



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des kongenitalen Hyperinsulinismus (CHI)

Erarbeitet von der Arbeitsgruppe “ Kongentitaler Hyperinsulinismus“ der APS

Das Wichtigste in Kürze:

1. Erkennen von Hypoglykämien (Symptome des Neugeborenen: Blässe, Apathie, Krampfanfälle etc.)
2. Konsequentes Vermeiden von Hypoglykämien. Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels > 45 mg/dl durch Glukose i.v. über zentralvenösen Zugang. Zusätzlich Glukosepolymere (Maltodextrin) über nasogastrische Sonde.
3. Glukagon i.v. 1 mg/Tag (bis zu 4 mg/Tag möglich) kontinuierlich verabreicht ist bei Hyperinsulinismus. das wirksamste Medikament zur Aufrechterhaltung ausreichend hoher Blutzuckerwerte. Glukocortikoide sind unwirksam und nicht indiziert!
4. Diagnostische Kriterien für PHHI:
 - Glukosebedarf > 10 mg/kg/min.
 - Glukagontest (30 μ g/kg s.c. oder i.m.), führt zu “gutem“ Blutzuckeranstieg.
 - Insulin > 3 mU/l während Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel < 35 mg/dl.
 - Freie Fettsäuren im Plasma < 600 mmol/l, Ketonkörper (BOHB) im Blut $< 0,1$ mmol/l. Keine Ketonurie.
 - Ammoniak bestimmen ! (Syndrom Hyperammonämie und Hyperinsulinismus)
5. Diazoxid testen - 15 mg/kg/Tag in 3 Dosen für 5 Tage.

90 % der Neugeborenen mit PHHI sprechen nicht oder nur unzureichend auf Diazoxid an.

Erfolgskriterium des Ansprechens: Aufrechterhaltung normaler Blutzuckerspiegel unter oraler Nahrungszufuhr. Ggf. Anreicherung der Nahrung mit Kohlenhydraten und nächtliche Sondierung erforderlich.
6. Bei Diazoxid-Resistenz: Testen von Octreotid (3-20 mg/kg/Tag s.c.) oder Somatostatin i.v.(bis 3 μ g/kg/h).
7. Untersuchung des Pankreas: Ziel ist die extrem wichtige Differenzierung zwischen diffuser und fokaler Läsion. Zur Differenzierung ist nur das ”pancreatic venous sampling (PVS)” aus den ableitenden



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Pankreasvenen mit Messung der Insulinkonzentrationen in dem an verschiedenen Orten entnommenen Venenblut. MRT, CT, Sonographie: Alle diese Methoden sind nicht informativ !

8. Stellen der Operationsindikation: Eine Operation ist indiziert bei Persistenz des Hyperinsulinismus über 3 Monate

bei fokaler Läsion,

bei Diazoxid-Resistenz,

bei unzureichender konservativer Behandlung inklusive Octreotid-Behandlung.

9. Operation so sparsam und pankreaserhaltend wie möglich. Bei Verdacht auf diffuse Form: 95% Resektion; bei Verdacht auf fokale Form: gründliche Entfernung des Fokus. Anmerkung: für das Ausmaß der Operation sollte die intraoperative Histologie im Schnellschnitt entscheidend sein.

10. Postoperative Evaluation.

Der kongenitale Hyperinsulinismus (CHI) ist die häufigste Ursache persistierender und rezidivierender Hypoglykämien im Säuglingsalter. Die Hypoglykämien werden durch eine unregulierte, z.T. exzessiv hohe Insulinsekretion hervorgerufen. Als Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy – PHHI wird in der Regel die neonatale Form des Hyperinsulinismus bezeichnet. Die geschätzte Inzidenz der PHHI wird mit 1:50 000 Neugeborenen angegeben, in Ethnien mit hohem Anteil konsanguiner Ehen soll sie bis zu 1:2 500 betragen.

Molekulare Pathomechanismen

Dem CHI liegen unterschiedliche genetische Defekte zugrunde (Übersicht: Meissner et al, 1999). Beim schweren neonatalen Hyperinsulinismus (Manifestation innerhalb der ersten 3 Lebenstage) handelt es sich fast immer um eine genetische Störung des Sulfonylharnstoff-Rezeptors (SUR1-Protein) oder des inward-rectifier Kaliumkanals (KIR 6.2-Protein), die gemeinsam den KATP-Kanal der B-Zelle des Pankreas bilden (Dunne et al, 1997). Die entsprechenden Gene liegen direkt nebeneinander in der Chromosomenregion 11p15.1. In beiden Genen, dem großen SUR1 Gen (39 Exone) und dem benachbarten KIR 6.2 Gen gibt es zahlreiche Mutationen, die zum rezessiv vererbten CHI führen (Nestorowicz et al, 1998). Säuglinge mit Mutationen in einem dieser Gene (etwa 60% aller Fälle mit PHHI) haben eine “diffuse Hyperplasie der Inselzellen“ und sind gegenüber einer Behandlung mit Diazoxid resistent.

In ca. 35% aller Fälle mit neonataler Manifestation liegt eine sporadisch auftretende “fokale Form des Hyperinsulinismus“ (fokale adenomatöse Hyperplasie des Pankreas, in der alle 4 Pankreas-spezifischen Zellen enthalten sind) vor. Solchen fokalen Läsionen liegt infolge einer somatischer Deletion ein Verlust maternalen Allele der Chromosomenregion 11p15, in der auch das SUR1-Gen liegt, zugrunde. Dadurch werden paternal vererbte rezessive SUR1-Mutationen demaskiert und führen zum defekten KATP-Kanal der B-Zellen in einem



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

umschriebenen Pankreasbereich (Verkarre et al., 1998). Der fokale Hyperinsulinismus ist durch eine auf die Läsion beschränkte Pankreasresektion heilbar.

Desweiteren sind dominant vererbte Formen von CHI mit Manifestation in der Regel jenseits des Neugeborenenalters und mildem Verlauf bekannt. Ihnen liegen Mutationen im Glukokinase-oder Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)-Gen zugrunde. Mutationen im Glutamat-Dehydrogenase(GLDH)-Gen bewirken sowohl einen kongenitalen Hyperinsulinismus als auch eine Hyperammonämie (Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom; Stanley et al., 1998). Solche Patienten weisen zwei Besonderheiten auf: die Hyperammonämie mit Werten zwischen 100 und 200 $\mu\text{mol/l}$ äußert sich nicht in klinischen Symptomen ist aber ein wichtiger Parameter für die Zuordnung des Hyperinsulinismus und sie haben eine Leucin-empfindliche Hypoglykämie (Roe & Kogut 1982). Die Aufklärung weiterer Formen von dominant vererbter PHHI ist zu erwarten. Der dominante Hyperinsulinismus spricht gut auf die Therapie mit Diazoxid an.

Der zugrundeliegende molekulargenetische Defekt bei CHI (die Mutationssuche ist allerdings nur in etwa 10% erfolgreich) ergäbe wichtige Hinweise für die genetische Beratung einschließlich Pränataldiagnostik. Aufgrund der Größe der betroffenen Gene und da verschiedene Gene involviert sind, wird z.Zt. keine generelle Mutationsanalytik bei CHI angeboten. In Einzelfällen, z.B. bei Hyperammonämie kann jedoch eine gezielte genetische Analytik erfolgen.

Mutationen in den Untereinheiten des KATP-Kanals (SUR 1 und Kir 6.2) führen zur Resistenz gegenüber Diazoxid, einem KATP-Kanal-Agonisten an der B-Zelle. In einigen Fällen scheint Diazoxid allerdings über die Modulation eines neuen K^+ -Kanals wirken zu können (Kane et al, 1997). Patienten mit dominant vererbter PHHI sprechen auf Diazoxid an, da der KATP-Kanal intakt ist. Somatostatin und Somatostatin-Analoga hemmen die Insulinsekretion der B-Zelle über spannungsabhängige Kalzium-Kanäle und die Substanzen wirken auch bei defektem KATP-Kanal. Nifedipin, ein Blocker spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle wurde auch bei der PHHI eingesetzt, bisher aber mit sehr begrenztem Erfolg.

Klinik

Hypoglykämien infolge einer Hyperinsulinämie sind hypoketonämisch d.h. während der Hypoglykämie sind die Ketonkörper-Spiegel im Blut abnorm tief, als direkte Folge der schon durch mäßig erhöhte Insulinspiegel gehemmten Lipolyse. Dem Gehirn fehlt primäres (Glukose) und alternatives (Ketonkörper) energielieferndes Substrat und junge Säuglinge laufen ein außerordentlich hohes Risiko, während Hypoglykämien einen bleibenden Hirnschaden zu erleiden.

Schwerste Hypoglykämien mit dramatischem klinischen Verlauf (Gespanntheit, Blässe, Schwitzen, Krampfanfällen, Apnoen begleitet von Zyanose, Lethargie, Coma) können als Folge einer ausgeprägten Hyperinsulinämie (Plasmainsulinspiegel von 50 bis $> 150 \text{ mU/l}$ sind nichts Ungewöhnliches) bereits in den ersten Lebensstunden auftreten und selbst durch hoch- dosierte parenterale Glukosezufuhr ($>20\text{mg/kg/min}$) nicht vollständig behoben werden. Etwa 60% aller Kinder mit CHI weisen diese schwere neonatale Form mit Manifestation in den ersten drei Lebenstagen auf. Davon zeigen etwa 50% cerebrale Krampfanfälle, 30% unspezifische Symptome (Blässe, Hypotonie, Zyanose, kardiovaskuläre Insuffizienz) und 20% bleiben asymptomatisch (Touati et al., 1998). Im allgemeinen ist die Diagnosestellung einfach.



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Bei etwa 40% der Fälle manifestiert sich der CHI später (late onset Formen); bei etwa 85% von ihnen als früh-infantile Form mit ersten Krankheitszeichen zwischen dem 2. und 12. Lebensmonat, bei 15% als spät-infantile Form jenseits des 1. Lebensjahres. Bei diesen late-onset Patienten führt ganz überwiegend das Vorkommen zerebraler Krampfanfälle zur Diagnose: in 20% sind es Krampf-Äquivalente, wie Absencen und Bewußtseinsverlust, und nur in 10% liegen unspezifische Symptome (Zittrigkeit, Reizbarkeit, Blässe, Verhaltensauffälligkeiten) (Meissner et al, 1997; Touati et al, 1998; Beinbrech et al, 1999) vor. Die Diagnosestellung kann bei milder Symptomatik mit z.T. nur sporadisch auftretenden Hypoglykämien schwierig sein. In die früh-infantile Gruppe fallen auch Patienten mit "Leucin-empfindlicher Hypoglykämie". Hierbei handelt es sich um eine symptomatische postprandiale Hypoglykämieform, die nach proteinreicher Nahrung auftritt, im frühen Säuglingsalter aber nicht immer als solche erkannt wird.

Bei Jugendlichen liegen der hyperinsulinämischen Hypoglykämie im allgemeinen sporadisch auftretende B-Zelltumore zugrunde. In Einzelfällen mit milder Symptomatik dürfte aber auch die Regulation der Insulinsekretion genetisch (Defekte der GLDH, Glukokinase, etc.) verändert sein.

Diagnostik

Zur Vermeidung eines Hirnschadens ist die rasche Diagnosestellung unerlässlich. Hypoglykämien infolge einer Hyperinsulinämie gelten als bewiesen wenn bei einem Blutzuckerspiegel von < 35 mg/dl ($2,0$ mmol/l) die Plasmainsulinkonzentration > 3 mU/l liegt. Während einer hyperinsulinämischen Hypoglykämie sind Lipolyse und nachfolgende Ketonkörperproduktion blockiert. Dementsprechend liegen die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma mit < 600 μ mol/l und die von Betahydroxybutyrat mit $< 0,1$ mmol/l sehr niedrig und im Urin werden keine Ketonkörper ausgeschieden. Der früher auch außerhalb von Hypoglykämien (Blutglukose < 45 mg/dl) empfohlene Nachweis eines erhöhten Insulin-Glukose-Quotienten im Blut trägt nicht zur Sicherheit der Diagnose einer Hyperinsulinämie bei und sollte verlassen werden.

Anamnestiche auf eine PHHI hinweisende Daten sind: Tolerierung verkürzter Nüchternperioden sowie ein deutlich erhöhter Kohlenhydratbedarf zur Vermeidung von Hypoglykämien. Dieser kann mit $> 15-20$ mg/kg/min weit oberhalb der endogenen Glukoseproduktionsrate liegen, welche beim Neugeborenen etwa $6,5$ mg/kg/min beträgt und bis zum Jugendalter auf $3,5$ mg/kg/min abfällt. Im Glukagontest (30 μ g/kg i.m., bei niedriger Blutglukose verabreicht) steigt der Blutzucker sehr gut an (>25 mg/dl innerhalb von 45 min). Im allgemeinen liegt das Geburtsgewicht bezogen auf die Schwangerschaftsdauer im oberen Normbereich; in etwa 30% der neonatalen und etwa 15% der late-onset Fälle liegt es > 4000 g.

Hyperinsulinismus-Hyperammonämie Syndrom & Leucin-abhängige Hypoglykämie: Bei jedem Fall von CHI, insbesondere bei jedem "late-onset" Fall, ist nach einer Hyperammonämie von etwa $100-200$ μ mol/l (Norm: <50 μ mol/l) zu fahnden. Der positive Nachweis spricht für das Vorliegen einer Mutation im Glutamat-Dehydrogenase-Gen (Stanley et al, 1998). In solchen Fällen sollte auch der Nachweis einer Leucin-empfindlichen Hypoglykämie durch orale Belastung mit Leucin (50 mg/kg) geführt werden. Im positiven Fall kommt es innerhalb von 30 min zu einem hohen Anstieg des Plasmainsulins (um etwa 50 bis 100 mU/l) und einer Hypoglykämie. Im Gegensatz dazu zeichnet sich eine fehlende Empfindlichkeit gegenüber Leucin durch das Ausbleiben einer nennenswerten Änderungen von Insulin und Glukose trotz einer höheren Leucinzufuhr von 150 mg/kg (Roe & Kogut, 1982) aus. Warnung! Die orale Belastung mit "nur" 50 mg/kg Leucin kann zu



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen. Ein standardisierter intravenöser Leucintoleranztest (z.B. mit 15 mg/kg Leucin) scheint sicherer zu sein, aber derzeit fehlen noch Normalwerte.

Bildgebende Untersuchungen des Pankreas: Großen Stellenwert hat die präoperative Lokalisationdiagnostik zur Unterscheidung zwischen einer fokalen adenomatösen und einer diffusen Inselzellhyperplasie, weil sich danach das chirurgische Vorgehen richtet. Weder durch die Sonographie noch durch die CT- oder MR-Bildgebung lassen sich bei der PHHI Auffälligkeiten des Pankreas feststellen. Eine Differenzierung zwischen diffusen und fokalen Läsionen gelingt mit der Methode des "pancreatic venous sampling (PVS)". Dabei wird über einen perkutan und transhepatisch in das venöse Abflußgebiet des Pankreas eingebrachten Katheter sequentiell Blut zur Insulinbestimmung entnommen. Diese Untersuchung muß unbedingt während einer Hypoglykämie ohne medikamentöse Beeinflussung der Insulinsekretion z.B. durch Diazoxid erfolgen. Sie läßt sich z.B. durch gezielte Stimulation der Insulinsekretion in bestimmten Pankreasabschnitten während der Untersuchung noch verfeinern.

Diese äußerst wichtige präoperative diagnostische Methode bleibt derzeit nur sehr wenigen Behandlungsteams vorbehalten. Sie sollte unbedingt weiter ausgebaut werden

Therapie

Behandlungsziel ist die Vermeidung bleibender Hirnschäden durch rasche und sichere Beseitigung von Hypoglykämien. Der Blutzuckerspiegels sollte > 45 mg/dl (2,5 mmol/l) stabilisiert werden. Dazu sind initial große Mengen von Glukose i.v. (zentraler Zugang!) und von Glukosepolymeren (Maltodextrin) per os (Magensonde!) erforderlich.

Bei der schweren neonatalen Form von PHHI kann die benötigte Glukosemenge sehr groß sein und Werte von $>> 10$ mg/kg/min und sogar von 30mg/kg/min erreichen, ohne daß sich der Blutzucker stabilisieren ließe. In solchen Notsituationen hat sich als eine über einen längeren Zeitraum (bis zu 4 Wochen) sehr wirksame zusätzliche Maßnahme die kontinuierliche intravenöse Infusion von Glukagon ($5-10\mu\text{g/kg/h} = 1-4$ mg/d) erwiesen. Weniger zuverlässig in der längerfristigen Beseitigung von Hypoglykämien scheint Somatostatin zu sein. Immerhin lassen sich (wahrscheinlich nicht in allen Fällen) mit Somatostatin in einer Dosis von $1,0 - 4,5$ $\mu\text{g/kg/h}$ kontinuierlich intravenös oder als Oktreotid (Somatostatin-Analog) s.c. verabreicht einige Tage bis zu einer geplanten Pankreasresektion überbrücken, wobei sich dadurch (sehr hilfreich!) zumindest Volumen und Konzentration der benötigten intravenösen Glukoselösung reduzieren lassen (Wendel et al, 1985). Die frühzeitige Verlegung in ein Zentrum mit Behandlungserfahrung ist dringend indiziert.

In einer weniger akuten Situationen ist dann die Wirksamkeit von Diazoxid, welches mit dem Ziel der dauerhaften Blockade der Insulinsekretion eingesetzt wird, auszutesten. Bei den frühen neonatalen Formen von PHHI ist aber kaum zu erwarten, daß Diazoxid in der empfohlenen Menge von 10-15 mg/kg/d (in 3 Dosen) wirkt. Bei Ansprechen von Diazoxid müßte unter einer normalen Ernährung innerhalb von 5 Tagen ein Blutzucker > 45 mg/dl erreicht werden.

Glukokortikoide sind bei der PHHI unwirksam und nicht indiziert!



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Bei Diazoxidresistenz ist die Pankreasresektion indiziert, in der Regel nach dem 3. Lebensmonat, z.T. aber auch frühzeitig und notfallmäßig. (al-Rabeeh et al, 1995; Spitz et al, 1992). Da es keine sichere Beziehung zwischen dem klinischen Verlauf einschließlich Ansprechen auf Diazoxid und der Pankreasmorphologie gibt, empfiehlt es sich dringend, präoperativ die Lokalisationsdiagnostik des unreguliert Insulin-sezernierenden Pankreasgewebes (fokale B-Zell-Hyperplasie, fokale adenomatöse Hyperplasie, umschriebene Adenome versus diffuse Inselzellhyperplasie) durch PVS vorzunehmen. Die Pankreasresektion sollte sich, abgesichert durch sorgfältige aussagekräftige intra- und postoperative Gewebe-Feinuntersuchungen des Resektats auf das unbedingt notwendige Ausmaß beschränken (Dubois et al, 1995; de Lonlay-Debeney et al, 1999). Histomorphometrische Kriterien für eine ausreichende Resektion: s. Sempoux et al, (1998). Bei der diffusen Form von PHHI wird in der Regel nur durch eine subtotale (95%ige) Pankreasresektion die Entfernung einer ausreichend großen Masse unreguliert Insulin-sezernierenden Gewebes erreicht. Bei einer präoperativ diagnostizierten fokalen Pankreasläsion sollte sich die Resektion unbedingt (sparsam aber ausreichend) auf den Bereich der fokalen Läsion beschränken. Nur ein solches operatives Vorgehen gewährleistet, daß es bei einem Patienten im Laufe der Pubertät nicht zur Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes kommt, wie es nahezu konstant bei Patienten mit subtotaler Pankreasresektion der Fall ist (Leibowitz et al, 1995). Nach einer 95%igen Pankreasresektion ist postoperativ meist für etwa 1-3 Wochen Insulin zur Senkung erhöhter Blutglukosespiegel erforderlich. Treten in den ersten postoperativen Tagen wieder Hypoglykämien auf, so wurde zu knapp reseziert und zu viel hyperplastisches Pankreasgewebe belassen.

Die Operation sollte in Zentren mit Erfahrungen mit der Operation bei CHI vorgenommen werden. Eine enge Kooperation mit Pathologen, Radiologen und Pädiatern ist erforderlich!

Es scheint nicht ganz selten zu sein, daß bei nicht präoperativ erfolgter Lokalisationsdiagnostik in der Annahme eines diffusen Hyperinsulinismus die subtotale (95%ige) Pankreasresektion blind vom Schwanz her erfolgte, postoperativ der Hyperinsulinismus aber unverändert fortbesteht. Später stellt sich dann heraus, daß eine fokale Läsion im Pankreaskopf bestand (eine solche Lokalisation findet sich bei etwa 30% der Patienten mit fokalem Hyperinsulinismus), die bei der Operation in Unkenntnis zurückgelassen wurde, und die bei einer präoperativen Lokalisationsdiagnostik als solche hätte erkannt und dann vorsichtig operativ angegangen werden können mit dem Ziel der isolierten Entfernung bei Erhalt des Pankreasorgans.

Bei den late-onset Formen der PHHI sind die Hypoglykämien im allgemeinen leichter zu beherrschen. Auf der Basis einer hohen, möglichst vollständig enteralen Kohlenhydratzufuhr (ab dem 2. Lebenshalbjahr auch Verwendung von Kohlenhydraten mit Depotwirkung wie Stärke) wird in jedem Falle die Wirkung von Diazoxid (10-15 mg/kg/d in 3 ED) ausgetestet. Mit zunehmendem Manifestationsalter der PHHI steigt die Ansprechrate auf Diazoxid an: während bei der früh-infantilen Form etwa 1/3 der Patienten auf Diazoxid anspricht, sind es in der Regel alle Patienten mit spät-infantiler Manifestation. Bis zur Beurteilung eines Erfolgs (Beseitigung von Hypoglykämien unter normaler Ernährung!) sollte mindestens über 5 Tage mit Diazoxid behandelt werden. Bei fehlendem Anstieg des Blutzuckers ist der Patient als Diazoxid-resistent zu betrachten und auch durch Erhöhung der Dosis ist ein Ansprechen auf Diazoxid nicht zu erwarten.

Bei Diazoxid-Resistenz sollte eine konservative Behandlung des PHHI (häufige Mahlzeiten, ungekochte Stärke, Oktreotid) solange erfolgen wie Hypoglykämien sicher vermieden werden können und das vulnerable Gehirn des Säuglings vor Schaden sicher ist. Solche konservative Behandlung kann für das Pflegepersonal und



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

die Angehörigen des Patienten extrem aufwendig und belastend sein und das gelingt während größerer Zeiträume überwiegend nur unter stationären Bedingungen.

Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit PHHI wurde durch jahrelange Behandlung mit dem lang-wirkenden Somatostatin-Analog Oktreotid (3-20µg/kg/d s.c. in 4-6 ED) und mit zusätzlichen umfangreichen Maßnahmen, wie Einnahme von häufigen Kohlenhydrat-berechneten Mahlzeiten, Verwendung von Kohlenhydraten mit Depotwirkung - ungekochte Stärke – die Pankreasresektion vermieden. Häufig kommt es zu einer Resistenzentwicklung gegenüber Oktreotid mit der Notwendigkeit einer ausgeprägten Dosiserhöhung. Durch Beeinflussung anderer regulatorischer Hormone hat Oktreotid ein hohes Nebenwirkungspotential, besonders am Magen-Darmtrakt und auf das Wachstum. Eine Resistenz gegenüber Oktreotid trotz steigender Dosen (um das 40-fache) trat bei allen behandelten Patienten auf (Thornton et al, 1993; Glaser et al, 1993). Wegen dieser Nebenwirkungen handelt es sich um keine befriedigende Behandlungsweise

Lassen sich gefährliche Hypoglykämien nicht (mehr) sicher beherrschen, so sollte die Resektion des hyperaktiven Pankreasgewebes, möglichst im Anschluß an eine präoperative Lokalisationsdiagnostik erfolgen. Es ist zu erwähnen, daß bei Diazoxid-Resistenz durch unzureichende Resektion des hyperaktiven Pankreasgewebes eine Umkehr der Diazoxid-Wirkung nicht erfolgt. Patienten mit einem präoperativ unzureichenden Ansprechen auf Diazoxid lassen sich aber teilweise bei einem postoperativ persistierenden Hyperinsulinismus mit Diazoxid einstellen. Bei Patienten, die gut auf Diazoxid ansprechen sollte ein PVS nur durchgeführt werden, wenn man sich unter der Vorstellung einer fokalen Form zur Operation entschließt. In solchen Fällen besteht gute Aussicht, den somatischen Gendefekt durch eine begrenzte Pankreasresektion zu heilen, und so den Patienten von einer jahrzehntelang notwendigen Behandlung mit Diazoxid zu befreien. Bei der Lokalisationsdiagnostik von Diazoxid-responsiven Fällen sollte unbedingt darauf geachtet werden, Diazoxid wegen seiner relativ langen Halbwertszeit 3-5 Tage zuvor abzusetzen, da anderenfalls hypoglykämische Bedingungen, wie sie bei der PVS erforderlich sind, nicht erreicht werden.

Der CHI aufgrund von Mutationen im Glutamat-Dehydrogenase-Gen spricht gut auf Diazoxid an. Besteht eine Leucin-sensitive Hypoglykämie, so ist der Proteingehalt der einzelnen Mahlzeiten einzuschränken.

Langzeitüberwachung von Patienten mit PHHI

Bei alle Patienten mit PHHI sollten regelmäßig Wachstum und Entwicklung überwacht werden, einschließlich einer ausführlichen neurologischen Diagnostik, MRT des Gehirns, EEG, psychometrischer Tests, Evaluation der Schulkarriere,. etc.

Patienten nach Pankreatektomie: Etwa 75% der Patienten mit subtotaler (90-95%-iger) Pankreasresektion entwickeln während der Pubertät einen Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus. Deshalb ist regelmäßig nach erhöhten HbA1c-Werten, sowie nach einem pathologischen Glukosetoleranztest zu fahnden. Regelmäßig sollte auch nach einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Pankreas-spezifische Elastase) gefahndet werden.

Patienten unter Diazoxidbehandlung: Es scheint nicht ausgeschlossen zu sein, daß Diazoxid nach einer Behandlung von mehreren Jahren (3 bis >15 Jahre) infolge spontaner Remission abgesetzt werden kann. Dementsprechend wurde vorgeschlagen, bei Patienten, die auf Diazoxid ansprechen, alle 2 Jahre die



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Behandlung mit Diazoxid probeweise zu unterbrechen. Bei solchen Versuchen muß drei bis sieben Tage nach Auslassen des Medikaments der Blutzucker sorgfältig überwacht werden. Im negativen Falle treten die Hypoglykämien spätestens 4-7 Tage nach Absetzen von Diazoxid wieder auf.

Einteilung der PHHI nach unterschiedlichen Kriterien

(die Einteilung beruht im wesentlichen auf Daten von 160 Patienten aus Paris)

1. Nach dem Alter bei Manifestation (Prozentsatz der gesamten Anzahl der Fälle:

- Neugeborene - bis zum Alter von 72 Lebensstunden (60 %) (meist Diazoxid-resistent)
- Säuglinge - 1 bis 12 Monate (35 %) (sehr selten zwischen dem 3. Lebenstag und dem Ende des 1. Lebensmonats) (Diazoxid-responsiv oder -resistent)
- Kindesalter - > 1 Jahr (5 %) (Diazoxid-responsiv)

2. Nach der Wirksamkeit der Behandlung:

- Diazoxid +/-
- Somatostatin +/-
- Leucin- / Protein-arm +/-

3. Nach der pathologisch-anatomischen Läsion:

- Diffuse Beta-Zellhyperplasie (60 %)
- Fokale adenomatöse Hyperplasie (alle 4 pankreasspezifischen Zellen einschließlich der Beta-Zellen sind enthalten) (35 %)
- Adenome (Insulinom - exklusiv Beta-Zellen) (5 %)
- (Variante)

4. Nach der Molekulargenetik:



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

- Sporadische Formen - somatische rezessive Erkrankung (die forale Läsion ist gebunden an den Verlust maternalen Allele auf der chromosomalen Region 11 p 15 in den hyperplastischen Pankreasarealen) (Diazoxid-responsiv oder -resistent).
- Autosomal-rezessiv diffuse Formen aufgrund von Mutationen im SUR 1 oder Kir 6.2-Genen. Alle sind Diazoxid-resistent.
- Autosomal-dominant diffuse Formen: Regulatorische Mutationen in den Genen der Glukokinase oder Glutamatdehydrogenase (GLDH). Andere bisher noch nicht identifizierte Formen. Alle sind Diazoxid-sensitiv.

Literatur

al-Rabeeh A, al-Ashwal A, al-Herbish A, al-Jurayyan N, Sakati N, Abobakr A: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: experience with 28 cases. *J Pediatr Surg* 1995, 30:1119-21

Beinbrech B, Wendel U, Mayatepek E. Datenbank für Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus - erste Ergebnisse. In: W Rabl/K.Mohnike (eds.) >Nesidioblastose< Von der molekularen Pathophysiologie zur Therapie, JABarth, Heidelberg, 1999 (in German).

De Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C et al: Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999, 340:1169-1175.

Dubois J, Brunelle F, Touati G et al: Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol* 1995, 25: 512-16

Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM et al: Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997, 336:703-6

Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993, 123:644-650

Kane C, Lindley KJ, Johnson PR et al: Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997, 100:1883-93

Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H: Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:386-392.

Meissner T, Brune W, Mayatepek E: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr* 1977, 156: 754-757



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Meissner T, Beinbrech B, Mayatepek. Congenital hyperinsulinism: molecular basis of a heterogenous disease. *Hum Mutat* 1999, 13:351-361

Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA, Shyng SL, Nichols CG, Stanley CA, Thornton PS, Permutt MA. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. *Hum Mol Genet* 1998, 7:1119-1128

Roe TF, Kogut MD: Idiopathic leucine-sensitive hypoglycemia syndrome: insulin and glucagon responses and effects of diazoxide. *Pediatr Res* 1982, 16:1-48

Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A, et al. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83:1455-61

Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY et al: Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998, 338:1352-7

Spitz L, Bhargava RK, Grant DB, Leonard JV: Surgical treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy and childhood. *Arch Dis Childh* 1992, 67:201-205

Thornton PS, Alter CA, Katz LEL, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993, 123:637-643

Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H et al: Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 1998, 157:628-338

Verkarre V, Foumet J-C, de Lonlay P, et al: Paternal mutation of the sulfonyleurea receptor (SUR 1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998, 102:1286-91

Wendel U, Kardorff C, Dorittke P, Bremer HJ: Somatostatin zur Notfallbehandlung bei persistierenden Hypoglykämien aufgrund eines Hyperinsulinismus (Nesidioblastose des Pankreas). Somatostatin in the treatment of neonatal persistent hypoglycemia due to hyperinsulinism (Nesidioblastosis). in German. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985, 133:527-531