

IPOGLICEMIA DA IPERINSULINISMO ORGANICO: UN CASO DI NESIDIOBLASTOSI DELL'ADULTO

F. PORCELLATI, F. SANTEUSANIO, G.B. BOLLI

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Storia clinica del caso

La paziente era una donna di 73 anni, giunta alla nostra osservazione nel mese di aprile del 1999. Riferiva notizie anamnestiche negative riguardo ascendenti e collaterali, negando in particolare l'occorrenza di patologie ad aggregazione familiare. Nulla di particolare emergeva dall'anamnesi fisiologica, mentre la storia patologica remota permetteva di segnalare, di rilievo, solamente una condizione di ipertensione arteriosa sistemica, diagnosticata occasionalmente e controllata farmacologicamente con trattamento β -bloccante, da oltre 15 anni. Successivamente a tale diagnosi la paziente aveva goduto di apparente benessere, non sottoponendosi peraltro, ai controlli clinici consigliati, al fine di valutare l'efficacia del trattamento farmacologico in atto, e la eventuale concomitante presenza delle possibili complicanze d'organo della malattia ipertensiva.

La storia clinica sembrava tuttavia modificarsi durante i 6 mesi antecedenti il ricovero presso il nostro Dipartimento, epoca che la paziente identificava nell'insorgenza di una sintomatologia recidivante, che si caratterizzava per una profonda astenia, sudorazione algida, vertigini, tremori e sensazione di cardiopalmo. Tali sintomi, della durata di alcuni minuti, regredivano con l'assunzione di cibo e, mentre inizialmente sembravano insorgere a distanza di alcune ore dai pasti, con il passare del tempo, si verificavano quasi esclusivamente al risveglio. Nel corso di un simile episodio, la paziente aveva presentato altresì, una transitoria perdita dello stato di coscienza e del tono posturale da indurla a consultare il proprio medico di base, il quale riteneva opportuno consigliare il ricovero ospedaliero. La paziente si ricoverava, pertanto, presso una istituzione privata, nel mese di febbraio 1999. Dagli accertamenti clinici e strumentali, eseguiti nel corso della degenza, venivano diagnosticati episodi ricorrenti di tachiaritmia parossistica sopra-

ventricolare, che si associavano alla presenza di una cardiopatia ischemica cronica di base. Non venivano peraltro segnalate anomalie di rilievo a carico dei più importanti parametri ematobiochimici e la paziente veniva quindi dimessa con il consiglio di proseguire la terapia con propafenone e digossina, intrapresa durante il ricovero.

La paziente avrebbe successivamente goduto di un periodo di discreto benessere, della durata di circa un mese, fino all'insorgenza, alle prime ore dell'alba di una mattina dell'aprile 1999, di un grave quadro neurologico caratterizzato da emiplegia facio-brachio-cruale sinistra, associata a stato confusionale, afasia e incontinenza sfinterica. Una TC cerebrale eseguita, in regime d'urgenza, risultava negativa per spandimenti emorragici o lesioni ischemiche di recente insorgenza e, parimenti, una valutazione eco-Doppler dei vasi del collo e un ecocardiogramma non mostravano possibili fonti emboligene o stenosi di significato emodinamico, responsabili del quadro neurologico. Tuttavia, dalle indagini di laboratorio, i cui risultati erano, peraltro, pervenuti successivamente, emergeva una glicemia venosa pari a 35 mg/dL, con pressoché normalità degli altri parametri indagati. Veniva pertanto iniziata una infusione di soluzione glucosata, con la quale si otteneva la repentina remissione del quadro neurologico e il conseguente miglioramento delle condizioni cliniche della paziente la quale veniva infine trasferita, l'indomani, dal reparto di neurologia ove era ricoverata, presso il nostro Dipartimento, con la diagnosi di sindrome ipoglicemica di natura da determinare.

Esame obiettivo

All'ingresso l'obiettività clinica mostrava un profondo scadimento delle condizioni cliniche generali, con spiccata ipotrofia del sottocutaneo e delle masse

muscolari prossimali e distali degli arti inferiori (BMI pari a 18,1 kg/h²); cute e mucose si presentavano pallide con evidenti segni di disidratazione, e una profusa sudorazione algida che interessava maggiormente il volto e la superficie antero-superiore del tronco. La paziente era inoltre ortopnoica e tachipnoica e mostrava un marcato obnubilamento del sensorio con conservata percezione e reattività ai soli stimoli nocicettivi. Erano comunque assenti segni o deficit di lato. La pressione arteriosa era di 110/60 mmHg, l'attività cardiaca ritmica, con frequenza di 110 bpm.

Esami di laboratorio e strumentali

I risultati delle indagini di laboratorio di routine, effettuate all'ingresso, sono riportate in tabella I. I valori corrispondenti dell'insulinemia e del peptide C pla-

smatico erano, rispettivamente 63 μU/mL e 16,5 ng/mL, mentre l'emoglobina glicata risultava pari al 4,4%.

Durante le prime 24 ore di ricovero, glicemia plasmatica e kaliemia venivano controllate ogni 2 ore, al fine di aggiustare la velocità delle corrispondenti infusioni di soluzione glucosata e KCl. In particolare, l'infusione di glucosio, successivamente a un bolo di 10 g, scendeva progressivamente dai 5 mg/kg/min dell'inizio, a 0,5 mg/kg/min alla 30^a ora, per interrompersi definitivamente alla 36^a ora; il KCl veniva invece infuso alla velocità costante di 15 mEq/h per oltre 48 ore. Alla 36^a ora glicemia e potassiemia erano rispettivamente 90 mg/dL e 4,2 mEq/L.

Nella norma risultavano le concentrazioni plasmatiche di gastrina, paratormone, glucagone e cortisolo, così come i più importanti marker discaricocinetici.

Il tracciato elettrocardiografico mostrava la presenza di tachicardia sinusale, con sporadici battiti prematuri sopraventricolari, associata ad alterazioni aspecifiche, minori, diffuse, della ripolarizzazione ventricolare. Negativo per lesioni pleuro-parenchimali in atto, risultava inoltre un esame radiologico standard del torace.

Successivamente al grave episodio ipoglicemico dell'ingresso, i controlli quotidiani della glicemia venosa basale (dopo 12 ore di digiuno notturno), non documentarono tuttavia valori al di sotto dei 70 mg/dL, in assenza di sintomatologia specifica, rendendo pertanto necessaria l'esecuzione di un test al digiuno, protratto per 48 ore, e interrotto per la scarsa compliance della paziente. Il test evidenziava nuovamente glicemie nella norma, con valori appropriati dell'insulinemia e del C-peptide plasmatico corrispondenti, i quali mostravano altresì la fisiologica tendenza alla sopprimibilità (tab. II). Stesso risultato si otteneva con una sua ripetizione.

Eppure, da uno studio ecotomografico dell'addome era emersa l'evidenza di una lesione ipoecogena, a margini sfumati, a carico della testa del pancreas che, tuttavia, né la tomografia computerizzata, né la risonanza magnetica dell'addome, riuscirono a confermare descrivendo solamente, nella stessa sede, la presenza di una "lieve disomogeneità".

Di fatto, durante la degenza, nonostante la dieta frazionata, la paziente andava incontro a due ulteriori e gravi manifestazioni ipoglicemiche, con le medesime caratteristiche di neuroglicopenia del quadro d'esordio e richiedenti, entrambe, massive e prolungate infusioni di elevate dosi di glucosio. A differenza dell'episodio iniziale, occorso in fase post-assorbitiva, gli ultimi erano insorti nel periodo post-prandiale, a distanza di circa 3 ore dall'ultimo pasto.

TAB. I. Esami di laboratorio eseguiti all'ingresso in reparto

Glicemia (stick)	20
Glicemia (venosa) mg/dL	24 (60-110)
Azotemia mg/dL	27 (10-50)
Creatinina mg/dL	0,83 (0,6-1,4)
Proteine totali g/dL	7,2 (6,2-8,5)
Bilirubina totale mg/dL	0,86 (<1,2)
GOT mU/mL	26 (0-46)
GPT mU/mL	38 (0-43)
Sodiemia mEq/L	138 (135-155)
Potassiemia mEq/L	3,2 (3,6-5,5)
Calcemia mg/dL	8,6 (8,0-10,5)
Globuli rossi /mm ³	4.120.000 (4,2-5,4 × 10 ⁶)
Emoglobina g/dL	12,4 (12-16)
Ematocrito %	37,5 (36-46)
Globuli bianchi /mm ³	4.180 (3,6-9-6 × 10 ³)
Piastrine /mm ³	244.000 (140-440 × 10 ³)

TAB. II. Test al digiuno

Tempo (ore)	Glicemia venosa mg/dL	Insulinemia μ U/mL	C-peptide ng/mL
0	102	13,83	4,93
4	90	9,92	4,01
8	90	9,87	3,94
12	84	8,77	3,45
16	74	8,14	3,58
20	78	8,06	2,88
24	72	8,08	2,39
28	77	7,84	2,79
32	74	4,62	2,03
36	72	4,72	2,35
40	64	2,48	1,55
44	72	3,61	2,05
48	68	2,5	1,63

Nuovamente i risultati dell'insulinemia e del C-peptide plasmatico depongono per un iperinsulinismo endogeno (tab. III).

Seguiva pertanto l'esecuzione di uno studio angiografico del tripode celiaco associato a stimolazione con Ca-gluconato. La valutazione arteriografica non evidenziava immagini indicative di ipervascolarizzazione patologica. La somministrazione nell'arteria splenica di 0,025 mEq/kg di Ca-gluconato documentava un aumento dell'insulinemia nei vasi venosi epatici, sebbene non significativo, con assente risposta dopo iniezione nella mesenterica superiore, gastro-duodenale ed epatica (tab. IV).

Da una TC spirale toraco-addominale si otteneva, infine, la conferma della presenza di una lesione nodulare, di 7 mm di diametro, dotata di marcato enhancement, in corrispondenza della coda del pancreas. Tale reperto si poteva peraltro accordare con il risultato dello studio funzionale essendo la vascolarizzazione della coda pancreatica dipendente dall'arteria splenica.

TAB. III. Episodi ipoglicemici documentati durante il ricovero

Data	04-04-1999	11-04-1999	24-04-1999
Glicemia mg/dL (60-110)	24	49	25
Insulina μ U/mL (2-25)	62,87	59,16	38,4
C-peptide ng/mL (<3,5)	16,49	14,61	10,79
HbA _{1c} % (3,8-5,5)	4,4		
Determinazione autoanticorpi anti-insulina	Assenti	Assenti	Assenti
Dosaggio sulfoniluree urinarie	Neg	Neg	Neg

Decorso clinico e diagnosi

Nel giugno 1999 la paziente veniva quindi trasferita presso l'Unità di Chirurgia per una pancreasectomia parziale.

L'esplorazione dei visceri endoperitoneali così come l'accurata ispezione manuale del pancreas non permettevano di rilevare tumefazioni patologiche, ma da una meticolosa ecografia intraparenchimale emergeva l'evidenza di una lesione ipocogena di 7-8 mm di diametro confermando le immagini della TC spirale. Si procedeva pertanto a una pancreasectomia distale con resezione della coda e di parte del corpo del

TAB. IV. Stimolazione intra-arteriosa selettiva con Ca-gluconato Insulinemia (μ U/ml)

Tempo (sec.)	Gastroduodenale	Mes.Sup.	Epatica	Splenica
0	6,06	2,63	4,50	2,24
30	5,69	2,79	4,63	5,76
60	6,99	2,68	4,87	7,74
90	6,61	2,49	4,93	4,48
120	6,77	2,63	4,51	3,03

Concentrazione plasmatica di insulina nelle vene epatiche, prima e dopo somministrazione intra-arteriosa selettiva di 0,025 mEq/kg di Ca-gluconato (16)

pancreas. Durante l'intervento non si ottenevano variazioni del fabbisogno di glucosio che veniva costantemente infuso, sin da alcune ore prima, al fine di mantenere la glicemia nella norma. Privo di complicanze risultava l'immediato decorso post-operatorio ad eccezione per una transitoria e modesta intolleranza ai carboidrati, verificatasi durante nutrizione parenterale, che richiese una infusione venosa continua di piccole dosi di insulina per alcuni giorni.

La paziente veniva quindi dimessa, in attesa del referto istologico, e con l'appuntamento per un controllo clinico presso le nostre strutture ambulatoriali.

Dopo 48 ore dalla dimissione, a distanza di circa 30 giorni dall'intervento, manifestava un nuovo episodio ipoglicemico, 3 ore dopo il pasto: glicemia venosa di 38 mg/dL con insulinemia di 55 μ U/mL e C-peptide plasmatico pari a 15 ng/mL. Episodi analoghi si susseguirono in maniera pressoché subentrante sino a quando, nel mese di settembre, si intraprendeva trattamento con diazossido, in ragione di 100 mg al giorno. Il farmaco veniva tuttavia successivamente sospeso a causa della comparsa di una importante sintomatologia edemigena, associata a segni di scompenso cardiaco, inizialmente ventricolare sinistro, e successivamente congestizio. Le condizioni cliniche della paziente subivano, di seguito, un nuovo

peggioramento a causa della comparsa di raccolte ascessuali peripancreatiche multiple, che richiedevano il posizionamento di un drenaggio percutaneo e di un trattamento antibiotico plurifarmacologico mirato. L'insorgenza, infine, di una embolia polmonare massiva, esitata in shock cardiogeno irreversibile, determinava l'*exitus* della paziente nel mese di ottobre 1999.

La diagnosi istologica fu di neoplasia insulare non funzionante a carico della formazione nodulare isolata in corrispondenza della coda, e di nesidioblastosi a carico del tessuto pancreatico circostante.

L'immunoistochimica permetteva infatti di escludere la natura secretiva delle lesioni non evidenziando positività per l'insulina; l'area circostante era inoltre interessata da una diffusa proliferazione β -cellulare con aspetti istologici che tipicamente sembravano ricordare quello che avviene durante l'embriogenesi insulare, con componente endocrina ed esocrina intimamente associate, a dire, insule giustapposte a dotti, sia singolarmente, sia sotto forma di "clusters". La sovrapposizione dei due tessuti, insieme allo spiccato polimorfismo delle β -cellule, caratteristiche istologiche tipiche della nesidioblastosi, coinvolgevano pressoché interamente il tessuto pancreatico asportato, circostante la lesione.

TAB. V. Casi di nesidioblastosi dell'adulto

Caso	Età	Sesso	Sintomi	Glicemia mg/dL	Insulinemia μ U/mL	Test digiuno	Trattamento	Follow-up	Ref.
1	32	M	Post prand.	33	29	Pos.	Pancreasect. 50%	Remissione	5
2	58	F	Digiuno	23	40	Pos.	Pancreasect. 75%	Remissione	6
3	84	F	?	54	89	Pos.	Pancreasect. 80%	Diabete	8
4	37	F	Digiuno	42	100	Pos.	Pancreasect. 70%	Remissione	9
5	26	F	Digiuno	35	60	non eseguito	Pancreasect. 75%	Remissione iniziale	
							Diazossido 100 mg/die	Recidiva	7
6	37	M	Post prand.	50	40	Neg.	Pancreasect. parziale	Remissione	15
7	16	M	Post prand.	48	9	Neg.	Pancreasect. parziale	Remissione	15
8	72	M	Post prand.	40	6	Neg.	Pancreasect. parziale	Remissione	15
9	72	M	Post prand.	36	134	Neg.	Pancreasect. parziale	Remissione	15
10	78	F	Post prand.	40	113	Neg.	Pancreasect. parziale	Remissione	15

Diagnosi differenziale

È ben noto come la classificazione delle ipoglicemie in forme cosiddette spontanee, occorrenti in fase post-assorbitiva, e in forme reattive, occorrenti nel post-prandio, sia stata oggetto di revisione critica.

Secondo tale distinzione, mentre le ipoglicemie a digiuno, comprendono forme organiche o farmacologiche e si accompagnano in prevalenza a sintomatologia neuroglicopenica, le seconde sono molto spesso, e soprattutto nell'adulto, disturbi funzionali. Di fatto i soggetti con ipoglicemia spontanea possono anche presentare un'ipoglicemia reattiva come nel caso dell'insulinoma che può produrre sintomi sia in fase post-assorbitiva che, sebbene più raramente, nel periodo post-prandiale. Ancora, le ipoglicemie *factitiae*, si accompagnano all'occorrenza della sintomatologia in maniera erratica e casuale, indipendentemente dall'ingestione di cibo, mentre i disturbi autoimmuni con produzione di autoanticorpi anti-insulina, generalmente danno luogo a sintomi nel passaggio dalla fase post-prandiale a quella post-assorbitiva.

Nel caso della nostra paziente, ad eccezione per il quadro d'esordio, tutti gli episodi ipoglicemici erano insorti a breve distanza dai pasti, sebbene caratterizzati da una chiara sintomatologia neuroglicopenica e da un importante fabbisogno di glucosio. Il test al digiuno, era inoltre risultato in ben due occasioni perfettamente negativo. Di fatto, questi due fattori avrebbero potuto giustificare l'eventuale ricerca della diagnosi tra le forme reattive escludendo la presenza di una patologia organica.

Tuttavia il riscontro, in presenza di sintomi, di bassi valori glicemici associati a livelli insulinemici inappropriatamente elevati, prospettava l'esistenza di una condizione di iperinsulinismo e il C-peptide plasmatico parimenti aumentato, restringeva la diagnostica differenziale agli iperinsulinismi endogeni.

Salvo rare eccezioni, è ben noto come una risposta negativa al test al digiuno, protratto per 72 ore, escluda la diagnosi di un iperinsulinismo endogeno causato da un disordine primitivo delle β -cellule; il 35% di pazienti con insulinoma presenta, infatti, una positività del test dopo 12 ore di digiuno, il 75% dopo 24 ore e ben il 92% dopo 48 ore. D'altro canto un test negativo non esclude la possibilità di una somministrazione surrettizia di sulfoniluree, né di un disordine autoimmune. Ancora, un test può essere giudicato erroneamente negativo sulla base dell'assenza di una chiara sintomatologia ipoglicemica, nel caso sfuggano sottili segni di neuroglicopenia o sintomi più sfumati, spesso riscontrabili in quei pazienti ormai

"adattati" ai bassi valori delle loro glicemie (1). È evidente quindi come, anche un test al digiuno francamente negativo, imponga la prosecuzione dell'iter diagnostico in presenza di un iperinsulinismo biochimicamente documentato.

Una possibile ipotesi diagnostica poteva essere quella dell'esistenza di una cosiddetta ipoglicemia autoimmune, da autoanticorpi anti-insulina, il cui momento patogenetico è verosimilmente rappresentato da un'improvvisa dissociazione dell'insulina dall'anticorpo cui è legata, con conseguente accumulo in circolo di elevate concentrazioni di ormone, condizionanti gravi e prolungati episodi ipoglicemici, come in questo caso. A prescindere dal fatto che autoanticorpi anti-insulina sono peraltro riscontrabili anche in assenza di ipoglicemie (2) e, viceversa, in presenza di insulinomi (3), comunque la nostra paziente aveva un titolo autoanticorpale nella norma, in assenza di segni ematobiochimici deponenti per un disordine autoimmune. Nel sospetto di una assunzione a scopo simulativo, sulfoniluree di I e II generazione e loro metaboliti venivano ricercate nelle urine, senza esito; una attenta anamnesi farmacologica escludeva inoltre l'ingestione di etanolo, anti-parassitari, pesticidi e ulteriori farmaci (salicilati, sulfamidici) notoriamente in grado di promuovere episodi ipoglicemici.

Infine, sebbene più spesso accompagnate da livelli insulinemici nella norma e appropriatamente soppressi in presenza di ipoglicemia, veniva comunque esclusa la presenza di una patologia sia neoplastica sia endocrina.

Commento sulla patologia

George Laidlow nel 1938 conì il termine "nesidioblastosi" per descrivere una diffusa proliferazione di cellule insulari, originante dall'epitelio dei dotti pancreatici, distinguendola dall'iperplasia e dalla microadenomatosi (4). La nesidioblastosi è la più comune causa di ipoglicemia persistente del neonato, dovuta a una abnorme secrezione di insulina. Recentemente sono stati descritti sia casi nell'adulto con ipoglicemia e iperinsulinismo (5-9), che nel tessuto pancreatico asportato da pazienti con insulinoma (9), o trattati in precedenza con insulina (10) e sulfoniluree (11), e anche in associazione con alcune sindromi cliniche quali la Werner Morrison (12) e la Zollinger-Ellison (13).

Il riscontro delle caratteristiche istologiche della nesidioblastosi dell'adulto anche in serie autoptiche di individui normali, ha posto in discussione l'eventuale ruolo patogenetico di tali lesioni, considerate per-

tanto da alcuni solamente normali varianti anatomiche (14).

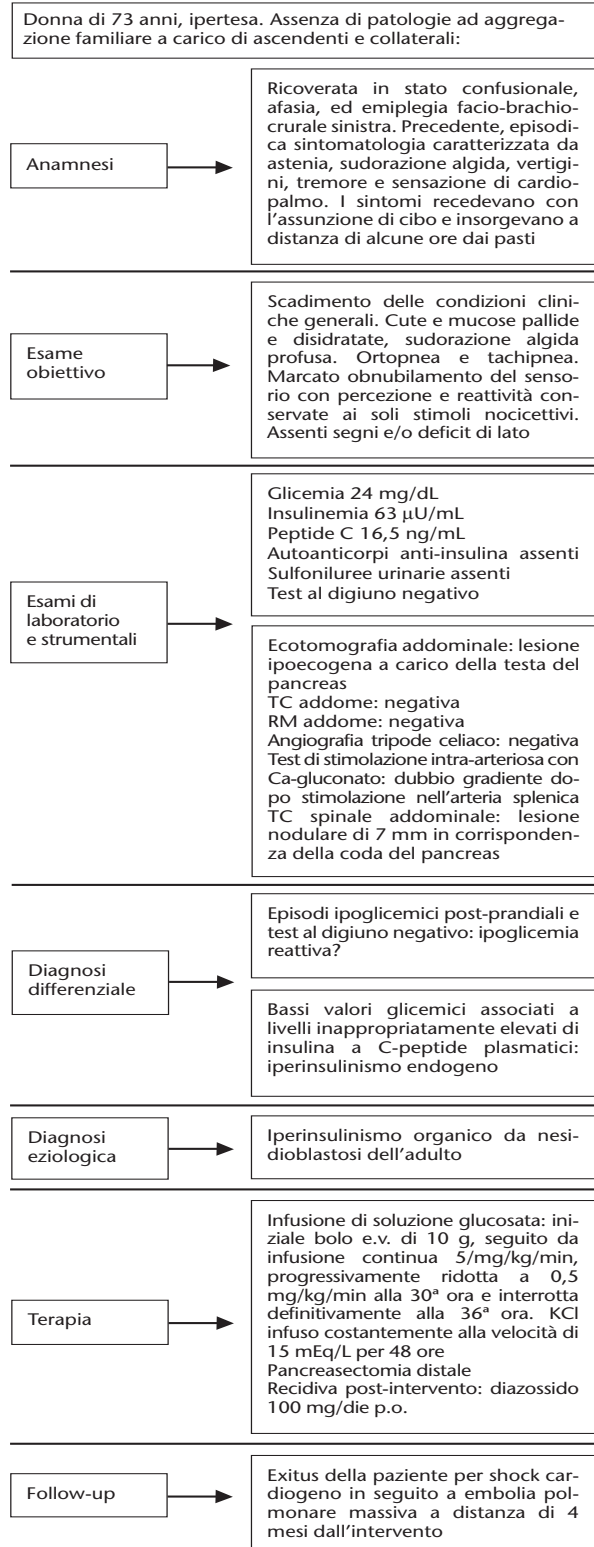
La letteratura inglese descrive una ventina di casi di nesidioblastosi dell'adulto. In tabella V sono riportate le caratteristiche cliniche e biochimiche più salienti di alcuni casi descritti nell'ultimo decennio. Come si può notare, l'età dei pazienti è estremamente aspecifica, andando dai 17 agli 83 anni. Entrambi i sessi sembrano inoltre essere interessati in egual misura. Ancora più multiforme è poi la presentazione clinica, variando l'occorrenza dei sintomi dalla fase post-assorbitiva al periodo post-prandiale, con test al digiuno positivo in alcuni pazienti e francamente negativo in altri. Tutti i pazienti presentano, tuttavia, durante gli episodi ipoglicemici, inequivocabilmente, i segni biochimici di un iperinsulinismo endogeno con insulinemie e C-peptide plasmatico inappropriatamente elevati, per il corrispondente valore glicemico.

La casistica più numerosa appartiene comunque alla Mayo Clinic, dove dal 1995 sono stati seguiti 5 pazienti adulti con nesidioblastosi associata clinicamente a quella che John Service ha definito "Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome" (15). L'età dei pazienti andava dai 17 ai 78 anni, tutti avevano lamentato sintomi nel periodo post-prandiale, peraltro recidivanti in maniera imprevedibile essendo intervallati da periodi di totale benessere; il test al digiuno a 72 ore era negativo come negativi erano gli studi radiologici. La stimolazione selettiva intra-arteriosa con Ca-gluconato aveva invece dato esito positivo, a testimoniare un'anormale funzione delle cellule β -pancreatiche. Successivamente a pancreasectomia parziale, gradiente-guidata, si era ottenuta una risoluzione totale degli episodi ipoglicemici in tutti i pazienti.

Il problema della gestione dei pazienti con nesidioblastosi è essenzialmente legato alla diagnosi e al trattamento.

Non vi è, al momento, un test diagnostico affidabile che possa distinguere, prima dell'intervento, l'adenoma dalla proliferazione cellulare diffusa della nesidioblastosi. L'arteriografia, sfortunatamente, è in grado di dimostrare solo il 60-80% degli adenomi successivamente riscontrati con la chirurgia e pertanto non può essere utilizzata per escludere la presenza di una lesione localizzata. La stimolazione selettiva intra-arteriosa con Ca-gluconato, può essere di ausilio per localizzare la sede del pancreas maggiormente interessata dal processo iperplastico β -insulare, in tal modo fornendo importanti indicazioni al chirurgo, come nei casi della Mayo Clinic. Tuttavia, per ovvi motivi, non può essere considerata un'indagine pro-

Flow-chart diagnostico-terapeutica



ponibile per un iter diagnostico alla portata di tutti i centri. In assenza di localizzazione preoperatoria è quindi sempre indicata una laparotomia esplorativa: la palpazione manuale del pancreas e l'ecografia intra-operatoria possono infatti localizzare un'insulinoma in oltre il 90% dei casi. Una pancia-ssectomia sub-totale è poi il consueto approccio qualora la laparotomia non dimostri la presenza della lesione.

Nel nostro caso, il riscontro della lesione nodulare è stato, paradossalmente, un elemento fuorviante, fornendo l'erronea certezza che il quadro clinico della paziente fosse da imputare a un iperinsulinismo organico da insulinoma e in tal modo condizionando la successiva evoluzione clinica. Da qui l'importanza del riscontro istologico estemporaneo quale ausilio fondamentale e dirimente per la scelta terapeutica più corretta.

Nel caso di una diagnosi certa di nesidioblastosi dell'adulto, sorge effettivamente il problema di quanto debba essere estesa la resezione del pancreas per prevenire ulteriori episodi ipoglicemici senza condizionare l'insorgenza di un diabete insulino-dipendente. In quest'ottica la casistica sinora descritta appare troppo limitata per poter fornire delle indicazioni definitive, sebbene l'esperienza della Mayo Clinic abbia mostrato come il test di stimolazione intra-arteriosa con Gluconato sia di indubbio ausilio al chirurgo.

Ovviamente l'indicazione all'intervento andrà sempre attentamente valutata, in termini di rapporto rischio-beneficio, sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della eventuale concomitante presenza di patologie di base, condizionanti una possibile evoluzione meno favorevole, come forse nel nostro caso.

Il trattamento farmacologico con diazossido, inibendo il rilascio dell'insulina dalle cellule β , potrebbe essere d'ausilio, dilazionando l'intervento o comunque giustificando un atteggiamento meno aggressivo, ma il suo uso è limitato dall'esistenza di importanti effetti collaterali.

Rimane comunque fondamentale vero che la diagnosi di un disordine ipoglicemico è essenzialmente e prima di tutto una diagnosi biochimica; la eventuale, ulteriore evoluzione dell'iter dipende, successivamente, dalla presentazione clinica.

Bibliografia

- Heller S, Cryer P: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* **40**, 223-226, 1991
- Takei M: Insulin autoantibodies produced by methimazole treatment in patients with Graves' disease. *J Tokyo Wom Med Coll* **50**, 54-68, 1980
- Fushimi H, Tsukuda S, Hanafusa T, et al: A case of insulin autoimmune syndrome associated with small insulinomas and rheumatoid arthritis. *Endocrinology Jpn* **27**, 679-687, 1980
- Laidlaw G: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* **14**, 125-34, 1938
- Weinstock G, Margulies P, Kahn E, et al: Islet cell hyperplasia: an unusual case of Hypoglycemia in an adult. *Metabolism* **35** (2), 110-117, 1986
- Nathan DM, Akelrod L, Proppe KH, et al: Nesidioblastosis associated with insulin-mediated hypoglycemia in an adult. *Diabetes Care* **4** (3), 383-388, 1981
- Bauman WA, Merkle LN, Rachman RA, et al: Hypoglycemia in a diabetes nurse care coordinator. *Diabetes Care* **7** (1), 88-91, 1984
- Walmsley D, Matheson NA, Ewen S, et al: Nesidioblastosis in an elderly patient. *Diabetic Medicine* **12**, 542-545, 1995
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Case I-1983. *N Engl J Med* **308**, 30-37, 1983
- Bell DSH, Grizzle WE, Dunlap NE: Nesidioblastosis causing reversal of insulin-dependent diabetes and development of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Diabetes Care* **8**, 1379-1380, 1995
- Rayman G, Santo M, Salomon F: Hyperinsulinaemic hypoglycemia due to chlorpropamide-induced nesidioblastosis. *J Clin Pathol* **37**, 651-654, 1984
- Farley DR, van Heerden JA, Myers JL: Adult pancreatic nesidioblastosis: unusual presentations of a rare entity. *Arch Surg* **129**, 329-332, 1994
- Brown R, Still W: Nesidioblastosis and the Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Dig Dis* **13**, 656-663, 1968
- Karmauchow PN: Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol* **78**, 511-513, 1981
- Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al: Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 1582-1589, 1999
- Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al: Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* **178**, 237-241, 1991

Corrispondenza a: Prof. Geremia B. Bolli, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Via E. dal Pozzo, 06126 Perugia

Pervenuto in Redazione l'8/2/2001 - Accettato per la pubblicazione il 28/2/2001