

## CASOS CLÍNICOS

# HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: REPORTE DE 4 CASOS CLÍNICOS Y RETOS EN EL MANEJO EN UN PAÍS EN VÍAS DE DESARROLLO.

**Congenital hyperinsulinism: report of 4 clinical cases and management challenges in a developing country.**

Miguel Angel De los Santos La Torre<sup>1</sup>, Carlos Manuel Del Águila Villar<sup>1,2</sup>, Oswaldo Nuñez Almache<sup>1</sup>, Eliana Manuela Chávez Tejada<sup>1</sup>, Oscar Antonio Espinoza Robles<sup>1</sup>, Paola Marianella Pinto Ibárcena<sup>1</sup>, Martha Rosario Calagua Quispe<sup>1</sup>.

### RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito (CHI) es un desorden clínico heterogéneo con gran variabilidad en su fenotipo clínico. Existen dos formas histopatológicas bien definidas: lesión focal y lesión difusa, ambas con diferentes bases genéticas pero comparten un resultado en común si no son tratadas oportunamente, pueden producir cuadros severos de hipoglucemia con un importante compromiso neurológico. En el Instituto Nacional de Salud del Niño se evaluaron 4 casos de CHI de presentación temprana (tres varones y una mujer) reportando las características clínicas, biomarcadores de hiperinsulinismo congénito así como el análisis genético, el abordaje diagnóstico y el tratamiento. Fueron tratados los desafíos existentes en nuestro país para el manejo de este complejo desorden metabólico, así como una breve discusión de las perspectivas de tratamiento para el futuro.

**Palabras claves:** hiperinsulinismo congénito, hipoglucemia.

### SUMMARY

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a clinical heterogeneous disorder with great variability regarding its clinical phenotype. Two well defined histopathological forms exist: focal and diffuse lesion, both with different genetic basis but they shared a similar outcome if not treated accordingly, may cause severe hypoglycemia with significant neurological impairment. At Instituto Nacional de Salud del Niño we assessed 4 early onset cases of CHI (three males, one female) reporting presenting clinical characteristics, biomarkers of hyperinsulinism also the genetic analysis, work up and treatment. We addressed the existing challenges in our country concerning management of this complex metabolic disorder and a brief discussion of the perspectives on future developments.

**Key words:** congenital hyperinsulinism, hypoglycemia.

### INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia en lactantes y en niños cuando no es reconocida oportunamente puede tener efectos deletéreos como convulsiones, retraso del desarrollo psicomotor e incluso daño cerebral permanente. Dentro de las causas de hipoglucemia neonatal, que van desde los fenómenos adaptativos

al ayuno en el período del recién nacido a formas permanentes debido a desórdenes endocrinos o metabólicos, el hiperinsulinismo congénito es la causa más común de hipoglucemia persistente.<sup>1</sup> El CHI está caracterizado por una desregulación en la secreción de insulina que da como resultado hipoglucemia persistente de leve a severa.<sup>2</sup> Las diversas formas de CHI representan a un grupo de trastornos clínica, genética y morfológicamente heterogéneos. El CHI ocurre en una frecuencia de 1:30,000 a 1:50,000 recién nacidos vivos e incluso en algunos países como Arabia Saudita puede llegar a tener una incidencia de 1: 2500.<sup>3,4</sup>

El CHI fue por primera vez descrito en 1954 por Mac-Quarrie<sup>5</sup> como "la hipoglucemia idiopática del lactante". Subsecuentemente ha sido referido con muchos nombres, incluyendo hipoglucemia sensible a la leucina, síndrome de la desregulación del islote, hiperinsulinemia persistente a hipoglucemia del lactante, y nesidioblastosis. Aunque el término nesidioblastosis continúa apareciendo en la literatura, se ha reconocido que la nesidioblastosis es una característica normal del páncreas durante la lactancia temprana y no debería ser utilizada para referirse a lesiones asociadas con el hiperinsulinismo congénito<sup>6</sup>, que actualmente se reconocen desde el punto de vista histológico como dos: lesión focal y lesión difusa.<sup>4,7</sup>

<sup>1</sup> Médico endocrinólogo pediatra del servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño.

<sup>2</sup> Jefe de Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Una vez confirmado el cuadro de hiperinsulinismo congénito: requerimiento de VIG (velocidad de infusión de glucosa) > 7mg/kg/minuto con evidencia en muestra crítica (glucosa venosa <45-50 mg/dL) de niveles detectables de insulina >2-3  $\mu$ U/mL, de péptido C >0.5ng/mL, niveles suprimidos de ácidos grasos libres (<1.5mmol/L), suprimidos de beta-hidroxibutirato (<2mmol/L) y una respuesta positiva a la administración de glucagón (incremento de por lo menos 30 mg/dL de la glucosa venosa sobre el valor basal) se procede a la prueba terapéutica con diazóxido (15mg/kg/día) que es el tratamiento médico de primera línea.<sup>8,9</sup> Es en ese momento, en especial en los cuadros severos que cursan con alto requerimiento de VIG, que se procede al estudio genético. Hasta la actualidad 12 genes han sido descritos involucrados en la patogenia del hiperinsulinismo congénito, representando las mutaciones de los genes ABCC8 y KCNJ11 más del 50% de los casos.<sup>4,5,10,11</sup>

Cuando se evidencia una respuesta positiva a la administración de diazóxido éste debe continuarse. Además de la hipertricosis, los efectos adversos del diazóxido en general se limitan a retención hídrica que podría prevenirse asociando un potente diurético. El octreotide puede ser útil inicialmente en pacientes que no responden al diazóxido pero rápidamente pierde su efectividad por el fenómeno de taquifilaxia y conlleva un riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante. Los antagonistas de calcio como el nifedipino tienen poca utilidad clínica. Existen otras opciones de tratamiento médico que se encuentran en fase de investigación como la somatostatina de acción prolongada, el Exendin-(9-39) y el sirolimus.<sup>4,12</sup>

Si al administrar diazóxido no se observa una respuesta clínica y control de la glucemia el paso a seguir es la realización de 18-F-DOPA-PET-CT scan ya que podría tratarse de una lesión focal, este estudio nos permite identificar con gran precisión dicha lesión reportándose una sensibilidad del 85%, una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de lesión focal del 96%.<sup>13,15</sup> El tratamiento quirúrgico es de elección en las lesiones focales (30-40% de los casos de CHI) ya que es curativo en el 94% de los pacientes, mientras que sólo es curativo en el 25% cuando se trata de una lesión difusa y en esos pacientes suele ser necesaria una pancreatectomía subtotal.<sup>7,16,17</sup>

A continuación presentamos 4 casos clínicos de hiperinsulinismo congénito evaluados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero 2014 y diciembre del 2017. Este constituye el primer reporte

del Instituto sobre esta patología y la primera serie de casos reportada a nivel nacional en niños. Se hará una breve revisión de la literatura en especial haciendo énfasis en el abordaje, manejo de estos pacientes y los desafíos en nuestro medio.

### Reporte de casos clínicos:

#### Caso 1

Paciente varón recién nacido a término adecuado para la edad gestacional (EG): 38 semanas. Peso al nacer (PN): 3.400 Kg y longitud al nacer (LN): 48 cm. Producto de 4° gestación, llevó controles prenatales adecuados y nació por cesárea por polihidramnios. No hay antecedentes familiares de importancia. Al examen se evidenció fenotipo Down y distensión abdominal con disminución de ruidos hidroaéreos. Es intervenido el segundo día de vida por obstrucción intestinal debido a atresia duodenal y presentó policitemia que requirió exanguineotransfusión. Desde el primer día de vida presentó hipoglucemia de difícil manejo requiriendo aumento de VIG progresivamente hasta 20 mg/kg/minuto. En muestra crítica se determinó valor de glucosa venosa de 20mg/dL, insulina 56  $\mu$ U/mL, beta hidroxibutirato 0.8 mmol/L, con dosaje de hormona de crecimiento (GH) y cortisol normal. Se concluye hiperinsulinismo congénito iniciando tratamiento con octreotide a 10  $\mu$ g/kg/día subcutáneo (S.C.) dividido en 4 dosis. En estudio genético realizado en Laboratorio de Genética Molecular de Exeter (LBME), Inglaterra se encontró en el paciente una mutación heterocigótica frameshift en el gen ABCC8 (c74del, p.Gly25fs) mutación heredada de su padre que también presentó la misma mutación, madre no presentó ninguna mutación, por lo que una lesión focal en el páncreas es altamente probable, sugiriéndose realización de 18F-DOPA- PET-CT scan. En nuestro país sin embargo no se cuenta con el estudio de imágenes con dicho radioisótopo. En determinación de hormonas tiroideas se concluye hipotiroidismo congénito primario iniciando tratamiento con levotiroxina sódica 25 microgramos/día. Con respecto a la evolución quirúrgica fue reintervenido a los 21 días de vida por estenosis de la anastomosis duodenoyeyunal y a los 2 meses de vida fue intervenido de dehiscencia de herida operatoria. Es dado de alta a los 5 meses de vida estable. Actualmente con 1 año 8 meses de edad en sus controles por consultorio externo mantiene valores de glucemia en rangos normales con dosis de octreotide 16.5 microgramos/kg/día S.C. y dieta fraccionada con predominio de carbohidratos complejos y módulo calórico (**Tabla1**).

Tabla 1.

Características clínicas, bioquímicas, genéticas y tratamiento de los pacientes.								
N°	Sexo	Edad al Dx	Glucosa (mg/dL)	Insulina ( $\mu$ U/mL)	Péptido C (ng/mL)	B-hidroxibutirato (mmol/L)	Gen afectado	Tratamiento
1	M	1 d	20	56	NR	0.8	ABCC8	octreotide
2	M	5 m	45	42	6.2	NR	NE	octreotide/ diazóxido
3	M	1 d	32	38	3.3	Negativo	ABCC8	octreotide
4	F	3 d	45	5.3	NR	Negativo	ABCC8	nifedipino

Dx: diagnóstico; F: femenino; M: masculino; d: días; m: meses; NR: no se realizó; NE: no se encontró mutación.

## Caso 2

Paciente varón de 5 meses de edad que acude al servicio de emergencia por somnolencia y pobre succión. Producto de 5° gestación, embarazo gemelar (gemelo II) presentó pre-eclampsia durante el embarazo y nació por cesárea. EG: 36 semanas PN: 2.220 Kg y LN: 45 cm. Madre presentó 3 abortos espontáneos previos sin causa clara, no consanguinidad entre padres. En el examen físico no se encontraron hallazgos de importancia. En muestra venosa de emergencia se encuentra valor de glucosa de 38 mg/dL, se administró bolo de dextrosa 10% y se mantuvo VIG a 7.5 mg/kg/minuto. Posteriormente en muestra crítica con glucosa venosa de 45 mg/dL se determinó insulina 42  $\mu$ U/mL, péptido C 6.2ng/mL, cuerpos cetónicos en orina negativos, amonio 44.8  $\mu$ mol/l y GH, cortisol estos dos últimos dentro del rango de normalidad. Con la confirmación del cuadro de hiperinsulinismo congénito se inició tratamiento con diazóxido a 15mg/kg/día vía oral (V.O.) fraccionado en 3 dosis y se envió muestra de sangre para estudio genético de las regiones codificantes e intrónicas de los genes ABCC8 y KCNJ11, por secuenciamiento genético de Sanger, en el LBME, no encontrándose ninguna mutación. En test para evaluar la eficacia del uso de diazóxido a dosis de 15 mg/kg/día se evidencia que tolera 8 horas sin ingesta de carbohidratos ni infusión de dextrosa endovenosa (E.V.) teniendo valores de glucosa de 66 mg/dL, insulina 1.0 uUI/mL, péptido C: 0.1 ng/mL, indicando que sí hay respuesta positiva al uso de diazóxido. El diazóxido se mantuvo por 4 semanas hasta que la medicina que fue importada por el servicio se terminó. Al continuar sólo con dieta fraccionada con predominio de carbohidratos complejos y módulo calórico, el paciente presentó episodios de hipoglucemia sintomática (convulsiones) por lo que inicia octreotide a 12 microgramos/kg/día S.C. dividido en 3 dosis con mejoría parcial de los controles de glucosa. Diazóxido fue reiniciado posteriormente, suspendiendo el octreotide y obteniendo de esa

manera controles de glucosa adecuados entre 70 y 110 mg/dL. Al momento de su último control, con 3 años 10 meses de edad, por los periodos de hipoglucemia sintomática presentados, en evaluación neuropsicológica se evidencia retraso en el desarrollo del lenguaje expresivo oral y en la coordinación motora fina, por lo que recibe terapia ocupacional y del lenguaje.

## Caso 3

Paciente varón recién nacido a término grande para la edad gestacional de EG: 40 semanas. PN: 4.215 Kg y LN: 52 cm. Producto de 2° gestación, llevó controles prenatales adecuados, nació por cesárea por macrosomía fetal. No hubo antecedentes familiares de importancia. El examen físico no fue contributivo. El primer día de vida presentó episodio de convulsión con hipoglucemia de 23mg/dl, por lo que se incrementó VIG progresivamente hasta 12 mg/kg/minuto. En muestra crítica con glucosa venosa de 32 mg/dL se determinó insulina de 38  $\mu$ U/ml, péptido C 3.3 ng/mL, beta hidroxibutirato negativo, cortisol y GH ambos dentro de los rangos de normalidad. Confirmado el cuadro de CHI se inició nifedipino 0.5 mg/kg/día V.O. dividido en 3 dosis incrementándose a 2 mg/kg/día. Ante persistencia de hipoglucemia se suspende nifedipino y se inicia octreotide con incremento progresivo hasta 20 microgramos/kg/día SC dividido en 4 dosis e inicio de nutrición enteral continua (fórmula maternizada y módulo calórico) por sonda nasogástrica mejorando los controles de glucemia. En estudio genético realizado en LBME se encontró en el paciente una mutación heterocigótica frameshift en el gen ABCC8 (c.81\_82insA, p.Val28fs) la madre no presentó ninguna mutación, por lo que dicha mutación es heredada de su padre indicando con alta probabilidad la existencia de una lesión focal en el páncreas. El padre se encuentra separado de la familia por lo que no se le pudo realizar el estudio genético. Paciente es dado de alta a los cuatro y medio meses de vida, estable. En sus controles

por consultorio externo con 3 años 9 meses de vida presenta en su registro de glucemia algunos episodios de hipoglucemia asintomática con dosis de octreotide 21 microgramos/kg/día dividido en 4 dosis SC y dieta fraccionada con predominio de carbohidratos complejos y módulo calórico, sigue actualmente control ambulatorio en otra institución.

#### Caso 4

Paciente mujer recién nacida pretérmino adecuada para la edad gestacional EG: 36 semanas. PN: 2.610 Kg y LN: 46 cm. Producto de 2<sup>o</sup> gestación nació por cesárea por taquicardia fetal y sospecha de sufrimiento fetal agudo. No hay antecedentes familiares de importancia. Al examen físico no se observó algún hallazgo relevante. El tercer día de vida presentó pobre succión e hipoactividad hallándose un valor de glucosa venosa de 35 mg/dL por lo que se incrementó VIG progresivamente hasta 8 mg/kg/minuto. En muestra crítica se determinó glucosa: 45 mg/dL, insulina 5.3 µU/mL, beta hidroxibutirato negativo, con dosaje de cortisol y GH ambos normales. Se concluye CHI y se indicó nifedipino 0.25 mg/kg/día V.O. que progresó a 0.66 mg/kg/día dividido en 3 dosis más aporte de leche y módulo calórico registrando valores de glucosa dentro de valores normales. En el estudio genético realizado en el LBME se identificó en la paciente una mutación heterocigótica missense en el gen ABCC8 (c.4616G>A, p.Arg1539Gln) mutación heredada por patrón autosómico dominante a partir de la madre (padre no presentó ninguna mutación, madre presentó misma mutación) concluyendo que es un caso de CHI lesión difusa. Es dada de alta al mes y medio de vida y en control por consultorio externo al 1 año 3 meses de edad presenta registros normales de glucosa siendo manejada con nifedipino a 0.66 mg/kg/día V.O. dividido en 3 dosis más aporte de leche y módulo calórico; actualmente sigue control ambulatorio en otra institución.

#### Comentario:

El hiperinsulinismo congénito es una entidad clínica que requiere ser reconocido oportunamente para evitar los efectos perjudiciales de la hipoglucemia persistente. En la última década la descripción de las mutaciones responsables de las formas focal y difusa así como el desarrollo de una prueba de imagen funcional de elección y la mejoría en el tratamiento médico ha reducido las indicaciones de intervención quirúrgica,<sup>17</sup> sin embargo existen limitaciones claras en el manejo en un país emergente como el nuestro.

La mayor parte de los pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito presentan el cuadro

clínico las primeras semanas de vida<sup>18</sup> como apreciamos en 3 (75%) de los casos clínicos presentados, manifestándose como hipoglucemia de difícil manejo, pobre succión, somnolencia e incluso convulsiones. Para los estudios de laboratorio es importante recalcar que la evaluación hormonal y de biomarcadores de hiperinsulinismo se realiza en muestra crítica es decir con un valor de glucosa venosa < 45-50 mg/dL.

Una vez confirmada la enfermedad, el tratamiento de primera línea es el diazóxido.<sup>4,7,9</sup> Se administra a dosis de 10-15 mg/kg/día V.O. fraccionado en 3 dosis, comenzando con la dosis más alta en especial si el cuadro es severo. Sólo uno de nuestros pacientes pudo recibir diazóxido y por intervalos, dado que es un medicamento que no se encuentra en el país y se cuenta con éste en el instituto a través de donaciones o gestiones de compra especiales que no siempre se pueden efectivizar. Si el tratamiento con diazóxido falla se pasa al fármaco de segunda línea el octreotide a dosis de 5 a 20 microgramos/kg/día S.C. fraccionado en 3 a 4 dosis, llegando en algunos casos a dosis de 30-50 microgramos/kg/día.<sup>19</sup>

Es en este momento que debe realizarse el estudio genético para CHI ya que el 50% de los pacientes con CHI que no responden a diazóxido presentan una lesión focal susceptible de cirugía. La mutación del canal de K-ATP dependiente (genes ABCC8 y KCNJ11) representa más del 50% de los casos de CHI, seguido por la mutación de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) codificada por el gen GLUD1 y en tercer lugar la afectación de la enzima glucokinasa (GCK) codificada por el gen del mismo nombre.

Dos de nuestros pacientes (caso 1 y 3) presentaron una mutación heterocigótica en el gen ABCC8 heredada del padre (madre no presentó ninguna mutación) causante del hiperinsulinismo congénito. Este mecanismo molecular se llama de doble hit: primero hay una mutación heterocigótica del gen ABCC8 o KCNJ11 heredada de forma recesiva del padre y luego la pérdida somática post cigótica del material materno 11p15.1, compensada por disomía uniparental paterna.<sup>4,19</sup> Este mecanismo molecular produce una lesión focal donde la resección quirúrgica puede ser curativa, previa realización de 18-F-DOPA-PET-CT scan para localizar la lesión.<sup>14,17</sup> En nuestro país no contamos con dicho estudio de imágenes con dicho radioisótopo y otros estudios como RMN, TEM, 68Ga-DOTANOC PET/CT scan no son útiles para identificar dicha lesión.<sup>14</sup>

Ambos pacientes actualmente reciben tratamiento con octreotide y manejo nutricional manteniendo hasta el momento controles de glucosa dentro de rangos normales.

En el segundo caso clínico no se encontró mutación alguna en el gen ABCC8 ó KCNJ11, restando 10 genes que no fueron explorados y que en su mayoría responden al tratamiento con diazóxido.<sup>4,19,20</sup> Los periodos de hipoglucemia sintomática o asintomática son perjudiciales para un cerebro en desarrollo<sup>11,20,21</sup> encontrándose ya en nuestro paciente compromiso del desarrollo psicomotor que ameritó terapia ocupacional y del lenguaje. Una de las series más grandes de pacientes con CHI es la del The Children's Hospital of Philadelphia en Estados Unidos, que evalúa de 50-60 casos al año con esta enfermedad, reportando una prevalencia del 30% de algún grado de retraso del desarrollo psicomotor en sus pacientes.<sup>22</sup>

En el caso 4 se determinó una mutación heterocigótica en el gen ABCC8 heredada de forma autosómica dominante a partir de la madre, responsable de una lesión difusa. Cabe destacar que este último paciente mantiene valores de glucosa normales con la administración de nifedipino, medicamento que cada vez más las guías y las series clínicas dejan de lado en el manejo, pero que parece resultar efectivo en esta niña. En este último caso, al tratarse de una forma difusa de hiperinsulinismo congénito el tratamiento quirúrgico (pancreatectomía subtotal del 95-98%) sólo estará indicado si falla el manejo farmacológico ya que únicamente el 25% se curará con la intervención quirúrgica, mientras el 27% desarrollará diabetes en algún momento del seguimiento y el 48% necesitará medicación para evitar la hipoglucemia persistente.<sup>22</sup>

La seguridad a largo plazo del tratamiento médico en CHI está bien establecida. La hipertricosis se presenta a mediano y largo plazo con el uso de diazóxido mientras que la retención hídrica que podría ser problemática en el periodo neonatal se maneja con clorotiazida/hidroclorotiazida.<sup>4,19</sup> El octreotide puede ser útil en pacientes que no responden al diazóxido pero siempre hay que tener

en cuenta que por el fenómeno de taquifilaxia las dosis se irán incrementando progresivamente. Se han reportado efectos adversos como enterocolitis necrotizante, náuseas, vómitos, litiasis y disquinesia vesicular, elevación de transaminasas, supresión de hormonas hipofisarias, síndrome de QT largo y aunque en un inicio se pensó que suprimía el crecimiento los últimos estudios muestran que no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el crecimiento lineal.<sup>23,24</sup>

Los antagonistas de calcio como el nifedipino producen hipotensión muy raramente, en especial con dosis mayores de 0.5 mg/k/día. Desde hace algunos años existen otras modalidades de tratamiento médico que se encuentran en fase de investigación como la somatostatina de acción prolongada: el lanreotide y el octreotide LAR cuya ventaja sobre el octreotide es su administración cada 28 días<sup>25</sup>, el Exendin-(9-39) un antagonista reversible del receptor GLP-1 muy útil para los casos de K-ATP CHI<sup>26</sup> y el sirolimus un medicamento inmunosupresor inhibidor de la vía mTor (mammalian target of rapamycin) que se muestra muy promisorio para los casos severos de hiperinsulinismo congénito que no responden al uso de diazóxido.<sup>4,11,12</sup>

El hiperinsulinismo congénito es responsable de los cuadros más severos de hipoglucemia en la infancia y la niñez siendo una entidad clínica muy compleja por su variable expresión clínica, histopatología, mecanismos genéticos y tratamiento. La posibilidad de rápidos estudios genéticos, estudios de imágenes como 18-F-DOPA-PET-CT-scan y cirugía altamente especializada son hitos fundamentales en su manejo, sin embargo en una realidad emergente como la nuestra se requiere que dicho abordaje sea adaptativo e individualizado para ofrecer el mejor pronóstico y calidad de vida a nuestros pacientes.

### Agradecimientos

Al profesor Sian Ellard y a su equipo del Laboratorio de Genética Molecular de la Universidad de Exeter en Inglaterra por su invaluable apoyo con la realización de los estudios genéticos para hiperinsulinismo congénito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in the infancy and childhood: When an insulin level is not always enough. *Clinical Chemistry*. Feb 2008;54(2):256-263.
2. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin N Am*. 2015 Aug; 62(4): 1017-36.

3. Dekelbab BH, Sperling MA. Recent advances in Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Acta Paediatr.* 2006;95:1157-64.
4. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3):815-26.
5. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants: clinical significance of problem and treatment. *AMA Am J Dis Child.* 1954;87:399-428.
6. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:57-68.
7. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2011;20:32-37.
8. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;168:212-9.
9. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017; 26(3), 127–152.
10. Galcheva S, Lotova V, Ellard S, Flanagan SE, Halvadhyan I, Petrova C, Hussain K. Clinical presentation and treatment response to diazoxide in two siblings with congenital hyperinsulinism as a result of a novel compound heterozygous ABCC8 missense mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;30(4):471-474.
11. Demirbilek H, Rahman SA, Buyukyilmaz GG, Hussain K. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for pediatric endocrinology. *Int J of Pediatr Endocrinol.* 2017;2017:9. Epub 2017 Aug 29.
12. Korula S, Chapla A, Priyambada L, Mathai S, Simon A. Sirolimus therapy for congenital hyperinsulinism in an infant with a novel homozygous KCNJ11 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jan 26;31(1):87-89.
13. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Oct 3;6(63):1-14.
14. Laje P, States LJ, Zhuang H, Becker SA, Palladino AA., Stanley CA, Adzick NS. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):388-393.
15. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, Detlefsen S, Brusgaard K, Rasmussen L, et al. 18F-DOPAPET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45:250–261.
16. Arbizu J, Sancho L. PET/CT con 18F-FDopa en la diferenciación de las formas focales y difusas del Hiperinsulinismo Congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(Suppl):27-31.
17. Martínez L, Chocarro G. Tratamiento quirúrgico de las formas focales de Hiperinsulinismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(Suppl):33-37.
18. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical Presentation and Management of Children with Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):E1786-9.
19. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Nov 25;10:150.
20. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2011 Feb;20(1):13-17.
21. Chahin S, Guzmán GE, Dussan I, Hoyos-Martínez A. Hiperinsulinismo congénito nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2)29-36.
22. De Leon DD, Stanley CA. Pathophysiology of Diffuse ATP-Sensitive Potassium Channel Hyperinsulinism. In: *Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders.* 1st edition. Switzerland. *Frontiers in Diabetes-Karger.* 2012:18-29.
23. Lord K, De Leon DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013:3.
24. Levy-Khademi F, Irina S, Avnon-Ziv C, Levmore-Tamir M, Leder O. Octreotide-associated cholestasis and hepatitis in an infant with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:449–51.
25. Shah P, Rahman SA, McElroy S, Gilbert C, Morgan K, Hinchey L, Senniappan S, Levy H, Amin R, Hussain K. Use of long-acting Somatostatin analogue (Lanreotide) in an adolescent with Diazoxide-responsive congenital Hyperinsulinism and its psychological impact. *Horm Res Paediatr.* 2015;84:355–60.
26. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De Leon DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel. *Diabetes.* 2012;61:2585–91.