



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

PROPORCION DE REMISION DE CRISIS DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINICA EN
PACIENTES CON NESIDIOBLASTOSIS PANCREATICA SOMETIDOS A
PANCREATECTOMIA DISTAL DEL 60 AL 80% EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

ALFREDO ALEGRIA REYES

ASESOR:

DR. JESUS ARENAS OSUNA



MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes científicos.....	6
Material y métodos.....	9
Resultados.....	10
Discusión.....	13
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	22

RESUMEN: PROPORCION DE REMISION DE CRISIS DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINICA EN PACIENTES CON NESIDIOBLASTOSIS PANCREATICA SOMETIDOS A PANCREATECTOMIA DISTAL DEL 60 AL 80% EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

Objetivo: Evaluar la remisión de crisis de hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes con nesidioblastosis pancreática sometidos a pancreatectomía distal.

Diseño: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y abierto, se analizaron los expedientes clínicos de pacientes intervenidos quirúrgicamente para pancreatectomía distal por nesidioblastosis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza entre el 1º de Enero del 2005 y el 31 de Diciembre del 2009.

Resultado: 17 pacientes sometidos a pancreatectomía distal del 60 al 80%; el rango de edad fue de 35-71 años. La pancreatectomía distal con conservación esplénica fue la más practicada en 15 sujetos (88.2%) y 2 con esplenectomía (11.8%). El diagnóstico preoperatorio fue nesidioblastosis en 15 casos (79.2%) e insulinoma en 2 (20.8%). Las crisis de hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis pancreática sometidos a pancreatectomía distal del 60 al 80% remitió en 14 pacientes (82.3%), mientras que 3 (17.7%) continuaron con crisis de hipoglucemia corroborada por glucemia central en el seguimiento a 30 días.

Conclusiones: La pancreatectomía distal del 60 al 80% remite las crisis de hipoglicemia hiperinsulínica en el 82.3% en el seguimiento a 30 días del posoperatorio.

Palabras clave: nesidioblastosis, pancreatectomía distal.

SUMMARY: PROPORTION OF REMISSION OF HYPERINSULINEMIC HYPOGLYCEMIA CRISIS IN PATIENTS WITH PANCREATIC NESIDIOBLASTOSIS UNDERWENT DISTAL PANCREATECTOMY OF 60 TO 80% IN THE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

Objective: To evaluate the remission of hyperinsulinemic hypoglycemia crisis in patients with pancreatic nesidioblastosis underwent distal pancreatectomy.

Design: retrospective, transverse, descriptive, observational and open study, analyzed the medical records of patients undergoing surgery for distal pancreatectomy for nesidioblastosis in the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza from 1 January 2005 to December 31 2009.

Results: 17 patients underwent distal pancreatectomy of 60 to 80%, the age range was 35-71 years. Distal pancreatectomy with splenic preservation was the most practiced in 15 subjects (88.2%) and 2 with splenectomy (11.8%). The diagnosis before surgical was nesidioblastosis in 15 cases (79.2%) and insulinoma in 2 (20.8%). Hyperinsulinemic hypoglycemia crisis in patients diagnosed with pancreatic nesidioblastosis underwent distal pancreatectomy between 60 and 80% remit in 14 patients (82.3%) while 3 (17.7%) continued with acute hypoglycaemia confirmed by central blood glucose monitoring in 30 days.

Conclusions: The distal pancreatectomy in 60 to 80% remit hyperinsulinemic hypoglycemia crisis in 82.3% in following 30 days postoperatively.

Keywords: nesidioblastosis, distal pancreatectomy.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

G.F. Laidlaw acuñó el término “nesidioblastosis” en 1938, combinando las palabras griegas islote (nesion) y formador (blastos) para señalar aquella condición en que las células se diferencian y crecen del epitelio ductal pancreático para formar nuevo tejido insular. (1)

Yakovac et al. (2) utilizó el término cuando reportó hallazgos patológicos de 12 niños con hipoglucemia intratable.

Hoy en día el término nesidioblastosis se utiliza para referirse a los cambios morfológicos del páncreas endócrino que producen hipoglucemia hiperinsulinémica en ausencia de insulinoma.

La nesidioblastosis es una causa conocida y común de hipoglucemia hiperinsulinémica en neonatos, en adultos es una causa rara provocando del 0.5 al 7% de todos los casos de hipoglucemia hiperinsulinémica. El primer reporte en adultos se remonta a Sandler et al. en 1975. (3)

Actualmente se aceptan los términos de “displasia de células endocrinas”, “displasia de células de los islotes”, “hipertrofia de células de los islotes”, “microadenomas” e “hipertrofia de células de los islotes” para denominar a la nesidioblastosis. (4)

Histológicamente la nesidioblastosis se caracteriza por la proliferación anormal de las células beta del páncreas. (5) En pacientes adultos con hipoglucemia hiperinsulinémica en ausencia de insulinoma se han demostrado cambios similares a los observados en neonatos con hipoglucemia hiperinsulinémica. (6-11)

En los recién nacidos los estudios histopatológicos han demostrado que las alteraciones pueden ser focales o difusas. (4, 8, 12-14)

La variedad focal comprende una cuarta parte de todos los casos, contiene islotes de complejos ducto insulinales, hipertrofia de células y núcleo prominente, además de un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y aparato de Golgi prominente, se localiza en cualquier parte del páncreas sin embargo se presenta con mayor frecuencia en el cuerpo y la cola. Es muy pequeña para ser detectada preoperatoriamente o ser palpada durante la cirugía.

En la forma difusa los hallazgos histológicos son similares con islotes de células con complejos ducto insulinales, hipertrofia de células y núcleo prominente, un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y aparato de Golgi prominente, diseminada a través de todo el páncreas.

La nesidioblastosis se manifiesta clínicamente por convulsiones, daño psicomotor, cianosis. El principal criterio diagnóstico es un incremento en la demanda de carbohidratos (15 mg/kg/min) con niveles de insulina sérica mayores de 10 uU/ml y una proporción insulina/glucosa mayor de 0.3, ausencia de cetoácidos urinarios e hipoglucemia persistente. Ante la presencia de síntomas relacionados con hipoglucemia y análisis bioquímico se establece el diagnóstico preoperatorio hasta en un 98% de los casos.

En la patogénesis en el neonato se ha encontrado 5 alteraciones genéticas que producen la forma difusa con la inactivación de dos genes adyacentes en el cromosoma SUR1 y Kir6.2, que afectan a los genes de las enzimas glutamato deshidrogenasa (GLUD1), glucocinasa y la L-3-hidroxicoacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta así como a genes que codifican proteínas que componen el canal de potasio dependiente de ATP de la célula beta, un complejo octamérico compuesto de 2 proteínas distintas: el receptor sulfonilurea 1 y la subunidad KIR6.2. La forma focal se caracteriza por una pérdida aleatoria de los genes

inhibidores del crecimiento materno del cromosoma 11p15 y una mutación inhibitoria heredada del padre SURI o Kir6.2. (6, 15-21)

El daño estructural de las proteínas y la hiperfunción de la glucocinasa y glutamato deshidrogenasa causan despolarización permanente de la célula beta y en consecuencia una secreción insulínica continua que no corresponde a la concentración de glucemia. El incremento de calcio intracelular es indispensable para la exocitosis y la secreción de insulina. (28)

Los estudios anatomopatológicos especialmente los ultraestructurales y los inmunohistoquímicos son de vital importancia para corroborar el diagnóstico, aunque no fundamentales para tomar la decisión de realizár una pancreatectomía. (28)

El tratamiento de pacientes es la pancreatectomía parcial distal siendo la extensión sugerida de la misma del 65 al 95%. (22-25)

Las complicaciones de la pancreatectomía distal incluyen abscesos que pueden ocurrir en 5% a 10% de los pacientes, fistula pancreática que ha sido reportada hasta en 20% de los pacientes, fuga de líquido pancreático del conducto pancreático principal o accesorio puede resultar en la formación de pseudoquiste pancreático.

MATERIAL Y MÉTODOS

❖ OBJETIVO GENERAL

Determinar la proporción de remisión de crisis de hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes con nesidioblastosis pancreática sometidos a tratamiento quirúrgico de pancreatectomía distal del 60 al 80% en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza en un periodo comprendido entre 1º de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2009.

Diseño: Estudio retrospectivo, transversal, protectivo, observacional, descriptivo y abierto.

Se inicio con la revisión de los registros de los pacientes del servicio de Cirugía General del HECMNR intervenidos quirúrgicamente en el periodo que comprende entre el 01 de Enero del 2005 a 31 de Diciembre del 2009. De la libreta de programación quirúrgica del servicio de cirugía general se registraron los nombres y afiliación, se solicitó el expediente clínico al Archivo de la Unidad. Se registraron los datos de la ficha de identificación, la fecha de cirugía, técnica empleada, el diagnóstico preoperatorio, diagnóstico posoperatorio, porcentaje de páncreas resecado, reporte de patología del páncreas resecado, presencia de datos clínicos de hipoglucemia o glucemia central en los días 1, 7 y 30 posteriores a la cirugía. El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

La muestra se constituyó con 17 casos de pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis sometidos a pancreatocetomía distal del 60 al 80% en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2009.

El rango de edad fue de 35 a 71 años con un promedio de edad de 56.17 años.

En cuanto al género fueron: mujeres 10 (58.8%) con un rango de edad de 41 a 71 años y un promedio de edad de 57.7 años y hombres 5 (41.2%) con un rango de edad de 35 a 62 años con un promedio de edad de 54 años.

	Grupo			
	Mujeres		Hombres	
	Media	Rango de Edad	Media	Rango de Edad
Edad (años)	57.7	41-71 años	54	35-62 años

Las comorbilidades que se presentaron en los pacientes fueron: en el caso de los hombres hipertensión arterial sistémica en un paciente e infarto agudo del miocardio en un paciente; en el caso de las mujeres se presento hipertensión arterial sistémica en 2 pacientes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un caso e infarto agudo del miocardio en un caso.

Los pacientes sometidos a pancreatectomía contaron con diagnóstico preoperatorio de nesidioblastosis en 15 casos (79.2%) y 2 pacientes contaban con diagnóstico preoperatorio de insulinoma (20.8%).

Los 17 pacientes (100%) fueron sometidos a pancreatectomía distal del 60 al 80% en un tiempo quirúrgico; 15 de los pacientes con conservación esplénica (88.2%) y 2 con esplenectomía (11.8%) una de ellas debida a la identificación de un tumor en el borde superior del páncreas pediculado hacia la arteria esplénica por lo cual se realizó esplenectomía y la otra por lesión esplénica que no respondió a tratamiento conservador el cual se inicio posterior a la lesión. (Grafica 1)

Los hallazgos transoperatorios corresponden a páncreas normal en 13 de los pacientes (76.4%), en 3 se encontró tumor de páncreas de entre 2 y 4 cms (17.6%), 2 localizados en el cuerpo de páncreas, en uno de estos casos se encontró calcificado y uno en el borde superior del páncreas irregular y pediculado hacia la arteria esplénica; en un paciente se encontró páncreas indurado en toda su extensión (5.9%), todos estos hallazgos realizados a través de palpación del páncreas.

En los 17 pacientes (100%) se corroboró el diagnóstico de nesidioblastosis por reporte histopatológico de la pieza quirúrgica resecada.

En el seguimiento de los pacientes a el día uno de posoperatorio los 17 pacientes (100%) permanecieron sin presentar crisis de hipoglucemia hiperinsulínica, a 3 de los pacientes se les realizó glucemia central la cual oscilo entre 83 y 120 mg/dl. Entre el día 2 y 7 de posoperatorio 16 de los pacientes (94.1%) permanecieron sin presentar crisis de hipoglucemia, se realizó glucemia central de control a 15 de estos pacientes con valores séricos que oscilan entre 65 y 312 mg/dl; un paciente (5.2%) presento crisis de hipoglucemia en 2 ocasiones en los días 4 y 7 la cual fue corroborada por glucemia central con valor de 40 y 35 mg/dl respectivamente. Entre el día 8 y 30 de posoperatorio 14 pacientes (82.3%) permanecieron sin presentar crisis de hipoglucemia, se realizo glucemia central a los 14 pacientes con valores séricos que oscilan entre 60 y 241 mg/dl; 3 pacientes (17.7%) presentaron síntomas de hipoglucemia corroborada por glucemia central con valores séricos de entre 25 y 38 mg/dl. (Grafica 2)

Las crisis de hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis pancreática sometidos a pancreatectomía distal del 60 al 80% remitió en 14 pacientes (82.3%), mientras que 3 pacientes (17.7%) presentaron crisis de hipoglucemia corroborada por glucemia central en el seguimiento a 30 días. (Grafica 3)

A los 3 pacientes que presentaron crisis de hipoglucemia en el seguimiento posterior a la pancreatectomía se les realizo nuevamente protocolo de estudio determinándose niveles séricos de insulina durante la crisis de hipoglucemia desencadenada en la prueba de ayuno por 72 horas para corroborar que las crisis de hipoglucemia se acompañaban de hiperinsulinemia, lo cual se corrobora en los 3 casos con niveles séricos de insulina mayores de 10 ug/dl.

DISCUSIÓN

La nesidioblastosis pancreática fue originalmente descrita y definida por Laidlaw (1) en 1938, siendo hasta 1970 que Yakovac (2) describe los cambios histológicos del páncreas en niños y en 1975 Sandler (3) describe los mismos cambios en el caso de nesidioblastosis en adultos.

La nesidioblastosis es una causa conocida y común de hipoglucemia hiperinsulinémica en neonatos, en adultos es una causa rara provocando del 0.5 al 7% de todos los casos de hipoglucemia hiperinsulinémica. En México no se conoce la frecuencia real de nesidioblastosis ya que los casos informados son pocos e infrecuentes.

El rango de edad al diagnóstico de nesidioblastosis en esta revisión fue de 35 a 71 años, con un promedio de edad de 56.17 años, en la literatura mundial se han descrito casos que cubren prácticamente todos los rangos de edad sin existir predilección por alguno (1, 3, 6, 11); situación que se repite en el caso del género ya que no existe predilección por alguno de los sexos (11, 29), en esta revisión la nesidioblastosis se presentó más frecuentemente en el sexo femenino con un 58.8%; en hombres en 41.2%.

En cuanto a los estudios de gabinete, la ultrasonografía pancreática se constituye como método de elección para el diagnóstico de nesidioblastosis con una sensibilidad entre 80 y 90%, complementada con otras modalidades como tomografía axial computarizada, resonancia magnética, arteriografía y centellografía con octreotide (32). En el caso de la nesidioblastosis los resultados de los estudios antes mencionados son negativos para localizar algún tumor en el páncreas.

En esta revisión el diagnóstico preoperatorio de nesidioblastosis se presentó en 15 casos (79.2%) y en 2 casos se contaba con diagnóstico preoperatorio de insulinoma (20.8%) debido a la tomografía axial computarizada identificaba tumor en el páncreas en ambos casos.

El diagnóstico transoperatorio puede realizarse por manos expertas mediante palpación de la glándula en 80 a 90% de los casos, esta sensibilidad se incrementa auxiliándose de ultrasonografía trasoperatoria del páncreas que puede reconocer hasta 95% de los tumores (32). Otra modalidad diagnóstica transoperatoria es la estimulación arterial selectiva con calcio, que en el caso de pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis el resultado es que se presenta un incremento de la secreción de insulina de todas las partes del páncreas. (29, 31) protocolo que difiere del utilizado en esta unidad.

Los hallazgos transoperatorios en esta revisión corresponden a páncreas normal en 13 de los pacientes (76.4%), en 3 se encontró tumor de páncreas de entre 2 y 4 cms (17.6%) y en un paciente se encontró páncreas indurado en toda su extensión (5.9%), todos estos hallazgos se realizaron a través de palpación del páncreas. En total en 14 de los pacientes no se encontró tumoraciones en páncreas por lo cual se decidió pancreatomectomía distal. No se contó con ultrasonido ni estudio de patología durante el trasoperatorio para corroborar los hallazgos de la palpación.

A partir del primer reporte se han descrito en la literatura pocos artículos con respecto específicamente al tratamiento quirúrgico de la nesidioblastosis y no existen series grandes o consensos que concluyan de forma definitiva que porcentaje de páncreas es necesario resear para que remitan las crisis de hipoglucemia sin que se presenten complicaciones secundarias a la pancreatomectomía. El tratamiento es quirúrgico pero la línea entre que la pancreatomectomía sea suficiente o no es delgada e indefinida.

La rareza de esta condición en adultos no ha permitido realizar análisis comparativos de las terapias empleadas. La extensión de la pancreatectomía ha sido variable en la mayoría de los reportes y va del 60 al 95% siendo igualmente variables los resultados.

Existe la sugerencia de realizar pancreatectomía del 70% para dar oportunidad a los pacientes de evitar el desarrollo de complicaciones como diabetes insulino dependiente o deficiencia exócrina de páncreas.

La recurrencia de hipoglucemia posterior a la resección de páncreas hace sospechar que otro factor diferente al incremento en las células beta está involucrado. Sin embargo si la enfermedad continúa posterior a una pancreatectomía se sugiere una pancreatectomía subtotal del 90 al 95% que aumenta la probabilidad de que controle la enfermedad.

La nesidioblastosis se ha asociado con fibrosis quística, neoplasia endócrina múltiple, síndrome de Zollinger-Ellison, pancreatitis crónica, adenomatosis pancreática, neoplasia papilar mucinosa intraductal (30).

Los hallazgos histológicos en caso de nesidioblastosis varían entre los pacientes y hasta en una tercera parte de los pacientes los cambios son mínimos y es difícil diferenciarlos del páncreas normal. Los hallazgos histológicos que se presentan son que las células presentan núcleo grande y citoplasma claro abundante en las células de los islotes con inmunohistoquímica positiva para insulina lo que indica hipertrofia de células beta. (5, 28, 32)

Todos los casos de pacientes sometidos a pancreatectomía por sospecha de nesidiblastosis resultaron con reporte histopatológico que correspondía con nesidioblastosis, sin presentar alguna otra patología de páncreas de forma concomitante, incluidos a los que en el trasoperatorio se les había detectado tumor por palpación.

Los resultados obtenidos realizándose pancreatectomía distal del 60 al 80% es que remitieron las crisis de hipoglucemia en 82.3% de los pacientes presentándose nuevamente crisis de hipoglucemia en 17.3% de los pacientes.

Aunque en esta revisión el resultado fue favorable en la mayoría de los casos, este resultado no es predecible por lo cual sugerimos un manejo conservador para minimizar el riesgo de recurrencia y evitar complicaciones secundarias.

Los resultados obtenidos no fueron buenos ya que existe un alto porcentaje de pacientes que continuaron con crisis de hipoglucemia hiperinsulínica sin embargo deben de ser vistos con cautela ya que el número de pacientes con nesidioblastosis es insuficiente para definir con precisión el porcentaje de páncreas que debe de ser resecado.

Asimismo aun no esta definido de que depende el porcentaje de páncreas que debe de researse, tal vez esto deba de relacionarse con los datos clínicos o la frecuencia de las crisis de hipoglucemia o bien con los hallazgos transoperatorios en cuanto a la masa de células beta de páncreas ya que debido a la variabilidad individual será difícil generalizar un porcentaje de páncreas a resear en todos los pacientes con nesidioblastosis.

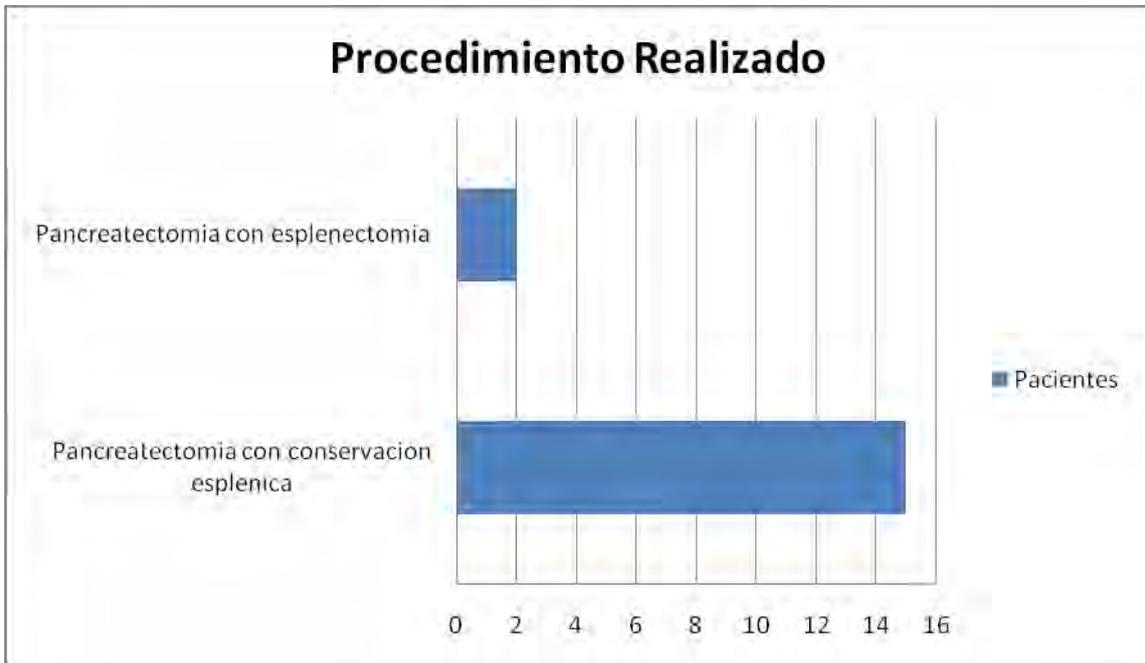
Un abordaje prudente esta justificado en la mayoría de los pacientes y debe de incluir informar al paciente que múltiples procedimientos pueden ser necesarios para su tratamiento y remisión de la totalidad de las crisis de hipoglucemia.

CONCLUSIONES

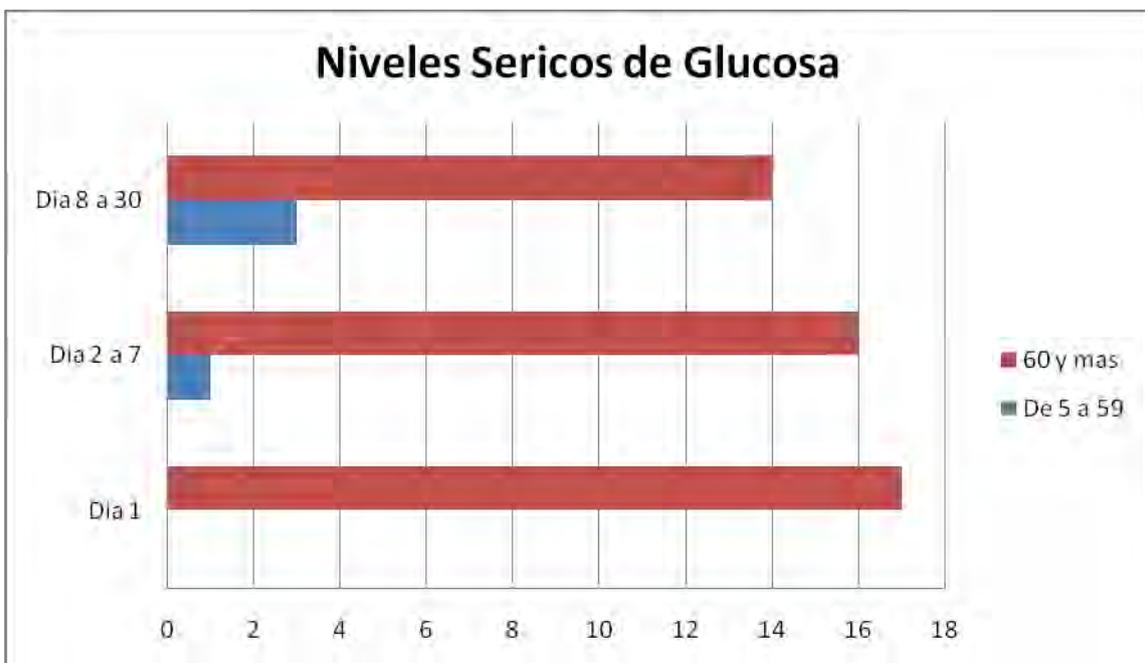
De acuerdo a los datos obtenidos y a los análisis estadísticos realizados, podemos concluir que:

La proporción de remisión de crisis de hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes con nesidioblastosis pancreática sometidos a pancreatectomía distal del 60 al 80% es del 82.3%. Presentándose crisis de hipoglucemia en 17.7% de los pacientes posoperados de pancreatectomía distal en el seguimiento a 30 días del posoperatorio.

ANEXOS

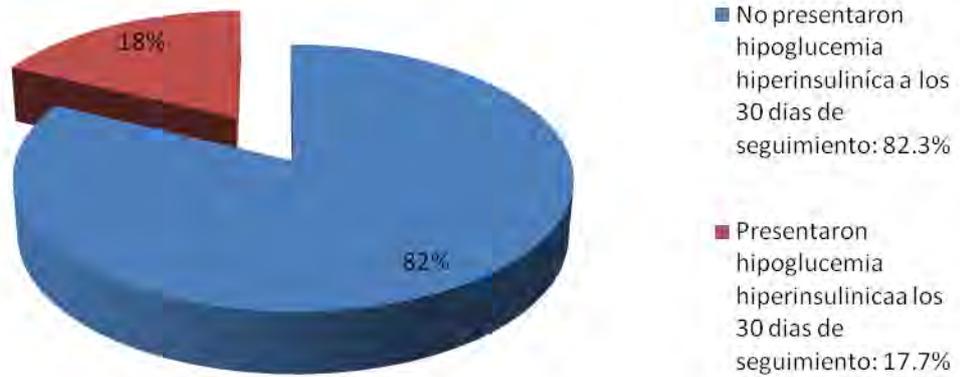


Gráfica 1



Gráfica 2

Proporcion de remision de Crisis de Hipoglucemia Hiperinsulinica



Gráfica 3

BIBLIOGRAFÍA

1. Laidlaw GF. Nesidioblastoma: the islet cell tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125-139.
2. Yakovac WC, Baker L, Hummler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *Pediatrics.* 1971;79:226-231.
3. Sandler R, Horwitz DL, Rubenstein AH, Kuziyya H. Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus. Application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. *Am J Med.* 1975;59(5):730-6.
4. Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ. Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest.* 1980;42:356-365.
5. Carlson T, Eckhauser ML, DeBaz B, Khiyami A, Park CH. Nesidioblastosis in adult: an illustrative case and collective review. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:566-571.
6. Albers N, Löhr M, Bogner U, et al. Nesidioblastosis of the pancreas in an adult with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Pathol.* 1989;91:336-340
7. Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ et al. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hiperplasia in an adult: clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies. *Am J Pathol.* 1985;84:534-541.
8. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M et al. Nesidioblastosis in adults; a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:488-492.
9. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al, Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel síndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults

- independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1582-1589.
10. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery.* 2000; 128:937-944.
 11. 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;102:1286-1291.
 12. Witteles RM, Straus FH, Sugg SL, et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg.* 2001;136:656-663
 13. Goossens A, Gepts W, Sauubray JM et al. Diffuse and focal nesidioblastosis: a clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:766-775
 14. Heitz PU, Klöppel G, Häcki WH, et al. Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemic in infants. Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. *Diabetes.* 1977;26:632-642.
 15. Reinecke-Lüthge A, Koschoreck F, Klöppel G. The molecular basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and its pathologic substrates. *Virchows Arch.* 2000;436:1-5.

16. Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, et al. Pancreatic B-cell proliferation in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: an immunohistochemical study of 18 cases. *Mod Pathol*. 1998;11:444-449.
17. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997;100:802-807.
18. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*. 1998; 338:226-230.
19. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*. 1998;338:1352-1357.
20. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1809-1812.
21. Thomas PM, Cote GJ, Wohlik N et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995;268:426-429
22. Fong. Pancreatic nesidioblastosis in an adults. *Diabetes Care*. 1989;12:108
23. Dobroscheke J, Linder R, Otten A. Surgical treatment of nesidioblastosis in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1991;26:84.
24. Parashar. Partial or near total pancreatectomy for nesidioblastosis. *Eu J Pediatric Surg*. 1995 Jun;5(3):146–148

25. [Anlauf M](#), [Wieben D](#), [Perren A](#), et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. [Am J Surg Pathol](#). 2005 Apr;29 (4):524-33.
26. Sabiston. Text Book of Surgery 15a ed. USA: By David C Sabiston, Jr; 1997.
27. Luis Javier Flores-Alvarado, Sergio Sánchez Enríquez, Abraham Zepeda Moreno et.al Pancreatectomía proximal en nesidioblastosis Gac Méd Méx Vol. 141 No. 2, 2005
28. Villatoro FJL, Ordóñez EA, Gómez GL, Bonilla MA y col. Hipoglucemia hiperinsulínica de la infancia (nesidioblastosis). Estudio de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2009;30(2):114-7.
29. Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, Jain D, Neto A; Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP* - 01-JAN-2008; 9(4): 504-11
30. Larghi A, Stobinski M, Galasso D, Lecca PG, Costamagna G; Concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm and pancreatic endocrine tumour: Report of two cases and review of the literature. *Dig Liver Dis* - 01-OCT-2009; 41(10): 759-61
31. Raffel A, Krausch M M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, KlÄppel G, et al; Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge *Surgery* - 01-FEB-2007; 141(2): 179-84
32. Restrepo K, Garavito G, Rojas L, Romero A, Neira F, Oliveros R; Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma; Rev Colomb Cancerol 2009;13(1):49-60