

Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (2): Diagnostiske og terapeutiske aspekter

Oddmund Søvik¹, Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Eirik Vangsøy Hansen²,
Pål Rasmus Njølstad^{1,2,3}

¹Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og ²Barneklubben, Haukeland
Universitetssykehus, Bergen

Innledning

Ser man bort fra hypoglykemi forbundet med behandlingen av diabetes, er hyperinsulinisme (HI) den viktigste årsak til hypoglykemi hos barn. Betegnelsen nesidioblastose som et synonym til HI bør nå helt utgå, fordi nesidioblastose henpeiler på et histologisk bilde i den endokrine pankreas som sees også hos friske nyfødte. HI er en potensielt svært alvorlig tilstand som kan medføre kramper, forsinket utvikling og permanent hjerneskade. I en tidligere artikkel (1) omtalte vi de molekylære og genetiske aspekter ved HI og redegjorde for de senere års store framskritt i den genetiske klassifiseringen. Man vet nå at medfødt HI kan skyldes mutasjoner i seks forskjellige gener. Denne klassifiseringen er ikke noe rent akademisk anliggende, for som vi skal se, er et rasjonelt valg av terapi noen ganger avhengig av den molekylærgenetiske diagnose.

Histopatologisk deles HI også i fokal og diffus form. I foreliggende artikkel redegjør vi for både klassiske og nyere diagnostiske og behandlingssmessige muligheter (2, 3). Det understrekes at barn som har såkalt "fokal HI" i dag kan helbred-

es med kirurgi. Det understrekes også at barn med medfødt HI bør tas hånd i ulike spesialiserte sentra hvor det kan tilbys genetisk, biokjemisk og klinisk utredning, moderne bildediagnostikk, kirurgi og oppfølging. Siden sist vi behandlet dette emne i norsk sammenheng (4) har PET-scan kommet som et meget verdifullt diagnostisk hjelpemiddel. Ved Barneklubben i Bergen har vi i mange år hatt en spesiell forskningsmessing og klinisk interesse for HI. Dette har ført til verdifull erfaring med denne sjeldne tilstanden, spesielt når det gjelder genetisk, biokjemisk og klinisk utredning av HI, bestemmelse av hvem som bør henvises til PET-scan og/eller kirurgi, samt valg av behandling ved videre oppfølging.

Diagnostikken

Klinisk presentasjon

HI debuterer vanligvis i løpet av de første dagene etter fødselen hos fullbårne eller for tidlig fødte, med uspesifikke symptomer på hypoglykemi (ernæringsproblemer, irritabilitet med kramper). Barna kan være store for alderen, men fravær av makrosomi utelukker ikke diagnosen. Sjeldnere ganger kan HI debutere senere i spedbarnsalderen. Hypoglykemien ved HI er persisterende og krever ekstra næringstilførsel. For å oppnå

³: Korrespondanse til:

Professor Pål Rasmus Njølstad
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975153
E-post: pal.njolstad@uib.no

normoglykemi må den intravenøse glukosetilførselen være 8 mg/kg/min eller mer, mot normalt 4-6 mg/kg/min.

Hva er hyperinsulinisme?

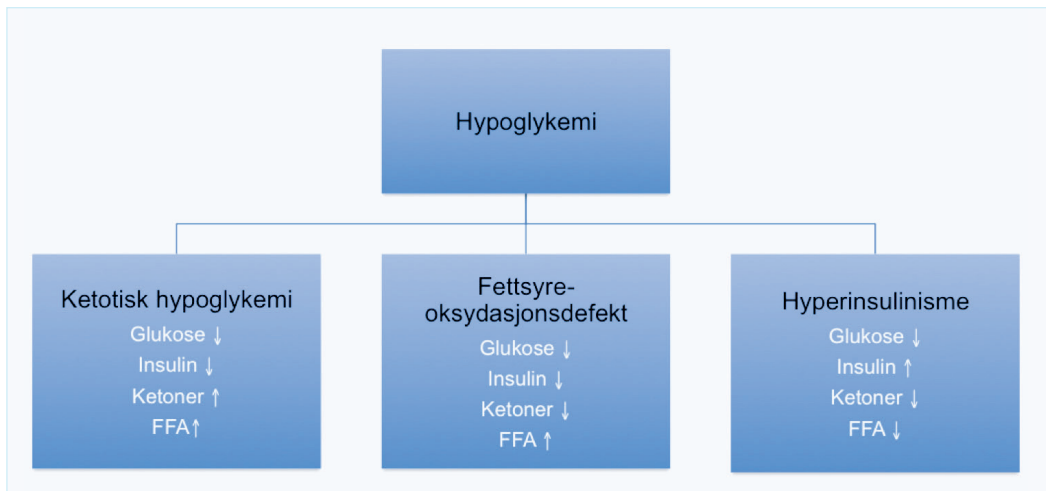
Det må sterkt understrekes at plasma-insulin ikke kan bedømmes uten en korresponderende blodglukose. Man bør tilstrebe tre sett med glukose og insulin målt samtidig i plasma. Men beregning av ratio glukose/insulin har begrenset verdi. Det man må være klar over er at insulin normalt skal være "skrudd av" ved hypoglykemi. Har man således en blodglukose på mindre enn 2,8 mmol/l, skal samtidig målt plasmainsulin normalt være < 2 mU per ml (5). Å legge avgjørende vekt på en lav insulinverdi kan også lede på feil spor fordi insulin kan være bare periodisk forhøyet, eller det kan forekomme hurtig degradering av insulin i leveren. Konklusjonen er at diagnosen HI kan oversees ved bare å vurdere glukose og insulin. Det er derfor nyttig i tillegg å se etter tegn på økt insulinvirkning, slik som lave verdier for ketoner og frie fettsyrer. En spesielt kraftig glukoserespons på glukagon kan også støtte diagnosen HI.

For diagnosen bør man få tatt en blodprøve på et tidspunkt med hypoglykemi (blodglukose < 2,8 mmol/l). I denne prøven bør man som et minimum få målt glukose, insulin, frie fettsyrer og β -hydroksybutyrat (keton). Om mulig bør man også få målt laktat, ammoniakk, kortisol, veksthormon og acylkarnitiner. Det kan kreve noe erfaring å

bedømme prøvene, men lave verdier for frie fettsyrer og ketoner vil støtte diagnosen HI fordi insulin er en potent hemmer av lipolysen. Når diagnosen HI er stilt, vil det vanligvis være molekylærgenetisk diagnostikk som kan bestemme hvilken genetisk subtype HI som foreligger. De fleste pasientene vil ha en defekt i kalium-kanalen eller HI av ukjent årsak. Noen få kan ha en overaktivitet av glutamat dehydrogenase (GDH). Typisk klinikk ved denne tilstanden er debut etter neonatalperioden, hyperammonemi og hypoglykemi etter inntak av mat (proteinintoleranse).

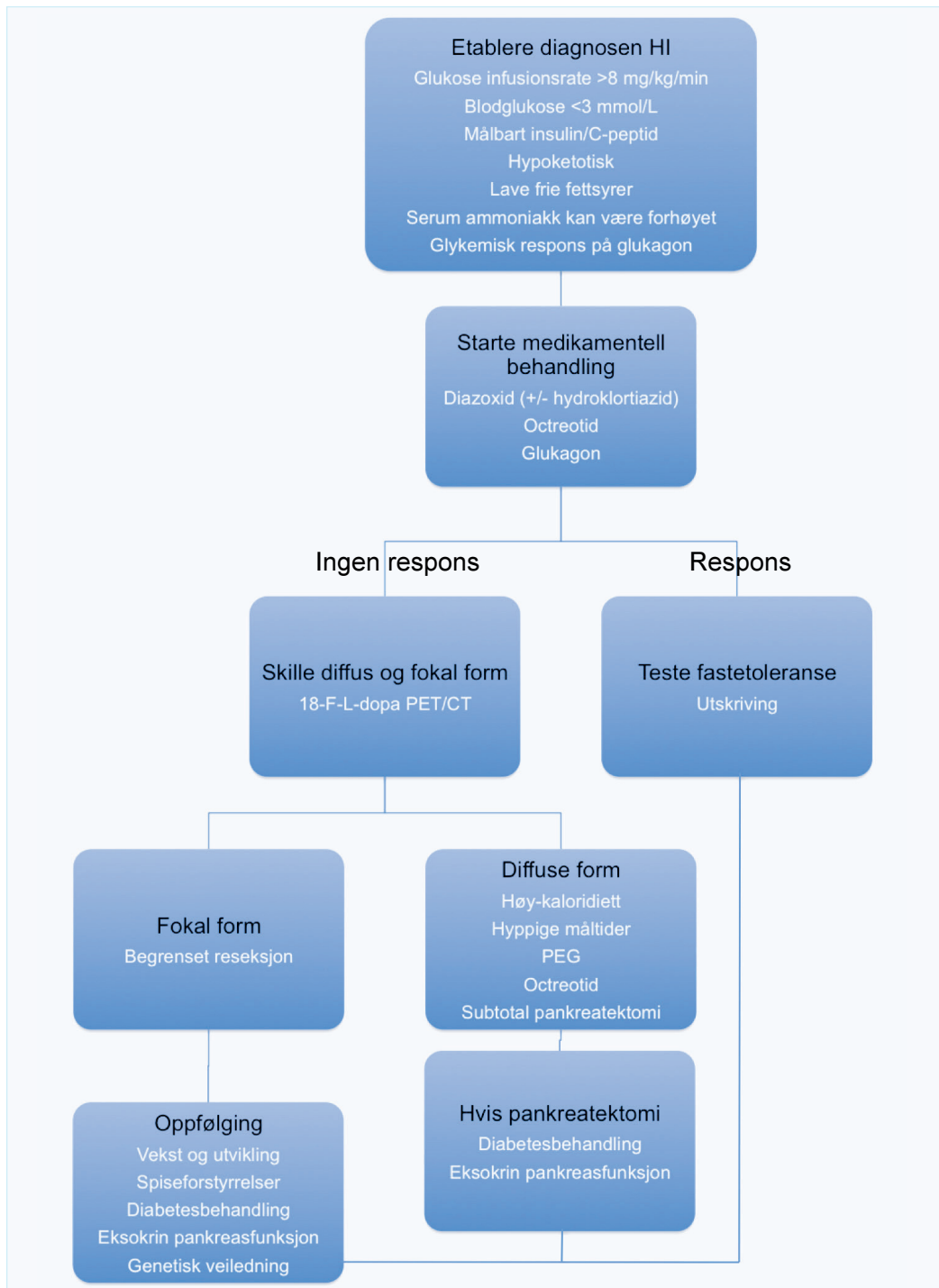
Differensialdiagnose

Måling av frie fettsyrer og β -hydroksybutyrat kan effektivt skille mellom de tre viktigste hypoglykemitypene hos barn, nemlig HI, ketotisk hypoglykemi og fettsyreoksydasjonsdefekter (Fig.1). Ketotisk hypoglykemi volder ingen diagnostiske problemer i nyfødttperioden og sees typisk i 2-3 årsalderen. HI og hypoglykemi er en kjent del av det kliniske bilde ved Beckwith-Wiedemanns syndrom. Selv om høy fødselsvekt er vanlig ved både denne tilstanden og HI, kan de to sykdommene ofte skilles klinisk ved at barn med Beckwith-Wiedemanns syndrom har makroglossi, abdominale midtlinjeanomali og karakteristiske streker på øreflippene. Neonatal panhypopituitarisme kan klinisk arte seg som HI. Forhøyet ammoniakk kan tyde på aktiverende mutasjoner i glutamat dehydrogenase. Acylkarnitiner kan gi



Figur 1

Hovedårsaker til hypoglykemi med biokjemiske karakteristika. FFA, frie fettsyrer.



Figur 2
Flytdiagram for diagnose og behandling av HI, modifisert etter (3).

holdepunkter for SCHAD. Dette er spesielle former for HI som er omtalt tidligere (1). En påført HI kan en sjelden gang sees ved Münchhausen by proxy. Insulinomer kan sees helt bort fra hos spedbarn, men kan forekomme ytterst sjelden hos eldre barn.

Diffus eller fokal sykdom?

Det er angitt at omlag halvparten av barn med HI har fokal sykdom (6). Det aller viktigste poeng i dagens diagnostikk er å skille mellom diffus og fokal sykdom (Fig. 2). Grunnen til dette er åpenbar: Ved fokal sykdom vil kirurgi være helbredende, forutsatt at det ikke tilstøter spesielle komplikasjoner. Tidligere ble fokal HI diagnostisert ved selektiv kateterisering av pankreas, kombinert med per operativ histologisk undersøkelse. I dag er PET-scan den metode man vil velge. Undersøkelsen bygger på at ¹⁸F-DOPA (18-fluoro-L-3,4-dihydroxyfenylalanin) akkumuleres i β -cellene. Selv om utstyr for denne undersøkelse nå er tilgjengelig ved flere sykehus i inn- og utland, betyr ikke dette at alle kan eller bør utføre undersøkelsen. Her som ellers er det nødvendig å se et minimum av pasienter for å få den nødvendige erfaring. Dette blir et spesielt kritisk forhold når man som her har å gjøre med en meget sjelden tilstand. Økonomiske betraktninger vil også komme i betraktning, fordi den nevnte isotopen som her benyttes, har kort halveringstid og er svært kostbar. Norske pasienter har inntil nå vært undersøkt i Paris og Odense, men vi er kjent med at pasienter også kan henvises til Turku (Åbo) og Berlin. Ellers har Philadelphia (USA) et førsteklasses tilbud. Det bør velges et undersøkelsessted som samtidig har et kirurgisk tilbud.

Et vanskelig valg er hvilke pasienter som skal sendes til utlandet for å få utført PET-scan. Molekylærgenetisk utredning vil i noen tilfeller avklare dette. Dersom en pasient er homozygot eller compound heterozygot for an ABCC8 (SUR1)-mutasjon og foreldrene begge er heterozygoter, har pasienten en sikker diffus form og PET-scan er ikke indisert. Dersom pasient og far er heterozygote for en ABCC8-mutasjon, er det mulig at pasienten i tillegg har en somatisk mutasjon i pankreas og dermed en fokal form som kan avklares med PET-scan. Dersom de molekylærgenetiske analysene ikke er avklarende, vil det være klinikken som avgjør. I så fall legges det vekt på om det kan oppnås tilfredsstillende

blodsukkerkontroll med medikamentell behandling, spesielt når det gjelder effekt av diazoxid. Fokale former er vanligvis vanskelige å kontrollere med medikamentell behandling.

Behandling

Medikamentell og dietetisk behandling

Behandlingen av barn med HI kan være svært krevende, spesielt hvis det forekommer tilleggsproblemer i form av hjertefeil, sepsis eller væske/elektrolyttforstyrrelser. Barna bør om mulig komme til et senter som har erfaring og de nødvendige ressurser. Kliniske hovedutfordringer er å unngå akutt, symptomatisk hypoglykemi og sikre normal vekst og psykomotorisk utvikling. Det finnes ingen konsensus om hva som er behandlingsmål ved HI. Når det gjelder blodsukkerverdier, er det ikke mulig å angi trygge nedre grenser. Dette skyldes blant annet unøyaktige blodsukkerapparater og individuelle forskjeller med hensyn på symptomgivende hypoglykemi. Et nylig angitt behandlingsmål er å holde blodglukose over 4 mmol/l (7).

Selv om det er begrenset hva man kan oppnå dietetisk, er det viktig å sørge for et adekvat kostopplegg både før og etter kirurgi når det er funnet indisert. Seinere år har det vært en trend til å benytte intensivt per oral ernæring, spesielt i tilfelle diffus form hvor en har valgt ikke å benytte kirurgi. Bakgrunnen er at noen barn kan "vokse av seg" tilstanden i småbarnsalderen slik at økt kaloritilskudd brukes for å avvente spontan bedring (8). Med PEG og en kyndig klinisk ernæringsfysiolog kan det lages et opplegg med ekstra tilskudd av karbohydrater i melken som gis i form av hyppige måltider på dagtid og kontinuerlig gastrisk tilførsel om natten. En ulempe med dette regimet er risiko for spiseforstyrrelser og overvekt. I lettere tilfeller kan det være tilstrekkelig med hyppige måltider, nattmåltid til omtrent ett års alder og tilskudd av ukokt maisstivelse gitt til kvelden dersom morgenblodsukkeret er lavt.

Medikamentell behandling

Tabell 1 gir en oversikt over de aktuelle medikamenter. Nifepidin, en agonist for kalsiumkanalen, er ikke tatt med fordi nytteverdien er dårlig dokumentert (3).

Diazoxid: Dette er en K-ATP-kanalagonist som ikke kan forventes å virke ved genetiske defekter i

Tabell 1

Medikamentell behandling av hyperinsulinisme

Medikament	Virkning	Dose	Administrasjon	Bivirkninger
Diazoxid (Proglidem)	K-ATP-kanalagonist	5-15 mg/kg/24 t	Per oralt x 1-2	Væskeretensjon, økt hårvekst
Octreotid (Sandostatin*)	Hemmer insulinsekresjon distalt for K-ATP- kanalen	5-20 µg/kg/24 t	S.c. eller i.v.	Gastrointestinale Endokrine? Langtidsbivirkninger?
Glukagon	Mobiliserer leverglykogen	1 mg/24 t	I.v. infusjon	Ingen, ev. kvalme

*: Finnes i styrke 500 µ/ml som egner seg best for s.c. injeksjon og 200 µ/ml som benyttes til pumpe.

kanalen. Men situasjonen er den at medisinsk behandling ofte må forsøkes før resultatet av den genetiske testingen foreligger. Diazoxid (5-15 mg/kg/24 t) gis per oralt to eller tre ganger daglig. Manglende respons på diazoxid kan tas som et holdepunkt for kanaldefekt. Noen utvikler kompliserende væskeretensjon hvorfor behandlingen må kombineres med et diuretikum (hydroklortiazid) i tilfelle vektøkning eller tegn på hjertesvikt. Økt hårvekst, spesielt i ansikt, rygg og underekstremiteter, er en vanlig bivirkning. Denne er doseavhengig, og kan om den er sjenerende bedres ved å redusere dosen diazoxid for eksempel ved å legge octreotid til behandlingen.

Octreotid (Sandostatin[®]): Octreotid er en langsomtvirkende analog av det naturlige forekommende somatostatin som har en rekke endokrine virkninger, deriblant hemning av glukagonsekresjonen. Insulinsekresjonen hemmes distalt for K-ATP-kanalen. Doseangivelsen for octreotid er 5-20 µg/kg/24 timer, enten sukutant eller som i.v. infusjon. Octreotid finnes i to styrker, 200 og 500 µg/ml. Vi har god erfaring med kontinuerlig infusjon med insulinpumpe. I så fall brukes 200 µg/ml.

Glukagon: Glukagon kan være til nytte i akutte faser hvis det foreligger adekvate mengder leverglykogen. Glukagon kan gis med 1 mg/24 t som i.v. infusjon. I større doser er glukogen et potent stimulus for insulinsekresjon. Behandling med kontinuerlig infusjon er særlig aktuelt initialt under utredningen og ved PET-scan fordi pasienten ikke

bør bruke diazoxid eller octreotid i forbindelse med denne prosedyren.

Kirurgisk behandling

Behandling av HI er en oppgave for en barnekirurg med spesialkompetanse i feltet. Kirurgisk behandling må vurderes på basis av responsen på medisinsk behandling, genetiske tester og bildediagnostikk. Kirurgi er først og fremst indisert når det foreligger holdepunkter for fokal sykdom. Men det er også indisert der hvor en diffus sykdom ikke kan behandles adekvat med medisinsk og dietetisk intervensjon. Avgjørende for vurderingen vil være risikoen for alvorlige hypoglykemiske episoder. Man er i dag mer tilbakeholdne enn tidligere med subtotal (95-98%) pankreatektomi. Grunnen til dette er den høye forekomst av sekundær diabetes (9). Men diabetesrisikoene må veies opp mot risikoen for uventede og alvorlige episoder med hypoglykemi under den medikamentelle behandling. Hvis slike tilfeller leder til hjerneskader som kunne vært unngått med kirurgi, blir man som lege sent tilgitt. Konservativ behandling av HI er i tillegg praktisk utfordrende å gjennomføre og kan være svært krevende for foreldrene. Mors subita har forekommet under medikamentell behandling av HI i sykehus (10).

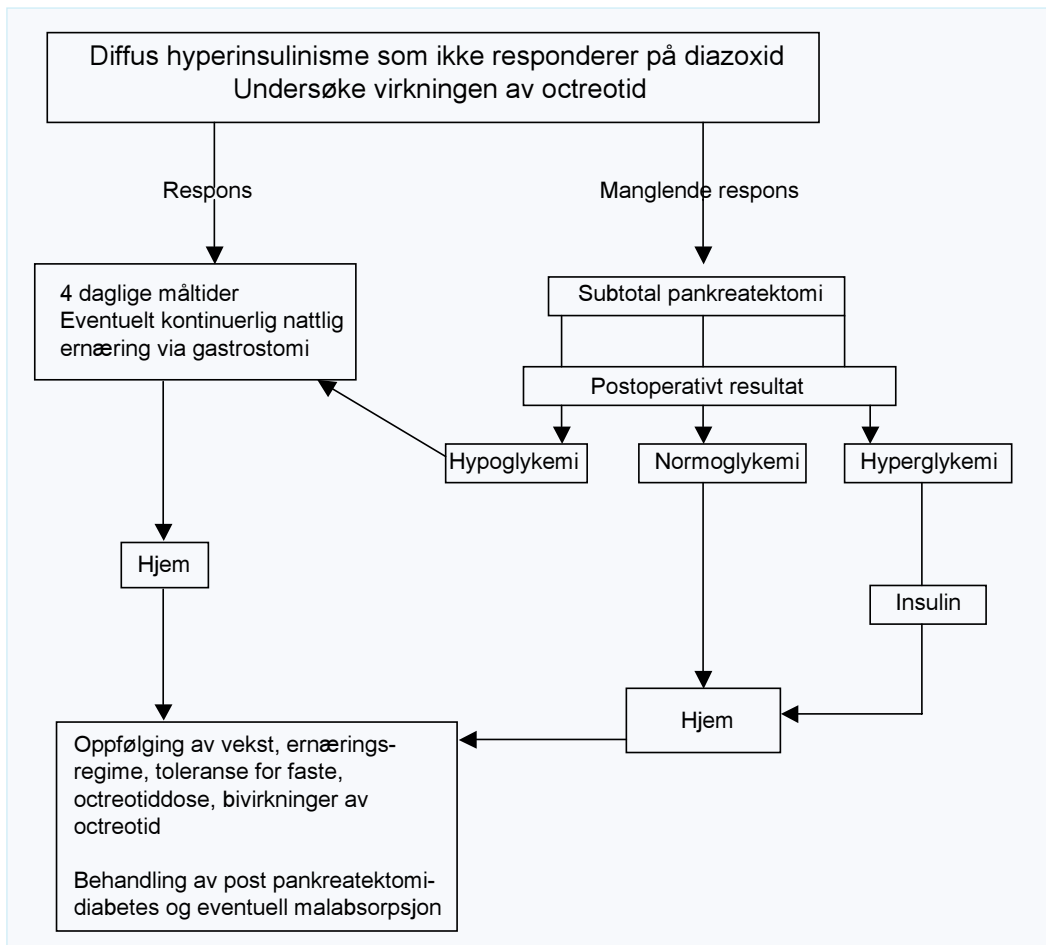
Spørsmålet om hvor kirurgisk behandling skal finne sted (innland/utland?) må vurderes i sammenheng med diagnostikken. Det er ønskelig, om ikke helt nødvendig, at kirurgien og bildedia-

gnostikk med eventuell påvisning av et insulinproduserende fokus, foregår på et og samme sted. Et viktig punkt er at kirurgien bør inkludere per operativ histologisk undersøkelse av pankreas. Dette krever en patolog med erfaring i feltet.

Kontroll og oppfølging

Ved Barneklinikken i Bergen har vi hatt en spesiell interesse for HI, både forskningsmessig og klinisk. Vi utfører molekylærgenetisk diagnostikk av alle kjente hypersinulismegener og har hatt et utstrakt samarbeid med flere utlandske miljø vedrørende disse pasientene. Per i dag følger vi vel 15

pasienter med HI. Vi har god erfaring med at familiene kan komme samtidig slik at de kan utveksle erfaringer seg imellom. De får individuelle samtaler med lege, sykepleier, klinisk ernæringsfysiolog og sosionom. Under oppholdet måler alle pasientene HbA1c og blodsukker før og i noen tilfeller etter måltidene. Vi benytter kontinuerlig blodsukkermåling dersom det er mistanke om nattlig hypoglykemi eller behandlingen endres vesentlig under oppholdet. Pasienter med fokal HI kan helbredes med kirurgi, og kan deretter følges poliklinisk en gang i året, noe hyppigere den første tiden. Den store behandlingsmessige utfordring er diffus HI, og særlig der hvor diazoxid ikke virker. Fig. 3 angir en plan for den oppfølgende behandl-



Figur 3

Flytskjema for medikamentell og kirurgisk behandling av pasienter med HI som ikke responderer på diazoxid, modifisert etter (3).

ing av diffus HI. Kirurgi kan unngås ved adekvat respons på diazoxid eller octreotid og et godt dietetisk regime. Hvis octreotid ikke har den ønskede virkning, er subtotal pankreatektomi nødvendig. Resultatet av den operative behandling kan være varierende, slik det ble vist i et klassisk arbeid (11). Stabiliseres blodsukkeret, kan pasienten følges videre med rutinekontroller. Pasienter som er operert kontrolleres med serum- og fecesmarkører for malabsorpsjon samt ultralyd av pankreas. Varig post operativ hyperglykemi vil kreve insulin. Ved mistanke om nedsatt glukoseintoleranse, utføres det peroral glukose-toleransetest. Dersom HbA1c er høyere enn 7,0 % og det måles postprandiale blodsukkerverdier over 11 mmol/l, startes det med hurtigvirkende insulinanalog til måltider. Langtidvirkende inulinanalog brukes om det er nødvendig med daglig insulin tilførsel. Dersom pasienten postoperativt forblir hypoglykemisk, vil valget stå mellom et konservativt regime med nattlig ernæring gjennom nasogastrisk tube eller gastrostomi, eller reoperasjon. Det er viktig å huske at pasienter som er operert for HI kan ha eksokrin pankreasinsuffisiens foruten glukagonmangel.

Prognose

Pronosen ved HI er usikker av to grunner. For det ene kan ukontrollert hypoglykemi gi permanent hjerneskade. For det andre kan behandling med subtotal pankreatektomi lede til insulinkrevende diabetes. Soliman et al. (9) etterundersøkte syv barn som var operert med 95-98% pankreatektomi og fant at tre hadde utviklet diabetes syv år etter operasjon, mens to andre hadde nedsatt glukosetoleranse. I en etterundersøkelse av 90 pasienter med HI fant Menni et al. (12) alvorlig psykomotorisk retardasjon hos syv, lettere psykomotorisk affeksjon hos 12, og epilepsi hos 16 barn. Alvorlig psykomotorisk retardasjon og epilepsi var mer vanlig hos pasienter med neonatal hypoglykemi enn der hvor hypoglykemien debuterte senere. I en studie med langtidsoppfølging av 21 konservativt behandlede pasienter fra Israel ble det funnet at alle pasientene gikk på vanlig skole og seks av pasientene hadde lærevansker i motsetning til to av 21 kontroller (8). Ingen utviklet diabetes.

Oppsummering

Medfødt hyperinsulinisme er en sjelden tilstand som i Norge forekommer med 1-2 tilfeller årlig. HI er potensielt meget alvorlig og kan medføre alvorlige hjerneskader og død. Man kjenner seks forskjellige genetiske typer, men fortsatt er den molekylærgenetiske diagnose ukjent i om lag 50% av tilfellene. Den kliniske diagnostikk er fortsatt helt sentral, med bedømmelse av blodverdier for glukose, insulin, frie fettsyrer og ketoner. Et viktig punkt er at en tilsynelatende normal insulinverdi ikke utelukker HI. Den medikamentelle behandling må ofte starte før en molekylærgenetisk diagnose foreligger, og diazoxid er førstevalg. Ved defekter i K-ATP-kanalen har diazoxid liten eller ingen effekt. Den helt sentrale diagnostiske oppgave er å skille mellom diffus og fokal HI. Dette kan gjøres bildediagnostisk med PET-scan. Pasienter som er homozygote eller compound heterozygote for mutasjoner i ABCC8-genet har sikker diffus sykdom, og PET-scan er ikke indisert. Heterogen mutasjon i ABCC8-genet med paternell nedarving vekker imidlertid mistanke om fokal sykdom. Fokal HI kan helbredes komplett med kirurgi. Kirurgi med 95-98% reseksjon av pankreas kan bli nødvendig ved diffus HI. Dette inngrepet innebærer stor risiko for senere utvikling av diabetes. HI har en usikker prognose med risiko for varig hjerneskade, og representerer derfor fortsatt en stor behandlingsmessig utfordring.

Referanser

1. Sandal T, Søvik O, Njølstad PR, Molven A. Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (1): Molekylære og genetiske aspekter. *Pediatrisk Endokrinologi* 2008;28:37-43.
2. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:57-68.
3. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69:2-13.

4. Søvik O, Njølstad PR, Reigstad H, Brackman D, Teslo I, Brunvand L. Undersøkelse og behandling av barn med kongenitt hyperinsulinisme- til Paris for enhver pris? Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:612-4.
5. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:363-74.
6. DeLonley-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet J-C, Sempoux C, Dionisi C, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert J-J, Saudubray J-M. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340:1169-75.
7. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: When an insulin level is not always enough. *Clin Chem* 2008;54:2156-63.
8. Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:491-7.
9. Soliman AT, Alsalmi I, Darwish A, Asfour MG. Growth and endocrine function after near total pancreatectomy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1996;74:379-85.
10. Falkmer S, Søvik O, Vidnes J. Immunohistochemical, morphometric, and clinical studies in infants with persistent neonatal hypoglycemia of familial type with hyperinsulinism and nesidioblastosis. *Acta Biol Med Germ* 1981;40:39-54.
11. Søvik O, Vidnes J, Falkmer S. Persistent neonatal hypoglycemia. A clinical and histopathological study of three cases treated with diazoxide and subtotal pancreatectomy. *Acta path microbiol scand* 1975;83:155-66.
12. Menni F, DeLonley P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-9.