

Hiperinsulinismo en lactantes y niños: cuando el nivel de insulina no siempre es suficiente[§]

Andrew A. Palladino,* Michael J. Bennett,* Charles A. Stanley*

Traducción: M en C Ma. Teresa Ramírez Iglesias

RESUMEN

Antecedentes: La hipoglucemia en lactantes y niños puede conducir a convulsiones, retraso en el desarrollo y a lesión cerebral permanente. El hiperinsulinismo (HI) es la causa más común de ambos desórdenes de hipoglucemia transitorio y permanente. El HI se ha caracterizado por falla en la secreción de insulina, dando como resultado hipoglucemia persistente que va de leve a severa. Las diversas formas de HI representan a un grupo de desórdenes clínica, genética y morfológicamente heterogéneas. **Contenido:** El hiperinsulinismo congénito está asociado a mutaciones de SUR-1 y Kir6.2, glucocinasa, glutamato deshidrogenasa, deshidrogenasa 3-hidroxiacil CoA de cadena corta y la expresión ectópica de *SLC16A1* en la membrana celular de las células β . El HI puede estar asociado con el estrés perinatal, tal como la asfixia de nacimiento, toxemia materna, nacimiento prematuro o retraso en el crecimiento intrauterino, dando como resultado hipoglucemia neonatal prolongada. Los simuladores del hiperinsulinismo incluyen panhipopituitarismo, hipoglucemia inducida por medicamentos, insulinoma, anticuerpos estimuladores del receptor de insulina y anti-insulinismo, síndrome de Beckwith-Wiedemann y desórdenes congénitos en la glucosilación. Las pruebas de laboratorio para el hiperinsulinismo pueden incluir la cuantificación de glucosa en sangre; insulina, β -hidroxibutirato, ácidos grasos, amonio y perfil de acilcarnitina plasmáticos, y ácidos orgánicos urinarios. Las pruebas genéticas están disponibles a través de laboratorios comerciales para genes conocidos asociados al hiperinsulinismo. Las pruebas de respuesta aguda a la insulina son útiles para la caracterización fenotípica. Las pruebas de imagen e histología son herramientas disponibles para el diagnóstico y clasificación del hiperinsulinismo. El objetivo del tratamiento en niños con hiperinsulinismo tiene como finalidad prevenir daño cerebral debido a la hipoglucemia y

ABSTRACT

Background: Hypoglycemia in infants and children can lead to seizures, developmental delay, and permanent brain damage. Hyperinsulinism (HI) is the most common cause of both transient and permanent disorders of hypoglycemia. HI is characterized by dysregulated insulin secretion, which results in persistent mild to severe hypoglycemia. The various forms of HI represent a group of clinically, genetically, and morphologically heterogeneous disorders. **Content:** Congenital hyperinsulinism is associated with mutations of SUR-1 and Kir6.2, glucokinase, glutamate dehydrogenase, short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, and ectopic expression on β -cell plasma membrane of SLC16A1. Hyperinsulinism can be associated with perinatal stress such as birth asphyxia, maternal toxemia, prematurity, or intrauterine growth retardation, resulting in prolonged neonatal hypoglycemia. Mimickers of hyperinsulinism include neonatal panhypopituitarism, drug-induced hypoglycemia, insulinoma, anti-insulin and insulin-receptor stimulating antibodies, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and congenital disorders of glycosylation. Laboratory testing for hyperinsulinism may include quantification of blood glucose, plasma insulin, plasma β -hydroxybutyrate, plasma fatty acids, plasma ammonia, plasma acylcarnitine profile, and urine organic acids. Genetic testing is available through commercial laboratories for genes known to be associated with hyperinsulinism. Acute insulin response (AIR) tests are useful in phenotypic characterization. Imaging and histologic tools are also available for diagnosing and classifying hyperinsulinism. The goal of treatment in infants with hyperinsulinism is to prevent brain damage from hypoglycemia by maintaining plasma glucose levels above 700 mg/L (70 mg/dL) through phar-

[§] Artículo publicado en: Clin Chem. 2008; 54: 256-63, con autorización de Clinical Chemistry para traducción y republicación.

*The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Endocrinology, Philadelphia, PA.

Correspondencia:

Andrew A. Palladino

The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Endocrinology, Philadelphia, PA 19104.

E-mail: palladinoa@email.chop.edu.

mantener los niveles de glucosa en plasma arriba de 70 mg/L (70 mg/dL) por medio de la terapia farmacológica o quirúrgica. **Resumen:** El manejo del hiperinsulinismo requiere áreas multidisciplinarias que incluyen a endocrinólogos pediátricos, radiólogos, cirujanos y patólogos, quienes están entrenados para el diagnóstico, identificación y tratamiento del hiperinsulinismo.

Palabras clave: Hiperinsulinismo, lactantes, niños, hipoglucemia.

macologic or surgical therapy. Summary: The management of hyperinsulinism requires a multidisciplinary approach that includes pediatric endocrinologists, radiologists, surgeons, and pathologists who are trained in diagnosing, identifying, and treating hyperinsulinism.

Key words: Hyperinsulinism, infants, children, hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia en lactantes y niños, si no es reconocida, puede conducir a convulsiones, retraso en el desarrollo y daño cerebral permanente. Existen muchas causas de hipoglucemia neonatal que van desde los retrasos transitorios en la adaptación al ayuno en el período del recién nacido a formas permanentes debido a desórdenes endocrinos o metabólicos. De estas diversas formas, el hiperinsulinismo (HI)¹ es la causa más común de hipoglucemia en ambos desórdenes: transitorios y permanentes. Esta revisión se enfoca al diagnóstico del laboratorio, en los trastornos genéticos, sobre todo en el HI congénito y en el manejo del HI.

Terminología

El HI fue por primera vez descrito en 1954 por MacQuarrie¹ como "la hipoglucemia idiopática del lactante". El HI ha sido subsecuentemente referido con muchos nombres, incluyendo hipoglucemia sensible a la leucina, síndrome de la desregulación del islote, hiperinsulinemia persistente a hipoglucemia del lactante, y nesidioblastosis.² Aunque el término nesidioblastosis continúa apareciendo en la literatura,³ se ha reconocido que la nesidioblastosis es una característica normal del páncreas durante la lactancia temprana⁴ y no debería ser utilizada para referirse a lesiones asociadas con el HI.

Secreción normal de insulina

La secreción de insulina por las células β pancreáticas es estimulada por un aumento de combustible en el potencial de fosfato intracelular (relación ATP:ADP). El aumento en la relación ATP:ADP inhibe el canal de potasio sensible al ATP (canal K_{ATP}) teniendo como resultado el cierre del canal, despolarización de la membrana, entrada de calcio, y liberación de la insulina. La secreción de insulina es estimulada por la oxidación de la glucosa, vía la glucocinasa y por la estimulación de la leucina a partir de la oxidación del glutamato vía glutamato deshidrogenasa (Figura 1).

Hiperinsulinismo congénito

El HI está caracterizado por la secreción desordenada de la insulina que da como resultado hipoglucemia persistente de leve a severa. Las diversas formas de HI representan a un grupo de trastornos clínicos, genéticos y morfológicamente heterogéneos. El HI ocurre en una frecuencia de 1 a 30,000 hasta en 50,000 nacimientos vivos.⁵

Genética molecular

Las mutaciones en 6 genes han sido asociados con el HI (Cuadro I): el receptor 1 de sulfonilurea⁶(SUR-1; codificado por *ABCC8*);¹¹ canal rectificador interno de potasio (Kir6.2; codificado por *KCNJ11*);⁷ glucocinasa (GK; codificado por *GCK*);⁸ glutamato deshidrogenasa (GDH; codificado por *GLUD-1*);⁹ 3-hidroxiacil deshidrogenasa CoA de cadena corta

¹ Abreviaturas no estándar: HI, hiperinsulinismo; K_{ATP} , canal de potasio sensible al ATP; SUR-1, receptor 1 de sulfonilurea; GK, glucocinasa; GDH, glutamato deshidrogenasa; SCHAD, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; MCT1, transportador de monocarboxilato 1; IGF2, factor de crecimiento insulinoide 2; HA, hiperamonemia; HIIE, HI inducida por ejercicio; SBW, Síndrome de Beckwith-Wiedemann; DCG, desórdenes congénitos de la glucosilación; RAI, respuesta aguda a insulina; 18FDOPA, 18-fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina.

¹¹ Genes humanos: *ABCC8*, ATP-transportadora del cassette de la subfamilia C, miembro 8; *KCNJ11*, canal rectificador interno de potasio, subfamilia J, miembro 11; *GCK*, glucocinasa; *GLUD1*, glutamato deshidrogenasa 1; *HADH*, hidroxiacil-Coenzyma A deshidrogenasa; *SLC16A1*, acarreador soluto de la familia 16, miembro 1 (transportador 1 de ácido monocarboxílico).

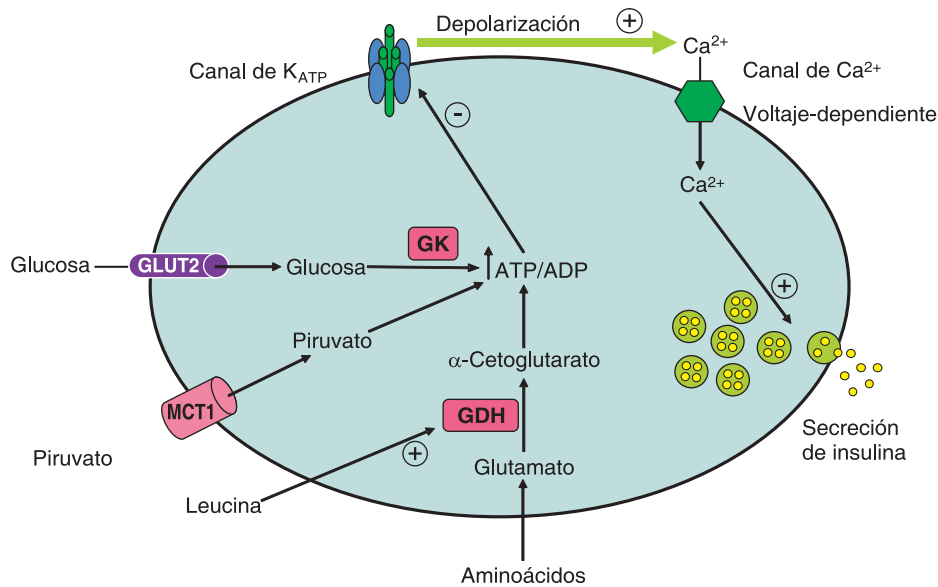


Figura 1. Mecanismos de secreción de la insulina en células β pancreáticas. El incremento en la relación ATP:ADP inhibe el canal de K_{ATP} , dando lugar al cierre del canal, despolarización de la membrana, entrada de calcio y liberación de insulina. La secreción de insulina es estimulada por la oxidación de la glucosa vía GK y por la estimulación de la leucina a partir de la oxidación de la glutamato vía GDH. El incremento anormal de los niveles de piruvato en las células β estimulará la secreción de la insulina. GLUT2: transportador de glucosa 2; GK: glucocinasa; GDH: glutamato deshidrogenasa.

Cuadro I. Clasificación de las formas genéticas del hiperinsulinismo congénito.

Forma genética	Gen	Cromosoma	Herencia	Hallazgos clínicos	Tratamiento
K_{ATP} -HI	<i>ABCC8</i> <i>KCNJ11</i>	11p15	Difusa: AR Focal: pérdida de heterocidad con maduración paterna	Severa hipoglucemia; no respuesta a la terapia médica	Pancreatectomía o terapia conservadora con octreótido y alimentación continua
K_{ATP} -HI Dominante	<i>ABCC8</i> <i>KCNJ11</i>	11p15	AD	Hipoglucemia moderada; respuesta a diazóxido	Diazóxido
GDH-HI (HI/HA)	<i>GLUD-1</i>	10q	AD	Hipoglucemia en ayuno y postprandial; menos severa que K_{ATP} -HI; sensibilidad a proteínas; hiperamonemia asintomática	Diazóxido
GK-HI	<i>GCK</i>	7p	AD	Fenotipo variable: puede fluctuar de fácil para el manejo con terapia médica a muy difícil de controlar	Diazóxido; pancreatectomía
SCHAD-HI	<i>HADH</i>	4q	AR	Hipoglucemia de moderada a severa; perfil de acilcarnitina anormal	Diazóxido
MCT1 (EIHI)	<i>SLC16A1</i>	1p	AD	Hipoglucemia inducida por ejercicio especialmente anaeróbico	Ingesta de carbohidratos durante el ejercicio, ejercicio limitado

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante.

(SCHAD; codificada por *HADH*);¹⁰ y la expresión ectópica en la membrana de la célula β plasmática de *SLC16A1* [codifica el transportador 1 del monocarboxilato (MCT1)].¹¹

HI asociado a mutaciones de SUR-1 y Kir6.2

SUR-1 y Kir6.2 se combinan para formar el canal K_{ATP} en la membrana de la célula β plasmática. El

canal es un complejo hetero-octamérico que comprende 4 subunidades Kir6.2 que forman el poro del ion acoplado a las 4 subunidades reguladoras SUR-1. La inactivación de las mutaciones en el canal K_{ATP} da lugar al cierre constitutivo del canal, permitiendo la despolarización de la membrana y la entrada del calcio a la célula β , dando como resultado la secreción constitutiva de insulina a partir de la célula β . Estas mutaciones causan hiperinsulinismo del canal de K_{ATP} (K_{ATP} -HI), la forma más común y severa del HI. Estudios electrofisiológicos realizados en islotes provenientes de lactantes con HI- K_{ATP} muestran reducción en la actividad del canal K_{ATP} y actividad espontánea de los canales de Ca^{2+} voltaje dependiente.¹² Normalmente el canal de K_{ATP} es activado por el diazóxido (el principal medicamento para el tratamiento del HI) que da lugar a la apertura del canal y por último, a la secreción disminuida de la insulina. Debido a la falla en el canal de K_{ATP} , el diazóxido es ineficaz.

Más de 100 mutaciones han sido halladas en *ABCC8* y 20 en *KCNJ11*. La actividad del canal es completamente eliminada por algunas mutaciones, mientras que otras alteran la densidad de los canales o su respuesta a nucleótidos.¹³ La mayoría de las mutaciones en *ABCC8* y en *KCNJ11* son recesivas, pero también se han reportado algunas que se expresan en forma dominante.¹⁴⁻¹⁷ Las mutaciones dominantes que son heredadas tienen menor capacidad de respuesta al diazóxido.

Existen dos distintas formas histológicas de K_{ATP} -HI, la HI difusa y la focal. La forma difusa de HI es heredada en forma autosómica recesiva. En la focal, que representa aproximadamente del 40 al 60% de todos los casos de K_{ATP} -HI, existe una pérdida de heterocigosidad que involucra una mutación paterna de los genes *ABCC8* o *KCNJ11* y una pérdida específica de los alelos maternos de la región *imprinted* cromosómica 11p15, dando lugar a una lesión focal (adenomatosis focal).¹⁸ Esta pérdida somática altera la expresión de genes en la región 11p15.5, incluyendo los genes supresores del tumor. El alelo paterno correspondiente contiene el factor de crecimiento insulinoide 2 (IGF2), que es un gen promotor de crecimiento. Es de hacer notar que la pérdida de heterocigosidad en la misma región 11p15 también se han encontrado en algunas insulinitas.¹⁹

HI asociado a mutaciones de GDH

El HI por glutamato deshidrogenasa es la segunda forma más común de HI. También es conocido como

el síndrome de hiperinsulinismo e hiperamonemia (HI/HA) (revisado por Stanley²⁰), y es causado por la activación de las mutaciones en GDH, una enzima mitocondrial⁹ y un regulador clave en el metabolismo de los aminoácidos y el amonio en células β , hígado y cerebro. La GDH normalmente es activada por la leucina y ADP, y alostéricamente inhibida por GTP y ATP. Recientemente, se ha encontrado que la Sirtuin 4 (SIRT-4) inhibe la GDH por ribosilación del ADP.²¹ La leucina estimula la secreción de insulina en las células β activando alostéricamente a la GDH para incrementar la oxidación del glutamato a α -cetoglutarato, aumentando la relación ATP:ADP y disparando la liberación de la insulina vía el canal K_{ATP} .

En la GDH-HI, las mutaciones sin sentido de GDH ocurren en el sitio de unión de GTP, reduciendo la sensibilidad de la enzima a la inhibición alostérica por GTP. La pérdida del control inhibitorio de la GDH en las células β da lugar a una excesiva liberación de insulina. Islotes aislados de ratones transgénicos que expresan GDH humano mutado, exhiben secreción de insulina normal estimulada por la glucosa, pero mayor secreción de insulina estimulada por aminoácidos y leucina.²² En el hígado, la mayor actividad de la GDH conduce a una excesiva producción de amonio y deterioro en la síntesis de urea. El resultado de un incremento en la actividad de la GDH en el cerebro no está claro, pero podría explicar la ausencia de efectos tóxicos de la hiperamonemia en los niños afectados. Las mutaciones de novo (80%) y las heredadas en forma dominante (20%) han sido reportadas en el sitio de unión alostérico inhibitorio de GTP o en una región antena de la enzima, la cual tiene un papel en la comunicación con las subunidades adyacentes de la enzima.²

El GDH-HI se presenta con recurrentes episodios de ayuno e hipoglucemia postprandial, siendo menos severos que en la K_{ATP} -HI, y que pueden ser precipitados por una comida rica en proteínas.²³ A pesar de los niveles persistentemente elevados de amonio plasmático, los pacientes con GDH-HI se encuentran asintomáticos. Los niveles de amonio plasmático están típicamente de 2 a 5 veces por arriba del límite superior normal, y estables en el ayuno y en las comidas ricas en proteínas. Como estos pacientes normalmente no presentan hipoglucemia al nacer, frecuentemente no son diagnosticados hasta varios meses de edad después. Los niños con GDH-HI pueden presentar un patrón inusual de ataques generalizados de la enfermedad.²⁴ La hipoglucemia en pacientes con GDH-HI es controlada fácilmente con diazóxido.

HI asociada con mutaciones de GK

El GK-HI, una forma rara de HI, es causado por la activación de mutaciones en *GCK*, el cual codifica a la glucocinasa,⁸ una hexocinasa que actúa como sensor de la glucosa en las células β del páncreas y parece tener un papel similar en las células entero-endocrinas, hepatocitos, y neuronas hipotalámicas. En las células β , la GK controla el paso de la tasa limitante del metabolismo de glucosa y es responsable de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.²⁵ En la GK-HI, la activación de las mutaciones da como resultado un incremento en la afinidad de glucocinasa para glucosa, resultando en un incremento de la relación ATP:ADP en las células β pancreáticas, cierre del canal de K_{ATP} e inapropiada secreción de insulina. El umbral de glucosa en las células β para la secreción de insulina, estimulada por la glucosa en los niños con GK-HI, puede ser tan bajo como 270 mg/L (27 mg/dL), mientras que el umbral de glucosa normal es mantenido cerca de los 900 mg/L (90 mg/dL).² Las mutaciones activas vistas en *GCK* son heredadas de manera autosómica dominante. Se han reportado cinco mutaciones en la *GCK*.²⁶ La edad de inicio y severidad de los síntomas varía de manera importante.^{8,27-29} Algunas mutaciones tienen un leve fenotipo con la hipoglucemia del ayuno que responde al tratamiento farmacológico; otros bajan el umbral de glucosa aún más y quizás son más difíciles de tratar.²⁹

HI asociada con mutaciones de SCHAD

Una mutación en *HADH*, el gen que codifica para la enzima mitocondrial SCHAD, está asociado con HI.^{10,30,31} SCHAD cataliza los tres de cuatro pasos en la vía de oxidación de los ácidos grasos mitocondriales a través de la catálisis en la oxidación de los sustratos de cadena corta. SCHAD-HI se caracteriza por una hipoglucemia en ayuno debida a una falla en la regulación de la insulina. La mutación en *HADH* es heredada con un patrón recesivo autosómico y ha sido reportado en 3 familias.³² Los marcadores bioquímicos, además de aquellos que incrementan la acción de insulina, son los niveles aumentados de 3-hidroxibutiril-carnitina en plasma y 3-hidroxiglutarato en orina.

A diferencia de otros defectos en la oxidación de los ácidos grasos, los niños con SCHAD-HI no tienen signos de falla hepática, cardiomiopatía o efectos en el músculo esquelético.³⁰ La presentación clínica de SCHAD-HI es variada, va desde la aparición tardía de hipoglucemia leve, a un inicio severo de hipoglucemia en el período neonatal. La hipoglucemia de

SCHAD-HI responde a la terapia farmacológica con diazóxido. Se han postulado múltiples mecanismos potenciales en la deficiencia de SCHAD como la causa de falla en la regulación de la secreción de insulina; sin embargo el mecanismo aún no está claro.

HI asociada con mutaciones de *SLC16A1*: sobrerregulación de MCT-1

La HI inducida por el ejercicio (HIIE) ha sido asociada con mutaciones en MCT1, una proteína de la membrana plasmática expresada en las células β en niveles bajos y que se encuentra involucrada en el transporte de piruvato hacia la célula β . Recientemente, las mutaciones han sido reportadas en el promotor de *SLC16A1*, el gen que codifica MCT1.¹¹ Estas mutaciones conducen a un aumento en la transcripción del gen e incremento en la expresión de MCT1 de manera selectiva en las células β . La expresión aumentada de MCT1 conduce a un incremento del transporte de piruvato hacia las células β , incrementando la relación ATP:ADP y estimulando la liberación de insulina vía el canal de K_{ATP} . El HIIE es heredado con un patrón autosómico dominante y se caracteriza por una secreción inadecuada de insulina durante el ejercicio, particularmente durante el ejercicio anaeróbico.³⁴ Los pacientes con HIIE muestran una respuesta positiva a la secreción de la insulina estimulada con piruvato cuando son comparados contra los controles.³⁵

Otras formas de hiperinsulinismo

El HI puede también ocurrir durante el estrés perinatal, tal como en la asfixia al nacer, en la toxemia materna, en el nacimiento prematuro o en el retraso durante el crecimiento intrauterino, dando como resultado hipoglucemia neonatal prolongada. A diferencia del HI transitorio visto en los infantes de las madres diabéticas, el HI inducido por el estrés perinatal puede persistir por días, hasta varias semanas. En una serie de neonatos diagnosticados con HI persistente inducido por estrés después de una semana de edad, la edad media en la resolución fue de 6 meses.³⁶ El mecanismo responsable de la falla en la regulación de la secreción de la insulina es desconocido. Estos lactantes generalmente responden bien al diazóxido.

Simuladores de HI

Panhipopituitarismo neonatal. Se puede presentar con hipoglucemia severa debido a deficiencias en las

hormonas contrarreguladoras del cortisol y de la hormona del crecimiento. La presentación es similar al HI inducido por estrés perinatal, incluyendo supresión de cetonas y ácidos grasos, y una respuesta glucémica al glucagón. Estos pacientes son tratados con hormona del crecimiento, cortisol y reemplazo de hormonas tiroideas. Los indicios para el diagnóstico incluyen defectos en la línea media y micropene.³⁷ La hipoglucemia cetótica se ha observado en niños mayores con panhipopituitarismo.

Hipoglucemia inducida por medicamentos. La administración cautelosa de insulina siempre debe estar presente en pacientes que presenten hipoglucemia consistente con HI. Estos pacientes pueden tener aumentados los niveles de insulina, así como también otros marcadores de efectos excesivos de insulina; sin embargo, tendrán bajos niveles de péptido C con respecto a sus niveles de insulina. La administración cautelosa de insulina en los neonatos y niños es casi siempre producto del síndrome Munchausen por *proxy*.

Otros medicamentos con el potencial para inducir hipoglucemia incluyen sulfonilureas, β -bloqueadores, etanol y terbutalina.³⁸

Insulinoma. Los insulinomas deben también ser considerados en niños que se presentan con hipoglucemia y que sean consistentes con HI. Estos pacientes típicamente se presentan a una mayor edad con diversos grados de síntomas. Un diagnóstico de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 debería ser considerado en pacientes con células tumorales del islote pancreático.³⁹

Anticuerpos anti-insulina y estimulantes del receptor de insulina. Aunque muy raros, los anticuerpos anti-insulina y anticuerpos estimuladores del receptor de insulina son merecedores de posibles causas de síntomas parecidos al HI y que vale la pena mencionar.⁴⁰

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. El síndrome Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea que se caracteriza por macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, pliegues transversos en los lóbulos de la oreja, hipoglucemia, y predisposición a tumores infantiles. La hipoglucemia ocurre hasta en el 50% de pacientes con SBW,¹² y puede variar de leve y transitorio a severo y persistente. El principal mecanismo de hiperinsulinismo en estos pacientes no está claro. La respuesta a la terapia farmacológica en SBW es variable; algunos pacientes son bien controlados con medicamentos, y otros requieren pancreatectomía parcial. La mayoría de los casos con hipoglucemia se resuelven espontáneamente por razones que aún son desconocidas.⁴¹

Desórdenes congénitos de glucosilación. Los desórdenes congénitos de glucosilación (DCG; formalmente conocidos como síndrome glucoproteico deficiente en carbohidratos) son enfermedades metabólicamente heredadas causadas por defectos en la biosíntesis o transferencia de oligosacáridos unidos a lípidos hacia la cadena proteica naciente (tipo I) o al proceso comprometido de oligosacáridos unidos a la proteína (tipo II). La hipoglucemia con características de HI ha sido reportada en casos de CDG-Ia,⁴² CDG-Ib^{43,44} y en un caso de CDG-Id.⁴⁵ El principal mecanismo detrás de la falla en la regulación de la secreción de insulina, en estas condiciones, es desconocido. Algunos pacientes han sido exitosamente tratados con diazóxido.

Diagnóstico

En el momento de la hipoglucemia [definida como una glucosa en sangre < 500 mg/L (50 mg/dL)], es importante obtener una muestra "crítica" de sangre para evaluar el combustible contrarregulador y la respuesta hormonal para la hipoglucemia e identificar los marcadores de diagnóstico de entidades específicas de la enfermedad (*Figura 2*). Lactantes con HI presentan hipoglucemia severa y persistente, manifestada por letargo, convulsiones, apnea, y requerimientos aumentados de glucosa (hasta 20–30 mg/kg/min). Los niveles de insulina en plasma están aumentados de manera inadecuada durante la hipoglucemia; sin embargo, aunque claramente los niveles de insulina están aumentados, a menudo no se presentan en el momento de la hipoglucemia con HI. Esto quizás sea debido a la liberación periódica de insulina, que se pierde en una sola muestra, o a la rápida depuración hepática, de tal manera que el hígado es expuesto a altos niveles de insulina y no se ve reflejado en la sangre venosa periférica.⁴⁶ Esto también podría ser debido a la actividad de enzimas degradadoras de insulina que se encuentran presentes en las muestras hemolizadas.⁴⁷ Por lo tanto, el diagnóstico de HI debe estar basado con frecuencia en la evidencia de la acción excesiva de insulina, tal como la supresión en plasma de niveles de β -hidroxibutirato y ácidos grasos libres. Una respuesta inadecuada de la glucemia al glucagón > 300 mg/L (30 mg/dL) en el momento de hipoglucemia, es consistente con la acción excesiva de insulina y es útil para confirmar el diagnóstico.⁴⁸ Pruebas de laboratorio adicionales para las formas específicas de HI incluyen niveles de amonio en plasma (aumentado en el GHD-HI) y un perfil en plasma de acil-carnitina (3-hidroxibutirilcarnitina) y ácidos

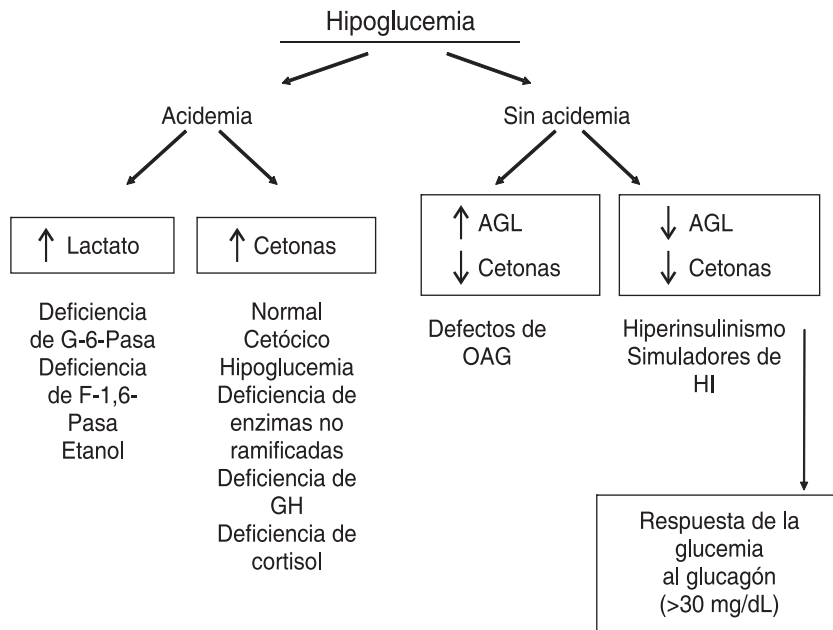


Figura 2. Los resultados en muestras de sangre críticas obtenidas en el momento de la hipoglucemia son útiles para distinguir 4 categorías de la enfermedad: falla en la gluconeogénesis, formas de hipoglucemia cetótica normal y anormal, defectos en la oxidación y cetogénesis de los ácidos grasos y deterioro de la lipólisis y cetogénesis. G-6-Pasa: glucosa 6-fosfatasa; F-1,6-Pasa: fructosa 1,6 bifosfatasa; GH: hormona de crecimiento; AGL: ácidos grasos libres; OAG: oxidación de ácidos grasos, HI: hiperinsulinismo.

orgánicos urinarios (3-hidroxiglutarato); ambos se encuentran incrementados en SCHAD-HI.

Pruebas de genotipos y fenotipificación

Las pruebas genéticas están disponibles a través de laboratorios comerciales para 4 de 6 genes conocidos, están asociados con HI (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GLUD-1*). Además, las pruebas para la respuesta aguda a la insulina (RAI) son útiles para la caracterización fenotípica: los pacientes con K_{ATP} -HI difuso, muestran respuesta positiva anormal al calcio, respuesta negativa anormal a la antagonista de tolbutamida del canal K_{ATP} y respuesta fallida a la glucosa.^{49,50} La forma focal y difusa del HI son indistinguibles clínicamente y las pruebas de RAI no diferencian entre las dos.^{51,52} Los niños con GDH-HI manifiestan una respuesta aumentada a la leucina.⁵³ Para lactantes con HI prolongado por estrés inducido, las pruebas para RAI muestran que en general los patrones de respuesta de la insulina al calcio, tolbutamida, glucosa y leucina se asemejan a la de los controles normales.³⁶

Pruebas de imagen en HI

La habilidad para distinguir en el HI la forma focal y difusa es de suma importancia, ya que la forma focal del HI es curable por pancreatectomía parcial. Los estudios de radiología invasivos, tales como el muestreo en sangre venosa portal transhepática para in-

ulina⁵⁴ y la estimulación selectiva del calcio en la arteria pancreática, han sido utilizados para localizar lesiones focales. Ambos, tienen sólo un éxito modesto y son técnicamente difíciles y altamente invasivos. Recientemente, el escaneo por PET con 18-fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) ha demostrado discriminar con exactitud la forma focal de la forma difusa.⁵⁵⁻⁵⁷ En un estudio reciente que incluyó 50 pacientes con HI, el valor predictivo positivo de ¹⁸F-DOPA para el diagnóstico de adenomatosis focal fue 100% y el valor predictivo negativo fue 81%.⁵⁸ Previamente se ha demostrado que las células β incorporan la L-DOPA⁵⁹ y que la descarboxilasa DOPA se encuentra activa en las células del islote pancreático.⁶⁰ En niños con HI focal, existe acumulación local de ¹⁸F-DOPA, y los registros de las imágenes con PET y CT permiten la localización anatómica de la lesión. La acumulación pancreática difusa de ¹⁸F-DOPA es consistente con HI difuso.

Histología

En el HI difuso, las células β del páncreas son funcionalmente anormales y tienen como característica núcleos alargados en cerca del 2-5% de las células. En el HI las lesiones focales generalmente tienen 10 mm de diámetro y se caracterizan por la presencia de una proliferación confluyente de grupos de células del islote (adenomatosis focal).¹⁸ Algunas de las células β con lesión focal contienen núcleos alargados, pero la ausen-

cia de núcleos anormales o alargados en las células del islote pancreático que no estén contiguos a las lesiones focales son esenciales para la clasificación del HI focal más que del difuso.² En el GK-HI, la descripción de la morfología de la célula del islote es variada, con islotes de apariencia normal, en algunos casos²⁸ y en otros, con islotes de tamaño de alargado.²⁹ Estudios histológicos han descrito "hiperplasia" difusa en células del islote con CDG-Id-HI⁴⁵ e "hiperplasia" en células del islote e "hipertrofia" en SBW.⁶¹ Es importante mencionar que la nesidioblastosis disipa su asociación continua con la HI. La nesidioblastosis describe la persistente proliferación difusa de las células del islote que brotan de los conductos pancreáticos y que se ha creído tiene significado patológico en niños con HI,³ sin embargo, ahora se le reconoce como una característica normal del páncreas en la infancia temprana.⁴

Manejo

El objetivo del tratamiento en niños con HI es prevenir el daño en el cerebro, debido a la hipoglucemia, manteniendo niveles de glucosa en plasma por arriba de 700 mg/L (70 mg/dL).

Tratamiento médico

La primera línea en el tratamiento farmacológico de pacientes con HI es el diazóxido, un agonista del canal K_{ATP} . Puesto que un canal funcional de K_{ATP} es requerido para que el diazóxido ejerza efecto, los pacientes con K_{ATP} -HI recesivo, focal o difuso no responden a la terapia con el medicamento. Los pacientes con GDH-HI, SCHAD-HI, o HI inducido por estrés perinatal, responden generalmente bien al diazóxido. Los pacientes con GK-HI tienen una respuesta variable al fármaco. La dosis de diazóxido es 5–15 mg/kg/día, administrado oralmente una o dos veces al día. Sus efectos secundarios incluyen la retención de sodio y líquidos e hipertricosis. En caso de ocurrir la retención de líquidos, ésta puede ser manejada de manera concomitante a la terapia con diuréticos.

La segunda línea en el tratamiento farmacológico para lactantes no respondedores al diazóxido es el octreótido. Octreótido es un análogo de la somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción distal de la insulina al canal de K_{ATP} induciendo hiperpolarización de las células, inhibición directa de los canales de calcio voltaje dependiente, y de eventos más distales en la vía de secreción de la insulina. El octreótido es administrado, ya sea subcutáneamente cada 6–8 h o por infusión continua a 5–20

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. La respuesta inicial al octreótido es buena en la mayoría de los casos con HI, pero la taquifilaxis se desarrolla después de unas cuantas dosis, dando lugar a una terapia inadecuada para su uso a largo plazo.

El glucagón puede ser administrado como infusión intravenosa continua a 1 mg/día para ayudar a mantener la euglucemia en niños en espera de cirugía.

Tratamiento quirúrgico

La decisión de operar se ve apoyada con la evaluación del laboratorio que sea coherente con el HI, con la capacidad de respuesta a fármacos, pruebas genéticas y con estudios de imagen. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes que no pueden ser controlados con medicamentos o en quienes se cree que tienen HI tipo focal y que pueden ser curados con cirugía. Un diagnóstico preoperatorio no siempre es exacto a pesar de las diversas modalidades que se encuentran disponibles para el mismo. Las pruebas genéticas son útiles para diferenciar el HI tipo focal del difuso; sin embargo, un niño con una mutación derivada del padre y en quien se supone tiene HI focal puede también tener una mutación materna que no fue hallada con las pruebas genéticas (o en el análisis de mutaciones de los padres que pudiera no estar disponible en el momento de la cirugía). Un escaneo con ^{18}F -DOPA PET no identifica una lesión focal y por lo tanto se le interpreta como enfermedad de lesión difusa. Con la ambigüedad en el diagnóstico preoperatorio, es crítico contar con un cirujano experimentado en cirugía pancreática pediátrica así como también con un patólogo entrenado en evaluaciones de secciones intraoperatorias congeladas para identificar lesiones focales, que ayuden en la orientación de la cirugía.⁶² Los lactantes con enfermedad difusa requerirían normalmente una pancreatectomía casi total (95–98%) para controlar el HI y quizás podrían requerir terapia adicional con diazóxido, octreótido, y/o comidas frecuentes para mantener la euglucemia.

Pronóstico y seguimiento

Los niños con HI están en riesgo de desarrollar discapacidad neuronal, por lo que es una entidad que debe ser buscada. En una serie de 90 pacientes con HI, el retraso mental severo fue encontrado en el 8% de los pacientes, y con incapacidad menos severa en el 18%. El retraso psicomotor fue el más común en pacientes con hipoglucemia neonatal que en aquéllos

con inicio de hipoglucemia durante la infancia.⁶³ Los pacientes con HI que requieren tratamiento quirúrgico tienen una mayor incidencia de desarrollar problemas neurológicos que los pacientes que responden al tratamiento farmacológico.⁶⁴ El riesgo de desarrollar la diabetes se ha atribuido a la pancreatectomía;⁶⁵ sin embargo, se ha observado que los pacientes que no han sido sometidos a una cirugía, aún pueden desarrollar diabetes a lo largo de su vida. En una serie de 114 pacientes con HI, la incidencia de diabetes fue tan alta como del 27% después de la pancreatectomía, y la tasa más alta (71%) fue en pacientes quienes habían experimentado más de una resección quirúrgica.⁶⁶

CONCLUSIONES

Con la creciente identificación de mutaciones genéticas que causan HI y la capacidad para saber diferenciar entre la enfermedad tipo difusa y focal, los objetivos en el manejo pueden ser dirigidos hacia maximizar el tratamiento médico de pacientes con enfermedad tipo focal sin cirugía o tratados con cirugía. Muchos pacientes con enfermedad difusa requieren de una pancreatectomía casi total y continuo tratamiento médico postoperatorio para HI. Esperemos que con una mejor comprensión de la genética molecular, el tratamiento médico efectivo para pacientes con HI tipo difuso será desarrollado en los próximos años. Por último, es importante destacar que en el manejo del HI se requiere de un enfoque multidisciplinario, que incluye a endocrinólogos pediatras, radiólogos, cirujanos y patólogos entrenados para diagnosticar, identificar, y tratar el HI. Con los avances en el diagnóstico y tratamiento específico de la enfermedad, es esencial referir al niño con HI a un centro especializado que esté equipado para el manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants: clinical significance of problem and treatment. *AMA Am J Dis Child.* 1954; 87: 399-428.
2. DeLeón DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3: 57-68.
3. Yakovac WC, Baker L, Hummeler K. β -cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr.* 1971; 79: 226-31.
4. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed 2000; 82: F108-12.
5. Dekelbab BH, Sperling MA. Recent advances in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1157-64.
6. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science (Wash DC).* 1995; 268: 426-9.
7. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet.* 1996; 5: 1809-12.
8. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med.* 1998; 338: 226-30.
9. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1352-7.
10. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Husain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001; 108: 457-65.
11. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic β -cells. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 467-74.
12. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004; 84: 239-75.
13. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res.* 2003; 59(Suppl 1): 30-4.
14. 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.
15. Thornton PS, MacMullen C, Ganguly A, Ruchelli E, Steinkrauss L, Crane A, et al. Clinical and molecular characterization of a dominant form of congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the high-affinity sulfonylurea receptor. *Diabetes.* 2003; 52: 2403-10.
16. Magge SN, Shyng SL, MacMullen C, Steinkrauss L, Ganguly A, Katz LE, Stanley CA. Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the β -cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4450-6.
17. Lin YW, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Shyng SL. A novel KCNJ11 mutation associated with congenital hyperinsulinism reduces the intrinsic open probability of β -cell ATP-sensitive potassium channels. *J Biol Chem.* 2006; 281: 3006-12.
18. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998; 102: 1286-91.
19. Sempoux C, Guiot Y, Dahan K, Moulin P, Stevens M, Lambot V, et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies show structural and functional differences with insulinoma. *Diabetes.* 2003; 52: 784-94.
20. Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab.* 2004; 81(Suppl 1): S45-51.

21. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, Fahie K, Christodoulou DC, Murphy AJ, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β -cells. *Cell*. 2006; 126: 941-54.
22. Kelly A, Li C, Gao Z, Stanley CA, Matschinsky FM. Glutaminolysis and insulin secretion: from bedside to bench and back. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 3): S421-26.
23. Hsu BY, Kelly A, Thornton PS, Greenberg CR, Dilling LA, Stanley CA. Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Pediatr*. 2001; 138: 383-9.
24. Raizen DM, Brooks-Kayal A, Steinkrauss L, Tennekoon GI, Stanley CA, Kelly A. Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *J Pediatr*. 2005; 146: 388-94.
25. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic β -cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 3): S394-404.
26. de Lonlay P, Giurgea I, Sempoux C, Touati G, Jaubert F, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 267-76.
27. Christesen HB, Jacobsen BB, Odili S, Buettger C, Cuesta-Munoz A, Hansen T, et al. The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes*. 2002; 51: 1240-6.
28. Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, Ellard S, Lam WW, Campbell IW, et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes*. 2003; 52: 2433-40.
29. Cuesta-Munoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaguer JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes*. 2004; 53: 2164-8.
30. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*. 2004; 53: 221-7.
31. 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 SCHAD gene. *J Pediatr*. 2005; 146: 706-8.
32. Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, Narayan SB, Tan L, Seegmiller A, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 74-9.
33. Eaton S, Chatziandreu I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans*. 2003; 31: 1137-9.
34. Meissner T, Friedmann B, Okun JG, Schwab MA, Otonkoski T, Bauer T, et al. Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 690-4.
35. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, et al. Physical exercise induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*. 2003; 52: 199-204.
36. Hoe FM, Thornton PS, Wannner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2006; 148: 207-12.
37. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol*. 2000; 24: 164-71.
38. Böhles H, Sewell AA, Gebhardt B, Reinecke-Lüthge A, Klöppel G, Marquardt T. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis*. 2001; 24: 858-62.
39. De Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, Beaune G, Castelnau P, Kretz M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr*. 1999; 135: 379-83.
40. Babovic-Vuksanovic D, Patterson MC, Schwenk WF, O'Brien JF, Vockley J, Freeze HH, et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr*. 1999; 135: 775-81.
41. Sun L, Eklund EA, Chung WK, Wang C, Cohen J, Freeze HH. Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4371-5.
42. Ferry RJ Jr., Kelly A, Grimberg A, Koo-McCoy S, Shapiro MJ, Fellows KE, et al. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2000; 137: 239-46.
43. Grimberg A, Ferry RJ Jr, 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.
44. Stanley CA, Thornton 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.
45. 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.
46. Kelly A, Ng D, Ferry RJ Jr., Grimberg A, Koo-McCoy S, Thornton PS, Stanley CA. Acute insulin responses to leucine in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3724-8.
47. 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: 512-6.
48. Ribeiro MJ, 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: 560-6.
49. 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: 13-8.
50. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, et al. Diagnosis and localization of focal hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr*. 2007; 150: 140-5.
51. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, et al. Accuracy of [18F]-fluorodopa PET for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4706-11.
52. Ericson LE, Hakanson R, Lundquist I. Accumulation of dopamine in mouse pancreatic β -cells following injection of

- L-DOPA: localization to secretory granules and inhibition of insulin secretion. *Diabetologia*. 1977; 13: 117-24.
53. Borelli MI, Villar MJ, Orezzoli A, Gagliardino JJ. Presence of DOPA decarboxylase and its localization in adult rat pancreatic islet cells. *Diabetes Metab*. 1977; 23: 161-3.
54. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F67-9.
55. Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1326-35.
56. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne´ C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001; 107: 476-9.
57. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs*. 2005; 20: 109-18.
58. 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 β -cell dysfunction at long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 386-92.
59. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 43-51.
60. Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr*. 1980; 96: 257-9.
61. Geffner ME. Hypopituitarism in childhood. *Cancer Control*. 2002; 9: 212-22.
62. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 783-98.
63. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 603-18.
64. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia: a review of 1,418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989; 18: 163-83.
65. Stanley CA, Baker L. Hyperinsulinism in infancy: diagnosis by demonstration of abnormal response to fasting hypoglycemia. *Pediatrics*. 1976; 57: 702-11.
66. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*. 1998; 19: 608-24.