

*Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanılı Hastalarda
Klinik ve Genetik Özellikler ile Tedavi Sonuçları: Tek
Merkez Deneyimi*

**Clinical, Genetic Features and Treatment Results in
Patients with Congenital Hyperinsulinemic
Hypoglycemia: A Single Center Experience**

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

2 İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

3 Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Ayhan ABACI: Dokuz Eylül
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,
Türkiye

E-mail: ayhanabaci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.10.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri2020;18(3):317-35

İbrahim Mert Erbaş (0000-0001-9368-8868)¹, Gönül Çatlı (0000-0002-0488-6377)², Ahu Paketçi (0000-0001-8048-8066)¹, Ahmet Anık (0000-0002-7729-7872)³, Korcan Demir (0000-0002-8334-2422)¹, Ece Böber (0000-0001-8828-0892)¹, Ayhan Abacı (0000-0002-1812-0321)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, pankreastan kontrolsüz insülin salınımı sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada, kliniğimizde konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri ile prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya, 2011–2020 yılları arasında kliniğimizde konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile takip edilen olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavi süreçleri ve prognozları ile ilgili bilgiler elde edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (altı kız, dört erkek) ortanca tanı yaşı 25 (3-183) gündü. En sık başvuru nedeni konvülsiyon (altı olgu) iken, olguların üçü semptomatik hale gelmeden rutin tarama sırasında saptanan hipoglisemi nedeniyle tanı aldı. Yedi hastaya genetik analiz yapıldı. Analiz yapılan genler (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A) arasında dört hastada ABCC8 geninde varyant saptandı (iki hasta heterozigot, bir hasta homozigot, bir hasta ise bileşik heterozigot). Yedi hastada diazoksit yanıt alınırken, diazoksit tedavisine yanıt alınamayan üç hastanın tedavisi oktreotid olarak değiştirildi. Bu hastalardan birisinde ABCC8 geninde heterozigot, bir diğerinde ise homozigot varyant saptandı. Altı hasta izlemde (ortanca süre 1,5 yıl) spontan remisyona girdi ve bu olgular geçici konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi olarak kabul edildi. ABCC8 geninde varyant saptanan dört hastanın üçü geçici hastalık tanısı aldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile izlenen olguların büyük çoğunluğu yenidoğan döneminde hipoglisemik konvülsiyon ile tanı almıştı ve diazoksit yanıtıydı. En sık varyasyon, daha önceki yayınlar ile benzer şekilde ABCC8 geninde saptandı.

Anahtar Kelimeler: diazoksit, hiperinsülinizm, hipoglisemi, nöroglikopenik semptom, KATP kanalı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Congenital hyperinsulinemic hypoglycemia is a rare disease caused by uncontrolled release of insulin from the pancreas. In this study, we aimed to evaluate the clinical and genetic characteristics and prognosis of the patients with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia.

MATERIALS and METHODS: Patients who were followed up in our clinic between 2011-2020 years were included in the study. Clinical, laboratory and genetic information, imaging results, treatment approaches and prognoses were obtained from the medical records.

RESULTS: Ten patients (6 girls, 4 boys) included in the study [median age; 25 (3-183) days]. While the most common symptom was convulsion (Six patients), 30% of the cases were diagnosed during routine screening. Genetic analysis was performed in seven patients. Among the analyzed genes (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A), four patients had variants in the ABCC8 gene (two patients heterozygous, one patient homozygous, and one patient compound heterozygous). Seven patients were responsive to diazoxide treatment, but the treatment of three patients who could not respond to diazoxide was changed to octreotide. One of these patients showed a heterozygous, the other one showed a homozygous variant in the ABCC8 gene. Six patients underwent spontaneous remission during the follow-up (median time; 1.5 years). Three of four patients with variants in the ABCC8 gene were diagnosed as transient disease.

CONCLUSIONS: In this study, the majority of cases followed with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia were diagnosed with hypoglycemic convulsion in the neonatal period and were responsive to diazoxide. The most common variant was detected in the ABCC8 gene.

Key words: diazoxide, hyperinsulinism, hypoglycaemia, neuroglycopenic symptom, KATP channel

GİRİŞ

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH), pankreastan kontrolsüz insülin salınımı sonucu ortaya çıkar ve erken çocukluk çağında görülen dirençli ve ağır hipogliseminin en sık nedenidir. Prevalansı yaklaşık 1/50000 olup, bazı toplumlarda 1/2500 kadar sık görülebilmektedir (1,2). Hipoglisemi atakları sonrası beyin hasarı oluşabileceğinden, hastalığın erken tanısı ve etkin tedavi edilmesi oldukça önemlidir (3). KHH'nin klinik bulguları oldukça değişken ve heterojendir. Bu hastalar özgül olmayan adrenerjik semptomlardan (beslenme güçlüğü, açlık hissi, çarpıntı, terleme), nöroglikopenik semptomlara (apne, nöbet, bilinç kaybı, letarji, koma ve hatta ölüm) kadar geniş bir yelpazede bulgu verebilir (4,5,6).

Hastalık altta yatan etiyolojiye göre geçici veya kalıcı olabilir. Geçici KHH genellikle gestasyonel diyabetes mellitus (DM), intrauterin büyüme geriliği (İUBG), perinatal asfiksi gibi belirli risk faktörlerine sahip yenidoğanlarda görülür. Bazı geçici KHH olgularından ise HNF4A, HNF1A veya ATP'ye duyarlı potasyum kanalını (KATP) kodlayan genlerdeki varyasyonlar sorumludur. Kalıcı KHH ise, genellikle pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını düzenleyen genlerdeki (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HADH, GCK, HNF4A, HNF1A, SLC16A1, UCP2, CACNA1D, FOXA2) varyasyonlardan kaynaklanır (7,8). KATP'nin SUR1 ve Kir6.2 alt birimlerini kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki varyantlar kalıcı KHH'nin en sık nedenidir (1,8).

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde amaç kan glukoz seviyesini güvenli sınırlarda tutmak ve hipoglisemi ataklarını önlemektir. Bu amaçla, KATP aktivatörü olan diazoksit, medikal tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Diazoksite yanıt vermeyen olgularda oktretid, lanreotid, sirolimus, glukagon ve nifedipin tedavileride kullanılmakta, kontrol altına alınamayan dirençli hipoglisemi olgularında ise totale yakın pankreatektomi tercih edilmektedir (1,2).

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemili olgularda moleküler genetik analiz sonuçlarına göre tedaviye yanıt ve prognoz konusunda öngörü sahibi olunabilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde KHH tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri ile prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2011–2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi kliniğinde KHH tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavi süreçleri ve prognozları ile ilgili bilgiler elde edildi. Herhangi bir ek kronik hastalık öyküsü olanlar (kardiyovasküler, gastrointestinal, solunumsal, onkolojik, v.s), hipoglisemiye neden olabilecek ek hastalığı bulunanlar (hipopitüitarizm, adrenal yetmezlik, v.s), sendromik veya metabolik hastalığı bulunanlar ile dosya kayıtları eksik olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Olguların hipoglisemi anında (kan glukoz düzeyi <50 mg/dl) serum glukoz düzeyine ek olarak eş zamanlı alınmış olan serum insülin, C-peptid, kortizol, büyüme hormonu ve plazma amonyak düzeyleri ile idrar ketonu sonuçları kayıt edildi. Hipoglisemi anında büyüme hormonu >7 ng/mL ve kortizol düzeyi >20 µg/dL olan hastalarda sırasıyla büyüme hormonu eksikliği ve adrenal yetmezlik dışlandı (9).

Hipoglisemi (<50mg/dl) anında; tanısal üç kriterden ikisini varlığı ve/veya destekleyici biyokimyasal bulgulara göre KHH tanısı kondu (4,10).

Tanısal kriterler (Kan glukozu <50 mg/dL);

- i. İnsülin düzeyi >2 IU/L
- ii. Glukagon enjeksiyonu sonrası (0,03 mg/kg, IM) 30 dakika içerisinde alınan yanıt >30 mg/dL
- iii. Normoglisemiyi sağlayacak yüksek glukoz infüzyon hızı (8 mg/kg/dk ve üzeri)

Destekleyici kriterler;

- i. İdrarda keton negatifliği
- ii. Kan β-hidroksibutirat <2,0 mmol/L
- iii. Kan serbest yağ asidi <1,5 mmol/L

Boy ve ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) değerleri, Neyzi ve ark.(11) çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre, boya göre ağırlık oranı SDS değeri ise Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Child Metrics programı kullanılarak hesaplandı (12,13).

Olgu ve ebeveynlerinin Exeter Üniversitesi Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda (Exeter, İngiltere) yapılmış olan ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A genlerinin dizi analizi sonuçları kaydedildi. Genetik

nedene göre tedavi yanıtları ile prognozları değerlendirildi. Hipoglisemiyi önlemek için ilaç tedavisi kesilemeyen veya hastalığın tedavisi için pankreatektomi gerektiren hastalar kalıcı; hipogliseminin kendiliğinden düzeldiği ve tedavi ihtiyacının ortadan kalktığı hastalar ise geçici KHH olarak tanımlandı (14). Diazoksite yanıt, çocuğun yaşına göre belirlenen sürede açlıktan sonra (yenidoğan için 6 saat, infantil dönemde 12 saat ve çocukluk döneminde 18 saat) normogliseminin korunabilmesi olarak kabul edildi (15). En az beş günlük maksimum dozda (15 mg/kg/gün) diazoksit tedavisine rağmen serum glukoz düzeyi <50 mg/dL olan olgular diazoksit yanıtı olarak kabul edildi. Hastaların motor ve mental gelişimi anamnez ve fizik muayene bulgularına göre değerlendirildi.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (Karar no: 2020/15-15) ile yapıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler, SPSS 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca değer (en küçük-en büyük) şeklinde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (altı kız, dört erkek) ortanca tanı yaşı 25 (3-183) gündü. Ortanca doğum ağırlığı 3450 gram (1000-4600 gram), gebelik süresi 38,5 (29-40) hafta idi. Bir olguda prematürite ve İUBG mevcuttu. En sık başvuru nedeni konvülsiyon (6 hasta) iken, olguların üçü semptomatik hale gelmeden, rutin tarama sırasında saptanan hipoglisemi nedeni ile tanı almıştı. Üç hastada gestasyonel DM, bir hastada İUBG olmak üzere toplam dört olguda hiperinsülinizm için risk faktörü bulunuyordu (Tablo 1). İki hastanın ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu ancak ailelerinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastaların tanı anındaki antropometrik değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanımlı hastaların klinik ve genetik özellikleri.

Olgu	Cinsiyet	Doğum Kilosu (gram)	Gebelik haftası	Risk faktörü	Tamı yaşı (gün)	Ağırlık (SDS)	Boy (SDS)	Boya göre ağırlık (SDS)	Başvuru şikayeti	En yüksek glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)	Genetik analizde varyant saptanmış ise;					KHH durumu	
											Gen	Varyant	Tipi	Ekspresyonu	Daha önce tanımlanmış mı?		
1	Erkek	3340	37	Maternal diyabet	4	-0,52	0,08	-0,8	Konvülsiyon	14	-	-	-	-	-	-	Geçici
2	Kız	3400	38	-	24	0,03	-0,69	1,23	Konvülsiyon	8	c.96C>G	Anlamsız	Heterozigot	Hayır	-	Geçici	
3	Kız	1000	29	Intrauterin büyüme geriliği	3	-2,96	-2,23	-1,64	Asemptomatik	16	-	-	-	-	-	Geçici	
4	Kız	3150	39	-	183	0,8	-1,11	2,01	Konvülsiyon	5	[c.203G>A]; [c.3512delT]	Yanlış anlamlı + Çerçeve kaybı	Bileşik heterozigot	Hayır	-	Geçici	
5	Kız	3100	38	-	150	-0,27	1,93	-1,92	Konvülsiyon	8	c.4309C>T	Anlamsız	Heterozigot	Evet	-	Geçici	
6	Erkek	3500	38	Maternal diyabet	26	-1	-0,54	-0,47	Beslenme güçlüğü	6	-	-	-	-	-	Geçici	
7	Kız	3600	39	-	90	0,43	1,02	-0,58	Konvülsiyon	12	-	-	-	-	-	Kalıcı	
8	Kız	4000	39	Maternal diyabet	101	0,4	0,85	-0,45	Konvülsiyon	12	-	-	-	-	-	Kalıcı	
9	Erkek	3600	40	-	3	-	-	-	Asemptomatik	13	-	-	-	-	-	Kalıcı	
10	Erkek	4600	40	-	7	-	-	-	Asemptomatik	15	c.4017G>A	Anlamsız	Homozigot	Hayır	-	Kalıcı	

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, SDS: standart deviasyon skoru.

Hipoglisemi anında venöz kan glukozu ve insülin ortanca değerleri sırası ile 31 mg/dL (10-49 mg/dL) ve 8 IU/L (5-31 IU/L) saptandı, tüm olgularda idrarda keton negatifti. Tanı sırasında hastaların ihtiyaç duyduğu glukoz infüzyon hızı ortanca 12 mg/kg/dk (5-16 mg/kg/dk) olarak saptandı. Olguların sekizinde öglisemiyi sağlayacak glukoz infüzyon hızı 8 mg/kg/dk ve üzerinde iken, bir diyabetik anne bebeği (olgu 6) ve hipoglisemik konvülsiyon ile başvuran altı aylık bir hastada (olgu 4) <8 mg/kg/dk glukoz infüzyon hızı ile hipoglisemi önlenebildi. Glukagon ile uyarı testi yapılan yedi hastanın beşinde hiperinsülinemi lehine yanıt alındı (**Tablo 2**).

Hastaların tanı anındaki antropometrik değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hipoglisemi anında venöz kan glukozu ve insülin ortanca değerleri sırası ile 31 mg/dL (10-49 mg/dL) ve 8 IU/L (5-31 IU/L) saptandı, tüm olgularda idrarda keton negatifti. Tanı sırasında hastaların ihtiyaç duyduğu glukoz infüzyon hızı ortanca 12 mg/kg/dk (5-16 mg/kg/dk) olarak saptandı. Olguların sekizinde öglisemiyi sağlayacak glukoz infüzyon hızı 8 mg/kg/dk ve üzerinde iken, bir diyabetik anne bebeği (olgu 6) ve hipoglisemik konvülsiyon ile başvuran altı aylık bir hastada (olgu 4) <8 mg/kg/dk glukoz infüzyon hızı ile hipoglisemi önlenebildi. Glukagon ile uyarı testi yapılan yedi hastanın beşinde hiperinsülinemi lehine yanıt alındı (**Tablo 2**).

Tablo 2. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanılı hastaların laboratuvar bulguları ve tedavi özellikleri.

Olgu	Venöz glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/mL)	C-peptid (ng/ml)	İdrar ketonu	Glukagon testine yanıt	Görüntüleme yöntemi	Görüntüleme sonucu	Başlangıç tedavisi	Diazoksit tedavisine yanıt	Diazoksit yan etkisi	Ek tedavi	Pankreatektomi	Epilepsi	Mental durumda etkilenme	KHH durumu	Tedavi süresi (yıl)
1	20	8,7	-	Negatif	+	USG	Normal	Diazoksit	+	-	-	-	-	Yok	Geçici	0,5
2	16	7,4	-	Negatif	Yapılmadı	USG	Normal	Diazoksit, Triyazid	-	-	Oktreotid	-	-	Yok	Geçici	1,5
3	33	17	-	Negatif	Yapılmadı	-	-	Diazoksit, Triyazid	+	Periorbital ödem	-	-	-	Yok	Geçici	1,8
4	32	5	0,79	Negatif	-	USG	Normal	Diazoksit	+	-	-	-	-	Yok	Geçici	1,5
5	49	14,7	-	Negatif	+	USG, 18F-DOPA PET	Diffüz hiperplazi	Diazoksit, Triyazid	+	Hipertrikoz	-	-	-	Yok	Geçici	2,2
6	39	6,56	1,45	Negatif	-	USG	Normal	Diazoksit, Triyazid	+	-	-	-	+	Var	Geçici	0,5
7	10	7,4	1,73	Negatif	+	USG	Normal	Diazoksit	+	Hipertrikoz	-	-	-	Var	Kalıcı	3,1*
8	28	7,1	2,21	Negatif	Yapılmadı	USG, MR	Normal	Diazoksit	+	Hipertrikoz, hiperpigmentasyon	-	-	-	Yok	Kalıcı	3,6*
9	40	14	3	Negatif	+	USG, MR	Diffüz hiperplazi	Diazoksit, Triyazid	-	Kusma	Oktreotid	+	-	Yok	Kalıcı	7,3*
10	30	31	1,29	Negatif	+	USG	Diffüz hiperplazi	Diazoksit	-	-	Oktreotid, Nifedipin, Laureotid	+	+	Var	Kalıcı	10,5*

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, USG: Ultrasonografi. *Kalıcı KHH ile takip edilen hastaların tedavisine devam edilmemektedir.

Kalıcı KHH hastalarının doğum ağırlığı, geçici KHH tanısı alanlara göre daha fazla idi ($p=0,01$). Gruplar arasında tanı anındaki yaş, serum glukoz ve insülin düzeyleri ile glukoz infüzyon hızları açısından önemli fark bulunmuyordu ($p>0,05$) (**Tablo 3**).

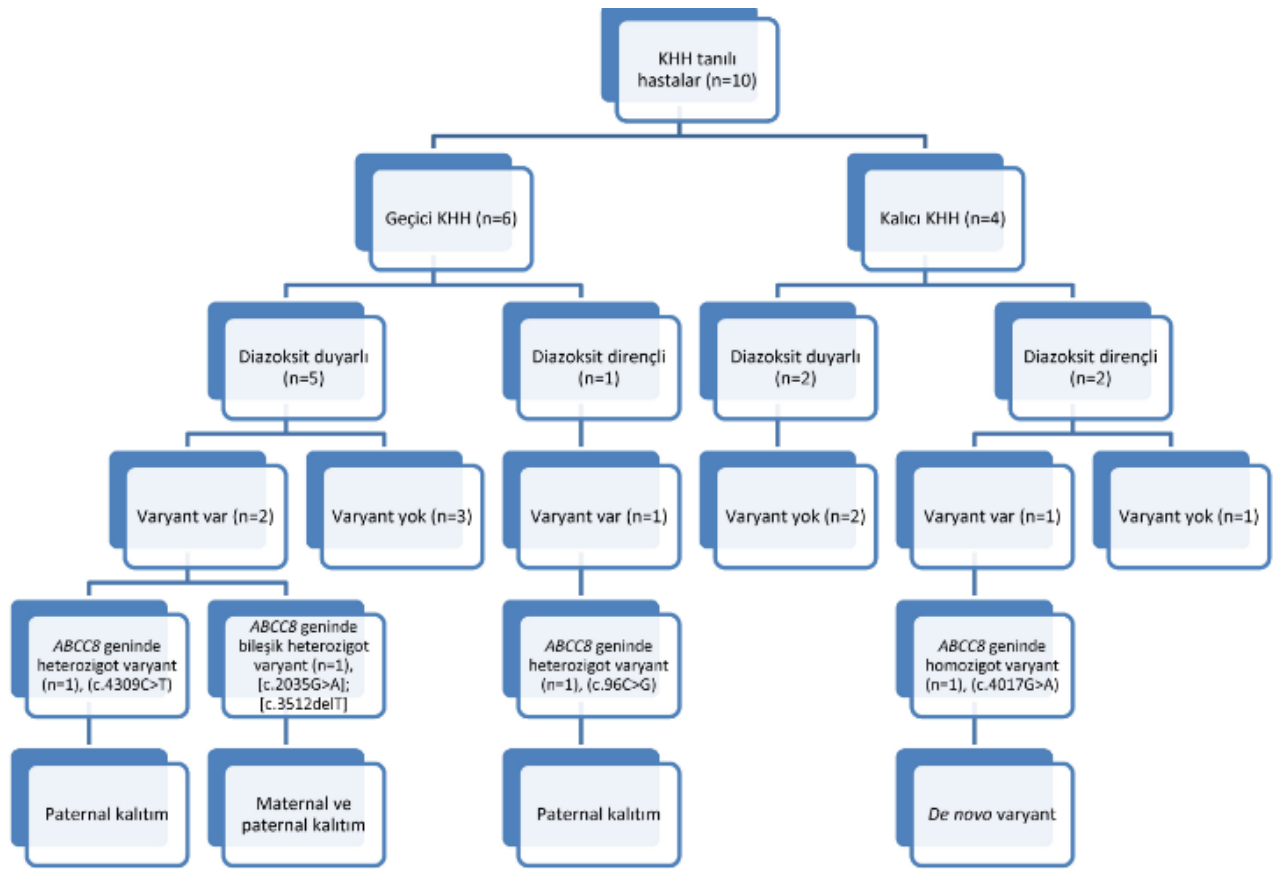
Tablo 3. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanılı hastaların tanı yaşı, doğum ağırlığı ve tanı anındaki serum glukoz, insülin ölçümleri ile glukoz infüzyon hızlarının karşılaştırılması.

	Geçici KHH (n=6)	Kalıcı KHH (n=4)	p
Tanı yaşı (gün)	25 (3-183)	48,5 (3-101)	0,74
Doğum ağırlığı (gr)	3245 (1000-3500)	3800 (3600-4600)	0,01
Serum glukozu (mg/dL)	32,5 (16-49)	29 (10-40)	0,61
Serum insülin düzeyi (μ IU/mL)	8,05 (5-17)	10,7 (7,1-31)	0,61
Glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)	8 (5-16)	12,5 (12-15)	0,35

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi.

Görüntüleme yöntemi olarak dokuz hastada ultrasonografi, iki hastada manyetik rezonans görüntüleme, bir hastada bilgisayarlı tomografi, bir hastada 18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanıldı. Hastaların üçünde (3/10) diffüz hiperplazi mevcuttu. Diffüz tutulum iki olguda pankreatektomi sonrası histolojik inceleme ile bir olguda ise 18F-DOPA PET aracılığıyla saptandı.

Yedi hastaya (7/10) genetik analiz yapıldı ve bu hastaların dördünde *ABCC8* geninde varyant saptandı. *ABCC8* genindeki varyantlar iki hastada heterozigot, bir hastada homozigot, bir hastada ise bileşik heterozigot idi. Saptanan üç varyant ilk kez tanımlanmıştı ve bu varyantların *in silico* analizlerde patojenik olduğu raporlandı (**Tablo 1**). Heterozigot varyant saptanan iki hastada da paternal kalıtım modeli saptanırken (Olgu 2 ve 5), bileşik heterozigot varyant saptanan hastanın anne ve babası asemptomatik taşıyıcıydı. Homozigot varyant saptanan hastanın ebeveynlerinde ise herhangi bir varyant değişikliği bulunamadı ve *de novo* olarak değerlendirildi (**Şekil 1**). Genetik analiz yapılan yedi hastanın üçünde *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *HNF4A* genlerinde varyant saptanmadı. Geçici KHH olan iki hastada gestasyonel DM öyküsü nedeni ile kalıcı KHH saptanan bir hastada (olgu 9) ise onam vermediği için genetik analiz yapılamadı.



Figür 1: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH) tanımlı hastaların prognoza, alta yatan genetik nedene ve kalıtım modeline göre dağılımı.

Tüm hastalara diazoksit (ortanca doz; 7,5 mg/kg/gün) ve beş hastaya eş zamanlı hidroklorotiyazid tedavisi (7-10 mg/kg/gün, 2 dozda) başlandı. Klinik izlemde diazoksit tedavisine yanıt alınamayan üç hastanın [ABCC8 geninde heterozigot (olgu 2) ve homozigot varyantı (olgu 10) ve genetik analiz çalıştırılmayan (olgu 9)] tedavisi oktreotid olarak değiştirildi. Oktreotid tedavisine de yanıt alınamayan ve diffüz pankreas hiperplazisi saptanan hastanın (olgu 10) tedavisi nifedipin ile lanreotid olarak düzenlendi. Medikal tedavilerin hiçbirine yanıt alınamayan ve diffüz hiperplazi saptanan iki hastaya (olgu 9 ve 10) totale yakın pankreatektomi yapıldı. Ancak, operasyon sonrası izlemlerinde hiperinsülinemik hipoglisemi tekrarladı (Tablo 2, Şekil 1).

Diazoksit tedavisinin yan etkisi olarak üç hastada hipertrikoz, bir hastada hiperpigmentasyon, bir hastada periorbital ödem ve bir hastada kusma saptandı. Hiçbir hastada hiponatremi gelişmedi. Oktreotid tedavisi verilen hastaların birisinde periorbital ödem gelişti (olgu 2). Nifedipin kullanan bir olguda bu ilaca bağlı

yan etki görülmezken, lanreotide bağlı enjeksiyon bölgesinde nodül ve miyozit saptandı. Pankreatektomi yapılan hastaların birinde erken dönemde sepsis gelişirken (olgu 10), hiçbir hastada operasyona bağlı uzun dönem komplikasyon görülmedi.

Klinik izlemde altı (6/10) hasta (dört kız, iki erkek) spontan remisyona girdi (geçici KHH). Spontan remisyona girme süresi ortanca 1,5 yıl (0,5-2,2 yıl) olarak saptandı, bu süre genetik neden saptanan hastalarda 1,5-2,2 yıl arasında idi. Spontan remisyona giren hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde, üç hastada *ABCC8* geninde varyant ve üç hastada risk faktörü (iki hastada gestasyonel diyabet, bir hastada IUBG) saptandı (**Tablo 1, Şekil 1**).

Geçici KHH tanısı alan altı olgunun dördü yenidoğan döneminde tanı alırken, bunların üçünde tanımlanmış risk faktörleri (iki hastada gestasyonel DM ve bir hastada IUBG) mevcuttu. İki hasta (olgu 4 ve 5) ise postnatal 5. ve 6. aylarda konvülsiyon ile başvuru sonrası geç dönemde tanı almıştı. Geçici KHH ile takip edilen beş hasta diazoksit ve bir hasta oktreotid tedavisine yanıtlıydı (**Tablo 2**). Oktreotid tedavisine yanıtı olgunun maksimum diazoksit dozu 15 mg/kg/gün idi (olgu 2). Diazoksit tedavisine duyarlı geçici KHH olarak değerlendirilen bir hastanın (olgu 5) ¹⁸F-DOPA PET görüntülemesinde pankreasta diffüz hiperplazi ve *ABCC8* geninde heterozigot varyant saptandı.

Kalıcı KHH tanısı alan dört hastanın ikisi diazoksit tedavisine yanıt verirken, iki hastada ek tedavilere (oktreotid, lanreotid, nifedipin) ihtiyaç duyuldu. Ek tedavilere de yanıt vermeyen bu iki hastaya (olgu 9 ve 10) pankreatektomi uygulandı ve patolojik incelemede pankreasta diffüz hiperplazi saptandı.

Uzun dönem takiplerinde üç olguda (bir geçici, iki kalıcı KHH hastası) motor-mental gerilik, iki olguda (bir geçici, bir kalıcı KHH hastası) epilepsi gözlemlendi(**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemide, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nöroglükopenik bulgular ön plandadır (2,5,6). Hastalar çoğunlukla süt çocukluğu döneminde tanı alsa da, hastaların yaklaşık yarısının bir yaşından sonra tanı aldığı saptanmıştır (2). Meissner ve ark.(5), 114 KHH tanılı hastayı incelemiş ve %65'inin yenidoğan döneminde, %28'inin süt çocukluğu döneminde tanı aldığını

saptamışlardır. Ağladioğlu ve ark.(6) ise 17 KHH tanıli hastanın %59'unun yenidoğan döneminde klinik bulgularının başladığını ve bunların %76'sının nöbet ile başvurduğunu, bir hastanın asemptomatik olduğunu göstermişlerdir. Yorifuji ve ark.(16), 2-5 ay arasında tanı alan ve ABCC8 geninde varyant saptanan geçici KHH olguları bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların altısı yenidoğan, dördü süt çocukluğu döneminde tanı almıştı. Beş ve altı aylık iken tanı alan iki geçici KHH hastasında (olgu 4 ve 5), ABCC8 geninde varyant saptanmıştı. En sık başvuru şikayeti (6/10) hipoglisemi ile ilişkili konvülsiyon iken, üç hasta yenidoğan döneminde risk faktörü nedeniyle rutin kan glukozu takibinde saptanan hipoglisemi nedeniyle tanı almıştı. Çalışmamızdaki sonuçlar, KHH olgularının en sık yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nöroglükopenik bulgular ile tanı aldıklarını, risk faktörü taşıyan asemptomatik olgularda uzun dönemde hipoglisemi ile ilişki komplikasyonların önüne geçilmesi amacıyla dikkatli izlem yapılması gerektiğini göstermiştir.

11p15 kromozom bölgesinde yer alan ve pankreas beta hücrelerinde bulunan KATP kanalının alt birimlerini kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki varyantlar KHH'nin en sık nedenini oluşturur (1). Bu genlerdeki varyantlar, otozomal resesif (OR) veya otozomal dominant (OD) kalıtılmaktadır. OD kalıtılan varyantlar homozigot veya bileşik heterozigot varyantlara göre genellikle daha hafif klinik tabloya neden olmaktadır (14,17). Literatürde, KHH hastalarının %23-87'sinde etiyolojik neden saptanırken, bunların da %28-38'ini ABCC8 genindeki varyant değişiklikleri (en sık heterozigot) oluşturmaktadır (15,19-23). Literatürde, genotip ve fenotip ilişkisi gösterilememiştir (23). KATP kanalını kodlayan genlerdeki monoallelik varyantlar genellikle (%65-84) paternal kaynaklıdır (4,15,24). Ancak, babalar genellikle asemptomatik olup, babaların açlık veya protein yükleme testleri sonrası hipoglisemi geliştirdikleri bildirilmiştir (25,26). Bileşik heterozigotluk KHH hastalarında sık değildir ancak pankreatektomi ihtiyacı olanlarda daha yüksek oranda saptanmıştır (17,27,28). Gong ve ark.(21), KATP kanalını kodlayan genlerde saptanan varyant değişikliklerinin erken başlangıçlı ve medikal tedaviye dirençli KHH'ye neden olduğunu raporlamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KHH tanıli hastaların %40'ında genetik neden saptanmış; %26'sında ABCC8 ve %8'inde HADH gen varyantları en sık nedenler olarak gösterilmiştir (29). Bu çalışmamızda, genetik analiz yapılan olguların dördünde ABCC8 geninde varyant (iki olgu heterozigot bir olgu homozigot, bir olgu bileşik heterozigot) saptandı.

KHH tanısı alan tüm hastaların ebeveynleri asemptomatikti, ancak hiçbirine açlık veya protein yükleme testi yapılmamıştı. Bu sonuç, ülkemiz ve dünyadan bildirilen hasta verileri ile uyumlu olarak, KATP kanalı alt birimlerinde ortaya çıkan fonksiyon bozukluklarının KHH'nin en sık saptanabilir nedeni olduğunu göstermiştir.

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi histolojik olarak diffüz, fokal ve atipik olmak üzere üç alt grupta sınıflandırılır. Diffüz hiperplazi saptanan hastaların %50'sinde KATP kanalını kodlayan genlerde çeşitli varyantlar saptanmıştır (15,30,31). Diffüz form, genellikle OR kalıtılsa da, ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki heterozigot (paternal kalıtım) varyantlar sonucunda da görülebileceği raporlanmıştır. Fokal form, pankreasın tek bir bölgesinde sınırlı fokal adenomatöz hiperplazi ile ortaya çıkar ve sporadik olarak veya uniparental dizomi ile gelişebilir (32,33). Genellikle zigot oluşumu sonrasında maternal kromozomun 11p15 bölgesinde heterozigotluk kaybı veya KATP kanalını kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerinde varyant değişiklikleri sonucu oluşur (34). 11p15 bölgesinde yer alan ve hücre proliferasyonunda rol oynayan bazı tümör baskılayıcı genlerin baskılanması adacık hücrelerinde fokal hiperplaziye neden olmaktadır (8). Fokal adenomatöz hiperplazi saptanan hastaların genetik analiz sonuçları ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, %20-84'ünde KATP kanalını kodlayan genlerde paternal kaynaklı heterozigot varyant gösterilmiştir (24,35). Ni ve ark. (36), 50 KHH tanılı hastayı 18F-DOPA PET ile değerlendirerek 16 hastada (%32) fokal lezyon göstermiş ve bu hastaların sekizinde ABCC8, ikisinde KCNJ11 geninde varyant saptamıştır. Hastalığın fokal ve diffüz ayırımı, klinik veya biyokimyasal yöntemler ile mümkün değildir. Bu amaçla, 18F-DOPA PET kullanılması önerilmektedir. Ancak, yaygın kullanım imkânı olmaması bu konudaki en büyük kısıtlılıktır (10,37). Bu çalışmada bir hastada 18F-DOPA PET, iki hastada ise histolojik tanı ile olmak üzere, hastaların üçünde diffüz hiperplazi saptandı. Bu hastaların birinde ABCC8 geninde homozigot (olgu 9), birinde ise paternal kaynaklı heterozigot varyant saptanırken (olgu 5), birine genetik analiz yapılamamıştı (olgu 10). Diffüz hiperplazisi olan iki hastaya totale yakın pankreatektomi yapıldı (olgu 9 ve 10). Bu sonuç, ABCC8 genindeki OD kalıtılan varyantların da diffüz hiperplaziye neden olabileceğini destekleyen bir bulgu olarak yorumlandı. Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin tedavisinde amaç kan glukozunu güvenli sınırlara yükseltmek ve hipoglisemi atakları sonucu ortaya çıkabilecek nörolojik hasarı önlemektir (38). Uzun

dönem tedavide birinci tercih ilaç KATP kanalı aktivatörü olan diazoksittir (1,9,38). Diazoksit tedavisine yanıt değişken olup, KATP kanalını kodlayan genlerde homozigot varyant değişikliklerinde ve fokal hiperplazi olgularında etkisiz kalabilmektedir (34). Diazoksitin en sık yan etkisi geçici hipertrikoz iken, hiperürisemi, sıvı retansiyonu, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati ve kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkiler de görülebilmektedir (1,9,38). Literatürde KHH'de diazoksit yanıt %22-71 arasında değişen oranlarda rapor edilmiş olup, genetik neden saptananlarda bu oran daha düşük olarak (%12-65) bildirilmiştir (15,20,21,29,39,40). Diazoksit tedavisine dirençli olgularda oktreotid, lanreotid, glukagon, nifedipin, sirolimus alternatif tedavi seçenekleri iken, kontrol altına alınamayan dirençli hipoglisemilerde son seçenek totale yakın pankreatektomidir (1,2). Fokal hiperplazide lezyon lokalizasyonunun preoperatif olarak doğru belirlenmesi ve fokal alanın sınırlı cerrahi olarak çıkarılması kür oranını artırmaktadır (41). Ülkemizde yapılan bir araştırmada tedaviye dirençli KHH olgularının %32'sine pankreatektomi yapılmış ve bu hastaların %85'inde ABCC8 geninde varyant saptanmıştır (28). Pankreatektomi sonrasında uzun dönemde DM veya ekzokrin pankreas yetmezliği gelişen olgular bildirilmiştir (42,43). Çalışmamızda, KHH olgularımızın yedisi diazoksit tedavisine yanıtlıydı ve genetik nedeni saptanan dört olguda bu oran literatür ile benzer şekilde daha düşük saptandı. Diazoksit tedavisine bağlı en sık yan etki, önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi hipertrikoz oldu. Bulgularımız, fokal/diffüz hiperplazi varlığı veya varyant tipinin tedavi yanıtını etkileyebildiğini, medikal tedaviye dirençli KHH'nin en sık nedeninin önceki yayınlarda bildirildiği gibi ABCC8 genindeki varyant değişikliklerinden kaynaklandığını göstermiştir.

Geçici KHH genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelse de, bazı hastalarda 13 yıla kadar uzayabilen ve diazoksit tedavisi gerektiren hiperinsülinizm bildirilmiştir (6,17). Kalıcı KHH, genellikle genetik nedenler ile ilişkilendirilse de, en geniş çalışmalarda bile kalıcı KHH'de diazoksit duyarlı hastaların sadece %53'ünde, diazoksit dirençli hastaların %86'sında altta yatan genetik neden gösterilebilmiştir (44). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kalıcı KHH tanısı alan ve risk faktörü olmayan olguların %32'sinde genetik neden saptanamamıştır (22). Literatürde geçici KHH oranı %12-54 arasında bildirilmiş olup, araştırmaya dahil edilen hastalarda bulunan risk faktörlerine göre bu oran

değişmektedir (6,20,28,45,46). Kalıcı KHH'nin yüksek doğum ağırlığı ve yenidoğan dönemi sonrasında başlangıç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28,45,46). Tanıda serum glukoz ve insülin düzeyleri kalıcı veya geçici KHH gruplarında benzer bulunmuştur (46). Genetik nedenler incelendiğinde, geçici KHH'de %12-23 oranında ilgili genlerden birisinde varyasyon saptanabilmişken hastalığın kalıcı formunda bu oran %43-94'e yükselmektedir (20,21,39,40,46,47). Özellikle tedaviye dirençli ve pankreatektomi ihtiyacı olan olgularda yüksek oranlarda varyasyon bildirilmiştir (40,47). Banerjee ve ark.(4), KATP kanalını kodlayan genlerde varyant saptanan hastaların %18'inde geçici KHH olduğunu, ancak homozigot veya bileşik heterozigot varyant bulunan hiçbir hastanın geçici olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, hastaların altısında ortanca 1,5 yıl içerisinde tedavi ihtiyacı ortadan kalkan geçici KHH saptandı ve yüksek doğum ağırlığının kalıcı KHH lehine olduğu bulundu. Hem kalıcı hem geçici KHH olan grupta yenidoğan veya infantil dönemde başlayan olgular mevcuttu, iki grup arasında tanıda serum glukoz ve insülin düzeyleri benzerdi. Geçici KHH olan hastalarda 3/4'ünde, kalıcı olanlarda ise 1/2'sinde ABCC8 geninde varyasyon saptandı. Bileşik heterozigot varyantı olan hastamızda ise literatürden farklı olarak geçici KHH görüldü (olgu 4). Alta yatan genetik nedene göre hastalığın seyrindeki değişkenliğin ırksal özellikler ve varyantların neden olduğu fonksiyon bozukluğunun ağırlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin uzun dönemde en önemli komplikasyonu hipoglisemiye bağlı ağır serebral hasar sonucu oluşabilen serebral palsy, epilepsi ve gelişme geriliği gibi nörolojik problemlerdir. Uzun dönemde hastaların yaklaşık yarısında bilişsel fonksiyonlarda bozulma bildirilmiştir (1). Ancak son 20 yılda KHH'nin tanı ve tedavisindeki gelişme ve ilerlemeler ile subkutan devamlı kan şekeri monitörizasyonu gibi yakından izlem yöntemleri, hastaların nörolojik sonuçlarında kayda değer iyileşme sağlamıştır (38,48). Nörolojik etkilenme üzerinde hastaların tanı yaşı, ek hastalık varlığı, ilk hipoglisemi atağının şiddeti ve hipoglisemi ataklarının sıklığı gibi faktörler rol oynamaktadır (38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KHH tanılı hastalarda %10-39 arasında psikomotor gerilik, %5-18 arasında değişen oranlarda epilepsi geliştiği bildirilmiştir (20,39,46,49,50). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde nörolojik sekel raporlanmış olup bu durum diazoksit tedavisine dirençli hastalarda daha sık görülmüştür (29). Çalışmamızda, üç hastada nöromotor gelişimde gerilik ve iki hastada epilepsi saptandı. Bu hastalardan ikisi kalıcı, biri geçici KHH grubunda yer alıyordu. Bu bulgu,

nörolojik hasar üzerinde hastalığın tipinden bağımsız olarak hipoglisemi atak sayısı ve şiddetinin önemli olduğunu destekliyordu.

Sonuç: Çalışmamızda, KHH tanısı alan olguların büyük çoğunluğunun yenidoğan döneminde hipoglisemik konvülsiyon sonrası tanı aldıkları ve diazoksite tedavisine yanıtı oldukları, en sık ABCC8 genindeki varyant değişikliklerinden kaynaklandığı ve bu gendeki varyant değişikliklerinin daha çok geçici KHH'ye neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu çalışmanın kısıtlaması geriye yönelik yapısı ve hasta sayısının azlığıdır. Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin altta yatan genetik nedene göre tedavi yanıtlarının ve prognozunun daha net aydınlatılabilmesi için, daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 2019; 36(1):9-21.
2. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:63.
3. Dillon PA. Congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:357-61.
4. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5):733-40.
5. 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.
6. Ağladioğlu SY, Savaş Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia: experience in a series of 17 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(3):150-5.
7. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94:450-7.

8. Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:111.
9. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:729-42.
10. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(3):127-52.
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(4):280-93.
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76-85.
13. Demir K, Konakçı E, Özkaya G, et al. New Features for Child Metrics: Further Growth References and Blood Pressure Calculations. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(2):125-9.
14. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(Suppl 2):69-87.
15. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(4):557-64.
16. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(6):891-7.
17. 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; 9:98054.
18. Darendeliler F, Fournet JC, Baş F, et al. ABCC8 (SUR1) and KCNJ11 (KIR6.2) mutations in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and evaluation of different therapeutic measures. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(7):993-1000.
19. Park SE, Flanagan SE, Hussain K, Ellard S, Shin CH, Yang SW. Characterization of ABCC8 and KCNJ11 gene mutations and phenotypes in Korean patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6):919-26.
20. Rozenkova K, Malikova J, Nessa A, et al. High Incidence of Heterozygous ABCC8 and HNF1A Mutations in Czech Patients With Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12):1540-9.
21. Gong C, Huang S, Su C, et al. Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatment outcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(3):227-34.
22. Männistö JME, Maria M, Raivo J, et al. Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4):1686-94.

23. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia* 2011; 54(10):2575-83.
24. Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism: predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:141-5.
25. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008; 118(8):2877-86.
26. Macmullen CM, Zhou Q, Snider KE, et al. Diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in children with dominant mutations of the β -cell sulfonylurea receptor SUR1. *Diabetes* 2011; 60:1797-1804.
27. Sogno Valin P, Proverbio MC, Diceglie C, et al. Genetic analysis of Italian patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Horm Res Paediatr* 2013; 79:236-42.
28. Güven A, Cebeci AN, Ellard S, Flanagan SE. Clinical and Genetic Characteristics, Management and Long-Term Follow-Up of Turkish Patients with Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8:197-204.
29. Şıklar Z, Berberoğlu M. Current Status of Childhood Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8(4):375-80.
30. Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010; 47(11):752-9.
31. Fournet JC, Mayaud C, de Lonlay P, et al. Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABCC8 or KCNJ11. *Am J Pathol* 2001; 158(6):2177-84.
32. Marquard J, Palladino AA, Stanley CA, Mayatepek E, Meissner T. Rare forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:38-44.
33. 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(2):F108-12.
34. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, 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(7):1286-91.
35. Fernandez-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernandez-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI). *Hum Mutat* 2006;27:214.

36. Ni J, Ge J, Zhang M, et al. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning. *Eur J Pediatr* 2019; 178(8):1161-9.
37. Laje P, States LJ, Zhuang H, et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2013;48:388-93.
38. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19(2):57-68.
39. Rasmussen AG, Melikian M, Globa E, et al. The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(3):441-55.
40. Demirbilek H, Arya VB, Ozbek MN, et al. Clinical characteristics and phenotype-genotype analysis in Turkish patients with congenital hyperinsulinism; predominance of recessive KATP channel mutations. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6):885-92.
41. Fékété CN, 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.
42. Rozenkova K, Guemes M, Shah P, Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:86-97.
43. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:50-3.
44. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):355-63.
45. De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002, 161:37-48.
46. 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.
47. Shah JH, Maguire DJ, Brown D, Cotterill A. The role of ATP sensitive channels in insulin secretion and the implications in persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy (PHHI). *Adv Exp Med Biol* 2007;599:133-8.
48. Anık A, Türkmen MK, Akcan AB, Ünüvar T, Öztürk S, Anık A. Experience with Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Newborns with Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2020 Aug 3. DOI: 10.1055/a-1209-3861.
49. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107(3):476-9.
50. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kraus-Houminer E, et al. Cognitive and developmental outcome of conservatively treated children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(3-4):301-8.