

# Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos

J. Guerrero-Fernández, I. González Casado, L. Espinoza Colindres y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

## Introducción

El hiperinsulinismo congénito constituye la causa más frecuente de hipoglucemia recidivante en neonatos y lactantes, y engloba un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan al complejo mecanismo que regula la secreción insulínica y mantiene la normoglucemia.

## Objetivo

Definir el perfil clínico-evolutivo de los hiperinsulinismos congénitos encontrados en nuestro centro.

## Material y métodos

Se han revisado todos los casos diagnosticados de hiperinsulinismo congénito en los últimos 22 años (1982-2004) y se han recopilado los datos concernientes a edad, sexo, inicio de los síntomas, terapia empleada, evolución posterior y secuelas.

## Resultados

Se han encontrado un total de 22 casos entre los que destaca un comienzo precoz de los síntomas en el 80% de los casos, la necesidad de pancreatomecía en el 72% y la existencia de secuelas neurológicas en el 28%, con retraso psicomotor en grado variable en el 22% y de epilepsia en el 13%.

## Conclusiones

El perfil clínico-evolutivo de nuestra casuística es similar al de otras series, lo que obliga a seguir insistiendo en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar las secuelas de tipo neurológico.

## Palabras clave:

*Hipoglucemia. Hiperinsulinismo. Nesidioblastosis. Nesidioblastosis. Hipoglucemia hiperinsulínica persistente. Pancreatomecía. Hiperinsulinismo congénito.*

## CONGENITAL HYPERINSULINISM. REVIEW OF 22 CASES

### Introduction

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of recurrent episodes of hypoglycemia in early

childhood and consists of a group of distinct genetic disorders causing dysregulation of insulin secretion.

### Objective

To review the presentation, management and outcome of patients with CHI attended at our hospital.

### Material and methods

A retrospective review of all patients diagnosed with CHI between 1982 and 2004 was performed. Data were collected on age, gender, clinical presentation, medical and surgical management, and complications.

### Results

Twenty-two patients were identified. Notable features were early symptom onset in 80%, pancreatomecía in 72%, and neurological sequelae in 28% (abnormal neurodevelopment in 22% and epilepsy in 13%).

### Conclusions

The presentation, management and outcome in our patients were similar to those in other series, indicating the need for early diagnosis and treatment to avoid neurological sequelae.

### Key words:

*Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Nesidioblastosis. Nesidioblastosis. Hypoglycemia hyperinsulinemic hypoglycemia. Pancreatomecía. Congenital hyperinsulinism.*

## INTRODUCCIÓN

El término hiperinsulinismo congénito engloba un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por una alteración en la regulación de la secreción insulínica que implica episodios recurrentes de hipoglucemia<sup>1,2</sup>. Constituye la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia temprana<sup>1,3</sup> y se calcula una incidencia global de 1 por cada 30.000-50.000 nacidos vivos<sup>4,5</sup>. En poblaciones de tradición endogámica llega al 1 por 2.500<sup>5,6</sup>.

**Correspondencia:** Dra. I. González Casado.  
Hospital Universitario Infantil La Paz.  
Servicio de Endocrinología Infantil.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: igonzalezc@hulp.insalud.es

Recibido en octubre de 2005.

Aceptado para su publicación en marzo de 2006.

El considerable avance sucedido en la última década en el terreno de la genética molecular ha contribuido a una mejor comprensión de la fisiopatología de este proceso, de modo que, hasta el momento, se conocen 5 alteraciones genéticas diferentes y la historia natural del tipo de hiperinsulinismo congénito que genera cada una de ellas. Éstas afectan a los genes de las enzimas glutamato deshidrogenasa (GDH), glucocinasa (GK) y la recientemente descubierta L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD), así como a los genes del canal de K<sup>+</sup> ATP-dependiente de la célula  $\beta$ , un complejo octamérico compuesto de 2 proteínas distintas: el receptor sulfonilurea 1 (SUR1) y la subunidad KIR6.2<sup>1,2,7-13</sup>. El daño estructural de las 3 últimas proteínas (SUR1, KIR6.2 y SCHAD) y la hiperfunción de las dos primeras (GDH y GK) determinan un estado de despolarización permanente de la célula  $\beta$  y, consecuentemente, una secreción insulínica continua que no responde a la concentración de glucemia<sup>7,8,10,12,13</sup>. Hay que decir, sin embargo, que mutaciones de estos genes se han encontrado en torno al 50% de los casos<sup>2,4,8-10,14</sup> y que, por tanto, es posible que haya otros genes implicados en la génesis de esta enfermedad<sup>15</sup>. Debe añadirse también que las formas graves de inicio neonatal suelen corresponderse con las mutaciones del canal de K<sup>+</sup> o, menos frecuentemente, de la enzima SCHAD, mientras que las formas más tardías responden a las mutaciones de las enzimas GDH, GK y, también, SCHAD<sup>1-4,7-10,12,15</sup>.

Anatomopatológicamente, los términos “nesiodioblastosis” y “nesiodiodisplasia”, tan utilizados como sinónimos de hiperinsulinismo congénito y que describían la existencia de células  $\beta$  aisladas o agrupadas en pequeños racimos alrededor de los conductos pancreáticos<sup>16,17</sup>, han sido declarados como no válidos por muchos autores para designar esta enfermedad, ya que tales descripciones se han descubierto en controles normales<sup>18</sup> y, por otra parte, otras alteraciones histopatológicas como la hiperplasia de islotes, la hipertrofia de células  $\beta$ , el agrandamiento nuclear de células  $\beta$  o la presencia de células gigantes se han encontrado también en pacientes con hiperinsulinismo congénito<sup>18-21</sup>. Lo que todavía prevalece es la distinción entre forma difusa y forma focal, irreconocibles clínicamente pero distinguibles desde el punto de vista anatomopatológico y molecular, ya que ambas están producidas por eventos moleculares distintos. Así pues, mientras que la forma difusa depende de una alteración de la línea germinal que afecta a todas las células del organismo y, por tanto, a todo el páncreas, la forma focal es debida a una alteración genética heredada del alelo paterno SUR1 o KIR6.2 asociada a la pérdida espontánea de material genético materno de la zona *11p15.1* restringida a un foco de células  $\beta$  del páncreas<sup>1,2,7,19,22-25</sup>.

En lo que respecta al diagnóstico, los episodios de hipoglucemia deben sospecharse a edades precoces en presencia de signos y síntomas inespecíficos. En tales casos, y durante el período neonatal precoz, deben descartarse

entidades como el hijo de madre diabética, el síndrome de Beckwith-Wiedeman, la asfixia perinatal o la isoimmunización Rh, aunque la recurrencia de los episodios de hipoglucemia debe poner en alerta sobre la posibilidad de un hiperinsulinismo congénito<sup>8,26</sup>. Un segundo paso exige confirmar esta posibilidad, buscando las características bioquímicas que reflejen la acción metabólica de la insulina, esto es, el cumplimiento de los siguientes criterios: glucemia menor de 40 mg/dl con un índice insulina/glucosa igual o superior a 0,3, ácido  $\beta$ -OH-butírico menor de 1 mmol/l y la exclusión de otras causas metabólicas y hormonales<sup>2,8</sup>. Es frecuente, sin embargo, tener que realizar varias determinaciones en momentos diferentes para demostrar la existencia de un estado de hiperinsulinismo y, en caso de persistir la duda diagnóstica, optar por otros parámetros analíticos como el descenso de factor de crecimiento insulinoide (IGF-BP1), una respuesta positiva al glucagón durante la hipoglucemia o una respuesta positiva a la octreótida que permita una reducción de los aportes de glucosa<sup>8</sup>.

No obstante, cualquiera que sea el tipo de hiperinsulinismo congénito y dado el riesgo nada desdeñable de daño neurológico permanente, la prioridad en tales casos es la de iniciar un tratamiento que mantenga la normoglucemia lo más precoz y eficazmente posible. En este sentido cabe decir, sin embargo, que el avance en el campo de la terapia médica no ha sido tan satisfactoria, y la pancreatectomía es todavía el tratamiento más eficaz en los casos graves.

El objetivo de este trabajo es describir la evolución de 22 niños con hiperinsulinismo congénito seguidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del hospital infantil La Paz.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Durante un período de 22 años, desde 1982 a 2004, hemos seguido un total de 22 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 12 niños y 10 niñas. El diagnóstico de hiperinsulinismo permanente se estableció tras la exclusión de formas transitorias (hijo de madre diabética, síndrome de Beckwith-Wiedeman, etc.) y en presencia de episodios recidivantes de hipoglucemia con concentraciones elevadas de insulina (relación insulina/glucosa  $\geq$  0,3) asociados a valores disminuidos de  $\beta$ -OH-butirato y en ausencia de metabolopatías y déficit hormonales (GH, hormona adrenocorticotropa [ACTH] y cortisol). La determinación de amonio en ausencia de hepatopatía nos hacía sospechar la variante de hiperinsulinismo congénito debida a una alteración genética de la GDH.

El protocolo terapéutico y posterior seguimiento incluyeron:

1. Aportes de glucosa intravenosa según necesidades, asociada a alimentación frecuente (cada 2-3 h) y/o nutrición enteral nocturna a débito continuo (NEDC).

2. Administración de diazóxido, en dosis inicial de 5 mg/kg/día y máxima de 25 mg/kg/día, dividido en 3-4 dosis por vía oral; la dosis fue modificada según la respuesta de la glucemia. Cuando la dosis necesaria rebasaba los 15 mg/kg/día se asoció hidroclorotiazida a 1-2 mg/kg/día con objeto de evitar la retención hidrosalina, tan frecuentemente descrita como efecto secundario de las altas dosis de diazóxido.

3. Administración de octreótida como alternativa terapéutica en casos de mala respuesta o intolerancia al diazóxido. La dosis inicial fue de 5 µg/kg/día vía subcutánea cada 6-8 h, hasta un máximo de 40 µg/kg/día.

4. En caso de fracaso del tratamiento médico se procedió a la pancreatometomía subtotal (extirpación del 85-95% del páncreas). La recidiva de las hipoglucemias tras la cirugía obligaba a un nuevo intento con diazóxido y/u octreótida y, ante una nueva falta de respuesta, pancreatometomía total (99% de páncreas).

5. Evaluación clínica del crecimiento por antropometría y edad ósea. La edad ósea se estimó mediante una radiografía de la mano izquierda y se evaluó mediante el método TW2, variante mano total. El valor obtenido se situó en el canal percentilar correspondiente según los patrones de referencia para la población española (Hernández, 1987).

6. Evaluación neurológica mediante un análisis de los hitos del desarrollo psicomotor (test de Denver) e intelectual (grado de escolarización). La evaluación evolutiva por parte de neurólogos pediatras y psicólogos se llevaba a cabo cuando se detectaba cualquier anomalía en la evaluación o había antecedente de convulsión.

7. Evaluación del metabolismo de hidratos de carbono mediante la determinación anual de péptido C, hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) e insulina/glucosa a través de un perfil (basal y tras desayuno) o una sobrecarga oral de glucosa si existía sospecha de intolerancia (a los 0, 30, 60 y 120 min).

8. Evaluación de la función pancreática exocrina en caso de pancreatometomía mediante Van de Kamer y quimiotripsina fecal anual.

9. Estudio molecular mediante secuenciación cíclica, y previa amplificación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de los 39 exones del gen *ABCC8* (SUR1) y del único exón del gen *KCNJ11* (KIR 6.2), y de sus zonas de corte y empalme. Este análisis molecular se ha podido realizar en cinco de nuestros últimos pacientes diagnosticados de hiperinsulinismo congénito.

## RESULTADOS

De los 22 afectados de hiperinsulinismo congénito, 15 (73%) tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional y 6 (27%) fueron grandes para la edad gestacional (> 2 desviación estándar [DE]) (tabla 1). La hipoglucemia fue documentada en la primera semana de vida en 17 casos (77%) y el resto (23%) a una edad media de 5,1 me-

ses (45 días-13 meses). Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: hipotonía, 54%; convulsiones, 45%; cianosis, 31%, y, en menor porcentaje, otros síntomas como sudoración, palidez, apnea o hipotermia. Entre los antecedentes familiares no había nada reseñable desde el punto de vista endocrinológico.

Todos los niños recibieron aportes de glucosa intravenosa, a una media de 16 mg/kg/min (13-28 mg/kg/min), además de alimentación frecuente (cada 2-3 h, con o sin sonda nasogástrica) y, en algunos casos, NEDC nocturna.

La administración de diazóxido fue necesaria también en todos los casos. La dosis inicial (5-10 mg/kg/día) se administró entre 2 días y 3,6 meses después de iniciados los síntomas (media de 32,1 días). En 5 casos (22%) se utilizó como única terapia, de los cuales dos continúan con ella y a tres se les ha suspendido con 11 meses, 12 meses y 3 años de edad, respectivamente. Los efectos secundarios observados fueron la hipertricosis en tres y la retención de líquidos en dos.

La octreótida, empleada de forma sistemática en nuestro centro a partir del año 1994, quedó reservada para aquellos pacientes que no respondieron a diazóxido (8 de 12, el 66%). Todos ellos presentaron, pese a una buena respuesta inicial, un fenómeno de taquifilaxia que obligó a un incremento de la dosis y, finalmente, a la pancreatometomía. El caso 19, por preferencia de los padres a la terapia médica, ha presentado buena evolución con dosis elevadas de octreótida como único tratamiento; éste se ha logrado retirar en el último año.

La pancreatometomía subtotal acabó realizándose en 16 pacientes (72%) por falta de respuesta al tratamiento médico. La primera pancreatometomía se realizó a una edad mínima de 13 días y máxima de 4 años. Después de la primera pancreatometomía, siete evolucionaron favorablemente, cinco precisaron de diazóxido, tres diazóxido más octreótida y uno falleció. De los ocho que precisaron terapia médica tras la cirugía, uno evolucionó favorablemente al poder suspenderse el diazóxido con 4,5 años de edad; el resto, sin embargo, tuvieron que ser sometidos a una segunda pancreatometomía. En este grupo de pancreatometomizados por segunda vez, cuatro han evolucionado satisfactoriamente (tres llegaron a precisar insulino-terapia transitoriamente), dos han requerido diazóxido (a uno se le suspendió con 6 años 8 meses y el otro continúa con una dosis de 4,4 mg/kg/día) y uno ha llegado a precisar una tercera cirugía tras intento frustrado con terapia médica combinada (diazóxido y octreótida) (fig. 1).

La anatomía patológica en todos los casos operados fue informada como nesidioblastosis (hiperplasia de células β en racimos alrededor de conductos pancreáticos), y sólo en los cuatro últimos se ha constatado el grado de extensión de la lesión (difusa), por lo que no se ha podido obtener una proporción fiable de formas difusas frente a focales.

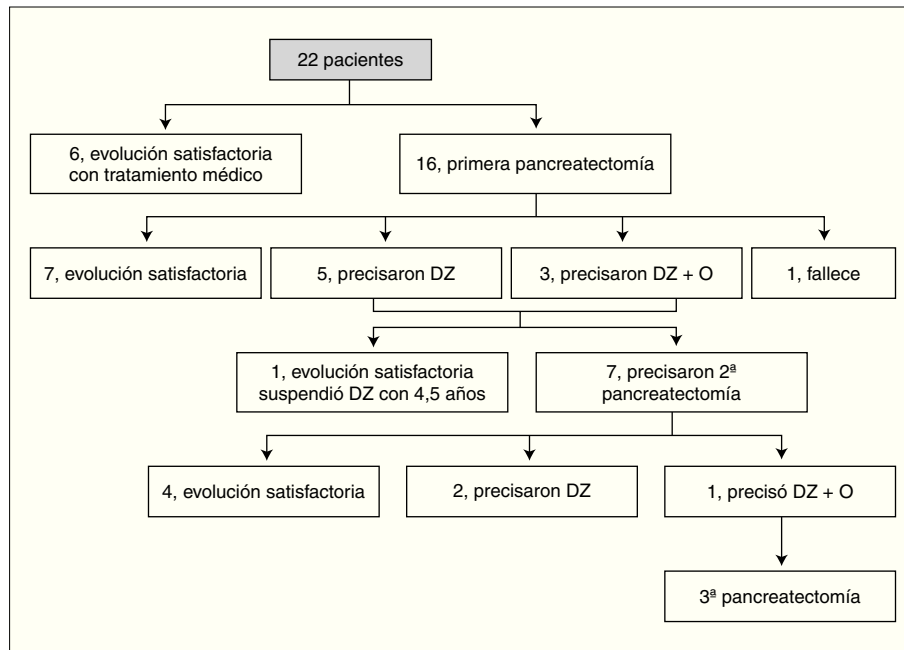
TABLA 1. Resumen evolutivo de los 22 pacientes con hiperinsulinismo congénito

Caso	Sexo	Peso de RN (kg)	Edad de inicio de los síntomas	Síntomas	Edad de consulta	Curso de tratamiento	Nº de pancreatomecías	Edad de la última cirugía
1	V	3,1	3 días	Convulsiones	8 días	D, C, D, C, I	2	65 días
2	V	2,8	15 h	Sudoración	10 días	D, C	1	46 días
3	M	4,2	45 días	Hipotonía y cianosis	15 días	D, C, D, C, D	2	8 meses
4	V	4,0	4 días	Convulsiones e hipotonía	2,5 meses	D, C, D	1	4,5 meses
5	M	3,2	12 h	Hipotonía y cianosis	1 mes	D, C I	1	2 meses
6	M	–	12 h	Convulsiones e hipotonía	4 años 5 meses	D, O, C, I	1	4,5 años
7	M	3,1	30 min	Cianosis	7 días	D, C	1	15 días
8	V	3,5	2 días	Convulsiones e hipotonía	6 días	D, C, D, O, C, D	2	9 meses
9	M	3,2	13 meses	Hipotonía	13 meses	D	–	–
10	M	3,9	33 h	Convulsiones	4 días	D, C, D, O, C, I	2	2,5 meses
11	V	3,7	2,5 meses	Hipotonía y sudoración	2 meses 3 semanas	D, O, C	1	5 meses
12	V	3,1	8 días	Convulsiones	1 mes 21 días	D, O, C, D, C, D, O, C	3	4,5 meses
13	V	3,6	48 h	Convulsiones y sudoración	1,5 mes	D, O, C, I	1	2 meses
14	M	3,3	13 h	Hipotermia	1 mes	D, O, C, D, C	2	3 meses
15	V	3,7	5 h	Hipotonía y cianosis	1 mes 9 días	D	–	–
16	M	3,5	5 días	Cianosis y apnea	5 días	D, O, C, D, O, C, I	2	2,5 meses
17	V	3,7	4 meses	Hipotonía	8 meses	D	–	–
18	M	4,0	4,5 meses	Convulsiones e hipotonía	7 meses	D	–	–
19	V	4,0	20 h	Convulsiones e hipotonía	2,5 meses	D O	–	–
20	V	3,2	36 h	Convulsiones	2,5 meses	D, O, C	1	4 meses
21	V	4,1	60 min	Hipotonía y cianosis	1 mes		D, O, C-fallece	1 2 meses
22	M	3,1	2 días	Cianosis y apnea	2 días	D	–	–

Caso	Duración del tratamiento médico	Evolución neurológica	Metabolismo de los hidratos de carbono	Malabsorción	Genética
1	–	–	DM desde los 7,5 años	Sí	–
2	–	RPM leve	–	–	–
3	Suspendido 6 años poscirugía	–	ATG	–	–
4	Suspendido 3,5 años poscirugía	Retraso motor fino, déficit atención y convulsiones	–	–	–
5	–	–	–	–	–
6	–	Hiperactividad, déficit atención y RPM moderado	DM desde los 9,5 años	Sí	–
7	–	–	–	–	–
8	Aún continúa con 7,5 años	Déficit de atención y convulsiones	–	Sí	–
9	Suspendido con 2 años y 10 meses	–	–	–	–
10	–	–	–	Sí	SUR1
11	–	–	–	–	–
12	–	–	DM con 4,5 años	Sí	SUR1
13	–	–	–	–	–
14	–	–	–	–	–
15	Aún continúa con 2 años	–	–	–	–
16	–	–	–	–	SUR1
17	Suspendido con 11 meses	–	–	Sí	–
18	Aún continúa con 19 meses	Convulsiones	–	–	–
19	Aún continúa con 2 años	Retraso del lenguaje	–	–	SUR1
20	–	–	–	–	–
21	3 meses (fallece)	–	–	–	SUR1
22	Suspendido con 1 año	–	–	–	–

RN: recién nacido; D: diazóxido; O: octeótida; C: cirugía; I: insulina; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; DM: diabetes mellitus; RPM: retraso psicomotor.



**Figura 1.** Algoritmo terapéutico evolutivo de los 22 pacientes con hiperinsulinismo congénito. DZ: diazóxido; O: octreótida.

El estudio genético se ha realizado recientemente en algunos pacientes que presentaron hiperinsulinismo congénito grave. Hasta el momento disponemos de cinco resultados; todos ellos presentan alteración del gen de la subunidad SUR1.

La evolución de los datos antropométricos referidos a talla y peso así, como el desarrollo puberal en los de edad más avanzada han sido normales.

Las secuelas neurológicas se han encontrado en el 28% de los pacientes. En 5 niños (22%) se han observado algunas alteraciones como retraso motor fino, déficit de atención, hiperactividad, retraso escolar, retraso del lenguaje y un caso, el de diagnóstico más tardío, de retraso psicomotor moderado. Sólo 3 niños precisan tratamiento anticonvulsivo en el momento actual (13%).

Desarrollaron alteración de la tolerancia a la glucosa y/o alteración de la glucosa en ayunas 4 niños (26%) de los pancreatectomizados, de los cuales tres han evolucionado diabetes mellitus (uno a los 7,5 años de edad tras dos pancreatectomías, otro a los 4,5 años después de tres intervenciones y otro a los 9,5 tras una cirugía). En lo que respecta a la función pancreática exocrina de los pancreatectomizados por segunda o tercera vez, seis (37%) presentan datos analíticos de malabsorción y precisan de terapia sustitutiva.

## DISCUSIÓN

El término hiperinsulinismo congénito, también denominado hipoglucemia hiperinsulínica persistente de la infancia, engloba un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por una alteración en la regulación de la secreción insulínica que acarrea episodios recurrentes

de hipoglucemia<sup>1,2</sup>. Son cinco, hasta el momento, las alteraciones genéticas conocidas causantes de un hiperinsulinismo congénito (tabla 2 y fig. 2) y, dependiendo de donde éstas acontezcan, línea germinal o somática, la afectación será difusa o focal, respectivamente<sup>1,2,7,19,22-25</sup>. La tabla 3 resume los defectos moleculares posibles y su relación con la extensión la lesión<sup>8</sup>. En este sentido, distintas series revelan el 40-50% de hiperinsulinismo congénito focales que suelen ser de una única región del páncreas<sup>8,27</sup>, hallazgo que no puede compararse con la nuestra dado que no disponíamos del estudio anatómopatológico de las piezas más antiguas.

Clínicamente, los síntomas de hipoglucemia varían según el período de la vida en que aparezcan, y son tanto más inespecíficos cuanto menor sea la edad. El inicio neonatal es más frecuente, pues cerca del 60% de los pacientes presentan síntomas antes de las 72 h de vida<sup>2</sup>. Las manifestaciones en el período neonatal son convulsiones en aproximadamente el 50% de los casos, síntomas no específicos (cianosis, palidez e hipotonía) en el 30%, e hipoglucemia asintomática en el 20%. Tienen poca tolerancia a períodos cortos de ayuno, precisan mayores aportes de glucosa intravenosa<sup>1,2</sup> y, en general, tienen mala respuesta al tratamiento farmacológico dado que predominan las mutaciones que afectan al canal de K<sup>+</sup> (SUR1 o KIR6.2)<sup>2,4,8</sup>. En nuestra serie presentaron síntomas en la primera semana de vida el 77% de los niños (63% en las primeras 72 h), con sintomatología similar a la descrita en la literatura médica. También coincide el hecho de presentar sintomatología precoz y grave los 5 casos con alteración del SUR1. Recientemente, sin embargo, Henwood et al<sup>28</sup> han demostrado la existencia de

mutaciones menores del canal de K<sup>+</sup> que afectarían parcialmente a la funcionalidad del mismo y explicaría los casos menos graves y de respuesta favorable al diazóxido.

Aproximadamente el 35% de los pacientes presentan síntomas después del primer mes de vida y sólo el 5% desarrolla síntomas después del primer año<sup>2</sup>. En nuestra revisión, 5 casos han presentado clínica a partir del primer mes (22%) y un caso a partir del primer año de vida (4%). Este ligero predominio de la incidencia en la época neonatal de nuestra casuística podría deberse a que, durante muchos años, nuestro hospital ha sido referencia nacional de patología neonatal grave.

Los síntomas de presentación a estas edades son convulsiones en el 70% de los casos o equivalente convulsivo (pérdida de conciencia, ausencias o tics) en el 20%, y

TABLA 2. Genes implicados en la patogénesis del hiperinsulinismo congénito

Proteína	Gen	Locus
Receptor sulfonilurea 1 (SUR1)	<i>ABCC8</i> OMIM: 600509	<i>11p15.1</i>
Subunidad KIR6.2	<i>KCNJ11</i> OMIM: 600937	<i>11p15.1</i>
Enzima glutamato deshidrogenasa (GDH)	<i>GLUD1</i> OMIM: 138130	<i>10q23.3</i>
Enzima glucocinasa (GK)	<i>GCK</i> OMIM: 138079	<i>7p15-p13</i>
Enzima L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	<i>HADHSC</i> OMIM: 601609	<i>4q22-q26</i>

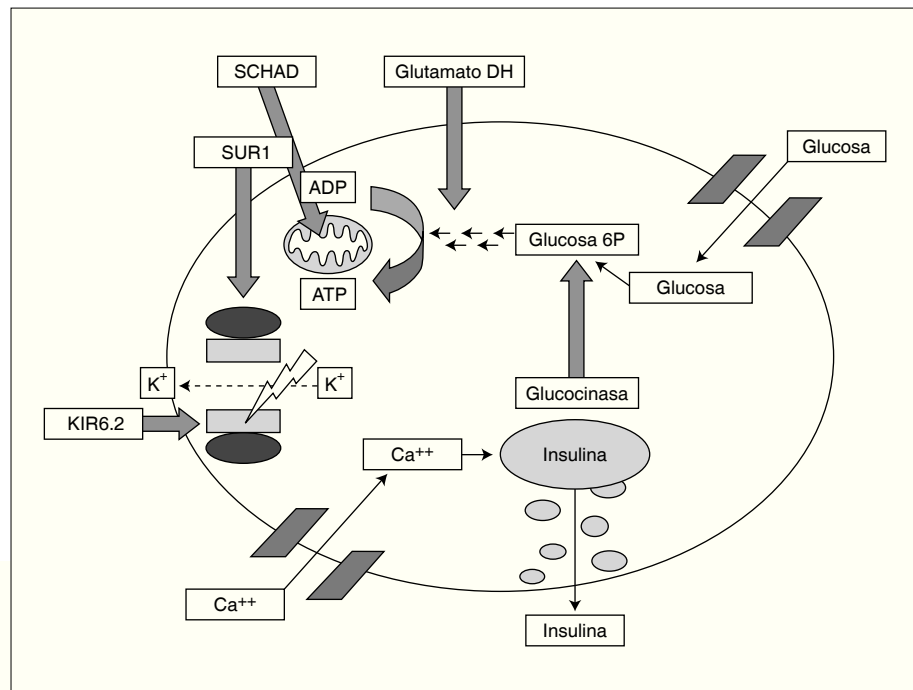


Figura 2. Secuencia funcional de la célula β y posibles alteraciones genéticas.

TABLA 3. Defectos moleculares conocidos del hiperinsulinismo congénito

Defecto molecular	Herencia	Anatomía patológica
Mutación germinal del gen <i>SUR1</i> o el gen <i>KIR6.2</i>	Autosómica recesiva (rara vez dominante para <i>SUR1</i> <sup>56</sup> )	Difusa
Mutación germinal de alelo paterno para <i>SUR1</i> y pérdida somática de alelo materno ( <i>11p15.1</i> ) en regiones pancreáticas focales	Enfermedad somática con escasa tasa de recurrencia	Focal
Mutación germinal del gen de la GDH	Autosómica dominante	¿Difusa?
Mutación germinal del gen de la GK	Autosómica dominante	¿Difusa?
Mutación germinal del gen de la SCHAD	¿Autosómica recesiva?	¿Difusa?

signos inespecíficos tales como temblores, irritabilidad, palidez o alteraciones de conducta en el 10%<sup>2,8</sup>. La sintomatología predominante de nuestros casos fueron las convulsiones. Según distintos autores, el comienzo de los síntomas en este período de la vida se ha relacionado con la hiperactividad de la GK o, más frecuentemente, de la GDH<sup>1,2,8</sup>. También se han descrito algunos casos tardíos con defectos del canal de potasio y, recientemente, algún otro debido a alteración de la SCHAD<sup>1,2,12</sup>.

Mención especial merece el hiperinsulinismo que deriva de la hiperfunción de la enzima GDH, también denominado síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI-HA), ya que suele tener un curso clínico leve y de inicio tardío, en el cual la hipoglucemia suele ser posprandial, después de una comida rica en proteínas, y frecuentemente se asocia hiperamoniemia asintomática en grado variable. La histología suele ser difusa y la respuesta al tratamiento con diazóxido es buena<sup>2,29,30</sup>. En nuestra revisión presentamos 2 casos de HI-HA (casos 9 y 17), aún pendientes de confirmar genéticamente, con excelente respuesta terapéutica.

Otro dato que merece ser comentado en estos pacientes es la macrosomía, ya que, aunque se ha descrito como un hallazgo característico en neonatos que cursan hiperinsulinismo, sólo unos pocos recién nacidos con hiperinsulinismo congénito son macrosómicos<sup>8,31</sup>. Este hecho coincide con nuestra casuística, en la que sólo el 27% tenían un peso elevado para la edad gestacional. También coincide, con excepción de 2 casos, el hecho de una mayor agresividad de la enfermedad con mayor tasa de pancreatocotomía en los pacientes con hiperinsulinismo congénito y con macrosomía<sup>1</sup>.

Para establecer el diagnóstico de hipoglucemia de origen hiperinsulinémico deben cumplirse los criterios anteriormente mencionados y, en caso de persistir, hay que sospechar hiperinsulinismo congénito. En tal situación, la identificación preoperatoria de formas focales de hiperinsulinismo congénito resulta imperativa, ya que su manejo posterior así como su pronóstico son sustancialmente diferentes a los de la forma difusa<sup>15,32-36</sup>. Para tal efecto, se han desarrollado técnicas que permiten diferenciarlas, a saber, la determinación seriada de insulina y glucosa mediante canalización venosa pancreática vía porta y tras estimulación con calcio intraarterial<sup>32,33</sup> y, recientemente, la tomografía de emisión de positrones con F-fluoro-L-dopa, que ha demostrado tener claras ventajas sobre la anterior<sup>34</sup>. Técnicas más sencillas como la respuesta insulínica periférica a la estimulación con calcio o tolbutamida no han resultado, sin embargo, eficaces en tal propósito<sup>35,36</sup>. En nuestro hospital realizamos estos procedimientos en el caso 19 (canalización venosa pancreática a través de la vena porta) y el caso 21 (test de estimulación periférica con calcio) pero no se obtuvieron datos concluyentes en ninguno de los dos. Las técnicas de imagen convencionales (ecografía, tomografía axial y resonancia magnética) no aportan datos en este sentido ni en el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito<sup>2,9,37,38</sup>.

El objetivo primordial del tratamiento es mantener la normoglucemia para prevenir el daño neurológico<sup>2,38,39</sup>. En los pacientes con hipoglucemias graves durante el período neonatal los requerimientos de glucosa pueden llegar hasta 25-30 mg/kg/día, distribuidos en forma de alimentación frecuente y fluidoterapia intravenosa de glucosa. A la vez, deben emplearse fármacos como el glucag

TABLA 4. Fármacos empleados en el hiperinsulinismo congénito

Fármaco	Dosis	Precauciones y efectos adversos
<b>Estabilización inicial de la glucemia</b>		
Glucagón i.v., s.c., i.m.	Choque: 30-100 µg/kg i.v., s.c., i.m. (máx 0,5-1 mg) Mant.: 5-10 µg/kg/h i.v. (máx 2 mg/día) Para propósito diagnóstico 1 mg	Náuseas, vómitos, incremento de la contractilidad cardiaca, disminución de enzimas pancreáticas
Somatostatina i.v.	Mant.: 0,5-3,5 µg/kg/h i.v.	En altas dosis: vómitos, diarrea, distensión abdominal, esteatorrea, supresión de otras hormonas (GH, TSH, ACTH)
<b>Tratamiento a largo plazo</b>		
Diazóxido v.o.	5-25 mg/kg/día cada 8 h v.o.	Hipertricotosis, retención hidrosalina, hiperuricemia, taquicardia, exantema, cambios faciales, hipotensión, leucopenia (raro), trombocitopenia
Nifedipino v.o.	0,5-2 mg/kg/día cada 8 h v.o.	Hipotensión
Octreótida s.c.	5-40 µg/kg/día cada 4-6-8 h s.c.	Empleado a largo plazo, similar a la somatostatina + colelitiasis. Posible taquifilaxia

i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; i.m.: intramuscular; v.o.: vía oral; mant.: mantenimiento.  
Modificada de Meissner et al<sup>2</sup>.

gón, la somatostatina, el diazóxido, la octreótida o el nifedipino (tabla 4).

El glucagón y la somatostatina en infusión continua pueden ser de utilidad temporal hasta establecerse el diagnóstico definitivo<sup>2</sup>. A largo plazo, el fármaco de elección es el diazóxido por vía oral que, acoplado al receptor SUR1, permite la apertura del canal de K<sup>+</sup> y el mantenimiento de la glucemia, si bien, la mayor parte de los casos graves neonatales no responden al mismo por requerirse de la integridad de dicho canal. El nifedipino constituye una alternativa oral poco empleada dado que se dispone de menor experiencia. Como terapia de rescate se emplea la octreótida por vía subcutánea aunque, debido a su eficacia transitoria, que responde a un fenómeno de taquifilaxia, suele emplearse mientras se procede a investigaciones que diferencien el tipo de hiperinsulinismo congénito y previo a la pancreatomecía<sup>2,8,38,40,41</sup>.

Todos nuestros pacientes habían recibido inicialmente tratamiento médico con diazóxido, aunque sólo respondieron satisfactoriamente al mismo 5 niños, tres de ellos de presentación tardía. Esto significa una respuesta eficaz a diazóxido en 2 de 17 casos precoces (11 %) y en 3 de 5 casos tardíos (60%), porcentajes similares a los de otras casuísticas<sup>1,9,31</sup>. Aún en estos casos, algunos autores aconsejan la realización de técnicas que permitan diferenciar entre una forma focal y una difusa y, en caso de tratarse de una variante focal, proceder a la intervención quirúrgica pertinente<sup>42</sup>.

La octreótida se ha utilizado de manera preoperatoria en ocho de nuestros casos (66 %) y como única terapia, por petición de los padres, en un caso de presentación neonatal grave sin respuesta al diazóxido; su evolución ha sido satisfactoria.

Cuando la terapia médica no permite un control seguro de las glucemias, el siguiente paso es la cirugía pancreática. Las formas difusas requieren de una pancreatomecía subtotal mientras que las focales podrían beneficiarse de una pancreatomecía selectiva que minimizaría el riesgo de diabetes mellitus tras la misma<sup>2,19,27,38,43,44</sup>. En las formas difusas, sin embargo, no es infrecuente que la pancreatomecía resulte insuficiente y precise continuar con el tratamiento médico (5-25 % de los casos) o, incluso, obligue a una segunda intervención en la cual se extirpe el 99 % del páncreas. Por este motivo, la pancreatomecía subtotal inicial recomendada debe ser del 95 %<sup>38,45-50</sup>.

Hasta ahora se ha recalado la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz en aras de evitar el daño cerebral que con frecuencia se ve en los pacientes con hiperinsulinismo congénito en forma de retraso psicomotor y/o epilepsia. Se ha comprobado una mayor tasa de tales complicaciones en aquellos casos que comenzaron durante la primera semana de vida y no respondieron adecuadamente al tratamiento médico<sup>1,8,39,49,51-53</sup>. El porcentaje de retraso psicomotor encontrado en las distintas series es variable, desde el 0<sup>51</sup> al 44 %, aunque la cifra

media se sitúa en torno al 30-40 %<sup>1,31,39</sup>, algo superior comparada con la de nuestra casuística (22 %). Esta proporción asciende, según Rother et al<sup>53</sup>, al 50 % en los niños que precisaron de pancreatomecía; en nuestra serie, sin contar los casos más recientes por su corta edad o fallecimiento, hallamos 6 de los 15 pancreatomecizados (≈40 %).

En lo que respecta a la alteración del metabolismo hidrocarbonado que se observa en algunos de estos pacientes, aproximadamente el 30 % con pancreatomecía subtotal desarrollan diabetes mellitus años después de la remisión clínica, a menudo durante la pubertad; esta cifra alcanza el 70 % en los casos reoperados. Su comportamiento se asemeja a la diabetes mellitus tipo 2 ya que pueden ser tratados exclusivamente con modificaciones en la dieta, aunque casi todos acaban precisando de insulino terapia<sup>1,48,51</sup>. En nuestra serie, 3 pacientes de los pancreatomecizados han desarrollado diabetes mellitus a edades más tempranas que las referidas en la literatura especializada (9,1, 4,5 y 7,5 años), todos ellos con buen control y bajas necesidades de insulina. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que todos ellos precisaron más de una pancreatomecía y, como comentan algunos autores, porque el riesgo para desarrollar diabetes mellitus en las formas difusas no sólo es debido a la amplia resección pancreática que requieren sino también a la evolución natural de las células β hacia una pérdida de función por un posible fenómeno de apoptosis derivado del defecto genético subyacente<sup>8,54,55</sup>. Esto último explicaría también la evolución de otros de nuestros pacientes que precisaron de medicación y que, posteriormente, acabó retirándose.

Otra complicación de la pancreatomecía es la insuficiencia pancreática exocrina. Se ha demostrado, al realizar estudios de secreción pancreática, que todos presentan una insuficiencia exocrina subclínica, sin embargo, sólo el 10 % de los niños con pancreatomecía subtotal necesitan suplementos enzimáticos<sup>48,49</sup>. Nuestra casuística muestra 6 casos de insuficiencia pancreática exocrina, lo que representa el 37 % del total de los pancreatomecizados. La explicación de esta cifra dispar responde a lo descrito anteriormente, pues cinco de ellos habían sido operados por segunda o tercera vez; recordemos que la muestra de nuestra casuística no resulta representativa si se tiene en cuenta que también nuestro hospital es referencia quirúrgica de los casos más graves.

Finalmente, con respecto a la evolución del crecimiento, no hay estudios fiables de seguimiento a largo plazo de pacientes con tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, aunque en series pequeñas de niños tratados con octreótida se ha observado un crecimiento normal, aun con concentraciones de IGF-I bajas<sup>1,41</sup>; en los casos pancreatomecizados puede haber una desaceleración del crecimiento en el primer año posquirúrgico, probablemente por la hipoinsulinización relativa y el estado



nutricional<sup>49</sup>. En nuestra serie todos los niños, independientemente del tratamiento recibido, han presentado un crecimiento adecuado.

Concluyendo, nuestra serie muestra una tasa de complicaciones muy similar a la de otras casuísticas y revela, con objeto de prevenirlas, la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento multidisciplinar por parte de equipos experimentados. En este sentido, creemos que la adquisición de mayor experiencia en el empleo de la tomografía de emisión de positrones para definir el tipo de lesión y optimizar el tratamiento quirúrgico mejoraría sustancialmente el tratamiento de estos pacientes. No obstante, todavía son necesarios estudios prospectivos multicéntricos a largo plazo que definan un modo de actuar consensuado, así como avances en genética molecular y terapia médica que mejoren definitivamente el pronóstico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:43-51.
- Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr.* 2002;161:6-20.
- Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, Gough MH, Keeling J, Ashcroft SH. Nesidioblastosis of the pancreas: Definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 1982;56:546-98.
- Glaser B, Thornton PS, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;82:F79-F86.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété, De Lounlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;82:98-107.
- Mathew PM, Young YM, Abu-Osba YK, Mulhern BD, Hammoudi S, Hamdan JA, et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr.* 1988;27:148-51.
- Marthinet E, Bloc A, Oka Y, Tanizawa Y, Wherle-Haller B, Bancila V, et al. Severe congenital hyperinsulinism due to a mutation in the KIR6.2 subunit of the K-ATP channel impairing trafficking and function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5401-6.
- Hussain K, Cosgrove KE. From congenital hyperinsulinism to diabetes mellitus: The role of pancreatic beta-cell K channels. *Pediatr Diabetes.* 2005;6:103-12.
- De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, Groos M, Martin D, Sevin C, et al. Heterogeneity of Persistent Hyperinsulinaemic hypoglycaemia a series of 175 cases. *Eur J Pediatr.* 2002;161:37-48.
- Fournet JC, Junien C. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocrinol Pathol.* 2004;15:233-40.
- Tornovsky S, Crane A, Cosgrove KE, Hussain K, Lavie J, Heyman M, et al. Hyperinsulinism of infancy: novel ABCC8 and KCNJ11 mutations and evidence for additional locus heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6224-34.
- Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreu I, Mills P, Ginbey DW, et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SHAD gene. *J Pediatr.* 2005;146:706-8.
- Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njostad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes.* 2004;53:221-7.
- Glaser B, Furth J, Stanley CA, Baker L, Thornton PS, Landau H, et al. Intragenic single nucleotide polymorphism haplotype analysis of SUR1 mutations in familial hyperinsulinism. *Hum Mutat.* 1999;14:23-9.
- Grimberg A, Ferry RJ, Kelly A, Koo-McCoy S, Polonsky K, Glaser B, et al. Dysregulation of insulin secretion in children with congenital hyperinsulinism due to sulfonylurea receptor mutations. *Diabetes.* 2001;50:322-8.
- Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125-34.
- Yakovac WC, Baker L, Hummeller K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr.* 1971;79:226-31.
- Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ. Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest.* 1980;42:356-65.
- Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis. *Endocrinol Pathol.* 2004;15:241-6.
- Rahier J, Falt K, Muntefering H, Becker K, Gepts W, Falkmer S. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia.* 1984;26:282-9.
- Rahier J. Relevance of endocrine pancreas nesidioblastosis to hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Diabetes Care.* 1989;12:164-6.
- De Lonlay P, Giurgea I, Sempoux C, Touati G, Jaubert F, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Inher Metab Dis.* 2005;28:267-76.
- Ryan F, Devaney D, Joyce C, Nestorowicz MA, Thornton PS, Permutt MA, et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child.* 1998;79:445-7.
- Shyng SL, Ferrigni T, Shepard JB, Nestorowicz A, Glaser B, Permutt MA, et al. Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes.* 1998;47:1145-51.
- Fournet JC, Mayaud C, De Lonlay P, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, et al. Loss of imprinted genes and paternal SUR1 mutations lead to focal form of congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2000;53 (Suppl 1):2-6.
- Yap F, Hogler W, Vora A, Halliday R, Ambler G. Severe transient hyperinsulinaemic hypoglycaemia: two neonates without predisposing factors and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2004;163:38-41.
- Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg.* 2004;39:270-5.
- Henwood MJ, Nelly A, Macmullen C, Bathia P, Ganguly A, Thornton PS, et al. Genotype-phenotype correlations in children with congenital hyperinsulinism due to recessive mutations of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:789-94.
- Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperamoniemia syndrome: Predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. HI/HA Contributing Investigators. *Diabetes.* 2000;49:667-73.
- Montero Luis C, Pozo Román J, Muñoz Calvo MT, Martos Moreno G, Donoso MA, Rubio Cabezas O, et al. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia por mutación *de novo* en el

- exón 7 (G979A) del gen *GLUD-1*, con excelente respuesta a diazóxido. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:433-7.
31. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, Silink M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:483-8.
  32. 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. *Pediatric Radiol*. 1995;25:512-6.
  33. Abernethy LJ, Davidson DC, Lamont GL, Shepherd RM, Dunne MJ. Intraarterial calcium stimulation test in the investigation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1998;78:359-63.
  34. Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and <sup>18</sup>F-fluoro-L-Dopa. *J Nucl Med*. 2005;46:560-6.
  35. Giurgea I, Laborde K, Touati G, Bellanne-Chantelot C, Nassogne MC, Sempoux C, et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:925-9.
  36. Stanley CA, Thorntorn PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:288-96.
  37. Sempoux Y, Guiot A, Lefevre C, Fekete CN, Jaubert JM, Saudubray JM, et al. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: Heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1455-61.
  38. Lindley KJ, Dune MJ. Contemporary strategies in the diagnosis and management of neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2005;81:61-72.
  39. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycaemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs*. 2005;20:109-18.
  40. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr*. 1993;123:644-50.
  41. Thornton P, Alter CA, Levitt LE, Baker L, Stanley CA. Short-and long-term use octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*. 1993;123:637-43.
  42. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: A heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed*. 2000; 82:F108-F12.
  43. Cretolle C, De Lonlay P, Sauvat F, Brunelle F, Rahier J, Saudubray JM, et al. Congenital hyperinsulinism of infancy: Surgical treatment in 60 cases of focal form. *Arch Pediatr*. 2005;12:258-63.
  44. Fekete CN, De Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg*. 2004;39:267-9.
  45. Schhönau E, Deeg KH, Huemmer HP, Akcetin YZ, Böhles HJ. Pancreatic growth and function following surgical treatment of nesidioblastosis in infancy. *Eur J Pediatr*. 1991;150:550-3.
  46. Gough MH. The surgical treatment of hyperinsulinism in infancy and childhood. *Br J Surg*. 1984;71:75-8.
  47. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: High incidence of diabetes mellitus and persistent  $\beta$ -cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:386-92.
  48. Cade A, Walters M, Puntis JW, Arthur RJ, Stringer MD. Pancreatic exocrine and endocrine function after pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79:435-9.
  49. 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.
  50. Lovvorn HN, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, O'Neill JA, Schnauffer L, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: Lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg*. 1999;34:786-92.
  51. Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:131-41.
  52. Menni F, Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107:476-9.
  53. Rother KI, Matsumoto JM, Rasmussen NH, Schwenk WF. Subtotal pancreatectomy for hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism: Long-term follow-up of neurodevelopmental and pancreatic function. *Pediatr Diabetes*. 2001;2:115-22.
  54. Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, Scheimberg I, Glaser B. Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes*. 2000;49:1325-33.
  55. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest*. 2000;106:897-906.