

NESIDIOBLASTOSE DO ADULTO

VÍTOR A. BRANCO, RUI M. SANTOS, M. AUGUSTA CIPRIANO, GUILHERME TRALHÃO, M. OTERO,
JOSÉ A. MOURA, F. CASTRO SOUSA, ARMANDO PORTO

Serviços de Medicina III, Imagiologia, Cirurgia III e Anatomia Patológica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO/SUMMARY

No adulto, os casos de hipoglicemia hiperinsulinémica endógena são quase exclusivamente devidos a insulinomas. Descreve-se o caso clínico de uma doente de 29 anos com vários episódios de hipoglicemias sintomáticas, pós prandiais, em que se documentou hiperinsulinismo, com prova de jejum prolongado negativa. A investigação sugeriu tratar-se de insulinoma e foi submetida inicialmente a pancreatemia parcial, sendo o diagnóstico histopatológico de nesidioblastose do adulto, sem se identificar lesão tumoral. Faz-se uma revisão da literatura relativa à patogénese, clínica, diagnóstico e tratamento desta entidade rara no adulto.

Palavras-chave: Nesidioblastose; Adulto; Hipoglicemia; Arteriografia; Pancreatemia.

ADULT NESIDIOBLASTOSIS

In adults, endogenous hyperinsulinemic hypoglycaemia is almost invariably due to insulinoma. The authors describe a 29 year old patient with repeated postprandial symptomatic hypoglycaemias and negative prolonged fast test. Distal pancreatectomy was performed, directed by positive arteriographic testing. Histological examination revealed pancreatic nesidioblastosis and no tumoral lesion. Distinct pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this rare disease in the adult are reviewed.

Key words: Nesidioblastosis; Adult; Hypoglycemia; Arteriography; Pancreatectomy.

INTRODUÇÃO

A hipoglicemia recorrente e persistente no adulto não diabético é uma situação pouco frequente, mas importante pelos riscos de lesão neurológica definitiva, e até morte, que envolve. Entre os diagnósticos diferenciais que evoca, destaca-se o grupo de situações relacionadas com a existência de hiperinsulinismo. Este pode ser exógeno, isto é, provocado pela administração de insulina ou de sulfonilureias, habitualmente em doentes com patologia psiquiátrica. Outro tipo de hiperinsulinismo é o resultante do excesso de produção endógena, tendo como causas

mais raras alguns tumores, extrapancreáticos, mas produtores de péptidos do tipo da insulina; alguns casos de existência de anticorpos anti-insulina, que interferem na regulação dos seus níveis plasmáticos; e, mais frequentemente, os insulinomas, termo utilizado genericamente para referir tumores sólidos isolados, microadenomatose e hiperplasia de células dos ilhéus (incluindo nesidioblastose). A hiperplasia dos ilhéus de Langerhans e a nesidioblastose são situações obrigatoriamente consideradas na hipoglicemia hiperinsulinémica persistente neonatal, mas raridades no adulto. Descreve-se um caso de

nesidioblastose num adulto e discutem-se alguns aspectos da sua patogenia, clínica, diagnóstico e opções terapêuticas.

CASO CLÍNICO

M.J.P.M., do sexo feminino, com 29 anos, educadora de infância, natural e residente em Santa Comba Dão, foi internada por crises de hipoglicemia. Apresentava queixas mal esclarecidas desde cerca de 12 meses antes do internamento, descritas como repetidas perdas de conhecimento, por vezes com traumatismo craniano, para as quais tem amnésia. Referia também oligomenorreia desde quatro meses antes da admissão. Nos dias imediatamente anteriores teve dois episódios de ansiedade, palpitações, sudorese profusa e lipotímia coincidindo com objectivação de hipoglicemias capilares e corrigidos pela administração de glicose endovenosa. Dos antecedentes havia a destacar asma intrínseca desde os 15 anos de idade, tabagismo e hemoptises repetidas idiopáticas. Teve uma gravidez e um parto eutócito, não fazendo contracepção. Ao exame físico apresentava-se com bom estado geral, cicatrizes do couro cabeludo resultantes dos traumatismos cranianos e raros sibilos bilaterais na auscultação pulmonar; tinha uma tensão arterial de 115-80 mmHg, pulso de 80 bpm rítmico, peso de 50,5 Kg e índice de massa corporal de 19; a tiróide não era palpável e não tinha adenopatias; a auscultação cardíaca era normal; o abdómen era ligeiramente doloroso à palpação profunda do hipocôndrio esquerdo; os exames ginecológico, reumatológico e neuropsiquiátrico eram normais. Durante o internamento objectivaram-se várias hipoglicemias sintomáticas (mal estar geral, taquicardia, sudorese profusa, alterações do estado de consciência e convulsões) e outras assintomáticas, vindo a ser necessária a administração contínua endovenosa de quantidades crescentes de glicose hipertónica para manter valores normais da glicemia. Foram normais os exames complementares constantes do quadro I.

O estudo funcional e imagiológico da hipófise, paratiróides e supra-renais não identificou alterações. Foi comprovada a existência de hiperinsulinismo por, em várias determinações (ver quadro II), se encontrarem valores de insulinemia e peptídeo C inapropriadamente elevados para os valores de glicemia plasmática (relação insulina/glicemia > 1; insulinemia superior a 6 mU/ml). Excluídas as hipóteses de hiperinsulinismo exógeno e de tumor extrapancreático, a investigação foi orientada no sentido de se diagnosticar um insulinoma. A imagiologia pancreática por ecografia abdominal, TAC, RMN e ecografia endoscópica não identificou nenhuma lesão. O estudo cintigráfico com octreótido não observou qualquer captação anormal do

Quadro I – Resultados de alguns exames complementares laboratoriais

Eritrócitos – 4,53 T/L;
Hemoglobina – 14,8 g/dl;
Leucócitos – 9,8 G/L;
Plaquetas – 241 G/L
Velocidade de Sedimentação – 6 mm 1ª hora
Creatina Cinase U/ml – 1262 (após perda de conhecimento) / 70 (esporádica)
Restantes análises bioquímicas de rotina normais
Sumária de urina – Eritroc.>30/campo (depois negativo); sem outras alterações
pH-7,39;
pA O2-97,8 mmHg;
pA CO2-32,5 mmHg;
Saturação O2 – 97,5%
Insulina plasmática-5,3 mU/ml;
Peptídeo C plasmático-1,2 nmol/l
Cortisol sérico ng/ml - 23 / (Teste do Synacten) – 0 minutos - 40;
60 minutos - 44

Quadro II – Doseamentos de Glicemias, Insulinemias e Peptídeo C com diferentes cargas de glicose.

	Glicose mg/dl	Insulina μU/mL	Insul. / Glicose	Peptídeo C nmol/l
PTGO				
Basal	66	13	0.1	
5'	61	14	0.2	
1h	85	71	0.8	
2h	46	110	2.3	
JEJUM				
12h	74	5.3	0.07	
24h	59	3.6	0.06	
ESPORÁDICO				
	20	30	1.5	12
	31	93	3	15

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral;

Insul./Glicose – razão aritmética de insulinemia e glicemia plasmáticas nas unidades referidas.

radiofármaco. A arteriografia do tronco celiaco identificou pequena área de vascularização anormal e aumentada na cauda do pâncreas, compatível com o aspecto típico angiográfico dos insulinomas. Entretanto, as terapêuticas ensaiadas com diazóxido e, depois, octreótido foram inefi-

cazes na tentativa de redução das necessidades de administração de glicose. A doente foi submetida a laparotomia exploradora, realizando-se ecografia intraoperatória. Procedeu-se a ressecção da cauda do pâncreas, na zona localizada pelo estudo angiográfico. O pós-operatório decorreu sem complicações, permanecendo a doente euglicémica sem necessitar de suplementação de glicose. Durante o primeiro mês pós-operatório, no entanto, teve novos episódios de sintomas adrenérgicos e parestesias, coincidindo com hipoglicemias capilares e corrigidos pela ingestão de alimentos.

O exame histopatológico da peça operatória identificou parênquima pancreático com estrutura exócrina, acinar e ductal normal, observando-se numerosos ilhéus de Langerhans, de dimensões variáveis, alguns hiperplásicos, correspondendo a uma polinésia (ver figura 1) e macronésia (ver figura 2) e estando alguns destes ilhéus em relação com os ductos, formando complexos ductulo-insulares (ver figura 3); a maioria das células dos ilhéus mostrou expressão citoplasmática para a insulina e só focal para o glucagon. Assim, o diagnóstico histopatológico foi de hiperplasia dos ilhéus de Langerhans com nesidioblastose. A análise citométrica foi compatível com o diagnóstico histológico, demonstrando aumento da massa celular endócrina pancreática; a média da percentagem de área ocupada pelos ilhéus foi de 10,27%, considerando-se a percentagem normal do pâncreas endócrino em relação ao parênquima total de 1 a 2% no adulto.

Perante a recorrência das hipoglicemias, a doente foi reinternada e submetida a um estudo arteriográfico com cateterização selectiva das artérias gastroduodenal, mesentérica superior, esplénica e hepática injectando-se gluconato de cálcio e fazendo colheitas de sangue para determinação de insulinemia em veia supra-hepática, conforme técnica descrita anteriormente, que revelou padrão sugestivo de hiperinsulinismo nos territórios das artérias esplénica e gastroduodenal (ver figura 4): mais do que duplicação dos valores de insulina (respectivamente, aumento de 2,37 e 2,36) na veia hepática após estimulação com gluconato de cálcio.

A doente foi submetida a ressecção pancreática extensa (superior a 90%), vindo a necessitar de terapêutica com insulina por diabetes mellitus.

O exame histológico da segunda peça operatória revelou pâncreas exócrino normal e o pâncreas endócrino apresentando número aumentado de ilhéus de Langerhans, embora não tão marcado como na peça de pancreatectomia caudal, observando-se raros complexos ductulo-insulares e macronésia também pouco evidente; confirmação histológica de não existência de insulinoma.

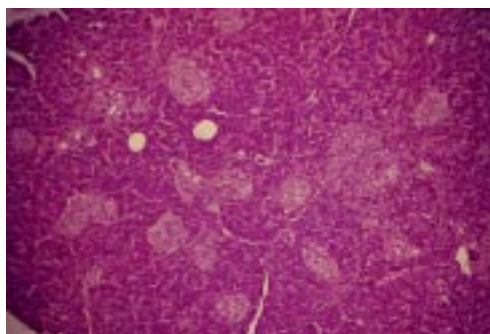


Fig. 1 - Parênquima pancreático (HE – ampliação 80x): ilhéus de tamanho variável, irregularmente distribuídos no tecido acinar (polinesia).

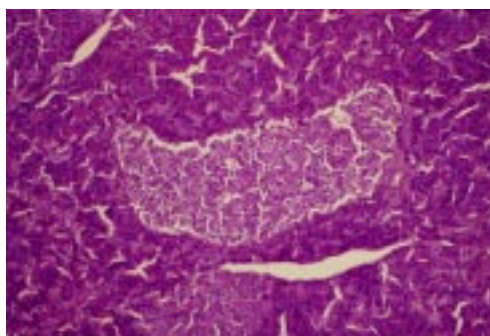


Fig. 2 - Parênquima pancreático (HE – ampliação 125x): ilhéu de dimensões aumentadas (macronesia).

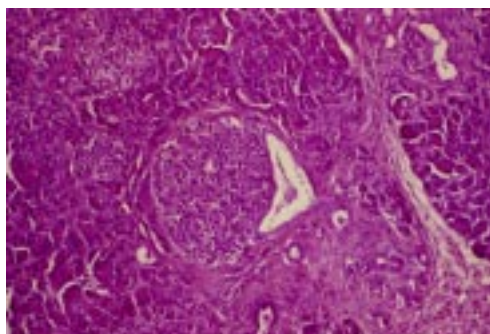


Fig. 3 - Parênquima pancreático (HE – ampliação 160x): complexo ductulo-insular.

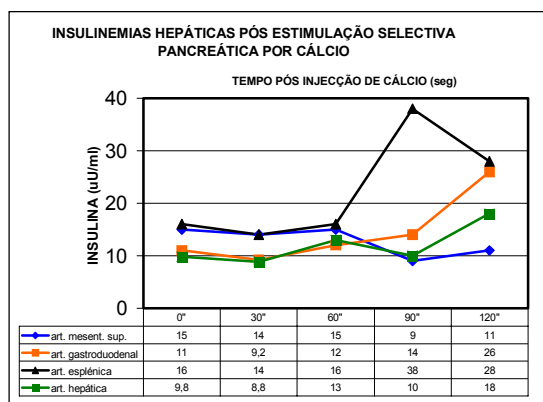


Fig. 4 - Resultados de arteriografia pancreática selectiva com estimulação por gluconato de cálcio seguida de determinações de insulinemia em veia supra-hepática.

DISCUSSÃO

Patogenia

A síndrome de hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), ou hiperinsulinismo congênito, é a causa mais importante de hipoglicemias persistentes em pediatria, manifestando-se predominantemente no recém-nascido. Define-se pela ocorrência de hipoglicemia com níveis inapropriadamente elevados de insulinemia.

No adulto, esta síndrome é rara, sendo causa de um quadro clínico e laboratorial idêntico ao insulinoma, mas sem existir essa formação tumoral.

Patologicamente, a HHPI foi associada à existência de alterações focais ou difusas do tecido pancreático como a nesidioblastose (que se mantém ainda como seu sinônimo na literatura) e a hiperplasia dos ilhéus de Langerhans. Persiste alguma confusão terminológica desde que o termo nesidioblastose foi cunhado por Laidlaw sendo definida como uma proliferação de células endócrinas originárias do epitélio ductular pancreático e diferenciadas em ilhéus pancreáticos, com formação de complexos ductulo-insulares. Autores há que incluem neste termo alterações histológicas que vão desde uma proliferação difusa e desorganizada de células dos ilhéus pancreáticos (hiperplasia³) até a variantes do normal, passando por hipertrofia, microadenomatose e adenomatose focal dos ilhéus. Outros propõem o termo nesidiadisplasia para este grupo de situações, incluindo a nesidioblastose como o achado de relações estreitas entre ilhéus e epitélio ductular pancreático.

No entanto, o mecanismo fisiopatológico da HHPI parece estar relacionado, não com determinados padrões histológicos, mas com alterações funcionais das células beta dos ilhéus, que têm um comportamento de tipo imaturo, com uma produção continuada de insulina sem resposta contra-reguladora à glicemia, nem a outros secretagogos⁵. As células parecem responder a influxos iônicos por canais de cálcio que foram bloqueados *in vitro* por verapamil⁶.

Entende-se que o hiperinsulinismo congênito pode ser causado por defeitos genéticos da regulação funcional da célula beta.

Identificaram-se formas genéticas de HHPI. Uma, mais grave, é autossômica recessiva e está associada a uma mutação no gene do receptor da sulfonilureia (SUR1)^{7,8}, uma subunidade do canal de potássio ATP dependente existente na membrana plasmática da célula beta que, sensível à glicose, regula a abertura de canais de cálcio que estimulam a secreção de insulina. A mutação altera a função do receptor que se torna incapaz de promover o encerramento do canal de cálcio dando lugar a secreção conti-

nuada de insulina independente da glicemia. Foi descrita outra mutação no canal de potássio ATP dependente, na outra subunidade Kir6.2⁹. Ambas as subunidades são codificadas por genes adjacentes no cromossoma 11p15.1. Estão, também, descritos raros casos de formas de HHPI autossômicas dominantes¹⁰, para os quais não se identificou ainda nenhuma mutação. Parece, assim, encontrar-se substrato genético, pelo menos para algumas formas familiares de HHPI.

No adulto, é notória a raridade da situação. Nas maiores séries cirúrgicas^{11,12}, de doentes com clínica de hiperinsulinismo, apenas 0.5 a 10% dos doentes tinha situações incluindo hiperplasia, microadenomatose e nesidioblastose. Encontram-se nesidioblastos em pâncreas de recém-nascidos normais e em doentes com situações como: neoplasia endócrina múltipla de tipo 1 (NEM1), síndrome de Zollinger-Ellison, VIPomas, insulinomas^{13,14} toma de sulfonilureias, pancreatite crônica, obstrução do canal pancreático ou fibrose quística^{15,16}.

Os casos publicados de síndrome de hiperinsulinismo por nesidioblastose no adulto até 1989 eram dez com comprovação histológica¹⁶. Após esta data os autores encontraram relatos de mais 21 casos¹⁷⁻²² (incluindo dois em que os peptídeos produzidos eram gastrina e polipeptídeo pancreático²³).

Embora pareça notar-se uma tendência para o diagnóstico em adultos jovens, há diagnósticos em todos os escalões etários, até aos 84 anos¹⁹.

A relação entre as alterações histológicas encontradas e a clínica permanece não esclarecida. Em 207 autópsias de adultos encontraram-se áreas localizadas de nesidioblastose em 36,7%²⁴. Não foram encontradas diferenças na massa total de células endócrinas nos pâncreas com disfunção e nos controlos, verificando-se em ambos 5% das células endócrinas fora dos ilhéus. Mais frequentemente nos doentes, mas não ausentes nos controlos encontraram-se: contornos irregulares e recortados; células dos ilhéus grandes, com citoplasma abundante e núcleos bizarros. Todos os casos tinham positividade para Insulina, Glucagon e Somatostatina e a relação topográfica células B e D era normal. Estes dados reforçam o postulado da existência de perturbações da secreção, libertação e/ou degradação da insulina⁴. Outros trabalhos procuraram, no entanto, correlacionar as alterações patológicas e clínicas, encontrando na hipertrofia nuclear ou poliploidia da célula beta um sinal da sua hiperfunção, sem aumento da massa; no menor volume das células D um sinal de supressão da secreção de Somatostatina; e que talvez as alterações encontradas fossem secundárias a transformações tumorais de células dos ilhéus²⁵. A expressão do

gene da insulina quer nos nesidioblastos quer nas células beta dos ilhéus, ao mesmo tempo que a expressão do gene do proglucagon se encontra apenas nos ilhéus, documenta a não supressão do gene da insulina nas células expostas a hipoglicemia crônica, o que sugere um defeito mais geral, causador da hiperplasia e da hipertrofia das células beta e dos seus precursores¹⁵. A descrição de defeitos genéticos causadores de formas familiares de HHPI, coloca a hipótese de existir também no adulto alguma perturbação ou interferência com o canal de potássio ATP – dependente da célula beta. Os casos no adulto nos quais, até à data, foi feito o estudo genético, não eram portadores de nenhuma das mutações conhecidas como causadoras da doença²¹.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A clínica é dominada pela hipoglicemia sintomática, corrigida pela administração de glicose oral ou endovenosa. As manifestações agrupam-se em sintomas vegetativos (relacionados com a resposta adrenérgica e consistindo em taquicardia, tremores e sudorese) e neuroglicopénicos (perturbações visuais, confusão, alterações de personalidade e do estado da consciência, fraqueza e convulsões). Como nos insulinomas, a doença, no adulto, pode simular diagnósticos psiquiátricos ou neurológicos erróneos, atrasando o diagnóstico correcto por meses e até anos. Alguns doentes contam história de auto-tratamento com aumento da ingestão alimentar e muitos têm excesso de peso.

A ocorrência de episódios neuroglicopénicos exclusivamente até quatro horas após a ingestão de alimentos e a ausência de sintomas após jejum prolongado poderão distinguir os doentes com nesidioblastose, pois são muito raros no doente com insulinoma²¹.

O laboratório faz o diagnóstico de hiperinsulinismo ao determinar valores de peptídeo-C e insulina inapropriadamente elevados na presença de hipoglicemia espontânea ou induzida pelo jejum, sendo recomendados os seguintes critérios: insulina plasmática > 36 pmol/L (6 mU/ml); peptídeo C plasmático > 0.2 nmol/L; proinsulina plasmática > 5 pmol/L²⁶.

Devido a uma variabilidade intrínseca e, talvez, uma menor gravidade da síndrome no adulto, para a demonstração do hiperinsulinismo pode ser necessário fazer uma prova de jejum prolongado, com colheitas de sangue frequentes, até às 72 horas ou ao aparecimento de sintomas²⁶. Para que uma prova de jejum seja considerada positiva devem estar presentes sintomas e/ou sinais de hipoglicemia e confirmação bioquímica da mesma, pois a glicemia plasmática isoladamente não consegue discrimi-

nar entre doentes com insulinoma e indivíduos saudáveis.²⁶ Outras observações, como necessidades superiores a 15 mg/kg/min de glicose para manter a normoglicemia, a baixa excreção urinária de corpos cetónicos em hipoglicemia e a resposta positiva da glicemia ao glucagon, são critérios auxiliares no diagnóstico.

Exames complementares, como a TAC ou a RMN pancreáticas, a ecografia endoscópica pancreática, a cintigrafia com octreótido marcado, a arteriografia do tronco celiaco e a ecografia intra-operatória, que obtêm resultados na localização de insulinomas em mais de 90% dos casos, são caracteristicamente negativos nestes casos. A ASVS - injeção intra-arterial selectiva de cálcio nos territórios esplénico, mesentérico superior e gastroduodenal, com colheitas venosas supra-hepáticas para insulinemia (critério diagnóstico: duplicação do valor de insulina) é utilizada para localizar insulinomas^{27,28} e pode identificar formas difusas de doença²⁹ ou alterações focais, nos territórios vasculares estudados.

TRATAMENTO

O tratamento desta situação, para além do suporte imediato com glicose (endovenosa, se necessário, com ou sem glucagon), é fundamentalmente cirúrgico. Existem medidas farmacológicas utilizadas para tentar estabilizar os doentes antes ou após a cirurgia (ou quando esta é recusada), mas as respostas são irregulares e não totalmente eficazes. Os fármacos mais utilizados são o diazóxido³⁰ (em doses orais divididas até ao máximo de 15 mg/kg/dia, associado a um diurético tiazídico para prevenção da retenção salina) e o octreótido (em doses subcutâneas de 200 a 1200 mg por dia). A identificação *in vitro* da inibição das células beta pelo verapamil⁶ e a posterior descrição de mutações que alteram o funcionamento de canais de cálcio da célula beta, levou ao tratamento de doentes, sobretudo pediátricos, com nifedipina, o que foi eficaz, pelo menos parcialmente, nalguns casos⁸.

Nos casos de doença difusa a solução cirúrgica mais utilizada tem sido a pancreatectomia a 95%, que pode ser seguida de pancreatectomia total. O risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, por oposição ao de correcção incompleta da hipoglicemia, nalguns casos leva a defender a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas. Na doença localizada a ressecção menos extensa é apropriada, sendo necessário o desenvolvimento de técnicas que identifiquem estes casos³¹. A já referida ASVS pode permitir uma ressecção guiada por gradiente, minimizando assim os riscos de ressecções excessivas ou, ao contrário, insuficientes²¹.

BIBLIOGRAFIA

1. STERNBERG SS: editor: Histology for Pathologists, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, c1997
2. LAIDLAW G: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J of Pathology* 1938; 14: 125-134
3. WEISTOCK G, MARGULIES P, KHAN E, SUSIN M, ABRAMS G: Islet cell hyperplasia: an unusual cause of hypoglycaemia in an adult. *Metabolism* 1986; 35(2):110-117
4. GOULD VE, CHEJFEC G, SHSH K, PALOYAN E, LAWRENCE AM: Adult nesidiodyplasia. *Semin Diagn Pathol* 1984; 1(1):43-53
5. CAMPBELL IL, HARRISON LC, LEY CJ, COLMAN PG, ELLIS DW: Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in an adult. *Clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies*. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(4): 534-541
6. LINDLEY KJ, DUNNE MJ, KANE C et al: Ionic control of beta cell function in nesidioblastosis. A possible therapeutic role for calcium channel blockade. *Arch Dis Child* 1996; 74(5): 373-378
7. THOMAS PM, COTE GJ, WOHLIK N et al: Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial hypoglycaemia of infancy. *Science* 1995; 269: 426-429
8. DUNNE MJ, KANE C, SHEPHERD RM et al: Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336: 703-706
9. NESTOROWICZ A, ANAGAKI N, GONOI T et al: A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir 6.2 is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997; 46: 1743-1748
10. THORNTON PS, SATINSMITH MS, HEROLD K: Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance - clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998; 132: 9-14
11. FAJANS SS, VINIK AL: Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1989; 18: 45-74
12. STEFANI P, CARBONI M, PATRASSI N, BASOLI A: Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1.607 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-609
13. MADEIRA MD, REIS L, MEDINA JL et al: Nesidioblastose e insulinoma. Uma associação pouco frequente. *Acta Med Port* 1986; 7: 165-170
14. ANDREWS R, BALSITIS M, SHURROCK K, JEFFCOATE WJ: Nesidioblastosis in adults. *Postgrad Med J* 1992; 68: 389-390
15. FULLER PJ, EHRLICH AR, SUSIL B, ZEIMER H: Insulin gene expression in adult-onset nesidioblastosis. *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 245-250
16. FONG TL, WARNER NE, KUMAR D: Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care* 1989; 12(2): 108-114
17. GARCIA JP, FRANCA T, PEDROSO C, CARDOSO C et al: Nesidioblastosis in the adult surgical management. *HPB Surg* 1997; 10(4): 201-209
18. MARTINEZ VALLS JF, ASCASO JF et al: Hyperplasia of the pancreatic islets or nesidioblastosis in adults? Apropos 2 cases. *Med Clin (Barc)* 1990; 22; 95(9): 341-343
19. WALMSLEY D, MATHESON NA, EWEN S et al: Nesidioblastosis in an elderly patient. *Diabet Med* 1995; 12(6): 542-545
20. KIM HK, SHONG YK, HAN DJ, CHO Y et al: Nesidioblastosis in an adult with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J* 1996; 43(2): 163-167
21. SERVICE FJ, NATT N, THOMPSON GB, GRANT CS et al: Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycaemia: A Novel Syndrome of Hyperinsulinemic Hypoglycaemia in Adults Independent of Mutations in Kir 6.2 and SUR1 Genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1582-9
22. RINKER RD, FRIDAY K, AYDIN F, JAFFE BM et al: Adult Nesidioblastosis. A case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 1998; 43(8): 1784-1790
23. FARLEY DR, VAN HEERDEN JA, MYERS JL: Adult Pancreatic Nesidioblastosis: Unusual Presentations of a Rare Entity. *Arch Surg* 1994; 129: 329-332
24. KARNAUCHOW PN: Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(4): 511-513
25. LOSADA J, SARRIA R, FERNANDEZ VAL JF, LOPEZ ARIZTEGUI MA: DNA ploidy and PCNA index in pancreatic lesions producing hyperinsulinemic hypoglycaemia. *J Surg Oncol* 1995; 59(1): 14-17
26. SERVICE FJ. Hypoglycaemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 32: 1144-1152
27. DOPPMAN JL, MILLER DL, CHANG R, SHAWKER TH et al: Insulinomas: Localization with Selective Intraarterial Injection of Calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-241
28. DOPPMAN JL, CHANG R, FRAKER DL, NORTON JA et al: Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Stimulation with Calcium. *Ann Intern Med* 1995; 123: 269-273
29. LEE WL, WON JGS, CHIANG JH, HWANG JI et al. Selective Intra-arterial Calcium Injection in the Investigation of Adult Nesidioblastosis: A Case Report. *Diabet Med* 1997; 14: 985-988
30. THORNTON PS, ALTER CA, LEVITT KLE, BAKER L et al: Short and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *Journal of Paediatrics* 1993; 123: 637-643
31. HARNESS JK, GEELHOED GW, THOMPSON NW, NISHIYAMA RH et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch Surg* 1981; 116(5): 575-580