Znaczenie diagnostyki obrazowej wrodzonego hiperinsulinizmu u rodzeństwa

Significance of diagnostic imaging of congenital hyperinsulinism – clinical case of siblings

Marta Buraczewska, Agnieszka Brandt, Katarzyna Ewa Kopacz, Małgorzata Myśliwiec

Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Department and Clinic of Pediatrics, Diabetology and Endocrinology, Medical University of Gdansk

Słowa kluczowe

18-F-DOPA PET, wrodzony hiperinsulinizm, postać ogniskowa

Key words

18-F-DOPA PET, Congenital hyperinsulinism, focal form

Streszczenie

Wrodzony hiperinsulinizm jest najczęstszą przyczyną hipoglikemii wieku rozwojowego. U połowy niemowląt z rozpoznanym wrodzonym hiperinsulinizmem, u których wymagana jest resekcja trzustki, stwierdza się potencjalnie wyleczalną postać ogniskową. Przedstawiamy przypadek dwóch sióstr, u których zdiagnozowano postać ogniskową wrodzonego hiperinsulinizmu, oraz wpływ wykonanych badań diagnostycznych na zastosowane leczenie i występowanie powikłań pooperacyjnych. U starszej siostry po wykonanej subtotalnej resekcji trzustki rozwinęła się cukrzyca wymagająca insulinoterapii oraz konieczna była substytucja enzymów trzustkowych. U drugiej, młodszej siostry, u której przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym możliwe było wykonanie badania 18-F-DOPA PET, wykonano zabieg izolowanej resekcji uwidocznionego w badaniu ogniska. Dzięki takiemu postępowaniu u tej pacjentki nie obserwowano jakichkolwiek powikłań pooperacyjnych i uzyskano całkowite ustąpienie objawów hipoglikemii. Diagnostyka obrazowa za pomocą 18-F-DOPA PET pozwala na różnicowanie postaci rozlanej i ogniskowej wrodzonego hiperinsulinizmu i warunkuje dalszy sposób leczenia. Identyfikacja i dokładna lokalizacja zmian ogniskowych znajduje zastosowanie w planowaniu przedoperacyjnym, co wiąże się z resekcją ograniczoną do ogniska i w wyniku tego prowadzi do zmniejszenia powikłań pooperacyjnych u leczonych dzieci.

Abstract

Congenital hyperinsulinism is the commonest cause of hypoglycemia in childhood. Focal form of congenital hyperinsulinism is present in half of affected patients requiring surgical management. We present the case of two sisters diagnosed with focal form of congenital hyperinsulinism and the impact of diagnostic process on clinical management and postoperative complications. In Older sister subtotal pancreatectomy was performed causing insulin-dependent diabetes and need for pancreatic enzymes substitution. In second case of younger sister the decision about the surgery was made after 18-F-DOPA PET scan and selective resection of identified focal lesion was applied. In effect there were no complications after surgery and complete recovery was observed. 18-F-DOPA PET imaging allows to differentiate between diffuse and focal form of congenital hyperinsulinism and determines further management. Identification and adequate localization of focal changes allow surgical planning and in effect to perform selective focal surgery that significantly decreases postoperative complications.

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.3.52.47-50.

© Copyright by PTEIDD 2015

Endokrynol. Ped. 2015.14.3.52.47-50.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wrodzony hiperinsulinizm (ang. *congenital hyperinsulinism*, CHI) jest najczęstszą przyczyną hipoglikemii wieku rozwojowego, a diagnostyka i leczenie stanowią jeden z trudniejszych aspektów współczesnej endokrynologii i diabetologii. U połowy niemowląt z CHI, u których wymagana jest resekcja trzustki, stwierdza się potencjalnie wyleczalną postać ogniskową [1].

Postać morfologiczna CHI uwarunkowana jest podłożem genetycznym, a jej rozpoznanie warunkuje dalszy sposób leczenia. W CHI wyróżnia się zmiany rozlane oraz ogniskowe. Postać rozlana hiperinsulinizmu obejmuje wszystkie komórki β w trzustce. Postać ta powstaje głównie w wyniku mutacji enzymatycznych oraz czynników transkrypcyjnych, a także w przebiegu niektórych mutacji genów *ABCC8* i *KCNJ11*. U pacjentów z postacią rozlaną CHI wskazane jest leczenie farmakologiczne, a w przypadku braku efektu terapeutycznego zalecane jest wykonanie zabiegu subtotalnej pankreatektomii, co niestety wiąże się z szeregiem powikłań, takich jak cukrzyca i inne zaburzenia w gospodarce węglowodanowej, a także z koniecznością suplementacji enzymów trzustkowych.

Zmiany ogniskowe (ang. *focal hyperinsulinism*, FoHI) stanowią połowę przypadków hiperinsulinizmu niereagującego na leczenie farmakologiczne. Obejmują one zazwyczaj małe obszary w trzustce o wymiarach 2–5 mm, a ich przyczyną jest utrata matczyne allele w rejonie 11p15, na krótkim ramieniu chromosomu 11 zawierającym geny *ABCC8* i *KCNJ11* [2]. Postać ogniskowa hiperinsulinizmu jest zwykle sporadyczna, chociaż rzadko obserwowane są zachorowania wśród rodzeństwa [1, 3]. Rozpoznanie tej postaci jest niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ pacjenci z FoHI są kandydatami do limitowanej pankreatektomii, która wiąże się z całkowitym wyleczeniem.

Konwencjonalne badania, takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny, nie są w stanie wykryć zmian ogniskowych w trzustce [4–8]. Obrazowanie przy pomocy badania PET (ang. *Positron Emission Tomography*) ze znacznikiem [^{18}F]-L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny (18-F-DOPA) zrewolucjonizowało diagnostykę wrodzonego hiperinsulinizmu. Wprowadzona do praktyki lekarskiej w roku 2003 diagnostyka za pomocą 18F-DOPA PET pozwala na różnicowanie postaci rozlanej i ogniskowej CHI. Badanie to dia-

gnozuje 75–100% zmian ogniskowych i w 100% wskazuje lokalizację wykrytej zmiany [4, 9]. Identyfikacja i dokładna lokalizacja zmian ogniskowych znajduje zastosowanie w planowaniu przedoperacyjnym, co wiąże się z resekcją ograniczoną do ogniska i w wyniku tego prowadzi do zmniejszenia powikłań pooperacyjnych. W Polsce w chwili obecnej wykonanie badania 18-F-DOPA PET jest dostępne i w pełni refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek dwóch sióstr będących pod opieką Katedry i Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu wrodzonego hiperinsulinizmu.

Starsza siostra urodzona o czasie drogą cesarskiego cięcia, z ciąży I, porodu I, z masą urodzeniową 4300 g, w skali APGAR otrzymała 9 punktów. W drugiej dobie życia u pacjentki odnotowano ciężką hipoglikemię (4mg/dl) w przebiegu hiperinsulinemii (40 uIU/ml) pod postacią zaburzeń świadomości. Dziecko przekazano do dalszej diagnostyki do Kliniki Chorób Metabolicznych, gdzie rozpoznano CHI. Pomimo próby leczenia Diazoksydem oraz analogami Somatostatyny u pacjentki obserwowano dalsze hipoglikemie i pogorszenie stanu klinicznego. Ostatecznie w drugim miesiącu życia podjęto decyzję o leczeniu chirurgicznym i wykonano zabieg subtotalnej pankreatektomii. W wykonanym badaniu histopatologicznym usuniętej tkanki stwierdzono pojedyncze ognisko w trzustce, odpowiedzialne za hiperinsulinizm u dziecka. Po zabiegu u pacjentki obserwowano liczne hiperglikemie (>250mg/dl) wymagające włączenia insulinoterapii, początkowo pod postacią dwóch podskórnych wstrzyknięć po 0,5 jednostki insuliny krótkodziałającej, a następnie zastosowano ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej. Konieczna była także substitucja enzymów trzustkowych. Ponadto u pacjentki stwierdzono niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz w badaniu ultrasonograficznym powiększoną wątrobę. W kolejnych latach pacjentkę wielokrotnie hospitalizowano w Katedrze i Klinice Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii w Gdańsku z powodu słabego przybierania na wadze, wahających się poziomów glikemii oraz hepatomegalii i podwyższonych enzymów wątrobowych. Dodatkowo u dziecka rozpoznano niedoczynność tarczycy oraz

celiakę, po czym wprowadzono dietę bezglutenową. Stopniowo obserwowano poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz stabilizację stanu klinicznego. Pacjentka wymagała stosowania insulinoaterapii przez 2 lata, po czym podjęto próbę odstawienia insuliny. W kolejnych badaniach kontrolnych stwierdzano prawidłowe wyrównanie cukrzycy. W chwili obecnej w dalszym ciągu wymaga suplementacji enzymów trzustkowych, hormonów tarczycy, witamin oraz diety bezglutenowej. W wykonanych w roku 2014 badaniach kontrolnych stwierdzono dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy (HbA1c 6,1%), brak odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych oraz prawidłowy obraz wątroby w USG jamy brzusznej.

U drugiej, młodszej siostry, urodzonej o czasie z ciąży II, porodu II, drogą cesarskiego cięcia, z masą urodzeniową 3780 g, objawy hipoglikemii (zaburzenia świadomości, problemy w karmieniu) wystąpiły również po urodzeniu. Po postawieniu rozpoznania wrodzonego hiperinsulinizmu pacjentkę także przekazano do Kliniki Chorób Metabolicznych, gdzie stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne. Dzięki dostępnej w tym czasie diagnostyce obrazowej przy pomocy 18-F-DOPA PET u pacjentki w drugim miesiącu życia wykonano badanie i uwidoczniło pojedyncze ognisko wzmożonego wychwytu F-DOPA w trzonie trzustki, które poddano izolowanej resekcji. U pacjentki zarówno w okresie pooperacyjnym, jak

i w kolejnych latach podczas wykonywanych badań kontrolnych nie obserwowano jakichkolwiek powikłań pooperacyjnych i uzyskano całkowite ustąpienie objawów hipoglikemii.

Dyskusja

Diagnostyka i leczenie wrodzonego hiperinsulinizmu w okresie niemowlęcym to jeden z trudniejszych aspektów współczesnej endokrynologii i diabetologii. Postępowanie kliniczne wiąże się z wieloma komplikacjami znacząco wpływającymi na stan zdrowia pacjenta jak i jakość życia całej rodziny. Leczenie chirurgiczne w Europie przez długi czas ograniczone było tylko do subtotalnej pankreatektomii, natomiast dostępne w ostatnich latach możliwości różnicowania postaci ogniskowej i rozlanej w znaczny sposób zmieniły sposób leczenia chirurgicznego i wpłynęły na dalszy przebieg choroby [10]. W wielu publikacjach podkreśla się ogromne znaczenie badania obrazowego tuż przed zabiegiem chirurgicznym, co pozwala na bardziej selektywny charakter wykonywanego zabiegu i wiąże się z tym mniejszą ilością powikłań pooperacyjnych [4, 10]. Obecnie dodatkowym atutem przemawiającym za wykonywaniem diagnostyki obrazowej we wrodzonej hipoglikemii w Polsce jest stosunkowo łatwy dostęp do badania oraz pełna refundacja przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tabela I. Charakterystyka porównawcza diagnostyki, leczenia i powikłań CHI u dwóch sióstr
Table I. Comparison of diagnosis, treatment and complications of CHI of described siblings

Parametr	Starsza siostra	Młodsza siostra
Diagnostyka obrazowa 18-F-DOPA PET	nie	tak
Zastosowane leczenie operacyjne	Subtotalna pankreatektomia	Resekcja ogniska
Insulinoaterapia po operacji	tak	nie
Suplementacja enzymów trzustkowych po operacji	tak	nie
Parametry biochemiczne		
Poziom glikemii (mg/dl)	80–300	94–115
HbA1c (%)	5,6–6,1	5,3
Hb (g/dl)	9,9–12,1	12,4–12,8
AST (U/l)	40–108	41–50
ALT (U/l)	33–90	18–42
GGTP (U/l)	55–678	108

Wnioski

Wprowadzona niedawno w Polsce diagnostyka obrazowa za pomocą 18-F-DOPA PET pozwala na różnicowanie postaci rozlanej i ogniskowej wrodzonego hiperinsulinizmu i warunkuje dalszy spo-

sób leczenia. Identyfikacja i dokładna lokalizacja zmian ogniskowych znajduje zastosowanie w planowaniu przedoperacyjnym, co wiąże się z resekcją ograniczoną do ogniska i w wyniku tego prowadzi do zmniejszenia powikłań pooperacyjnych u leczonych dzieci.

Piśmiennictwo / References

1. Hussain K.: Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy, *Horm Res* 2008;69, 2-13.
2. Arnoux J.B., Verkarre V., Rossignolet S. et al.: Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiologies of Focal ATP- Sensitive Potassium Channel Hyperinsulinism and Beckwith- Wiedemann Syndrome. In: C.A. Stanley, D.D. de León (eds): *Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders*. Front Diabetes. Basel, Karger, 2012;vol 21, 43-56.
3. Ismail D., Smith V.V., de Lonlay P. et al.: Familial focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 24-28.
4. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C. et al.: Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011;6, 63.
5. States L.J., Adzick N.S. et al.: Localization of a Focal Lesion of Congenital Hyperinsulinism: Imaging and Surgery. In: C.A. Stanley, D.D. de León (eds): *Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders*. Front Diabetes. Basel, Karger, 2012;vol 21, 71-78.
6. Ribeiro M.J., de Lonlay P., Delzescaux T. et al.: The added value of [18F]fluoro- L- DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007;34, 2120-2128.
7. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R. et al.: Accuracy of [18F] fluoro-dopa positron emission tomography for diagnosing and localizing Focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 4706-4711.
8. Otonkoski T., Nanto-Salonen K., Sepanen M. et al.: Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]- DOPA positron emission tomography. *Diabetes*, 2006;55, 13-18.
9. Mohamed Z., Arya V.B., Hussain K.: Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2012;4(4), 169-181.
10. Beltrand J., Caquard M., Arnoux J.B. et al.: Glucose Metabolism in 105 Children and Adolescents after Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 2012;vol 35, 198-203.