

درمان هایپوگلاسیسمی و ترومبوسایتوپنی همزمان در یک نوزاد: یک مطالعه‌ی موردی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱

زمینه و هدف: هایپوگلاسیسمی گذرا و ترومبوسایتوپنی از پیامدهای شناخته‌شده استرس و آسفیکی پری‌ناتال هستند و می‌توانند هم‌زمان بروز کنند. این گزارش روند بالینی نوزادی را توصیف می‌کند که با هایپوگلاسیسمی-هایپرانسولینیسیم و ترومبوسایتوپنی مقاوم به درمان‌های اولیه مواجه بود.

معرفی بیمار: نوزاد حاصل IVF که با سزارین اورژانسی در بیمارستان ولیعصر تهران در سال ۱۴۰۳ متولد شد، در ۱۵ ساعت اول زندگی دچار کاهش قابل توجه سطح گلوکز و پلاکت شد. درمان‌های اولیه شامل تزریق مکرر دکستروز و انتقال پلاکت بی‌اثر بودند. با انجام تست تحریکی گلوکاگون، هایپرانسولینیسیم تأیید شد و تشخیص هایپوگلاسیسمی ناشی از ترشح بیش‌ازحد انسولین مطرح گردید.

نتیجه‌گیری: درمان با دیازوکساید از روز دهم زندگی آغاز شد و پس از دریافت پنج دوز، هر دو مشکل هایپوگلاسیسمی و ترومبوسایتوپنی بهبود یافتند. این مورد نشان می‌دهد که در نوزادان با هایپوگلاسیسمی و ترومبوسایتوپنی مقاوم به درمان‌های معمول، باید احتمال ارتباط هایپرانسولینیسیم با اختلالات پلاکتی مدنظر قرار گیرد. بررسی بیشتر این ارتباط می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های دخیل و انتخاب درمان کمک کند.

کلمات کلیدی: دیازوکساید، هایپرانسولینیسیم، هایپوگلاسیسمی، نوزاد، ترومبوسیتوپنی.

امیر نداف^{۱،۲}، وفا قربان صباغ^{۱،۳}،
غزاله راستی^۴، راحله مرادی^۵، مبینا
تقوای نخجیری^{۳*}

۱- گروه بیماری‌های کودکان، بیمارستان ولی
عصر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات مادر، جنین، نوزاد، بیمارستان
ولی عصر، مجتمع بیمارستانی امام‌خمنی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات تغذیه با شیر مادر، بیمارستان ولی
عصر، مجتمع بیمارستانی امام‌خمنی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان
مه‌دیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،
تهران، ایران.

۵- پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، مجتمع بیمارستانی امام‌خمنی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات تغذیه با
شیر مادر.

تلفن: ۶۶۵۹۱۳۱۵-۰۲۱

E-mail: mobina.taghva@gmail.com

مقدمه

هایپوگلاسیسمی یک اختلال متابولیک شایع در روزهای اول زندگی است. زایمان زودرس، استرس پری‌ناتال یا آسفیکی، کوچکی نسبت به سن بارداری و متولد شدن از مادر دیابتی از عوامل خطر هایپوگلاسیسمی زودرس هستند.^۱ هدف درمانی اصلی پیشگیری از عوارض و اختلال رشد عصبی در بلندمدت است. ترومبوسیتوپنی نوزادی در ۷۲ ساعت نخست زندگی معمولاً به دلیل ناکارآمدی

جفت و کاهش تولید پلاکت‌ها رخ می‌دهد. هایپوگلاسیسمی پس از ۷۲ ساعت، ممکن است به علت سپسیس یا انتروکولیت نکروران ایجاد شود که معمولاً شدیدتر و طولانی‌تر است.^۲ باتوجه به اینکه استرس پری‌ناتال و آسفیکی می‌توانند زمینه‌ساز هایپوگلاسیسمی و ترومبوسیتوپنی باشند، این گزارش موردی روند بالینی و درمان هایپوگلاسیسمی و ترومبوسایتوپنی همزمان را که به درمان معمول و منفرد پاسخ ندادند، توصیف می‌کند.^۳ فرضیه ما براساس ارتباط بین هایپوگلاسیسمی-هایپرانسولینیسیم و ترومبوسیتوپنی شکل گرفته است.

معرفی بیمار

دو دوز دیازوکساید، سطح گلوکز به بیش از ۵۰ mg/dl افزایش یافت و تجویز مایعات وریدی به تدریج کاهش یافت. راه وریدی (IV line) نوزاد در روز پانزدهم زندگی خارج شد. طی پنج روز پس از شروع دیازوکساید، تعداد پلاکت‌ها به حالت طبیعی بازگشت و نیاز به انتقال پلاکت برطرف شد. با افزایش سطح گلوکز خون به بیش از ۱۰۰ mg/dl و افزایش پلاکت‌ها به بیش از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر، دوز تجویزی دیازوکساید کاهش یافت و در روز ۲۷ ام زندگی به‌طور کامل قطع شد (جدول ۱). پس از ۳۱ روز بستری، نوزاد با حال عمومی خوب و سطح گلوکز خون طبیعی ترخیص شد.

بحث

در این مقاله به شرح سیر بیماری و درمان نوزادی هایپوگلیسمی و ترومبوسایتوپنی پرداختیم. پس از شروع درمان با دیازوکساید، سطح گلوکز خون و تعداد پلاکت‌ها به حالت طبیعی بازگشتند. در موردی مشابه، Senaldi و همکارانش، یک مورد هایپرانسولینسم گذرا به همراه ترومبوسایتوپنی را گزارش کردند که هر دو پس از تجویز دیازوکساید به نوزاد ترم بهبود یافتند.^۳ همچنین، یک مورد مشابه ژاپنی مبتلا به انسولینوما با دوز پایین دیازوکساید به‌طور مؤثر درمان شد. بیمار، زنی ۶۹ ساله با نارسایی قلبی و لوپوس اریتماتوز سیستمیک بود. به‌دلیل ریسک بالای جراحی، گزینه درمان دارویی برای وی انتخاب شد. دیازوکساید برای حفظ سطح پایدار گلوکز خون با حداقل عوارض جانبی استفاده شد.^۴ Yılmaz و همکارانش در یک مطالعه موردی سریالی، روند بالینی و نتایج آزمایشگاهی ۱۷ بیمار هایپوگلیسمی هایپریانسولینمی را تجزیه و تحلیل کردند. سن بیماران بین یک روز تا هفت سال متغیر بود. درمان با دیازوکساید با موفقیت در هشت نوزاد قطع شد، در حالی‌که در سایر بیماران ادامه یافت.^۵

به‌نظر می‌رسد عدم رشد کافی و نابالغی مکانیسم‌های پانکراس باعث ترشح غیرطبیعی انسولین پس از تولد می‌شود. دیازوکساید باعث افزایش گلوکز خون می‌شود که با کاهش ترشح انسولین همراه است و با باز کردن کانال‌های K⁺-ATP در غشای سلول‌های بتای پانکراس، پاسخ انسولین را سرکوب می‌کند.^۱ کاهش اثر انسولین باعث تنظیم سطح گلوکز خون در بیماران می‌شود.

نوزاد دختر، از مادری ۴۸ ساله، که با استفاده از روش IVF بارداری شده بود، طی سزارین اورژانسی به‌دلیل محدودیت رشد داخل رحمی و کاهش ضربان قلب جنین در ۳۶ هفته و دو روز بارداری متولد شد. نمره آپگار در دقیقه اول هفت بود که با تحریک پوستی و پاکسازی راه‌های هوایی به عدد ۹ در دقیقه پنجم افزایش یافت. مادر نوزاد سابقه فشار خون مزمن داشت.

وزن تولد نوزاد ۲۴۳۵ g بود و به‌دلیل هایپوتونی و سطح گلوکز خون ۳۸ mg/dl در ۱۵ ساعت اول زندگی، به بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان پذیرش شد. درمان با دکستروز وریدی با سرعت تزریق گلوکز ۶ mg/kg در دقیقه شروع شد. بررسی معمول عفونت انجام شد و رژیم درمانی وریدی شامل آمپی‌سیلین و سفوتاکسیم برای بیمار آغاز گردید. در دوران بستری، نوزاد چندین نوبت هایپوگلیسمی با سطح گلوکز خون کمتر از ۴۵ mg/dl را تجربه کرد. در نهایت به‌دلیل هایپوگلیسمی مداوم، مایعات وریدی با سرعت تزریق گلوکز ۱۳ mg/kg در دقیقه برای نوزاد تجویز شدند. تصویربرداری پانکراس انجام شد که طبیعی بود.

در روز اول زندگی، شمارش کامل خون، ترومبوسیتوپنی حدود ۲۶۰۰۰ μl را نشان داد. با توجه به اینکه شمارش پلاکت‌های مادر طبیعی بود، ترومبوسیتوپنی خودایمن جهت نوزاد رد شد. برنامه درمانی شامل انتقال پلاکت و ایمونوگلوبولین وریدی ۱ g/kg آغاز شد، اما ترومبوسیتوپنی تا روز پنجم زندگی بهبود نیافت.

در روز ششم زندگی، سطح گلوکز خون نوزاد ۴۴ mg/dl بود که در این زمان تست تحریکی گلوکاگون با دوز ۲۰۰ μg/kg انجام شد. نتیجه تست مثبت بود و طی ۳۰ دقیقه، سطح گلوکز خون به ۷۸ mg/dl افزایش یافت. سایر آزمایشات بیانگر سطح انسولین سرم ۱۲/۳ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر، کورتیزول ۹ μg/dl، هورمون رشد ۱/۹ ng/ml، هورمون محرک تیروئید ۴/۶ واحد بین‌المللی بر لیتر و عدم وجود کتون در ادرار بودند. تست مثبت تأیید کننده هایپرانسولینسم بود و تزریق گلوکاگون به‌مدت چهار روز ادامه یافت. از روز دهم زندگی درمان با قرص دیازوکساید با دوز ۱۵ mg/kg در روز آغاز شد. علت تأخیر در شروع دارو تحریم‌های دارویی علیه کشور و عدم دسترسی سریع به دارو بود. پس از شروع

جدول ۱: طرح درمان نوزاد با هایپوگلیسمی به همراه ترومبوسایتوپنی

روز زندگی	سطح گلوکز خون (mg/dl)	سرعت انفوزیون گلوکز (میلی گرم بر کیلوگرم در دقیقه)	تغذیه‌ی دهانی با شیرخشک (هر سه ساعت)	تعداد پلاکت‌ها (بر لیتر) × ۱۰ ^۳	سرعت تزریق پلاکت (۲۵ ml)	دیازوکساید (میلی گرم بر کیلوگرم در روز)
۱	۳۸	۶	۵	۲۶	۱	-
۲	۴۵	۷/۶	۵	۴۴	-	-
۳	۵۹	۱۱/۲	NPO	۵۰	۱	-
۴	۶۶	۱۱	NPO	۱۱۵	-	-
۵	۴۰	۱۱	NPO	۴۳	۱	-
۶	۳۵	۱۳	NPO	۷۵	-	-
۷	۲۵	۱۳	NPO	-	-	-
۸	۶۰	۱۰/۴	۲	۶۳	-	-
۹	۶۰	۹/۳	۵	-	-	-
۱۰	۴۵	۹/۳	۱۰	-	-	۱۵
۱۱	۸۱	۷	۲۰	۴۶	-	۱۵
۱۲	۷۰	۴/۸	۲۵	۷۷	-	۱۵
۱۳	۸۰	۳/۶	۳۰	-	-	۱۵
۱۴	۷۱	۲/۵	۳۵	۱۲۰	-	۱۵
۱۵	۷۷	-	۴۰	-	-	۱۵
۱۶	۷۵	-	۴۵	-	-	۱۲
۱۷	۹۳	-	۴۶	۲۶۴	-	۱۰
۱۸	۹۶	-	۵۲	-	-	۱۰
۱۹	۹۶	-	۵۲	-	-	۱۰
۲۰	۹۳	-	۵۲	-	-	۱۰
۲۱	۱۰۲	-	۵۲	-	-	۴
۲۲	۱۰۴	-	۵۲	-	-	۴
۲۳	۹۷	-	۵۴	۲۳۸	-	۴
۲۴	۸۰	-	۵۴	-	-	۴
۲۵	۸۳	-	۵۴	-	-	۱/۵
۲۶	۸۴	-	۵۵	۲۰۰	-	۱/۵
۲۷	۵۶	-	۵۵	-	-	قطع تجویز

بالینی ۲۰ بیمار با انسولینوما را که با دیازوکساید درمان شده بودند، بررسی کردند. پنج بیمار پس از تجویز دوز بالای دیازوکساید ترومبوسایتوپنی غیرقابل قبولی را نشان دادند.^۶ Adachi و همکاران یک مورد نادر از ترومبوسایتوپنی ناشی از دیازوکساید را در یک زن

برخی مطالعات ترومبوسیتوپنی را به‌عنوان یک عارضه جانبی دوز بالای دیازوکساید گزارش کرده‌اند، اگرچه در مطالعات دیگر مانند مطالعه ما، دوز کم تا متوسط دیازوکساید شمارش پلاکت‌ها را به حالت طبیعی بازگردانده است.^{۳-۵} Niitsu و همکارانش در ژاپن، نتایج

جدول ۲: مقایسه مطالعات مشابه

نویسنده	جنسیت نوزاد	وزن تولد	اولین گلوکز خون هنگام تشخیص هایپوگلیسمی	علائم و نشانه‌های بیماری	پاسخ درمانی
John T. Adams و همکاران ^{۱۱}	پسر	۳۱۵۰ g	۲۳ mg/dl در ۱۴ ساعت ابتدای تولد	لرزش و بی‌قراری در ۱۵ ساعت ابتدای تولد	دکستروز وریدی + هیدروکورتیزون
S. Semiz I. و همکاران ^{۱۱}	پسر	۴۰۰۰ g	۲۴ mg/dl در سه ماهگی	تشنج و لتارژی	پانکراتکتومی و درمان با اکترونیاید بعد از آن
Dione F. Lazarine و همکاران ^{۱۲}	دختر	۱۵۹۰ g	۱۶ mg/dl در سه‌ونیم ماهگی	آپاتی در سه‌ونیم ماهگی	دکستروز وریدی
Dione F. Lazarine و همکاران ^{۱۲}	دختر	۱۶۷۰ g	۲۲ mg/dl در ۳۳ ساعت ابتدای تولد	تشنج تونیک-کلونیک در سه‌ونیم ماهگی	دکستروز وریدی
این مطالعه	دختر	۲۴۳۵ g	۳۸ mg/dl در ۱۵ ساعت ابتدای تولد	هایپوتونی	دiazoxide

۲۴ ساله با انسولینوما گزارش کردند و ایجاد ترومبوسیتوپنی را به دوز Diazoxide نسبت دادند.^۷ براساس نتایج مطالعاتی که بررسی شدند، پیشنهاد ما این است که آغاز درمان بیماران با دوزهای کم Diazoxide باشد و همچنین در طی روند درمان با Diazoxide شمارش کامل خون بیماران به‌طور دوره‌ای انجام شود.

در ارتباط با تأثیر انسولین بر عملکرد پلاکت‌ها، مطالعات آزمایشگاهی نتایج متناقضی نشان داده‌اند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که انسولین ممکن است عملکرد پلاکت‌ها را در غلظت‌های فیزیولوژیک مهار کند، درحالی‌که مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که

می‌توانند مکمل یکدیگر باشند. نتیجه‌گیری: گزارش موردی ما درباره درمان هایپوگلیسمی-هایپرانسولینسم و ترومبوسیتوپنی همزمان در دوره نوزادی بود. پیشنهاد ما این است که برای درمان موارد مقاوم، داروی مشابه در نظر گرفته شود.

References

- Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18:199-208.
- Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British Journal of Haematology.* 2011;15:155-162.
- Senaldi L, Palliyil-Gopi R, Shah B. Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Thrombocytopenia in a Neonate: Treatment and Review of Literature. *J Clin Neonatal.* 2016;2(2):122-124.
- Yasuda A, Seki T, Kitajima N, et al. A case of insulinoma effectively treated with low-dose diazoxide. *Clin Case Rep.* 2020;3:1-6.
- Yılmaz Agladıoğlu S, Savaş-Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Experience in A Series of 17 Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;3:150-155.
- Niitsu Y, Minami I, Izumiyama H, et al. Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide. *Endocr J.* 2019;2:149-155.
- Adachi J, Mimura M, Minami I, et al. Thrombocytopenia Induced by Diazoxide in a Patient with an Insulinoma. *Intern Med.* 2014;3:759-762.
- Anfossi G, Massucco P, Mattiello L, et al. Insulin exerts opposite effects on platelet function at physiological and supraphysiological concentrations. *Thromb Res.* 1996;2:57-68.
- Hu H, Hjemdahl P, Li N. Effects of insulin on platelet and leukocyte activity in whole blood. *Thromb Res.* 2002;7:209-215.
- Adams JT, Donn SM. Association of isoimmune thrombocytopenia and neonatal hyperinsulinism/hypoglycemia. *Am J Perinatol.* 1994;11(5):374-6.

11. Semiz S, Bircan I, Akçurin S, Mihçi E, Melikoglu M, Karagüzel G, et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: case report. *East Afr Med J.* 2002;10:554-6.
12. Lazarine D, Pahl M, Damiani D, Dichtchekenian V, Setian N, Okay Y. [Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: case report]. *Jornal de pediatria.* 2000;6:162-8.

Addressing concurrent hypoglycemia and thrombocytopenia in a neonate: a case report

Amir Naddaf M.D.^{1,2}
Vafa Ghorban Sabbagh
M.D.^{1,2,3}
Ghazaleh Rasti M.D.⁴
Raheleh Moradi Ph.D.^{2,5}
Mobina Taghva Nakhjiri
M.D.^{3*}

1- Department of Pediatrics, Vali-E-Asr Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Maternal, Fetal, and Neonatal Research Center, Vali-E-Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Breastfeeding Research Center, Vali-E-Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Clinical Research Development Unit, Mahdieh Training and Medical Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Breastfeeding Research Center, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66591315
E-mail: mobina.taghva@gmail.com

Abstract

Received: 23 Aug. 2025 Revised: 30 Aug. 2025 Accepted: 15 Oct. 2025 Available online: 23 Oct. 2025

Background: Neonatal hypoglycemia is a common metabolic disturbance during the first days of life, particularly in infants with risk factors such as prematurity, perinatal stress, intrauterine growth restriction, or maternal diabetes. Early onset thrombocytopenia within the first 72 hours is often attributed to placental insufficiency and reduced platelet production, whereas persistent hypoglycemia beyond this period may indicate sepsis, necrotizing enterocolitis, or hyperinsulinemic states. Given that perinatal stress and asphyxia can predispose to both hypoglycemia and thrombocytopenia, simultaneous presentation of these conditions may complicate diagnosis and management. This case report describes a neonate with persistent hypoglycemia and thrombocytopenia unresponsive to standard therapies, ultimately attributed to transient hyperinsulinism.

Case Presentation: This case was managed and documented at Valiasr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, in April 2023. A late preterm female infant born at 36+2 weeks via emergency cesarean section for intrauterine growth restriction and fetal distress presented with hypotonia and hypoglycemia (38 mg/dL) at 15 hours of life. Despite intravenous dextrose infusion up to 13 mg/kg/min, recurrent hypoglycemia persisted. Concurrently, severe thrombocytopenia (26,000/ μ L) was noted, unresponsive to platelet transfusion and intravenous immunoglobulin. Maternal platelet count was normal, excluding autoimmune etiologies. On day six, a glucagon stimulation test demonstrated a rise in glucose from 44 to 78 mg/dL, confirming hyperinsulinemic hypoglycemia. Laboratory evaluation revealed elevated insulin levels with absent ketones. Glucagon infusion was initiated, followed by diazoxide therapy (15 mg/kg/day) beginning on day ten. After two doses, glucose levels stabilized above 50 mg/dL, allowing gradual reduction of intravenous fluids. Remarkably, platelet counts normalized within five days of diazoxide initiation. Diazoxide was tapered and discontinued by day 27, and the infant was discharged on day 31 with stable glucose levels and normal platelet counts.

Conclusion: This case highlights the coexistence of transient hyperinsulinemic hypoglycemia and thrombocytopenia in a neonate, both of which responded to diazoxide therapy. The temporal relationship suggests a potential modulatory effect of insulin or diazoxide on platelet dynamics. Further clinical and mechanistic studies are needed to clarify this association.

Keywords: diazoxide, hyperinsulinemism, hypoglycemia, neonate, thrombocytopenia.