

# NESIDIOBLASTOSE E INSULINOMA

## Uma associação pouco frequente

Maria Dulce Madeira, Lima Reis, José Luis Medina, Clara Sambade, Fátima Carneiro, Cardoso de Oliveira

Serviço de Endocrinologia. Serviço de Cirurgia 4 Faculdade de Medicina do Porto. Hospital de S. João Porto

### RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 34 anos com hipoglicemia sintomática em jejum por hiperinsulinismo. A ecografia da área pancreática revelou uma imagem na transição da cabeça para o corpo do pâncreas e a arteriografia, com cateterização do tronco celiaco, duas imagens rádio-opacas, uma na cabeça e outra na cauda do pâncreas. No entanto, a tomografia axial computadorizada, assim como a exploração per-operatória, não revelaram qualquer formação tumoral. Após realização de pancreatemia distal a doente manteve-se sintomática, pelo que foi submetida a pancreatemia total. O exame anátomo-patológico das peças da pancreatemia revelou a presença de um insulnoma na apófise uncinada. O restante parênquima pancreático tinha características histológicas, ultrastruturais e imunocitoquímicas que permitiram o diagnóstico de nesidioblastose. Discute-se esta associação.

### SUMMARY

#### Nesidioblastosis and insulinoma — an infrequent association

A 34-yr-old woman with characteristic clinical features of fasting hypoglycemia, had inappropriately elevated plasma insulin levels during symptomatic episodes of fasting hypoglycemia. Although two tumors were visualized by angiography, one localized in the head and the other in the tail of the pancreas, and pancreatic ultrasound had revealed the presence of a mass in the head of the pancreas, computerized tomography and palpation at laparotomy provided no evidence of a tumor. Distal pancreatectomy did not correct the fasting hypoglycemia, and so total pancreatectomy was performed. Pathologic examination of the resected pancreas revealed the presence of a small insulinoma in addition to findings of nesidioblastosis. We discuss that association.

### INTRODUÇÃO

As doenças que se manifestam por hipoglicemia sintomática são muito frequentes e, na prática, a sua causa mais comum é, provavelmente, não uma doença mas o excesso de insulina no tratamento da diabetes do tipo I.

A hipoglicemia revela-se de duas formas bem distintas: ou por sintomatologia dependente de produção aumentada de adrenalina em resposta a baixa plasmática de glicose, ou por disfunção do sistema nervoso central resultante dessa mesma baixa.<sup>1,5</sup>

Esta sintomatologia pode surgir em jejum ou após a refeição. A cronologia não é clinicamente indiferente, pois a hipoglicemia que sobrevém em jejum corresponde habitualmente a doença subjacente muito mais grave e que por isso requer reconhecimento e diagnóstico rápidos<sup>1,5,6</sup>. Esta hipoglicemia de jejum resulta, ou de produção deficiente de glicose ou da sua utilização excessiva.<sup>1-5</sup>

No primeiro caso, podemos encontrar causas como deficiente produção de somatotrofina e cortisol, deficiência de sistemas enzimáticos específicos, falta de substrato, doença hepática adquirida (habitualmente grave para causar hipoglicemia), congestão hepática, que paradoxalmente pode causar hipoglicemia sintomática sem compromisso acentuado de função hepática, como acontece na insuficiência cardíaca direita, e, finalmente, ingestão de drogas como o propanolol, os salicilatos e sobretudo o álcool que bloqueia eficazmente a neoglicogénese.<sup>1,5,10</sup>

No segundo caso, isto é, no caso de hipoglicemia por utilização excessiva, a causa mais frequente é o hiperinsulinismo, qualquer que seja a sua etiopatogenia.<sup>1,5,7</sup>

Seguramente que o mais conhecido dos hiperinsulinismos é o determinado pelo insulnoma, mas não podemos ignorar que a microadenomatose e a hiperplasia de células B a partir das epiteliais dos ductos pancreáticos (nesidioblastose) são outras causas possíveis.<sup>1,2,7,9,11,13</sup> Há ainda hiperinsulinismo quer por administração de insulina quer por ingestão de sulfonilureias.<sup>1,5,7,9</sup>

Utilização excessiva de glicose e conseqüente hipoglicemia podem também ocorrer com os grandes tumores mesoteliais e na deficiência de carnitina que, tal como a depleção de tecido gordo provocada, por exemplo, por neoplasias malignas, torna todos os tecidos dependentes da glicose como fonte exclusiva de energia.<sup>5,7,9,14</sup>

A hipoglicemia que surge após as refeições está na maioria das vezes ligada a gastrectomia, gastrojejunostomia ou piloroplastia anteriormente efectuada e, mais raramente, é conseqüência de ingestão de leucina, frutose ou galactose, como acontece na hipoglicemia induzida pela leucina, na intolerância familiar à frutose e na galactosemia.<sup>1,5,7,9</sup>

Hipoglicemia idiopática pós-prandial, diagnóstico muito frequente há algum tempo, parece ser uma situação clínica pouco frequente, provavelmente resultante de manifestações adrenérgicas consecutivas à baixa da glicemia que ocorreria depois das refeições. As manifestações adrenérgicas podem surgir, mas são devidas a nervosismo e ansiedade e não a hipoglicemia.<sup>1,5,9</sup>

O caso clínico que seguidamente apresentamos é o de uma doente com hipoglicemia sintomática em jejum.

## CASO CLÍNICO

M. J. P. B. Bernardes, 34 anos, caucasiana, foi internada para estudo de episódios recorrentes de hipersudorese, taquicardia, trémulo, perturbações visuais, alterações de comportamento perda de consciência. Estes episódios ocorriam em qualquer altura do dia, mas eram mais frequentes no fim da manhã, quando a doente não se alimentava ou fazia trabalhos mais pesados. A frequência das crises aumentou progressivamente desde o seu aparecimento, sendo a sua forma de apresentação variável: umas vezes, a doente referia aparecimento súbito de taquicardia, hipersudorese, trémulo e sensação de fraqueza; outras experimentava sonolência progressiva com posterior perda de consciência; e ainda outras, perdas de visão, confusão mental, agressividade e outras alterações de comportamento. Em qualquer das circunstâncias recuperava rapidamente após a ingestão de alimentos, sobretudo açucarados. Durante um dos episódios de perda de consciência, que se acompanhou de hemiplegia esquerda, foi verificada pela primeira vez a existência de valores baixos de glicemia.

Queixava-se ainda de oligomenorreia, hipersudorese nocturna, insónias astenia e cefaleias parietais bilaterais frequentes. Aumentou cerca de 15 kg de peso desde o início da sintomatologia.

Não referia sintomas sugestivos de doença hepática, digestiva, respiratória ou genito-urinária.

Foi saudável até ao início das queixas que motivaram o seu internamento; negava hábitos alcoólicos e não fazia habitualmente qualquer medicação. Negava ainda o uso de antidiabéticos orais ou de insulina.

Não havia história familiar que sugerisse a existência de síndrome neoplásico endócrino múltiplo.

Tratava-se de uma doente moderadamente obesa (altura: 152cm/peso:76,300kg.), de idade aparente compatível com a cronológica e sinais vitais normais (temperatura axilar: 36,8°C, frequência respiratória: 20 ciclos/minuto, pulso radial: 180 p.p.m. rítmico, regular e amplo, TA: 110/60mm Hg. Não se observava qualquer erupção nem se palpavam adenomegalias. Tinha bócio difuso discreto. O exame do toráx, glândulas mamárias, abdómen e membros não revelou alterações. Os exames neurológico e do fundo ocular eram normais. O exame ginecológico era também normal.

O estudo analítico efectuado mostrou valores normais dos seguintes parâmetros: hemograma, velocidade de sedimentação, ureia, creatinina, ácido úrico, bilirrubinas total e directa, TGO e TGP, colesterol, triglicéridos, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, T3, T4, TSH, cortisol, 17-cetosteróides, 17-

hidroxiesteróides totais, cromogéneos de Silber-Porter e ácido vanilmandélico.

A radiografia pulmonar em incidência pósterio-anterior e perfil esquerdo, assim como o electrocardiograma, foram normais. Efectuou-se um cintilograma hepato-esplénico que revelou *discreta hepatomegalia sem aparentes imagens que possam sugerir lesão hepática focal. Baço de volume e morfologia dentro da normalidade.*

Determinaram-se, em dois períodos distintos e em três dias sucessivos, os valores em jejum de glicose, insulina e peptídeo C (Quadro 1).

Efectuaram-se os seguintes exames complementares de diagnóstico:

— Ecografia das áreas pancreática, hepática e região pélvica, que revelou, ao nível da área pancreática e na região correspondente à cabeça-corpo, a existência de uma formação mais sonolucida que o restante parênquimica, com cerca de 3,7cm de diâmetro máximo. A restante estrutura pancreática, era normal. O fígado, o útero e os anexos não apresentavam alterações de valor.

— Tomografia axial computadorizada, que mostrou uma área pancreática dentro de limites normais.

— Arteriografia com cateterização de tronco celiaco, que mostrou duas imagens rádio-opacas de forma arredondada, uma com um diâmetro de 1,5cm localizada na parte inferior da cabeça do pâncreas, e outra, mais pequena, na cauda.

Em face do quadro sintomático apresentado e dos resultados dos diversos exames subsidiários, decidiu-se laparotomizar a doente, mediante uma incisão mediana supra e infra-umbilical. Dada a necessidade de uma correcta e pormenorizada investigação de todo o pâncreas, efectuou-se a manobra de Kocher e a libertação do baço, de modo a poder palpar-se cuidadosamente a estrutura pancreática em toda a sua extensão, entre o indicador e o polegar do cirurgião. Uma vez que a exploração per-operatória não revelou quaisquer nódulos compatíveis com o diagnóstico de insulinoma, foram ainda realizadas duas biópsias transduodenais da cabeça do pâncreas, cujo exame extemporâneo mostrou apenas tecido pancreático normal. Finalmente, atendendo aos achados per-operatórios já referidos, praticou-se uma pancreatectomia distal com conservação do baço.

O estudo anátomo-patológico da peça da pancreatectomia (30g de peso) não revelou a presença de qualquer tumor. No

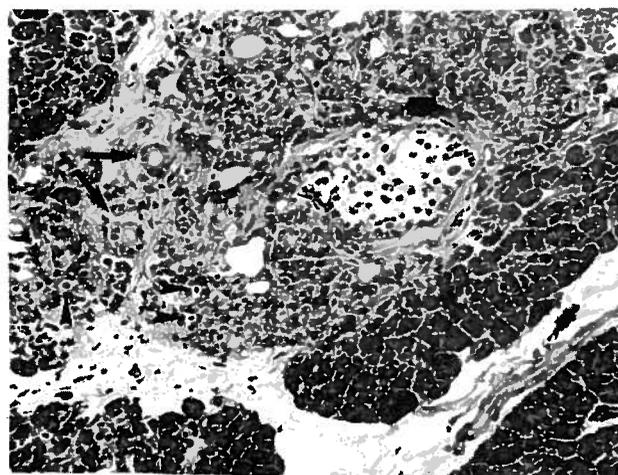


Figura 1: Nódulo adenomatoso constituído por estruturas ductulares proliferadas (l), um ilhéu de contornos irregulares (l) e numerosas células "claras" (-). Fixação por formol. Coloração por hematoxilina-eosina, X 150.

## QUADRO 1: Valores pré-operatórios

Dias	Glicose (mg/100 ml)	Insulina* ( u/ml)	Peptídeo C** (mg/ml)	I/G
1.	37	128	—	3,4
2.	37	138	—	3,4
3.	43	128	—	3,4
1.	75	34,5	7,6	0,46
2.	50	—	14,2	—
3.	55	27	8,6	0,49

\* (V. Ref.<sup>a</sup> — 2,5 — 25)

\*\* (V. Ref.<sup>a</sup> — 0,5 — 3,0)

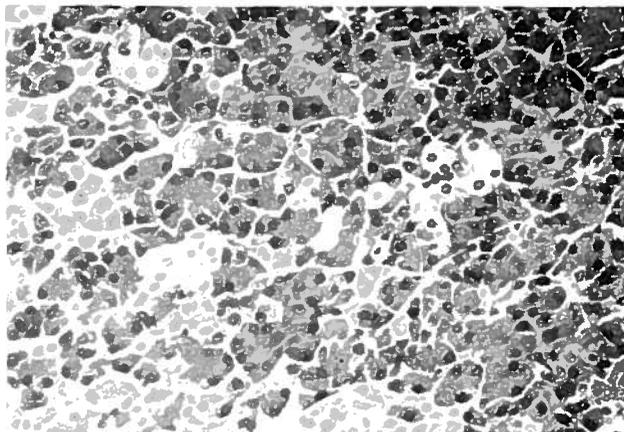


Figura 2: Células "claras" dispersas no tecido pancreático exócrino. Fixação por formol. Coloração por hematoxilina-eosina, X 300.

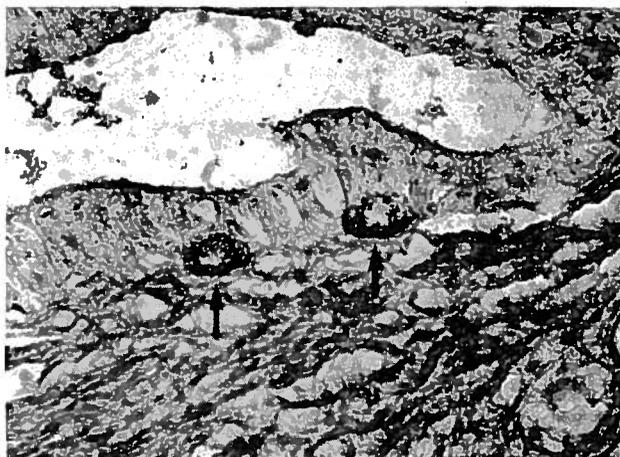


Figura 3: Entre as células epiteliais de um ducto interlobular observam-se duas células com grânulos neuro-secretórios — "nesidioblastos" (C). Imagens deste tipo têm sido utilizadas como evidência em favor da origem ductal das células endócrinas. Fixação por formol. Coloração pelo método de grimelius. X 600.

entanto, a inclusão total do tecido pancreático permitiu identificar múltiplos micronódulos de estrutura adenomatosa bem como desorganização arquitetural dos ilheus e aumento do número de células *claras* com grânulos neuro-secretórios positivos pelo método de Grimelius (Fig. 1, 2, e 3).

Os exames ultrastrutural e imunocitoquímico (soros anti-insulina, anti-glicagina, anti-somatostatins e anti-gastrina) dos

ilheus não revelaram alterações na proporção habitual dos diferentes tipos celulares, nem mostraram células produtoras de gastrina. Em contrapartida, observou-se um aumento relativo das células B nos micronódulos (Fig. 4).



Figura 4: Células (\*) com os característicos grânulos citoplasmáticos de estrutura cristalina. Notar a íntima relação entre uma célula endócrina com grânulos neuro-secretórios densos (I) e uma célula exócrina com grânulos de zimogénio (∇). Fixação por formol-ósmio. Coloração por acetato de uranilo e citrato de chumbo, X 10 000.

QUADRO 2: Após 1.<sup>a</sup> intervenção cirúrgica

	Dias	Glicose (mg/100ml)	Insulina ( u/ml)	I/G
1.	8h	43	80	1,8
	11h	73	74	1,01
	15h	150	100	0,66
2.	8h	50	—	—
	10h	60	—	—
	15h	65	—	—
3.	8h	25	—	—
	15h	75	—	—

O conjunto de alterações observadas — desorganização arquitetural dos ilhéus, microadenomatose, aumento do número de células *claras* e evidenciada origem ductal das células endócrinas — levou ao diagnóstico anátomo — patológico de nesidioblastose.<sup>8,10</sup>

Após a realização da intervenção cirúrgica, continuaram a surgir crises hipoglicêmicas com características semelhantes às iniciais e glicemias baixas, em múltiplas determinações laboratoriais (Quadro 2).

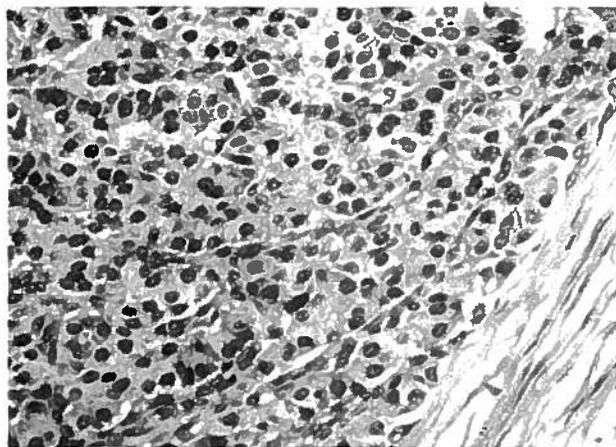


Figura 5: A estrutura cordonal e a existência de uma cápsula fibrosa são bem evidentes nesta pequena ampliação da neoplasia cujas células têm morfologia semelhante à das células endócrinas dos ilhéus de Langerhans. Fixação por formol. Coloração por hematoxilina-eosina. X 300.

A doente foi então submetida a nova laparotomia, continuando a exploração abdominal per-operatória a não individualizar qualquer formação tumoral compatível com o diagnóstico de insulinoma. Por isso, e em virtude do relatório anátomo-patológico de peça da primeira intervenção, realizou-se duodenopancreatectomia com colecistojejunostomia e gastrojejunostomia termino-laterais.

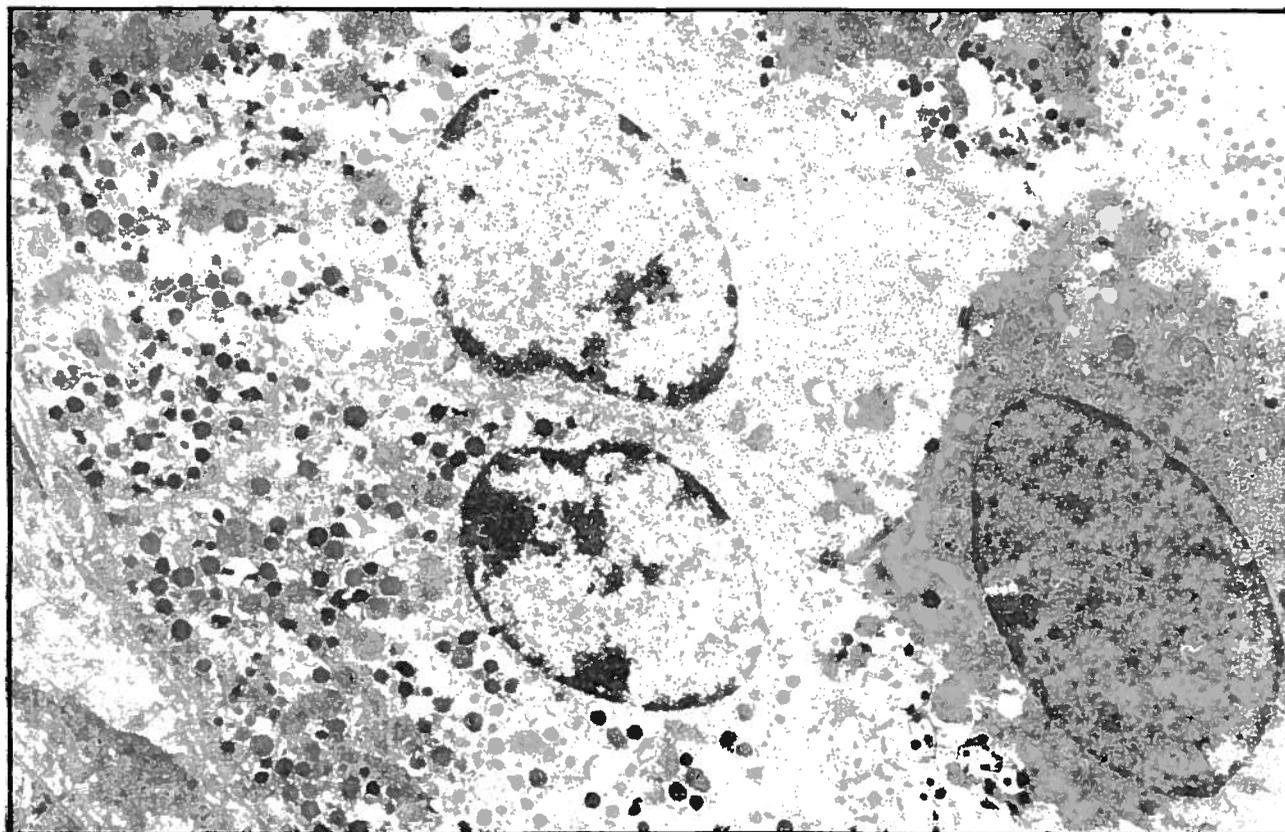


Figura 6: No citoplasma das células neoplásicas observam-se grânulos neuro-secretórios em parte de estrutura cristalina a traduzir a produção de insulina. Fixação por formol ósmio. Coloração por acetato de urânio e citrato de chumbo. X 5 600.

O estudo anátomo-patológico mostrou, no processo uncinado, um nódulo bem limitado, de 1,5cm de diâmetro, com características histológicas de neoplasia endócrina (Fig. 5). O estudo ultraestrutural das células neoplásicas revelou diferentes tipos de grânulos secretórios (Fig. 6) o que constitui substrato morfológico de secreção multi-hormonal. No entanto, a positividade para o soro anti-insulina e o franco predomínio de grânulos de estrutura cristalina (insulina ou seus precursores) permite o diagnóstico de insulinoma. O restante parênquima pancreático tinha características histológicas, ultraestruturais e imunocitoquímicas semelhantes às observadas no primeiro exame.

Após a segunda intervenção cirúrgica a doente não voltou a ter crises hipoglicêmicas e as análises efectuadas no decurso do pós-operatório revelaram valores elevados de glicemia (Quadro 3).

QUADRO 3: Após 2.<sup>a</sup> intervenção cirúrgica

Dias	Glicose (mg/ 100ml)
1.	400
2.	330
3. 8h	320
14h	305
18h	340

## DISCUSSÃO

A doente a que se refere o caso clínico que apresentamos tinha hipoglicemia sintomática em jejum, que se traduzia por sudorese, trémula, nervosismo, irritabilidade, epigastralgia e fome (sintomas dependentes da produção aumentada de adrenalina) ou por sintomas de neuroglicopenia como fadiga, cefaleias, visão turva, embotamento intelectual, confusão, comportamento anormal, perda episódica de consciência e convulsões. A clínica permitia excluir todas as causas de produção deficiente ou consumo excessivo de glicose que enumerámos na introdução excepto as que determinam hiperinsulinismo primário e às quais se adapta perfeitamente.

A tríade de Whipple, essencial para diagnóstico, é satisfeita: sintomas de hipoglicemia em jejum, níveis plasmáticos de glicose comprovadamente baixos e remissão dos sintomas após ingestão de alimentos ou administração de glicose<sup>1,2,4</sup>.

Os valores de glicemia eram, na nossa doente, muitas vezes inferiores a 40 mg/dl e acompanhados de sintomatologia expressiva. A prova de jejum prolongado, que é o teste mais útil para diagnósticos de hiperinsulinismo primário<sup>1,5,15,18</sup>, é positiva após o jejum nocturno habitual, não tendo sido necessário esperar mais de 12 a 14 horas para que os sintomas de hipoglicemia se manifestassem.

A insulinemia, que nos indivíduos normais diminui progressivamente e se torna quase indetectável a partir de valores de glicemia da ordem dos 40 mg/dl<sup>1,10,13,15</sup>, era na nossa doente, sempre doseável, qualquer que fosse o valor da glicose no plasma.

A relação insulinemia (expressa em  $\mu\text{u/ml}$ ) / glicemia (em mg/dl) foi sempre superior a 0,4, como habitualmente acontece

nos doentes que produzem quantidades excessivas de insulina.<sup>5,6,8</sup>

Esta definição clínica e bioquímica tão clara de hiperinsulinismo dispensou-se dos testes de estimulação em que, com a administração de tolbutamida, leucina, glucagon, ou cálcio, se tenta provocar uma resposta pancreática exagerada e assim confirmar um diagnóstico duvidoso.<sup>5,8</sup>

Lembremos a propósito que a prova de jejum prolongado desencadeia hipoglicemia às 24 horas em 75% dos doentes, às 48 horas em 98% e às 72 horas praticamente em 100%.<sup>5,15</sup> As provas de provocação são positivas em apenas 50% dos casos. Portanto, para esclarecer o diagnóstico, é mais útil submeter o doente a um jejum de 24 horas do que utilizar qualquer dos referidos testes.<sup>5,8,15</sup>

Os valores dos doseamentos de peptídeo C subiram paralelamente aos da insulinemia, demonstrando assim que a insulina era endógena e comprovando que não houvera administração parenteral, como acontece em alguns doentes do foro psiquiátrico.<sup>5,8</sup>

O doseamento de peptídeo C durante perfusão de insulina, o teste de supressão mais usado para diagnóstico de hiperinsulinismo,<sup>5,8</sup> não foi realizado por pensarmos que não nos traria qualquer dado novo.

O hiperinsulinismo primário, que definimos clínica e analiticamente, sugere existência de insulinoma, que é a causa primária mais frequente desta situação, embora não exclua a possibilidade de microadenomatose, hiperplasia dos ilhéus de Langherans ou nesidioblastose.

A probabilidade de se tratar de um tumor benigno solitário é, num caso destes, de 80%; a etiologia dos restantes 20% distribui-se pelos tumores malignos (10%) e hiperplasia, microadenomatose e nesidioblastose (10%). Estas últimas situações constituem, aliás, expressão de uma vasta gama de lesões proliferativas do sistema neuroendócrino que tanto podem ocorrer isoladamente como em associação com outras no âmbito das chamadas *adenomatoses endócrinas múltiplas*.<sup>2,17</sup>

A arteriografia, a tomografia axial computadorizada e a ecografia não permitiram, com segurança, localizar qualquer tumor.

Por outro lado, nem as imagens avasculares obtidas por arteriografia (e que não provocam deslocação das artérias vizinhas) nem, muito menos, a massa de grandes dimensões definida pela ecografia eram sugestivas de insulinoma. Lembremos que a arteriografia, nos centros com grande experiência, permite localizar o insulinoma em apenas cerca de 60% dos casos,<sup>15,16,18</sup> e que a ecografia é o pior dos métodos de localização, permitindo muito menos de 20% de diagnósticos.<sup>15</sup>

Noutros centros, os resultados obtidos pelas técnicas de imagem não são tão animadoras, não se confirmando os bons resultados apontados para a arteriografia.<sup>12,19</sup> A estas disparidades não são estranhas a experiência dos radiologistas, a sofisticação do material usado e o nível de execução das diferentes técnicas. O tipo de resultados obtidos com as referidas técnicas de imagem fez pensar que se estava perante um caso de hiperplasia difusa, o que é raro nestas idades, ou de um tumor de exíguas dimensões.

Em face da situação clínica da doente, e porque não era possível avançar mais profundamente na tentativa de localização de um eventual tumor, decidiu-se laparotomizar a doente, tanto mais que é bem conhecida a elevada frequência com que se encontram estes tumores nas explorações per-operatórias cuidadosas. Como se disse, não obstante a excelente exposição do pâncreas que foi conseguida, não se individualizou qualquer lesão tumoral, pelo que, ainda que discutivelmente, se decidiu efectuar uma pancreatectomia distal com conservação esplénica.

Se este tipo de cirurgia tem proporcionado bons resultados em crianças, não é claro que no adulto o mesmo possa acontecer. Por outro lado, nem todos estão de acordo com esse

tipo de ressecções *especulativas*, no sentido de extirpar tumores *ocultos*, pois a maioria destes estão efectivamente situados na região cefálica do pâncreas.<sup>13,21,22</sup>

O tempo demonstrou que, na realidade, esta opção cirúrgica não teve quaisquer consequências terapêuticas benéficas, ainda que tenha facilitado o diagnóstico anátomo-patológico de nesidioblastose.

Após esta intervenção, a situação da doente não se alterou. Por isso, uma vez que estavam esgotadas as possibilidades técnicas de se conseguir uma mais eficaz tentativa de localização de qualquer tumor e também em virtude do diagnóstico anátomo-patológico referido, decidiu-se efectuar nova laparotomia, agora com dificuldades compreensivelmente maiores. A exploração per-operatória desta segunda intervenção continuou a não mostrar qualquer lesão tumoral individualizada, pelo que se decidiu efectuar duodenopancreatectomia, o que possibilitou localizar um pequeno insulínoma no processo uncinado.

A associação insulínoma-nesidioblastose tem sido descrita raramente na literatura. Admitimos, no entanto, que noutros doentes, como neste, seja possível encontrar um largo espectro de alterações das células B pancreáticas e que as associações de nesidioblastose, hiperplasia e microadenomatose com insulínoma sejam muito mais frequentes desde que se examine logicamente todo o pâncreas.<sup>23</sup>

#### Agradecimentos

Agradecemos aos serviços de Anatomia Patológica e Cirurgia 4 disponibilidade para a conclusão do estudo do presente caso clínico.

#### BIBLIOGRAFIA

- ENSINCK, J. W.; WILLIAMS, R. H.: Disorders Causing Hypoglycemia. Em: WILLIAMS — Textbook of Endocrinology, W. B. Saunders Co., Sixth Edition, 1981; 844-875.
- HIGGINS, G. A.: Pancreatic Islet Cell Tumors: Insulinoma, Gastrinoma and Glucagonoma. *Surgical Clinics of North America*, 1979; 59: 131-141.
- JASPAN, J. B.; WOLLMAN, R. L.; BERNSTEIN, L.; RUBENSTEIN, A. H.: Hypoglycemic Peripheral Neuropathy in Association with Insulinoma: Implication of Glucopenia Rather than Hyperinsulinism. *Medicine*, 1982; 61: 33-44.
- JAYASINGHE, K. S. A.; NIMALASURIYA, A.; DHARMADASA, K.: A Case of Insulinoma with Peripheral Neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*, 1983; 59: 189-190.
- KAPLAN, E. L.; FREDLAND, A.: The Diagnosis and Treatment of Insulinomas. *Endocrine Surgery Update*, 245-268.
- GARMILLA, A. L.: Insulinoma: Diagnóstico y Tratamiento. *Rev. Med. IMSS*, 1982; 20: 445-447.
- AYNSLEY-GREEN, A.: Hypoglycemia in Infants and Children. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1982; II: 159-193.
- KENNEDY, T.: The Management of the Hypoglycemic Patient. *The World Journal of Surgery*, 1982; 6: 718-724.
- KWENTUS, J. A.; ACHILLES, J. T.; GOYER, P. F.: Hypoglycemia and Psychosomatic Aspects of Diagnosis. *Postgraduate Medicine*, 1982; 71: 99-104.
- TAYLOR, S. I.; GRUNBERGER, G.; MARCUS-SAMUELS, B.; UNDERHILL, L. H.; DONS, R. F.; RYAN, J.; RODDAM, R. F.; RUPE, C. E.; GORDEN, P.: Hypoglycemia Associated with Antibodies to the Insulin Receptor. *The New England Journal of Medicine*, 1982; 307: 1422-1426.
- CHANDALIA, H. B.; BOSHELL, B. R.: Hypoglycemia Associated with Extrapancratic Tumors. *Archives of Internal Medicine*, 1982; 129: 447-456.
- FRIESEN, S. R.: Tumors of the Endocrine Pancreas. *The New England Journal of Medicine*, 1982; 580-588.
- NATHAN, D. M.; AXELROD, L.; PROPPE, K. H.; WALD, R.; HIRSCH, H. J.; MARTIN, D. B.: Nesidioblastosis Associated with Insulin-Mediated Hypoglycemia in an Adult. *Diabetes Care*, 1981; 4: 383-388.
- GORDEN, P.; HENDRICKS, C. M.; KAHN, C. R.; MEGYESI, K.; ROTH, J.: Hypoglycemia Associated with Non-Islet-Cell Tumor and Insulin-Like Growth Factors. *The New England Journal of Medicine*, 1981; 305: 1452-1455.
- SCULLY, R. E.; MARK, E. J.; McNEELY, B. U.: Case Records of the Massachusetts General Hospital. *The New England Journal of Medicine*, 1983; 308: 30-37.
- JAFFE, R.; HASHIDA, Y.; YUNIS, E.: Pancreatic Pathology in Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Laboratory Investigation*, 1980; 42: 356-365.
- GOULD, V. E.; MEMOLI, V. A.; DARDI, L. E.; GOULD, N. S.: Nesidioblastosis and Nesidioblastosis of Infancy: Structural and Functional Correlations with the Syndrome of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatric Pathology*, 1983; 1: 7-31.
- DUPREY, J.; FRIJA, G.; BACOURT, F.; GIRAUDET, P.; PRINSEAU, J.; BASTIN, C.; COLLIAR, M. M.: Localisation d'un Insulinome par Phlebographie Transhépatique avec Dosages étagés de L'Insulinémie. *La Nouvelle Presse Médicale*, 1981; 10: 3711-3714.
- KAHN, C. R.: The Riddle of Tumor Hypoglycemia Revisited. *Clin. Endocrinology Metab.*, 1980; 9: 335-360.
- KNIGHT, J.; GARVIN, P. J.; DAVIS, R. K.; LEWIS, J. E.; WILLMAN, V. L.: Nesidioblastosis in Children. *Archives of Surgery*, 1980; 115: 880.
- MENGOLI, L.; LE QUESNE, L. P.: Blind Pancreatic Resection for Suspected Insulinoma. *The British Journal of Surgery*, 1967; 54: 749.
- STEFANINI, P.; CARBONI, M.; PETRASSI, N. et al: Beta-Islet Cell Tumors of the Pancreas. Results of a Study of 1067 cases. *Surgery*, 1974; 75: 597-609.
- LARSSON, L. I.: Two Distinct Types of Islet Abnormalities Associated with Endocrine Pancreatic Tumors. *Virchows Arch. A. Path Anat and Histol*, 1977; 376: 209-219.

Pedido de separatas: Maria Dulce Madeira  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital de São João  
Porto. Portugal