

# CASO CLÍNICO

## NESIDIOBLASTOSIS EN ADOLESCENTES: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Jenny De Jesús<sup>1</sup>, Liliana Fung<sup>1</sup>, Franklin Garcia<sup>2</sup>, Marina Núñez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario de Caracas. <sup>2</sup>Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "D", Servicio de Cirugía IV. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 48-53

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir la presentación de un caso clínico de nesidioblastosis en una paciente adolescente.

**Caso clínico:** Adolescente femenina de 14 años de edad, con inicio de enfermedad actual en Febrero/2013, caracterizada por cefalea de moderada intensidad, concomitantemente diaforesis y mareos; en Marzo/2013 presenta movimientos tónico-clónicos generalizados, retroversión ocular con pérdida del estado de conciencia (en 2 oportunidades), es trasladada a centro médico donde evidencian glucemia en 48 mg/dl y 40 mg/dl respectivamente, colocan solución dextrosa con mejoría. Estudios complementarios revelan: hipoglucemia en ayunas: glucemia 40 mg/dl, para un valor de insulina de 46,7  $\mu$ UI/ml; es ingresada realizándose prueba de ayuno de 72 horas, a las 10 horas del inicio de la misma se evidencia triada de Whipple, y las muestras confirmaron hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno; se realizan estudios de localización sin evidencia de lesión. El 24/07/13 se realiza laparotomía abierta. Biopsia post-operatoria reportó: hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans. En su post-operatorio tardío presenta síntomas de hipoglucemia. Se sugiere completar la cirugía, se inicia manejo farmacológico con Verapamilo a dosis de 40 mg cada 8 horas, con respuesta satisfactoria.

**Conclusión:** La nesidioblastosis en una causa rara de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en el adulto, sin casos reportados en adolescentes, clínicamente es indistinguible del insulinoma; bioquímicamente es necesario documentar la hipoglucemia hiperinsulinémica mediante una prueba de ayuno de 72 horas, los estudios de extensión no aportan datos específicos, el tratamiento de elección es la cirugía, el tratamiento médico está reservado principalmente para casos con alto riesgo quirúrgico y recidivas.

**Palabras clave:** nesidioblastosis, hipoglucemia, hiperinsulinismo, triada de Whipple, pancreatectomía.

### ABSTRACT:

**Objectives:** To describe a clinical case of nesidioblastosis in a teenage patient.

**Clinical case:** This is a fourteen-year-old female teenage patient, with current illness starting on February/2013 characterized by headache of moderate intensity, concomitantly diaphoresis and dizziness. In March/2013 she presents generalized tonic-clonic movements, ocular retroversion with loss of consciousness (2 opportunities) and is referred to a medical center where they find a glycemia of 48 mg/dl and 40 mg/dl respectively, improving with glucose solution. Since complementary studies revealed fasting hypoglycemia: glycemia 40 mg/dl for insulin value 46.7  $\mu$ UI/ml, the patient is hospitalized for a 72 hours fasting test, and at 10 hours from the start, a Whipple triad is evidenced, and blood tests confirmed hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. Localization studies are performed with no evidence of a lesion. On 07/24/2013 an open laparotomy is carried out. Postoperative biopsy reported: Langerhans islet cell hyperplasia. During late postoperative period, hypoglycemic symptoms reappear. It is suggested to complete surgery and pharmacological management with Verapamil at 40 mg every 8 hours is started, with a satisfactory response.

**Conclusion:** Nesidioblastosis is a rare cause of hypoglycemia by endogenous hyperinsulinism in adults, with no case reports in teenagers. It is clinically indistinguishable from insulinoma and it is necessary to biochemically demonstrate hyperinsulinemic hypoglycemia with a 72 hour fasting test. Imaging studies don't provide specific data. Surgical treatment is first choice and pharmacological treatment is reserved mainly for high-risk surgical patients and recurrence.

**Key words:** nesidioblastosis, hypoglycemia, hyperinsulinism, Whipple triad, pancreatectomy.

---

Artículo recibido en: Septiembre 2014. Aceptado para publicación en: Enero 2015.

Dirigir correspondencia a: Liliana Fung; Email: lilianafung@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia hiperinsulinémica endógena (HHE) puede ser causada por tumores sólidos del páncreas que secretan excesiva cantidad de insulina, conocidos como insulinomas, menos comúnmente por una hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans, conocida como nesidioblastosis<sup>1</sup> y rara vez por tumores secretores de factor de crecimiento insulinoide tipo 2 (IGF-2) tales como mielomas, linfomas y leucemias<sup>2</sup>. La nesidioblastosis fue inicialmente reportada por George F Laidlaw en 1938<sup>3</sup>.

La HHE es un desorden del páncreas endocrino que se observa en recién nacidos y adultos. En adultos es comúnmente causado por un tumor solitario productor de insulina (insulinoma) y rara vez por una nesidioblastosis<sup>2</sup>. La incidencia de nesidioblastosis en el adulto se desconoce, pero generalmente es baja (menos del 10% de las causas de hipoglucemia orgánica). Desde el primer reporte de casos de nesidioblastosis en adultos en 1975, se han descrito menos de 100 pacientes<sup>4</sup>; la incidencia en niños se estima en 0.5 casos/año, sin diferencia entre sexos<sup>5</sup>; para el momento de la presentación de este caso no existen datos reportados en la literatura de nesidioblastosis en adolescentes.

Etiopatogénicamente los cambios del aspecto de las células  $\beta$  en el adulto sugieren una disregulación de la función de las células  $\beta$  sin evidencia de un proceso neoplásico, algunos autores sugieren un componente genético en respuesta a los cambios hormonales y metabólicos secundarios a una pérdida de peso posterior a una cirugía bariátrica<sup>6</sup>. También se han relacionado a la expresión de algunos genes tales como ABCC8 (SUR 1), KCNJ11 (Kir6.2), GCK, GLUD1 en recién nacidos y a mutaciones puntuales de los genes del SUR1/Kir6.2 en los adultos<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios de imagen no permiten evidenciar la lesión, siendo negativos los hallazgos en la ecosonografía abdominal, tomografía axial computarizada de abdomen y ecoendoscopia<sup>8</sup>. El tratamiento de la nesidioblastosis es la resección quirúrgica del páncreas, siendo controversial la extensión de la cirugía<sup>9,10</sup>.

## CASO CLÍNICO:

Se trata de paciente adolescente femenina de 14 años de edad, natural y procedente de Caracas, sin antecedentes patológicos conocidos, quien inicia enfermedad actual (EA) en febrero/2013 caracterizada por presentar cefalea de moderada intensidad en región occipital, no irradiada, intermitente, con poca respuesta a los analgésicos comunes; concomitantemente sensación de mareo sin emesis y sudoración en manos. Durante el mes de marzo del 2013 en horas de la madrugada presenta movimientos tónico-clónicos generalizados con retroversión ocular y relajación de esfínteres (en 2 ocasiones) siendo trasladada a centro médico donde evidencian glicemia en 48 mg/dl y 40 mg/dl respectivamente, manejan con solución dextrosa al 10% (100cc) con mejoría clínica, egresa con referencia a neurología y endocrinología. Es evaluada por neurólogo quien indica TAC craneal y electroencefalograma sin evidencia de alteraciones; es evaluada por el servicio de endocrinología quien solicita glicemia basal con valor de 40 mg/dl, decidiéndose su ingreso para realizar prueba de ayuno de 72 horas. Antecedentes personales patológicos: niega antecedentes médicos y quirúrgicos, niega alergia a medicamentos. Antecedentes Gineco-obstetricos: Menarquia 12 años, ciclos: 5/28, eumenorreica, niega sexarquia. Antecedentes Familiares: No contributorios. Examen funcional: Refiere ganancia de peso de aproximadamente 5 kilos en los últimos 3 meses asociado a aumento de la ingesta, refiere sudoración en manos con EA, niega poliuria, polidipsia y polifagia, refiere cefalea, sensación de mareos a predominio nocturno que mejoran con la ingesta de alimentos, movimientos tónico-clónicos generalizados con retroversión ocular y relajación de esfínteres que responden a solución dextrosa en 2 oportunidades, palpitaciones (posterior a los episodios tónico-clónicos). Niega dietas para perder peso, niega estar inconforme con su apariencia física.

Al examen físico de ingreso (25/06/13): SV: PA: 100/60 mmHg, sin variación postural, FC: 78x', FR: 18x', Peso: 52 Kg, Talla: 1,51 m, IMC: 22,8 Kg/m<sup>2</sup>, T: 37°C. Clínicamente estable, afebril, hidratada, eupneica, colaboradora. Piel y faneras: buena coloración de piel y mucosas. Sin acantosis,

ni acrocordones. Ojos: pupilas isocóricas, normorreactivas a la luz. Cuello: móvil, simétrico, tiroides no visible, no palpable. Tórax: simétrico, normoexpansible. Sin cicatrices. Respiratorio: murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares sin adventicios. Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, sin R3 ni R4. Gastrointestinal: plano, blando, no doloroso a la palpación, sin visceromegalias. Abdomen: ruidos hidroaéreos presente, blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias. Extremidades: simétricas, sin deformidades, eutróficas, sin edema. Neurológico: consciente, orientada en los 3 planos, no afasia, no apraxia, no agnosia. Funciones cerebrales generales y específicas y funciones cerebelosas conservadas. Pares craneales indemnes. Fuerza muscular: V/V. ROT: 2/4. Glasgow: 15pts.

Ingresa al servicio de cirugía IV del Hospital Universitario de Caracas el 25/06/13, se realiza prueba de ayuno de 72 horas, a las 10 horas del inicio de la misma se evidencia triada de Whipple, se toman muestras de glucemia, insulina y péptido C, se corrobora hiperinsulinismo endógeno (glucemia: 40 mg/dl, insulina: 46,7  $\mu$ UI/ml y péptido C: 3,21 ng/ml). (Los resultados de laboratorio se resumen en la Tabla 1).

Se realizan estudios de localización ante la sospecha clínica de insulinoma; TAC abdomino-pélvica con doble contraste sin alteraciones, ecoendoscopia sin evidencia de lesiones. El 24/07/13 es llevada a mesa operatoria, se realiza laparotomía abierta, incisión subcostal bilateral, con ecografía intraoperatoria normal, a la palpación bimanual evidencian cabeza de páncreas con aspecto pseudonodular y lesión nodular de 15 mm localizada en borde superior entre cuerpo y cola de páncreas, la cual fue sometida a biopsia extemporánea, lesión sugestiva de malignidad, se decidió realizar pancreatectomía distal del 65% del páncreas y esplenectomía. Biopsia post-operatoria reportó: hiperplasia de las células de los islotes de Langerhans, núcleo hiper cromático sin atipias, citoplasma claro abundante (Ver Figura 1). En el post-operatorio mediato (48 horas) presenta alza térmica en 39°C y dolor abdominal, se realiza TAC abdominal control que

**Tabla I.** Resultados paraclínicos de la paciente por fecha.

Parámetro	Resultado 16/03/13	Resultado 26/03/13	Resultado 25/06/13	Resultado 18/10/13
Hb	13.9		13	
Hto	42.8%		40%	
GB	17400		12000	
Seg	62%		65%	
Glic basal	48 mg/dl	75 mg/dl	40 mg/dl	41mg/dl <sup>a</sup>
Insulina basal			46.7 $\mu$ UI/ml	25.7 $\mu$ UI/ml <sup>a</sup>
Péptido C basal			3.21 pg/ml	3.83 pg/ml <sup>a</sup>
Urea	15		13	
Creat	0.7		0.8	
Ácido úrico	3.0			
Na+	138 meq/l	146 meq/l	136 meq/l	
K+	4.5 meq/l	4.7 meq/l	4.0 meq/l	
P		4.6 meq/l		
Cl-	102	106 meq/l	105	
Ca+2	8.6 mg/dl	9.8 mg/dl		
PTH		15		
TSH		2.3		
T4I		0.82 ng/ml		
Anti- TPO		Neg		
TGO	18		20	
TGP	22		23	
LDH	115		100	
PCR	0.7			

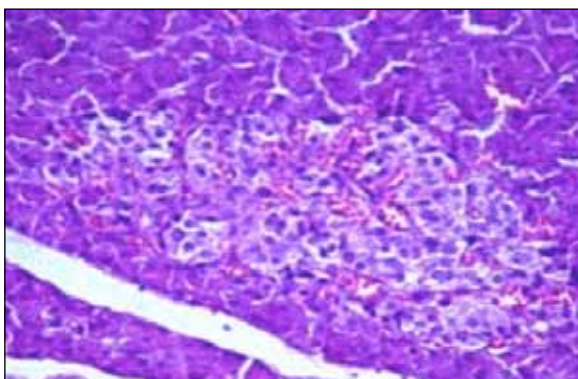
<sup>a</sup>Resultados post-quirúrgicos

reporta colección subaponeurótica en epigastrio de 140cc, cuyo cultivo arrojó *Acinetobacter baumannii*; se indicó tigeciclina por 14 días con mejoría. Egresada en condiciones clínicas estables el 24/08/13. Se mantiene 2 meses asintomática, en Octubre/2013 presenta síntomas hipoglucémicos similares (excepto por la ausencia de episodios convulsivos) asociados a valores de glucemia de 60 mg/dl; se reingresa, en hospitalización se mantiene asintomática, se realizan paraclínicos en ayunas (18/10/2013): Glucemia: 41mg/dl, Insulina > 25,7 $\mu$ UI/ml, Péptido C: 3,83ng/ml; se sugiere completar la cirugía pero familiares rechazan sugerencia. Se inicia tratamiento farmacológico vía oral con verapamilo 40 mg cada 8 horas (ante ausencia en el país de Diazóxido).

La paciente ha evolucionado satisfactoriamente, en control por la consulta externa de endocrinología.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico es difícil



**Fig. 1:** Nótese células  $\beta$  de los islotes pancreáticos agrupadas en islotes, hiperplásicas, con citoplasma claro abundante y núcleo hiper cromático.

diferenciar la nesidioblastosis de un insulinoma, ambas cursan con síntomas de hipoglucemia amenazante para la vida que mejora tras el aporte de glucosa (triada de Whipple)<sup>8</sup>; la hipoglucemia generalmente aparece tras un periodo de ayuno, sin embargo en contraste con los pacientes con insulinoma, también puede aparecer en el período post-prandial; en la paciente se evidenció esta presentación clínica típica, siendo la presentación de síntomas más comunes en la madrugada, cónsono con un periodo de ayuno más prolongado; no se evidencian hipoglucemias post-prandiales, las cuales están más comúnmente descritas en pacientes post cirugía bariátrica. El diagnóstico es histológico y los criterios incluyen: 1.-aumento del tamaño y número de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, 2.-incremento del número de islotes periductales, 3.-núcleo hiper cromático, 4.-abundante citoplasma claro, 5.-exclusión microscópica e inmunohistoquímica de un insulinoma, la biopsia de esta paciente cumple con 3 de los criterios histológicos para definir nesidioblastosis siendo suficiente para el diagnóstico la presencia de al menos 2 de estos criterios en la biopsia.

Algunos autores sugieren un componente genético en la etiología de la nesidioblastosis, como alteración en la expresión de los genes ABCC8 (SUR 1), KCNJ11 (Kir 6.2), GCK, GLUD1

en recién nacidos<sup>7</sup>, y en adultos a mutaciones secundarias a un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o a mutaciones de *novo* de los genes del SUR1 (gen ABCC8) o del canal rectificador de potasio Kir 6.2 (gen KCNJ11)<sup>11</sup>; en aquellos pacientes donde existe la sospecha clínica de un patrón heredo-familiar (al menos un familiar afectado en primer grado) se sugiere el estudio genético con fines de consejería pre-concepcional para las próximas gestaciones; el estudio genético no está aún estandarizado para esta enfermedad, ni disponible en Venezuela, en el caso descrito no existen antecedentes familiares de sospecha para pensar en un componente heredo-familiar, por lo cual no fueron solicitados los estudios genéticos previamente señalados.

Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios de imagen con frecuencia no permiten evidenciar la lesión, siendo negativos los hallazgos en la ecosonografía abdominal, tomografía axial computarizada de abdomen y ecoendoscopia<sup>8</sup> en la nesidioblastosis, a diferencia de los hallazgos de estas pruebas en el insulinoma en las cuales presentan una alta sensibilidad, principalmente en lesiones mayores de 2 cms y localizadas en la cabeza y cuerpo del páncreas, (TAC abdominal con contraste y multicortes con sensibilidad del 95%, ecoendoscopia sensibilidad 99%). En nuestra paciente no fue evidenciada ninguna lesión por estudio de imagen incluyendo ecosonografía intraoperatoria, la cual tiene una sensibilidad del 99% para la detección de lesiones ocupantes de espacio en el páncreas<sup>8</sup>.

Están descritas otras técnicas de imagen para el estudio de la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, tales como: resonancia magnética por imagen, gammagrafía marcada con octreotide, gammagrafía marcada con péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), tomografía por emisión de positrones (PET) con fluoro-18-L-dihidroxifenilalanina (18-F-DOPA), las cuales tienen una muy baja sensibilidad para el diagnóstico de nesidioblastosis siendo usadas como pruebas de segunda línea ante la sospecha diagnóstica de un insulinoma, patología para la cual estos estudios alcanzan una sensibilidad del 50-60%<sup>12</sup>; también se describe la realización del

muestreo venoso simple previa cateterización arterial pancreática (arterias gastroduodenal, hepática propia, esplénica y mesentérica superior) con medición de los niveles de insulina basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posterior a la administración de calcio intraarterial (gluconato de calcio diluido en 5cc de solución fisiológica) a razón de 0,025 meq/Kg, prueba que se basa en la capacidad del calcio de estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas; conociendo la correlación anatómica de la zona irrigada por la arteria, se puede predecir un aumento localizado (insulinoma) o difuso (nesidioblastosis) de la secreción de insulina, una prueba positiva evidenciará un gradiente insulina pre y post-estimulo de 1:2 a 1:4 a los 30-60 minutos respectivamente, o un valor igual o mayor al doble del basal a los 120 minutos; esta prueba en manos expertas alcanza una sensibilidad del 100% con especificidad del 99%<sup>13</sup>, en nuestra paciente no se realizó dicha prueba por limitación de recurso humano (radiólogo intervencionista con experiencia en este procedimiento).

El tratamiento de la nesidioblastosis es la resección quirúrgica del páncreas<sup>9,10</sup>, siendo controversial la extensión de la cirugía; la mayoría de los pacientes son sometidos a una pancreatectomía casi total (resección del 90-95% del páncreas), mientras que otros son tratados con una resección subtotal (60-80% del páncreas)<sup>3</sup>. En vista del hallazgo reportado en la biopsia extemporánea se tomó la conducta de realizar pancreatectomía subtotal distal del 65% de extensión del páncreas, motivo por el que la paciente no fue sometida en un primer tiempo a una resección quirúrgica más extensa. De acuerdo con Witteles y col, el 40% de los pacientes sometidos a una resección pancreática casi total desarrollarán diabetes mellitus insulino-dependiente<sup>14</sup>, mientras que el 45% de los pacientes sometidos a una resección pancreática subtotal (60-80%) ameritarán reintervención quirúrgica en los próximos 5 años por recidivas<sup>15</sup>; en este caso se evidenció recidiva sintomática a los dos meses de la cirugía coincidiendo con lo reportado por Witteles y col<sup>14</sup>.

En el manejo médico de las recidivas está indicado el Diazóxido<sup>15</sup>, un hipotensor derivado

de las benzotiadizinas, que al administrarse vía oral inhibe la liberación de insulina por activación de los canales de potasio sensibles al ATP, lo cual evita su cierre inhibiendo así la secreción de esta hormona<sup>16</sup>, fármaco que ha sido probado con eficacia en varias series de casos<sup>17</sup>, su uso está asociado a retención hídrica, hipotensión, hipertricosis y supresión ósea; también están descritos en el manejo médico otras opciones terapéuticas que incluyen análogos de la somatostatina, glucocorticoides y bloqueantes de los canales de calcio; estas últimas con muy poca experiencia en la literatura, existiendo reportes de casos aislados de su uso para insulinoma, tales como los descritos por Witteles y col<sup>14</sup>, quien refiere 2 casos de nesidioblastosis (pacientes femeninas de 48 y 53 años) en quienes se evidenció recidiva post-operatoria inmediata de síntomas hipoglucémicos posterior a pancreatectomía subtotal del 70%, y se inició manejo terapéutico con bloqueante de los canales de calcio, Verapamilo 80 mg vía oral cada 8 horas, con buena respuesta terapéutica, con un seguimiento de los casos a 15 años, con evidencia de efectividad y ausencia de complicaciones asociadas al uso del mismo; no hay casos reportados en la literatura del uso de este fármaco en adolescentes ni del uso de dosis subterapéuticas como las recibidas en el presente caso (40 mg cada 8 horas); el tratamiento de primera línea con Diazóxido no pudo ser iniciado por la no disponibilidad del mismo en nuestro país, se inició Verapamilo, se decide iniciar dosis menores de las descritas en vista de cifras tensionales en el límite inferior bajo, se observó respuesta clínica satisfactoria para la edad. El tratamiento médico deberá estar acompañado del manejo nutricional con aporte de carbohidratos de absorción lenta distribuidos en 6 comidas diarias para optimizar su eficacia<sup>2</sup>, en este caso se cumplieron las indicaciones nutricionales realizadas en evaluación por nutricionista. Hasta el momento de la presentación de este caso la paciente presenta evolución clínica satisfactoria.

En conclusión, la nesidioblastosis es una causa rara de hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto. La incidencia de nesidioblastosis en el adulto es desconocida pero se estima muy baja

según reporte de series de casos. Los síntomas clínicos se basan en la presencia de la triada de Whipple y son indistinguibles del insulinoma. Los estudios de imágenes no aportan datos específicos, los análisis de laboratorio se basan en la documentación del hiperinsulinismo endógeno. El diagnóstico es histológico, con cambios en la morfología de las células  $\beta$  dadas por la hiperplasia e hipertrofia de las mismas, núcleos hiperocrómicos y citoplasma claro abundante. El tratamiento es quirúrgico, siendo recomendada la pancreatoclectomía casi total por su bajo riesgo de recidiva. El manejo médico se reserva para casos en los que el riesgo quirúrgico es elevado y en recidivas, habiendo poca experiencia en la efectividad de esta conducta.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dravecka I, Laruzova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma* 2014;61:252-256.
2. Babinska A, Jaskiewicz K, Karaszewski B, Tukianski M, Sworzczak K. Nesidioblastosis: a rare cause of hypoglycemia in adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:350-353.
3. Laidlaw GF. Nesidioblastoma the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938;14:125-134.
4. Raffel A, Krausch M, Anlauf M, Wiebel D, Brauns S. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: A diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 2007;141:179-184.
5. Antunes JD, Gefner ME, Lippe BM, Lanau BM. Hypoglycaemia in children: differentiating hyperinsulinaemic from nonhyperinsulinaemic causes. *J Pediatr* 1990;116:990-994.
6. Kloppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008;39:3-8.
7. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009;22:239-245.
8. Qintar M, Sibai F, Taha M. Hypoglycemic due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med* 2012;2:45-47.
9. Then C, Apostolopoulos Y, Seissler J, Lechner A. Refractory Idiopathic Non- Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia in an adult: Case Report and Review of the literature. *J Pancreas* 2013;14:264-268.
10. Gupta A, Patel R, Nagral S. Adult onset Nesidioblastosis Treated by Subtotal Pancreatectomic. *J Pancreas* 2013;14:286-288.
11. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol* 2011;17:137-143.
12. Ferrario C, Stoll D, Boubaker A, Matter M, Yan P, Puder JJ. Diffuse nesidioblastosis with hypoglycemia mimicking an insulinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:2-6.
13. Nakagawa A, Ueno K, Ito M, Okamoto S, Uehara K, et al. Insulin responses to selective arterial calcium infusion under hyperinsulinemic euglycemic glucose clamps: case studies in adults nesidioblastosis and childhood insulinoma. *Endocr J* 2007;54:27-33.
14. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa E, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg* 2001;136:656-663.
15. Godoy J. Nesidioblastosis. Experiencia de 10 años en Hospital Pediátrico de Tegucigalpa. Honduras. *Rev Méd Hondureña* 1994;62:56-61.
16. Casas V, Fernández A, Rodríguez M, González G. Nesidioblastosis focal y difusa. *Med Clin (Barc)* 2002;119:197-9.
17. Arao T, Okada Y, Hirose A, Tanaja Y. A rare case of adult-onset nesidioblastosis treated successfully with diazoxide. *Endocr J* 2006;53:95-100.