Cukrzyca typu 1 u dziecka z mukowiscydozą – problemy kliniczne

Diabetes type 1 in child with cystic fibrosis – clinical problems

¹Karolina Klenczar, ²Grażyna Deja

¹Oddział Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

²Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, SUM, Katowice

¹Department of Paediatrics, Paediatrics Endocrinology and Diabetes, Upper-Silesia Child Health Center, Katowice

²Department of Paediatrics, Paediatrics Endocrinology and Diabetes, Medical University of Silesia, Katowice

Słowa kluczowe

mukowiscydoza, cukrzyca związana z mukowiscydozą, cukrzyca typu 1

Key words

cystic fibrosis, cystic fibrosis related diabetes, diabetes type 1

Streszczenie

Mukowiscydoza to choroba uwarunkowana genetycznie, prowadząca do zaburzenia funkcji wielu narządów, między innymi do upośledzenia zarówno zewnątrz, jak i wewnątrzwydzielniczej czynności trzustki, a u części pacjentów do cukrzycy. Cukrzyca towarzysząca mukowiscydozie (CFRD) z reguły ujawnia się >10 r.ż., zazwyczaj rozwija się stopniowo, standardowo wymaga zastosowania insuliny posiłkowej, z biegiem czasu także insuliny bazalnej. Niezwykle rzadko dochodzi do ujawnienia cukrzycy u dziecka z mukowiscydozą w pierwszych latach życia. Cukrzyca, która pojawia się w pierwszej dekadzie życia, klasycznie kojarzy się z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (CT1). CFDR oraz CT1 to odrębne jednostki chorobowe o odmiennym mechanizmie patogenetycznym i istotnych różnicach w aspekcie klinicznym i metabolicznym. Przedstawiamy opis przypadku bardzo wczesnego ujawnienia cukrzycy u 6-letniej dziewczynki z mukowiscydozą.

Abstract

Cystic fibrosis is a genetic disease, leading to the dysfunction of many organs, including the impairment in both outside and endocrine pancreatic function and in some patients diabetes. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) usually manifests itself > 10 years of age, typically develops gradually, requires the use of prandial insulin, over time also basal insulin. Extremely rarely the onset of diabetes is observed in a child with cystic fibrosis in the early childhood. Diabetes, which occurs in the first decade of life, classically is associated with a diagnosis of diabetes type 1 (DT1). CFDR and DT1 are separate diseases with different pathogenic mechanism and significant differences in terms of clinical and metabolic syndromes. We present a case of very early onset of diabetes in a 6-year-old girl with cystic fibrosis.

Endokrynol. Ped. 2015.14.3.52.51-56.

© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.3.52.51-56.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Mukowiscydoza, inaczej zwłóknienie torbielowate, to najczęstsza u rasy kaukaskiej choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie, prowadząca do dysfunkcji nabłonka wydzielniczego w wielu narządach i gruczołach. Częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 1:2500–5000. Mutacja dotyczy genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7, kodującego białko CFTR – kanał chlorkowy zależny od cAMP [1]. Nieprawidłowa funkcja tego kanału prowadzi do zaburzenia transportu jonów chlorkowych w nabłonku wydzielniczym oraz produkcji gęstej, trudnej do ewakuacji wydzieliny. W trzustce, na skutek zalegania zagęszczonych soków trzustkowych oraz aktywacji reakcji zapalnej, dochodzi do zniszczenia tkanki zewnątrzwydzielniczej i wysp trzustkowych [1]. Skutkuje to niedoborem insuliny, glukagonu i pozostałych peptydów trzustkowych. W związku z powyższym u części pacjentów rozwija się cukrzyca towarzysząca mukowiscydozie, z ang. CFRD (*cystic fibrosis related diabetes*) [2]. Prawdopodobieństwo ujawnienia wzrasta z wiekiem, pierwsze rozpoznania wśród chorych z mukowiscydozą zwykle stawia się po 10 roku życia [3], stąd od 10 r.ż. zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw należy prowadzić regularny skrining wśród chorych na mukowiscydozę w kierunku cukrzycy [2,4]. Pierwsze objawy kliniczne CFDR są z reguły trudne do uchwycenia w codziennej praktyce. Należą do nich: niewyjaśniona okresowa polidypsja, poliuria, trudności w utrzymaniu należytej masy ciała mimo właściwego odżywiania, zahamowanie tempa wzrastania, opóźnienie dojrzewania płciowego [2,4]. Kwasica ketonowa przy rozpoznaniu występuje rzadko ze względu na zachowanie resztkowego wydzielania insuliny przez komórki β . Często CFDR ujawnia się po raz pierwszy w sytuacjach zwiększonej oporności na insulinę: w czasie ostrych infekcji układu oddechowego, terapii glikokortykosteroidowej, w okresie stosowania diety bogato węglowodanowej. W leczeniu CFDR z wyboru stosuje się insulinę, u większości pacjentów początkowo do posiłkowo, a w przypadku chorych, u których występują podwyższone wartości glikemii na czczo, do leczenia włącza się insulinę bazalną [5].

Niezwykle rzadko do ujawnienia cukrzycy dochodzi w pierwszych latach życia dziecka z mukowiscydozą – według amerykańskich danych epidemiologicznych obejmujących prawie 900 chorych jedynie w 2% CFDR rozpoznano ją u dzieci < 10 r.ż.,

we wszystkich przypadkach postać łagodną, bez hiperglikemii na czczo [3]. Cukrzyca, która pojawia się w pierwszej dekadzie życia, klasycznie kojarzy się z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (CT1). Obraz kliniczny obu typów cukrzycy istotnie różni się zarówno w aspekcie patofizjologii, jak i prowadzenia terapii.

Przedstawiamy opis przypadku wystąpienia cukrzycy o gwałtownym początku i problemy terapeutyczne w jej leczeniu u 6-letniej dziewczynki z mukowiscydozą.

Opis przypadku

Dziewczynka, z ciąży IV bliźniaczej, urodziła się przez cięcie cesarskie w 36 Hbd, z masą urodzeniową 2180 gr, długością ciała 50 cm, w skali Apgar 7 pkt. Po urodzeniu nie stwierdzono wad wrodzonych, a rozwój psychoruchowy dziecka w początkowym okresie życia przebiegał prawidłowo. Od 5 miesiąca życia u dziewczynki oraz jej brata bliźniaka pojawiły się tłuszczowe luźne stolce i nawracający kaszel. Na podstawie obrazu klinicznego oraz zwiększonego stężenia jonów chlorkowych w pocie u dzieci rozpoznano postać pokarmowo-płucną mukowiscydozy. Badania genetyczne wykazały u bliźniaków mutacje delta 508 w obu allelach genu CFTR zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7, co ostatecznie potwierdziło postawioną wcześniej diagnozę. Rodzeństwo zostało objęte opieką Kliniki Pneumologii i Mukowiscydozy Szpitala w Rabce Zdroju. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu ciężkich zakażeń układu oddechowego oraz problemów gastroenterologicznych, jak bóle brzucha, tłuszczowe stolce, podwyższone wartości transaminaz. W leczeniu stosowano suplementację enzymów trzustkowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, inhalacje i drenaż układu oddechowego, Hepatil, Essentiale forte, Ursolfalk, dietę bogatokaloryczną, bogatobiałkową i wysokotłuszczową.

W wieku 6 lat dziecko zostało przyjęte do Oddziału Diabetologii Dziecięcej GCZD w Katowicach z powodu hiperglikemii. Wywiad chorobowy był stosunkowo krótki: od 3 tygodni utrzymywała się polidypsja, poliuria, ogólne osłabienie, zmniejszony apetyt, wystąpił spadek masy ciała około 1 kilograma w ciągu tygodnia. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka opisywano jako średni: dziecko podsypane, budowa ciała asteniczna (BMI – 14,9 kg/m², tj. 25–50 centyl), fizykalnie skóra sucha, tkanka

łuszczowa podskórna miernie rozwinięta, śluzówki jamy ustnej podsychające, gardło zaczerwienione, język obłożony nalotem, nad polami płucnymi osłuchowo stwierdzono przypudłkowe furczenia. Poziom glikemii wynosił 632 mg/dl, w gazometrii nie stwierdzono kwasicy ketonowej. Zastosowano typowe leczenie: insulinoterapię dożylną oraz nawadnianie pozajelitowe, a po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego włączono leczenie insuliną sc. metodą wielokrotnych wstrzyknięć. W trakcie pobytu w szpitalu dziewczynka wraz z rodzicami wzięła udział w tygodniowym cyklu szkoleń z zakresu samokontroli cukrzycy oraz w spotkaniach z dietetykiem. Ustalono wstępne wskazówki dietetyczne: zalecono dietę bogatokaloryczną, bogatotłuszczową z ograniczeniem cukrów prostych. W dniu wypisu dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło około 12 jednostek, w tym insuliny bazalnej 2 jednostki, zaś insuliny doposiłkowej średnio 10 jednostek. Badania laboratoryjne wykazały obniżony poziom C-peptydu: 0,12 ng/ml (N: 1,1–4,4 ng/ml), podwyższoną wartość HbA1c– 12% oraz podwyższony poziom przeciwciał charakterystycznych dla CT1: GAD 982 U/l (N:<10 U/ml), IA2 34,62 U/l (<20 U/ml), ZnT8 160 U/l (ZnT8

<15 U/ml). Wyniki tych badań udokumentowały autoimmunologiczne podłoże schorzenia i pozwoliły potwierdzić diagnozę postawioną na podstawie obrazu klinicznego. U dziecka chorującego na mukowiscydozę rozpoznano kolejną, niezależną jednostkę chorobową – cukrzycę typu 1.

Dziewczynka została objęta systematyczną opieką Poradni Diabetologicznej dla Dzieci w GCZD w Katowicach. W trakcie kolejnych wizyt lekarskich weryfikowano leczenie insuliną na podstawie profilu glikemii w samokontroli, monitorowano masę ciała i wzrost dziecka, kontrolowano przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Celem optymalizacji terapii po 4 miesiącach zmodyfikowano model leczenia, wprowadzając osobistą pompę insulinową. Wstępnie wlew podstawowy insuliny został rozłożony w sposób typowy dla dziecka w tym wieku, odpowiednio do wagi. Bolusy posiłkowe ze względu na zróżnicowany skład posiłku dobierane były indywidualnie – na posiłki bogatotłuszczowe przeważały bolusy złożone z różnym czasem trwania. Rozkład dawki całkowitej odbiegał nieco od standardu, jaki powinien być zastosowany u dziecka z CT1 w tym wieku ze względu na współistnienie dwóch chorób. Baza stanowiła

Ryc. 1. Zapis leczenia dziewczynki z ostatniego miesiąca terapii – odczyt z pamięci pompy insulinowej

Fig. 1. Record of treating the girl for the last month of therapy – reading from the memory of insulin pump

stosunkowo niedużą część w porównaniu do insuliny posiłkowej stosowanej przy wysokokalorycznej diecie (150–200% zapotrzebowania dla wieku i masy ciała). Aktualna insulinoterapia przedstawia się następująco: baza 2,5 j., bolusy doposiłkowe średnio 15 j/dobę, co stanowi 0,77 j/kg m.c. Schemat leczenia bardziej przypomina rozkład typowy dla CFRD, jednak z ogólnie wyższą dawką dobową. Rozwój fizyczny dziecka po 10 mies. obserwacji przebiega prawidłowo (wzrost 119 cm, 50 pc, waga 22 kg 25–50 pc), wyrównanie metaboliczne cukrzycy było początkowo bardzo dobre, ale w ostatnim okresie ze względu na przebyte infekcje układu oddechowego i prawdopodobne zakończenie okresu remisji uległo pogorszeniu (HbA1c w okresach co 3 mies.: 6,2 %, 6,4%, 7,6%).

Na ryc. 1 przedstawiono przykładowy odczyt pompy przedstawiający poziomy glikemii oraz leczenie insuliną.

Dyskusja

Cukrzyca związana z mukowiscydozą oraz cukrzyca typu 1 to odrębne jednostki chorobowe o odmiennym mechanizmie patogenetycznym [6–8]. Destrukcja komórek β wysp trzustkowych w przypadku CFRD nie jest uwarunkowana procesem autoimmunologicznym, a częstość występowania autoprzeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 u tych pacjentów jest zbliżona do populacji ogólnej [7]. Pacjenci pediatryczni z CFRD prezentują istotne różnice w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu 1 zarówno w aspekcie auksologicznym, jak i metabolicznym [6,8]. Warto podkreślić również odrębność rekomendacji dietetycznych, które powinny być przestrzegane przez pacjentów obciążonych wymienionymi wyżej schorzeniami.

Tabela I. Cechy charakterystyczne oraz rekomendacje dietetyczne dla cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy związanej z mukowiscydozą [2,4]

Table I. Characteristics and dietary recommendations for diabetes type 1 and cystic fibrosis related diabetes [2,4]

Cechy charakterystyczne		
	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca związana z CF
Początek zachorowania	ostry, nagły	skryty
Szczyt zachorowań	dzieci	młodzi dorośli 18-24 r.ż.
Budowa ciała	prawidłowa masa ciała	prawidłowa lub niedowaga
Etiologia autoimmunologiczna	tak	nie
Niedobór insuliny	kompletny	niekompletny
Kwasica ketonowa	często przy rozpoznaniu	rzadko
Leczenie	insulina	insulina
Mikroangiopatie	tak	tak
Makroangiopatie	tak	nie
Główna przyczyna zgonu	sercowo-naczyniowa	oddechowa
Rekomendacje dietetyczne		
	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca związana z CF
Kaloryczność posiłków	$\leq$ 100% zapotrzebowania kalorycznego zależnego od wieku i płci	120–150% zapotrzebowania kalorycznego zależnego od wieku i płci
Tłuszcze	$<$ 35% zapotrzebowania kalorycznego	40%
Węglowodany	45–60%	45–50%
Białko	15–20%	200% (zalecanego dla wieku spożycia)
NaCl	1000–1500 mg/d	$>$ 1500 mg/d

Tabela prezentuje główne charakterystyczne cechy wymienionych jednostek chorobowych wraz z rekomendacjami dietetycznymi (według ISPAD i ADA) [2,4].

Należy zaznaczyć, że niezwykle rzadkością jest współwystępowanie CT1 ze zwłóknieniem torbielowatym – według wiedzy autorów dotychczas nie opisano w literaturze takiego pacjenta. Stąd bardzo trudno znaleźć zalecenia dotyczące właściwego leczenia i żywienia pacjentów cierpiących na obydwie te schorzenia. Sprawą kluczową jest konieczność pogodzenia dwóch rodzajów diet: wysokokalorycznej, bogatobiałkowej, wysokotłuszczowej, która jest zalecana dla mukowiscydozy, oraz diety w cukrzycy z ograniczeniem cukrów prostych i niskim indeksem glikemicznym. Skomponowanie odpowiednich posiłków i dobór do nich właściwego typu bolusa posiłkowego jest dla rodziców dziecka i lekarza prowadzącego trudnym zadaniem. Terapia insuliną w typowych przypadkach CFDR w porównaniu z CT1 różni się istotnie – zazwyczaj całkowita dobową dawkę insuliny jest niższa, insulina bazalna stanowi mniejszą część, niższe są też przeliczniki insulina/WW [9]. Leczenie naszej dziewczynki, prawdopodobnie ze względu na dietę, bardziej przypomina schemat typowy dla CFDR niż CT1, jednakże z wysoką dawką dobową (0,77 j/kg m.c. – w pierwszym roku leczenia).

W prezentowanym przypadku ujawnienia CT1 u tak małego dziecka kolejnym problemem w prowadzeniu insulinoterapii, który zazwyczaj nie występuje w początkowym okresie CFDR, jest szybkie wyczerpanie komórek β (krótka remisja) i całkowita zależność od insuliny podawanej przez pompę in-

sulinową. Dodatkowo leczenie nie ułatwia nieprzewidywalność zachowania, duża emocjonalność i naturalna wysoka wrażliwość na insulinę, typowa dla dzieci małych. Następną trudnością są zaburzenia trawienia i wchłaniania pokarmów, związane z nieskuteczną suplementacją enzymatyczną na skutek wydłużania czasu posiłku u małego dziecka, jak również skłonność do częstych, poważnych infekcji dróg oddechowych, przebiegających z reguły z dekompensacją cukrzycy. Wszystko to na co dzień powoduje duże dobowe wahania glikemii – średnia glikemia z ostatniego miesiąca: 122 mg/dl, SD 70 mg/dl. Leczenie przy tak licznych problemach musi być z zasady bardziej intuicyjne – jako reakcja na zaistniałą sytuację kliniczną, a mniej wynika ze stosowania znanych reguł i zasad.

Podsumowując, prezentowany przykład pokazuje, że cukrzyca ujawniona u dziecka z mukowiscydozą w pierwszej dekadzie życia może mieć całkowicie odmienny przebieg kliniczny od powszechnie znanego. Całość obrazu w tym przypadku jednoznacznie wskazuje na koincydencję dwóch niezależnych chorób. Rozpoznanie typu cukrzycy w tej sytuacji nie powinno stwarzać większych trudności ze względu na obecne markery immunologiczne oraz burzliwy przebieg samej choroby. Jednakże nawet dla doświadczonego zespołu diabetologicznego takie zestawienie chorób może stanowić rzeczywiste wyzwanie terapeutyczne. Prezentowana dziewczynka wymaga bowiem bardzo holistycznego podejścia w zindywidualizowanym leczeniu, zarówno diabetologicznym, jak i pulmonologicznym, oraz stałego wsparcia psychologa i dietetyka.

Piśmiennictwo / References

1. Zielenski J.: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*, 2000;67(2), 117-133.
2. Moran A., Pillay K., Becker D.J., Acerini C.L.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2014;15 (Suppl. 20), 65-76.
3. Moran A., Dunitz J., Nathan B. et al.: Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 2009;32(9), 1626-1631.
4. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. et al.: Clinical care guidelines for CFRD: recommendations from the cystic fibrosis foundation, the American diabetes association and the pediatric endocrine society. *Diabetes Care*, 2010;33, 2697-2708.
5. Frohnert B., Ode K.L., Moran A. et al.: Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*, 2010;33, 2660-2664.
6. Konrad K., Thon A., Fritsch M. et al.: Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 2013 Apr;36(4), 879-886.
7. Gottlieb P.A., Yu L., Babu S. et al.: No relation between cystic-fibrosis related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*, 2012;35, 57.
8. O'Shea D., O'Connell J.: Cystic fibrosis related diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 2014 Aug;14(8), 511.
9. Scheuing N., Thon A., Konrad K. et al.: Carbohydrate intake and insulin requirement in children, adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes: A multicenter comparison to type 1 diabetes. *Clin. Nutr.*, 2015 Aug;34(4), 732-738.