



Hyperinsulinismus gyermekkorban

Esetbemutató

Margavics Éva, Csákváry Violetta

*Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház,
Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely*

2025.10.11.

ESETBEMUTATÁS – Kórtörténet I.

- Első, anyai toxoplasma fertőzéssel szövődött várandósság
- 37. gest. hét, Apgar 9-10, 2520 gramm (3 pc), 46 cm, sectio caesare
- 16 órás életkor: tünetes hypoglycaemia (vc:1,1-1,3 mmol/l)



PIC ápolás:

10% glükóz infúzió + korai per os táplálás



Vércukor érték rendeződött

- Agyi és hasi ultrahang, szemészet és hallás /BERA/ vizsgálat negatív
- Egy hetes életkorban, jól etethetően emisszió

Infektológiai konzílium

- Klinikailag manifest congenitalis toxoplasmosisra utaló tünete nincs
- Latens infekció gyanúja miatt kombinált kezelés javasolt 1 évig

B) Klinikai tünetektől mentes fertőzésekben – a kezelés időtartama 12 hónap.

1. Bevezető kezelés hat hétig:

PYRIMETHAMIN + SULFADIAZIN + LEUCOVORIN
(adagjai, mint fent)

2. Ezt követően alternálva az egyéves kezelés végéig:

SPIRAMYCIN hat hétig
(adagja, mint fent)
majd

PYRIMETHAMIN + SULFADIAZIN + LEUCOVORIN négy hétig
(adagjai, mint fent)

Hajdi Gy.: Intrauterin és Neonatalis fertőzések

- Toxoplasma PCR negatív
- Kontroll vizsgálatok során IgG titer fokozatosan csökkent

ESETBEMUTATÁS – Kórtörténet II.

- Első negyedévben rendszeres utógondozás – vérkép kontroll
→ *Vércukor vizsgálatról nincs adat!*
- 5 hónapos életkor: első hospitalizáció – láz, RSV bronchiolitis
→ laboros vércukor: 4,1 mmol/l (7,3 kg – 25 pc)
- 18 hónapos életkor: második hospitalizáció – obstruktív bronchitis
→ laboros vércukor: **1,6 mmol/l** (11,5 kg – 50 pc)
(*infekcióhoz társuló hypoglycaemia?*)
- 19 hónaposan – láztalan, tónusfokozódással járó görcsállapot
→ laboros vércukor: **1,5 mmol/l** (*esti kakaó fogyasztás közben!*)

Alacsony vércukorértékek
Kifejezett súlygyarapodás

Súlyfejlődése...

A testtömeg referencia-perceniúsei születéstől 3 éves korig (fiúk)



Szülő engedélyével

19 hó életkor:

Ts: 12 kg – 50-75 pc

Th: 82 cm – 25 pc

Induló vizsgálati eredmények

- *Laborvizsgálat:*

- Hypoglycaemia (**1,5-2,1-1,6 mmol/l**)
- Ionok, máj - és vese funkciós értékek normál tartományban
- Infekcióra utaló eltérés nincs
- Hypochrom microcytaer anaemia

- *Vérgáz vizsgálat:*

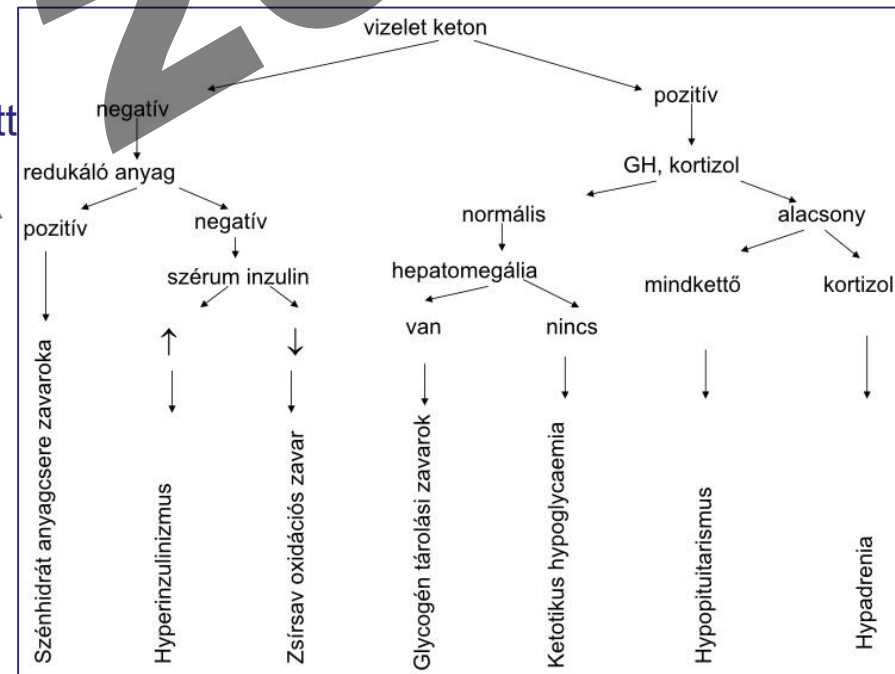
- metabolikus acidózis
 - laktát emelkedés
- } nem igazolódott

- *Plasma ammónia:*

→ normál tartományban

- *Vizelet:*

→ keton negatív



Vizsgálati eredmények II.

- Hormonlabor:*

	Aktuális érték	Referencia tartomány
TSH	2,71 mU/l	1.09-6.07
Kortizol	281 nmol/l	172-497
Insulin	8,9 uU/ml	2,6-24,9
C-peptid	1,09 ng/ml	1,1-4,4

- Kiterjesztett anyagcsere szűrővizsgálat (SE – Gyermekgyógyászati Klinika):
→ anyagcsere rendellenesség nem igazolódott
- Gyermekneurológia } alkalmi convulsió,
- EEG vizsgálat } epileptiform eredet nem merült fel
- Dietetikai konzultáció:
 - diéta hiba* → napi 1 l tehéntej fogyasztás, rendszertelen étkezés

Vizsgálati eredmények III.

- *Vércukor profil*

→ zömében étkezés előtt és éjszaka alacsony értékek

- HbA1c: **3,6%** (4,3 – 6,1%)

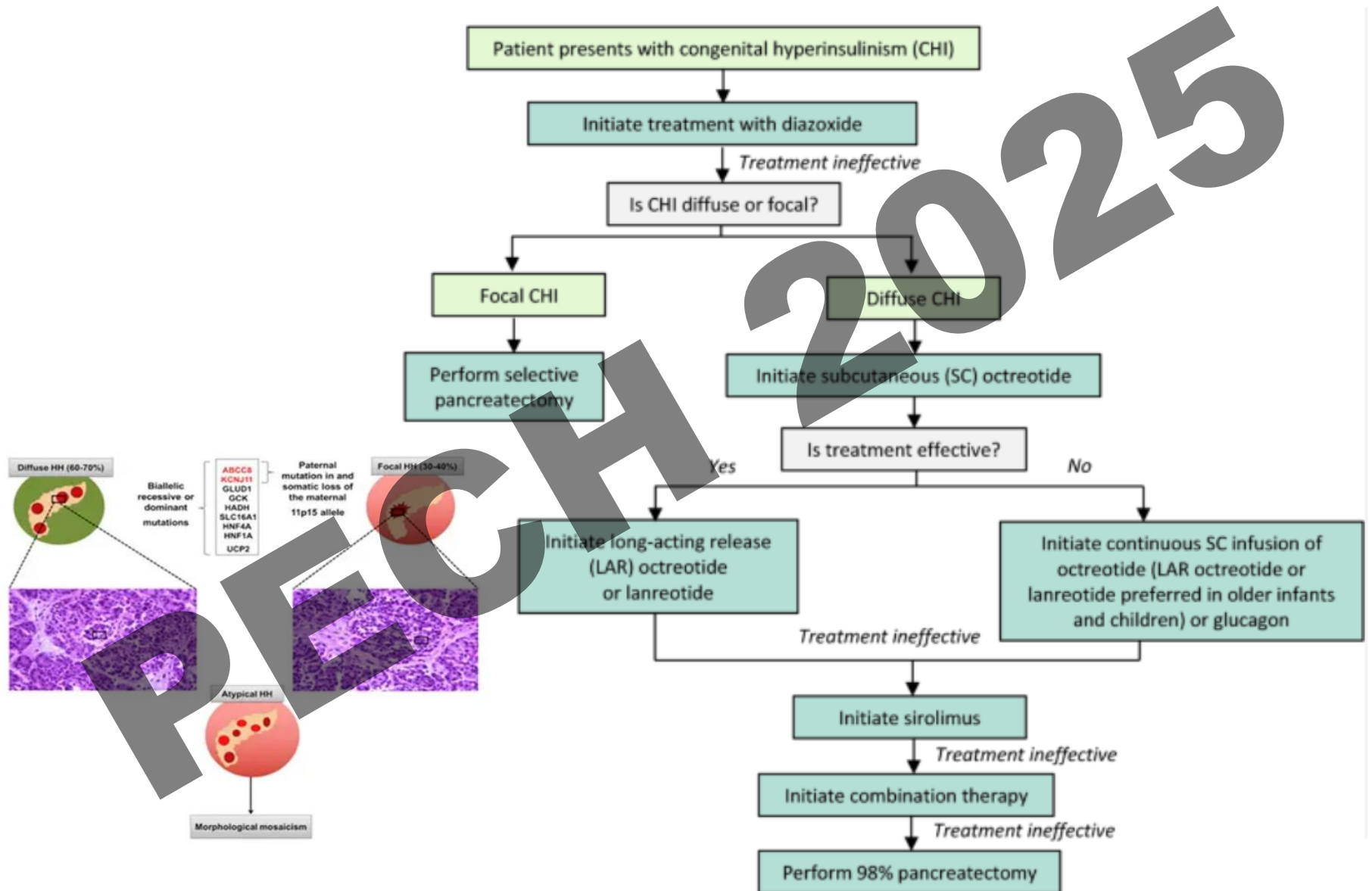
- Hypoglycaemiák kapcsán levett laborlelet:

Vércukor (mmol/l)	1,6	2,4	1,8	2,3
Serum insulin (uU/ml)	8,9	6,2	9,5	10,1



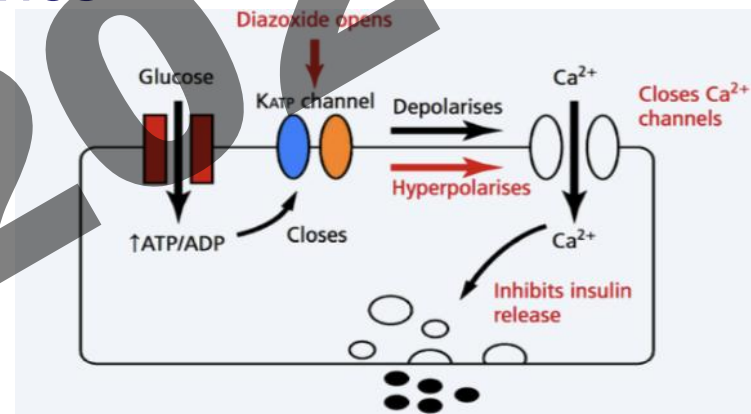
Hypoglycaemias Hyperinsulinismus

Hyperinsulinismus – kivizsgálási és terápiás algoritmus



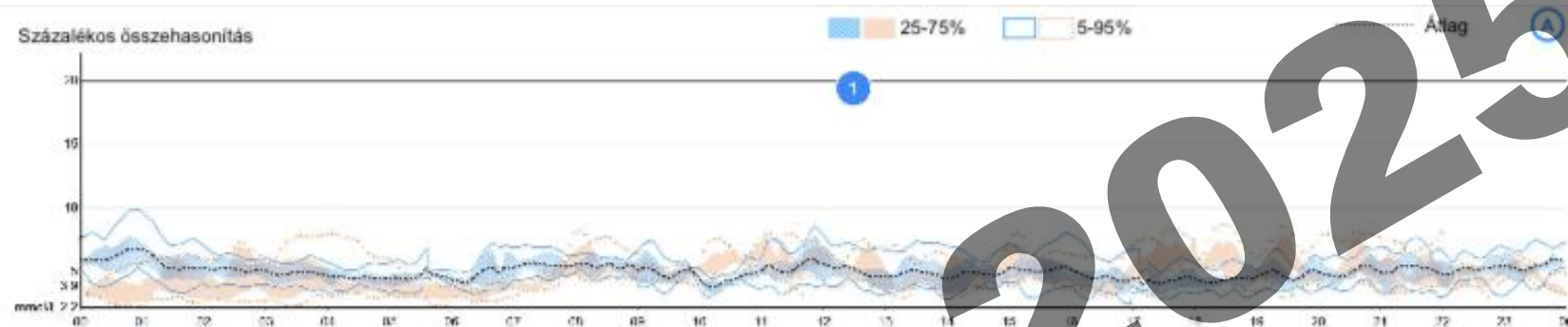
Kezelés

- **Diazoxid** – induló napi adag: 4x25 mg (7 mg/ttkg/die)
 - Kardiológiai szűrővizsgálat:
 - kóros strukturális eltérés nincs
 - *Mellékhatások:*
 - Étvágytalanság
 - Hasfájás
 - Hányás
 - Hypertrichosis
- **Dietetikai tanácsadás** – azóta már sok-sok alkalommal...
 - Fix szénhidrát összetételű
 - Meghatározott mennyiségű és minőségű étrend

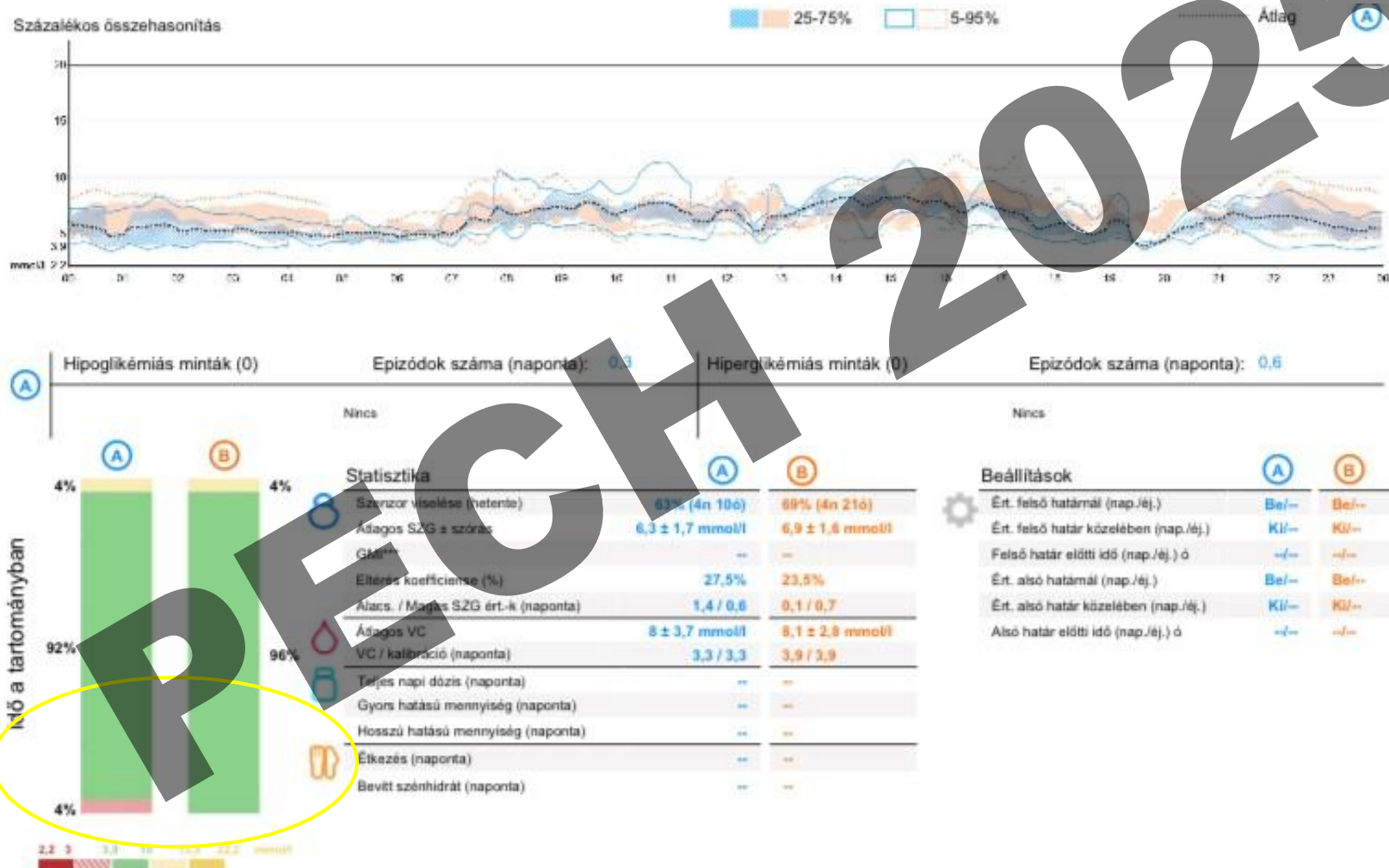


https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0044/eposters/ea0044ep47_eposter.pdf

CGMS – Terápia kezdetekor



CGMS – Testsúlyhoz igazított diazoxid dózis mellett



Genetikai vizsgálat – Debreceni Egyetem

- **NEURO D1** génben bizonytalan klinikai jelentőségű mutáció:
 - **c.723>G,p.(His241Gln)** → **heterozigóta forma**
 - A mutáció allélfrekvenciája: 0,6%
 - A mutáció konzervatív aminosav pozíciót érint
- **Családszűrés:**
 - Mater – Neuro D1 gén – nincs kimutatható patogén eltérés
 - Pater } Neuro D1 gén azonos mutáció
 - Testvér (♀) } heterozigóta formában, mint probandnál

Perzisztáló hyperinsulinismust okozó gének

Elnevezés	Gén	Kromo- szómaló- kalizáció	Öröklődés	Diazoxid - érzé- kenység	Klinikai jellemzők
K-ATPáz HI	<i>ABCC8/KCJN11</i>	11p15	recesszív	nem	diffúz szövettan nagy születési súly fehérje indukálta hypoglykaemia fokozott glukózigény
			apai eredetű recesszív	nem	fokális szövettan 50% nagy születési súly fehérje indukálta hypoglykaemia mérséklet/fokozott glukózigény
			domináns	nem	diffúz szövettan klinikailag nem elkülönítható a recesszív formától
			domináns	igen	diffúz szövettan enyhébb tünetek fehérje indukálta hypoglykaemia
GDH HI	<i>GLUD</i>	10q23	domináns de novo	igen	hyperammonaemia, fehérje indukálta hypoglykaemia görcsök tanulási nehézségek
GCK HI	<i>GCK</i>	7p13	domináns de novo	változó	súlyossága és az életkori megjelenés széles spektrumot mutat
HNF4A HI	<i>HNF4A</i>	20q13	domináns	igen	nagy születési súly serdülő-felnőttkorban MODY
HNF1A HI	<i>HNF1A</i>	12q24	domináns	igen	serdülő és felnőttkorban MODY
SCHAD HI	<i>HADH</i>	4q25	recesszív	igen	fehérje indukálta hypoglykaemia, kóros acyl karnitin és vizelet szerves sav profil
UCP2 HI	<i>UCP2</i>	11q13	domináns	igen	enyhe hypoglykaemia
MCT1 HI	<i>SL16A1</i>	1p13	domináns	változó	anaerob terhelés kiváltotta hypoglykaemia

Genetikai vizsgálat – Debreceni Egyetem

- **NEURO D1** génben bizonytalan klinikai jelentőségű mutáció:
 - c.723>G,p.(His241Gln) → heterozigóta forma
 - A mutáció allélfrekvenciája: 0,6%
 - A mutáció konzervatív aminosav pozíciót érint
- **Családszűrés:**
 - Mater – Neuro D1 gén – nincs kimutatható patogén eltérés
 - Pater } Neuro D1 gén azonos mutáció
 - Testvér (♀) } heterozigóta formában, mint probandnál

→ Irodalmi adatok alapján monogén és permanens neonatalis diabetessel való társulás ismert

→ De! – ezen génmutáció hyperinsulinizmussal való társulása az irodalomban nem került leírásra...

Képalkotó vizsgálatok

- **Hasi ultrahang:**

- májszerkezet homogén

- pancreas nem szélesebb, fejben nem ábrázolódik körülírt eltérés

- **¹⁸F-DOPA PET CT:**

MEDICOPUS Eü. Szolg. Közhasznú Nonprofit Kft. – Kaposvár

- Egyedi méltányossági kérelem – NEAK engedélyezés ✓

- második COVID hullám – az engedély lejárt

- Ismételt NEAK engedélyeztetés ✓

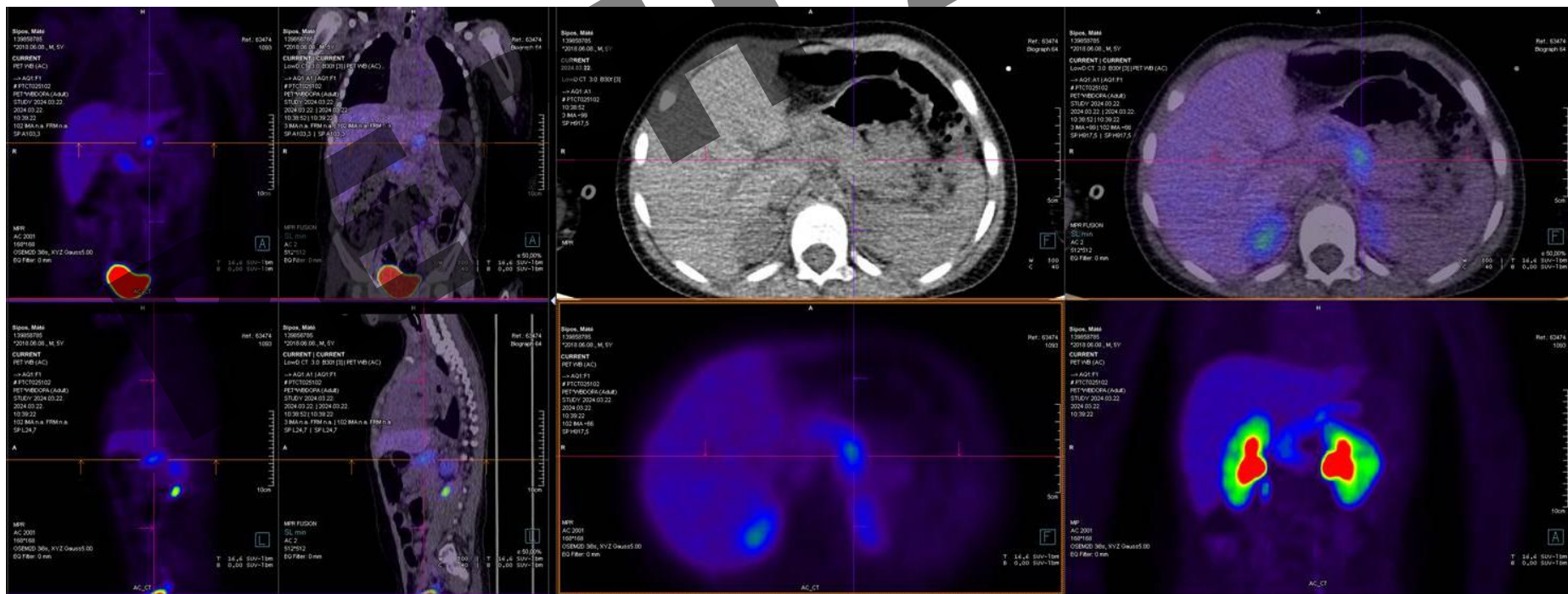
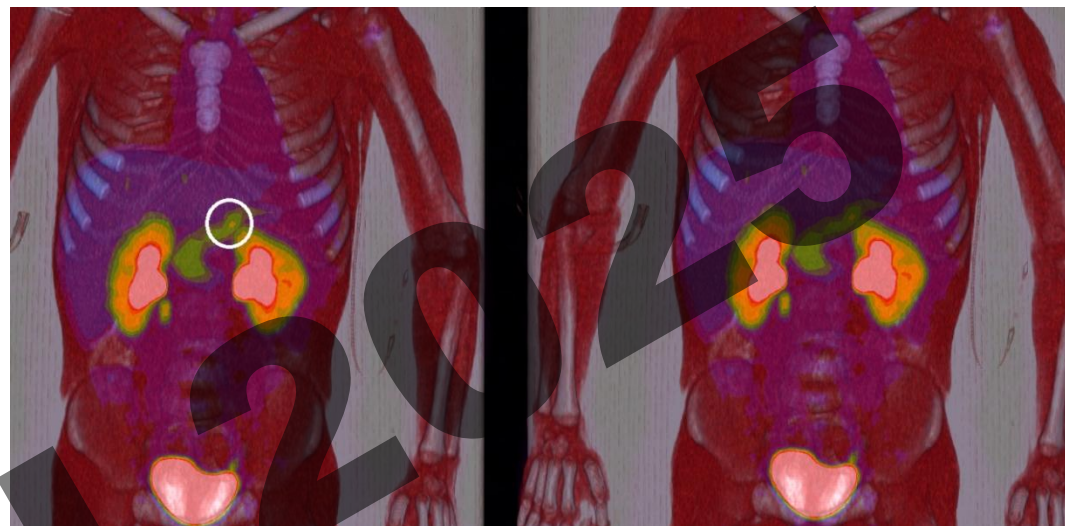
- életkorára való tekintettel altatásos vizsgálat

- gyermekosztályos háttér: Kaposi Mór Oktatókórház

^{18}F – DOPA – PET CT vizsgálat

Pancreas test-farok határon
körülírt DOPA felvétel

↓
**Congenitalis
hyperinsulinismus
fokális forma**



Sebészeti bemutatás - esetmegbeszélés

SE-Gyermecklinika(*dr. Kálmán Attila*) - Nukleáris medicina(*dr. Tóth Zoltán*)

- A korai képeken detektálható a környező hasnyálmirigy állomány (test-farok) farmakon felvételét 30%-kal meghaladó intenzitású, relatíve körülírt DOPA halmozás
- Ez a késői képeken kevésbé volt meggyőző

(A korábbi fokálisnak véleményezett betegségek esetén kétségtelen markánsabb, határozottabb, meggyőzőbb gócos DOPA halmozások voltak)

- Sürgető műtéti indikáció nem áll fenn – gyógyszeres terápia mellett stabil anyagcsere állapot:
 - beteg szoros követése javasolt
 - esetleg kontroll DOPA PET is opció lehet

Ami az ellátást nehezítette...semmi sem ment könnyen...

- Gondozási időpontban nem jelentek meg
- A felírt gyógyszert – OGYEI és NEAK engedély – nem váltották ki
- Időközben kistestvérek születtek, majd a szülők divergáltak
- Anyai nagymama lett a kisfiú gyámja
- Dietetikai javaslatot nem tudták megtartani
- Vércukor naplót nem hoznak gondozásra, nem is vezetik
- Próba szenzort nehezen tűrte meg magán, majd el is utasították
- Nagyon mozgékony, szóródó figyelem, agresszív viselkedés
 - Óvoda váltás, rendszeres fejlesztés, terápiát támogatják, vércukrárt ellenőrzik
- Gyakori hospitalizáció:
 - Infekció / Compliance probléma kapcsán kezdetben gyakori hypoglycaemiák
 - Hasfájás, táplálási nehezítettség
 - Görcsállapot

Hol tartunk most?

- Iskolát kezdett – támogató légkör, viselkedése sokat javult
- Hospitalizációk száma csökkent
- Közel normoglycaemia
- HbA1c: 4,6 – 5,4%
- Diazoxid terápia – 4 mg/ttkg/die

↓
gyógyszer igénye csökkent



Szülő engedélyével

Spontán remisszió?

HORMONE
RESEARCH IN
PÆDIATRICS

Horm Res Paediatr 2011;76:286–290
DOI: [10.1159/000328056](https://doi.org/10.1159/000328056)

Received: December 30, 2010
Accepted: March 31, 2011
Published online: September 7, 2011

Lasting ^{18}F -DOPA PET Uptake after Clinical Remission of the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism

Tohru Yorifuji^a Yuki Hosokawa^a Rika Fujimaru^a Rie Kawakita^b Hiraku Doi^c
Takako Matsumoto^d Hironori Nishibori^e Michiya Masue^f

^aDepartment of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, ^bDepartment of Pediatrics, Shiga Children's Hospital, Moriyama, ^cDepartment of Pediatrics, Kyoto University Hospital, Kyoto, ^dDepartment of Pediatrics, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital, Amagasaki, and Departments of ^eRadiology and ^fPediatrics, Kizawa Memorial Hospital, Gifu, Japan

- A focalis eltérés ^{18}F DOPA felvétele nem korellál a sejtek insulin elválasztó képességével
- A klinikai remisszió funkcionális folyamat nem jár az insulin termelő sejtek apoptosisával

**Köszönöm megtisztelő
figyelmüket!**