

Focalis congenitalis hyperinsulinismus

Tallós Zsuzsa dr.¹ ■ Luczay Andrea dr.¹ ■ Balogh Lídia dr.¹
 Méder Ünőke dr.¹ ■ Várkonyi Ildikó dr.¹ ■ Seszták Tímea dr.¹
 Borka Katalin dr.² ■ Harsányi László dr.³ ■ Kálmán Attila dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai,
 Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
 Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

Az igen ritkán perzisztáló újszülöttkori hypoglykaemia hátterében a leggyakrabban congenitalis hyperinsulinismus áll, melynek körülbelül 50%-a focalis megjelenésű. Ezen esetekben korai diagnózissal és megfelelő kezelés mellett a góc sebészi eltávolításával teljes gyógyulás érhető el, elkerülve a hosszú gyógyszeres terápiát, illetve az időszakos, hypoglykaemia okozta maradandó idegrendszeri károsodást. Ma már a genetikai vizsgálat és a ¹⁸F-fluor-dihidroxifenilalanin PET/CT is a kivizsgálás része. A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján az elmúlt években két – 22, illetve 2 hónapos – fiúgyermeknél történt focalis congenitalis hyperinsulinismus miatt sikeres pancreasgóc-eltávolítás. Mindkét betegnél a kivizsgálás során az ATP-szenzitív káliumcsatornát kódoló *ABCC8*-gén mutációja igazolódott, mely valószínűsítette a focalis eredetet, amit a képalkotó vizsgálat, majd a későbbiekben a szövettan is igazolt. A műtétet követően mindkét beteg gyógyszeres terápiáját le lehetett állítani; az utánkövetési idő (5 év, illetve 1,5 év) alatt mindketten végig normoglykaemiások voltak, szövődmény nem jelentkezett. A szerzők tudomása szerint a bemutatott két gyermek volt Magyarországon az első két beteg, akiknél genetikai vizsgálattal és specifikus képalkotó vizsgálattal is igazolt és pontosan lokalizált focalis congenitalis hyperinsulinismus miatt történt műtéti beavatkozás, melynek során kizárólag a góc került eltávolításra. Az, hogy mára a kivizsgálás minden eleme hazánkban történik, felgyorsította a betegek ellátását, ezzel javította a szövődménymentes túlélést, illetve csökkentette az egészségügyi költségeket.

Orv Hetil. 2023; 164(47): 1877–1884.

Kulcsszavak: focalis congenitalis hyperinsulinismus, hyperinsulinaemiás hypoglykaemia, ¹⁸F-DOPA PET/CT

Focal congenital hyperinsulinism

In congenital hyperinsulinemic hypoglycemia – the most common cause of persistent hypoglycemia in infancy – a focal lesion can be identified in 50% of the cases. With appropriate medical care based upon early diagnosis, these patients can be cured by the resection of the lesion rendering unnecessary long time medical care, and avoiding serious brain damage from recurrent hypoglycemic episodes. Genetic testing and ¹⁸F-fluoro-dihydroxyphenylalanine PET/CT imaging are essential for determining the best possible treatment. We report 2 cases of focal congenital hyperinsulinism – both male infants: 22 and 2 months of age – treated successfully with enucleation of the pancreas lesion (Semmelweis University, Budapest). Both patients had the pathognomonic mutation of the *ABCC8* gene of the ATP-sensitive potassium channel. Radiologic imaging and histology confirmed the diagnosis, and after the operation, pharmacological treatment was terminated in both cases. During the follow-up period (5 and 1.5 years, respectively) they are euglycemic, with no morbidities attributed to the operation. We believe that these two operations for focal hyperinsulinism – diagnosed and localised by the above detailed genetic and specific radiological testing – were the first of their kind in Hungary. Based on the acquired experience, every necessary examination can be achieved in our country to improve patient care, reduce morbidity and medical costs.

Keywords: focal congenital hyperinsulinism, hyperinsulinemic hypoglycemia, ¹⁸F-DOPA PET/CT

Tallós Zs, Luczay A, Balogh L, Méder Ü, Várkonyi I, Seszták T, Borka K, Harsányi L, Kálmán A. [Focal congenital hyperinsulinism]. Orv Hetil. 2023; 164(47): 1877–1884.

(Beérkezett: 2023. augusztus 16.; elfogadva: 2023. szeptember 19.)

Rövidítések

^{18}F -DOPA = (3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine)
 ^{18}F -fluoro-dihidroxi-fenilalanin; K-ATP = ATP-szenzitív káliumcsatorna; LINE = (localized islet nuclear enlargement) lokalizált szigetsejtmag-megnagyobbodás; mTOR = (mammary target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben

A congenitalis hyperinsulinismus (perzisztáló gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglykaemia, veleszületett hyperinsulinaemiás hypoglykaemia, nesidioblastosis) az újszülöttkori és gyermekkori perzisztáló hypoglykaemiák leggyakoribb oka [1]. Előfordulási gyakorisága 1 : 11 000–50 000 élve születésre (vérkonok között 1 : 2500) [2–4]. Klinikailag, genetikailag és szövettanilag is heterogén kórkép. A szabályozatlan inzulintermelés csökkenti a glikogénolízist és glikoneogenezist, a lipolízist és a ketontestek képződését. Klinikumára a hypoglykaemia tüneteinek (táplálási nehezítettség, adrenerg és neuroglycopeniás tünetegyüttes) széles spektruma jellemző a tünetességénységtől a késői felismerés esetén kialakuló súlyos, irreverzibilis agyi károsodásig.

A már intrauterin jelen lévő hyperinsulinaemia jele lehet a megszületéskor észlelhető macrosomia. Az egyes betegeknél észlelt hepatomegalia, illetve hypertrophiás cardiomegalia hátterében glikogénfelfizapódás állhat [5].

Újszülötteknél a születést követő első három napban jelentkezhet fiziológiásan alacsonyabb vércukorszint (transziens hypoglykaemiás hyperinsulinaemia). Azoknál a gyermekeknél viszont, akiknél a 48 órás életkor betöltését követően – akár tünetmentes esetben – 3,3 mmol/l-nél alacsonyabb vércukorértéket mérnek, az amerikai és az európai gyermekendokrinológiai társaságok ajánlása alapján is meg kell kezdeni a kivizsgálást: részletes fizikális, hasi ultrahang-, vizelet-, valamint 6–8 órás éhezéssel vizsgálat. Ha a vércukorérték a továbbiakban $\leq 3,9$ mmol/l, további endokrinológiai vizsgálat szükséges. Ennek során 2,8 mmol/l vércukorérték alatt mérik az inzulin, a szabad zsírsav és a β -hidroxi-butyirát szérum-szintjeit. Emellett hypoglykaemia esetén a glukagonra (1 mg iv./im.) adott fokozott glykaemiás válasz ($>1,7$ mmol/l vércukorszint-emelkedés), kiegészítve egyéb vizsgálatokkal – laktát-, C-peptid-, növekedéshormon- és kortizolszintek –, jellemzően elkülöníti a hyperinsulinaemia egyéb okaitól [6].

A congenitalis hyperinsulinaemiának morfológiailag három fő típusa ismert: diffúz (44%), focalis (51%) [7], illetve a mozaikos vagy lokalizált szigetsejtmag-megnagyobbodás formája (LINE: localized islet nuclear enlargement; 5–10%). Szövettanilag mindháromra a β -sejtek arányának növekedése, a sejtmag megnagyobbodása ($>19 \mu\text{m}$) és hyperchromaticus festődése, illetve az emellett észlelhető ductalis és centroacinaris sejtprolifráció jelenléte pathognomicus [8].

Diffúz forma esetén a pancreas egész állományában elszórtan jelen lévő, hasonló morfológiájú sejtcsoportok

figyelhetők meg (szigetsejtszerű hypertrophiás, hiperkróm magvú, megnagyobbodott sejtek csoportokban, ductoinsularis komplexekkel), az esetek egy részében nodulusokba való rendeződés mellett. A focalis formára a normális hasnyálmirigy-állományban körülírt gócban megjelenő adenomatosis (szigetsejt jellegű sejtcsoportok ductoinsularis komplexszel, sejtmag-megnagyobbodással, hypertrophiával) jellemző. A mozaikos forma mind a genetikai háttér, mind az általában később megjelenő tünetek miatt eltér az előzőektől, atípusos formának is hívják [9, 10]. Immunhisztokémiai vizsgálattal minden típusnál megnövekedett inzulintermelő sejttömeg mutatható ki. Az eltávolított góc szövettani vizsgálatával nem határozható meg egyértelműen, hogy diffúz vagy focalis formáról van-e szó [11].

Mára a diagnosztika része a genetikai kivizsgálás, mely a későbbi terápia és prognózis meghatározó tényezője. A congenitalis hyperinsulinismus monogén formájában eddig 10, izolált betegséget okozó génvariánst azonosítottak [12], a genetikai háttér azonban az esetek közel 40%-ában felderítetlen marad [4, 13]. A leggyakrabban kimutatott Beckwith–Wiedemann- és Kabuki-szindróma mellett 28 szindróma részjelensége is lehet az újszülöttkori perzisztáló hyperinsulinaemia [14]. Beckwith–Wiedemann-szindrómában is előfordulhat focalis forma.

A perzisztáló hypoglykaemia első vonalbeli kezelése diazoxiddal történik. Diazoxidra nem reagáló congenitalis hyperinsulinismus esetén a korai genetikai vizsgálat alapvető. A betegek közel 50%-ában ugyanis a betegség kialakulását az inzulintermelő β -sejtek inzulinszekréciójáért felelős ATP-szenzitív káliumcsatornát (K-ATP) kódoló *ABCC8*, kisebb arányban az ugyanezen csatorna egyéb régióját kódoló *KCNJ11*-gén mutációja okozza. Amennyiben biallél, illetve monoallél domináns mutációra derül fény a K-ATP-t kódoló génen, ez diffúz elváltozást igazol, míg az apai monoallél recesszív variáns 97%-os szenzitivitással és 90%-os specificitással igazolja a focalis formát [5].

Ha a genetikai vizsgálat alapján focalis morfológia merül fel – *ABCC8*, *KCNJ11* heterozigóta mutáció vagy Beckwith–Wiedemann-szindróma –, a képalkotó vizsgálatok közül a ^{18}F -fluor-dihidroxi-fenilalanin PET/CT (^{18}F -DOPA PET/CT) az elsődlegesen választandó modalitás a fókusz igazolására és lokalizálására [15]. A ^{18}F -DOPA a dopamin prekursor analógjaként magas szenzitivitással kötődik a pancreas β -sejtjeihez, ezzel lehetővé téve a differenciálást a diffúz és a focalis formák között (szenzitivitás 75–100%, specificitás 88–100%) [16].

A mozaikos forma diagnózisa olykor lényegesen bizonytalanabb, illetve szimultán bifocalis góc esetén a PET/CT korlátozott felbontása miatt előfordulhat diagnosztikus tévedés [16]. A vizsgálat szenzitivitásának biztosításához szükséges a vizsgálatot megelőzően 48 órával a pancreas- β -sejtek aktivitását gátló gyógyszerek leállítása, valamint 4 órás éhezés biztosítása.

1. táblázat | A hyperinsulinaemia elkülönítő kórisméje kisgyermekkorban [3, 4, 18]

Tranziens
• Diabeteses anya
• Perinatalis asphyxia
• Rh-inkompatibilitás
• Méhen belüli növekedéskésleltetés
• Diabetes mellitus megelőző hyperinsulinismus (<i>HNF4A</i> , <i>HNFLA</i>)
Congenitalis
• Monogénis: <i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> , <i>GCK</i> , <i>GLUD1</i> , <i>HADH</i> , <i>HNF4A</i> , <i>HNFLA</i> , <i>SLC16A1</i> , <i>HK1</i> , <i>INSR</i>
• Szindrómás: Beckwith–Wiedemann; Kabuki; Sotos; Turner; Simpson–Golabi–Behmel; Weaver; Perlman; Usher; Rubinstein–Taybi; Costello; Coffin–Siris; Schaaf–Yang; Timothy; PASNA; hosszú QT, 9p-deletió, CHARGE, MEHMO, CDG, congenitalis centralis hypoventilációs szindróma, FOXA2-hyperinsulinismus, a PI3K–AKT-út zavarai, hyperinsulinismus a vesetubulus és a májműködés zavarával, 13- és 21-triszómia, 16p11.2-microdeletio, I-es típusú tirosténia; adenoazin-kináz-deficiencia
Egyéb
• Postprandialis ('dumping' szindróma)
• Münchausen by proxy
• Insulinoma (2 éves kor alatt még nem írták le)
• Sport indukálta hyperinsulinaemiás hypoglykaemia

Luczay 2022-ben jelentetett meg összefoglaló közleményt, mely részletesen ismerteti a congenitalis hyperinsulinismus differenciáldiagnosztikáját, kivizsgálási algoritmusát, illetve kezelését [17]. Az 1. táblázat foglalja össze a differenciáldiagnosztikai kórképeket [3, 4, 18].

A betegség felismerésekor elsődleges feladat a vércukorszint rendezése, illetve hosszú távon a normális életvitel biztosítása. A kezelésben elsődlegesen választandó gyógyszer arra reagáló betegekben a diazoxid, mely a β -sejtekben a K-ATP nyitásával gátolja az inzulinsekreciót. Diazoxidteszt során – legalább 5 napig 5–20 mg/ttkg dózisban alkalmazva a diazoxidot – 6 órás éhezés alatt a vércukorérték meg kell, hogy haladja a 3,5 mmol/l-t. Diazoxidrezisztencia esetén a hasnyálmirigy endokrin és exokrin funkcióit gátló, rövid és hosszú hatású szomatostatinanalógok (oktreotid, lanreotid), illetve ezek sikertelensége esetén a sirolimus (mTOR-inhibitor), illetve a nifedipin (kalciumantagonista) hatásosságára van evidencia [17].

Már a kivizsgálás során fontos az egyes morfológiai típusok elkülönítése, mert ez befolyásolhatja a kezelést: ha focalis elváltozás igazolódik, a sebészi eltávolítás teljes gyógyulást eredményezhet, míg diffúz morfológia esetén a gyógyszeres kezeléstől várható jobb kimenetel. Ez esetben a sebészi kezelés csak konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben jön szóba subtotalis pancreatectomia formájában (a pancreasállomány 90–98%-ának eltávolításával) [4]. Nagy esetszámú vizsgálat alapján műtéttel a betegek 31%-ánál sikerült normoglykaemiát elérni, 49%-uknál elégtelen volt a beavatkozás, továbbra is jelentkeztek hypoglykaemiás epizódok, míg 20%-uk igényelt kezelést diabetes kialakulása miatt, mely arány a követési idővel nőtt. Mozaikos, illetve szindrómás formákban terápiarezisztencia esetén szintén felmerül a

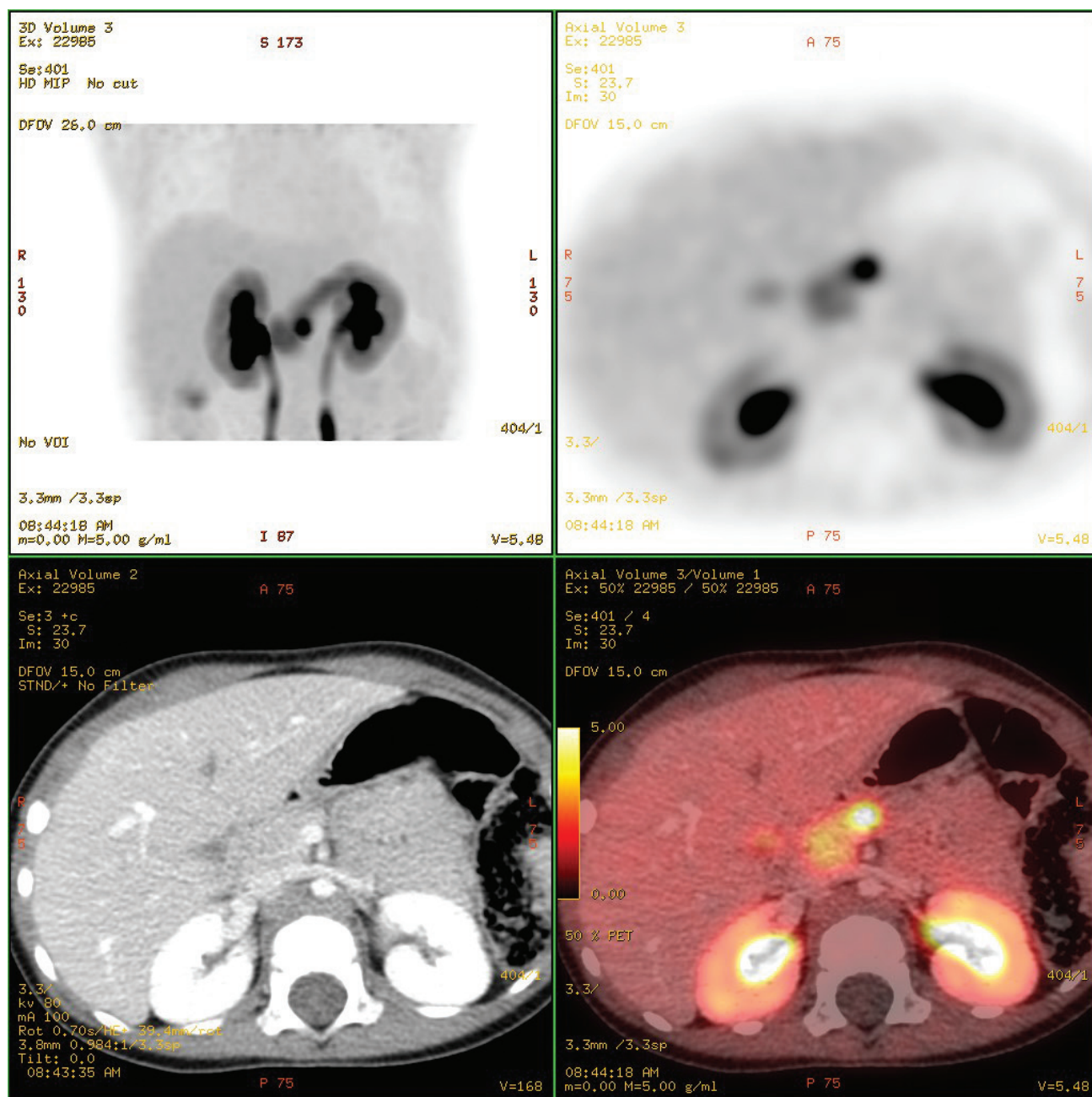
részleges pancreasreszekció elvégzése, azonban még PET/CT alapján történő tervezést követően is alacsonyabb a sikerráta, míg a posztoperatív szövődmények, a diabetes mellitus kialakulásának kockázata nagy [19].

Esetismertetések

Első eset

Az első fiúbeteg zavartalan terhességet követően 40. hét-re, 4050 grammal, 9/10 Apgar-értékkel, természetes úton született. Korai perinatalis adaptációja zavartalan volt. Testvére egészséges, családi anamnézisében anyai polycystás ovarium szindróma és inzulinrezisztencia szerepelt. Macrosomia miatt végzett vércukormérésnél 1 órában észlelték kezdetben tünetmentes, majd sápadtsággal, verejtékezéssel járó hypoglykaemiát. A 3. életnapon normál mennyiségű szoptatás és állandó glükózfúzió mellett továbbra is fennálló hypoglykaemia miatt 15%-os glükóz, majd hidrokortizon adását kezdték, mely 3 nap múlva megszüntethető volt. Transziens neonatalis hyperinsulinaemiának vélemeztek, a gyermeket a születést követő 11. napon anyatejes táplálás mellett tünetmentesen bocsátották otthonába.

Ezt követően 6 hetesen észlelték spontán szűnő hideg verejtékezését, illetve kezdetben a jobb láb, majd a felső végtag clonusos izomkontrakcióit, melyek eszméletvesztéssel nem jártak. 9 hetesen került ismételt kórházi felvételre bizonytalan myoclonusok miatt. Az elvégzett vizsgálatok során több alkalommal tünetmentes hypoglykaemiát (1,4–1,9 mmol/l) észleltek. Vércukorszintjét folyamatos glükózfúzió (5–7 mg/ttkg/min) mellett sikerült a normáltartományban tartani. Hyperinsulinaemiás hypoglykaemia, emelkedett C-peptid miatt diazoxid adását kezdték (13 mg/ttkg/nap), azonban a gyermek továbbra is folyamatos glükózfúziót igényelt. Diazoxidra nem reagáló hyperinsulinaemiás hypoglykaemia miatt kérték áthelyezését a Semmelweis Egyetem Gyermekklinikájára további endokrinológiai kivizsgálás és ellátás céljából. Oktreotidterápia (7–10 μ g/ttkg/nap) és az anyatej szénhidráttal való dúsítása mellett vércukorszintje a normáltartományban volt tartható, ezért hosszú hatású oktreotid alkalmazását kezdték (25–35 μ g/kg/nap, 4 hetente). Testsúlya mindvégig 3–10 percentil között maradt, fejlődésneurológiai vizsgálata eltérést nem talált. A genetikai vizsgálaton (Debreceni Egyetem, Klinikai Genetikai Tanszék) a betegségnek az irodalomban [20] már ismert, a K-ATP-t kódoló *ABCC8*-gén pathognomicus *de novo* 'splice' mutációja (c.4412-13G>A) igazolódott. Ez a genetikai eltérés a korábban már ismertett módon valószínűsítette a β -sejtek focalis hyperplasiáját. A gyermek 16 hónapos korában történt meg a 18 F-DOPA PET/CT vizsgálata, melyen 4 mm-es fókusz igazolódott (prágai Károly Egyetem, Nukleáris Medicina Intézet, 1. ábra). A hasi ultrahangvizsgálaton ezzel egybevetően a hasnyálmirigytestben a vena mesenterica



1. ábra PET/CT vizsgálat (1. eset): a pancreastestben a környezetétől jól elkülönülő, intenzív halmozású 4 mm-es góc látható. Daniela Chroustová (Károly Egyetem, Prága, Csehország) felvételei
PET/CT = pozitronemissziós tomográfiával kombinált számítógépes tomográfia

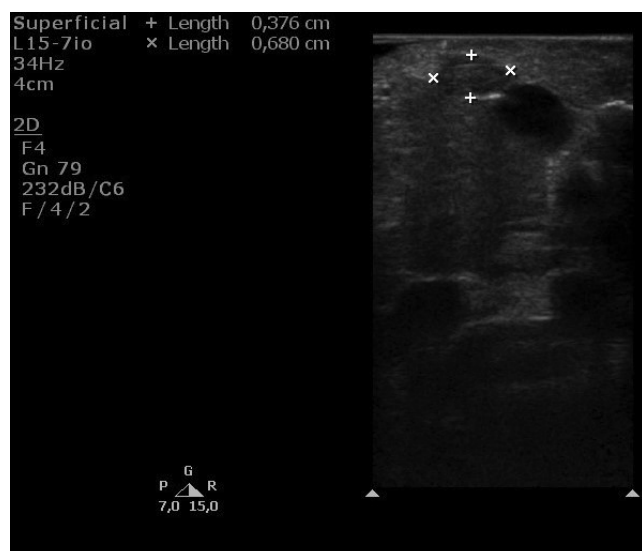
superior mellett $7 \times 4 \times 6$ mm-es, szabálytalan kontúrú, echoszegény, szolid képlet ábrázolódott (2. ábra).

22 hónapos életkorban történt meg a pancreasgóc műtéti eltávolítása. A műtét során a pancreastest hátsó felszínén, közvetlenül a vena mesenterica superior mellett tapintással észlelhető tömött gócot az intraoperatív ultrahangvizsgálat is igazolta (3. ábra) a pancreas egyéb régióinak eltérése nélkül. A góc *in toto* eltávolítását követően (4. ábra) a szövettani vizsgálaton inzulinellenes antitesttel festődő neuroendokrin sejtekből felépülő sejtfészkek ábrázolódtak, igazolva a focalis adenomatosus hyperplasiát (5. ábra).

A beteg a műtétet követően szövődménymentesen gyógyult. *Per os* táplálása posztoperatív 48 órát követően indult, teljes enterális táplálása az 5. napra épült fel, a posztoperatív 6. napon otthonába engedték. A műtétet követően vércukorértékei mindvégig az életteni normáltartományban voltak, gyógyszeres kezelése elhagyható volt. A gyermek az 5 éves utánkövetési idő alatt egy alkalommal, 2 hónappal a műtétet követően került kórházi felvételre az oktreotidkezelés szövődményeként kialakult, konzervatív kezelésre szűnő icterus, epekőkolika miatt. Szomatomentális fejlődése az életkorának megfelelő.



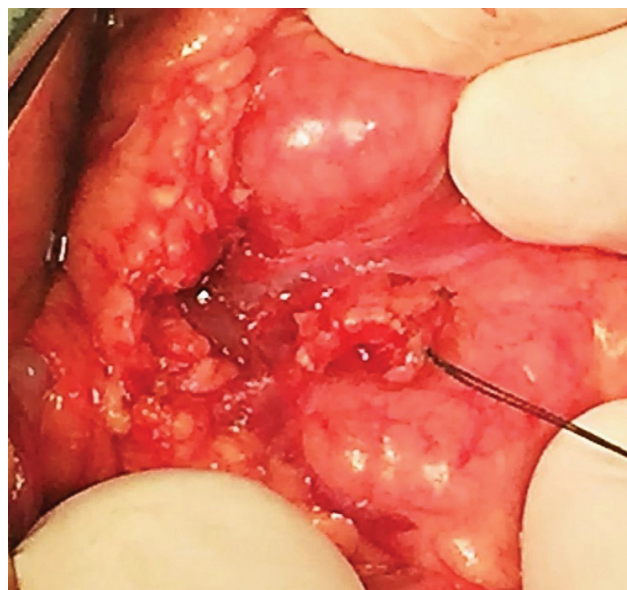
2. ábra | Preoperatív ultrahangvizsgálat (1. eset): a hasnyálmirigytestben a vena mesenterica superior mellett 7 × 4 × 6 mm-es, szabálytalan kontúrú, echoszegény szolid képlet



3. ábra | Intraoperatív ultrahangvizsgálat (transzducer közvetlenül a pancreasban látható góca helyezve) (1. eset)

Második eset

A második fiúgyermek szintén zavartalan terhességből, a 38. gesztációs hétre, 3610 gramm születési súllyal, 9/10 Apgar-értékkel, császármetszéssel született. Családi anamnézisében jelentős betegség nem szerepelt. A perinatalis időszakban infekciója zajlott, ekkor észlelték először leszűrküléssel járó hypoglykaemiáját, mely csak folyamatos iv. glükóz (14,5 mg/ttkg/min) adásával volt korrigálható. A 3 napos kora után is fennálló, tünetet okozó hyperinsulinaemiás hypoglykaemia miatt diazoxid adását (20 mg/ttkg) kezdték, melyre a gyermek nem reagált. Endokrinológiai konzultációt követően oktreotidterápiát (30 µg/ttkg/nap) indítottak, mely mellett a gyermek továbbra is iv. glükóz tartós adását igényelte. Anyagcsere-szűrővizsgálata, hasi, koponya- és



4. ábra | Intraoperatív fotó (1. eset): a pancreas felszínéből eltávolított 5 mm-es tömött, lobulált göb (fonallal jelölve)

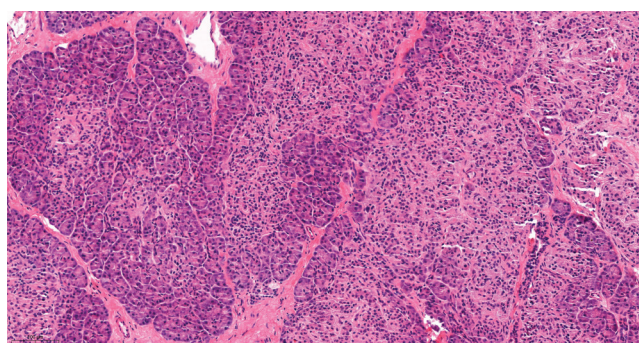
szívlultrahang-vizsgálatai eltérést nem találtak. Congenitalis hyperinsulinismus miatt indított genetikai vizsgálata az *ABCC8*-gén (c.1536C>A) patogén mutációját igazolta heterozigóta formában. Focalis congenitalis hyperinsulinismus gyanúja miatt 7 hetesen megtörtént Kaposváron a ¹⁸F-DOPA PET/CT vizsgálata. Ezen a pancreas test-farok-határánál 1 cm-es intenzív focalis radiofarmakon-dúsulást írtak le. Preoperatív ultrahangvizsgálaton az eltérés nem ábrázolódott.

2 hónapos korban került sor a beteg műtétjére. A műtét során a pancreas elülső felszínén a környezetétől mérsékelten elkülönülő – 4 × 8 mm-es – góc volt tapintható, mely intraoperatív ultrahangvizsgálattal bizonyítanul ábrázolódott. Tekintettel a nem éles határvonalra, 8 × 12 mm-es területet távolítottak el, a Wirsung-vezeték nem került látótérbe. A szövettani vizsgálaton a focalis hyperinsulinismusnak megfelelően 5 mm-es, többségében inzulinellenes antitesttel festődő neuroendokrin sejtekből felépülő sziget volt látható. A góc az épen lett eltávolítva.

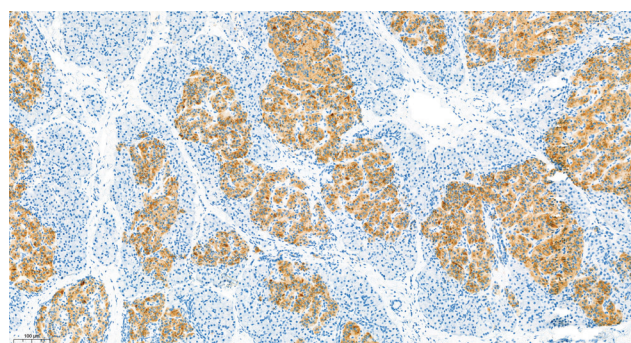
A gyermek a posztoperatív időszakban gépi légzésmogatást nem igényelt. *Per os* táplálása már a műtétet követően 2 órával megkezdődött, teljes enteralis táplálása a posztoperatív 2. npra felépült, glükózpótlást 2 napig igényelt. Otthonába a posztoperatív 14. napon bocsátották. A 1,5 éves utánkövetési idő alatt hypoglykaemia, egyéb szövődmény nem jelentkezett, fejlődése a korának megfelelő.

Megbeszélés

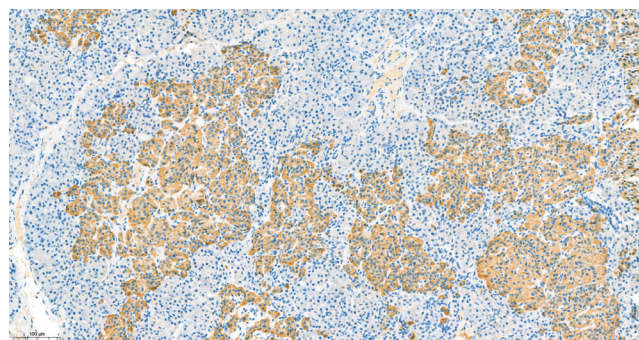
A congenitalis hyperinsulinismus igen ritka kórkép; magyarországi előfordulási gyakoriságáról nem áll rendelkezésünkre pontos adat, nemzetközi adatok alapján évi



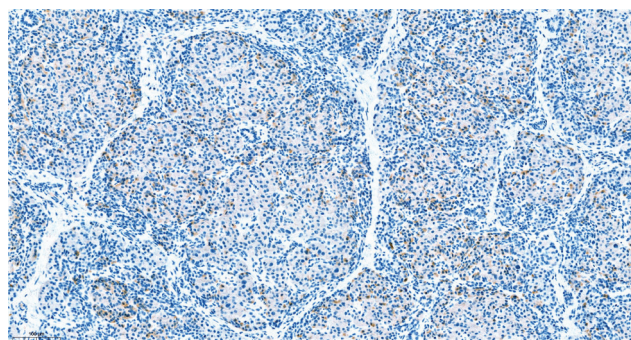
a)



b)



c)



d)

5. ábra

Szövettani vizsgálat (1. eset). a) HE (15 \times): hyperplasia jelét mutató neuroendokrin szigetek. b) Kromogranin (10 \times): a neuroendokrin sejtek kromograninpozitívak. c) Inzulinelles immunhisztokémia (15 \times): a hyperplasiát mutató szigetekben a β -sejtek diffúz elhelyezkedést mutatnak. d) Glükagonelless antitesttel jelölve (15 \times): a szigetekben elszórtan láthatók α -sejtek

HE = hematoxilin-eozin

2–8 új beteggel számolhatunk. Az esetek közel felében focalis formában fordul elő, mely esetén a góc sebészi eltávolításától teljes gyógyulás várható (97%-os sikerarány) [19], kiváltva az egyébként élethosszig tartó kezelést. Ellátása Magyarországon egyelőre nem centralizált.

A korai diagnózis és a műtétig tartó időszakban a megfelelő endokrinológiai gondozás a hosszú távú kimenetel meghatározó tényezője. Korábbi vizsgálatok a betegek közel felében (47%) mutattak ki idegrendszeri fejlődési elmaradást, melynek független rizikótényezője a megfelelő ellátócentrumba történő késői átvétel (az első tünetek megjelenésétől eltelt >5 nap) [13]. Az itt bemutatott első beteg a tünetek megjelenését követően körülbelül 4 héttel került átvételre további endokrinológiai gondozásba, a második beteg konzultációja már 1 hetes életkorban megtörtént.

A műtét tervezésében, a szövődmények elkerülésében alapvető a pontos lokalizáció, a környező képletekhez való viszony ismerete. A genetikai és a képalkotó vizsgálóeljárások fejlődésével a betegszelekció rövid idő alatt megtörténhet. Míg a ^{18}F -DOPA PET/CT vizsgálatra korábban csak külföldön volt lehetőség, ez 2021 óta már Magyarországon is elvégezhető.

A pancreastestben és -farokban elhelyezkedő szoliter góc esetén felmerülhet laparoszko-pos beavatkozás elvégzése, azonban az elváltozás mérete, lokalizációja, vala-

mint az intraoperatív ultrahangvizsgálat lehetőségének hiánya miatt az itt bemutatott mindkét esetben nyílt feltárással történt a góc eltávolítása. Pancreasfejen elhelyezkedő góc esetén közel 30%-ban szükség lehet kiterjesztett műtétre a pancreasfej reszekciójával [19].

Irodalmi adatok utalnak arra, hogy talán focalis elváltozások esetén is érdemes két fenotípust megkülönböztetni – a korai és a késői megjelenésű formát –, aminek lehet mind klinikai, mind terápiás relevanciája (2. táblázat) [1]. A már újszülöttkorban tüneteket okozó esetekben előfordulhat, hogy mind a képalkotó vizsgálatok, mind a szövettan kevésbé jól körülhatárolt gócot mutat. Ezekben az esetekben a góc eltávolításához kiterjesztett műtétre, részleges pancreasreszekcióra lehet szükség. Az irodalmi adatokat alapul véve az általunk ismertett két esetből az első a késői megjelenésű focalis hyperinsulinismusnak, míg a második a korai megjelenésű csoportnak a jellemzőit mutatta.

Focalis congenitalis hyperinsulinismusban a sebészi beavatkozáson átesett betegek többségénél a pancreas-állomány kevesebb mint felének az eltávolítása kuratív. A diabetes mellitus előfordulásának gyakorisága esetükben 1% alatti. Nagy esetszámú vizsgálatok utalnak arra, hogy a pancreas térfogatának több mint 5%-os hátrahagyásával a későbbi hyperglykaemia előfordulása kiküszöbölhető [19].

2. táblázat | A focalis hyperinsulinismus lehetséges felosztása Craigie nyomán [1]

	Korai megjelenésű focalis forma	Késői megjelenésű focalis forma
Tünetek megjelenése	A születést követő pár napon	40–50 naposan
¹⁸ F-DOPA PET/CT	Focalis vagy atípusos dúsulás	Focalis dúsulás
Szövettan	Makroszkóposan nem minden esetben különíthető el, nincs kötőszövetes kapszula, a csoportokba rendeződött sejtek beterjednek a normális hasnyálmirigy-állományba	Kötőszövetes kapszula, jól körülhatárolt
Műtéti megoldás	Góc enucleatioja vagy részleges pancreatectomia	Góc enucleatioja

¹⁸F-DOPA PET/CT = ¹⁸F-fluor-dihidroxifenilalanin pozitronemissziós tomográfia/számítógépes tomográfia

Következtetés

A szerzők tudomása szerint Magyarországon az itt ismertetett két esetről történtek a – fent részletezett multimodális kivizsgálási gyakorlatnak megfelelően diagnosztizált és képalkotó vizsgálattal pontosan lokalizált – pancreasgócot izoláltan kimetsző első sikeres beavatkozások. A korábbi évtizedek magyarországi gyakorlata szerint specifikus képalkotó és genetikai vizsgálóeljárások híján – amennyiben a kivizsgálás során felmerült a focalis elváltozás, és az intraoperatív vizuális és manuális vizsgálat eltérést igazolt – részleges pancreatectomiát, minden egyéb esetben subtotalis pancreasresekciót végeztek. Természetesen a kiterjesztettebb műtéti beavatkozás mellett is ismertek szövődménymentesen gyógyult sporadikus esetek [21], azt azonban nem tudjuk, hogy hány betegnél maradt el a pontos diagnózis felállítása, illetve ennek megfelelő kezelése.

Bár az ellátás centralizálása Magyarországon ennél a ritka betegségtípusnál még nem történt meg, azzal, hogy a genetikai vizsgálat, a ¹⁸F-DOPA PET/CT, illetve a műtét és ezzel együtt a szövettani vizsgálat is elvégezhető hazánkban, a betegek ellátása jelentősen felgyorsult, javítva ezzel a szövődménymentes túlélést. A betegutak kidolgozásával az esetleges késői szövődmények esélye tovább csökkenthető.

Anyagi támogatás: A szerzők a témával kapcsolatos munka során, illetve a közlemény megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: T. Zs.: A közlemény megírása. L. A., B. L.: A bemutatott betegek kivizsgálása és gondozása. M. Ü.: A bemutatott betegek kivizsgálása. V. I., S. T.: Képalkotó diagnosztika. B. K.: Szövettani feldolgozás. H. L.: Műtéti javallat és terv felállítása, a műtétben való részvétel. K. A.: Műtéti javallat és terv felállítása, a leírt műtétek elvégzése, a bemutatott betegek gondozása, a közlemény írásának felügyelete, véleményezése. A közlemény végleges változatát a szerzők mindegyike elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Daniela Chroustová* doktornőnek (Károly Egyetem, Prága, Csehország) a PET/CT felvételek elkészítéséért és azok rendelkezésükre bocsátásáért.

Irodalom

- [1] Craigie RJ, Salomon-Estebanez M, Yau D, et al. Clinical diversity in focal congenital hyperinsulinism in infancy correlates with histological heterogeneity of islet cell lesions. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 619.
- [2] Männistö JM, Jääskeläinen J, Otonkoski T, et al. Long-term outcome and treatment in persistent and transient congenital hyperinsulinism: a Finnish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: e1542–e1551.
- [3] Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 577–597.
- [4] Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30: 568–575.
- [5] Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: e355–e363.
- [6] Thornton PS, Stanley CA, De Len DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015; 167: 238–245.
- [7] Lord K, Dzata E, Snider KE, et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: e1786–e1789.
- [8] Castillo-López MG, Fernandez MF, Sforza N, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in adolescents: case report and systematic review. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2022; 8: 3.
- [9] Sempoux C, Capito C, Bellané-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3785–3793.
- [10] Houghton JA, Banerjee I, Shaikh G, et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J Pathol Clin Res.* 2020; 6: 12–16.
- [11] Jack MM, Walker RM, Thomsett MJ, et al. Histologic findings in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Australian experience. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3: 532–547.
- [12] Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 873254.

- [13] Helleskov A, Melikyan M, Globa E, et al. Both low blood glucose and insufficient treatment confer risk of neurodevelopmental impairment in congenital hyperinsulinism: a multinational cohort study. *Front Endocrinol.* 2017; 8: 156.
- [14] Kostopoulou E, Dastamani A, Güemes M, et al. Syndromic forms of hyperinsulinaemic hypoglycaemia – a 15-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2021; 94: 399–412.
- [15] States LJ, Becker SA, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism: localization of a focal lesion with ¹⁸F-FDOPA positron emission tomography. *Pediatr Radiol.* 2022; 52: 693–701.
- [16] Pizzoferrero M, Masselli G, Maiorana A, et al. PET/CT in congenital hyperinsulinism: transforming patient's lives by molecular hybrid imaging. *Am J Nucl Med Molec Imaging.* 2022; 12: 44–53.
- [17] Luczay A. Congenital hyperinsulinism – persistent infantile hyperinsulinemic hypoglycemia. [Congenital hyperinsulinism – perzisztáló csecsemőkorai hyperinsulinismusos hypoglykaemia.] *Gyermekgyógyászat* 2022; 73: 256–263. [Hungarian]
- [18] Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1013874.
- [19] Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019; 54: 27–32.
- [20] Henquin JC, Nenquin M, Sempoux C, et al. In vitro insulin secretion by pancreatic tissue from infants with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism deviates from model predictions. *J Clin Invest.* 2011; 121: 3932–3942.
- [21] Soltész G, Molnár D, Pintér A, et al. Successful treatment of infantile hyperinsulinism with partial pancreatectomy. [Részleges pancreatectomiával sikeresen kezelt kisgyermekkorai hyperinsulinismus.] *Orv Hetil.* 1980; 121: 2529–2531. [Hungarian]

(Tallós Zsuzsa dr.,
Budapest, Bókay János u. 53., 1083
e-mail: tallos.zsuzsa@med.semmelweis-univ.hu)

„*Mala est inopia ex copia quae nascitur.*”
(Rossz a hiányérzet, mely bőségből születik.)