمل المجموعة الأولى الأعراض المترافقة مع تفعيل الجهاز العصبي الذاتي وتحرر الإبي نفرين ، وتشاهد عادة عند الانخفاض السريع في تركيز غلوكوز الدم ، أما المجموعة الثانية فتنجم عن نقص استخدام الغلوكوز الدماغي وتترافق مع الانخفاض البطيء في مستوى غلوكوز الدم المديد . **(5)**

رغم أن هذه الأعراض الكلاسيكية تحدث عند الأطفال الأكبر فإن أعراض نقص سكر الدم عند الرضع قد تكون أكثر حدة وتشمل الزرقة وتوقف التنفس وهبوط الحرارة ونقص المقوية وضعف الرضاعة والوسن والاختلاجات ، قد تكون بعض هذه الأعراض خفيفة بحيث لا ينتبه إليها ، وقد يكون نقص سكر الدم لاعرضياً أحياناً في فترة الوليد المباشرة .

يتميز الأطفال والرضع المصابين بالشراهة نتيجة نقص سكر الدم المزمن ويصبحون بدينين وفي الطفولة قد يتظاهر نقص سكر الدم بمشاكل أو عدم الانتباه أو زيادة الشهية أو الاختلاجات وقد يشخص خطأ على أساس الصرع أو اضطرابات الشخصية أو الهستريا والتخلف العقلي ، كما تترافق الآفات الاستقلابية

المحدثة لنقص السكر (اضطراب استقلاب السكريات ، الحموض الأمينية ، الحموض الدسمة) بأعراض تشمل كل الأجهزة تقريباً .**(6)**

لذلك يجب التفكير بنقص سكر الدم في أي عمر كسبب لبدء النوبة الأولى من الاختلاجات أو التدهور الحاد في الوظيفة النفسية والسلوكية .

وتتلخص تظاهرات نقص السكر في الطفولة بما يلي : (5)

المظاهر المترافقة مع تفعيل الجهاز العصبي الذاتي وتحرير الإبي نفرين :

القلق

التعرق

الشحوب

الرعاش

الضعف

الجوع

الغثيان والإقياء

الخناق (مع شرايين إكليلية طبيعية)

المظاهر المترافقة مع نفاذ السكر الدماغي :

الصداع

التخليط الذهني

اضطرابات الرؤية(نقص حدة الإبصار،الشفع)

تبدلات الشخصية العضوية

عدم القدرة على التركيز

الرتة (عسرة التلفظ)

الحملقة والاختلاجات

الرنح ،عدم التناسق

النوام والوسن

السبات coma

السكتة ، الشلل النصفي ، الحبسة

المذل parethesis

الدوام dizziness

النساوة amnesia

وضعية فصل المخ أو فصل القشر

E . أسباب نقص سكر الدم عند الرضع والأطفال : (1)

- **نقص سكر الدم العابر :**

1. نقص سكر الدم الوليدي العابر:
المترافق مع عدم كفاية الركائز أو عدم نضج الوظيفة الأنزيمية عند ولدان سليمين من النواحي الأخرى :
   - الخداج .
   - الرضع الصغار نسبة لسن الحمل .
   - الوليد الطبيعي .

2. فرط الأنسولونية العابر .

3. فرط الأنسوولينية الوليدي :
   - الصغار نسبة لسن الحمل .
   - التوأم اللامتوافقdiscordant .
   - الاختناق عند الولادة .
   - رضيع الأم المصابة بانسمام الدم toxemia .
   - رضيع الأم السكرية

- **نقص سكر الدم المستمر عند الوليد أو الرضيع أو في الطفولة :**

1. الاضطرابات الجهازية :

(الإنتان ، قصور القلب، قصور الكبد ، سوء التغذية ، سوء الامتصاص ، الإسهالات ، الحروق ،الصدمة ، الكارسينوما و الساركوما المفرزة لعامل النمو المشبه بالأنسولين، أضداد الأنسولين و أضداد مستقبلات الأنسولين ، القصور الكلوي ، فرط اللزوجة عند الوليد ، الملاريا المنجلية ، بعد الجراحة ، عملية طي المعدة / عملية نيسن / (متلازمة الإغراق) ، نقص سكر الدم الكاذب /فرط الكريات البيض- احمرار الدم/ ، المعالجة الشديدة بالأنسولين في الداء السكري المعتمد على الأنسولين) .

2. الاضطرابات الهرمونية : (4)

a. فرط الأنسولينية :(HI = hyper insulinism)

- HI الناجم عن عيب قناة KATP المتنحي .
- HI الناجم عن عيب قناة KATP البؤري .
- HI الناجم عن عيب قناة KATP السائد .
- HI الناجم عن عيب الغلوكيناز السائد .
- HI الناجم عن عيب دي هيدروجيناز الغلوتامات السائدة (متلازمة فرط الأنسولينية/ فرط أمونيا الدم)
- الورم الغدي في الجزيرات المكتسب .
- متلازمة بيكويث- ويدمان .
- إعطاء الأنسولين(munchausen by proxy)
- أدوية السلفونيل يوريا الفموية .
- اضطرابات الارتباط بالغليكوزيل glycosylation الخلقية .

b. عوز الهرمونات المنظمة المضادة (counterregulatory) :

- قصور النخامى الشامل .
- عوز هرمون النمو المعزول .
- عوز الهرمون الموجه لقشر الكظر .
- داء أديسون .
- عوز الإبي نفرين .

3. الأسباب الاستقلابية :

a . اضطرابات الحموض العضوية والأمينية :

(بيلة شراب القيقبMSUD ، بروبيونيك أسيديميا ، ميثيل ملونيك أسيديميا ، تيروزينيميا ، بيلة حمض الغلوتاريك ، بيلة3-هيدروكسي-3-ميثيل غلوتاريك)

b . اضطرابات تحلل الشحوم :

(اضطرابات أكسدة الحمض الدسم ، البربرانولول ، عوز كارنتين– بالميتويل– ترانسفيراز1 ، أعواز الكارنتين الثانوية ، عوز دي هيدروجيناز أسيل COA)

c . اضطرابات استحداث السكر وتحلل الغليكوجين :

(الغالاكتوزيميا ، عدم تحمل الفركتوز الوراثي ، عوز بيروفات كاربوكسيلاز ، عوز فركتوز 1-6 داي فوسفاتاز ، عوز غلوكوز -6-فوسفاتاز ، عوز الفوسفوريلاز الكبدي ، عوز كينازفوسفوريلاز ، عوز سينثيتازالغليكوجين ، عوز غلوكوز -6- فوسفات ترانسلوكاز ، عوز أنزيم أميلو-6-1 غلوكوزيداز)

4. الأسباب الأخرى :

a . تحدد الركيزة :

- نقص سكر الدم الكيتوني .

b . الأدوية والتسممات :

- (الساليسيلات ، الكحول ، خافضات سكر الدم الفموية ، الأنسولين ، البنتاميدين ، الكينين ،

التريمتوبريم - سلفاميتوكسازول /مع القصورالكلوي/)

- البروبرانولول ، فاكهة الآكيackee الغير ناضجة /نقص الغليسين/ ،ال vacor /سم الجرذان/ .

c . أمراض الكبد :

- متلازمة راي .
- التهابات الكبد .
- تشمع الكبد .
- أورام الكبد .

أولا : فرط الأنسولونية :

يتظاهر معظم الأطفال المصابين بفرط الأنسولونية المسببة لنقص سكر الدم في فترة الوليد أو فترة الرضاعة ، ويعتبر فرط الأنسولونية أشيع سبب لنقص سكر الدم المستمر في فترة الرضاعة الباكرة ، قد يكون الرضع المصابون بفرط الأنسولونية ضخام الأجسام Macrosomic عند الولادة مما يعكس التأثيرات الابتنائية للأنسولين في الرحم .

تكون البداية منذ الولادة إلى عمر 18 شهر لكن قد يكون التظاهر الأول أحيانا عند الأطفال الأكبر، تكون تراكيز الأنسولين مرتفعة بشكل غير مناسب في الوقت الذي يحدث فيه نقص سكر الدم الموثق ، فعند الرضع المصابين تكون تراكيز أنسولين البلازما في وقت حدوث نقص سكر الدم أعلى من 10 مكرو وحدة /مل ، وتكون نسبة الأنسولين (مكرو وحدة /مل) إلى الغلوكوز (ملغ/دل) 0.4بشكل شائع أو أعلى ، كما تكون كيتونات البلازما ومستويات FFA منخفضة . **(4)**

تشمل المظاهر الأكثر شيوعا زيادة الشهية والحاجة للإرضاع ونوب الذبول والعصبية الزائدة والاختلاجات الصريحة ، أما الأدلة الإضافية فتشمل التطور السريع لنقص سكر الدم خلال 4-8 ساعات من الحرمان من الطعام مقارنة مع الأسباب الأخرى لنقص سكر الدم والمعدلات العالية لتسريب الغلوكوز خارجي المنشأ لمنع نقص سكر الدم بحيث تتجاوز غالبا المعدلات 10-15 ملغ /كغ/دقيقة ، وغياب وجود الكيتون في الدم أو الحماض وارتفاع مستويات الببتيد C أو طليعة الأنسولينProinsulin في وقت وجود نقص في سكر الدم .

إن قياس تركيز البروتين -1 الرابط لعامل النمو الشبيه بالأنسولين IGFBP-1 قد يساعد عل تشخيص فرط أنسولين الدم حيث يثبط إفرازه بشكل حاد بواسطة الأنسولين ، وتكون تراكيزه أعلى عند مرضى نقص سكر الدم العفوي أو المحرض بالصيام مع نقص مستوى الأنسولين (نقص سكر الدم الكيتوني ، الصيام الطبيعي) .

يشمل التشخيص التفريقي لفرط الأنسولونية داخلية المنشأ كلا من فرط الأنسولينية العائلي و غير العائلي في فترة الرضاعة الناجم عن فرط تنسج خلايا بيتا المنتشر أو فرط تنسج خلايا بيتا البؤري أو الأورام الغدية .**(6)**

إن مستويات الأنسولين البلازمية لوحدها غير قادرة على التفريق بين هذه الحالات وتتميز جميع هذه الحالات بالإفراز الذاتي للأنسولين الذي لا ينقص بشكل مناسب عند انخفاض سكر الدم عفويا أو استجابة للمناورات التحريضية كالصيام .

إن المقاربات السريرية والكيماوية الحيوية والوراثية الجزيئية تسمح بتصنيف فرط الأنسولينية الخلقي إلى كيانات منفصلة ، وأحد هذه الأشكال هو نقص سكر الدم المستمر في فترة الرضاعة الناجم عن فرط أنسولين الدم (PHHI) وهو موروث كصفة جسدية متنحية ويكون شديدا ، وينجم عن طفرات في تنظيم قناة البوتاسيوم التي تشترك بشكل صميمي في إفراز الأنسولين بواسطة خلايا بيتا البنكرياسية .

تم تسجيل شكل أخف من هذه العيوب وهو يورث كصفة جسدية سائدة ، وبطريقة مماثلة فإن الطفرة المفعلة في مورثة الغلوكوكيناز تؤدي إلى إغلاق قناة البوتاسيوم عبر الإنتاج الزائد للATPوحدوث فرط الأنسولينية.

إن الأشكال العائلية من PHHI أشيع في مجموعات سكانية معينة وبشكل بارز عند العرب واليهود الأشكناز حيث تصل نسبة الحدوث عندهم إلى 2500/1 مقارنة مع المعدلات الفرادية في عامة السكان التي تقارب 50000/1 . **(6)**

تتظاهر الأشكال الجسدية المتنحية من PHHI بشكل نموذجي مباشرة في فترة الوليد بالضخامة الجسدية Macrosomia حيث يتجاوز الوزن 4 كغ ، ونقص سكر الدم الشديد المتكرر أو المستمر الذي يتظاهر خلال الساعات أو الأيام الأولى من العمر ، وإن تسريب الغلوكوز بمعدلات عالية تصل إلى 15-20 ملغ/كغ/دقيقة والإرضاع المتكرر يفشلان في المحافظة على سكر الدم سويا ، وكذلك يفشل الديازوكسيدDiazoxide (الذي يعمل من خلال فتح أقنية KATP) في ضبط نقص سكر الدم بشكل كاف ، أما السوماتوستاتينSomatostatin الذي يفتح أيضا قناة

KATP ويثبط تدفق الكالسيوم فقد يكون فعالا جزئيا عند حوالي 50% من المرضى ، وقد يكون لحاصرات الكالسيوم تأثير .

إذا لم يستجب المرضى المصابون لهذه الوسائل فيوصى بقوة باستئصال البنكرياس Pancreatectomy لتجنب العقابيل العصبية طويلة الأمد لنقص سكر الدم ، إذا أجريت الجراحة فنادرا ما يظهر CT أو MRI قبل العمل الجراحي ورما غديا معزولا مما يسمح بالاستئصال الموضعي . **(9)**

هناك عدة طرق لتمييز فرط التصنع البؤري عن المنتشر تتضمن (حقن الكالسيوم في الشريان البنكرياسي وقياس الأنسولين عبر الجلد خلال الكبد من الوريد البنكرياسي كما قد استخدمت طريقة التصوير بال (18 F-DOPA Positron

تتميز فرط الأنسولينية المنتشرة بخلايا بيتا كبيرة مع نوى كبيرة غير طبيعية في حين تظهر الآفات الورمية الغدية البؤرية نوى صغيرة وطبيعية لخلايا بيتا .**(5)**

إن الاستئصال الموضعي لفرط تنسج خلايا الجزيرات Islet-Cell الغدية الورمية البؤرية يؤدي إلى الشفاء دون حدوث نكس ، أما إذا لم يكن الاستئصال الموضعي ممكنا فيوصى بالاستئصال شبه التام الذي يشمل 85-90% من البنكرياس. وعلى العكس فإن الاستئصال شبه التام للبنكرياس الضروري للآفات مفرطة التنسج المنتشرة يترافق غالبا مع نقص سكر دم مستمر مع تطور لاحق لفرط سكر الدم أو الداء السكري الصريح الذي يحتاج للأنسولين .**(2)**

قد يكون أحيانا استئصال باقي البنكرياس ضروريا إذا نكس نقص سكر الدم ولم يمكن السيطرة عليه بالوسائل الطبية مثل استخدام السوماتوستاتين أو الديازوكسيد .

إذا تظاهر نقص سكر الدم لأول مرة بين عمر 3-6 شهور أو بعد ذلك فإن التجربة العلاجية باستخدام المقاربات الطبية (السوماتوستاتين والديازوكسيد والإطعام المتكرر) يمكن تطبيقها لمدة 2-4 أسابيع ، وإن الفشل في المحافظة على سكر الدم سويا دون حدوث تأثيرات جانبية غير مرغوبة ناجمة عن الأدوية قد يحث على إجراء الجراحة ، كما تم تسجيل بعض النجاح في تثبيط تحرر الأنسولين وإصلاح نقص سكر الدم عند المرضى المصابين ب PHHI باستخدام الأوكتريوتايدOctreotide (وهو مضاهئات السوماتوستاتين طويل الأمد) .

إن معظم حالات ال PHHI الوليدي فرادية ، وإن الأشكال العائلية تسمح بإجراء الاستشارة الوراثية على أساس الوراثة الجسدية المتنحية الاستباقية Anticipated

ولكن الرضع الذين يتظاهرون بنقص سكر الدم بعمر 3-6 شهور لديهم على الأرجح أشكال أخرى من PHHI .

هناك شكل آخر من PHHI العائلي يقترح الوراثة الجسدية السائدة ،حيث تميل المظاهر السريرية لأن تكون أخف شدة كما تكون بداية نقص سكر الدم على الأرجح بعد فترة الوليد وعادة بعد فترة الفطام بعمر وسطي حوالي 1 سنة . **(1)**

يترافق شكل ثالث PHHI مع فرط أمونيا الدم الخفيف ويحدث عادة بشكل فرادي رغم أن الوراثة السائدة تحدث ،تكون التظاهرات السريرية أشبه بالشكل الجسدي السائد وليس بالشكل الجسدي المتنحي ،يكون فرط الأمونيا خفيفا مع تراكيز حوالي 100-200مكرمول/ل ولاتؤدي لحدوث أي أعراض عصبية مركزية أو أي أعراض أخرى .

يشاهد نقص سكر الدم المترافق مع فرط أنسولين الدم أيضا عند حوالي 50% من المرضى المصابين بمتلازمة بيك ويث-ويديمان Beckwith wiedemann syndrome . **(9)**

تتميز هذه المتلازمة بالفتوق السرية Exomphalos والعملقةGigantism وكبر اللسان وصغر الرأس والضخامة الحشوية وتوجد شقوق وحشية مميزة في فصيص الأذن ، كما تحدث الضخامة الشقية Hemihyperrtrophy عند العديد من هؤلاء الرضع ، يحدث فرط تنسج معمم في خلايا الجزيرات عند الرضع مع حدوث نقص سكر الدم .

إن المقاربات التشخيصية والعلاجية هي نفس المقاربات التي تم مناقشتها سابقا رغم أن صغر الرأس وتخلف تطور الدماغ قد يحدثان بشكل مستقل عن نقص سكر الدم ، كما قد تحدث الأورام عند مرضى متلازمة بيك ويث – ويديمان وتشمل هذه الأورام ورم ويلمز والورم الأرومي الكبدي Hepatoblastoma و كارسينوما الكظر والساركوما العضلية المخططة Rhabdomyosarcoma .**(6)**

تنجم هذه المتلازمة من فرط النمو عن طفرات في الصبغي 11P 15.5 في منطقة قريبة من مورثات الأنسولين SUR 6,2 KIR , IGF-2 وإن التضاعفاتDuplication في هذه المنطقة والوسم الجيني Genetic imprinting من نسخة معيبة أو غائبة من المورثة المشتقة من الأم تشترك في مظاهر وأنماط مختلفة للانتقال ، قد يشفى نقص سكر الدم خلال أسابيع أو أشهر من المعالجة الطبية ، وقد يكون استئصال البنكرياس ضروريا أيضا . **(9)**

تم تسجيل نقص سكر الدم الناجم عن فرط أنسولين الدم في فترة الرضاعة كتظاهرة لأحد أشكال اضطراب إضافة الغليكوزيل الخلقي glycosylation ، إن اضطرابات إضافة الغليكوزيل للبروتين تتظاهر عادة مع أعراض عصبية لكن قد تشمل خلل الوظيفة الكبدية مع ضخامة الكبد والإسهال المعند والاعتلال المعوي المضيع للبروتين ونقص سكر الدم وغالبا مايغفل تشخيص هذه الاضطرابات، يترافق أحد الكيانات مع نقص سكر الدم بسب فرط أنسولين الدم الناجم عن عوز إيزوميرازالفوسفومانوز ويحدث تحسن سريري بعد إعطاء المانوز الفموي بجرعة 0.17 غ/كغ ست مرات يوميا.

إن حالات فرط أسولين الدم غير شائعة بعد عمر 12 شهرا حتى تعاود الأورام الغدية في حالات الجزيرات الظهور ثانية كسبب بعد أن يبلغ المريض من العمر عدة سنوات .

يجب التفكير بفرط أنسولين الدم الناجم عن الأورام الغدية في خلايا الجزيرة cell adenoma islet عند أي طفل بعمر5 سنوات فما فوق يتظاهر بنقص سكر الدم .

يؤدي الصيام لمدة 24-36 ساعة عادة لتحريض نقص سكر الدم وإن ترافقه مع فرط أنسولين الدم يثبت التشخيص بافتراض أن إعطاء الأنسولين الخارجي من قبل الأهل قد تم نفيه ، قد تكون الاختبارات التحريضية ضرورية أحيان .، ويمكن تفريق الإعطاء الخارجي المصدر للأنسولين عن الأنسولين داخلي المنشأ بالقياس المتزامن لتركيز الببتيدC ، فإذا كانت مستويات الببتيدC مرتفعة فإن الأنسولين داخلي المنشأ هو المسؤول عن نقص سكر الدم ، أما إذا كانت مستويات الببتيدC منخفضة وقيم الأنسولين مرتفعة فإن الأنسولين خارجي المنشأ قد تم إعطاؤه وربما يكون ذلك أحد أشكال سوء معاملة الطفل . **(1)**

يتم معالجة الأورام الغدية في خلايا الجزيرات في هذا العمر بالاستئصال الجراحي ، ويجب التفكير بالأورام الغدية الصماوية المتعددة العائلية النمط 1 (متلازمة ويرمير wermer syndrome) في التشخيص التفريقي .

كذلك فإن أضداد الأنسولين أو أضداد مستقبلات الأنسولين (تقلد عمل الأنسولين) يترافقان بشكل نادر مع نقص سكر الدم ، يمكن لبعض الأورام أن تنتج عوامل نمو مشابهة للأنسولين وبالتالي فهي تحرض نقص سكر الدم عن طريق التفاعل مع مستقبلات الأنسولين .

تم تسجيل شكل نادر من نقص سكر الدم المرافق لفرط أنسولين الدم بعد التمرين حيث يبقى الغلوكوز والأنسولين دون تغيير عند معظم الناس بعد التمرين المعتدل قصير الأمد ، لكن يتظاهر بعض المرضى النادرين بنقص سكر الدم وفرط أنسولين الدم بعد 15-50 دقيقة من القيام بنفس التمرين النظامي ، يعتقد أن هذا الشكل من فرط الأنسولينية المحرض بالتمرين ناجم عن الاستجابة الشاذة لتحرير الأنسولين من الخلايا بيتا استجابة لتوليد البيروفات أثناء التمرين . **(2)**

ثانيا : العوز الغدي الصماوي :

ويشمل كل من :

1- قصور النخامى الشامل .
2- عوز هرمون النمو المعزول .
3- عوز الهرمون الموجه لقشر الكظر .
4- داء أديسون .
5- عوز الإيبي نفرين .

A-قصور النخامى الشامل :

لمحة تشريحية وفيزيولوجية : **(3)**

تتألف الغدة النخامية من جزئين :

1- الفص الأمامي : يفرز الفص الأمامي للنخامى ستة هرمونات وتشمل (البرولاكتينPROLACTIN ، هرمون النمو GH ، الهرمون المحرض للدرق TSH ، الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH ، الهرمون الجريبي FSH ، الهرمون الملوتنLH) ويطلق عليها اختصارا GTAPP وهي اختصارا لكل من : (growth , thyroid , adrenal , puberty , prolactin)

ويتم التحكم بإفراز الهرمونات بطريقتين :

1) الهرمونات المحررة المفرزة من الوطاء .
2) التلقيم الراجع السلبي من منتجات الغدد الهدف (مثل التيروكسين – الكورتيزول .....

2- الفص الخلفي : يخزن و يطلق الفص الخلفي للنخامى هرمونين وهما الأوكسيتوسين و الفاسوبريزين (وهو ما يسمى الهرمون المضاد للإدرار ADH) .

ويتم التحكم بإطلاق هرمونات الفص الخلفي عن طريق الوطاء عبر اتصال عصبي مباشر مع الفص الخلفي للنخامى .

يتضمن قصور النخامى الخلقي عادة عوز هرمون النمو مع عوز في هرمون أو أو أكثر من الهرمونات المنتجة من الفص الأمامي للنخامى وتشمل الاضطرابات الخلقية النخامية المتلازمات التالية :

- متلازمة هول باليستر Hall- Pallister syndrome : وهي عبارة عن غياب في الغدة النخامية يترافق مع ورم أرومي عابي بالوطاء hamartoblastoma ، تعدد أصابع ، عسرة تصنع أظافر ، لسان مشطور ، رتق شرج ، مع تشوهات قلبية ورئوية وكلوية مرافقة .
- متلازمة ريجر Rieger syndrome : وتتضمن عوز في هرمونات النخامى الأمامية مترافق مع تثلم في القزحية ، ساد ، تشوهات كلوية و تناسلية وسرية .
- عسرة تصنع الحاجز البصري SOD(septo-optic dysplasia) : تتضمن شذوذات بالعصب البصري (غياب التصالب البصري ، عسرة تصنع العصب البصري ، غياب الحاجز الشفاف للدماغ ، غياب حصان البحر ، قصور مهاد) وعادة عندما تشمل الإصابة المحور الوطائي النخامي يتطور لدينا قصور نخامى أمامي أوخلفي أو الأثنين معا .
- شذوذات الوجه Midfacial anomalies : مثل قاطعة فكية وحيدة مركزية مترافق مع عوز هرمون نمو ، وعادة يترافق 4% من المرضى الذين لديهم انشقاق شفة أو شراع حنك مع عوز هرمون النمو ، كذلك قد يترافق مع شذوذات بصرية .
- متلازمة السرج الفارغ Empty sella syndrome : عادة ماتكون تالية لجراحة أو تشعيع والمناطق التي تصاب هي الوطاء والنخامى أو السويقة النخامية ، ويعتبر الورم القحفي البلعومي أشيع ورم مسبب لها . **(2)**

B- عوز هرمون النمو المعزول :

ينجم نقص السكر في عوز هرمون النمو عن نقص استحداث السكر وزيادة استخدام الغلوكوز الناجم عن فقد تأثيرات هرمون النمو المعاكسة لعمل الأنسولين أو فشل التزويد بركائز استحداث السكر داخلية المنشأ على شكل ألانين ولاكتات مع تهدم معاوض في الشحوم وتوليد الكيتونات.

التشخيص التفريقي بالنسبة لفشل النمو متعدد ولابد من نفي الأمراض الجهازية مثل (أمراض الأمعاء الالتهابية ، الداء الزلاقي ، HIV ، فقر الدم ، الأمراض الكلوية) فجميعها تسبب فشلا بالنمو . **(1)**

ويتم حساب الطول المتوقع النهائي تبعا للقاعدة :

للذكور : (طول الأب + طول الأم + 13) / 2

للإناث : (طول الأب + طول الأم – 13) / 2

ولابد من التمييز بين ثلاثة مجموعات لتصنيف قصر القامة وهي البنيوي والعائلي الوراثي وعوز هرمون النمو من خلال معرفة سرعة النمو والعمر العظمي و القصة العائلية كما يلي :

- **قصر القامة البنيوي** : سرعة نمو طبيعية ، تأخر عمر عظمي ، قصة عائلية لتأخر بلوغ .
- **قصر القامة الوراثي** : سرعة نمو طبيعية ، عمر عظمي سوي ،قصة عائلية لقصر قامة .
- **قصر القامة في العوز الهرموني** : تناقص في سرعة النمو ، تأخر عمر عظمي ، قد تكون القصة العائلية للعوز الهرموني إيجابية في بعض الحالات . **(2)**

عادة ما يولد الأطفال الذين لديهم عوز شديد في هرمون النمو طبيعي الطول والوزن ثم يبدأ التظاهر لعوز هرمون النمو ليصبحوا بانحراف 4- بعمر السنة ، وعادة ما يتظاهر الرضع الذين لديهم شذوذات بالوطاء أو النخامى بأعراض أخرى مثل توقف التنفس ، الزرقة ، نقص السكر ، ارتفاع البيليروبين المباشر ، صغر القضيب عند الذكور .

كذلك يتطور لدى الرضع المصابين بعوز هرمون النمو شذوذات وجهية وتشمل (تبارز الجبهة ، الأنف السرجي ، انتفاخ العينين ، صوت عالي الطبقة ، أشعار خفيفة متناثرة هشة) ، وعادة الذكاء سوي . **(3)**

التشخيص :عند تقييم طفل لد**يه** فشل نمو لابد من إجراء تقييم مخبري كامل ويشمل (CBC – ESR – Uranalysis – TSH – Free T4 – IGF-1 – IGF-BP3 – Chromosomes in females)

وعادة فإن المستويات المصلية الطبيعية من IGF-BP3 / IGF-1 تستبعد عوز هرمون النمو ، ويكون التشخيص الأكيد بإجراء معايرة هرمون النمو قبل وبعد التحريض عن طريق اجراء المعايرة بعد20 دقيقة من اعطاء أحد المواد الدوائية التالية (insulin , arginine , clonidine , glucagon L-dopa,) .

إذا لم ترتفع قيمة هرمون النمو بعد التحريض بمقدار 10 مكروغرام / ليتر يعتبر عوزهرمون النمو ويأخذ بعين الاعتبار، كما لابد من الانتباه لوجود سلبية كاذبة في 20% بعد اختبار واحد فقط .

وتبين مؤخرا أن إعطاء الأستروجين أوالتستوسترون قبل 3 أيام من إجراء المعايرة يزيد من نوعية التحليل .

العمر العظمي كذلك قد يساعد بالتشخيص ، حيث يشير لإمكانية النمو لاحقا فالعمر العظمي المتأخر يعطي المريض احتمالية النمو لاحقا ، في حين أن العمر العظمي المتقدم يعطي المريض احتمالية أقل للنمو لاحقا .

أما بالنسبة لاضطرابات مستقبلات هرمون النمو وهو مايدعى متلازمة لارون أو (Laron-type dwarfism) فيمكن أن تحدث ويتميز هؤلاء المرضى بقصر قامة مع مستويات سوية من هرمون النمو وتكون المشكلة المرضية في المستقبلات فقط ويكون لديهم مقاومة لهرمون النمو مع مستويات سوية أو عالية من هرمون النمو ومستويات منخفضة من IGF-1 و IGF- BP3 وتعالج متلازمة لارون ب IGF-1 . **(4)**

C- قصور الكظر :

الكورتيزول والأندروجين والألدوسترون (كورتيزونات سكرية ومعدنية) تصنع في قشر الكظر ، ويتألف قشر الكظر من ثلاثة مناطق وترمز اختصارا GFR وهي تعبر عن (sugar , sex , salt) وهذه المناطق هي :

1- المنطقة الخارجية الكبية **G**lomerulosa : تفرز الكورتيزونات المعدنية .
2- المنطقة الوسطى الجرابية **F**asciculata : تفرز الكورتيزونات السكرية وبعض الأندروجين .
3- المنطقة الداخلية الشبكية **R**eticularis : تفرز الأندروجين وبعض الكورتيزول .

يفرز الهرمون المطلق للحاثة الكظرية من الوطاء CRH (-corticotropin releasing hormone) استجابة للمستويات المصلية للكورتيزونات والشدة والنظم اليومي مسببا لإفراز ACTH من الفص الأمامي للنخامى وهو الهرمون المحرض للكظر لإفراز القشرانيات المعدنية والسكرية . **(2)**

يسبب الكورتيزول انحلالا بالشحوم وتحررا للحموض الأمينية من العضلات واستحداثا للسكر في الكبد .

ويقسم قصور الكظر إلى :

- بدئي : داء أديسون
- ثانوي : (عوز الهرمون الموجه لقشر الكظر – عوز ACTH -)
- فشل في التركيب الهرموني (عوز 21 – هيدروكسيلاز)

وينجم نقص سكر الدم في قصور الكظر عن نقص استحداث السكر الناجم عن نقص الكورتيزول وفشل التزويد بركائز استحداث السكر داخلية المنشأ على شكل ألانين ولاكتات . **(2)**

أولا : قصور الكظر البدئي (داء أديسون) :

يعد داء أديسون أشيع سبب للقصور الكظري المكتسب ، قد يكون معزولا أو مترافقا مع اضطرابات مناعية ذاتية كالداء السكري أو التهاب الدرق لهاشيموتو أو اضطرابات غدية متعددة PGA(polyglandular autoimmune) .

السببيات : (2)

سابقا كان التدرن أشيع مسبب لقصور الكظر أما حاليا فتمثل الأسباب المناعية الذاتية أشيع سبب لداء أديسون وهذه الاضطرابات المناعية قد تكون معزولة أو ضمن مجموعة من الاضطرابات المناعية الذاتية والتي تسمى الاضطراب الغدي الصماوي المتعدد وله نمطان :

النمط الأول : داء أديسون ، داء مبيضات جلدي مخاطي مزمن وخاصة بالمري ، قصور جارات درق .

النمط الثاني : داء أديسون ، التهاب الدرق المناعي الذاتي (هاشيماتو أو داء غريف) ، داء سكري شبابي .

التظاهرات السريرية : (1)

تشمل التعب والوهن العام ونقص الشهية والقمه والبوال والتصبغات الجلدية وخاصة في أماكن الثنيات والندبات القديمة ومخاطية الفم واللثة إضافة إلى الاختلاجات الناجمة عن نقص السكر .

كما يلاحظ لدى مرضى داء أديسون انتانات متكررة وفشل في النمو على حساب الوزن والطول ناجم عن نقص الكورتيزول ، أما الضغط الشرياني فيكون طبيعي أو منخفض .

الموجودات المخبرية والشعاعية والتخطيطية : (5)

- نقص صوديوم المصل وارتفاع البوتاسيوم بسبب وجود فعالية قشرانية معدنية للكورتيزول .
- نقص كورتيزول المصل وارتفاع ال ACTH (ارتفاع ال ACTH علامة مبكرة وذات حساسية عالية)
- نقص سكر الدم .
- صغر حجم القلب على الصورة الشعاعية .
- نقص فولتاج على تخطيط القلب الكهربائي .

في حال عدم توافر هذه الموجودات نلجأ لاختبار التحريض وذلك بإعطاء ACTH أو السيناكتين(وهو الجزء الفعال من ACTH) عضلي أو وريدي ، ثم نعاير بعد 30 و90 دقيقة :

- في حال استجابت الغدة بإفراز الكورتيزول فالاختبار إيجابي والغدة سليمة .
- إذا لم تستجب الغدة ولم تفرز فالاختبار سلبي وبالتالي داء أديسون .

المعالجة : (1)

- المرحلة الحادة : يجب الإماهة جيدا (سوائل وريدية) ، إضافة لعلاج نقص السكر عن طريق إعطاء الدكستروز ، إضافة لإعطاء الستيروئيدات وريديا عند تأكيد التشخيص .
- العلاج المديد : تعويض الستيروئيدات الناقصة حيث تكون جرعة الإعاضة من الهيدروكورتيزون 10-15 مع/م2/ يوم مقسمة إلى 2-3 جرعات ، وتكون جرعة الإعاضة من الستيروئيدات المعدنية 0.05fludrocortisone - 2مغ يوميا .
- تثقيف المريض حول إعطاء الستيروئيد عضليا في الحالات الإسعافية أو في حال وجود إقياءات مع رفع جرعة الستيروئيد 2-3 أضعاف في حالة الشدة (إنتان أو عمل جراحي) .

ثانيا : قصور الكظر الثانوي : (6)

وهنا تكون المشكلة بالوطاء أو النخامى فنجد انخفاضا بالكورتيزول و ال ACTH وعادة مايسببه المعالجة الطويلة بالكورتيزونات (المعطاة لمعالجة الربو أو التهاب مفاصل شبابي أو ....) سواء أكانت كورتيزونات جهازية أو انشاقية أو موضعية وخاصة بالجرعات العالية .

كذلك هناك أسباب أخرى مثل الورم القحفي البلعومي و الهيستوسيتوز والنزف (متلازمة ليش عند النساء) أو أية إصابة انتانية أو ورمية على مستوى الوطاء والنخامى مثل متلازمة waterhouse-friderichsen وهي قصور كظري حاد في سياق انتان دم شديد بالسحائيات حيث تؤدي للوفاة نتيجة هبوط الضغط والنزف .

فشل التركيب الهرموني : (2)

يقوم قشر الكظر بتركيب الستيروئيدات على ثلاثة محاور وجميعها تنطلق من الكوليسترول الذي يشكل الطليعة لتركيبها وهذه المحاور هي : الستيروئيدات السكرية (الكورتيزول) ، الستيروئيدات المعدنية (الألدوسترون) ، الهرمونات الجنسية (الأندروجينات) .

وهذه المحاور تعمل بشكل متوازن بآلية تخضع لإشراف أنزيمي فعال وهو أنزيم 21 –هيدروكسيلاز .

ثالثا : فرط التنسج الكظري الخلقي الناجم عن عوز 21- هيدروكسيلاز أو المتلازمة الكظرية التناسلية :

يعد من أهم الأمراض التي تخضع لبرنامج المسح في اليومين الثالث والرابع للولادة ، ويعد عوز هذا الهرمون مسؤولا عن 90-95 % من حالات فرط التنسج الخلقي .

تسبب الإصابة حصارا في تركيب الكورتيزول و الألدوسترون مما يسبب زيادة في الأندروجينات التي تسبب التظاهرات السريرية التالية :

- عند الإناث : تذكير في الأعضاء التناسلية ، فعند الولادة تكون الأعضاء التناسلية مبهمة ولايمكن تحديد الجنس مع وجود ضياع في الملح .
- عند الذكور : لايمكن تمييزهم عند الولادة كون الأعضاء التناسلية سوية (فالذي يحدث هو فرط تذكير) إما أن يحدث تظاهر باكر بضياع ملح بحالات الشدة مع تجفاف وهبوط ضغط واضطراب شاردي (صدمة دورانية مع فرط بوتاسيوم ونقص صوديوم) أو يتأخر التشخيص حتى عمر سنة – سنتين فيتظاهر ببلوغ باكر محيطي (تسارع بالنمو وظهور الأشعار التناسلية وكبر حجم القضيب ولكن حجم الخصيتين يبقى صغيرا وهذا مايميزه عن البلوغ الباكر المركزي الذي يحدث فيه كبر بحجم الخصيتين وذلك بتحريض من LH ،FSH . **(1)**

ويبقى أهم وأخطر تظاهرة لفرط التنسج الكظري هو النوبة الكظرية وهو اختلاط مهدد للحياة يتظاهر بغثيان وإقياء شديدين ثم تجفاف ونقص حجم مترافق مع هبوط توتر شرياني وصدمة ونقص سكر وفقدان وعي وترفع حروري في بعض الحالات .

التشخيص : (3)

لابد من التركيز على القصة العائلية كأن يكون لدى المصاب قصة وفاة أخ أو أخت بانتان معوي وتجفاف ويبقى المعيار التشخيصي هو عيار 17- هيدروكسي بروجسترون الذي يرتفع نتيجة النقص الحاصل في أنزيم 21-هيدروكسيلاز ، إضافة لنقص الكورتيزول .

المعالجة :

الكورتيزون مع الستيروئيد المعدني مما يسبب وبألية التلقيم الراجع انخفاض إنتاج الأندروجين ، إضافة لإجراء الإصلاح الجراحي التجميلي للإناث .

D-عوز الإبي نفرين : (1)

يمكن أن يكون عوز الإبي نفرين نظريا مسؤولا عن نقص سكر الدم ، وقد كان الإطراح البولي للإبي نفرين ناقصا عند بعض المرضى المصابين بنقص سكر الدم العفوي أو المحرض بالأنسولين ، ولوحظ لديهم أيضا غياب الشحوم وتسرع القلب مما يقترح أن فشل تحرر الكاتيكولامين (بسبب عيب في أي مكان على طول المحور الوطائي–الذاتي-الكظري اللبي) قد يكون مسؤولا عن نقص سكر الدم .

إن هذه الإمكانية قد تم تحديدها بسبب ندرة نقص سكر الدم عند المرضى الذين أجري لهم استئصال الكظر ثنائي الجانب بافتراض أنهم يتلقون الإعاضة القشرية السكرية الكافية وكذلك لأن نقص إفراز الإبي نفرين قد وجد عند مرضى طبيعيين لديهم نقص سكر دم محرض بالأنسولين متكرر .

العديد من المرضى الذين وصفوا بأن لديهم نقص سكر دم مع فشل إطراح الإبي نفرين يطابقون معايير نقص سكر الدم الكيتوني .

طريقة عيار السكر مخبريا :

هناك ثلاثة طرق لمعايرة الغلوكوز في الدم وهي :

1- الطريقة اللونية maemo-glutest : (7)

وهي طريقة تعتمد أشرطة للمعايرة الكمية للغلوكوز في مدى يتراوح بين 10-50 ملغ/دل مستخدمة ال replalusc وتعتبر ذات أهمية عند مرضى السكري ونقص السكر المتكرر .

مبدأ المعايرة : تفاعل أوكسيداز الغلوكوز مع البيروكسداز والأشرطة حساسة وبشكل نوعي للغلوكوز .

طريقة الإجراء : بعد غسل اليدين بالماء الفاتر والصابون وتجفيفهما جيدا والتأكد من جفاف موضع الوخز للحيلولة دون الحصول على نتائج خاطئة ، توخز الأصبع أو العقب في الأطفال الرضع ، تمسح القطرة الأولى ثم يتم أخذ القطرة الثانية وتوضع على الشريط الكاشف ثم تقرأ النتيجة من على الجهاز .

2- الطريقة الثانية الخمائرية : (8)

وهي اختبار خمائري لمعايرة الغلوكوز في المصل ومبدأ الاختبار على الشكل التالي :

$$Glucose + O2 + H2O \longrightarrow Gluconate + H2O2$$

$$2H2O2 + 4\ AMUNOPHEMAGORE + PHENOL \longrightarrow$$

$$4(P\text{-}BEN\ GOAVUIMONE\text{-}MONOIINO)\text{-}PHENOGONE + 4H2O$$

مادة العينة :

- مصل أو بلاسما مهبرنة مع EDTA
- مصل أو بلاسما مفصولة مباشرة معدم التأخر في أجراء المعاير أكثر من 24 ساعة .

3- الطريقة الثالثة : REFLOTRON (9)

مبدأ الاختبار :

$$GLUCOSE + O2 \longrightarrow GLUCONATE + H2O2$$

$$H2O2 + INDICATOR \longrightarrow DYE + H2$$

مادة العينة : دم وريدي أو شعري يستعمل خلال 2-3 دقائق أو دم مهبرن أو مضاف له EDTA يستعمل خلال 10 دقائق من سحب العينة .

المعالجة :

إن الوقاية من نقص سكر الدم وتأثيراته على الجهاز العصبي المركزي أمر هام في فترة الطفولة المبكرة ، وقد يكون استئصال البنكرياس تحت التام subtotal ضروريا عند الرضع المصابين بفرط أنسولين الدم غير المترافق مع الداء السكري عند الأم إلا إذا أمكن السيطرة على نقص سكر الدم بسهولة بواسطة مضاهئات السوماتوستاتين طويلة الأمد أو الديازوكسيد . **(9)**

تشمل معالجة نقص سكر الدم العرضي عند الرضع إعطاء 2مل / كغ من D10W وريديا يليه التسريب المستمر بمقدار 6-8 ملغ / كغ / دقيقة ويتم تعديل سرعة التسريب للحفاظ على مستويات غلوكوز الدم ضمن المجال الطبيعي .

أما تدبير نقص سكر الدم المستمر عند الرضع فيشمل زيادة سرعة التسريب الوريدي للغلوكوز إلى 8-15 ملغ / كغ /دقيقة أو أكثر عند الحاجة ، وهذا الأمر قد يحتاج إلى قثطرة وريدية مركزية أو قثطرة الوريد السري لإعطاء محلول الغلوكوز 15-20% مفرط التوتر Hypertonic .

إذا كان فرط الأنسولين موجودا فيجب تدبيره بواسطة الديازوكسيد أو مضاهئات السوماتوستاتين أو حاصرات قناة الكالسيوم ، ويمكن إضافة الهيدروكورتيزون وريديا أو عضليا بمقدار 5ملغ /كغ / 24 ساعة مقسمة على عدة جرعات كل 8 ساعات أو إعطاء البردنيزولون الفموي 1-2 ملغ / كغ / 24 ساعة مقسمة على عدة جرعات كل 6-8 ساعة ، وهرمون النمو عضليا 1 ملغ / 24 ساعة بشكل مؤقت إذا لم يستجيب نقص سكر الدم للغلوكوز الوريدي ، وإذا لم يكن ذلك مفيدا فيجب إيقاف هذه الأدوية بعد 3-5 أيام . **(9)**

إن إعطاء الديازوكسيد الفموي 10-25 ملغ/كغ/24ساعة مقسمة على عدة جرعات قد يعاكس نقص سكر الدم الناجم عن فرط أنسولين الدم لكن قد يسبب أيضا الشعرانية والوذمة والغثيان وفرط حمض البول في الدم واضطرابات الشوارد وتقدم العمر العظمي وعوز IgG ونادرا هبوط الضغط مع الاستخدام المديد .

إن مضاهئات السوماتوستاتين مديد التأثير (الأوكتريوتيدOctreotede) فعال في السيطرة على نقص سكر الدم الناجم عن فرط أنسولين الدم عند المرضى المصابين باضطرابات خلايا الجزيرات غير الناجمة عن طفرات وراثية في قناة KATP والورم الغدي في خلايا الجزيرة . **(10)**

يعطى الأوكتريوتيد تحت الجلد كل 6-12 ساعة بجرعة 20-50 مكروغرام عند الولدان والرضع الصغار . تشمل الاختلاطات المحتملة لكن النادرة ضعف النمو بسبب تثبيط تحرر هرمون النمو ، والألم في مكان الحقن والإقياء والإسهال وخلل الوظيفة الكبدية (التهاب الكبد ، التحصي الصفراوي Cholelithiasis) .

يستخدم الأوكتريوتيد عادة كعامل مؤقت لفترات مختلفة قبل إجراء استئصال البنكرياس تحت التام في اضطرابات قناة KATP ، وقد يكون مفيدا بشكل خاص لمعالجة نقص سكر الدم الناكس رغم إجراء استئصال البنكرياس تحت التام .

إن إجراء استئصال البنكرياس التام ليست معالجة مثالية بسبب مخاطر الجراحة والداء السكري الدائم وقصور الإفراز الغدي الخارجي للبنكرياس ، إن المعالجة الطبية المديدة المستمرة دون استئصال البنكرياس جديرة بالاهتمام إذا كانت قادرة على ضبط نقص سكر الدم لأن بعض الأطفال يحدث لديهم شفاء عفوي لنقص سكر الدم الناجم عن فرط أنسولين الدم ، ويجب موازنة ذلك مع مخاطر أذية الجهاز العصبي المركزي المحرضة بنقص سكر الدم وسمية الأدوية . **(9)**

الدراسة العملية :

عنوان الدراسة :

دراسة وصفية لحالات نقص سكر الدم عند الأطفال بعد مرحلة الوليد الناجمة عن أمراض غدية .

الهدف من الدراسة :

1.تحديد الأسباب الغدية لنقص سكر الدم في مشفانا من عمر 28 يوم وحتى عمر 13 سنة .

2. تحديد كيفية التشخيص لكل حالة غدية مسببة لنقص السكر مشخصة في مشفانا.

3. تحديد الأعراض والعلامات لكل حالة مسببة .

4.معرفة أساليب العلاج المتبعة في كل حالة .

5. تحديد العقابيل والاختلاطات وأسباب الوفيات .

مكان الدراسة :

جرت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق .

زمان الدراسة :

جرت الدراسة خلال الفترة الممتدة من 2010/7/1 حتى 2014/7/1 .

طريقة الدراسة :

دراسة راجعة بالعودة إلى الأضابير في أرشيف المشفى لأطفال أثبت لديهم نقص سكر دم تال لسبب غدي في الفترة ما بين 2010/7/1 و 2014/7/1 .

مواد الدراسة والتحاليل المخبرية المجراة :

جرت الدراسة بالاعتماد على مايلي :

1- القصة السريرية المفصلة : مع التدقيق على الشكوى الرئيسية والتي تتضمن أعراض نقص السكر الودية والعصبية والقصة العائلية .

2- الفحص السريري : مع التدقيق على علامات نقص السكر واللون اليرقاني وفشل النمو والضخامات الحشوية .

3- التحاليل المخبرية :

اعتمد في قياس سكر الدم على اختبار الكيت المتوفر في مشفى الأطفال الجامعي واعتماد قيمة نقص السكر المعيارية <50 ملغ/دل وفي حال نقص سكر الدم تحت القيمة المعيارية إجراء التحاليل التالية (الأنسولين، هرمون النمو ، الكورتيزول ، ACTH) وتحاليل أخرى حسب الحالة .

تم تصنيف المرضى وإدخالهم بالدراسة من خلال تنسيق المعلومات الخاصة بكل مريض على استمارة تتضمن المعلومات الشخصية والتشخيص والأعراض والعلامات وطريقة التشخيص وطريقة العلاج والاختلاطات التالية للمعالجة الدوائية والجراحية ونسبة الوفيات الناجمة عن الاختلاطات

استمارة مرضى نقص سكر الدم التالي لأسباب غدية بعد مرحلة الوليد بين 2010 – 2014

اسم المريض	العمر عند التشخيص	المحافظة	اسم الأب	اسم الأم
تاريخ القبول	رقم الإضبارة	وزن الولادة	الوزن عند القبول والخط المئوي	
رقم الهاتف	العمر عندالقبول	القصة العائلية	الجنس	التشخيص

الأعراض والعلامات :

وهن	رخاوة	تشنج	تغيم وعي	رجفان	نهم	اختلاج	زرقة
إقياء	فشل نمو	شحوب	اقياء	تعرق	تثبط عام	تشوهات	تجفاف
ضخامات حشوية	تأخر تطور	أعضاء مبهمة	تصبغات	بلوغ باكر	تأخر بلوغ	سحنة خاصة	أخرى

الاستقصاءات المخبرية والشعاعية :

سكر	كيتون دم	كيتون بول	غازات	أنسولين	أنسولين/ سكر	هرمون النمو قبل وبعد التحريض
ACTH	أمونيا	لاكتات	اختبارات التحريض والتثبيط		كورتيزول	بيروفات
الاستقصاءات الشعاعية المجراة (ايكو – طبقي – رنين مغناطيسي – صور بسيطة -.....)						
التشريح المرضي						

المعالجة :

أسماء الأدوية المستخدمة	الجرعات	المعالجة المستخدمة

سوائل وريدية (مغ/كغ/ د)	سوماتوستاتين	نيفدبين	أخرى

الجراحة:	نوعها :	الاستجابة :	الاختلاطات الجراحية :

الاختلاطات والعقابيل :

الاختلاجات	شكلها	تواترها	علاجها
التخلف العقلي	العجز الحركي	فرط السكر العابر	داء سكري
سوء امتصاص	الوفاة	سببها	

نتائج الدراسة :

كان عدد الحالات التي دخلت في الدراسة 71 حالة أجمالية لنقص السكر الناجم عن أسباب غدية حيث شكل قصور قشر الكظر النسبة العظمى نسبة لباقي الأسباب الغدية (45 %) ، بينما كانت النسبة الأقل لفرط أنسولين الدم (12.7 %) ، في حين شكل العدد الكلي للمرضى المشخصين ضمن المجموعات الأربعة 231 مريض ، لكن تمت الدراسة على المرضى الذين لديهم نقص بسكر الدم فقط وهم 71 مريض بنسبة 30% .

	فرط الأنسولين	قصور النخامى	عوز هرمون النمو المعزول	قصور قشرالكظر
عدد المرضى الكلي	9 حالة	39 حالة	96 حالة	87 حالة
عدد مرضى نقص السكر	9 حالة	17 حالة	13 حالة	32 حالة
النسبة المئوية من العينة المدروسة	% 12.7	% 23.9	% 18.4	% 45

جدول 1 : دراسة الأسباب الغدية لنقص السكر في العينة المدروسة .

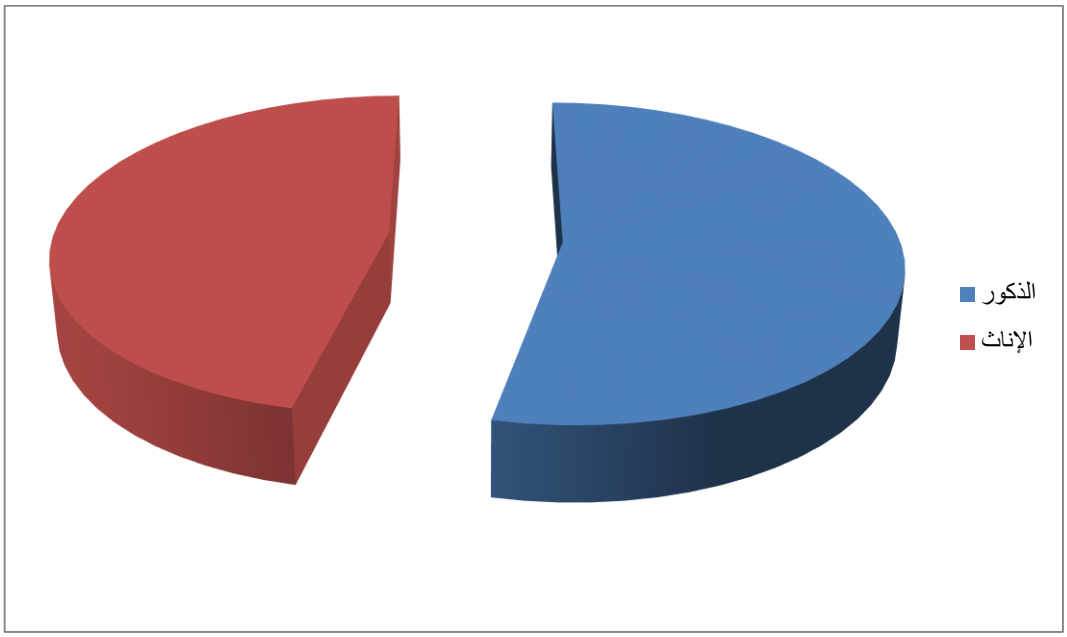
في الجدول (1) وبحسب الدراسة الأحصائية وتطبيق اختبار كاي- مربع نتج لدينا قيمة احصائية (**P-Value=0.000001**) وهي أقل من مستوى المعنوية (نسبة الخطأ) /0.05/ وتدل على وجود علاقة وارتباط مابين نقص سكر الدم والأسباب الغدية .

كما تم تصنيف الحالات تبعا للجنس فتبين غلبة للذكور في بعضها وفي بعضها للإناث وصنفت مع عدد الحالات والنسب المئوية في الجدول التالي :

	فرط الأنسولين	قصور النخامى	عوز هرمون النمو المعزول	قصور قشرالكظر
عدد الحالات	9 حالة	17 حالة	13 حالة	32 حالة
عدد الذكور والنسبة	4 ذكور % 44.5	7 ذكور % 41.2	8 ذكور % 61.5	19 ذكر % 59.4
عدد الإناث والنسبة	5 إناث % 55.5	10 إناث % 58.8	5 إناث % 38.5	13 أنثى % 40.6

جدول 2 : توزع الجنس في مجموعات العينة المدروسة

من الجدول يتبين سيطرة خفيفة للذكور مقارنة بالإناث حيث تضمنت العينة 38 ذكر بنسبة 53.5 % و33 أنثى بنسبة 46.5 % موضحة بالمخطط التالي :



مخطط 1 : توزع الجنس في العينة المدروسة

كما تم التصنيف تبعا لوجود قرابة بين الوالدين ووجود قصة عائلية مشابهة وكذلك بناء على وجود قصة وفاة أخ أو قريب على الأقل مجهولة السبب وكانت النتائج كما يلي :

الدراسة	فرط الأنسولين 9 مريض	قصور النخامى 17مريض	عوز هرمون النمو المعزول 13 مريض	قصور قشر الكظر 32 مريض	P-Value
قرابة بين الوالدين	5 مريض	5مريض	4 مريض	12 مريض	**0.0578**
	% 55.5	% 29.4	% 30.7	% 37.5	
قصة عائلية مشابهة	2 مريض	7 مريض	8 مريض	8 مريض	**0.096**
	% 22.2	% 41.2	% 61.5	% 25	
قصة وفاة قريب مجهولة السبب	2 مريض	5 مريض	2 مريض	7 مريض	**0.838**
	% 22.2	% 29.4	% 15.3	% 21.8	

جدول 3 : دراسة القرابة والقصة العائلية في العينة المدروسة .

يتبين من الجدول السابق :

1- لا يوجد علاقة بين الأسباب الغدية وبين القرابة بين الوالدين وذلك نتيجة قيمة احتمالية **(p-value=0.578)** وهي أكبر من مستوى المعنوية /0.05/ أي لايوجد علاقة إحصائية .
2- لايوجد علاقة بين الأسباب الغدية وبين وجود قصة عائلية مشابهة وذلك نتيجة قيمة احتمالية **(p-value=0.096)** وهي أكبر من مستوى المعنوية /0.05/ وبالتالي لا يوجد علاقة إحصائية .
3- لايوجد علاقة بين الأسباب الغدية وبين وجود قصة وفاة قريب مجهولة السبب وذلك نتيجة قيمة احتمالية **(p-value=0.838)** أي لايوجد علاقة إحصائية لأن القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى المعنوية .

كما تم تصنيف المرضى بناء على الأعراض السريرية في كل مجموعة كما يلي :

العرض	فرط الأنسولين (9مريض)		قصور النخامى (17 مريض)		عوز هرمون النمو (13 مريض)		قصور قشر الكظر (32 مريض)	
الاختلاج	6	%67	7	%41	5	%38	12	%37
الوهن	5	%55	11	%65	11	%84	21	%65
الرخاوة	4	%45	7	%41	4	%31	8	%25
التشنج	3	%34	4	%23	2	%15	4	%12
تغيم الوعي	5	%55	4	%23	2	%15	2	%6
الرجفان	2	%22	3	%18	2	%15	6	%19
النهم	1	%11	0	%0	1	%8	2	%6
الزرقة	2	%22	1	%6	2	%15	5	%15
فشل النمو	1	%11	17	%100	13	%100	21	%65
التعرق	2	%22	9	%53	7	%54	19	%59
الإقياء	1	%11	4	%23	2	%15	23	%72

جدول 4 : دراسة الأعراض السريرية المشاهدة في العينة المدروسة .

يتبين من الجدول سيطرة الاختلاجات كعرض مسيطر في فرط أنسولين الدم بنسبة 67 %(وهذا يتفق مع دراسة عبد الرب وزملائه بالسعودية حول فرط أنسولين الدم حيث سيطر الاختلاج بنسبة 78%) ، بينما تبين أن فشل النمو هو العرض المسيطر في كل من قصور النخامى وعوز هرمون النمو بنسبة 100% ، بنما كانت الإقياءات هي العرض المسيطر في قصور قشر الكظر بنسبة 72 % (وهذا يتفق مع دراسة د. غيث علي – جامعة دمشق 2007 حيث سيطرت الإقياءات بنسبة 69%) .

كما تم تصنيف المرضى تبعا للعلامات السريرية وكانت النسب موضحة بالجدول:

العلامات السريرية	فرط الأنسولين (9مريض)		قصور النخامى (17 مريض)		عوز هرمون النمو (13 مريض)		قصور قشر الكظر (32مريض)	
تثبط عام	1	%11	2	%12	2	%15	5	%15
فشل نمو	1	%11	17	%100	13	%100	21	%65
بدانة	4	%44	0	%0	0	%0	0	%0
تجفاف	0	%0	2	%12	1	%8	13	%40
ضخامات حشوية	2	%22	4	%24	2	%15	4	%12
تأخر تطور	3	%34	6	%35	2	%15	5	%15
أعضاء مبهمة	0	%0	0	%0	0	%0	22	%69
تصبغات	1	%11	2	%12	1	%8	6	%19
بلوغ باكر	0	%0	0	%0	0	%0	5	%15
تأخر بلوغ	0	%0	2	%12	1	%8	2	%6
تشوهات أو سحنة خاصة	1	%11	7	%41	4	%30	2	%6

جدول 5 : دراسة العلامات السريرية المشاهدة في العينة المدروسة .

يتبين من الجدول أن البدانة تمثل العلامة الأشيع لدى مرضى فرط أنسولين الدم بنسبة 44%(سيطرة البدانة بنسبة 46% في دراسة عبد الرب بالسعودية) في حين أن فشل النمو يمثل العلامة الأشيع لدى مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو ، بينما تشكل الأعضاء المبهمة العلامة الأشيع لدى مرضى قصور قشر الكظر بنسبة 69% (سيطرة لعلامة الأعضاء التناسلية المبهمة بدراسة د. غيث علي – جامعة دمشق 2007 بنسبة 64%) .

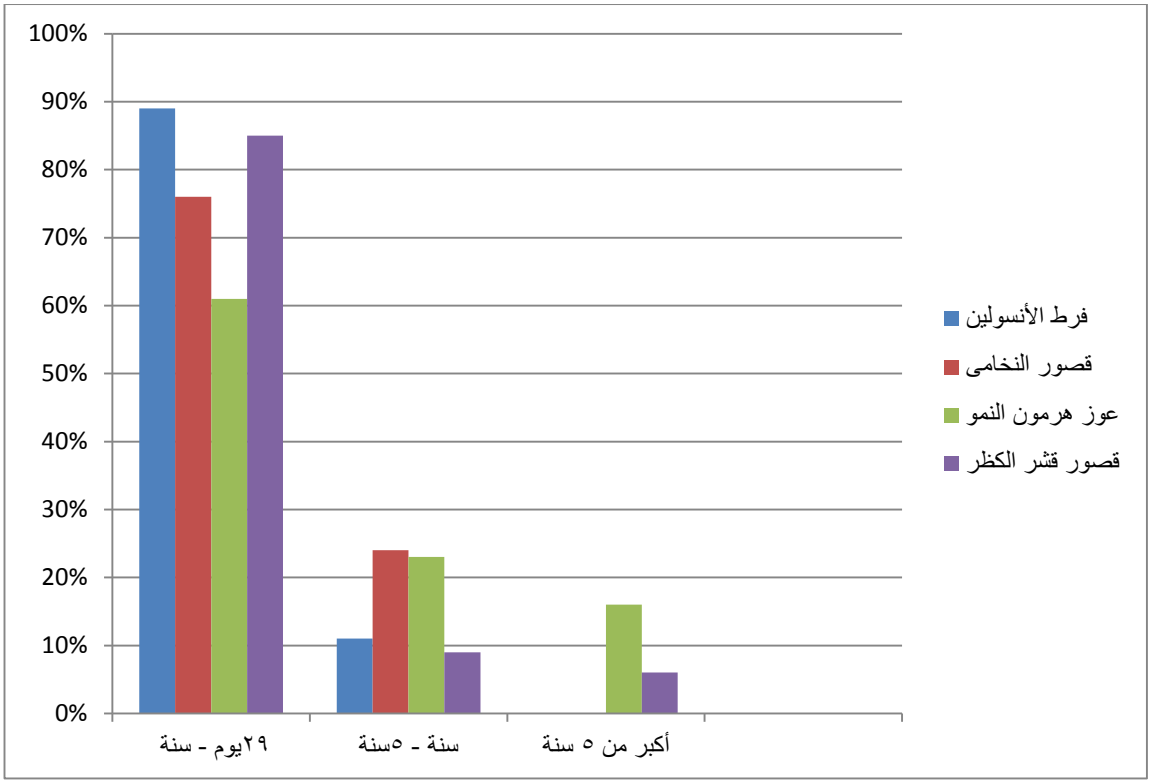
كما تم تصنيف المرضى تبعا للعمر عند بدء الأعراض مع حساب النسبة المئوية وكانت النتائج كما يلي :

العمر عندبدء الأعراض	**فرط الأنسولين** 9 مريض		**قصور النخامى** 17 مريض		**عوز هرمون النمو** 13 مريض		**قصور قشرالكظر** 32 مريض	
29 يوم - 1سنة	8	%89	13	%76	8	%61	27	%85
1سنة – 5سنة	1	%11	4	%24	3	%23	3	%9
أكبر من 5سنة	0	%0	0	%0	2	%16	2	%6

جدول 6 : توزع العمر عند بدء الأعراض

يتبين من الجدول أن النسبة الأكبر في كل المجموعات شكلتها الفئة العمرية من 29 يوم وحتى عمر السنة ، حيث بلغ تعداد المرضى دون عمر السنة 54 مريض من 71 مريض بنسبة 76 % ، وبالدراسة الاحصائية للجدول السابق نتجت لدينا قيمة احصائية **(P-Value=0.0369)** وتدل على وجود علاقة وارتباط بين الأسباب الغدية والعمر عند بدء الأعراض .

بالمقارنة مع دراسة . **Meissner et al** الألمانية حول فرط أنسولين الدم حيث شكل الأطفال دون السنة من العمر نسبة 93% من مرضى الدراسة وهذا ما يتفق مع دراستنا .

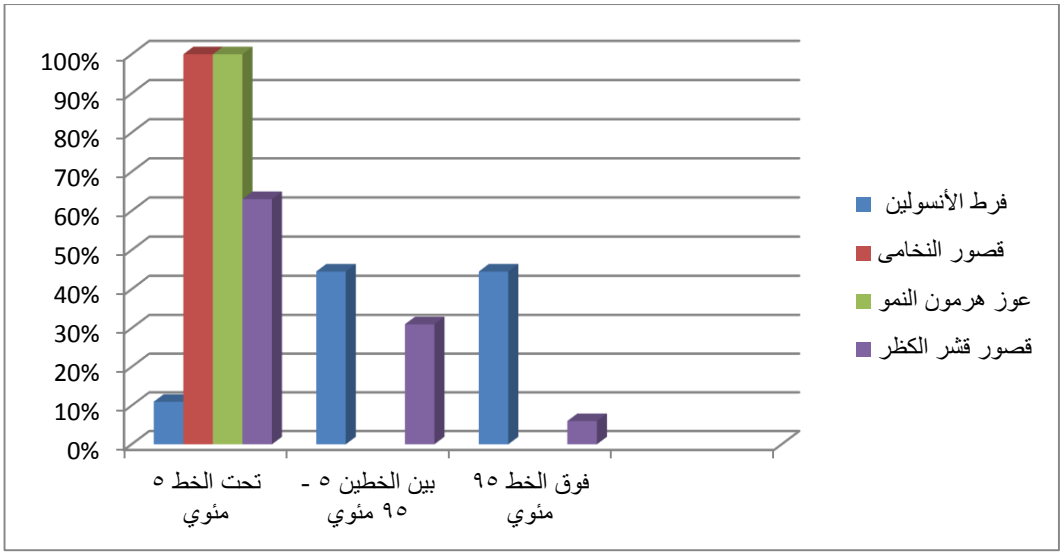


مخطط 2 : توزيع العينة حسب العمر عند بدء الأعراض .

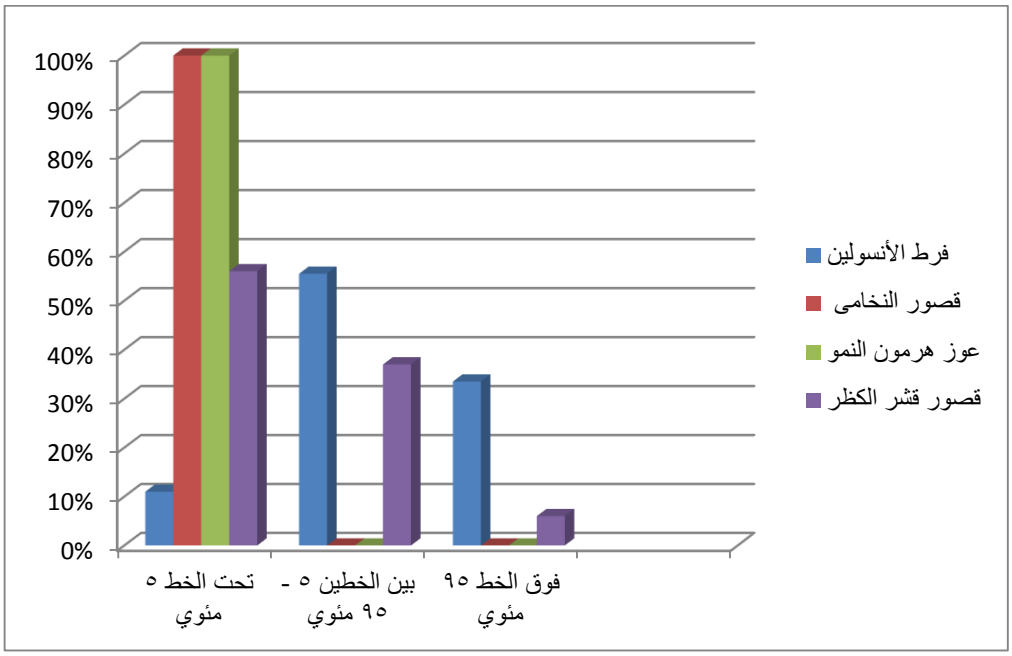
وبدراسة أوزان المرضى وتصنيفهم تبعا لوزن المريض عند بدء الأعراض وتصنيفهم في مجموعات ناقصي الوزن (دون الخط 5 مئوي) وطبيعيي الوزن (بين الخطين 5 – 95 مئوي) وزائدي الوزن (أكبر من الخط 95 مئوي) ، فتبين أن غالبية مرضى فرط الأنسولين زائدي الطول والوزن نسبة للعمر ، في حين أن جميع مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو ناقصي الطول والوزن ، أما مرضى قصور قشر الكظر فغالبهم ناقصي الطول والوزن نسبة للعمر .

الوزن والطول	فرط الأنسولين 9 مريض		قصور النخامى 17 مريض		عوز هرمون النمو 13 مريض		قصور قشر الكظر 32 مريض	
	الوزن	الطول	الوزن	الطول	الوزن	الطول	الوزن	الطول
أقل من الخط 5 مئوي	1مريض 11%	1مريض 11%	17مريض 100%	17مريض 100%	13مريض 100%	13مريض 100%	20مريض 63%	18مريض 56%
بين الخطين 5-95 مئوي	4مريض 44.5%	5مريض 55.5%	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	10مريض 31%	12مريض 37%
فوق الخط 95 مئوي	4مريض 44.5%	3مريض 33.5%	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	0 مريض 0 %	2مريض 6%	2مريض 6%

جدول 7 : توزيع مرضى العينة تبعا للوزن والطول نسبة للعمر .



مخطط 3 : توزيع العينة حسب الوزن نسبة للعمر .



مخطط4 : توزيع العينة حسب الطول نسبة للعمر .

بالدراسة المخبرية لدى مرضى العينة تبين وجود نقص سكر دم لدى جميع المرضى ، أما التحاليل النوعية المجراة أثناء نقص سكر الدم وهي الأنسولين وهرمون النمو والكورتيزول وال ACTH فاختلفت القيمة تبعا للسبب .

التحليل المخبري / القيمة الطبيعية	فرط الأنسولين	قصور النخامى	عوز هرمون النمو المعزول	قصور قشر الكظر
الأنسولين 17 - 3 مكروووحدة/مل	95 - 5 9مريض %100	17 - 3 10مريض %58	17 - 3 9مريض %69	17 - 3 15مريض %47
هرمون النمو 5 - 0.3 نانوغرام/مل	5 - 0.3 2مريض %22	0.8 – 0 17مريض %100	0.8 – 0 13مريض %100	5 - 0.3 15مريض %47
هرمون النمو بعد التحريض > 7 نغ/مل	17 - 4 0مريض %0	1.6 – 0.03 17مريض %100	0.03 – 1.6 13مريض %100	17 - 4 6 مريض %19
الكورتيزول 19.4 – 0.9 مكغ / دل	19.4 – 9.2 7 مريض %78	19.4 – 0.9 17مريض %100	19.4 – 9.2 8 مريض %61	3.5 - 0.1 32 مريض %100
ACTH 63 – 7 بيكو غرام / مل	63 -7 7مريض %78	5 – 1 17 مريض %100	63 - 7 8 مريض %61	1300 - 1 32 مريض %100

جدول 8 : القيم المخبرية الهامة في تشخيص مرضى العينة .

يتبين من الجدول أن الأنسولين أجري ل43 مريض في العينة بنسبة 60 % ، في حين أجري هرمون النمو القاعدي ل 52 مريض في العينة أي بنسبة 73 % ، وأجري بعد التحريض ل 36 مريض بنسبة 50 % ، كما أجري الكورتيزول وال ACTH ل 64 مريض في العينة أي بنسبة 90 % .

ويتبين لدينا أن أغلبية التحاليل الهرمونية أجريت لمرضى قصور النخامى .

إضافة إلى تحاليل أخرى هامة في كل مجموعة مثل دراسة الببتيد C ونسبة الغلوكوز للأنسولين في فرط أنسولين الدم ، ومعايرة شوارد الدم في قصور قشر الكظر ، كما تم التحري عن خلون الدم والبول أثناء الدراسة لمعظم المرضى ، إضافة لإجراء تحاليل عامة لجميع المرضى كخمائر الكبد ووظائف الكلية والتعداد العام والصيغة والخضاب والمشعرات الانتانية وتحاليل البول والراسب .

تم تطبيق اختبارات خاصة لبعض المرضى مثل اختبار التحريض بالكلونيدين في حال قصور النخامى وعوز هرمون النمو المعزول حيث تم معايرة هرمون النمو قبل إعطاء الكلونيدين ثم بعد اعطاؤه بنصف ساعة ثم بعد ساعة ثم بعد ساعة ونصف .

كما تم تطبيق اختبار الغلوكاكون لعدد من المرضى وحدثت الاستجابة الغلوكوزية لدى غالبية المرضى ، ويعد اختبار الغلوكاكون إيجابيا عند حدوث الاستجابة الغلوكوزية (ارتفاع الغلوكوز لأكثر من 30 مغ/دل أو 1.7 ممول/ل) استجابة لحقن الغلوكاكون (30 مكغ/كغ) مما يدل على تخزين الغلوكوز غير الملائم رغم نقص سكر الدم .

كما تم تطبيق اختبار السيناكتين في حالات قصور قشر الكظر عن طريق إعطاء 0.5 – 1 مكروغرام من ACTH تسريب وريدي سريع ومراقبة الاستجابة الكظرية عن طريق معايرة الكورتيزول قبل الاختبار وبعد إعطاء المحرض ب(30 – 60 – 90) دقيقة .

ومن الاختبارات الأخرى المجراة لبعض المرضى اختبارات الدرق وأضداد الترانس غلوتاميناز وقياس فعالية الرينين وإجراء الصيغة الصبغية لبعض المرضى .

أما الاستقصاءات الشعاعية المجراة على المرضى فكانت متعددة بدءا بالصور البسيطة للمعصم (عمر عظمي) والطبقي المحوري للبنكرياس والبطن ومرنان الدماغ .

- **أولا : العمر العظمي :**

أجريت صورة العمر العظمي للمرضى الذين لديهم فشل نمو حيث أجريت لجميع مرضى قصور النخامى ولجميع مرضى عوز هرمون النمو في حين أجريت ل 24 مرضى من مرضى قصور قشر الكظر أي بنسبة 75% من مرضى قصور قشر الكظر ولم تجر لأي مريض فرط أنسولين الدم وبذلك تكون قد أجريت صورة العمر العظمي ل53.5 % من مرضى العينة ، وتبين وجود تأخر في العمر العظمي لدى جميع مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو ، في حين تبين تقدم بالعمر العظمي لدى 12 مريض من مرضى قصور قشر الكظر أي بنسبة 25 % من مرضى قصور قشر الكظر .

- **ثانيا : الإيكو (الأمواج فوق الصوتية) :**

أجري الأيكو لمريضين من مرضى فرط الأنسولين لقياس الضخامات الحشوية أي بنسبة 22% من مرضى فرط الأنسولين ، وأجري ل 4 مرضى من مرضى قصور النخامى لقياس الضخامات الحشوية ونفي النزف الكظري أي بنسبة 23.5% من مرضى قصور النخامى ، كما أجري لمريضين من مرضى عوز هرمون النمو لقياس الضخامات الحشوية أي بنسبة 15% من مرضى عوز هرمون النمو .

في حين أجري الإيكو لدى 25 مريض من مرضى قصورقشر الكظر(بنسبة 78%) وكان يجرى للكشف عن وجود أعضاء تناسلية باطنة مذكرة أو مؤنثة وذلك في حال إبهام الأعضاء التناسلية الخارجية .

كذلك كان يجرى لبيان وجود فرط تنسج أو ضخامة في الكظرين أو تكلسات أو نزف كظري ، كما أجري في جميع أسباب قصور قشر الكظر الأخرى .

بين الأيكو وجود فرط تنسج (ضخامة كظرية) في 3 حالات من 32 حالة (9.3%) ، وبين وجود أعضاء تناسلية باطنة مؤنثة في 6حالة من 32 (24%) ، في حين تبين وجود نزف كظري في حالتي انتان دم مع قصور قشر كظر أي بنسبة 6% ، بينما كانت النتيجة سلبية في باقي الأسباب .

- **ثالثا : الطبقي المحوري :**

أجري التصوير الطبقي المحوري لليطن لجميع مرضى فرط أنسولين الدم وكانت الموجودات الشعاعية لغدة البنكرياس طبيعية في جميع المرضى المدروسين ، وأجري التصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح للبطن مع التركيز على البنكرياس ل 5 مرضى وأظهر نتائج إيجابية لدى مريضين فقط (22.2%) ، ففي الحالة الأولى أبدى التصوير المقطعي المحوسب كبرا نسبيا في حجم البنكرياس وذيله نسبة لباقي أجزاء البنكرياس ولعمر الطفل ، وفي الحالة الثانية أظهر التقرير الشعاعي ضخامة في ذيل البنكرياس نسبة لبقية الأجزاء قد يكون بسبب أورام صغيرة .

كما أجري الطبقي المحوري للرأس ل 5 مرضى من مرضى قصور النخامى (29%) وأظهر ضمور دماغي لدى 3 مرضى (17.6%) ، ولم يجر التصوير الطبقي المحوري لأي مريض من مرضى عوز هرمون النمو .

كما تم إجراء الطبقي المحوري للبطن ل 16مريض من مرضى قصور قشر الكظر (50%) فتبين وجود ضخامة كظرية في 4 حالات (12.5%) ، وتبين وجود أعضاء تناسلية باطنة أنثوية في 9 حالات (28%) أما باقي الحالات فكانت الموجودات سلبية .

- **الرنين المغناطيسي :**

أجري التصوير بالرنين المغناطيسي لمريضين من مرضى فرط الأنسولين وكانا ضمن الحدود الطبيعية ، وكان قد أجري لهما تصوير فائق الصدى للبنكرياس وكان طبيعيا .

كما تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيس للرأس ل 13 مريض من مرضى قصور النخامى أي بنسبة 76.4 % وتبين وجود ضمور دماغي لدى 4 مرضى (23.5%) وتبين وجود حثل بالمادة البيضاء لدى 2 مريض(11.7%) كما تبين وجود نقص تصنع بالجسم الثفني لدى 3 مرضى (9.3%) .

كما تم إجراء مرنان الدماغ لدى 7مريض من مرضى عوز هرمون النمو المعزول وكان ضمن الطبيعي . كما أجري مرنان الدماغ ل 5 مرضى من مرضى قصور قشر الكظر عند وجود أعراض عصبية مشاركة وتبين وجود حثل مادة بيضاء كظري المنشأ لدى 3 مرضى(9.3%) .

وأجري الرنين المغناطيسي للبطن والحوض لدى 6 مرضى من مرضى قصور قشر الكظر وتبين وجود أعضاء تناسلية باطنة أنثوية ل 4 مرضى (12.5 %)علما أنه لم يجر لهم تصوير طبقي محوري .

- **الصورة الظليلة للجيب البولي التناسلي :**

لقد تم إجراء هذا الاستقصاء ل 6 مرضى من مرضى قصور قشر الكظر(18.7 %) وذلك لبيان وجود أعضاء تناسلية داخلية أنثوية (رحم ، ملحقات) ورؤية انتشار المادة الظليلة لجوف خلف المثانة الذي يمثل الرحم ومن ثم انتشارها للبريتوان عبر قناتي فالوب وذلك في حال كون المريض أنثى .

التشريح المرضي :

تم إجراء دراسة عينات التشريح المرضي للمرضى الذين أجري لهم عمل جراحي وهم مرضى فرط أنسولين الدم ، حيث تم إجراء استئصال بنكرياس ل 5 مرضى ، فوجدت تبدلات مرضية لدى 4 مرضى من أصل 5 (أي بنسبة 80 % من العينات النسيجية المدروسة) حيث تجلت هذه التبدلات بوجود فرط تنسج بجزر لانغرهانس (ورم أرومات الجزر البنكرياسية Nesidioblastosis) .

المعالجة :

عولج نقص سكر الدم إسعافيا لدى جميع مرضى العينة بالدكستروز الوريدي مع البحث عن سبب نقص سكر الدم مع تحسن في قيم السكر لدى بعض المرضى ، إضافة للحاجة لرفع مستويات التسريب أو تركيز الغلوكوز المسرب لدى البعض الأخر ، كما احتاج بعض المرضى للمشاركة الدوائية (كورتيزون وريدي أو نيفدبين أو هرمون النمو وغيرها) ، واحتاج بعض مرضى فرط الأنسولين للجراحة .

قمنا بحساب معدلات تسريب الغلوكوز (الدكستروز) وريديا لمرضى العينة المدروسة والتي أدت إلى تحقيق سواء سكر الدم (سكر الدم >60 مع/دل و < 120 مع/دل) وقسمت إلى فئات مبينة في الجدول 9 :

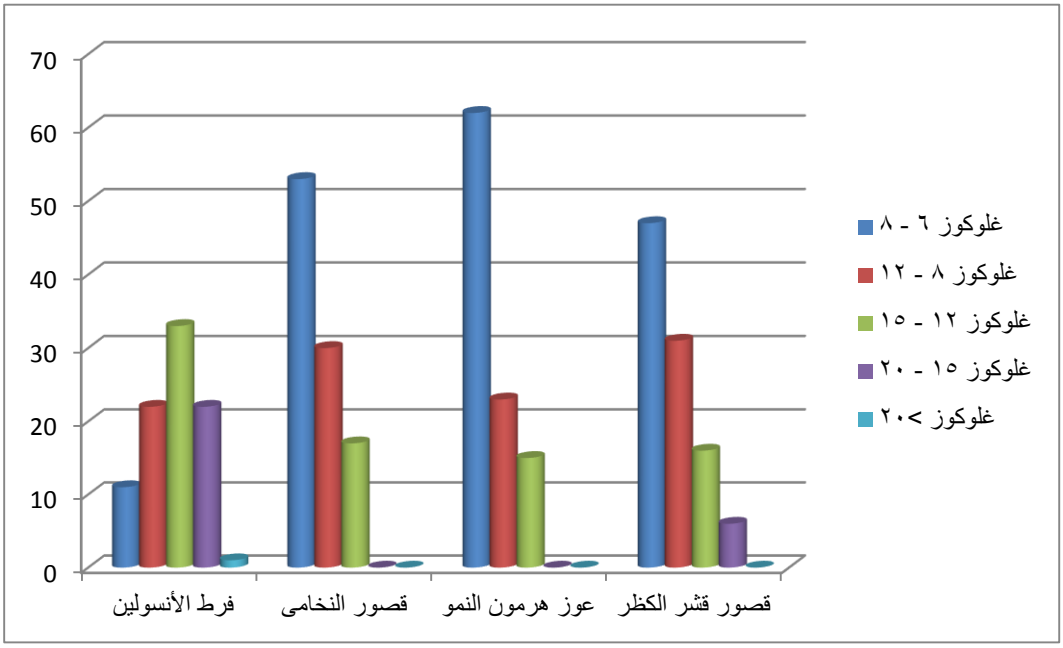
معدل تسريب الغلوكوز وريديا (مغ/كغ/د)	فرط الأنسولين 9 مريض		قصور النخامى 17 مريض		عوز هرمون النمو 13 مريض		قصور قشر الكظر 32 مريض	
8 – 6	1	%11	9	%53	8	%62	15	%47
12 – 8	2	%22	5	%30	3	%23	10	%31
15 – 12	3	%33	3	%17	2	%15	5	%16
20 – 15	2	%22	0	%0	0	%0	2	%6
20 <	1	%11	0	%0	0	%0	0	%0

جدول 9 : معدلات تسريب الغلوكوز وريديا اللازمة لتحقيق سواء سكر الدم لمرضى العينة

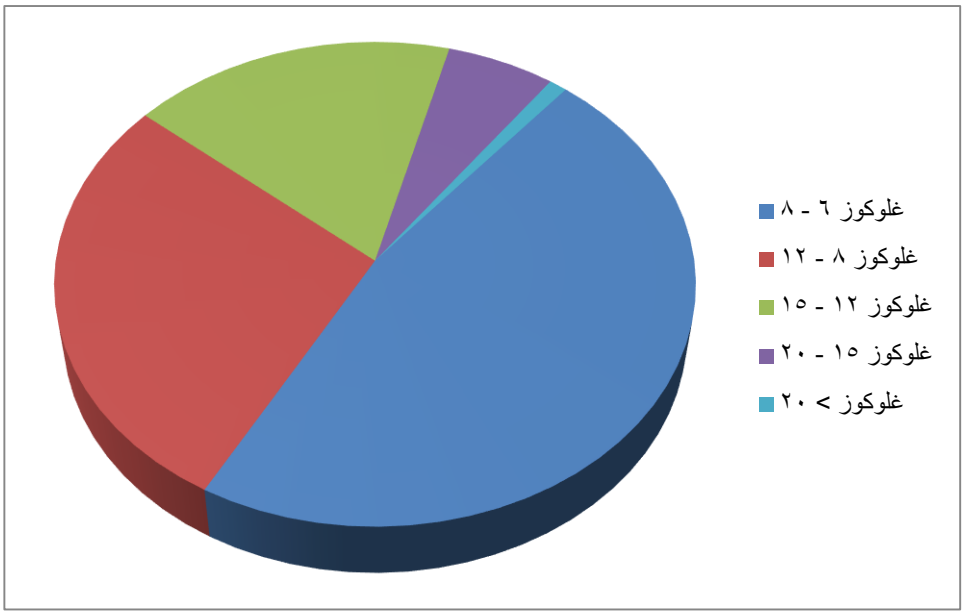
نلاحظ أن 33 مريض احتاجوا للغلوكوز بمعدل (6 – 8 مغ/كغ/د) بنسبة 47% من مرضى العينة ، بينما احتاج 20 مريض للغلوكوز بمعدل (8 – 12 مغ/كغ/د) بنسبة 28% من مرضى العينة ، في حين احتاج 13 مريض للغلوكوز بمعدل (12 – 15 مغ/كغ/د) بنسبة 18% من مرضى العينة ، واحتاج 4 مرضى للغلوكوز بمعدل (15 – 20 مغ/ كغ/د) بنسبة 6% من مرضى العينة ، واحتاج مريض واحد للغلوكوز بمعدل أكثر من(20 مغ/كغ/د) بنسبة 1% من مرضى العينة .

وبالعودة لدراسة عبد الرب وزملائه بالسعودية نلاحظ أن مرضى فرط الأنسولين

احتاجو لمعدلات تسريب غلوكوز عالية مابين 8-30 مع /كغ/د والمتوسط الحسابي 16.6 مغ/كغ/د .



مخطط 5 : معدلات تسريب الغلوكوز وريديا لمرضى العينة .



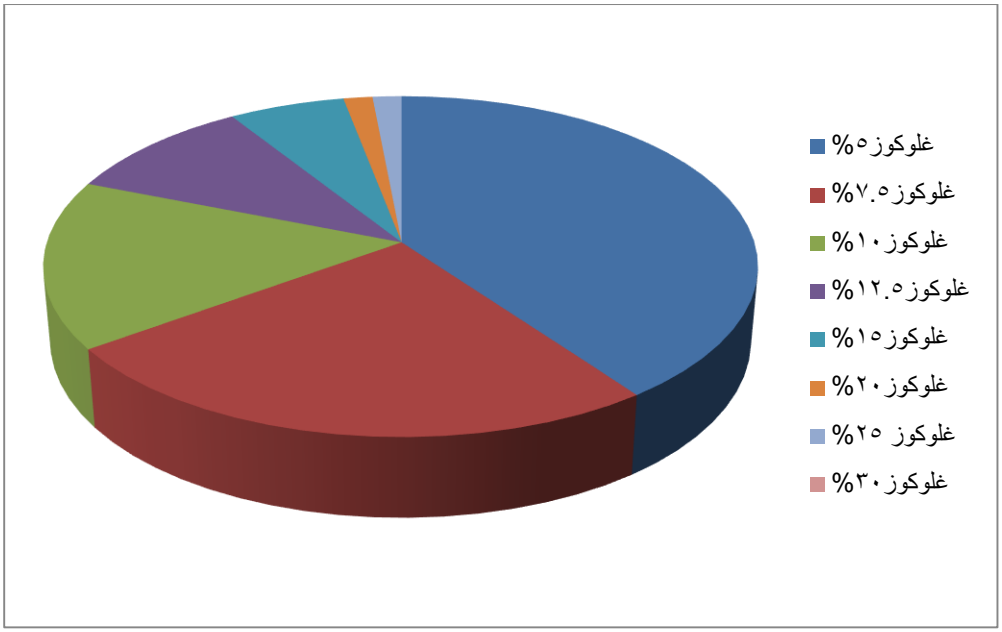
مخطط 6 : توزيع مرضى العينة نسبة لمعدلات تسريب الغلوكوز .

تم تصنيف المرضى بحسب تركيز سوائل الغلوكوز المطلوب لتحقيق سواء سكر الدم

تركيز الغلوكوز المطلوب	فرط الأنسولين 9 مريض		قصور النخامى 17 مريض		عوز هرمون النمو 13 مريض		قصور قشر الكظر 32 مريض	
%5	0	%0	6	%35	8	%62	14	%44
%7.5	1	%11	5	%30	3	%23	8	%25
%10	1	%11	3	%17	2	%15	5	%15
%12.5	2	%22	2	%12	0	%0	3	%9
%15	3	%33	1	%6	0	%0	2	%7
%20	1	%11	0	%0	0	%0	0	%0
%25	1	%11	0	%0	0	%0	0	%0
%30	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0

جدول 10 : تركيز الغلوكوز المطلوب لتحقيق سواء السكر

يتبين أن 28 مريض احتاجو للغلوكوز بتركيز 5% بنسبة 40% من مرضى العينة ، بينما احتاج 17 مريض للغلوكوز بتركيز 7.5% بنسبة 25% من مرضى العينة ، واحتاج 11 مريض للغلوكوز 10% بنسبة 16% من مرضى العينة ، واحتاج 7 مريض للغلوكوز بتركيز 12.5% من مرضى العينة بنسبة 10% من مرضى العينة ، واحتاج 4 مرضى للغلوكوز 15% بنسبة 6% ، بينما لم يحتج سوى مريض واحد للغلوكوز 20% ومريض آخر للغلوكوز25% بنسبة1.5% لكل منهما ، ولم يحتاج أي مريض للغلوكوز بتركيز 30% .



مخطط 7 :تركيز الغلوكوز المطلوب لتحقيق سواء السكر .

وبدراسة المعالجات المطبقة للمرضى وحدوث الاستجابة على العلاج القوتي (تكثيف الوجبات ، نشاء الذرة ، تحلية الحليب ، .....) و/أو الدوائي بأنواعه (ديازوكسيد – أوكتريوتايد – نايفيديبين – والمشاركات بينها) .

حيث اعتبرنا الاستجابة التامة استغناء المريض عن السوائل الوريدية بدون نقص سكر الدم مع قيم سكر الدم تساوي أو تفوق 60 مغ/دل، في حين حدثت استجابة جزئية عند بعض المرضى حيث اعتبرت الاستجابة جزئية عند حدوث نوب عابرة من نقص سكر الدم خاصة أثناء المرض العابر أو الصيام المديد أو الجهد الشديد .

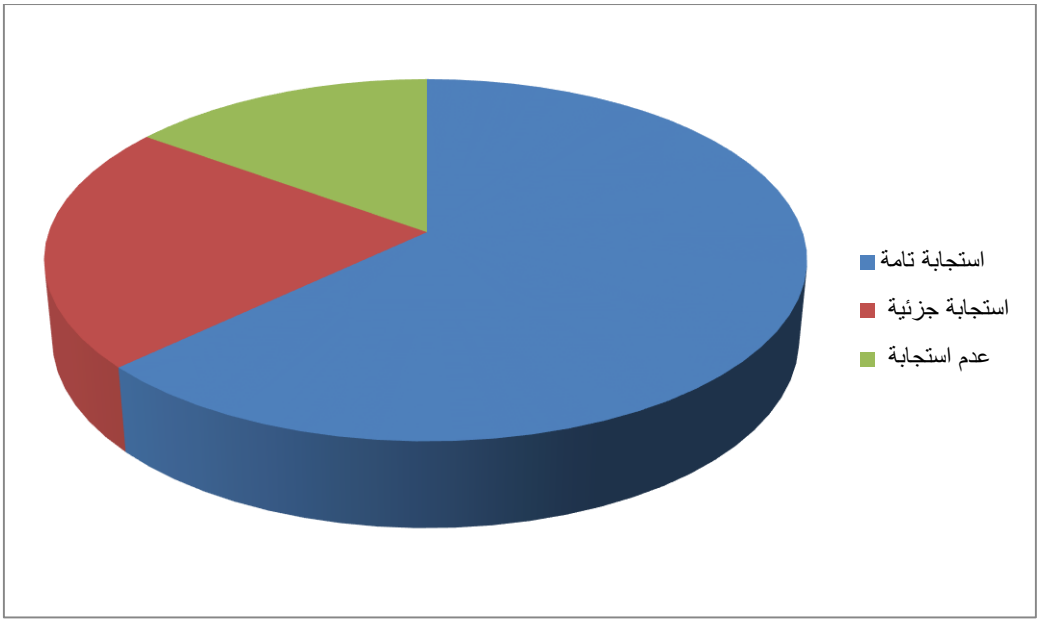
الاستجابة على العلاج الدوائي و القوتي	فرط الأنسولين	قصور النخامى	عوز هرمون النمو	قصور قشر الكظر
	9 مريض	17 مريض	13 مرض	32 مريض

استجابة تامة	3	%33	12	%70	10	%77	20	%62
استجابة جزئية	1	%11	4	%24	3	%23	8	%25
عدم استجابة	5	%55	1	%6	0	%0	4	%13

جدول 11 : استجابة مرضى الدراسة على العلاج الدوائي والقوتي

يتبين استجابة تامة لدى 45 مريض بنسبة 63% من مرضى العينة ، واستجابة جزئية لدى 16 مريض بنسبة 22% من مرضى العينة ، بينما لم يستجب 10 مرضى للمعالجة بنسبة 15% من مرضى العينة .

وبحساب القيمة الاحصائية **(P-Value=0.013)** وتدل على وجود علاقة مابين الاستجابة للعلاج الدوائي ونقص سكر الدم لأسباب غدية .



مخطط8 : استجابة مرضى الدراسة على العلاج القوتي والدوائي.

وبالعودة للمعالجات الدوائية المطبقة فقد طبق الديازوكسيد بجرعة 15 مغ/كغ/يوم ل 6 مرضى مع حدوث استجابة لدى 3 مرضى وعدم حدوث استجابة لدى 3 اخرين ، كما طبق الأوكتريوتايد لوحده أو بالمشاركة مع علاجات أخرى ل 16 مريض بجرعات تتراوح بين 4 – 28 مكغ /كغ/يوم تحت الجلد ، فاستجاب 6 مرضى فقط (38%) ، ولم يستجب الباقي 10 مرضى (62%) .

ومن الجدير بالذكر أن كثيرا من المرضى في الدراسة الراجعة لم يطبق لهم الأوكتريوتايد للفترة الكافية لتقييم الاستجابة ، فقد طبق الدواء ل 5 مرضى من أصل 16 لمدة تقل عن الأسبوع وسبب ذلك تعذر تأمين الدواء (3مرضى) ، وعدم القدرة المادية للأهل (مريضين) .

وطبقت الستيروئيدات القشرية بأشكالها الوريدية والفموية ل 43 من مرضى دراستنا (60%) ، حيث طبق البريدنيزولون بجرعات تتراوح بين 1 – 2.5 مغ/كغ/يوم ل 8 مرضى ، وطبق الهيدروكورتيزون بجرعات تتراوح بين 1.78 – 10 مغ/كغ/يوم ل 35 مريض ويمثل أغلبهم مرضى قصور قشر الكظر ، حيث استجاب منهم 25 مريض (71%) ولم يستجب الباقي 10 مريض (29%) .

كما تم تطبيق النايفيدبين فمويا بجرعة 1 – 2 مغ/كغ/يوم مقسمة على 3 جرعات لبعض المرضى وكان عددهم حوالي 15 مريض وتبين حصول الاستجابة (وهي الاستغناء

عن السوائل الوريدية بدون حدوث نقص سكر الدم مع قيم سكر الدم تساوي أو تفوق 60 مغ/دل) لدى 4 مرضى فقط (27%) .

كما طبق هرمون النمو ل 18 مريض بجرعة 0.1 – 0.8مغ/كغ/اليوم مع حدوث استجابة لدى 15 مريض (83 %) ولم تحدث استجابة لدى 3 مرضى (17%) .

ويبين الجدول التالي المعالجات المستخدمة والاستجابة عليها :

الدواء المستخدم	عدد المرضى	استجابة تامة		استجابة جزئية		عدم استجابة	
الديازوكسيد	6	2	%33	1	%17	3	%50
الأوكتريوتيد	16	4	%25	2	%12	10	%63
البريدنيزولون	8	4	%50	2	%25	2	%25
الهيدروكورتيزون	35	18	%51	7	%20	10	%29
النايفيدبين	15	3	%20	1	%7	11	%74
هرمون النمو	18	11	%61	4	%22	3	%16

جدول 12 : المعالجات الدوائية المستخدمة لدى مرضى العينة .

أما من الناحية الجراحية فقد أجري استئصال البنكرياس بأنواعه ل 5 مرضى فقط لديهم فرط أنسولين الدم ، وكان استطباب العمل الجراحي ل 4 مرضى تعذر ضبط سكر الدم وفشل العلاج الدوائي ، وتعذر تأمين الأدوية لمريض واحد ، وبمراجعة تقارير العمل الجراحي للمرضى فقد أجري استئصال بنكرياس قرب التام Near total pancreatectomy (استئصال حوالي 98% من البنكرياس) لمريض واحد فقط ،

وأجري استئصال بنكرياس تحت تام subtotal pancreatectomy (استئصال 90 – 95 % من البنكرياس) ل 3 مرضى ، في حين أجري استئصال البنكرياس الجزئي partial pancreatectomy لمريض واحد فقط .

نوع الجراحة	عدد المرضى	نمط الاستجابة
استئصال بنكرياس جزئي	1	جزئية
استئصال بنكرياس تحت تام	3	2تامة +1 جزئية
استئصال بنكرياس قرب تام	1	عدم استجابة

جدول13 : أنواع جراحات البنكرياس المجراة للمرضى ونمط الاستجابة .

كما قمنا بتقييم العقابيل وخاصة العصبية والنفسية التالية لنقص سكر الدم (الاختلاجات ، تأخر التطور الروحي الحركي ، صغر الرأس) وبعض الاختلاطات الأخرى كفرط سكر الدم العابر والداء السكري وسوء الامتصاص ، إضافة لحساب نسبة الوفيات وتقييم سبب الوفاة .

تمت متابعة 46 مريض لتقييم الاختلاطات بعد التخريج ، أما باقي المرضى فمنهم من تابع علاجه في مشفى دمشق (هرمون النمو) ، وبعضهم لم يراجع نهائيا دون معرفة السبب ، إضافة لحصول عدة وفيات لدى بعض المرضى .

العقابيل	عدد المرضى	النسبة المئوية	دراسة Menni et al.	
			عدد المرضى	النسبة المئوية
تأخر التطور الروحي الحركي	10	%22	19	%21
الاختلاجات	15	%33	16	%18
صغر الرأس	4	%9	15	%17
داء سكري	2	%4	10	%12
سوء امتصاص	2	%4	5	%6
الوفاة	6	%13	0	%0

جدول 14 : العقابيل الحاصلة لدى مرضى العينة .

حدثت الوفاة لدى ستة مرضى في دراستنا ، منهم مريض واحد لديه فرط أنسولين الدم ، حيث حدثت الوفاة بعد العمل الجراحي (استئصال البنكرياس) نتيجة لانتان دم مع توضع رئوي (عمر 6 أشهر) ، وحدثت الوفاة لدى مريض بعمر 2 سنة مشخص لديه قصور نخامى نتيجة اختلاجات شديدة وحالة صرعية تلاها انتان رئوي شديد ، أما بقية الوفيات فتمثل 4 مرضى مشخص لهم قصور قشر الكظر وحصلت الوفاة نتيجة للتجفاف الشديد والاضطراب الشاردي الشديد أو الصدمة أو الانتان الشديد لديهم أما أعمارهم فجميعهم دون 1 سنة من العمر (29 يوم – 1 سنة) .

أما حالات التراجع العفوي (وهو عدم تكرر نقص سكر الدم بعد 6 أشهر من التشخيص بدون علاج دوائي أو قوتي) لوحظت لدى مريض واحد فقط مشخص لديه فرط أنسولين الدم وهذا ما أكدته بعض الدراسات لوجود تراجع عفوي لدى بعض مرضى فرط الأنسولين ،وكان عمر المريض عند التشخيص 5.5 شهرا وتم ضبط السكر لديه بالحليب المكثف بمسحوق الرز ، تكررت لديه نوب نقص سكر الدم لمرة واحدة بعد التخريج بعمر 8 أشهر ، وعند المتابعة بعمر 2 سنة كان المريض دون أعراض أو علامات لنقص سكر الدم وبدون علاج دوائي أو قوتي .

المناقشة :

- أظهرت الدراسة أهمية كشف الأسباب الغدية لنقص سكر الدم ، حيث تبين وجود 71 مريض خلال 4 سنوات مشخص لديهم بشكل مؤكد ، وشكل قصور قشر الكظر النسبة العظمى 45% من المرضى .
- أما توزع الجنس في العينة فتبين رجحان خفيف للذكور عن الإناث ، وتنوعت نسبة الذكور والإناث في كل مجموعة واختلفت تبعا للتشخيص .
- كما تبين أنه لا أهمية للقصة العائلية والقرابة بين الوالدين وقصة وفاة قريب مجهولة السبب .
- أما الأعراض السريرية المسيطرة فشكل الاختلاج والوهن العام أهم الأعراض المسيطرة إجمالا ، في حين سيطر فشل النمو كعرض وعلامة لدى مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو .
- أما العلامات السريرية المسيطرة فلم يلاحظ علامة نوعية مسيطرة إلا فشل النمو الملاحظ لدى مرضى قصور النخامى ومرضى عوز هرمون النمو حيث شكل علامة ثابتة لدى جميع المرضى كما شكلت البدانة علامة هامة لدى مرضى فرط الأنسولين ، وشكل إبهام الأعضاء التناسلية علامة هامة لدى مرضى قصور قشر الكظر .
- تبين بالدراسة أن غالبية مرضى الدراسة دون عمر 1 سنة حيث شكلوا نسبة 79% من مرضى العينة المدروسة .
- بدراسة الوزن والطول نسبة للعمر تبين أن غالبية مرضى العينة دون الخط 5 مئوي حيث كان جميع مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو دون الخط 5 مئوي ، في حين كان غالبية مرضى قصور قشر الكظر دون الخط 5 مئوي ، بينما أغلب مرضى فرط الأنسولين زائدي الطول والوزن أو طبيعيين .
- أما الدراسة المخبرية المجراة فبينت أهمية إجراء التقييم الهرموني الغدي لدى مرضى نقص سكر الدم ويشمل الأنسولين وهرمون النمو والكورتيزول وال ACTH وخاصة أثناء نوبة نقص سكر الدم كما تبين أن حوالي 90% من مرضى العينة مجرى لهم التقييم الكظري (كورتيزول+ACTH) .
- بالنسبة للدراسة الشعاعية المجراة لم تلاحظ الأهمية التشخيصية للتصوير الشعاعي المجرى للمرضى عدا مرضى قصور قشر الكظر ، حيث تم

إجراء إيكو للكظرين أو طبقي محوري أو رنين مغناطيسي لكشف الأعضاء المبهمة ، أما مرضى قصور النخامى وعوز هرمون النمو فتم إجراء التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للدماغ بحثا عن السبب ، أما بالنسبة لمرضى فرط الأنسولين فلم يلاحظ أية أهمية تشخيصية للدراسة الشعاعية .

- تم استخدام الغلوكوز الوريدي كعلاج اسعافي وتبين بالدراسة أن غالبية المرضى احتاجوا للغلوكوز بمعدل تراوح بين 6 – 12 مغ/كغ/د بنسبة 75% من المرضى ، ولم نحتاج للتسريب بمعدلات عالية إلا لبعض مرضى فرط أنسولين الدم ، أما تركيز الغلوكوز المستخدم فغالبية المرضى احتاجوا لغلوكوز 5% ونسبتهم 40% ، أما التراكيز العالية جدا فاستخدمت لدى مرضى فرط أنسولين الدم فقط .
- الاستجابة التامة على العلاج القوتي والدوائي كانت جيدة وشكلت نسبة 63% من المرضى ، في حين لم تتم استجابة لدى 15% من المرضى .
- المعالجات المستخدمة كانت (الديازوكسيد–الأوكتريوتايد–النايفيدبين–الكورتيزونات– هرمون النمو) وبينت الدراسة استجابة جيدة للكورتيزونات وهرمون النمو .
- المرضى غير المستجيبين على العلاج الدوائي احتاجوا للجراحة وهم 5 مرضى لديهم فرط أنسولين الدم ، واختلف استئصال البنكرياس من حالة لأخرى (قرب تام أو تحت تام أو جزئي) .
- بدراسة العقابيل المتأخرة الحاصلة لدى المرضى المراجعين للمشفى تبين سيطرة الاختلاجات بنسبة 33% من المرضى المتابعين في مشفانا تلاه تأخر التطور الروحي الحركي بنسبة 22% .
- حدثت الوفاة لدى 6 مرضى من العينة المدروسة والمتابعين في مشفانا وكان أغلبهم من مرضى قصور قشر الكظر نتيجة للتجفاف والاضطراب الشاردي أو الصدمة والانتان الشديد .

التوصيات :

- ضرورة التثقيف والوعي الصحي حوال أعراض وعلامات نقص سكر الدم عند الأطفال مع أخذ توصيات بالمراجعة الإسعافية السريعة لأقرب مركز طبي لأي طفل يشتبه لديه بنقص سكر الدم .
- الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الغدية لنقص سكر الدم عند الأطفال وخاصة دون عمر السنة واعتبار أي قيمة سكر دون 50 ملغ/دل ناقصة وتحتاج للتقييم ومعرفة السبب لوضع الخطة العلاجية .
- ضرورة التقييم الكامل لأي طفل لديه نوب نقص سكر الدم مع ضرورة إجراء التقييم الهرموني الكامل (هرمون نمو ، أنسولين ، كورتيزول ، ACTH) أثناء نوبة نقص السكر .
- التركيز على الوزن والطول نسبة للعمر لكل طفل لديه نقص سكر الدم والفحص السريري الدقيق لأي طفل لديه نقص سكر الدم بحثا عن العلامات السريرية الموجهة .
- لابد من التركيز على القصة العائلية ووجود قرابة بين الأب والأم ، والتركيز على قصة وفاة طفل قريب لسبب مجهول ، والتقليل من زواج الأقارب قدر الإمكان .
- لابد من إجراء التقييم الشعاعي الكامل بعد وضع التشخيص اعتمادا على التحاليل المخبرية وذلك لمعرفة السبب .
- ضرورة البدء السريع بالعلاج الاسعافي (الغلوكوز الوريدي) لكل طفل لديه نوب نقص سكر الدم مع ضرورة رفع معدلات التسريب أو تركيز الغلوكوز المطلوب أو الأثنين معا لضبط سكر الدم وتحقيق قيمة أكثر من 60 مغ/دل .
- العلاج السريع بعد التشخيص والضبط الدائم لسكر الدم لتحاشي العقابيل الناجمة عن الانخفاض المستمر والمتكرر لسكر الدم وخاصة العقابيل العصبية .
- ضرورة العلاج الدوائي أو الهرموني الملائم بعد وضع التشخيص الأكيد ويمكن استخدام المشاركة الدوائية لضبط السكر إضافة للتوصيات التغذوية اللازمة .
- ضرورة تأمين الأدوية مجانا (هرمون النمو والأوكتريوتايد وغيرها) نظرا لغلاء ثمنها وأهمية استخدامها المطول لبعض الأطفال .

- ضرورة الاستشارة الجراحية بعد وضع التشخيص الأكيد لمرضى فرط أنسولين الدم لتحديد العمل الجراحي اللازم ، وضرورة إجراء التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل .
- ضرورة تخفيض نسبة الوفيات عن طريق التعقيم الجيد لمنع الإنتان التالي للعمل الجراحي ، وضرورة الضبط الشاردي والدعم الدوراني لمرضى قصور قشر الكظر وخاصة أثناء النوبة الكظرية الحادة .

المراجع :

1. Nelson Text Book of Pediatrics. 19,edition . part 10 . chapter 86 . page/ 517 /

2. Meissner.T. Wendel.U.Burgaard .P. et al long-term follow-up of 114 patient with congenital hyper insulinism . Eur J endocrinol 2003 .149:43 . (6,16,20,22) .

3. Textbook of pediatric Emergency Medicine 2006. P. 1193 .(10).

4. Neurologic out comes of 90 neonates and infants with persistent hyper insulinemic hypo glycemia .pediatrics 2001, 107:476 . (3,4) .

5. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. J Inherit Metab Dis 2000; 23(3):237–246.

6. Cuesta-Munoz AL, Huopio H, Otonkoski T, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. Diabetes 2004; 53(8):2164–2168.

7. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7):4376–4382..

8. Glaser B,HirschHJ, LandauH. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term Octreotide treatment without pancreatectomy. J Pediatr 2000; 123:644–651.

9. Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1996; 279:340–344.

10. Labrune P, Bonnefont JP, Nihoul-Fekete C. Evaluation of diagnostic and therapeutic methods in hyperinsulinism in newborn infants and infants. Apropos of a retrospective study of 26 cases. Arch Fr Pediatr 1999; 46:167–173.