

Hiperinsulinismo congénito del recién nacido. A propósito de un caso clínico

Congenital hyperinsulinism of the newborn: a case report

Josefina Sáez^a, Juan Carlos Pattillo^b, Pilar Orellana^c, Claudia Godoy^d

^aResidente Cirugía General, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bSección Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^cLaboratorio de Medicina Nuclear, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^dEndocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido el 27 de abril de 2016; aceptado el 17 de diciembre de 2016

Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglicemia persistente del recién nacido (RN), y se caracteriza por secreción no regulada de insulina frente a hipoglicemia. El manejo inicial es médico, pero en caso de fracaso, la pancreatectomía parcial es el tratamiento quirúrgico de elección. **Objetivo:** Comunicar el caso de un RN con HC con énfasis en el estudio genético, de imágenes y manejo quirúrgico, incluyendo la cirugía laparoscópica. **Caso clínico:** RN de término, con hipoglicemia prolongada por HC que no respondió al tratamiento médico. La ultrasonografía y resonancia nuclear magnética abdominal fueron normales. PET/CT Galio 68 evidenció aumento de metabolismo glucídico focalizado en el cuerpo pancreático. Se realizó pancreatectomía corpóreo-caudal laparoscópica sin incidentes, con mejoría de la hipoglicemia. El estudio genético fue compatible con HC focal, confirmado luego por biopsia. **Conclusión:** Se expone acerca de las características clínicas y diagnóstico del HC, en particular el rol de la cirugía y ventajas del abordaje laparoscópico.

Palabras clave:

Hiperinsulinismo congénito; recién nacido; pancreatectomía; laparoscopia.

Abstract

Congenital hyperinsulinism (CH) is the most frequent cause of persistent hypoglycemia in the newborn and it is characterized by an inappropriately elevated insulin level in presence of hypoglycemia. Initial management is medical treatment, but if it fails, partial pancreatectomy is the surgical procedure of choice. **Objective:** To report a case of a newborn with CH to aware on this condition and update its multidisciplinary management. **Case report:** The case of a full term newborn with severe symptomatic hypoglycemia unresponsive to medical treatment is reported. Ultrasonography and abdominal MRI were normal, Gallium 68 PET/CT showed uptake in the body of the pancreas. Laparoscopic corporeocaudal pancreatectomy was performed. The patient resolved hypoglycemia and was discharged without incidents. Genetic study was consistent with focal CH, confirmed later by biopsy. **Discussion:** This case report exposes the clinical presentation of CH and its diagnosis. It emphasizes on the surgical treatment and the advantages of minimally invasive technique.

Keywords:

Congenital hyperinsulinism; newborn; pancreatectomy; laparoscopy.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la principal causa de hipoglicemia persistente y recurrente en el primer año de vida¹⁻³. Su incidencia varía entre 1/27.000 y 1/50.000 RN vivos⁴. Laidlaw la describió en 1938 con el nombre de Nesidioblastosis⁵. Actualmente se describe como un cuadro heterogéneo en presentación clínica, genética, histología y respuesta a tratamiento³.

El HC se caracteriza por la producción inadecuada y no regulada de insulina frente a niveles bajos de glicemia⁶. La secreción de insulina por las células β pancreáticas es controlada para mantener la glucosa en ayunas entre 63 y 99 mg/dl; mutaciones en genes que la regulan conducirán a HC⁷.

La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz radica en el daño neurológico secundario a estados hipoglicémicos, que puede ser permanente^{1-3,8}. El manejo requiere estabilización metabólica con aporte de glucosa, y la disminución de la secreción de insulina que se logra principalmente con el uso de diazóxido o análogos de somatostatina (Octreótide)⁹⁻¹¹.

Si con el manejo médico no se normaliza la glicemia, debe considerarse el tratamiento quirúrgico^{3,6}. Para planificar la cirugía es importante conocer si la lesión productora de HC es histológicamente difusa, focal o atípica⁶. Para esto es útil el estudio genético y/o de imágenes, siendo de elección la Tomografía de Emisión de Positrones con Fluoro 18-L-3,4 Dihidroxifenilalanina (PET/CT de 18F-DOPA)^{12,13}. Si la lesión es difusa, la cirugía de elección es la pancreatectomía subtotal y si es focal, la resección de la lesión^{13,14}. Con el progreso de la técnica mínimamente invasiva, la cirugía laparoscópica aparece como alternativa efectiva y segura en la población pediátrica¹⁵, existiendo en nuestro país reportes del uso de esta técnica en patología pancreática en niños^{16,17}; sin embargo, según nuestra búsqueda no estaría descrita como cirugía de un caso HC en RN.

El objetivo de este artículo es comunicar un caso de HC focal, tratado exitosamente con cirugía mínimamente invasiva, y discutir su enfrentamiento multidisciplinario.

Caso clínico

RN varón de 39 semanas, peso de nacimiento 4.255 g y longitud 53,5 cm. Segundo hijo de padres sanos, no consanguíneos, con hermana sana de 3 años. Madre (35 años) cursó embarazo con hiperglicemia de ayuno manejada con dieta (Hb glicosilada A1c 4,9%). Parto cesárea por distocia de posición. Sin anomalías congénitas ni dismorfias físicas. Glicemia capilar normal a las 2 horas de vida.

A las 17 horas de vida presentó somnolencia, hipotonía, dificultad respiratoria y succión débil. Glicemia 28 mg/dl, Insulina 30 UI/L (VN suprimida) y Cortisol 10,9 ug/dl (VN > 18). Segunda muestra de Glicemia fue 33 mg/dl, Insulina 23 UI/L y cetonemia negativa, confirma HC. Requirió glucosa endovenosa (ev) hasta 17 mg/kg/min, e Hidrocortisona en dosis inicial de 50 mg/m²/día ev. Al quinto día inició Diazoxide oral en dosis progresiva desde 5 a 20 mg/kg/día e Hidroclorotiazida 2 mg/kg/día vo, no logrando respuesta efectiva, por lo que a los 20 días de vida inició Octreotide, en dosis hasta 30 ug/kg/día (inicialmente en infusión continua ev y luego subcutánea cada 6 horas). Se agregó Glucagón 5 ug/kg/hora ev, con lo que requerimientos de glucosa disminuyeron a 4 mg/kg/min, sin lograr normoglicemia completa.

La ultrasonografía y resonancia magnética de abdomen fueron normales. PET/CT con Galio 68 informó zona focal de sobreexpresión de receptores de somatostatina a nivel de sitio de unión cuerpo-cola de páncreas (figura 1).

El estudio genético de hiperinsulinismo realizado en The Wellcome Wolfson Medical Research Centre, University of Exeter Medical School, UK, reveló una mutación heterocigota missense en el exon 35 del gen ABCC8, p.Ser1423Pro heredada del padre, portador asintomático, en tanto el estudio genético materno fue normal.

El contexto clínico, el estudio genético y la imagen del PET/CT permitieron concluir que el HC correspondía a una lesión pancreática focal.

Se planificó una pancreatectomía córpore-caudal laparoscópica, que se realizó a los 37 días de vida. En decúbito supino se accedió al abdomen por una incisión infraumbilical, con técnica abierta. Se utilizó un calentador de CO₂ y presión de 10 mmHg con flujo máximo de 3 lpm. Se usaron dos trócares de 5 mm, uno para el acceso y otro en la fosa ilíaca izquierda para los instrumentos de coagulación, más dos instrumentos de 3 mm introducidos en el abdomen de forma percutánea. La disección se inició accediendo a la transcavidad de los epiplones, respetando los vasos gastroepiploicos. Se suturó el estómago a la pared abdominal anterior, logrando visualización óptima del páncreas. La liberación del ángulo esplénico del colon, permitió acceso al hilio esplénico y cola del páncreas. Con el uso de coagulación mono y bipolar y de Ligasure® se separó el páncreas de las ramas de la vena esplénica desde la cola hacia el cuerpo. Se identificó una lesión nodular de consistencia aumentada, muy adherida a la vena esplénica (figura 2). La disección proximal identificó la vena mesentérica superior, la vena porta y la arteria hepática. Se abrió un túnel retropancreático, se seccionó el páncreas y se ligó con Endoloop®. Durante la separación del tumor de la vena esplénica se produjo

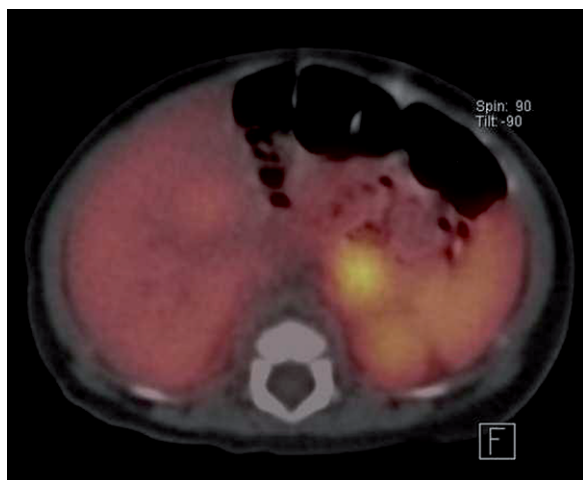


Figura 1a. PET CT, corte transversal. Nótese la zona con hiper captación de radioligando en relación a cuerpo-cola de páncreas.



Figura 1b. CT sin contraste, corte transversal a nivel de Figura 1a. No se evidencia imagen patológica con correlación a zona de hiper captación descrita en PET CT.

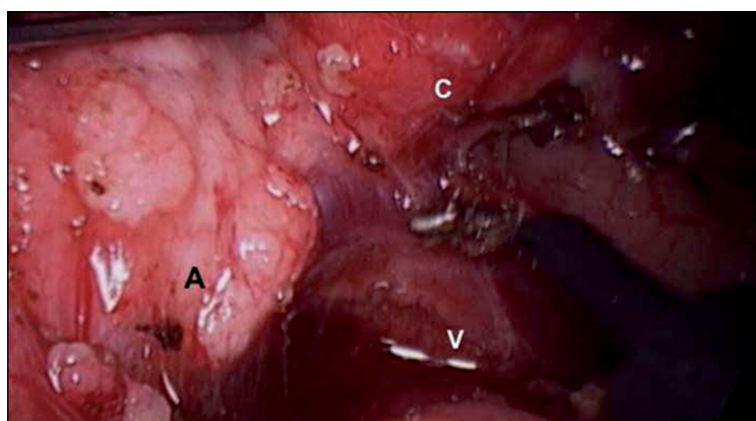


Figura 2. Captura de imagen de vídeo en cirugía laparoscópica. Se observa el área nodular descrita en relación al cuerpo del páncreas (A) y la cola (C). Se identifica además la vena esplénica (V), estructura con la que la zona nodular tenía íntima relación.

un sangramiento que requirió ligar los vasos esplénicos con Hemolock® para lograr hemostasia. El páncreas se extrajo por la herida umbilical y no se utilizó drenaje. Al finalizar el bazo impresionaba moderadamente isquémico, sin ingurgitación.

La biopsia diferida describió tejido pancreático de arquitectura parcialmente distorsionada por presencia de agregados irregulares de islotes de Langerhans mezclados con complejos ductoinsulares, delimitada con inmunohistoquímica de marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, CD56). El resto de la muestra se informó con morfología conservada, con células neuroendocrinas dispersas positivas en inmunohistoquímica mencionada, que no conformaban una lesión.

El paciente evolucionó favorablemente, logrando rápidamente glicemias normales sin medicamentos, siendo dado de alta a los 10 días postoperatorio.

A los 18 meses de vida permanece eutrófico, nor-

moglicémico y con desarrollo psicomotor normal. La ultrasonografía muestra bazo de tamaño y perfusión normal.

Discusión

El HC es un desorden infrecuente del metabolismo de la glucosa, que constituye la causa más habitual de hipoglicemia persistente del RN¹⁻³. Su patogenia radica en exceso de producción de insulina por las células β pancreáticas, incluso con niveles bajos de glicemia⁸.

El diagnóstico se sospecha ante hipoglicemia persistente o poca tolerancia al ayuno (< 1 h), sin respuesta a aporte oral, y que requiere cargas muy elevadas de glucosa (> 8 mg/K/min)^{3,6,9}. Suelen ser macrosómicos, pero se han reportado de peso normal o pequeños¹⁸.

Los síntomas pueden ser leves e inespecíficos (letargia, succión pobre, irritabilidad) o severos como apnea, convulsiones e incluso coma⁶.

La insulina y péptido C se encuentran inapropiadamente elevados en relación a la hipoglicemia y puede observarse niveles bajos de ácidos grasos libres y cetonas, por inhibición de la lipólisis^{1,6,18}. Esto incrementa el riesgo de daño cerebral. La respuesta favorable a glucagón y a análogos de somatostatina también constituyen un indicador¹⁸.

Es posible encontrar bajos niveles de cortisol en relación a hipoglicemia en neonatos con HC, correspondiendo a una respuesta inadecuada transitoria del eje hipotálamo hipofisiario para producir ACTH¹⁹.

La hipoglicemia persistente producida por HC puede tener consecuencias negativas en el desarrollo neurológico, haciendo necesario su manejo agresivo¹. El objetivo es alcanzar niveles de glicemia apropiados (> 60 mg/dl) con carga endovenosa y aporte oral. Para elevar la glicemia puede asociarse Glucagón (5 ug/kg/hora). El hiperinsulinismo se antagoniza con fármacos, siendo de primera elección Diazoxide (5-20 mg/Kg/día oral) que mantiene abiertos los canales de K_{ATP}-sensible^{3,6,10}. Si no hay respuesta, se sugieren análogos de somatostatina como el Octreótide® (5-35 mcg/Kg/día en bolo o infusión continua subcutánea)^{3,11}. Otros fármacos usados menos frecuentemente son Nifedipino y Sirolimus²⁰.

Aquellos pacientes que a pesar de alimentación fraccionada y terapia farmacológica, dependen del aporte de glucosa ev para mantener normoglicemia se consideran resistentes al tratamiento médico y debe plantearse una solución quirúrgica^{3,10,11}. Hussain, propone el manejo quirúrgico de primera línea en el HC focal y en el difuso que no responde al tratamiento farmacológico^{3,6,10-11,13}, que corresponde al 65% de los HC²¹.

Aunque la presentación clínica es indistinguible, el HC es una afección heterogénea, histológica y genéticamente^{3,18}. En la histología se describe una hiperplasia adenomatosa del páncreas, que puede ser difusa o focal, aunque se ha identificado una tercera forma atípica, que mezcla islotes sanos con anormales¹¹. El mecanismo molecular es diferente en cada caso^{3,4,7}; la forma difusa se relaciona con herencia autosómica preferentemente recesiva y la focal es usualmente esporádica por lo que tiene menor riesgo de recurrencia¹¹.

En la actualidad, es posible conocer el tipo histológico con el uso del estudio genético y de PET/CT^{3,6}.

Se ha identificado la alteración genética en el 50% de los pacientes con HC estudiados, correspondiendo a mutaciones de nueve genes relacionados con la secreción de insulina^{3,4,7,11}; 36% corresponden a “canalopatías”, que alteran el funcionamiento del canal de K_{ATP}-sensible de la célula β. De estos, el gen *ABCC8* codifica para el receptor de Sulfonilurea (SUR1) y el *KCNJ11*, codifica para la sub unidad Kir 6.2. Provocan

cierre permanente del canal, produciendo una depolarización continua de la célula β y secreción no controlada de insulina⁷. Las canalopatías (*ABCC8* y *KCNJ11*) son habitualmente de herencia recesiva, generando HC más severos y resistentes a tratamiento médico; las dominantes, dado que poseen un alelo no afectado, tienden a serlo menos^{3,7}.

Las lesiones focales requieren la sucesión de dos eventos: una mutación K_{ATP}-sensible recesiva de origen paterno, seguido de la pérdida post cigótica de heterogenicidad de la región 11p15.1. Esto resulta en isodisomía paterna de la mutación K_{ATP}-sensible y de la región del locus adyacente, que contiene genes imprintador H19, IGF2, CDKN1C, conduciendo a sobrecrecimiento de islotes²².

Los otros siete genes (*GLUD 1*, *HADH*, *GCK*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *UCP2*), producen alteraciones llamadas “metabolopatías”, que alteran vías metabólicas cuyo producto final es la hipersecreción de insulina. Son infrecuentes, de herencia dominante⁷. El análisis genético no está disponible en nuestro país, y sólo se realiza en centros especializados²³. El estudio del caso fue realizado en *The Wellcome Wolfson Medical Research Centre-University of Exeter Medical School* en Inglaterra y demostró una canalopatía, con mutación en el gen *ABCC8*. Dado que es de herencia paterna, es concordante con una lesión focal que no responderá a tratamiento médico, por lo que la localización de la lesión en el páncreas se vuelve indispensable.

Las imágenes son particularmente útiles para descartar la presencia de insulinomas^{24,25}. Este se podría identificar con ultrasonografía, endosonografía, tomografía computarizada o RNM abdominal^{24,25}. Sin embargo, estos procedimientos no logran definir si la lesión de HC es focal o difusa, lo que es determinante para decidir el tratamiento, planificar la extensión de la resección pancreática y evaluar el pronóstico²⁵⁻²⁸. Estudios recientes destacan el aporte de la Tomografía de Emisión de Positrones con Fluoro 18-L-3,4 Dihidroxifenilalanina (PET/CT 18F-DOPA), que reporta un rendimiento de 96% en diferenciar enfermedad difusa o focal, logrando precisar la localización de una lesión focal hasta en un 100% de los casos^{3,25,27-28}. Debe ser realizado cuando se haya verificado que el HC es persistente (habitualmente después del mes de vida) y podría obviarse si el estudio genético demuestra enfermedad difusa²⁸.

En nuestro medio no hay disponibilidad de 18F-DOPA. Dado que el paciente respondió parcialmente a análogos de somatostatina, se realizó el estudio con Galio 68, que se adhiere a receptores de somatostatina, y mostró una lesión focal que ayudó a planificar la extensión de la pancreatectomía.

Las lesiones focales pueden ser completamente curadas con una pancreatectomía parcial o enucleación,

mientras que para la forma difusa se sugiere una resección subtotal, debiendo remover 85-95% de la masa pancreática, a pesar de lo cual pueden ocurrir recidivas y requerir reintervención.

Entre las complicaciones más frecuentes de la cirugía subtotal se describen las infecciosas en la fase aguda, y el desarrollo de Diabetes Mellitus y deficiencia en la función pancreática exocrina en el largo plazo^{6,28}. En una cohorte de niños con pancreatectomía subtotal por HC, se reportó que hasta un 60% requirió mantener el tratamiento médico por persistir la hipoglucemia. La incidencia de Diabetes Mellitus fue de 96% y de insuficiencia pancreática exocrina bioquímica fue de 72% a los 11 años de seguimiento²⁹.

Con el avance y desarrollo de la técnica mínimamente invasiva, la cirugía pancreática laparoscópica ha demostrado efectividad y seguridad, mejor resultado cosmético, menor dolor postoperatorio, impacto fisiológico sobre los pacientes y menor desarrollo de adherencias postoperatorias^{16-17,30-32}. El primer reporte de pancreatectomía laparoscópica en un paciente pediátrico por enfermedad difusa fue publicado en 2001³² y la enucleación laparoscópica de lesiones focales en 2003³³. Desde entonces se han publicado varias series pediátricas de cirugía laparoscópica por HC en la literatura de habla inglesa^{27,30-33}. Su eficacia ha demostrado ser comparable a la técnica clásica, aunque requiere habilidades avanzadas en laparoscopia por tratarse de una zona en que la disección se aproxima a grandes vasos, siendo esto más complejo si la lesión compromete la cabeza del páncreas. La laparoscopia ofrece la ventaja de una visión amplificada de la imagen y mejor visualización de las estructuras anatómicas. Dada la probabilidad de que algunos pacientes requieran una reintervención, esta debiera ser la elección en una primera cirugía³⁰.

En nuestro paciente, la cirugía fue laparoscópica y con resección completa del foco, por lo que no debiera esperarse recidiva, y tampoco el desarrollo de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina.

En conclusión, el HC es una patología poco fre-

cuenta, pero constituye la primera causa de hipoglucemia persistente en el RN, y su enfrentamiento debe ser rápido y agresivo. El estudio debe orientarse a discriminar las formas difusas y focales, teniendo un rol fundamental el PET/CT y el uso de genética molecular. En las formas focales y en hiperinsulinismos refractarios a tratamiento médico, la cirugía es la elección y la extensión de la resección dependerá del escenario clínico. La cirugía laparoscópica pancreática en RN es factible y tiene ventajas por sobre la técnica abierta, pero debe ser realizada por equipos con experiencia en laparoscopia avanzada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los equipos de Neonatología, Cirugía Pediátrica y Cirugía Hepato-pancreato-biliar, de las Divisiones de Pediatría y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por la contribución en el caso. Muy particularmente, agradecen también al Dr. Khalid Hussain, Departamento de Endocrinología Pediátrica, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, Londres, por su asistencia en el estudio genético.

Referencias

- Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, et al. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:45-9.
- Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:60.
- Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:57-68.
- Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:F79-F86.
- Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet cell tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938;14:125-34.
- Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 76-82.
- Rahman S, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanism of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol* 2015;54 (2):R119-29.
- Lovvorn III H, Nance M, Ferry R, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: Lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg* 1999; 34:786-93.
- Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006;148:207.

10. Hussain K, Aynsley-Green A. Management of hyperinsulinism in infancy and childhood. *Ann Med* 2000;32(8):544-51.
11. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5(2):101-12.
12. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):169-81.
13. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69(1):2-13.
14. Tanaka Y, Asakawa T, Asagiri K, Ayikoshi K, Hikida S, Mizote H. Nesidioblastosis treated successfully by 85% pancreatectomy. *Kurume Medical J* 2004;51:99-103.
15. Al-Shanafey S, Habib Z, Alanzar S. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009;44:134-8.
16. Slako M, Muñoz C, Briceño E, et al. Tumor sólido pseudopapilar del páncreas: estudio descriptivo de una serie de casos. *Rev Chil Cir*. 2012;64(3):251-6.
17. Pattillo J, Jarufe N. Avances en la cirugía de tumores del páncreas exocrino en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2013 84(4):417-24.
18. Hernández M I, Hodgson M I, Cattani A. Hiperinsulinismo neonatal persistente. Análisis del diagnóstico diferencial a propósito de dos casos clínicos. *Rev Med Chile* 2004;132:995-1000.
19. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4342-7.
20. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014;370:1131-7.
21. Stanley CH, Thornton P, Ganguly A, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response test and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:288-96.
22. Stanley C. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):815-26.
23. Snider K, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E355-63.
24. Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, Kauczor HU, Hallscheidt P. Preoperative tumor Studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. *Pancreatology* 2011;11(5):487-94.
25. Hardy OT, Hernández-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr*. 2007;150(2):140-5.
26. Anakal MG, Kalra P, Dharmalingam M, Indushekar S, Rao V, Prassana K. Insulinoma case series: Experience of a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(6):858-62.
27. Fékété N, 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(3):267-9.
28. Petraitienė I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism. *Medicina* 2014;50:190-5.
29. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, et al. Pancreatic Endocrine and Exocrine Function in Children following Near-Total Pancreatectomy for Diffuse Congenital Hyperinsulinism. *PloS one* 2014;9(5):e98054.
30. Tanaka Y, Asakawa T, Asagiri K, Ayikoshi K, Hikida S, Mizote H. Nesidioblastosis treated successfully by 85% pancreatectomy. *Kurume Medical J* 2004;51:99-103.
31. Al-Shanafey. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009;44(5):957-61.
32. Blakely ML, Lobe TE, Cohen J, Burghen GA. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Surg Endosc* 2001;15:897-908.
33. Bax NM, van der Zee DC, de Vroede M, et al. Laparoscopic identification and removal of focal lesions in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Surg Endosc* 2003;17:833.