

Kongenit hyperinsulinisme – diagnostik og behandling

Henrik Thybo Christesen¹, Maria Fuglsang Bruun², Stine Hedegaard Christoffersen², Lars Rasmussen³, Henrik Petersen⁴, Sönke Detlefsen⁵, Claus Peter Hovendal³, Tom Giedsing Hansen⁶, Tine Plato Hansen⁵ & Klaus Brusgaard⁷

OVERSIGTSARTIKEL

- 1) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital
- 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet Odense Universitet,
- 3) Abdominalkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 5) Patologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 6) Anæstesiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 7) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

RESUME

Kongenit hyperinsulinisme (CHI) er en sjælden og uensartet sygdom med store udfordringer til diagnostik og behov for individualiseret behandling af hver patient. Ved svær CHI hos spædbørn muliggør hurtig genetisk analyse, ¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyfenylalanin (DOPA)-positronemissionstomografi-computertomografi og peroperativ mikroskopisk undersøgelse af frysesnit differentiering mellem den fokale og den diffuse form med mulighed for pancreasbesparende kirurgi i stedet for subtotal pankreatektomi. En mild form af CHI kan være vanskelig at diagnosticere og behandles medikamentelt. Trods alle fremskridt er risikoen for cerebrale sequelae stadig høj.

Kongenit hyperinsulinisme (CHI, #MIM 256450) er associeret med betydelig risiko for mental retardering og epilepsi. Hurtig diagnostik og adækvat behandling til sikring af normoglykæmi er afgørende for at undgå hypoglykæmiske cerebrale sequelae [1-3]. Tidlig subtotal pankreatektomi var af hensyn til risikoen for hjerneskade førhen standardbehandlingen, men forøget kendskab til sygdommens mange undertyper har gjort, at mange patienter kan undgå unødvendig, omfattende pancreasresektion. Trods alle fremskridt er CHI stadig associeret med en høj risiko for hjerneskade. Op mod 44% af patienterne har neurologiske sequelae i form af psykomotorisk og mental retardering, cerebral parese, mikrocefali eller indlæringsvanskeligheder [1-3], og hos 18-25% udvikles der epilepsi, herunder infantile spasmer [1, 3, 4].

Vi vil i denne oversigtsartikel gennemgå de seneste 11 års litteratur om CHI-undertypenes diagnostik og behandling som en opfølgning på den senest publicerede oversigtsartikel om emnet i Ugeskrift for Læger [5].

MATERIALE OG METODE

Denne oversigtsartikel er baseret på søgninger i PubMed for perioden 1. januar 2000-1. februar 2011 med søgeordene: ((*hyperinsulinemia OR hyperinsulinemic*) AND *hypoglycemia*) OR *congenital hyperinsulinism*. Inklusionskriterierne var originalartikler publiceret i dansk- eller engelsksprogede tidsskrifter. Eksklusionskriterierne var artikler om insulinresistens eller udelukkende ætologi. Relevante artikler og relevante referencer i disse er gennemgået.

DIAGNOSTIK AF CHI-UNDERTYPER

CHI er en meget heterogen sygdom med mindst otte forskellige genetiske ætiologier (mutationer i generne *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, og *UCP2*), to histologiske hovedtyper (fokal og diffus) og en variabel klinisk præsentation mht. debutalder og sværhedsgrad selv inden for samme familie med samme mutation [6].

Diagnosen af CHI kan være vanskelig, især når serum (S)-insulin og C-peptid ikke ligger over normalreferenceværdierne ved samtidigt lavt blodglukose.

Sværhedsgraden er afgørende for den videre udredning og behandling, hvorfor en femdagesdiazoxid-responstest (5-15 mg/kg/dag [7], eller 15 mg/kg/dag til nyfødte, 10 mg/kg/dag til småbørn [8]) bør foretages hurtigst muligt. Manglende diazoxidrespons defineres som blodglukose < 3,9 mmol/l efter 12 timers efterfølgende faste [7] eller blodglukose ≤ 3,0 mmol/l over 24 timers monitorering ved normalt ernæringsregime [8, 9] (Figur 1).

Så snart diagnosen er stillet, bør der sikres genetisk karakterisering også i de mildere og/eller transitoriske former. Selv om genotype-fænotype-korrelationerne ikke altid er entydige, er en genetisk karakterisering afgørende for valg af behandlingsform og prognostisering [9].

GENETISK ANALYSE

En hurtig svartid med moderne sekventeringsudstyr på helt ned til to dage ved analyse af *ABCC8/KCNJ11* har gjort genetisk analyse til et vigtigt redskab i diagnostikken [10, 11]. Kun ved de sjældne familiære forekomster eller ved *founder*-mutationer, som findes i Finland og hos Azkhenazijøder, vil en genetisk analysestrategi kunne koncentreres om én eller to mutationer. Mutationerne findes spredt over hele *ABCC8/KCNJ11* uden afgørende *hot spots*. Der er i dag fundet næsten 300 forskellige sygdomsfremkaldende, inhiberende punktmutationer i *ABCC8/KCNJ11* hos over 400 patienter, mens langt færre er fundet i de resterende CHI-gener [9, 12, 13]. Kun hos enkelte patienter er der beskrevet makrodeletion af et eller flere *ABCC8*-eksoner [14, 15], men det er uafklaret, om den sjældne forekomst af makrodeletioner skyldes manglende rutinemæssig diagnostik

med f.eks. *multiplex ligation-dependent probe amplification*.

Der udføres kun funktionelle studier på en mindre del af DNA-variationerne. Nogle formodede sygdomsfremkaldende mutationer har efterfølgende måttet klassificeres som polymorfier [16]. Påvisningen af evolutionel konservering af et locus har vist sig at være bedre til at prædikere DNA-variationers betydning end softwareprædiktionsprogrammer som Polyphen og SIFT [17].

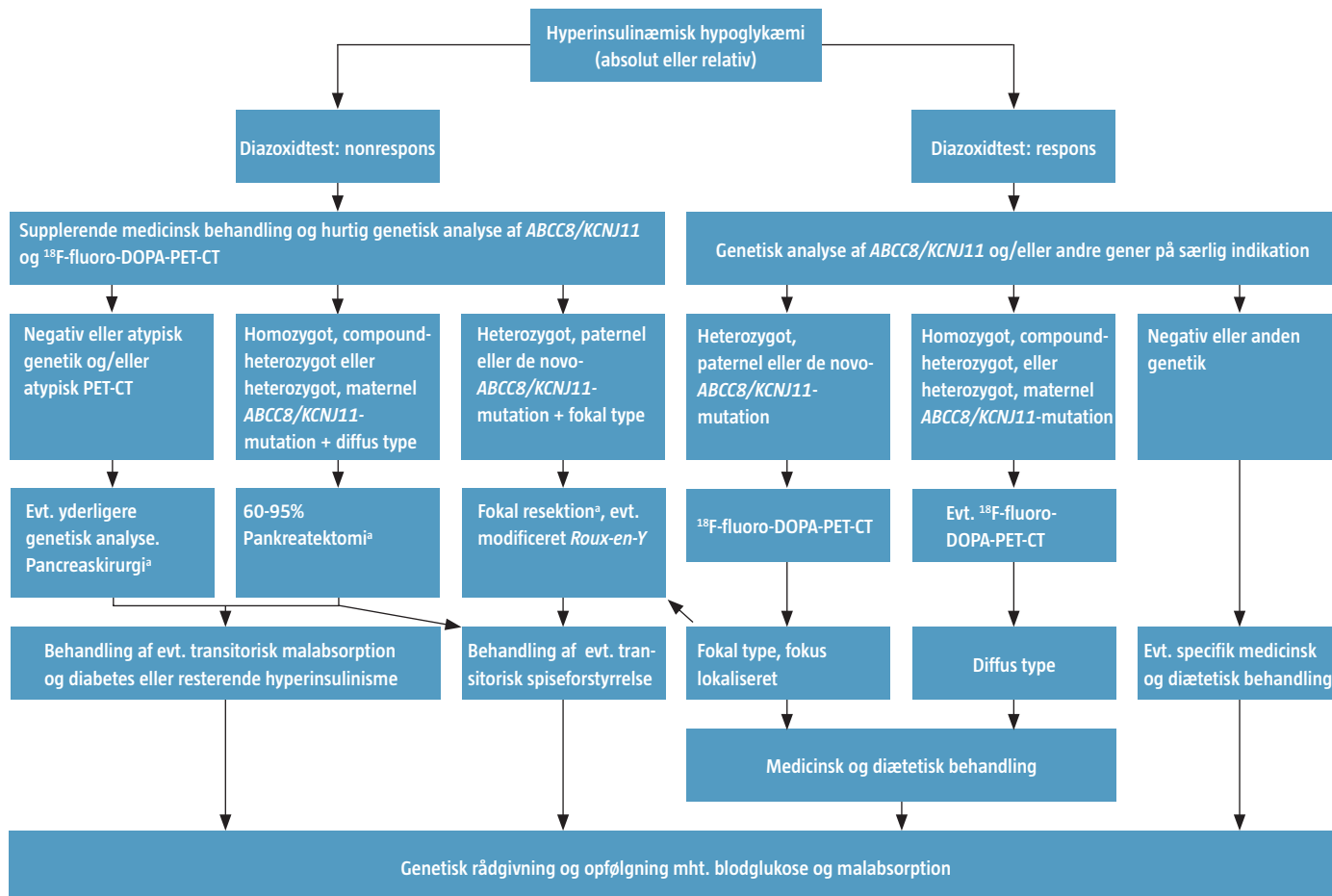
Differentiering mellem fokal og diffus sygdom er indiceret, når sygdommen er svær (glukosebehov > 10 mg/kg/minut eller manglende respons ved diazoxidtest) eller persisterende (> 3 uger), idet differentieringen er essentiel før evt. kirurgisk behandling [7, 8, 18-20] (Figur 1). I dag anbefales hurtig genetisk analyse og ¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyfenylalanin

(DOPA)-positronemissionstomografi (PET)-computertomografi (CT) iværksat samtidigt. Fund af homozygot/*compound* heterozygot sikkert sygdomsfremkaldende mutationer i *ABCC8* og *KCNJ11* peger stærkt imod eller udelukker fokal sygdom [10]. Ved påvisning af en isoleret, paternel *ABCC8/KCNJ11*-mutation er fokal CHI sandsynlig jf. fokal CHI's *two hits*-ætiologi [6], men manglende detektion af en maternel mutation eller dominant arvegang er andre muligheder [19]. Påvisning af en maternel mutation har i enkelte tilfælde ikke udelukket fokal CHI [21].

I strategien for genetisk analyse i de sjældnere CHI-gener kan man lade sig vejlede af arvegang og positive fund som forhøjet S-ammoniak, forhøjet urin-3-hydroxyglutarat og S-hydroxybutyryl-carnitin, postprandial forværring, proteinudløst eller anstrenghedsudløst CHI (Tabel 1).

FIGUR 1

Forslag til *flow chart* til udredning og behandling af de mest almindelige, nonsyndromale former for kongenit hyperinsulinisme. Insulinom skal udelukkes hos skolebørn og voksne. Nonorganisk og sekundær hyperinsulinisme skal være udelukket.



CT = computertomografi; DOPA = dihydroxyfenylalanin; PET = positronemissionstomografi.

a) Vejledt af peroperativ frysemikroskopi efterfulgt af endelig histologisk diagnose.

¹⁸F-FLUORO-L-DOPA-PET-CT

Man har uden held forsøgt at diagnosticere fokale læsioner med funktionstester, ultralydundersøgelse, CT og magnetisk resonans-skanning, ligesom hurtig genetisk analyse kun kan sandsynliggøre en fokal læsion uden at kunne afklare lokalisationen i pancreas [10, 19]. Pankreatisk venøs sampling benyttes ikke længere. Det store, afgørende fremskridt kom med ¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET i 2006 til diagnostik og præoperativ lokalisation af fokale læsioner [22-25]. ¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET er noninvasiv, normoglykæmi kan opretholdes, medicinsk behandling kan fortsættes med undtagelse af behandling med glukagon, og ektopisk pancreasvæv kan visualiseres [20, 22, 25,

26]. Den diagnostiske skelneevne mellem fokal og diffus CHI er præcis i 75-100% af tilfældene [21, 23, 25, 27]. Nøjagtig lokalisation og størrelsesbestemmelse af et fokalt område ses i større studier hos 64%, hhv. 69% og 100% [23, 25, 27].

Ved integreret PET-CT med *high resolution*-CT fås en mere nøjagtig anatomisk lokalisation af fokus før kirurgi [28]. I Europa anbefales brug af *standardized uptake value-ratio* (standardiseret intensitetsratio i fokalt område/gennemsnit af øvrige pancreas) på mindst 1,2 eller 1,5 i forhold til resten af pancreas som diagnostisk krav til fokal CHI [8, 26], mens man i USA bruger en visuel vurdering [23].

De atypiske former er vanskeligt klassificerbare og mistolkes let [22-24]. Fysiologisk optag af ¹⁸F-fluoro-L-DOPA i nyrene eller galdeblære kan sløre eller tolkes som fokal læsion. Desuden kan forskellig densitet og aktivitet i diffuse læsioner fejltolkes som fokal sygdom, ligesom fokale læsioner kan være for små til detektion [21, 23, 24]. Adgangen til såvel hybrid PET-CT som ¹⁸F-fluoro-L-DOPA kan være begrænset, men PET med den mere tilgængelige somatostatinalog ⁶⁸Ga-DOTATOC giver dårligere resultat [28]. I nogle centre finder man, at ¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET-CT er indiceret hos alle med CHI-diagnose, mens man i andre centre kun finder det indiceret ved manglende respons ved diazoxidtest eller paternel *ABCC8*- eller *KCNJ11*-mutation [7, 8, 24], dog tidligst efter enmånedensalderen [7]. Hvis genetisk analyse med sikkerhed viser diffus CHI, kan ¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET-CT evt. undlades [7, 8, 20], men i praksis iværksættes genetisk undersøgelse og PET/CT sideløbende, når begge dele er tilgængelige [24]. ¹⁸F-fluoro-L-DOPA-PET-CT bør ligesom den øvrige diagnostik og behandling gennemføres på et multidisciplinært ekspertcenter [7].

INITIAL MEDICINSK BEHANDLING

Behandlingen af CHI skal være hurtig og sufficient for at forhindre irreversibel hjerneskade og mental retardering [1-3]. Neuroglykopeni hos patienter med CHI har større konsekvenser end andre former for hypoglykæmi, da insulin hæmmer dannelsen af de alternative brændstoffer til hjernen, ketonstoffer og laktat. Det anbefales derfor, at blodglukose holdes over 3,5 eller 3,9 mmol/l [7, 29]. I den initiale fase bør man ved svær neonatal CHI anvende central veneadgang til hyperosmolær glukoseinfusion i ofte overraskende store mængder, men specifik antiinsulinbehandling skal institueres hurtigt. Kontinuerlig glukagoninfusion er effektiv i den akutte fase.

Det er vigtigt at understrege, at asymptomatisk hypoglykæmi ikke er et udtryk for, at hypoglykæmien er uskadelig, men snarere at der er en ophævet eller

 TABEL 1

Genetik og kliniske karakteristika ved undertyper af kongenit hyperinsulinisme.

Gen, kromosomområde	Protein	Kendte arvegegne	Kliniske karakteristika
<i>ABCC8</i> , 11p15.1	Sulfonylurea-receptor 1	AR	Ofte svær, ofte neonatal debut Makrosomi Ofte medicinsk intraktabel Diffus type
		AD Nonfamilier	Mildere forløb, senere debut, medicinsk responsiv Mild eller svær, diffus eller fokal type
<i>KCNJ11</i> , 11p15.1	Kalium- <i>inward</i> <i>rectifier</i> 6.2	AR	Ofte svær, ofte neonatal debut Makrosomi Ofte medicinsk intraktabel Diffus type
		AD Nonfamilier	Mildere forløb, senere debut, medicinsk responsiv Mild eller svær, diffus eller fokal type
<i>GLUD1</i> , 10q23.3	Glutamatdehydrogenase	AD eller de novo	Infantil debut Leucininduceret, postprandial hypoglykæmi Asymptomatisk hyperammonæmi Medicinsk responsiv
<i>GCK</i> , 7p15-13	Glukokinase	AD eller de novo	Mild eller svær, variabel debutalder (neonatal til voksen) Faste og postprandial hypoglykæmi Ofte medicinsk responsiv Diffus type
<i>HADH</i> , 4q22-26	3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase	AR, AD eller de novo	Proteininduceret, postprandial hypoglykæmi Neonatal eller infantil debut Ofte øget urin-3-hydroxyglutarat og S-hydroxybutyrylcarnitin Medicinsk responsiv
<i>SLC16A1</i> , 1p13.2-12	Monocarboxylattransporter 1	AD eller de novo	Anstrengelsesudløst hypoglykæmi Delvist medicinsk responsiv
<i>HNF4A</i> , 20q12-13.1	(HNF4A)	AD eller de novo	Neonatal debut med makrosomi Mild til moderat, medicinsk responsiv Transitorisk (uger til år) Senere evt. HNF4A-MODY (MODY 1)
<i>UCP2</i> , 11q13	<i>Uncoupling</i> protein 2	AD med nedsat penetrans?	Medicinsk responsiv

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; HNF = hepatocyt nukleær faktor; MODY = *maturity onset diabetes of the young*.

nedsat modregulerende hormonrespons og dermed manglende adrenerge symptomer [30, 31]. Også asymptomatisk hypoglykæmi kan føre til hjerneskade [2, 32]. Den asymptomatiske hypoglykæmi kan forsinke diagnosen, men kan også være til stede efter påbegyndt behandling, hvorfor der altid skal monitoreres med hyppig eller kontinuerlig glukosemåling [2].

KONSERVATIV BEHANDLING

Førstevalgspræparatet for langvarig antiinsulinbehandling er stadig diazoxid [1, 7, 8]. Pga. diazoxids antidiuretiske virkning er samtidig behandling med (hydro)chlorthiazid ofte nødvendig ved længerevarende behandling med diazoxid. Hyppig bivirkning er hypertrikose, sjældnere ses bl.a. hyponatriæmi, hypotension og forhøjet S-urat [5, 7, 8].

Octreotid (givet intravenøst eller subkutant evt. ved kontinuerlig infusion med insulinpumpe under kontinuerlig glukosemonitorering) kan bruges som alternativ til eller kombineret med diazoxid også hos børn, uden at væksten hæmmes væsentligt [1, 33, 34]. Octreotid-*long acting release* anvendes hos enkelte [32]. Calciumantagonisten nifedipin er sjældent effektiv [3, 7]. Glukagon som langtidsbehandling er for nylig med god effekt blevet anvendt i kombination med octreotid [34], men langvarig glukagonbehandling kan kompliceres af bl.a. erythema necrolyticum migrans [35].

Diætetisk behandling kan anvendes i kombination med medicin, men kan også stå alene ved mildere forløb. Såvel hyppige måltider, langtidsvirkende kulhydrater som natlig sondeernæring, evt. via en perkutan endoskopisk gastrostomisonde, har været brugt [2, 33]. Hos proteinfølsomme patienter bør proteinrige måltider balanceres med forudgående eller samtidige kulhydrater. Som akutbehandling anbefales enten hurtigtvirkende kulhydrater i form af energigel til påsmøring af kindslimhinden ved bevidstløshed eller intramuskulært givet glukagon.

Moderne medikamentel kombinationsbehandling har i de fleste europæiske centre flyttet tærsklen for pancreaskirurgi ved CHI, selv om konservativ behandling ved persisterende, diffus CHI kan forventes at vare hele barnealderen, måske livslangt, og er resursekrævende for familien [33, 34].

De sværeste grader af CHI må dog stadig betegnes som værende nonresponderede på medicinsk behandling.

KIRURGISK BEHANDLING

Pankreatektomi (subtotal hhv. lokal) er i de fleste centre først indiceret, hvis medicinsk behandling har vist sig at være utilstrækkelig, eller i alle tilfælde hvor fokal hyperinsulinisme er blevet sandsynliggjort ved



Spædbarn med svær kongenit hyperinsulinisme, ikke medicinsk responsiv. Bemærk ud-talt makrosomi. Hypertrikose og afskalning skyldes medikamentel bivirkninger.

genetisk analyse og ^{18}F -fluoro-L-DOPA-PET-CT [7, 8, 24, 28]. Patienten bør sædvanligvis være mindst en måned gammel, for at det kan sikres, at der ikke er tale om et transitorisk CHI trods initial svær hyperinsulinisme. I de største publicerede patientserier blev 48-66% kirurgisk behandlet, de fleste efter neonatal debut [8, 36].

Ved operation af diffuse læsioner fjernes op til 95% af pancreas [1, 18, 19, 23]. Der kan forekomme operative komplikationer i form af beskadigelse eller overskæring af ductus pancreaticus eller ductus choledochus og omkringliggende strukturer. Langvarige spiseforstyrrelser med alimentære opkastninger og spisevægning trods bevarede sutte/synkereflekser kan skyldes postoperativ dysmotilitet af duodenum, men spiseforstyrrelser ses både før og efter resektion samt i tilfælde uden kirurgisk indgreb, uafhængigt af den genetiske ætiologi og den medicinske behandling. Langvarig sondeernæring kan være en medvirkende årsag [7].

Subtotal pankreatektomi kan resultere i både endokrin og eksokrin pancreasinsufficiens og fører hos over 25% til persisterende diabetes [1, 2]. Nogle anbefaler i dag 50-75% pankreatektomi for at undgå pancreasinsufficiens med kalkuleret efterfølgende resthypoglykæmi og evt. reoperation, hvis medicinsk behandling herefter stadig er insuffICIENT [37]. Diabetes efter subtotal pankreatektomi behandles med insulin. Persisterende hypoglykæmi behandles medicinsk og/eller diætetisk. Malabsorption behandles med pancreaszymer.

Resektion af fokale læsioner resulterer ofte i fuldstændig helbredelse [19, 21, 23]. Subtotal pankreatektomi ved fokale læsioner og »blind« partiel resektion er således obsolet [1, 19, 23, 24]. Sidstnævnte

kan ligesom ved ektopisk pancreasvæv resultere i fortsat hypoglykæmi med behov for reoperation [12, 19, 24, 26].

Peroperativt kan ultralydundersøgelse i nogle tilfælde være vejledende til identifikation af fokus [37]. Hvis den fokale læsion findes i cauda eller corpus pancreatis, resekeres den distale del af pancreas over flere omgange vejledt af peroperativ frysemikroskopi. Hvis den fokale læsion findes i caput, kan en Roux-en-Y-pankreatikojejunostomi, hvorved cauda og (en del af) corpus bevares, blive nødvendig [19, 23, 37]. Operative komplikationer er som ved subtotal pankreatektomi, men risikoen for malabsorption og postoperativ diabetes er langt mindre.

Peroperative biopsier og frysemikroskopi

Peroperative biopsier og frysemikroskopi bruges til at verificere den histologiske type, hvilket bestemmer omfanget af pankreatektomien, samt til at sikre frie resektionsrande ved fokal sygdom [18, 19]. Dette kræver et nært samarbejde mellem kirurg og patolog med ekspertviden, ikke mindst hos patienter med atypiske læsioner. Operationerne kan være langvarige, især ved fokal CHI med gradvis fjernelse af væv, indtil læsionen er fjernet komplet. Typisk skal der fjernes et 2-7 mm stort, fokalt område, som kan være nodulært, men også stjerneformet med tentakler [37, 38]. Peroperative immunhistokemiske farvninger kan i visse tilfælde give yderligere information, da kvaliteten af frysensnit er nedsat og ledsaget af artefakter, der er forbundet med fryseproceduren. Supplerende specialfarvninger ud over rutinefarvningen med hæmatoxylin og eosin anvendes også. Især tolouidinblå anbefales ved diffus CHI, da variationen i cellekernernes størrelse her ofte træder tydeligere frem.

Hos alle patienter, men især i de atypiske tilfælde, hvor PET-CT og frysemikroskopi kan være inkonklusive eller bliver fejltolkede, afhænger den endelige undertype-diagnose af den postoperative

mikroskopiske undersøgelse af det operativt fjernede væv, hvilket ofte er baseret på talrige trinsnit, specialfarvninger og immunhistokemiske farvninger [37, 38].

ANÆSTESIOLOGISKE ASPEKTER VED CHI

De anæstesiologiske udfordringer ved CHI er kontinuerlig sikring af normoglykæmi hos det bedøvede barn, sikring af central venøs adgang til administration af lægemidler og glukose, og anæstesi til ^{18}F -fluoro-L-DOPA-PET-CT og pancreaskirurgi. Den sidstnævnte ofte langvarige procedure foregår i en kombination af generel anæstesi og epiduralanæstesi. Peroperativt er der ofte et betydeligt væsketab pga. den store sårflade og evt. blødning. Postoperativt observeres børnene på børneintensivafdelingen og smertebehandles via det anlagte epiduralkateter. De første 2-3 dage kan der være betydelige glukoseforstyrrelser (insulin- eller glukosebehov).

FREMTIDSASPEKTER

Genetisk analyse, bl.a. med ekspressions-mikroarray-teknik og *next generation sequencing* (fuld genom- eller exonskanning) forventes at påvise nye genetiske forklaringer ved CHI. Prænatal diagnostik bør anvendes i familiære tilfælde med svær CHI for at kunne sikre, at fødsel og hurtigt indsættende behandling foregår på et ekspertcenter.

Ved subtotal pankreatektomi kan høstning af pancreasvæv til stamcellemedie og senere reimplantation af hyperinsulinæmiske øceller og/eller eksokrint pancreasvæv blive en behandling for sent indsættende diabetes og malabsorption. Blandt potentielle nye medicinske muligheder er modificerede sulfonylureastoffer og rapamycin [39, 40]. En centralisering med diagnostik og medicinsk og kirurgisk behandling i et multidisciplinært ekspertteam vil kunne forbedre prognosen [7].

KONKLUSION

De diagnostiske fremskridt ved genetisk analyse og ^{18}F -fluoro-L-DOPA-PET-CT har revolutioneret håndteringen af og prognosen for patienter med CHI. Potentialet af genetisk analyse øges fortsat med opdagelsen af flere nye gener og mutationer, der er associeret med CHI. Samtidig forbedres muligheden for at afdække den tilgrundliggende molekylære patofysiologi som forudsætning for en mere målrettet farmakologisk behandling.

Prævalensen af neurologiske komplikationer er fortsat høj, ligesom behandlingen af patienter med medicinsk intraktabel diffus CHI stadig er utilfredsstillende og fortsat en udfordring. Komplexiteten i diagnostik og behandling nødvendiggør etablering af



FAKTABOKS

Cerebrale, hypoglykæmiske sequelae er hyppige ved kongenit hyperinsulinisme.

Hurtig diagnostik og adækvat behandling er essentiel for at undgå hjerneskade.

Hurtig genetisk analyse og ^{18}F -fluoro-dihydroxyfenylalanin-positronemissionstomografi-computertomografi muliggør undertypebestemmelse før valg af endelig behandling.

Diazoxid er førstevalg ved medicinsk behandling og kan suppleres med hydrochlorthiazid, octreotid og/eller glukagon.

48-66% behandles med pancreasresektion, som kan være fokal, partiel eller subtotal afhængig af histologisk type og afvejning af risici.

Individuel behandlingsplan bør udarbejdes og gennemføres på et multidisciplinært ekspertcenter.

multidisciplinære nationale eller overnationale centre med ekspertfunktion inden for såvel pædiatri, genetik, nuklearmedicin, medicinsk endokrinologi, børnekirurgi, børneanæstesi som patologi. Behandlingen af det enkelte barn kræver individuel stillingtagen pga. sygdommens udtalte heterogenitet.

KORRESPONDANCE: Henrik Thybo Christesen, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: henrik.christesen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 15. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 15. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Meissner T, Wendel U, Burgard P et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003;149:43-51.
- Jack MM, Greer RM, Thomsett MJ et al. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clin Endocrinol* 2003;58:355-64.
- Menni F, de Lonlay P, Sevin C et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-9.
- Kumaran A, Kar S, Kapoor RR et al. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics* 2010;126:e1231-6.
- Christesen HBT, Brusgaard K, Jacobsen BB. Kongenit hyperinsulinisme. *Ugeskr Læger* 2001;163:2354-8.
- Bruun MF, Christoffersen SH, Brusgaard K et al. Kongenit hyperinsulinisme – nye årsager og kliniske variationer. *Ugeskr Læger* 2011;173:3026-31.
- Palladino AA, Stanley C. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:32-7.
- Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010;86:287-94.
- Bellané-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro M-J et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010; 47:752-9.
- Christesen HB, Brusgaard K, Alm J et al. Rapid genetic analysis in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2007;67:184-8.
- Sandal T, Laborie LB, Brusgaard K et al. The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Clin Genet* 2009;75:440-8.
- Damaj L, le Lorch M, Verkarre V et al. Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4941-7.
- Flanagan SE, Clauin S, Bellané-Chantelot C et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009;30:170-80.
- Bitner-Clindzic M, Lindley KJ, Rutland P et al. A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher type 1C gene. *Nat Genet* 2000;26:56-60.
- Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A et al. Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). *Hum Mutat* 2006;27:214-28.
- Muzymba M, Farzaneh T, Behe P et al. Complex ABCC8 DNA variations in congenital hyperinsulinism: lessons from functional studies. *Clin Endocrinol* 2007;67:115-24.
- Flanagan SE, Patch AM, Ellard S. Using SIFT and PolyPhen to predict loss-of-function and gain-of-function mutations. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:533-7.
- Suchi M, Thornton PS, Adzick NS et al. Congenital hyperinsulinism. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1326-35.
- Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA et al. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg* 2004;39:270-5.
- Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006;66:40-2.
- Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [¹⁸F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55:13-8.
- Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellané-Chantelot C et al. The added value of [¹⁸F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2120-8.
- Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al. Accuracy of [¹⁸F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4706-11.
- Barthlen W, Blankenstein O, Mau H et al. Evaluation of [¹⁸F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:869-75.
- Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ et al. Value of ¹⁸F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism. *Radiology* 2009;253:216-22.
- Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [¹⁸F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2839-42.
- Zani A, Nah SA, Ron O et al. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg* 2011;46:204-8.
- Mohnike W, Barthlen W, Mohnike K et al. Positron emission tomography/computed tomography diagnostics by means of fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:23-7.
- Hussain K, Blankenstein O, de Lonlay P et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child* 2007;92:568-70.
- Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counter-regulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4342-7.
- Hussain K, Bryan J, Christesen HT et al. Serum glucagon counterregulatory hormonal response to hypoglycemia is blunted in congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2005;54:2946-51.
- Christesen HBT, Brusgaard K, Nielsen HB et al. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin Endocrinol* 2008;68:747-55.
- Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:491-7.
- Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A et al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res* 2008;70:59-64.
- Wald M, Lawrenz K, Luckner D et al. Glucagon therapy as a possible cause of erythema necrolyticum migrans in two neonates with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 2002;161:600-3.
- de Lonlay P, Fournet JC, Touati G et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 2002;161:37-48.
- Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:56-9.
- Sempoux C, Guiot Y, Dahan K 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.
- Yan FF, Lin YW, MacMullen C et al. Congenital hyperinsulinism-associated ABCC8 mutations that cause defective trafficking of ATP-sensitive K⁺ Channels. *Diabetes* 2007;56:2339-48.
- Alexandrescu S, Tatevian N, Olutayo O et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: constitutive activation of the mTOR pathway with associated exocrine-islet transdifferentiation and therapeutic implications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:691-705.

Figur 1 er rettet d. 26-6-2012. Yderste kasse til højre i 4. lag var en dublet af næstyderste kasse i 4. lag. Yderste kasse til højre er nu korrekt.