Great Ormond Street Hospital for Children
NHS Foundation Trust

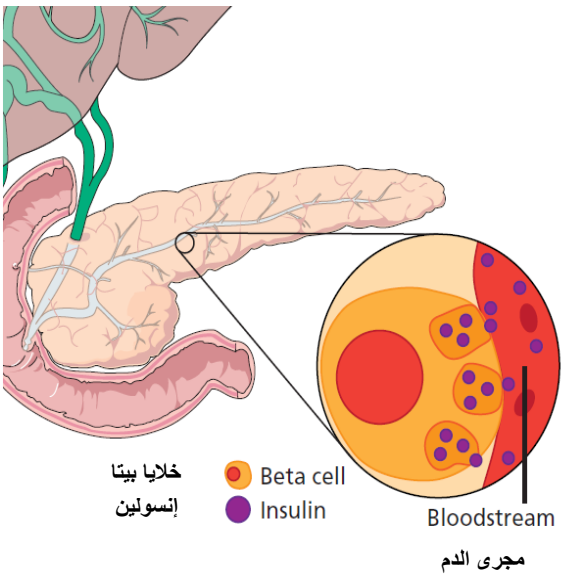
Congenital hyperinsulinism: information for families

فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي: معلومات للأسرة

تتناول نشرة المعلومات هذه الصادرة عن مستشفى غريت أورموند ستريت (غوش) حالة فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي الموجود منذ الولادة الذي يتسبب بإرتفاع مستويات الإنسولين، والذي يؤثر بدوره على جميع أعضاء الجسم. تشرح النشرة سبب فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي وكيفية تدبير هذه الحالة.

الإنسولين عبارة عن هرمون (وسيط كيماوي) يعمل بالإشتراك مع هرمونات أُخرى على تنظيم مستوى الغلُوكوز (السكر) في الدم. يُفرز الإنسولين من خلايا بيتا (البائية) المتخصصة والمنتشرة في جميع أنحاء البنكرياس.

عادة، تقوم خلايا بيتا بإفراز الإنسولين كإستجابة لمستوى الغلُوكوز في الدم. يقوم الإنسولين بتحويل الغلُوكوز الى شكل قابل للإستعمال من الجسم. يُخزن الفائض منه في الكبد والعضلات على شكل غلوكوجين الذي يمكن تحويله الى غلوكوز مرة أخرى عند عدم توفره.



عند وجود مستويات عالية من غلُوكوز الدم، تقوم خلايا بيتا بإفراز المزيد من الإنسولين حتى يتم إمتصاص الغلُوكوز من الدم. أما إذا كان مستوي الغلُوكوز منخفضا فستقوم خلايا بيتا بإفراز القليل من الإنسولين او حتى تثبيط إفرازه؛ الأمر الذي يسمح بتوازن مستوى الغلُوكوز اللازم لتمكين الجسم بالقيام بوظائفه بالشكل المطلوب.

بالإضافة الى تنظيم إفراز الإنسولين، يقوم البنكرياس كذلك بإفراز العصارات الهضمية التي تدعى الأنزيمات البنكرياسية، في القسم الأول من الأمعاء الدقيقة (الإثنا عشرية أو العفج).

ماهو فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي؟

يتميز فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي بعدم تناسب وإنتظام إفراز الإنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس. في حالة فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي، تقوم خلايا بيتا على الدوام بإفراز الإنسولين بشكل غير ملائم، ليصبح إفراز الإنسولين غير مرتبط بمستوى غلُوكوز الدم (كما هو في الحالة الطبيعية). يؤدي هذا النشاط غير الطبيعي للأنسُولين إلى هبوط مستوى السكر في الدم.

تمنع المستويات العالية من الإنسولين من تشكّل الأجسام الكيتونية. هذا يعني أن الدِماغ لا يُحرم من أهم مصادر الطاقة فحسب، بل أيضا من الأجسام الكيتونية التي تُستخدم كلطاقة بديلة.

ماهو المستوى الطبيعي للغلُوكوز في حال فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي؟

من المتفق عليه في حال فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي أن تكون نسبة نقص سكر الدم أقل من 3.5 ملمول/لتر. في حال عدم وجود الأجسام الكيتونية، يعتمد الأطفال المصابون بفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي بإستمرار على الغلُوكوز كمصدر للطاقة للقيام بالوظائف العصبية بشكل طبيعي، لذا يجب الحفاظ على تركز غلُوكوز الدم بنسبة أعلى من 3.5 ملمول/لتر.

ما مدى شيوع فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي و من يصيب؟

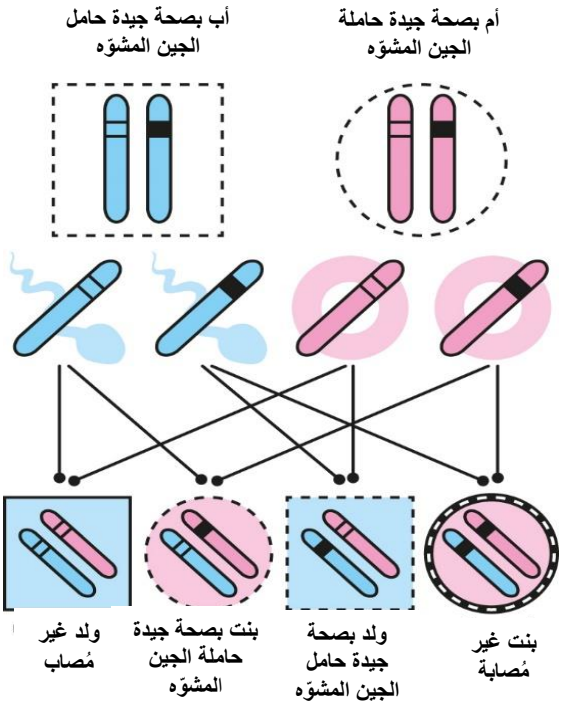
يعتبر نقص سكر الدم الناتج عن فرط أنسولين الدم الخِلْقي أمرا نادرا نسبياً، لكن قد يكون خطراً، خاصة عندما يحدث مباشرة بعد الولادة.
تقدر نسبة حدوث فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي بـ: 1/ لكل 30,000. لكن تكون الحالة أكثر شيوعاً عند المجتمعات التي يحدث فيها الزواج بين الأقارب، وذالك بنسبة: 1/ لكل 2,500.

العامل الجيني في فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي

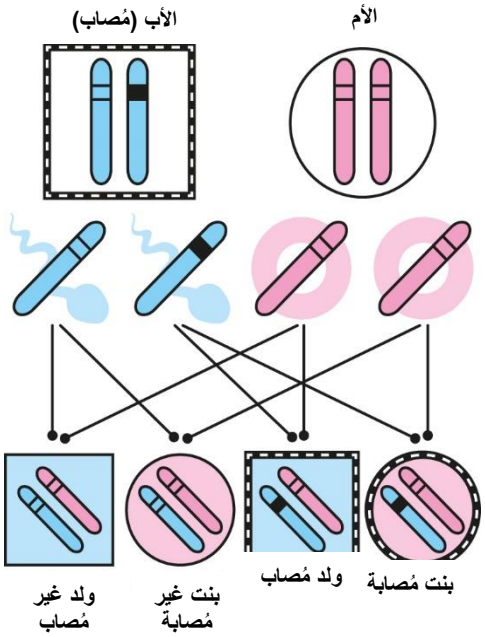
في الوقت الراهن، يوجد 14 سببا وراثيا معروفا لفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي وغيره حيث يكون فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي ملمحا من متلازمة (مجموعة أعراض غالبا ما تُرى معا). تُورث هذه عن طريق صبغة مُتنحّية أو سائدة (أنظر أدناه). إن حدوث خلل في الجينات ABCC8 و KCNJ11 هو من الأسباب الأكثر شيوعاً لفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي الحاد. أما الأسباب الأخْرى النادرة فتنجم عن خلل في الجينات المسؤولة على تنظيم إفراز الإنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.

تظهر **الصبغة الجينية المُتنحّية** عندما يكون كلا الوالدين حاملا. يحدث الإضطراب بشكل واضح فقط عند إجتماع نسختين من الجين المشوّه. و لكي يكون الشخص حاملا لنسختين مشوّهتين من الجين يجب أن يَرِثْ نسخة مشوّهة من كلا الوالدين.

يكون الوالدان أصحاء رغم أن كلاهما يحمل نسخة واحدة من الجين المشوّه. الأزواج الذين أنجبوا طفلاً مصاباً باضطراب الصبغة المتنحية (أو الحاملين للصبغة المتنحية) تكون نسبة إصابة الطفل أو كون الطفل حاملا لنسختين من الصبغي السليم 25%. هناك نسبة 50% أن الطفل سيرث نسخة سليمة من أحد الوالدين و نسخة مشوّهة من الثاني. هذا يعني أن الطفل سيكون حاملا للمرض. تحدث هذه النسبة في كل حالات الحمل بغض النظر عن نتائج الحمول السابقة. (أنظر الرسم أدناه).



تظهر **الصبغة الوراثية السائدة** عندما يكون الجين المشوّه الموروث هو السائد على الجين السليم من الوالدين. يرث الإناث والذكور هذا الإضطراب بنسبة متساوية. يكفي أن يكون أحد الوالدين مصابا بالمرض ليورثه للطفل بنسبة 50%؛ كما أن خطر حدوث المرض يكون بنفس النسبة لكل حمل بغض النظر عن الحمول السابقة.



يظهر فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي أحيانا عند الأبناء بالرغم من كون الوالدين سالمين. يحدث هذا بسبب ظهور طفرة جديدة في الجين. بعبارة أُخْرى، تحدث التغيرات لأول مرة علي مستوي النُطفة أو البويضة قبل حدوث الحمل، عِوضاً عن أن يرثه الطفل من أحد الوالدين. كما أن هذا يحدث بشكل انفرادي أي بصورة عرضية. (أنظر الرسم أعلاه).

تنقسم الأسباب الثانوية لفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي إلى عدة أنماط تتميز عن بعضها البعض بفترة العلاج المطلوبة وإستجابة الطفل للتدبير الطبي (العلاج).

يحدث **إنخفاض سكر الدم الناتج عن فرط إنتاج الإنسولين العابر** لفترة قصيرة في الحالات التالية:

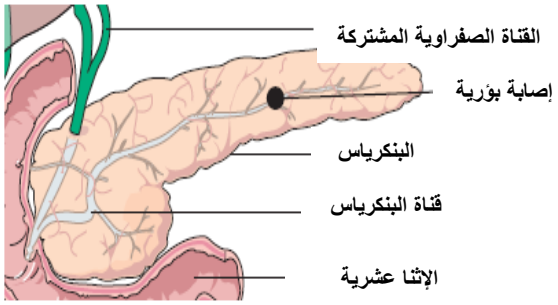
- بطء أو تأخر في النمو خلال فترة الحمل
- الأطفال المولودون لأمهات مصابة بداء السكري
- الأطفال الذين عانوا من الإختناق خلال فترة الولادة

كما يمكن للنمط العابر لفرط الإنسولين أن يظهر عند الأطفال دون وجود العوامل المهيئة للمرض كالتي ذكرت أعلاه. تستدعي الحاجة لإجراء درسات أكثر، لفهم سبب حدوث فرط الإنسولين العابر. تترافق بعض المتلازمات عند حديثي الولادة بنقص سكر الدم الناتج عن فرط أنسولين الدم. لقد لوحظ أن حالة فرط أنسُولين الدم ونزول سكر الدم تظهر بنسبة 50% عند الأطفال المصابين بمتلازمة بِكْوِذْ فايدرمان Beckwith Weidermann (متلازمة النمو غير الطبيعي). كذلك، قد يكون فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي ملمحا في متلازمات أخرى من ضمنها متلازمة تيرنر Turner Syndrome ومتلازمة كابوكي Kabuki Syndrome.

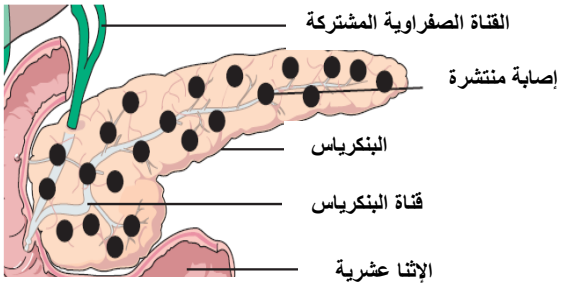
علم الأنسجة

من الناحية النسيجية، هناك شكلان رئيسيان لفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي الدائم وهما: الشكل البؤري والشكل المنتشر.

يتميز **الشكل البؤري** بكون الإصابة مُركّزة في منطقة محدودة من البنكرياس. تكون هذه الإصابات البؤرية عادة صغيرة بحدود 2- 10 ملم. تحتوي خلايا بيتا في الشكل البؤري على نواة (مركز الخلية) متضخمة محاطة بنسيج طبيعي. يظهر الشكل البؤري عند حوالي 40 - 50 % من الأطفال المصابين بحالة فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي الدائم.



يصيب **الشكل المنتشر** من فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي كامل البنكرياس. يورث هذا الشكل بصبغة متنحية، سائدة أو قد يحدث بالصُدْفة.



يختلف تدبير وعلاج الشكل المنتشرعن الشكل البؤري. يمكن للمصاب بالشكل البؤري أن يشفى إذا تم تحديد مكان الإصابة ثم إستئصالها بشكل كامل. غير أن الشكل المنتشر يتطلب إستئصال شبه كامل للبنكرياس، في حال عدم إستجابة المرض للعلاج الدوائي.

ما هي أعراض فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي؟

فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي هو حالة مرضية خِلْقِيّة. تبدأ الأعراض بالظهور، عادة بعد الولادة ببضعة أيام، لكن في بعض الأحيان قد تظهرلاحقاً في مرحلة الطفولة. تتضمن أعراض نقص سكر الدم: الرخاوة، الرجفان، سوء التغذية والخمول. كل هذه الأعراض ناجمة عن نزول مستويات سكر الدم. قد تحدث كذالك نوبات (تشنجات أو إختلاجات) نتيجة إنخفاض سكر الدم. إذا لم يصحح مستوى سكر الدم عند الطفل قد يؤدي هذا الى فقدان الوعي وإحتمال حدوث إصابة (تلف) في الدماغ.

من الأمْثل أن يُنقل الطفل المشتبه بإصابته بفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي إلى مركز مختص. هناك مركزان في في المملكة المتحدة يملكان الخبرة اللازمة في إجراء مراقبة دقيقة ومتكررة لسكر الدم، من أجل إعطاء العلاج. أحد هذين المركزين هو مستشفى جريت أورموند ستريت والآخر مشترك بين مستشفى منشستر للأطفال ومستشفى ألدر هيي Alder Hey Hospital في ليفربول.

أثناء فترة النقل إلى المركز المختص، يُراقب الأطفال عن قرب وبإنتظام من أجل الحفاظ على مستوى سكر الدم القريب من الحد الطبيعي، قدر المستطاع. إذا انخفض المستوى، تقوم الممرضة أو الدكتور المسؤول بإعطاء الغلُوكوز حقناً أو بالتقطير.

الرعاية الفورية

أول مهمة يقوم بها المركز عند وصول الطفل هي إعادة استقرار وضعه، عادة بإعطاء حقنة غلُوكوز بالتقطير عبر الوريد. بعض الأحيان يُعطى كذلك غذاء غنيا بالنشويات. غالباً ما تكون حقنة الغلُوكوز عبر الوريد هي أسرع طريقة لإعادة مستوى غلُوكوز الدم إلى المستوى الطبيعى.

قد تكون هناك ضرورة لوضع خط وريدي مركزي لإعطاء الغلُوكوز بتركيز عال للتصحيح السريع لحوادث نقص سكر الدم بالإضافة إلى الحصول على عينات الدم الضرورية.

يتم إدخال قسطرة عبر وريد مركزي غالباً ما يكون قريبا من القلب خلال عملية قصيرة تحت التخدير العام. بما أن القسطرة الوريدية المركزية توفر طريقا مباشرا لمجرى الدم، يجب الإهتمام بعنايتها. سوف تقوم ممرضات الجناح بتعليمكم كل ما تحتاجون معرفته.

طريقة تشخيص فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي

عندما تستقر حالة الطفل يقوم الفريق إما بتأكيد أو نفي تشخيص حالة فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي. يتم ذالك عادة بإجراء تحاليل دقيقة لكل من عينات الدم والبول التي أخذت خلال فترة انخفاض مستوى سكر الدم. في حال عدم نزول مستوى سكر الدم الى الحد الأدنى خلال المرحلة الأولى، ربما يلجأ الفريق الى فحص "التشخيص بالصيام" الذي يتم بتخفيض السوائل المعطاة تدريجياً لفترة معينة حتى ينخفض سكر الدم عنده (3.0 ملمول/لتر أو أقل لفترة وجيزة فقط). عندما نحصل على التشخيص أو عند (إكتمال الصيام)، يعطى الطفل الغلُوكوز حقناً بالوريد (إما بالتقطير أو عبر جهاز القسطرة الوريدية المركزية) و/ أو البدء بالتغذية لتصحيح مستوى سكر الدم الى المستوى الطبيعي.

عند التأكُد من تشخيص حالة فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي، يبدأ العلاج الدوائي للطفل لوقف إفراز الإنسولين. بينما نقوم بتقييم فعالية العلاج الدوائي، ترسل عينات دم بغرض إجراء تحاليل الجينات التي تساعد على معرفة ما إذا كان طفلك يحتاج إلى إجراء التصوير المقطعي بالإشعاع البوزيتروني 18-F-DOPA Positron Emission Tomography (PET).

التصوير المقطعي بالإشعاع البوزيتروني

يعطي التصوير المقطعي البوزيتروني صورا ثلاثية الأبعاد، تفصيلية ودقيقة. يتم ذلك بحقن النظير المشع المسمى بـ: 18-F-DOPA، لذا نشير للتصوير المقطعي بهذا الإسم.

يعتبر التصوير المقطعي بالإشعاع البوزيتروني تقنية حديثة نسبياً. الإصابة البُؤرية صغيرة جداً مما يستعصي رؤيتها بتقنية الأشعة السينية الأُخرى. بإستعمال هذا النوع من التصوير، يحاول الأطباء تحديد جُزء البنكرياس المسؤول عن الإفراز المفرط للأنسُولين. يعتمد العلاج الذي يوصي به الأطباء على نتائج التصوير.

تدبير الحالة طبياً (العلاج الدوائي)

الغاية هي إبقاء سكر الدم عند الطفل بمستوى ثابت بحدود 3.5 ملم الى 10 ملمول/لتر. يمكن أن يتحقق هذا بإعطاء تغذية غنية بالنشويات بالإضافة للأدوية المخفضة لإفراز الإنسولين.

هنالك عدة أدوية تُجرب كُلا على حِده حتي نحصل على الدواء الذي يعطي أفضل النتائج. تشمل الأدوية المستعملة في خفض إفراز الإنسولين: ديازُكْساید diazoxide، كلوروثيزايد chlorothiazide، نيفيديبين nifedipine (هذا قلما يستعمل لأنه أقل فعالية مقارنة مع الأدوية الأخرى)، غلوكاغون glucagon واكتريوتايد octreotide. سيقوم طاقم التمريض بإعطائكم نشرة المعلومات الخاصة بهذه الأدوية، أو يمكن الحصول عليها من الصيدلية، مكتب المشورة والتواصل مع المرضى (بالْز PALS) أو من موقعنا على الإنترنت.

غالباً ما يترافق فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي عند الأطفال بمشاكل التغذية التي تؤثر خاصة على حركة الطعام داخل الجهازالهضمي مع إرتجاع مريئي معدي. تعالج هذه الحالات بالأدوية، لكن أحياناً يوضع أنبوب أنفي- معدي تعطى من خلاله التغذية المتواصلة. إذا كانت التغذية عن طريق إستعمال الأنبوب مطلوبة لفترة طويلة، فغالباً ما يتطلب الأمر تركيب جهاز فغر المعدة (إدخال أنبوب عبر المعدة). ستقوم ممرضات الجناح كذلك بإعطائكم المزيد من التفاصيل مع معلومات مكتوبة.

نشجعكم على الإستمرار بإعطاء الطعام للطفل عن طريق الفم حتى لو كان يتغذى عن طريق أنبوب فغر المعدة، وذلك من أجل الحفاظ على تحفيز الفم. وهذا من شأنه أن يقلل من مشاكل التغذية على المدى البعيد.

العلاج الجراحي

قد يصبح هذا خياراً إذا كان العلاج الدوائي غير قادر على إبقاء مستويات سكر الدم بالمستوى المطلوب. إذا شُخّص الطفل بفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي البؤري الشكل، عادة بالتصوير المقطعي البوزيتروني، فسيتم إجراء عملية جراحية تحت التخدير العام لإستئصال جزء البنكرياس الذي يحتوي على خلايا بيتا المعطّلة.

غالبا ما تؤدي الجراحة إلى الشفاء من فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي البؤري الشكل. أما في الشكل المنتشر، فالخيار الوحيد للجوء لعملية جراحية للإستئصال الكامل أو شبه الكامل للبنكرياس هو فشل العلاج الدوائي. لكن لهذا خطورة كبيرة على المدى البعيد مثل: الإصابة بالسكري وقصور في وظيفة البنكرياس.

قد يحدث انخفاض سكر الدم بعد العملية في حال الشكل المنتشر، إلا أنه يكون أكثر اعتدالاً وبالتالي يستجيب للعلاج الدوائي. لكن، قد يكون انخفاض سكر الدم حادا بعد إجراء الجراحة.

آفاق المستقبل للأطفال المصابين بفرط إفراز الإنسولين الخِلْقي

أحيانا، يكون تدبير فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي معقداً. لكن عند بلوغ مرحلة من إستقرار المرض، يستطيع الطفل أن يعيش حياة طبيعية نوعاً ما.

يمكن أن يعاني الأطفال والشباب من صعوبات تتعلق بنمو الدماغ، الأمر الذي يسبب مشاكل في الذاكرة ومعالجة المعلومات. لذلك قد يحتاجون إلى دعم إضافي في المدرسة ومكان العمل.

عندما يتلقى الأطفال الصغار والرضع التغذية عبر الأنبوب الأنفي- المعدي، فهنالك إحتمال بأنهم "سينسون" كيفية تناول الطعام (عن طريق الفم). لذا فمن المهم الإستمرار بإعطاء كميات قليلة عن طريق الفم بالإضافة للتغذية المتناولة عبر الأنبوب الأنفي- المعدي. يمكن للتقييم والدعم الذي يوفره أخصائيو اللغة والتخاطب والبلع أن يساعد على تجديد الرغبة في الأكل و الشرب عن طريق الفم.

قد يصاب الأطفال، الذين خضعوا لاستئصال جُزئي أو كامل للبنكرياس، بداء السكرى المعتمد على الإنسولين. تحدث هذه الحالة عندما لا يستطيع الجزء المتبقي من البنكرياس إفراز كمية كافية من الإنسولين، الأمر الذي يستوجب حقن الإنسولين عدة مرات في اليوم.

الكثير من الأطفال المصابين بهذا النوع من السكري يستجيبون للعلاج بشكل جيد، كما أنهم يعيشون حياة طبيعية تقريباً. قد يحدث كذلك قصور في وظيفة البنكرياس حيث يصبح عاجزا عن إفراز الأنزيمات اللازمة لعملية هضم المواد الدهنية، لكن يمكن تعويض هذه الأنزيمات بإعطائها عن طريق الفم مع وجبات الطعام. سيتحسن وضع هؤلاء الأطفال باستمرار نتيجة إجراء دراسات حول هذا الموضوع وزيادة معرفتنا به.

الرعاية المستمرة

قبل العودة الي البيت، يعمل الطاقم الطبي على وضع وترتيب نظام رعاية لطفلكم. كما سنقوم بتدريبكم على كيفية مراقبة سكر الدم وإعطاء الأدوية. كما سنشرح لكم خطة تدبير حالة نزول سكر الدم عند حدوثها. كذلك، سيتم تحديد مواعيد متابعة منتظمة لطفلكم في مركز مختص بالإشتراك مع الرعاية الصحية المحلية، وسنوفر لكم أرقام هواتف الإتصال والدعم المستمر.

المعلومات الإضافية والدعم

جناح سكوريل Squirrel Ward - هاتف رقم: 8824 7829 020
الممرضات السريرية المختصة- فرط إفراز الإنسولين الخِلْقي - هاتف رقم 9200 7405 020،
تحويلة 0360، بليب 1016 أو البريد الإلكتروني: cns.hypoglycaemia@gosh.nhs.uk

منسق الخدمة - هاتف رقم 8252 7813 020
خارج ساعات العمل- هاتف رقم 9200 7405 020 ثم أطلب الطبيب المناوب في قسم الغدد الصماء.

يعتبر مركز "خدمة فرط إفرازالإنسولين الخِلْقي" في مستشفى جريت أورموند ستريت أحد المركزين الطبيين المفوضين على المستوى الوطني بما يخص فرط إفرازالإنسولين الخِلْقي في المملكة المتحدة. يتقاسم المركز الثاني كل من مستشفى الأطفال بمنشستر ومستشفى ألدر هيي في ليفربول. بما أن هذه الخدمات تقدم على المستوى الوطني، فإنها تمتلك القدرة على تطوير الخبرة العلمية في الحالات النادرة، مع تحسين التعلّم وتقديم خدمة أكثر أماناً. تم تفويض خدمة إفراز الإنسولين الخِلْقي سنة 2006.

Document translated by	IPP Interpreting and Translating Team	Date translated	31/08/2020