**Клинические рекомендации по применению ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме**

**М.А. Меликян1, Д.В. Рыжкова2, И.Л. Никитина2**

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

2Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**При поддержке благотворительной программы «Альфа-Эндо».**

**Введение**

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – это наследственное заболевание, которое характеризуется избыточной продукцией инсулина β-клетками поджелудочной железы, что приводит к возникновению гипогликемии. Частота встречаемости заболевания, по данным литературы, варьирует от 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных [1, 2]. К возникновению избыточной продукции инсулина приводят нарушения функции АТФ-зависимых К+-каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. Наиболее частой генетической причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*. В большинстве случаев клиника ВГИ возникает в первые месяцы жизни, заболевание обычно характеризуется наличием тяжелого гипогликемического синдрома с потерей сознания, судорогами, комой. Некоторые формы ВГИ возникают после первого года жизни и имеют более мягкое течение [3].

Гистологически врожденный гиперинсулинизм подразделяют на диффузную, фокальную и атипичную формы [4, 5]. При диффузной форме избыточная продукция инсулина происходит во всех β-клетках (60–70% пациентов). При фокальной форме ВГИ (30–40% пациентов) избыточная секреция инсулина обусловлена гиперфункцией ограниченного фрагмента ткани поджелудочной железы – аденоматозом, размер которого обычно не превышает 10 мм в диаметре, при этом вне фокуса аденоматоза определяется здоровая ткань железы [6]. Атипичная форма патоморфологически схожа с диффузной, однако зона аномальных клеток ограничена определенным участком [7]. Развитие фокальной формы ВГИ связано с унаследованной от отца мутации в генах *ABCC8* или *KCNJ11* в сочетании со специфической потерей материнской аллели в регионе импринтинга 11р15.1 [8]. При этом у пациентов снижается экспрессия генов, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего фактор пролиферации, что приводит к формированию участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина.

Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм по клиническим признакам невозможна. Однако для фокальных форм характерно тяжелое фармакорезистентное течение, тогда как диффузное поражение поджелудочной железы в некоторых случаях отличается более благоприятным течением на фоне медикаментозной коррекции патологического состояния.

При персистирующей гипогликемии у детей со временем развиваются тяжелые неврологические последствия, наиболее тяжелые из которых – это эпилепсия и слепота. Поэтому ранняя дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм позволяет своевременно назначить оптимальную тактику лечения ВГИ, улучшая прогноз заболевания. Положительный эффект от медикаментозной терапии чаще отмечается при доминантных мутациях в генах *KCNJ11* и *ABCC8* [9, 10]*.* Фармакорезистентное течение характерно для гомозиготных и компаундных гетерозиготных мутаций данных генов [11, 12]. Хирургическая тактика лечения при разных формах ВГИ кардинально различается. Наличие фокальной формы гиперинсулинизма дает возможность проведения резекции патологической области поджелудочной железы с последующим выздоровлением пациента [13]. В некоторых случаях могут встречаться необычные фокальные формы – мультифокальные, с большими размерами единственного очага либо эктопированные очаги. В этих случаях, несмотря на корректность топической диагностики, возможно сохранение гиперинсулинизма в послеоперационном периоде, что может потребовать повторного проведения ПЭТ/КТ c 18F-ДОФА. При диффузной форме ВГИ с фармакорезистентным течением проводят резекцию 95–98% поджелудочной железы, что впоследствии может приводить к развитию сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности [14,15].

До недавнего времени в клинической практике для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ использовались методики, основанные на определении уровня инсулина в пробах крови, оттекающей от поджелудочной железы: чрескожно-чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ) и забор крови из правой печеночной вены после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) кальцием различных отделов поджелудочной железы [16, 17, 18]. Чувствительность ЧЧЗКВ и АСЗК составляет 87 и 71% соответственно [16]. Специфичность данных методов варьирует в различных литературных источниках. Точность локализации фокуса гиперинсулинемии при АСЗК (82% (95% ДИ: 72–90%)) несколько выше, чем при проведении ЧЧЗКВ (76% (95% ДИ: 65–85%)) у пациентов с фокальной формой ВГИ [16]. Однако ввиду инвазивности и недостаточной точности этих исследований [16] не теряет актуальности поиск других диагностических подходов. Среди них наибольший интерес представляет технология совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-L-фтордигидроксифенилаланином (18F-ДОФА), которая позволяет провести дифференциальную диагностику гистологических форм ВГИ. Впервые о применении ПЭТ/КТ с 18F-ДОФАв целях дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм гиперинсулинизма сообщили Riberio и соавт. в 2005 году[19]. Помимо бо́льшей информативности, ПЭТ/КТ c 18F-ДОФАобладает неоспоримыми преимуществами: малой инвазивностью и относительной безопасностью (по сравнению с ЧЧЗКВ и АСЗК, при проведении которых риск осложнений значительно выше). Доказано, что другие методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой) не обладают достаточной информативностью для решения данной задачи [20].

18F-L-фтордигидроксифенилаланин (18F-ДОФА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина, меченный позитронизлучающим изотопом 18F. В основе фармакодинамики этого радиофармацевтического препарата (РФП) лежит способность островковых клеток поджелудочной железы захватывать L-дигидроксифенилаланин с последующим его метаболическим превращением в допамин с помощью L-аминокислотной декарбоксилазы [21, 22]. Подобно своему биологическому аналогу, 18F-ДОФА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Затем 18F-ДОФА претерпевает метаболическое превращение в 18F-фтордопамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы и депонируется в секреторных гранулах [21, 23].

Данные ПЭТ c 18F-ДОФАдают представление о функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, что позволяет дифференцировать фокальную и диффузные формы ВГИ. В случае фокальной формы гиперинсулинизма аккумуляция 18F-ДОФАβ-клетками гораздо интенсивнее в области очага поражения по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [16, 21, 28]. При диффузной форме ВГИ захват РФП повышен во всей ткани поджелудочной железы с небольшим преобладанием активности в области головки [28, 29, 30].

По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ c 18F-ДОФАпри ВГИ находится в пределах 89% (95% ДИ: 81–95%), специфичность – 98% (95% ДИ: 89–100%) [34]. Подсчитано, что точность локализации аденоматоза при фокальной форме ВГИ при проведении ПЭТ/КТ c 18F-ДОФАсоответствует 82% [16]. Однако для прецизионной топической диагностики необходимо применение ПЭТ/КТ, так как только одновременное применение двух методов дает четкое представление о локализации пораженной области в случае наличия фокальной формы.

До настоящего времени не было зафиксировано каких-либо осложнений после проведения ПЭТ/КТ c 18F-ДОФА у детей с ВГИ. Наибольший риск при использовании данной методики представляет ионизирующее облучение. Радиационное облучение при совмещенном использовании ПЭТ и КТ и использовании силы тока 80 мА в секунду с пиковым напряжением в 140 кВ составляет примерно от 3 до 5 мЗв [16]. Подсчитанный риск потенциальной смерти от радиационно-индуцированной онкологии в педиатрии при эффективной дозе 10 мЗв равен 1 к 1000 [37, 38]. В целях безопасности рекомендуется снижать дозу лучевой нагрузки до минимально эффективной.

Таким образом, ПЭТ/КТ c 18F-ДОФАявляется безопасным, малоинвазивным, высокочувствительным и специфичным методом для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм врожденного гиперинсулинизма.

**Показания к проведению ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА**

Выполнение ПЭТ/КТ c 18F-ДОФАпоказано:

* пациентам с фармакорезистентным течением врожденного гиперинсулинизма и наличием генетически подтвержденной фокальной формы ВГИ (унаследованная от отца гетерозиготная мутация в генах *KCNJ11* или *ABCC8*, denovo гетерозиготная мутация в генах *KCNJ11* или *ABCC8*);
* пациентам с фармакорезистентным течением ВГИ и отсутствием мутаций в генах, характерных для развития ВГИ;
* пациентам с фармакорезистентным течением заболевания и наличием компаундых гетерозиготных мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8*;
* персистенция гиперинсулинемических гипогликемий после проведения оперативного вмешательства (частичной резекции поджелудочной железы или субтотальной панкреатэктомии).

**Относительные противопоказания к ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА:**

* тяжелое соматическое состояние пациента (наличие активного инфекционного процесса, дыхательные нарушения и др.).

**Абсолютные противопоказания** **к ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА:**

* лучевая болезнь.

**Подготовка пациентов**

Показана отмена всех инсулиностатических препаратов (Октреотид, Глюкагон, Диазоксид, Сиролимус) не менее чем за 48 часов до исследования. При использовании аналогов соматостатина пролонгированного действия последняя инъекция должна быть выполнена более чем за 28 дней до проведения исследования.

За 48 часов до исследования необходимо исключить из питания белковые продукты.

Детям должен быть установлен центральный венозный катетер и подобрана адекватная инфузионная терапия глюкозой, на фоне которой сохраняется стойкая эугликемия.

**Процедура проведения ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА**

Детям младшего возраста ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА выполняют под наркозом. В ходе исследования необходим мониторинг гликемии (не реже 1 раза в 60 мин).

Если процедура ПЭТ/КТ c 18F-ДОФА включает в себя КТ-ангиографию сосудов брюшной полости, то ее следует проводить натощак, при этом период голода должен составлять не менее 6 часов в целях профилактики тошноты, рвоты и аспирации рвотных масс вследствие возможной негативной реакции на йодсодержащий контрастный препарат.

Инъекция 18F-ДОФА осуществляется внутривенно из расчета 4 МБк на 1 кг массы пациента. Десятиминутные ПЭТ сканы выполняют через 10, 30, 40 и 60 минут после инъекции РФП. Для топической диагностики очага поражения выполняется совмещение трехмерных изображений ПЭТ и КТ.

**Интерпретация результатов ПЭТ/КТ с использованием количественных показателей**

Для точности интерпретации результатов исследования, помимо визуальной оценки, используются количественные показатели. Используют стандартизированный показатель – SUV, который отражает концентрацию РФП в очаге, выраженную в Бк/мл к общему значению введенной в организм пациента активности и нормированный на площадь поверхности тела, массу тела или «безжировую» массу тела пациента (standardized uptake value, SUV). Принято оценивать максимальное значение этого показателя – SUVmax. По соотношению SUVmax в различных отделах поджелудочной железы рассчитывается панкреатический индекс (pancreatic ratio, PR) как отношение SUVmax и следующего, меньшего по значению SUVmax в головке, теле и хвосте поджелудочной железы.

Для дифференциальной диагностики используются следующие критерии:

* у пациентов с фокальной формой ВГИ в области аденоматоза SUVmax на 50% больше, чем этот показатель в здоровой ткани поджелудочной железы, панкреатический индекс более 1,5;
* у пациентов с диффузной формой ВГИ панкреатический индекс не превышает 1,3.

**Риски ложноположительных и ложноотрицательных результатов**

Возможные причины ложноположительного результата:

* смещение локации при неправильном сопоставлении снимков ПЭТ и КТ;
* повышенное поглощение РФП головкой поджелудочной железы, при диффузной форме.

Возможные причины ложноотрицательного результата:

* большие размеры фокуса или мультифокальность;
* малые размеры очага гиперинсулинемии (менее 1 см);
* особенности формы аденоматоза (плоский очаг);
* суперпозиция левой почки, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки на патологический фокус.

**Пути преодоления возможных нежелательных явлений и дальнейшее наблюдение**

* Результаты ПЭТ/КТ должны быть представлены на мультидисциплинарной встрече с участием радиолога, лечащего эндокринолога и хирурга для выбора оптимальной тактики хирургического вмешательства.
* В ходе оперативного лечения фокальных форм ВГИ рекомендовано проведение экспресс-биопсии ткани поджелудочной железы для оценки радикальности проводимого вмешательства.
* В послеоперационном периоде рекомендовано контрольное гормональное обследование.

**Литература**

1. Otonkoski T., Ammala C., Huopio H., Chapman J., Cosgrove K., Ashfield R. et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes.* 1999; 48: 408-415.
2. De Leon D.D., Stanley C.A. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 57–68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368.
3. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009; 67(3): 245–254. DOI: 10.1684/abc.2009.0330.
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 450–457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171.
5. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5 (2): 101–112. DOI: 10.1038/ncpendmet1046.
6. James C., Kapoor R.R., Ismail D., Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009; 46: 289-299. DOI: 10.1136/jmg.2008.064337.
7. Delonlay P., Simon A., Galmiche-Rolland L., Giurgea I., Verkarre V., Aigrain Y. et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol.* 2007; 38: 387–399. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.007.
8. Ryan F., Devaney D., Joyce C., Nestorowicz A., Permutt M.A., Glaser B. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 445–447.
9. Pinney S.E., MacMullen C., Becker S., Lin Y.W., Hanna C., Thornton P. et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2877–2886. DOI: 10.1172/JCI35414.
10. Huopio H., Reimann F., Ashfield R., Komulainen J., Lenko H.L., Rahier J. et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000; 106: 897-906. DOI: 10.1172/JCI9804.
11. Thomas P.M., Cote G.J., Wohllk N., Haddad B., Mathew P.M., Rabl W. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995; 268: 426–-429.
12. Kane C., Shepherd R.M., Squires P.E., Johnson P.R., James R.F., Milla P.J. et al. Loss of functional KATP channels in pancreatic beta-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nat Med*. 1996; 2: 1344–1347.
13. Damaj L., le Lorch M., Verkarre V., Werl C., Hubert L., Nihoul-Fékété C. et al. Chromosome 11p15 Paternal Isodisomy in Focal Forms of Neonatal Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4941-4947. DOI: 10.1210/jc.2008-0673.
14. Fekete C.N., de Lonlay P., Jaubert F., Rahier J., Brunelle F., Saudubray J.M. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 267–269.
15. Greene S.A., Aynsley-Green A., Soltesz G., Baum J.D. Management of secondary diabetes mellitus after total pancreatectomy in infancy. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 356–359.
16. Blomberg B.A., Moghbel M.C., Saboury B., Stanley C.A., Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol*. 2013 Feb; 15(1): 97-105. DOI: 10.1007/s11307-012-0572-0.
17. Dubois J., Brunelle F., Touati G., Sebag G., Nuttin C., Thach T. 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: 512–516.
18. Ferry R.J. Jr, Kelly A., Grimberg A., Koo-McCoy S., Shapiro M.J., Fellows K.E. et al. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 2000; 137: 239–246. DOI: 10.1067/mpd.2000.107386.
19. Ribeiro M.J., De Lonlay P., Delzescaux T., Boddaert N., Jaubert F., Bourgeois S. et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*. 2005; 46: 560–566.
20. Hussain K., Seppänen M., Näntö-Salonen K., Adzick N.S., Stanley C.A., Thornton P. et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2839-2842. DOI: 10.1210/jc.2006-0455.
21. de Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 933-940. DOI: 10.1210/jc.2005-1713.
22. Koopmans K.P., Neels O.N., Kema I.P., Elsinga P.H., Links T.P., de Vries E.G. et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 71: 199-213. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
23. Lindstrom P. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase activity in mouse pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta*. 1986; 884: 276–281.
24. Ericson L.E., Hakanson R., Lundquist I. Accumulation of dopamine in mouse pancreatic B-cells following injection of L-DOPA. Localization to secretory granules and inhibition of insulin secretion. *Diabetologia*. 1977; 13: 117–124. DOI: 10.1007/BF00745138.
25. Rubi B., Ljubicic S., Pournourmohammadi S., Carobbio S., Armanet M., Bartley C. et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem.* 2005; 280: 36824–36832. DOI: 10.1074/jbc.M505560200.
26. Ustione A., Piston D.W. Dopamine synthesis and D3 receptor activation in pancreatic β-cells regulates insulin secretion and intracellular [Ca(2+)] oscillations. *Mol Endocrinol*. 2012; 26: 1928–1940. DOI: 10.1210/me.2012-1226.
27. Santhanam P., Taïeb D. Role of 18F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(6): 789–798. DOI: 10.1111/cen.12566.
28. Yang J., Hao R., Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013; 34: 347–353. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835e6ac6.
29. Meintjes M., Endozo R., Dickson J., Erlandsson K., Hussain K., Townsend C. et al. 18F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist’s perspective. *Nucl Med Commun*. 2013; 34: 601–608. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32836069d0.
30. Chondrogiannis S., Grassetto G., Marzola M.C., Rampin L., Massaro A., Bellan E. et al. 18F-DOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*. 2012 Feb; 33(2): 179–84. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834e0974.
31. Mohnike K., Blankenstein O., Christesen H.T., De Lonlay J., Hussain K., Koopmans K.P. et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006; 66: 40–42. DOI: 10.1159/000093471.
32. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheurmann J.S., Ernst L.M., Freifelder R. et al. Accuracy of (18F) fluoroDOPA positron emission tomography for diagnosis and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4706–4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637.
33. Otonkoski T., Näntö-Salonen K., Seppänen M., Veijola R., Huopio H., Hussain K. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes*. 2006; 55(1): 13–18.
34. Treglia G., Mirk P., Giordano A., Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2012; 42: 1372–1379. DOI: 10.1007/s00247-012-2459-2.