



Tidsskriftet  
DEN NORSKE LEGEFORENING

# Undersøkelse og behandling av barn med kongenitt hyperinsulinisme – til Paris for enhver pris?

---

## TEMA

ODDMUND SØVIK

Email: [odso@haukeland.no](mailto:odso@haukeland.no)

PÅL RASMUS NJØLSTAD

HALLVARD REIGSTAD

DAMIEN BRACKMAN

Barneklubben  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen

IRENE TESLO

LEIF BRUNVAND

Barnesenteret  
Ullevål sykehus  
0407 Oslo

---

Persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi kjennetegnes ved hyperfunksjon av insulinproduserende  $\beta$ -celler, lokalisert enten fokalt eller diffust i pancreas. Med en anslått hyppighet på 1 : 50 000 levendefødte vil vi i Norge i gjennomsnitt se ett tilfelle årlig. Utredning og behandling er komplisert, og med så få pasienter er det vanskelig for et nasjonalt senter å tilby den nødvendige ekspertise.

Vi rapporterer tre tilfeller med persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi som ble henvist til behandling ved Hôpital des Enfants Malades i Paris. To av barna ble funnet å ha fokal hyperinsulinisme. Disse ble behandlet med partiell reseksjon av pancreas,

og er sannsynligvis helbredet. Hos en pasient hvor det forelå diffus hyperinsulinisme, ble det utført subtotal (90 %) pankreatektomi. Denne pasienten har tendens til fastende hypoglykemi, sammen med en diabetisk preget glukosetoleransekurve.

Barn med persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi bør henvises til et senter der man kan skille mellom fokale og diffuse former. Høyt spesialiserte medisinske tjenester for barn bør man overveie å sentralisere internasjonalt.

---

Persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi er en sjelden tilstand, som i Vest-Europa og Nord-Amerika har en anslått hyppighet på 1 : 50 000 fødsler (1). I områder med mye inngifte, slik som i Saudi-Arabia, kan insidensen være opptil 1 : 2 500. Sykdommen er viktig som årsak til alvorlig neonatal hypoglykemi med fare for hjerneskade hos spedbarn. Tilstanden skyldes forsterket og uregulert insulinsekresjon fra  $\beta$ -cellene i pancreas, i de fleste tilfeller på grunn av defekte  $K^+$ -kanaler (2). Økt insulinvirkning in utero gir økt fødselsvekt og et utseende som minner om nyfødte barn av diabetiske mødre. Patologisk-anatomisk kan man skille mellom to former med henholdsvis nodulær og diffus affeksjon (3). I et større materiale er nodulær form funnet hos 40 % (4). Tidligere brukte man betegnelsen *nesidioblastose* om den diffuse formen (5), fordi det ble observert grupper av  $\beta$ -celler uten den typiske organisering i langerhanske øyer. Denne betegnelsen bør utgå fordi det kan sees et liknende bilde hos friske nyfødte (3, 6).

Hyperinsulinisme kan behandles med diazoxid, som hemmer insulinsekresjonen ved en virkning på  $K^+$ -kanalen (2), men denne behandlingen svikter ofte (4, 7). Den behandling som i dag foretrekkes er derfor kirurgisk. Men dette forutsetter en eksakt preoperativ diagnose, idet den nodulære form kan helbredes ved fjerning av et mindre område av kjertelen, mens den diffuse form krever subtotal (90 %) pankreatektomi (4). Den diagnostiske kartlegging har også viktige genetiske implikasjoner, idet den diffuse formen arves autosomt recessivt, mens den nodulære form viser ikke-mendelsk arv (8).

En fullstendig diagnostisk utredning av persisterende neonatal hyperinsulinisme kan i dag ikke utføres i Norge. Vi omtaler i denne artikkelen tre norske barn som med suksess ble utredet og behandlet ved Hôpital des Enfants Malades i Paris. Denne historien er et argument for at enkelte høyt spesialiserte medisinske tjenester for barn bør sentraliseres internasjonalt.

## Pasienter

*Pasient 1.* En gutt, andre barn av friske og ubeslektede foreldre, ble født til termin (40 uker) med vekt 4 340 g og lengde 53 cm. Pga. terapiresistent neonatal hypoglykemi ble han tre dager gammel overflyttet fra barneavdelingen, Fylkessjukehuset i Haugesund, til Barneklubben i Bergen. Det ble påvist hyperinsulinisme med s-insulin 34,5 mU/l ved en samtidig blodglukose på 0,5 mmol/l. Stabile normalverdier for blodglukose lot seg ikke etablere med hydrokortison, glukagon eller diazoxid. To måneder gammel ble han overflyttet til Hôpital des Enfants Malades i Paris. Insulinsekresjonsstudier (tab 1) viste et patologisk område i caput pancreatis. Han ble operert ti uker gammel med fjerning av størstedelen av pancreashodet og anastomose mellom pancreas og jejunum. Ductus choledochus måtte klippes og ble suturert. Postoperativt oppstod det kolangitt og sepsis. Senere har forløpet vært ukomplisert, bortsett fra en kortere periode med kolikkpregede magesmerter. Han har vist normal fysisk og mental utvikling, og med normal glukosebelastningskurve og normale verdier for s-insulin og C-peptid tre og et halvt år etter operasjonen regnes han som helbredet for sin hyperinsulinisme.

---

### Tabell 1

## Hovedtrekkene for diagnostikk og behandling av persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi ved Hôpital des Enfants Malades i Paris

Prosedyre	Kommentar
Korrekt diagnose	Forsikre seg om at hypoglykemien er permanent og ikke transitorisk (en måned)
Teste følsomheten for diazoxid	Dosen som brukes er 15 mg/kg/dag Diazoxidrespons er sett i tre av 45 tilfeller
Selektiv kateterisering av vener fra pancreas med målinger av insulin og C-peptid	Mens det molare forhold mellom c-peptid og insulin er nær 10 i perifert blod, nærmer dette seg 1 når prøvene tas i pancreasparenkymet
Kirurgi med peroperativ histopatologisk undersøkelse	Omfanget av pancreasreseksjonen bestemmes av histologien sammen med resultatet av den preoperative kateterisering

*Pasient 2.* En jente, tredje barn av friske og ubeslektede foreldre, ble født en uke over beregnet termin med vekt 4 860 g og lengde 53 cm. En eldre bror med fødselsvekt 5 300 g hadde hatt forbigående neonatal hypoglykemi. Hun hadde terapieresistent hypoglykemi og ble to uker gammel overflyttet fra barneavdelingen, Sentralsjukehuset i Møre og Romsdal, til Barneklubben i Bergen. Det ble funnet forhøyet s-insulin, med 23,2 mU/l ved en samtidig blodglukose på 2,7 mmol/l. Behandlingsforsøk med hydrokortison, glukagon, diazoxid og nifedipin førte ikke frem. Seks uker gammel ble hun overflyttet til Hôpital des Enfants Malades i Paris, hvor hun ble undersøkt og behandlet etter standard protokoll (tab 1). Det ble påvist diffuse forandringer i den endokrine pancreas, og hun ble operert med subtotal (90 %) pankreatektomi. Ved kontroll to og et halvt år etter operasjonen hadde hun en diabetiskpreget glukosebelastningskurve uten tegn til klinisk diabetes. Hun har samtidig tendens til fastende hypoglykemi og får derfor hyppige måltider, men ingen spesiell behandling. Psykomotorisk har hennes utvikling vært normal.

*Pasient 3.* En jente, første barn av friske og ubeslektede foreldre, ble forløst med keisersnitt på grunn av mekaniske misforhold. Vekt og lengde var henholdsvis 4 560 g og 52 cm. Ved Rikshospitalet ble det de første levedager registrert hypoglykemi (1,5 – 2 mmol/l). Ni dager gammel ble hun overflyttet til Barnesenteret, Ullevål sykehus. Her stabiliserte blodglukosen seg (2,5 – 3,5 mmol/l), og hun ble utskrevet etter 11 dager. Hjemme ble hun fullammet med hyppige måltider, men hadde et kortvarig krampeanfallet. Fem og en halv måned gammel ble hun syk med feber, uro og senere kramper. Ved ny innleggelse var hun klinisk upåfallende, men hadde blodglukose på 1,4 mmol/l. S-insulin og C-peptid var innenfor referansegrensene, men ratio insulin/glukose var patologisk (84/1,7). Barnet hadde vedvarende behov for glukose intravenøst i tillegg til peroral ernæring, for å holde blodglukose over 3,0 mmol/l. I en periode trengte hun glukose 200 mg/ml intravenøst. Barnet utviklet spisevegring og måtte etter hvert sondeernæres i tillegg til intravenøs glukose. Langsamt absorberbare karbohydrater peroralt hjalp noe. Behandling med diazoxid førte ikke frem. Sju måneder gammel ble hun overflyttet til Hôpital des Enfants Malades i Paris, hvor hun ble undersøkt etter standard protokoll (tab 1). Det ble funnet en fokal hyperinsulinisme og det ble utført partiell reseksjon av pancreas. Det postoperative forløp var ukomplisert. Mer enn to år senere viser hun normal utvikling og har ingen tegn til hypoglykemi.

## Diskusjon

Undersøkelse og behandling av barn med persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi krever medvirkning av en rekke fagpersoner med særlig kompetanse og interesse (obstetriker, pediater, røntgenolog, genetiker, endokrinolog, kirurg og patolog). Det er en sjelden og ressurskrevende tilstand som reiser spørsmål om sentralisert service.

De tre omtalte spedbarna hadde en alvorlig grad av hyperinsulinemisk hypoglykemi som ikke lot seg kontrollere ernæringsmessig eller medikamentelt. For å sikre et optimalt tilbud av videre utredning og kirurgisk intervensjon ble barna henvist til Hôpital des Enfants Malades i Paris etter at folketrygden hadde gitt de nødvendige garantier. Ved dette sykehuset er det utviklet en undersøkelsesteknikk som er unik, ved å kunne skille mellom sykdommens fokale og diffuse former med stor treffsikkerhet (4). Dette er meget viktig fordi partiell reseksjon ved den fokale form kan være helbredende (4), mens prognosen ved subtotal pankreatektomi er usikker, med komplikasjoner som veksthemning, residiv av hypoglykemi eller utvikling av diabetes (7, 9, 10).

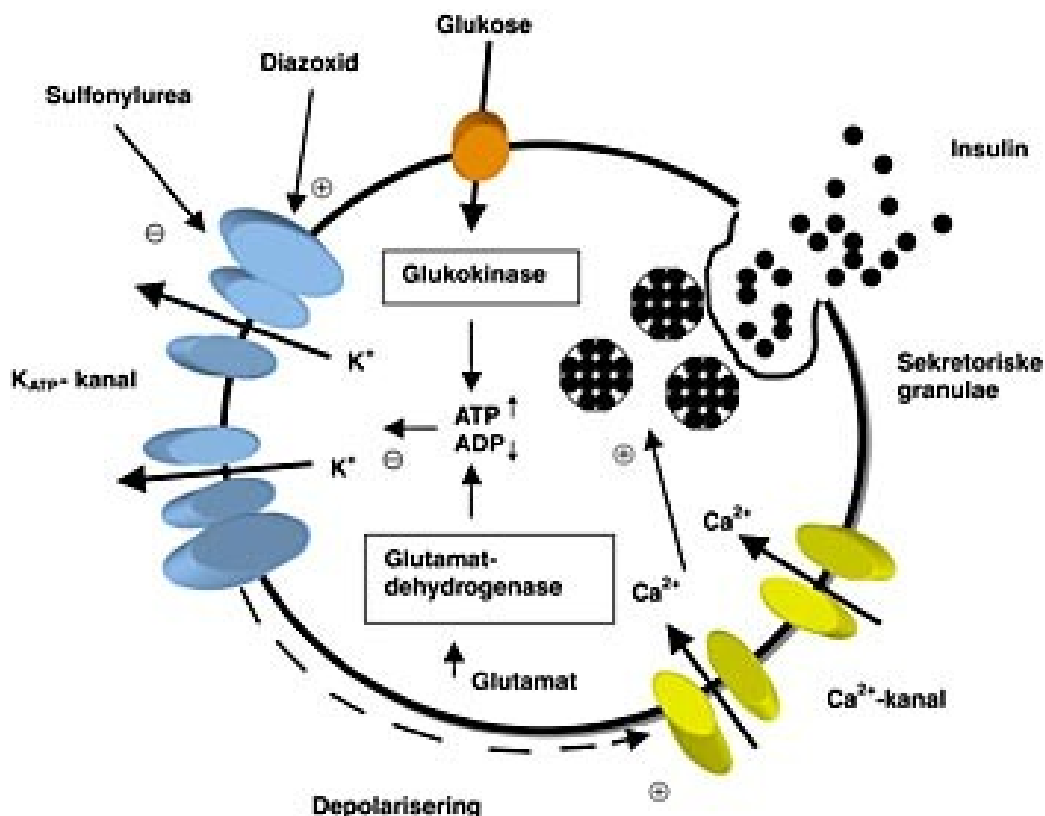
Skillet mellom diffus og fokal form har også genetiske implikasjoner, siden den diffuse form arves autosomt recessivt eller autosomt dominant (11, 12), mens den fokale form viser ikke-mendelsk arv (8, 13) (tab 2). Denne siste subtypen viser et interessant arvemønster som krever to genetiske hendelser. Første hendelse er når barnet arver en mutasjon som er oppstått i et paternelt SUR1- eller KIR6.2-allel. Denne mutasjonen finnes i arvestoffet i alle cellene hos barnet. Den neste hendelse er et spesifikt, somatisk tap av maternelle alleler i form av deleksjon på kromosom 11p15 bare i den fokale lesjonen i pancreas. Herved demaskeres den paternelle heterozygositet.

## Tabell 2

Ulike former for kongenitt hyperinsulinisme 1

Arvegang	Kromosom	Gener	Funksjonell defekt	Morfologi	Klinikk
Autosomal recessiv	11p15.1	SUR1 eller KIR6.2	K <sup>*</sup> -kanal Tap av funksjon Blokking av K <sup>+</sup> -transport ut av cellen medfører økt kalsiuminflux og dermed økt insulinsekresjon	Diffus	Ca. 50 rapporterte tilfeller Høy fødselsvekt Alvorlig Ufølsom for diazoxid
Ikke-mendelsk	11p15	SUR1, KIR6.2 og andre gener i denne regionen	K <sup>*</sup> -kanal, se over Somatisk deleksjon av maternelle gener i regionen 11p15 i selve tumor samtidig med kimcellemutasjon av paternelt SUR1 eller KIR6.2	Fokal	Hyppig (30 – 50 %) Mild Følsom for diazoxid Spontan remisjon?
Autosomal dominant	10q23.3 eller 7p15-p13	GLUD-1 eller GCK	Glutamatdehydrogenase eller Glukokinase Økt funksjon som gir økt insulinsekresjon	Diffus	Ca. 40 kjente tilfeller Mild Følsom for diazoxid
<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>1</sup> Ved knapt 50 % av tilfellene er det foreløpig ikke funnet genetisk forklaring</li> </ul>					

Patofysiologien ved persisterende neonatal hyperinsulinisme er i dag langt på vei klarlagt som en  $K^+$ -kanaldefekt (2). Betacellen i pancreas har en ATP-sensitiv  $K^+$ -kanal som er nær knyttet til en sulfonylureareseptor i en funksjonell enhet (fig 1) (14). Mutasjoner i to gener (SUR1 og KIR6.2) som koder for denne enheten, leder til blokk av  $K^+$ -kanalen (15, 16). Dette medfører depolarisering av cellemembranen, influks av  $Ca^{++}$  og økt frisettning av insulin. Diazoxid hemmer insulinfrisettningen ved å åpne  $K^+$ -kanalen.



**Figur 1** Reguleringen av insulinsekresjonen i  $\beta$ -cellen i pancreas. Defekter i glukokinase, glutamatdehydrogenase eller en av de to subenhetene i  $K^+$ -kanalen leder alle til redusert transport av  $K^+$  ut av  $\beta$ -cellen. Dette gir depolarisering av cellemembranen, influks av  $Ca^{2+}$  og økt insulinsekresjon. Figuren er modifisert etter Ashcroft (14)

Höpital des Enfants Malades mottar pasienter fra store deler av Sør- og Mellom-Europa, og har med hell behandlet tre norske barn med hyperinsulinisme, som her omtalt. To av barna ansees som helbredet, mens det hos den tredje på lengre sikt er en risiko for utvikling av diabetes etter subtotal pankreatektomi.

Det er tvilsomt om man for en tilstand som dette bør bygge opp en komplett nasjonal ekspertise. I Paris kan man etter få år gjennomgå og etterundersøke behandlingsserier med 25 - 30 pasienter av den aktuelle type. I Norge vil man i gjennomsnitt se en pasient i året.

#### NÅR SKAL BARN SENDES TIL BEHANDLING I UTLANDET?

Dette er et spørsmål av generell karakter som belyses av de presenterte kasuistikker. Spørsmålet, som må vurderes fortløpende ut fra aktuelle undersøkelses- og behandlingstilbud hjemme og ute, har også prinsipielle sider. Bruk av internasjonal ekspertise i undersøkelsen av sjeldne pediatrike sykdomstilstander er en veletablert praksis i vårt land, og er ofte basert på personlige faglige kontakter. Vanligvis sendes biologisk materiale i form av blod, serum, vevsprøver eller dyrkede celler. Nødvendigheten av å sende spesielle prøver er uomtvistelig. Mer diskutabelt er det om og når pasienten skal sendes. Motargumenter vil her være de språklige og kulturelle barrierer som familiene møter, og nærheten til hjemmemiljøet som går tapt. Medisinsk kan det også bety et tap, idet faglige utfordringer er stimulerende, og utredning av sjeldne tilstander kan ha positive ringvirkninger i en videre sammenheng. Men det avgjørende argument for i

spesielle tilfeller å sende barn til behandling i utlandet må selvsagt være medisinsk, ved at barn med spesielle lidelser kan få optimal behandling ved høyt spesialiserte sentre der man har stort erfaringsgrunnlag.

---

#### LITTERATUR

1. Staneley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Ped Clin N Am* 1997; 44: 363 – 74.
2. Kane C, Shepherd RM, Squires PE, Johnson PRV, James RFL, Milla PJ et al. Loss of functional  $K_{ATP}$  channels in beta-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Nat Med* 1996; 2: 1344 – 7.
3. Reinecke-Lüthge A, Koschoreck F, Klöppel G. The molecular basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy and its pathologic substrates. *Virhows Arch* 2000; 436: 1 – 5.
4. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet J-C, Sempoux C, Dionisi C, Brunelle F. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169 – 75.
5. Aynsley-Green A. Nesidioblastosis of the pancreas in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 372 – 9.
6. Falkmer S, Søvik O, Vidnes J. Immunohistochemical, morphometric, and clinical studies of the pancreatic islets in infants with persistent neonatal hypoglycemia of familial type with hyperinsulinism and nesidioblastosis. *Acta Biol Med Germ* 1981; 40: 39 – 54.
7. Søvik O, Vidnes J, Falkmer S. Persistent neonatal hypoglycemia. A clinical and histopathological study of three cases treated with diazoxide and subtotal pancreatectomy. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 1975; 83: 155 – 66.
8. Verkarre V, Fournet J-C, de Lonlay P, Gross-Morand M-S, Devillers M, Rahier J et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998; 102: 1286 – 91.
9. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salamaah M, Cesari E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission, high incidence of diabetes mellitus and persistent B-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 386 – 92.
10. 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.
11. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998; 338: 226 – 30.
12. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352 – 7.
13. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F79 – F80.
14. Ashcroft FM. Sweet news for hypoglycaemic babies. Pancreatic  $\beta$ -cells from PPHI patients lack functional  $K_{ATP}$  channels. *Nat Med* 1996; 2: 1301 – 2.
15. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426 – 9.
16. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RFL, Johnson PRV et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations of the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336: 703 – 6.

---

Publisert: 20. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juni 2023.