



Nesidioblastosis en el adulto tratado mediante pancreatectomía corporo – caudal laparoscópica con preservación del bazo y de los vasos esplénicos (técnica de Kimura): Descripción general y presentación de un caso

Carlos Alberto Córdova-Velázquez,* Martín Palacios-Arenas,* Mariana Barragán-Padilla,*
Adrián Regalado-Aquino,* Luz Estefanía González-Gallegos,** Bernal Humberto Esquinca-Moreno***

* Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

** Departamento de Cirugía General, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

*** Departamento de Patología Quirúrgica, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Adult nesidioblastosis treated by laparoscopic distal pancreatectomy with preservation of the spleen and splenic vessels (Kimura technique): Overview and case report

REVISTA MEXICANA DE CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO / Vol. 12 Núm. 3 / Julio-Septiembre, 2023 / p. 87-93

RESUMEN

Introducción. La nesidioblastosis en el adulto o síndrome hipoglucémico pancreático no insulinoma (SHPNI), es una causa infrecuente de síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno (SHHE). El diagnóstico es complejo y la etiología es desconocida. El método recomendado para el estudio de hipoglucemia es el test de ayuno de 72 horas; el cual confirma el diagnóstico de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno. El tratamiento quirúrgico de elección aún no se encuentra estandarizado. El objetivo del presente trabajo es el reporte de un caso, y realizar una revisión de la literatura sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con nesidioblastosis.

Caso clínico. Se presenta un caso de nesidioblastosis en una mujer de 28 años que debutó con cuadros de alteración del sensorio asociado a hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno. Los estudios preoperatorios descartaron lesiones o tumoraciones en páncreas. Por la sintomatología severa recurrente y la frecuencia de localización anatómica de esta patología, se realizó

ABSTRACT

Introduction. Adult nesidioblastosis, or non-insulinoma pancreatic hypoglycemic syndrome (NIPHS), is a rare cause of hypoglycemic syndrome due to endogenous hyperinsulinism (EHHS). The diagnosis is complex and the etiology is unknown. The recommended method for the study of hypoglycemia is the 72-hour fasting test, which confirms the diagnosis of hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. The surgical treatment of choice is not yet standardized. The aim of the present work is to report a case, to review the literature on the diagnostic and therapeutic approach to patients with nesidioblastosis.

Clinical case. We present a case of nesidioblastosis in a 28-year-old woman who presented with sensory disturbance associated with hypoglycemia with endogenous hyperinsulinism. Preoperative studies ruled out lesions or tumors in the pancreas. Due to the recurrent severe symptomatology and the frequency of anatomic localization of this pathology, laparoscopic corporocaudal pancreatectomy was performed with

Correspondencia:

Carlos Alberto Córdova-Velázquez M.D.

Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”
Calzada Vallejo s/n, Col. La Raza, Alc. Azcapotzalco, C.P. 07790. Ciudad de México, México.

Teléfono: (+52) 9622421084

Correo electrónico: albertcordova@hotmail.es

pancreatectomía corporocaudal laparoscópica con preservación de bazo y vasos esplénicos, concluyendo nesidioblastosis.

Conclusiones. La nesidioblastosis es una patología infrecuente en adultos; debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno sin lesiones o tumoraciones en páncreas. El tratamiento definitivo es quirúrgico. Sin embargo, se deberán utilizar todos los estudios bioquímicos y de imagen para un abordaje preoperatorio completo antes de decidir la técnica quirúrgica. En caso de no tener disponible el cateterismo para estimulación pancreática intra arterial; por la frecuencia de localización puede considerarse la realización de pancreatectomía corporocaudal (70%) ante la sospecha de nesidioblastosis.

Palabras clave. Nesidioblastosis, hipoglucemia, pancreatectomía, hiperinsulinismo, insulinoma.

preservation of the spleen and splenic vessels, concluding nesidioblastosis.

Conclusions. Nesidioblastosis is an infrequent pathology in adults; it should be considered as a differential diagnosis in patients with hypoglycemic syndrome due to endogenous hyperinsulinism without lesions or tumors in the pancreas. The definitive treatment is surgical. However, all biochemical and imaging studies should be used for a complete preoperative approach before deciding on the surgical technique. If catheterization for intra-arterial pancreatic stimulation is not available, corporocaudal pancreatectomy (70%) may be considered for suspected nesidioblastosis due to the frequency of localization.

Key words. Nesidioblastosis, hypoglycemia, pancreatectomy, hyperinsulinism, insulinoma.

INTRODUCCIÓN

La nesidioblastosis es una causa infrecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica en adultos. El término “nesidioblastosis” es derivado del griego *nesidion* que significa “islas” y *blastos* que se refiere a germinación.¹ La principal causa de síndrome de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en adultos es un insulinoma.² La nesidioblastosis representa el 0.5 al 7% de los casos de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en los adultos; y la primera serie de casos reportada fue en 1981, por Harness, *et al.*³⁻⁶ El método recomendado para el estudio de hipoglucemia es el test de ayuno de 72 horas, el cual confirma el diagnóstico de hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno.⁷ Nosotros presentamos un caso de nesidioblastosis en una paciente que manifestó hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, tratada mediante pancreatectomía corporocaudal con preservación de bazo y de vasos esplénicos (técnica de Kimura). Se expone el abordaje diagnóstico-terapéutico y una revisión de la literatura. El presente trabajo es reportado acorde a los criterios SCARE.⁸

CASO CLÍNICO

En junio de 2022, paciente femenino de 28 años de edad, con antecedente de síndrome de ovario poliquístico desde los 12 años con uso de anticonceptivos orales combinados, presentaba cuadro de dolor abdominal tipo cólico de predominio en hipocondrio derecho asociado a fatiga y cefalea; manifestó diaforesis, temblor generalizado y lipotimia mientras realizaba sus actividades cotidianas, por lo que fue

admitida en otro hospital en donde por medio de estudios de laboratorio se evidenció glucosa de 50 mg/dL; posteriormente presentando episodios recurrentes de misma sintomatología con glicemias de hasta 35 mg/dL, con mayor frecuencia en horario de 12:00-04:00 horas, durante la actividad física, con avidez por alimentos dulces. También se asociaba con episodios de lipotimia y glucosa capilar de 40 mg/dL, por lo que iniciaban tratamiento con solución glucosada, con mejoría de la sintomatología (Triada de Whipple). Es enviada al Hospital de Especialidades del CMN La Raza donde se inicia protocolo de estudio. Se hizo abordaje de hipoglucemia con prueba de ayuno de 72 horas, iniciando prueba a las 14:00 horas y manifestando hipoglucemia sintomática de 52 mg/dL a las 12 horas de ayuno, por lo que se realizó toma de muestras para medición de péptido C, proinsulina, insulina y cortisol; confirmando hipoglucemia hiperinsulinémica, con glucosa central de 42 mg/dL e insulina de 94.6 (mU/mL), cortisol sin cambios. A la exploración física, el abdomen se encontraba blando, sin masas palpables, peristalsis presente, por lo que se inició protocolo de estudio por presencia de síndrome hipoglucémico por insulinismo endógeno (SHHE). La tomografía abdominal evidenció páncreas sin alteraciones estructurales demostrables (Figura 1). La resonancia magnética nuclear de abdomen, no evidenció lesiones o tumoraciones en páncreas (Figura 2). Posteriormente se realizó rastreo corporal con ^{99m}Tc HYNIC TOC Octreotide 10 mCi, sin evidencia de patología asociada a presencia de receptores de somatostatina (Figura 3). Dada la persistencia de la sintomatología severa recurrente y ante sospecha de nesidioblastosis, se sesionó el caso decidiendo realizar pancreatectomía corporocaudal

laparoscópica con preservación de bazo y vasos esplénicos (técnica de Kimura). En la cirugía se identifica páncreas de aproximadamente 10x4 cm, sin observar tumoración macros-

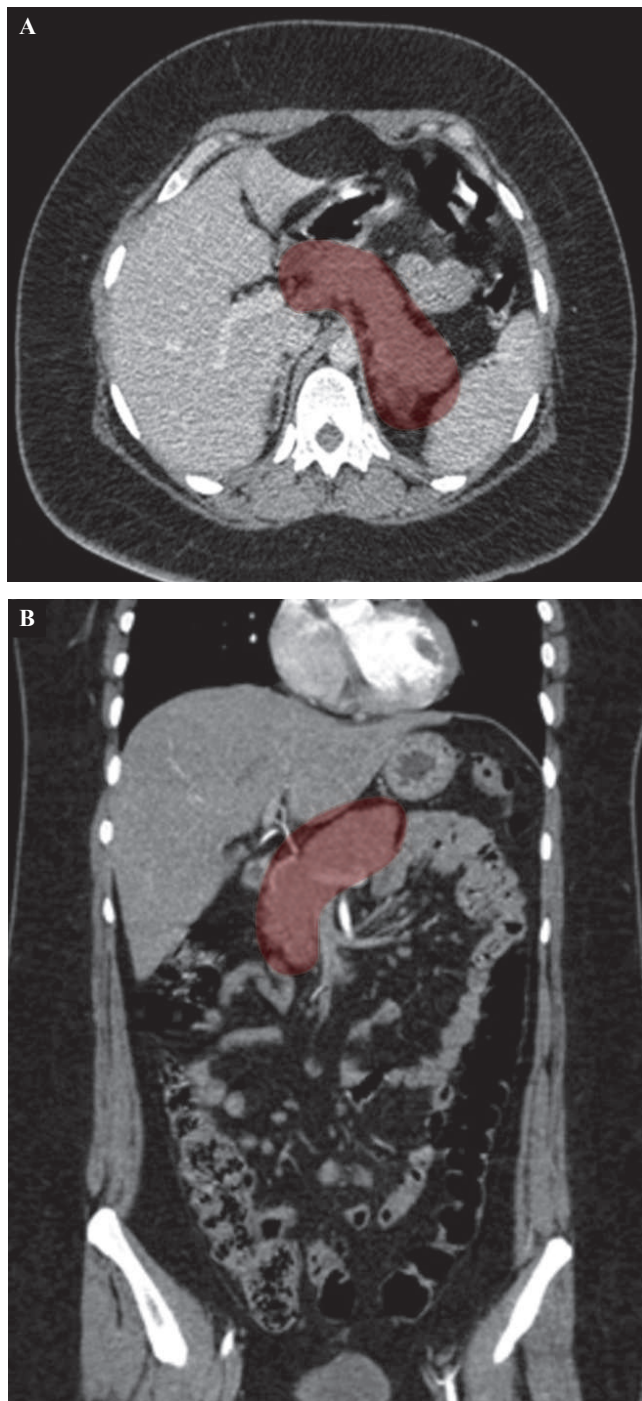


Figura 1. Tomografía axial computarizada trifásica. **A.** Corte transversal, fase venosa, sin alteraciones en páncreas. **B.** Corte coronal, fase arterial. Sin alteraciones en páncreas.

cópica ni adenopatías sospechosas. Se realizó pancreatometomía corporocaudal laparoscópica con duración de 3 horas, sangrado de 200 cc, sin incidentes y/o accidentes, se colocó drenaje cerrado. Egresó paciente a recuperación estable, sin requerir manejo de aminos y con ventilación espontánea. La evolución posquirúrgica cursó sin complicaciones, con glucosa sérica dentro de parámetros normales, sin presentar nuevos cuadros de hipoglucemias. La paciente se egresó 3 días posteriores, sin eventualidades.

El departamento de patología reportó cuerpo y cola páncreas con medidas de 6 x 4 x 3 cm, de apariencia macroscópica normal (*Figura 4*). Hiperplasia irregular de islotes de Langerhans, hiper cromasia de células β con distribución atípica, márgenes quirúrgicos negativos. Positividad para cromogranina, sinaptosina e insulina en islotes hiperplásicos, confirmando nesidioblastosis (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

La nesidioblastosis se describió por primera vez en 1938 por Laindlaw.⁹ Su causa no se conoce claramente; sin embargo, genéticamente se ha relacionado con los síndromes hipoglucémicos hiperinsulinémicos pancreatogénicos. Actualmente se asocian a los genes ABCC8, KCNJ11, HNF4A, HNF1A, GLUD1, GCK, HADH1, UCP2, MCT1, HK1 y PGM1; además de síndromes genéticos como Turner y Beckwith-Wiedemann.¹⁰ Goudswaard, *et al.*, propusieron que la nesidioblastosis puede desarrollarse, secundario a un feedback aberrante de las células de los islotes.¹¹ En población pediátrica se ha asociado a mutaciones genéticas en ABCC8, KCNJ11, GLUD1; sin embargo, estas no se han visto relacionadas en los adultos.^{12,13} Se ha planteado que la nesidioblastosis es causada por niveles elevados de factores tróficos de células β en sujetos sometidos a cirugía bariátrica.^{14,15} También se ha

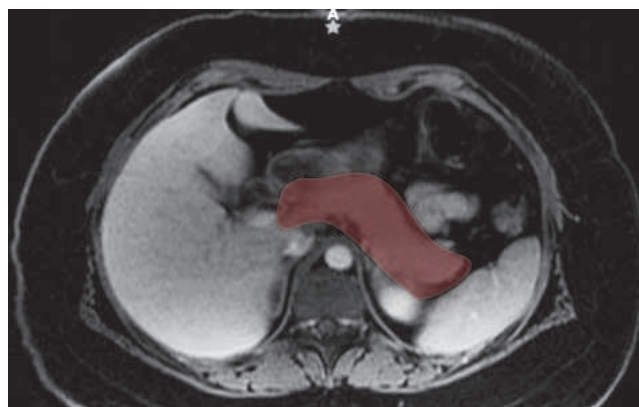


Figura 2. Resonancia magnética nuclear de abdomen (Water Ph4Ax Lava-Flex Dinámico). Sin evidencia de lesiones o tumoraciones en el páncreas ni el resto del abdomen.

descrito en ratones portadores del virus del sarcoma murino de moloney transgén T grande, que desarrollaron tumores hereditarios incluyendo tumores endocrinos pancreáticos y nesidioblastosis.¹⁶ Funcionalmente, las células de los islotes derivadas de la nesidioblastosis tienen una mayor secreción

de insulina basal, un mayor contenido general de insulina y mayor expresión del ARNm de insulina.¹⁷

La presentación clínica de la nesidioblastosis resulta similar a la del insulinoma, por lo que la prueba de ayuno de 72 h resulta indispensable para definir el hiperinsulinis-

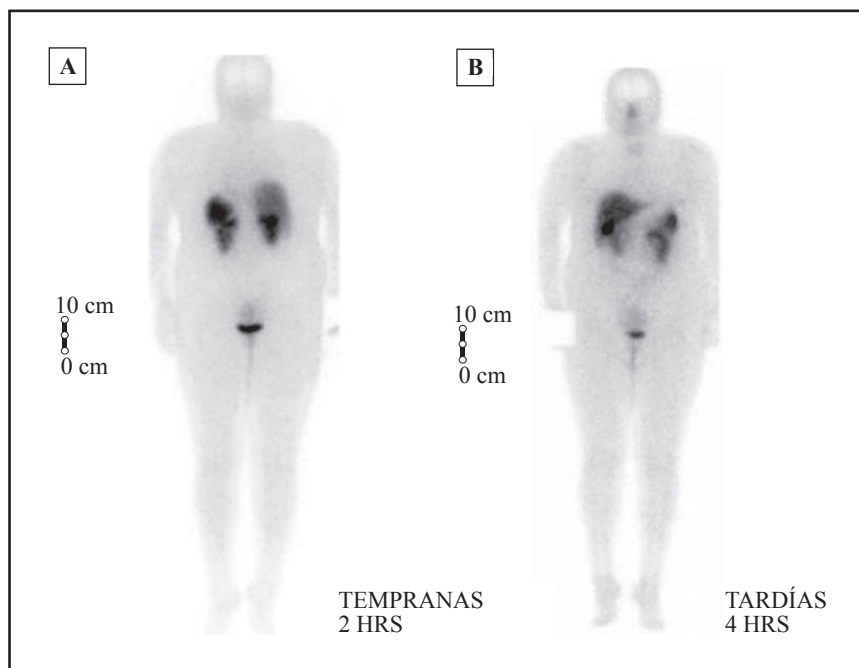


Figura 3. Rastreo corporal con ^{99m}Tc HYNTOC Octreotide 10 mCi. **A.** Fase temprana. **B.** Fase tardía. Estudio gamma-gráfico sin evidencia de patología asociada a presencia de receptores de somatostatina. No se observan concentraciones anormales fuera de sitios habituales de captación.

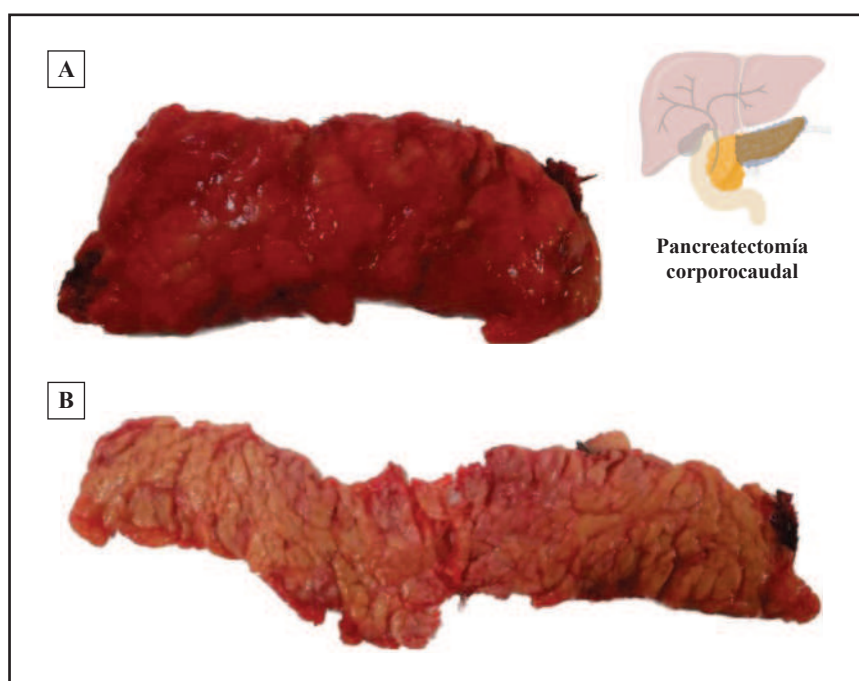


Figura 4. Espécimen quirúrgico producto de pancreatectomía corporecaudal. **A.** Producto de pancreatectomía corporecaudal, sin evidencia de lesiones macroscópicamente visibles. **B.** Sección transversal de espécimen quirúrgico.

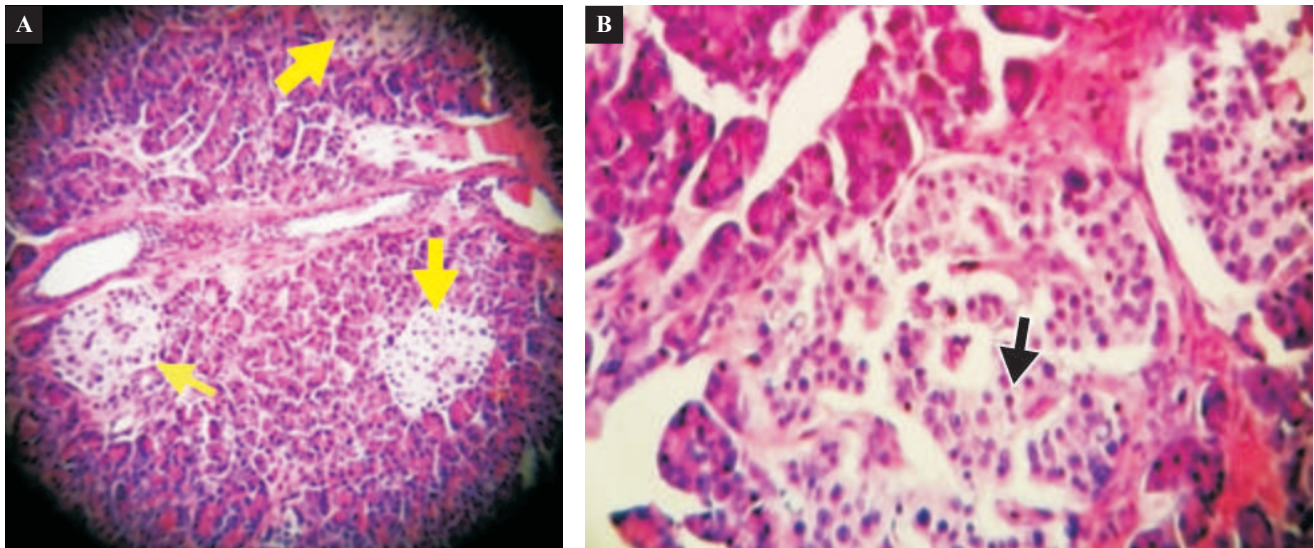


Figura 5. Histopatología. **A.** Hiperplasia irregular de islotes de Langerhans con distribución atípica (flechas amarillas). **B.** Células β de los islotes pancreáticos agrupadas en islotes, hiperplásicas, con citoplasma claro abundante y núcleo hiper cromático (flecha negra).

mo endógeno y documentar la tríada de Whipple (glucosa plasmática $< 45\text{--}55\text{ mg/dL}$, clínica adrenérgica y/o síntomas neuroglucopénicos, que se resuelven rápidamente con la ingesta de glucosa intravenosa).^{18,19} El diagnóstico por imagen de la nesidioblastosis difusa puede ser limitado. Para la nesidioblastosis focal, las imágenes convencionales reportan una sensibilidad similar al insulinoma: (85%) para la prueba de estimulación con calcio arterial y muestreo venoso, el ultrasonido endoscópico (76%), resonancia magnética (58%), tomografía computarizada (54%) y para la PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-exendina-4 (97%).²⁰ Para el abordaje diagnóstico de los pacientes con síndrome de hipoglucemia no insulinomatoso (nesidioblastosis) se recomienda el test de estimulación selectiva arterial con gluconato de calcio, la cual se basa en la inyección de gluconato de calcio en arterias selectivamente cateterizadas (gastroduodenal, esplénica, mesentérica superior y hepática).

El incremento del doble del nivel sérico de insulina del muestreo venoso hepático es representativo de la localización del área pancreática correspondiente evaluada. Por lo tanto, si se produce aumento del valor de insulina en la vena hepática posterior a inyección de calcio en la arteria gastroduodenal, sugeriría la presencia focos pancreáticos de mayor producción en la cabeza del páncreas; si se produce en la arteria mesentérica superior, podría localizarse en el proceso uncinado; y cuando se detecta a través de la estimulación en la arteria esplénica sugiere la presencia en el cuerpo y cola del páncreas.^{21,22} Santibáñez, *et al.*, estimaron una sensibilidad del 87.5% para ubicar topográficamente un insulinoma de manera preoperatoria para la prueba de estimulación

selectiva arterial.²³ Por otro lado, Torres, *et al.*, reportaron el caso de un paciente con hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno a quien se realizó estimulación por medio de cateterismo selectivo, ocurriendo incremento de la concentración de insulina en los cuatro vasos canalizados, sugiriendo un proceso pancreático difuso.^{24,25} Sin embargo, el diagnóstico confirmatorio será el escrutinio histopatológico. Los criterios histológicos mayores y menores para el diagnóstico de nesidioblastosis en adultos son: la hipertrofia de las células beta con núcleos pleomórficos en un foco de hiperplasia de los islotes de Langerhans o en todos los islotes pancreáticos. Puede presentarse como nesidioblastosis focal (nódulos en el 40% de páncreas) o nesidioblastosis difusa (nódulos en más del 60% del páncreas).^{26,27}

El tratamiento de elección sigue siendo la resección quirúrgica y rara vez se usa el manejo médico como primera terapia porque el diagnóstico se confirma principalmente con el análisis histopatológico posterior a la intervención quirúrgica. El fármaco más utilizado es el diazóxido a dosis reportadas entre 225 a 300 mg/día y con seguimiento entre 34 a 40 meses en pacientes que se consideran inoperables; este fármaco se une al dominio SUR1 que abre los canales K^+ ATP lo que reduce la liberación de insulina de las células β pancreáticas.^{28,29} Los fármacos de segunda línea son los análogos de la somatostatina como el octreotida y lanreotida, pero en algunos casos puede presentar poca afinidad con los receptores de somatostatina reduciendo su eficiencia.³⁰ Actualmente la literatura evidencia que la resección del 60-89% de parénquima pancreático (pancreatectomía corporocaudal) presenta un 70% de tasa de éxito del mantenimiento de

normoglucemia, con un riesgo de fístula pancreática entre 3 al 45% y un riesgo que oscila entre 10 y 40% de diabetes postquirúrgica.³¹

Hasta el momento no se ha llegado a un consenso sobre los estudios preoperatorios a realizar y la cantidad de parénquima pancreático a resear, siendo en muchas ocasiones necesario realizar múltiples intervenciones quirúrgicas. Se sugiere no realizar resecciones extensas por el alto riesgo de cursar con diabetes postquirúrgica.³² También se encuentra descrito en la literatura internacional que en el caso de no encontrar una tumoración pancreática en estudios preoperatorios en pacientes con síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno se recomienda realizar resección pancreática como tratamiento definitivo dada la alta probabilidad de nesidioblastosis.^{33,34}

CONCLUSIONES

Nuestro caso demuestra claramente el desafío en la decisión y técnica quirúrgica debido a que no es posible identificar una tumoración por métodos de imagen. Siendo la nesidioblastosis en el adulto una causa infrecuente de síndrome de hipoglucemia hiperinsulinémica, que debe considerarse en todo paciente con hipoglucemia acompañado de hiperinsulinismo endógeno sin alteraciones estructurales pancreáticas en estudios preoperatorios. El tratamiento definitivo es quirúrgico, y se sugiere realizar los estudios necesarios para un abordaje preoperatorio completo. En caso de no tener disponible el cateterismo para estimulación pancreática intra arterial como en nuestro caso, y dada la frecuencia de localización anatómica en cuerpo y cola del páncreas, se sugiere la realización de pancreatectomía corporocaudal laparoscópica (70%) en todo caso sospechoso de nesidioblastosis.

REFERENCIAS

1. Fong T, Warner N, Kumar D. *Pancreatic Nesidioblastosis in Adults*. *Diabetes Care* 1989; 12(2): 108-14. doi: 10.2337/diabetes.12.2.108
2. Fajans SS, Floyd JC Jr. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294(14): 766-72. doi: 10.1056/NEJM197604012941408.
3. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg* 2001; 136(6): 656-63. doi: 10.1001/archsurg.136.6.656.
4. Lee WL, Won JG, Chiang JH. Selective intra-arterial calcium injection in the investigation of adult nesidioblastosis: a case report. *Diabet Med* 1997; 14: 985-8.
5. Weinstock G, Margulies P, Kahn E, Susin M, Abrams G. Islet cell hyperplasia: an unusual cause of hypoglycemia in an adult. *Metabolism* 1986; 35(2): 110-7. doi: 10.1016/0026-0495(86)90109-5
6. Harness JK, Geelhoed GW, Thompson NW. Nesidioblastosis in Adults: A Surgical Dilemma. *Arch Surg* 1981; 116(5): 575-80. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380170055010
7. Davi' M, Pia A, Guarnotta V, Pizzi G, Colao A, Faggiano A. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016; 40(1): 9-20.
8. Agha R, Fowler A, Saeta A. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *International Journal of Surgery* 2016; 34: 180-6.
9. Laidlaw GF: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14(2): 125.
10. Stanley CA: Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3): 815-26.
11. Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP. Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: a secondary phenomenon. *Hum Pathol* 1986; 17(1): 46-54. doi: 10.1016/s0046-8177(86)80154-x. PMID: 2867969.
12. Orujov M, Lai KK, Forse CL. Concurrent Adult-Onset Diffuse β -Cell Nesidioblastosis and Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol* 2019; 27(8): 912-8. doi: 10.1177/1066896919858129.
13. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nesidioblastosis after Gastric-Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 249-54. doi: 10.1056/NEJMoa043690
14. Service F, Natt N, Thompson G, Grant C, van Heerden J, et al. Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia: A Novel Syndrome of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Adults Independent of Mutations in Kir6.2 and SUR1 Genes1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84(5): 1582-9. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5645
15. Lozano-Melendez E, Aguilar-Soto M, Graniel-Palafox LE, Ceceña-Martínez LE, Valdez-Ortiz R, et al. Adult Nesidioblastosis in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Endocrinol* 2019; 14: 7640384. doi: 10.1155/2019/7640384.
16. Götz W, Schucht C, Roth J, Theuring F, Herken R. Endocrine pancreatic tumors in MSV-SV40 large T transgenic mice. *Am J Pathol* 1993; 142: 1493-503.
17. Dieterle MP, Husari A, Proszmann SN, Wiethoff H, Stenzinger A, et al. Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Biomedicine* 2023; 11(6): 1732. doi: 10.3390/biomedicine11061732.
18. Hercus JC, Pasha P, Al Lawati S, Kim P, Mattman A, et al. Functional Localization of Adult-Onset Idiopathic Nesidioblastosis. *Case Rep Endocrinol* 2022; 7: 2022:2802975. doi: 10.1155/2022/2802975.

19. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, et al. Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3222-6.
20. Tu K, Zhao LJ, Gu J. Adult focal β -cell nesidioblastosis: A case report. *World J Clin Cases* 2023; 11(1): 150-6. doi: 10.12998/wjcc.v11.i1.150.
21. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel W. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Human Pathology* 2008; 39(1): 3-8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.09.010
22. Lopes AA, Miranda AC, Maior MS, Mello RV, Bandeira F. Nesidioblastosis Associated with Pancreatic Heterotopia as a Differential Diagnosis of Hypoglycemia: A Literature Review and Case Report. *Am J Case Rep* 2020; 21: e922778. doi: 10.12659/AJCR.922778.
23. Santibañes M, Cristiano A, Mazza O, Grossenbacher L, Santibañes E, et al. Síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno: tratamiento quirúrgico. *Cir Esp* 2014; 92: 547-52.
24. Torres-Arango S, Fernández-Baez N, Torres-González M, González-Cabrera I, López-Rosales F. Hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto. Reporte de un caso de nesidioblastosis y revisión de la literatura. *Cirugía y Cirujanos* 2021; 89(Supl.1): 70-5. doi: <https://doi.org/10.24875/ciru.20001253>.
25. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33(6): 488-92. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01158.x
26. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in 15 Adults with Diffuse Nesidioblastosis. *American Journal of Surgical Pathology* 2005; 29(4): 524-33. doi: 10.1097/01.pas.0000151617.14598.ae.
27. Lloyd RV, Douglas BR, William F. Diffuse neuroendocrine system/nesidioblastosis in adults. In Atlas of Nontumor Pathology, Washington, DC. *American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology* 2002; 287-91.
28. Demartin S, Goffette P, Christ E, Freitag MT, Maiter D, et al. Adult-onset nesidioblastosis: a challenging diagnosis revealed by glucagon-like-peptide-1 receptor imaging. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2022; 22-0325. doi: 10.1530/EDM-22-0325.
29. Dauriz M, Maneschi C, Castelli C, Tomezzoli A, Fuini A, et al. A Case report of insulinoma relapse on background nesidioblastosis: a rare cause of adult hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 773-8. doi: 10.1210/jc.2018-02007
30. Kato R, Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, et al. Successful treatment of adult-onset nesidioblastosis by continuous subcutaneous octreotide infusion in a patient on hemodialysis. *Clin Case Rep* 2021; 9: 278-81. doi: 10.1002/ccr3.3514
31. Dardano A, Daniele G, Lupi R, Napoli N, Campani D, et al. Nesidioblastosis and Insulinoma: A Rare Coexistence and a Therapeutic Challenge. *Front Endocrinol* 2020; 11: 10. doi: 10.3389/fendo.2020.0001
32. Raffel A, Krausch M M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: A diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 2007; 141(2): 179-84. doi: 10.1016/j.surg.2006.04.015
33. Campbell J, Rivers S, Harrison M, Campbell T. Treatment of hypoglycemia in infants and children. *The American Journal of Surgery* 1983; 146(1): 21-8. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90253-2](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90253-2)
34. Rinker RD, Friday K, Aydin F. Case Report: Adult Nesidioblastosis A Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1784-90. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1018844022084>