

Apports et limites de la pancréatectomie dans l'hyperinsulinisme

Ben Hfaiedh. J ⁽¹⁾, **Ben Chehida. A** ⁽¹⁾, **Ben Mrad. S** ⁽¹⁾, **Boudabous. H** ⁽¹⁾,
Ben Abdallah. R ⁽²⁾, **Ben Abdelaziz. R** ⁽¹⁾, **Azzouz. H** ⁽¹⁾, **Ben Turkia. H** ⁽¹⁾
Ben Malek. R ⁽²⁾, **Kaabar. N** ⁽²⁾, **Abdelmoula. MS** ⁽¹⁾, **Tebib. N** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, Tunis

⁽²⁾ Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Hbib Thameur, Tunis

ABSTRACT

Introduction : Face à un hyperinsulinisme persistant, le praticien est surtout confronté à des problèmes de prise en charge thérapeutique visant à stabiliser la glycémie et d'éviter les séquelles neurologiques. La chirurgie a sa place dans les formes résistantes au traitement médical et diététique.

Objectif : A travers cette étude, nous illustrons les difficultés thérapeutiques dans l'hyperinsulinisme en se focalisant sur l'apport et les limites de la pancréatectomie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective faite au service de pédiatrie de la Rabta, entre 2010 et 2017. Parmi les 40 cas d'hyperinsulinisme diagnostiqués au cours de la période d'étude, nous nous sommes intéressés aux trois patients ayant subi une pancréatectomie.

Résultats : Il s'agit de 2 garçons (cas 1 et cas 2) et une fille, aux antécédents familiaux d'hyperinsulinisme dans la fratrie (cas 1 et Cas 3) et personnels de bêta-thalassémie polytransfusée et mal chélatée (cas 2). L'âge au moment du diagnostic était respectivement de 2 mois, 6 ans et 3ans. Une nutrition entérale à débit constant assurant un apport glucidique important jusqu'à 19,5 mg/kg/min et une polythérapie médicamenteuse (associant Diazoxide (12,5 à 15 mg/kg/j), Nifédipine (2,5 à 2.7 mg/kg/j) ± Glucagon ± octréotide) n'ont pas permis d'éviter la récurrence des hypoglycémies profondes. Une pancréatectomie partielle a alors été réalisée à des délais respectifs de 13 mois, 3 mois et 2,5 mois. Les suites opératoires ont été marquées par une septicémie à point de départ digestif (cas 3), la persistance d'hypoglycémies convulsivantes (cas 1 et cas 3) et un décès rapide suite à une péritonite biliaire (cas 2). La reprise chirurgicale pour une pancréatectomie totale a été nécessaire dans 2 cas, à des délais respectifs de 9 mois et 5 mois post pancréatectomie partielle. Les complications ont été à type d'abcès du site opératoire (un cas), une épilepsie séquellaire dans un cas, un diabète insulino-dépendant et une insuffisance pancréatique exocrine dans les 2 cas.

Conclusion : Le traitement chirurgical constitue une solution radicale pour l'hyperinsulinisme résistant au traitement médical et nutritionnel. Les complications graves ou durables, que nous avons illustrées, ne doivent pas limiter son indication. Dans le futur, la réflexion devra porter sur les délais de la pancréatectomie afin d'éviter les potentielles séquelles neurologiques et sur les limites de la pancréatectomie subtotalaire dans les formes congénitales diffuses. La greffe de cellules souches pancréatiques serait une perspective à développer.

Mots clés : Hypoglycémie, hyperinsulinisme, enfant, pancréatectomie

ABSTRACT

Introduction : Faced with persistent hyperinsulinism, the practitioner is mainly confronted with problems of therapeutic management aimed at stabilising blood sugar levels and avoiding neurological sequelae. Surgery has its place in forms resistant to medical and dietary treatment.

Objective : In this study, we illustrate the therapeutic difficulties in hyperinsulinism by focusing on the contribution and limitations of pancreatectomy.

Methods : This is a retrospective study carried out in the pediatric department of La Rabta, between 2010 and 2017. Among the 40 cases of hyperinsulinism diagnosed during the study period, we were interested in the three patients who underwent pancreatectomy.

Results: Two boys (case 1 and case 2) and one girl, with a family history of hyperinsulinism in siblings (case 1 and case 3) and a personal history of polytransfused and poorly chelated beta-thalassemia (case 2). The age at diagnosis was 2 months, 6 years and 3 years respectively. A constant rate enteral feeding ensuring a high carbohydrate intake up to 19.5 mg/kg/min and a combination of drugs (Diazoxide (12.5 to 15 mg/kg/d), Nifedipine (2.5 to 2.7 mg/kg/d) ± Glucagon ± Octreotide) did not prevent the recurrence of deep hypoglycaemia. A partial pancrea-

tectomy was then performed at 13 months, 3 months and 2.5 months respectively. The post-operative course was marked by sepsis with a digestive origin (case 3), persistent convulsive hypoglycaemia (case 1 and case 3) and rapid death due to biliary peritonitis (case 2). Re-operation for total pancreatectomy was necessary in 2 cases, at 9 and 5 months respectively after partial pancreatectomy. Complications included surgical site abscess (one case), sequelae of epilepsy in one case, insulin-dependent diabetes and exocrine pancreatic insufficiency in both cases.

Conclusion : Surgical treatment is a radical solution for hyperinsulinism resistant to medical and nutritional treatment. The serious or lasting complications, which we have illustrated, should not limit its indication. In the future, consideration should be given to the time frame for pancreatectomy in order to avoid potential neurological sequelae and to the limitations of subtotal pancreatectomy in diffuse congenital forms. Pancreatic stem cell transplantation would be a perspective to develop.

keywords : Hypoglycaemia, hyperinsulinism, child, pancreatectomy

Liste des abréviations :

HI : Hyperinsulinisme

DID : Diabète insulino-dépendant

L'hyperinsulinisme (HI) est une pathologie sévère, rare, caractérisée par la récurrence d'hypoglycémies rebelles et anarchiques secondaires à une sécrétion inappropriée d'insuline, face à laquelle le praticien est exposé à des difficultés de prise en charge thérapeutique (1,2). Le traitement nutritionnel et médical garde une place importante dans la prise en charge de cette pathologie, cependant la chirurgie constitue un traitement de recours en cas de résistance à ce traitement. A travers cette étude, nous illustrons l'apport et les limites de la pancreatectomie dans l'HI.

PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective faite au service de pédiatrie de la Rabta, de 2010 à 2017 à propos des cas d'HI ayant nécessité une pancreatectomie du fait de la résistance au traitement médical. L'HI a été retenu devant une insulinémie $\geq 2\mu\text{UI/ml}$ en hypoglycémie ($< 2,2 \text{ mmol/l}$) dans tous les cas.

RESULTATS :

Parmi les 40 cas d'HI colligés, 3 cas non familiaux ont nécessité la pancreatectomie: 2 garçons (cas 1 + cas 3) et une fille (cas 2). Un patient avait une bêta thalassémie majeure, polytransfusé et mal chélaté (ferritinémie $> 1000\text{ng/ml}$) et les 2 autres des antécédents de décès dans la fratrie (tableau I). Il n'y avait pas de facteurs prédisposant à un hyperinsulinisme transitoire dans les cas 1 et 2 qui avaient un début précoce des symptômes. Aucun patient n'avait de signes évocateurs d'un HI syndromique. Les Ac anti-insuline et anti-récepteurs de l'insuline étaient négatifs dans le cas 3. Tous nos patients ont reçu une nutrition entérale et parentérale à débit constant assurant un débit gluci-

dique élevé et une polythérapie associant le Diazoxide, la Nifédipine et le Glucagon. Nous avons eu recours à l'octréotide dans 2 cas. Le diazoxide a dû être arrêté chez un patient (cas 1) devant des signes de surcharge cardiaque cliniques et électriques. L'imagerie abdominale (scanner et/ou Imagerie par résonance magnétique), l'ammoniémie, le profil des acylcarnitines, la chromatographie des acides organiques urinaire et l'électrofocalisation de la transferrine étaient normaux. L'étude génétique n'a pas été réalisée.

Devant la persistance d'hypoglycémies récurrentes, pluriquotidiennes et sévères malgré un traitement médical intensif, la pancreatectomie partielle a été pratiquée après un délai de 2,5 à 13 mois. Les suites étaient marquées par la survenue de convulsions hypoglycémiques dans un cas et de décès par angiocholite chez le troisième cas. Une totalisation de la pancreatectomie était nécessaire chez 2 cas au bout de 5 et 9 mois du premier acte opératoire. En post-opératoire, les 2 cas ont gardé un diabète insulino-dépendant ainsi qu'une insuffisance pancréatique exocrine. L'histologie était en faveur d'une forme diffuse dans les 2 cas. Un patient a gardé une épilepsie séquellaire (Tableau I).

Tableau 1 : Résumé des différents cas étudiés

| | Cas 1 | Cas 2 | Cas 3 | |
|--------------------------------|---|--|--|-----|
| Antécédents familiaux | Frère: décès suite à un état de mal convulsif | Soeur suivie pour hyperinsulinisme Décédée | - | |
| Age au moment du diagnostic | 2 mois | 3 mois | 6 ans | |
| Débit glucidique | 16 mg/Kg/min | 19,5 mg/Kg/min | 19 mg/Kg/min | |
| Traitement Médical | Diazoxide mg/Kg/j | 15 | 15 | |
| | Nifédipine mg/Kg/d | 2,5-2,7 | 2 | 2 |
| | Glucagon S/C ou IV | (+) | (+) | (+) |
| | Octréotide S/C | (-) | (+) | (+) |
| Délai de la chirurgie | 13 mois | 3 mois | 2,5 mois | |
| Pancreatectomie partielle | (+) | (+) | (+) | |
| Résultats | Convulsions par hypoglycémie | | - Péritonite biliaire → Ré-opérée - choc septique secondaire à une angiocholite → Décès | |
| Pancreatectomie totale (délai) | (+) (9mois) | (+) (5mois) | | |
| Complications | Diabète insulino-dépendant (DID) | (+) | (+) | |
| | Insuffisance pancréatique exocrine | (+) | (+) | |
| | Autres | (-) | Complications infectieuses Epilepsie | |

DISCUSSION

A travers notre petite série, nous avons illustré la rareté du recours à la pancréatectomie dans les HI du nourrisson et de l'enfant et son intérêt en tant que traitement radical à guérir définitivement l'hypersécrétion insulinaire et les hypoglycémies sévères résistantes au traitement médical. Nous avons également souligné que ces résultats sont à relativiser du fait de complications et/ou de séquelles définitives non négligeables.

Notre étude a également illustré les difficultés à classer les HI en l'absence d'étude génétique et d'imagerie fonctionnelle dans notre contexte. En conséquence, le choix du type de la pancréatectomie la plus optimale a été problématique chez nos patients.

Un HI congénital non syndromique a été retenu pour nos patients, malgré un début tardif dans le cas 3. En effet, l'HI congénital peut se manifester à tout âge : dès les premières heures de vie ou pendant la petite enfance (1,2,3). Il peut s'agir de formes diffuses ou focales, le plus souvent génétiquement déterminées. Neuf gènes impliqués dans la pathologie ont été identifiés. Certains interfèrent avec le métabolisme des cellules bêta pancréatiques. D'autres mutations, plus fréquentes, touchent les gènes codant pour le canal potassique sensible à l'ATP dans les cellules bêta pancréatiques (4,5). En cas de résistance au diazoxide, l'étude génétique permet dans certains cas d'orienter vers une forme focale et un recours plus rapide à une pancréatectomie partielle ciblée avec d'excellents résultats. Des formes diffuses résistantes au diazoxide ont été aussi décrites.

L'imagerie conventionnelle normale chez nos patients ne permet pas d'exclure une cause focale. Des études par radiologie interventionnelle, telles que le prélèvement d'insuline par voie portale trans-hépatique, le PET scan ou la scintigraphie devraient être systématiques afin de détecter les éventuels foyers de sécrétion ectopiques d'insuline, et différencier les deux formes d'HI (Focales ou diffuses). Actuellement pour détecter les lésions hyper-sécrétantes, La F DOPA PET scan est l'examen de médecine nucléaire de référence (6). Malheureusement, l'étude génétique et l'imagerie fonctionnelle ne sont pas encore praticables en Tunisie.

Prise en charge médicale :

La gravité de l'HI réside dans le risque de décès par hypoglycémie sévère et les potentielles séquelles neurologiques irréversibles qu'elle peut occasionner (7). En effet, l'HI inhibe la lipolyse et réduit la production de corps cétoniques, entraînant ainsi un retentissement neurologique néfaste atteignant 33% à 50% des enfants avec HI (8,9). Ainsi, le but principal du traitement est de prévenir les hypoglycémies et leur retentissement, indépendamment du type d'HI.

Selon la plupart des équipes, le traitement médical demeure la principale thérapeutique à mettre en place rapidement en ajustant régulièrement les doses et en passant d'un pallier au suivant (10,11,12). Le diazoxide, un agoniste du canal potassique ATP-dépendant

(K-ATP), constitue le traitement de première intention. Certains patients dont le génotype est à l'origine d'un canal K-ATP non fonctionnel sont résistants au diazoxide. Globalement, la résistance au diazoxide est associée dans 95% des cas à une origine génétique : focale ou diffuse. La rétention hydro sodée constitue le principal effet indésirable qui limite son utilisation, tel était le cas de notre premier patient (13). L'octréotide un analogue de la somatostatine, est associé de seconde intention en sous-cutané par la plupart des équipes (14). Le glucagon est prescrit sous forme intraveineuse continue ou sous-cutanée à raison de 1mg/jour pour aider à maintenir une glycémie normale en attente de chirurgie (15). La nifédipine, un inhibiteur de la sécrétion d'insuline par inhibition de canal calcique est d'utilisation courante dans notre série. Le recours aux inhibiteurs calciques est rarement documenté dans la littérature, sans preuve d'efficacité, de même que les bêtabloquants et la phénytoïne (15). Notre prise en charge médicale associée aux mesures hygiéno-diététiques de resucrage et à une alimentation entérale et parentérale était intensive et maximale (11,15).

Indication du traitement chirurgical :

Dans notre série, le traitement médical a été longtemps privilégié. Le traitement chirurgical a été réservé aux patients présentant des effets secondaires graves du traitement médical mettant en jeu le pronostic vital (cas 1) ou en cas d'échec de celui-ci (les autres cas). En effet, la possibilité de résolution spontanée a été prise en compte, puisque des lésions focales et diffuses ont régressé et/ou diminué d'hypersécrétion au bout de 2 à 6 ans (16). Ceci explique le délai d'indication de la pancréatectomie dans notre étude.

La technique opératoire :

La technique opératoire dépend strictement du type histologique de l'HI donc du caractère diffus ou focal des lésions. La pancréatectomie subtotalaire consiste à enlever > 50% et < 95 % du tissu pancréatique, tandis que la pancréatectomie totale consiste à réséquer > 98 % du pancréas en laissant un parenchyme sain céphalique péri-vasculaire.

Selon plusieurs études, la pancréatectomie élective ou lésionectomie demeure la technique chirurgicale indiquée de première intention dans les formes tumorales focales d'HI, limitées et sans foyers ectopiques à distance, en cas d'échec du traitement médical bien conduit (11,15,17,18). Elle ne peut être pratiquée qu'après localisation de la lésion par le F-DOPA PET Scan permettent une exérèse efficace et limitée de la lésion marquée avec confirmation de la focalisation de la lésion en réalisant 3 biopsies peropératoires (caudale, céphalique et isthmique) (11,15). Elle peut être faite par voie laparoscopique en cas de lésion bien individualisée au niveau de l'isthme ou de la queue. Une étude per-opératoire des marges de section permet de limiter la zone de lésionectomie (15). La voie laparoscopique est de moins en moins réalisée en cas de lésion céphalique, à cause d'une difficulté

d'énucléation à ce niveau ou du risque d'atteinte des canaux pancréatiques ou du canal biliaire. Ceci peut être évité par le recours à la boucle Roux en Y. L'envahissement par un processus malin de l'artère mésentérique constitue une contre-indication opératoire. Une lésionectomie ne peut pas être pratiquée en cas de foyer siègeant à proximité du cholédoque, au niveau de la tête du pancréas ou du duodénum. Dans ce cas, il faut prévoir de continuer un traitement médical conservateur (11).

Cependant, ce traitement chirurgical conservateur n'est pas dénué de risques post opératoires tel que le diabète insulino-dépendant (DID) et les fistules pancréatiques, ou la persistance des hypoglycémies. Celle-ci nécessite soit un élargissement de la pancréatectomie ou sa totalisation ou associer le traitement médical de nouveau. Plusieurs auteurs ont incité à pratiquer des interventions plus précoces en cas d'HI congénital dépendant d'un traitement médical intensif afin de lutter contre l'installation de retentissement neurologique (12,19,20). D'après leur étude faite sur 60 cas opérés pour HI, Crétolle et al, ont constaté des séquelles neurologiques chez 18% des patients qui ont eu une exérèse focale (12). Quant au DID, il a été noté chez 5% des cas uniquement (12).

La pancréatectomie subtotalaire est une réduction pancréatique de gauche à droite qui ne guérit pas les formes diffuses mais qui peut guérir une forme focale de la queue ou du corps du pancréas (12). Elle est de moins en moins pratiquée du fait de l'avènement des moyens d'imagerie (PET Scan au 18-fluoro dopa) et de l'étude génétique permettant de différencier la forme focale de la forme diffuse (12). En effet, dans les séries anciennes, peu de patients ont été opérés pour HI du fait du manque de ces moyens d'explorations (21,22,23) contrairement aux nouvelles études (24,25,26).

Quant à la pancréatectomie totale, elle représente la seule technique permettant de guérir les formes diffuses (12). Elle se fait par laparotomie et commence par la pratique de 3 biopsies dans les différentes parties du pancréas afin de confirmer le caractère diffus de l'hyperinsulinisme. La résection commence de gauche à droite en débutant, en allant du hile splénique tout en conservant le réseau vasculaire.

Cette technique est caractérisée par des complications post opératoires multiples et néfastes tels que le DID, les complications infectieuses et le décès du patient dans certains cas. Selon la plupart des données de la littérature, le risque de DID après pancréatectomie est de 25 à 85 %. Plus la pancréatectomie est élargie, plus le risque de DID est important à long terme (12). La survenue de complications péri et post opératoires diffèrent selon les séries. Elles étaient survenues dans 13% des cas dans l'étude faite par Crétolle et al (12), et elle a avoisiné les 25 à 30% dans d'autres séries (24,27) Quelques exemples de résultats chirurgicaux sont illustrés dans le tableau II.

Ainsi, la plupart des équipes privilégient le traitement médical en première intention.

Tableau 2 : illustration des différentes attitudes thérapeutiques selon les équipes et de l'évolution post pancréatectomie

| | Nombre de cas | Resection (%) | Hyperglycémie | normoglycémie | Hypoglycémie |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------|
| Rahier (28), 1998 | 13 diffus 7 focal | 80-98% 5-60% | 3 0 | 2 7 | 8 0 |
| Lovorn (27), 1999 | 42 diffus 11 focal | 80-98% | 7 0 | 17 9 | 7 1 |
| Al Shanafey [33], 2009 | 18 | 90-93% | 9 | 6 | 3 |
| Adzick (29), 2004 | 35 Focal | Partielle | 0 | 35 | 3 |
| De Lonlay-Debeney (30), 1999 | 30 Diffus 22 focal | 98% | 15 0 | 2 22 | 13 0 |
| Martinez-Ibanez (31), 2002 | 10 | 95% | 2 | Non précisé | Non précisé |
| Mc Andrew (32), 2003 | 48 | 95% | 20 | 16 | 12 |
| Adzick et al (33), de 1998 à 2018 | 246 focal 202 diffus | <50% (2-10%) 98% | 20% | 97% 31% | 3% 49% |

CONCLUSIONS :

La prise en charge de l'HI est pluridisciplinaire, faisant intervenir pédiatre, chirurgien, endocrinologue et radiologue. La préférence du traitement médical découle d'un ensemble de constatations quant aux conséquences d'une pancréatectomie. En effet, elle est à l'origine d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'un diabète insulino-dépendant, de la persistance d'épisodes d'hypoglycémies par persistance de foyers de sécrétion au niveau de la tête du pancréas (15,34). La pancréatectomie constitue une solution radicale qui doit être réservée aux cas particulièrement sévères d'HI résistants à un traitement médicamenteux et diététique maximal. Les complications graves ou durables, que nous avons illustrées, doivent être prises en compte puisqu'elles retentissent sur la croissance et la qualité de vie de l'enfant. Par conséquent, l'attitude courante est soit le recours à un traitement médical intensif ou associer une exérèse la plus limitée possible en association au traitement médical à forte doses.

Dans le futur, la réflexion devra porter sur les délais de la pancréatectomie afin d'éviter les séquelles neurologiques des formes sévères et sur les limites de la pancréatectomie subtotalaire dans les formes congénitales diffuses. La disponibilité des moyens génétiques et d'imagerie fonctionnelle dans le futur permettraient de déterminer la forme de l'HI et de mieux optimiser l'indication et le type de la pancréatectomie.

La greffe de cellules souches pancréatiques serait une perspective à développer.

REFERENCES

- [1] Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, et al. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 2013;78:803–13.
- [2] Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Guemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:729–42.
- [3] Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336:703–6.
- [4] Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370:533–42.
- [5] Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, et al. Novel FOXA2 mutation causes hyperinsulinism, hypopituitarism with craniofacial and endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet* 2017;26:4315–26.
- [6] Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia 2019;1(36):9–21.
- [7] Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:S98–S107.
- [8] Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Pediatrics* 2001;107:476–9.
- [9] Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal neurocognitive testing in 60 patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89: 1–6.
- [10] Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):69–87.
- [11] Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet MED* 2019;1(36):9–21.
- [12] Crétole C, De Lonlay P, Sauvat F, et al. Hyperinsulinisme persistant du nouveau-né et du nourrisson : traitement chirurgical des lésions pancréatiques focales dans 60 cas. *Arch Pediatr* 2005 ;12(3) :258–63.
- [13] Henquin JC, Nenquin M, Sempoux C, Guiot Y, Bellann_e-Chantelot C, Otonkoski T, et al. In vitro insulin secretion by pancreatic tissue from infants with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism deviates from model predictions. *J Clin Invest* 2011;121:3932–42.
- [14] van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, et al. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 82–89.
- [15] Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):69–87.
- [16] Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, et al. Conservatively treated congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:163.
- [17] Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnner F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2008;70:65–72.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(Suppl 1):131–41.
- [21] Dunger DB, Burns C, Ghale GK, Muller DP, Spitz L, Grant DB. Pancreatic exocrine and endocrine function after subtotal pancreatectomy for nesidioblastosis. *J Pediatr Surg* 1988;23:112–5.
- [22] Leibowitz G, Weintrob N, Pikarsky A, et al. Normal pro-insulin processing despite beta-cell dysfunction in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy (nesidioblastosis). *Diabetologia* 1996;39:1338–44.
- [23] Martinez-Ibanez V, Gussinyer M, Toran N, et al. Pancreatectomy extension in persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia: a new strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12: 262–6.
- [24] Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Ped Surg* 2004;39:270–5.
- [25] Thomas Jr. CG, Underwood LE, Carney CN, Dolcourt JL, Whitt JJ. Neonatal and infantile hypoglycemia due to insulin excess: new aspects

of diagnosis and surgical management. *Ann Surg* 1977;185: 505–17.

- [26] Thomas Jr. CG, Cuenca RE, Azizkhan RG, Underwood LE, Carney CN. Changing concepts of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World J Surg* 1988;12:598–609.
- [27] Lowvorn HN, Nance ML, Ferry Jr. RJ, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg* 1999;34:786–93.
- [28] Rahier J, Sempoux C, Fournet JC, et al. Partial or near-total pancreatectomy for persistent neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia: the pathologist's role. *Histopathology* 1998 ;32(1) :15–9.
- [29] De Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi Vici C, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1169–75.
- [30] Martinez-Ibanez V, Gussinyer M, Toran N, et al. Pancreatectomy extension in persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia: a new strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12: 262–6.
- [31] Mc Andrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2003;38:13–6.
- [32] N. Scott Adzick, Diva D De Leon, Lisa J. States, Katherine Lord, et al. Surgical Treatment of Congenital Hyperinsulinism: Results from 500 Pancreatectomies in Neonates and Children. 2019;54(1):27–32.
- [33] Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012; 35: 198–203.