



Renata de Oliveira Lopes

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO
HIPOGLIGEMIA POR INSULINOMA: REVISÃO DE 3 CASOS DE
HIPERINSULINISMO INDUZIDO POR TUMOR.**

Santa Maria, RS

2019

Renata de Oliveira Lopes

**HIPOGLIGEMIA POR INSULINOMA: REVISÃO DE 3 CASOS DE
HIPERINSULINISMO INDUZIDO POR TUMOR.**

Trabalho final de graduação (tfg) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde,
da Universidade Franciscana - UFN, como requisito para aprovação na disciplina tfg.

Orientador: Luiz Alberto Fontoura Pereira

Santa Maria, RS

2019

Renata de Oliveira Lopes

**HIPOGLIGEMIA POR INSULINOMA: REVISÃO DE 3 CASOS DE
HIPERINSULINISMO INDUZIDO POR TUMOR.**

Trabalho final de graduação (tfg) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde,
da Universidade Franciscana - UFN, como requisito para aprovação na disciplina tfg.

Luiz Alberto Fontoura Pereira - Orientador (UFN)

Eduardo Buzatti Souto (UFN)

Rafael Vaz Machry (UFN)

Aprovado em 09 de outubro de 2019

RESUMO

Os insulinomas são tumores neuroendócrinos funcionais das células β das ilhotas pancreáticas, que levam a hipersecreção de insulina. O objetivo do trabalho é chamar a atenção para a importância do diagnóstico, já que, apesar de raro, é a causa mais comum de hipoglicemia em pacientes não diabéticos. Suspeita-se de insulinoma em pacientes com hipoglicemia sintomática no estado de jejum, embora possa ocorrer sintomas pós-prandiais em uma pequena minoria dos pacientes. O diagnóstico bioquímico de insulinoma é estabelecido quando a hipoglicemia, apoiada pela presença da tríade de Whipple, está associada ao hiperinsulinismo endógeno. A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão para um insulinoma benigno e é freqüentemente curativa.

Palavras-chave: Hiperinsulinismo, Hipoglicemia, Insulinoma.

ABSTRACT

Insulinomas are functional neuroendocrine tumors of pancreatic islet β cells that lead to insulin hypersecretion. The aim of this paper is to draw attention to the importance of diagnosis, since, although rare, it is the most common cause of hypoglycemia in non-diabetic patients. Insulinoma is suspected in patients with symptomatic fasting hypoglycemia, although postprandial symptoms may occur in a small minority of patients. The biochemical diagnosis of insulinoma is established when hypoglycemia, supported by the presence of the Whipple triad, is associated with endogenous hyperinsulinism. Surgical resection is the standard treatment for benign insulinoma and is often curative.

Keywords: Hyperinsulinism, Hypoglycemia, Insulinoma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. METODOLOGIA.....	7
2.1. Sujeito da pesquisa.....	7
2.2. Instrumento de coleta de dados.....	7
2.3. Descrição dos casos	7
2.3.1. Caso I.....	7
2.3.2. Caso II.....	8
2.3.3. Caso III	9
3. REFERENCIAL TEÓRICO E DISCUSSÃO.....	11
4. CONCLUSÕES.....	19
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A hipoglicemia é uma condição clínica onde a taxa de glicose no sangue encontra-se anormalmente baixa, menor que 55mg/dl (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; IGLESIAS; DIEZ, 2014). No entanto, é uma condição incomum em não diabéticos. Em indivíduos aparentemente não diabéticos, a hipoglicemia geralmente está associada a hiperinsulinismo endógeno devido a nesidioblastose, distúrbios de células β tumorais e hipoglicemia autoimune insulínica, além da hipoglicemia pós-prandial (IGLESIAS; DIEZ, 2014). A hipoglicemia também pode ser induzida pelo próprio paciente, quando este for portador de transtornos psiquiátricos, levando a hipoglicemia factícia (SERVICE; VELLA, 2018).

A hipoglicemia induzida por tumor (TIH), que é o enfoque principal deste trabalho, é um tipo clínico raro de hipoglicemia que geralmente aparece como resultado da hipersecreção de insulina por um tumor das células β das ilhotas pancreáticas, chamado de insulinoma (IGLESIAS; DIEZ, 2014), por isso são tumores neuroendócrinos funcionais (TNEs) do pâncreas (TAYE; LIBUTTI, 2015).

Os insulinomas são tumores raros, geralmente benignos, em que é rara a evolução para malignidade, no entanto é a causa mais comum de hipoglicemia em não diabéticos (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; CRYER et al., 2009; VINIK et al., 2017). Suspeita-se de insulinoma em pacientes com hipoglicemia sintomática no estado de jejum. Sintomas pós-prandiais podem ocorrer em uma pequena minoria dos pacientes (SERVICE; VELLA, 2016). O diagnóstico bioquímico de insulinoma é estabelecido quando a hipoglicemia, apoiada pela presença da tríade de Whipple, está associada ao hiperinsulinismo endógeno (IGLESIAS; DIEZ, 2014).

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão para um insulinoma benigno e é freqüentemente curativa. Os insulinomas malignos requerem ressecção cirúrgica mais agressiva (ressecção pancreática e hepática estendida), juntamente com tratamentos secundários (OKABAYASHI, T. et al. 2013).

O presente trabalho tem por objetivo relatar três casos de insulinoma em pessoas adultas. Pretende com isso chamar a atenção para a importância de considerar o insulinoma como hipótese diagnóstica em pacientes não diabéticos que apresentam hipoglicemia, uma vez que, apesar de raro, é a patologia mais freqüente a determinar este sintoma.

2 METODOLOGIA

2.1 Sujeito da pesquisa:

Pacientes que foram acompanhados em consultório de endocrinologia particular.

2.2 Instrumento de coleta de dados:

Pesquisa em prontuário eletrônico.

2.3 Descrição dos casos.

A seguir estão descritos 3 casos de pacientes que apresentaram insulinoma. O primeiro, trata-se de um paciente que foi diagnosticado em 1977, quando ainda era utilizado um teste diagnóstico, proscrito atualmente. O segundo, é o caso de uma mulher, cuja patologia foi descoberta em 2003, após ter sido diagnosticada inicialmente com hipoglicemia reacional. Já o terceiro caso, teve o diagnóstico estabelecido em 2014, quando a disponibilidade de recursos possibilitou um diagnóstico mais rápido e preciso.

2.3.1 Caso I

Homem de 63 anos de idade, tabagista em abstinência há 7 anos, iniciou com ganho de peso desde a interrupção do tabagismo. Chega a consulta referindo história de eventuais episódios de tonturas, pensamentos vagos e confusão mental há 6 anos. Em geral, os sintomas ocorriam próximo ao almoço e jantar e, às vezes, acompanhados de diplopia. Exame físico normal (altura 171 cm, peso 67,5 kg, índice de massa corporal (IMC) 23, frequência cardíaca 76 bpm, pressão arterial 120/90 mmHg). A curva glicêmica realizada meses antes da consulta mostrava glicemia de jejum de 60 mg/dL e após 30', 60', 90' e 120' de 150 mg/dL, 145 mg/dL, 125 mg/dL e 85 mg/dL, respectivamente. Um dia após a consulta realizou nova curva glicêmica com valores de 65 mg/dL, 166 mg/dL, 100 mg/dL, 69 mg/dL e 44 mg/dL, no jejum e com 60', 120', 180' e 240', respectivamente. Durante a realização da curva apresentou sintomas de hipoglicemia aos 240'. Na ocasião, o diagnóstico foi de

hipoglicemia funcional (reacional) e a conduta estabelecida foi dieta com restrição absoluta de açúcar. No ano seguinte, o paciente retornou referindo que havia sentido melhora da sintomatologia, no entanto, reiniciou a ingestão de açúcares e doces e passou a acordar agitado durante a madrugada, com movimentos involuntários em braços e pernas, os quais cediam após ingerir açúcar. A conduta foi repetir a curva glicêmica que mostrou valores de 63 mg/dL, 167 mg/dL, 188 mg/dL, 198 mg/dL, 124 mg/dL e 114 mg/dL, no jejum e com 30', 60', 90', 120' e 180', respectivamente. Na curva de insulina os valores foram de 18 mU/L, 86 mU/L, 112 mU/L, 168 mU/L, 147 mU/L e 120 mU/L, no jejum e com 30', 60', 90', 120' e 180', respectivamente. Foi realizado teste com tolbutamida intravenosa obtendo-se como resultado de glicemia valores de 60 mg/dL, 38,9 mg/dL, 22,6 mg/dL, 31,0 mg/dL, 32,6 mg/dL e 27 mg/dL, no basal e após 20', 40', 60', 90 e 120', respectivamente. Para a insulina os valores foram de 19 mU/L, 25 mU/L, 62,0 mU/L, 42,0 mU/L, 34,0 mU/L e 30 mU/L, no basal e após 20', 40', 60', 90 e 120', respectivamente. A hipótese diagnóstica foi de insulinoma, sendo indicado procedimento cirúrgico, o qual não foi aceito pelo paciente. Cinco anos depois, o paciente retornou ao médico, referindo episódios mais frequentes e intensos de mal-estar, sudorese fria, confusão mental, movimentos involuntários de braços e pernas, que melhoravam com a ingestão de alimentos. Realizada ecografia e tomografia computadorizada de abdômen que não revelaram alterações. O paciente foi submetido ao teste de jejum prolongado até 72 horas. Durante a realização, com 4 horas e meia de jejum, apresentou quadro de agitação e confusão mental, com glicemia de 25 mg/dL e insulinemia de 14 mU/L. Novamente recebeu indicação cirúrgica e, nesta ocasião, a conduta foi aceita pelo paciente. Foi realizado laparotomia exploradora e foi constatado nódulo na extremidade da cauda pancreática, cujo exame anatomopatológico foi de adenoma de células de Langerhans (insulinoma). Após a cirurgia o paciente tornou-se assintomático.

2.3.2 Caso II

Mulher de 43 anos de idade, casada, agricultora, referia que há um ano, ao realizar seus afazeres na lavoura, após ter tomado café com açúcar e comer pão com melado, apresentou mal-estar, tontura, sudorese profusa, evoluindo para

síncope, com sensação de frio intenso após recuperação dos sentidos. Um mês após este episódio, durante o plantio na lavoura, no final da manhã, sentiu tonturas, sensação de frio, sudorese abundante, que novamente se seguiram com síncope. As crises se repetiram com mais frequência, mesmo quando em repouso. Numa das vezes, procurou atendimento, onde foi realizada glicemia capilar, cujo valor foi de 30 mg/dL. No momento, estava assintomática, com exame físico normal (altura 161 cm, peso 65 kg, IMC 25, frequência cardíaca 76 bpm, pressão arterial 130/90 mmHg). Os exames solicitados mostraram eletroencefalograma normal, colesterol total de 190 mg/dL, glicemia de 70 mg/dL, potássio de 3,2 mg/dL, sódio 137 mg/dL, uréia 40 mg/dL e creatinina de 0,70 mg/dL. A curva glicêmica mostrou glicemia basal de 95 mg/dL e após 30', 60', 90' e 120' apresentou glicemia de 130 mg/dL, 56 mg/dL, 53 mg/dL e 68 mg/dL, respectivamente. Aos 60', com valor de 56 mg/dL, apresentou sintomas sugestivos de hipoglicemia, referindo mal-estar, tontura, palidez e sudorese. A insulina basal foi de 17 mU/L e o Índice de Turner foi de 20,7. Como não fechou critério diagnóstico para insulinoma, inicialmente foi interpretado como hipoglicemia reacional, em razão das crises ocorrerem pela manhã, sempre após o café com uso de açúcar e melado. A conduta foi dieta normocalórica e restrição absoluta de açúcares. Após um mês retornou referindo aumento das crises hipoglicêmicas, inclusive durante a madrugada, tendo apresentado síncope no meio da manhã, após um desjejum leve (um copo de leite, sem açúcar). Levada ao hospital, a glicemia mostrou valor de 14 mg/dL, a insulina de 6,5 mU/L e o Índice de Turner de 650. Foi solicitado tomografia computadorizada, a qual não evidenciou alterações. Foi sugerido procedimento cirúrgico e realizado pancreatectomia caudal, cujo resultado do exame anatomopatológico foi de insulinoma. A paciente retornou após um mês, sem queixas, referindo boa disposição geral e atividades laborais sem contratemplos. A curva glicêmica mostrou glicemia basal de 116 mg/dL e glicemias de 194 mg/dL, 125 mg/dL, 96 mg/dL e 94 mg/dL com 60', 120', 180' e 240', respectivamente. A curva de insulina mostrou insulina basal 3,1 mU/L e insulinemias de 13,8 mU/L, 0,7 mU/L, 4,6 mU/L, e 2,6 mU/L com 60', 120', 180' e 240' após, respectivamente. O Índice de Turner foi de 3,18.

2.3.3 Caso III

Mulher de 49 anos de idade, casada, agricultora, referia história de um episódio de mal-estar com tremores, palpitações, fadiga, há 6 anos, após um dia de trabalho pesado, que melhoraram com ingestão de alimento. Desde então, vinha apresentando episódios semelhantes, progressivamente mais intensos, necessitando alimentar-se para aliviar os sintomas. Fazia uso de mel, para evitar síncope. Paralelamente, nos últimos 3 anos, apresentou ganho progressivo de peso. Em uma ocasião foi internada após apresentar convulsão, quando foi realizado teste de glicemia capilar, que mostrou valor de 29 mg/dL, motivo que a levou a procurar atendimento especializado. No exame físico, não apresentava alterações (altura 167 cm, peso 85,5 kg, IMC 30,7, frequência cardíaca 78 bpm, pressão arterial 140/90 mmHg). Os exames iniciais mostraram glicemia de jejum de 43 mg/dL, insulina de 2 mU/L, peptídeo C de 2 ng/mL e cortisol plasmático de 11,2 µg/dL. Curva glicêmica com glicemia basal de 76 mg/dL, e 30', 60', 90' e 120' após de 245 mg/dL, 285 mg/dL, 201 mg/dL e 167 mg/dL, respectivamente. No mês em que consultou havia realizado uma glicemia de jejum cujo resultado foi de 116 mg/dL, triglicerídeos de 135 mg/dL e creatinina de 0.9 mg/dL. A paciente foi internada para se submeter a teste de jejum prolongado até 72 horas. Após 24 horas de jejum, a paciente apresentou sintomas de hipoglicemia, foi realizada coleta de sangue, que mostrou glicemia de 30 mg/dL e insulinemia de 94 mU/L (Índice de Turner: 44). Foi solicitado ressonância magnética, a qual não evidenciou alterações e tomografia computadorizada, que demonstrou lesão pancreática. Realizada cirurgia por videolaparoscopia com retirada do tumor, cujo exame anatomopatológico revelou insulinoma. No pós-operatório, cessaram os sintomas de hipoglicemia e, após 30 dias, a paciente apresentava-se assintomática, com glicemia de jejum de 92 mg/dL e insulinemia de 6 mU/L. Na revisão de 6 meses após cirurgia, a paciente estava assintomática, com frequência cardíaca de 80 bpm, pressão arterial de 120/80 mmHg e peso de 75 kg (havia perdido 10,5 kg). Apresentava glicemia de jejum de 94 mg/dL, glicemia pós-prandial de 184 mg/dL e a insulinemia de 6,2 mU/L.

3 REFERENCIAL TEÓRICO E DISCUSSÃO

Os níveis normais de glicose plasmática variam em um intervalo de 55 a 165 mg/dL durante o curso de 24 horas. (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009). A hipoglicemia em diabéticos é, sem dúvida, a mais comumente vista na clínica médica e pode ser definida por episódios onde a glicemia plasmática encontra-se anormalmente baixa, com níveis iguais ou inferiores a 55 mg/dL (3 mmol/L) e cujo nível confira danos ao paciente (IGLESIAS; DIEZ, 2014; SERVICE; CRYER; VELLA, 2017). Neste caso, os sinais e sintomas decorrem como consequência da terapia e por esse motivo o tratamento se dá pelo ajuste da dose com a finalidade de minimizar ou cessar os sintomas (SERVICE; CRYER; VELLA, 2017).

A hipoglicemia não associada ao diabetes, que será discutida nesse trabalho, é um distúrbio clínico incomum e está associada a diversas etiologias. O diagnóstico, neste caso, é geralmente estabelecido quando a glicose plasmática venosa se encontra baixa, e é apoiada pela presença da tríade de Whipple (sinais, sintomas ou ambos consistentes com hipoglicemia, baixa concentração de glicose e resolução desses sintomas ou sinais após elevar a concentração de glicose no plasma) (IGLESIAS; DIEZ, 2014; SERVICE; CRYER; VELLA, 2017; SERVICE; VELLA, 2017). Os três pacientes avaliados apresentaram a tríade de Whipple, fechando critério para hipoglicemia. No entanto, estavam assintomáticos no momento da consulta e, nesses casos, a estratégia diagnóstica é tentar replicar as condições em que a hipoglicemia seria esperada, no caso da presença de um distúrbio hipoglicêmico. Para isso, deve ser solicitado um jejum supervisionado, já que tem sido o teste mais confiável para a avaliação da hipoglicemia em jejum, que pode levar até 72 horas para ser finalizado ou até o paciente começar a apresentar sintomas característicos. Nesse caso deve-se realizar coleta de exames laboratoriais que incluem as dosagens de Glicose, Insulina, peptídeo C, β -hidroxibutirato (BHOB), proinsulina e triagem de sulfonilureia e meglitinida (IGLESIAS; DIEZ, 2014; SERVICE; VELLA, 2017). Esse teste foi aplicado nos pacientes dos casos I e III, já que o do caso II, no momento da consulta, possuía o resultado de exames coletados em vigência de sintomas característicos de hipoglicemia, quando procurou

atendimento na emergência. No entanto, em presença de história de sintomas pós-prandiais, deve-se procurar a tríade de Whipple através de medições frequentes de glicose no plasma e registrar quaisquer sintomas apresentados pelo paciente após uma refeição mista (SERVICE; VELLA, 2017).

As manifestações clínicas marcantes da hipoglicemia incluem sintomas neuroglicopênicos (fadiga, confusão, alterações visuais e alterações comportamentais, convulsões epiléticas, confusão e coma) e simpatoadrenais (palpitações, diaforese, tremores, ansiedade, parestesia, fome e sudorese) (IGLESIAS; DIEZ, 2014; CRYER et al., 2009; VINIK et al., 2017; SERVICE; VELLA, 2016; ALI, 2018). Dos pacientes avaliados, quando em hipoglicemia, todos apresentaram sintomas neuroglicopênicos, já que a glicose é a fonte solitária de energia para o cérebro, exceto em jejum prolongado, quando pode utilizar os níveis elevados de corpos cetônicos presentes no estado de jejum. Por esse motivo a hipoglicemia está diretamente ligada a disfunção cognitiva (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009). Já os sintomas simpatoadrenais foram vistos em apenas dois dos três pacientes, corroborando com as estatísticas, as quais mostram que nem sempre estão presentes.

Após diagnosticada a hipoglicemia, a principal tarefa é fazer um diagnóstico preciso de sua etiologia. Como vem aumentando os casos de transtornos psiquiátricos, como é o caso da síndrome de Munchausen, por exemplo, tem se tornado cada vez mais importante descartar uma possível hipoglicemia induzida pelo próprio paciente, a hipoglicemia factícia, que ocorre pelo uso iatrogênico de insulina ou sulfonilureia. (SERVICE; VELLA, 2018). Com a finalidade de excluir uma possível administração de insulina exógena, pode-se fazer uso da dosagem do peptídeo C, exame solicitado para a paciente do caso III, uma vez que as preparações comerciais de insulina não contêm peptídeo C e, portanto, os baixos níveis, combinados com altos níveis de insulina confirmam o diagnóstico de autoadministração de insulina. Já, o rastreio de sulfonilureia plasmática ou urinária é usado para excluir o uso encoberto de alguns medicamentos hipoglicemiantes, embora nem todos os agentes hipoglicemiantes orais, como a repaglinida, possam ser detectados dessa forma (VINIK et al., 2017; DRUCE et al. 2010). Os pacientes que tomam sulfoniluréias podem ter aumentado os valores de insulina e peptídeo C,

embora o uso crônico pode não causar alterações nesses parâmetros. Neste caso, se a suspeita persistir, faz-se necessária a dosagem do medicamento no plasma e na urina (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; VINIK et al., 2017).

Em indivíduos não diabéticos, a hipoglicemia geralmente está associada a hiperinsulinismo endógeno devido a distúrbios de células β tumorais, nesidioblastose, hipoglicemia auto-imune insulínica e hipoglicemia pós-prandial (IGLESIAS; DIEZ, 2014; TAYE; LIBUTTI, 2015). Dentre essas, apesar de raro, o tumor das células β das ilhotas pancreáticas (insulinoma) é o mais comum (IGLESIAS; DIEZ, 2014; DRUCE et al. 2010; ALI, 2018).

Na maioria dos casos, os insulinomas são tumores intrapancreáticos únicos, simples, benignos, pequenos (geralmente de até 2 cm de diâmetro), bem circunscritos, e ocorrem esporadicamente (IGLESIAS; DIEZ, 2014; KANN et al. 2007). Entretanto, também pode ser visto insulinomas múltiplos, geralmente como manifestação de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), e/ou malignos (SERVICE; VELLA, 2016). Segundo autores, apenas 6% de todos os insulinomas são malignos e 8% estão associados à NEM-1 (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009).

O insulinoma tem uma incidência de 0,4 / 100.000 pessoas-ano (quatro casos por milhão por ano), é mais freqüentemente observado na quinta década de vida e com discreta predominância para o sexo feminino (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; IGLESIAS; DIEZ, 2014; SERVICE; VELLA, 2016; DRUCE et al. 2010; ALI, 2018, LONGO, D. L. et al. 2017). Os insulinomas malignos são ainda mais raros. Eles geralmente são tumores indolentes, e alguns pacientes têm sobrevida prolongada, mesmo na presença de metástases hepáticas ou linfonodais (SERVICE; VELLA, 2016).

Nos três casos, como já discutido, foi estabelecido o diagnóstico de hipoglicemia. No entanto, nos casos I e II a hipótese diagnóstica inicial foi de hipoglicemia pós-prandial, pelo fato dos sintomas ocorrerem após café da manhã. No caso II também foi realizado o índice de Turner (IT) (Glicemia X Insulinemia / Glicemia - Insulinemia), cujo resultado abaixo de 30 corroborou com o diagnóstico, já que somente resultados acima de 30, especialmente quando maiores que 100,

fazem suspeição de insulinoma. A manifestação clínica mais comum de um insulinoma é a hipoglicemia em jejum com discretos episódios de sintomas neuroglicopênicos que podem ou não ser precedidos por sintomas simpatoadrenais (autonômicos). Embora, também possa ser visto sintomas pós-prandiais em uma pequena minoria dos pacientes com insulinoma (SERVICE; VELLA, 2016; SERVICE; VELLA, 2017), a hipótese de hipoglicemia pós-prandial foi a mais provável no momento. A conduta, em ambos os casos, foi restrição absoluta de açúcar.

Todavia, os pacientes continuaram apresentando sintomas hipoglicêmicos após restrição alimentar. Com relação ao paciente do caso 1, que se desenvolveu nos anos 70, foi realizado curva glicêmica e insulínica e calculado o índice de Turner, cujo valor de 25 deixou dúvida diagnóstica. Posteriormente foi solicitado o teste da tolbutamida que avalia a resposta da glicose a uma injeção intravenosa da droga, que possui um metabólito hipoglicemiante (BERNS, J. S.; GLICKMAN, J. D., 2019). Este teste é raramente realizado nos dias de hoje por ser potencialmente perigoso e com acurácia diminuída em relação a testes disponíveis atualmente. No entanto, o resultado foi sugestivo de insulinoma, já que, mesmo a glicemia apresentando-se em queda, os níveis de insulina continuaram a aumentar, atingindo níveis sugestivos de insulinoma (McMAHON, M. M.; O'BRIEN P. C.; SERVICE F. J., 1989). Como terapia foi sugerido ressecção cirúrgica, não aceita pelo paciente, que optou por solicitar opinião de outro especialista. Cinco anos mais tarde o mesmo volta ao consultório por piora dos sintomas, quando foi realizado US e TC de abdômen, ambos com resultados sem alterações. Portanto o paciente acabou sendo submetido a teste de jejum prolongado, no qual apresentou sintomatologia compatível com hipoglicemia após 4h30min de jejum, quando foram coletados exames laboratoriais, que demonstraram hipoglicemia em presença de hiperinsulinismo, sugestivo de insulinoma. Também, nesse caso foi possível verificar uma progressão no índice de Turner com o passar do tempo (IT=25 na primeira consulta, IT=27 um ano depois e IT=31 após 5 anos) e ainda que os valores não tenham sido tão altos quanto o esperado, corroboraram com a hipótese diagnóstica. Quanto ao paciente do caso 2, que apresentou piora importante nos 30 dias subseqüentes à restrição glicêmica, a conduta foi repetir o índice de Turner, utilizando exames coletados durante crise hipoglicêmica. O valor apresentado (IT=650) é altamente sugestivo de insulinoma.

O paciente do caso III, possuía curva glicêmica semelhante a curva de um paciente diabético, o que pode ocorrer em alguns pacientes com insulinoma. Isso ocorre pela supressão das atividades das células β não tumorais pelo insulinoma, levando ao não reconhecimento da glicose circulante e, por consequência, a não secreção de insulina, ocasionando aumento da glicemia. Portanto, por apresentar esse padrão na curva glicêmica, o paciente foi submetido ao teste de jejum prolongado em ambiente hospitalar e os sintomas de hipoglicemia ocorreram 24h após o início do jejum, quando foram realizados exames laboratoriais, cuja hiperinsulinemia, com IT=44, fez com que se levantasse a hipótese de insulinoma.

Como visto nos três pacientes, o diagnóstico clínico e bioquímico de insulinoma é estabelecido quando a hipoglicemia, apoiada pela presença da tríade de Whipple, está associada ao hiperinsulinismo endógeno, dosado durante a hipoglicemia em jejum, especificamente um jejum supervisionado prolongado (IGLESIAS; DIEZ, 2014; DRUCE et al. 2010; BEGER, H.G. et al. 2018; ALI, 2018). A dosagem de glicemia e insulina, após jejum supervisionado de 72 horas é o teste diagnóstico mais confiável, com sensibilidade e especificidade diagnóstica de quase 100% (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; VINIK et al., 2017; KANN et al. 2007).

Uma vez confirmado o diagnóstico de insulinoma, todo esforço deve ser feito para localizar o tumor. A localização pré-operatória é importante porque aproximadamente 30% dos insulinomas têm menos de 1 cm de diâmetro e 10% são múltiplos (VINIK et al., 2017). A localização dos insulinomas pode ser realizada por exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou cintilografia com receptores de somatostatina (VINIK et al., 2017; KANN et al. 2007). Entretanto, os exames utilizados individualmente apresentam baixas sensibilidades segundo diferentes estudos, embora haja variação entre eles (KANN et al. 2007). Essa baixa sensibilidade individual pôde ser vista nos pacientes dos casos discutidos. O paciente do caso I foi submetido a US abdominal e TC de abdômen e, em ambos os exames, não foi evidenciada lesão e o paciente do caso II possuía uma TC de abdômen sem alterações e ambos precisaram ser submetidos a laparotomia exploradora, onde foi constatado nódulo na extremidade da cauda pancreática em ambos os pacientes. Já o paciente do caso III, possuía

uma RMI sem alterações, enquanto que uma lesão foi evidenciada na TC de abdômen, nesse caso o procedimento cirúrgico pôde ser realizado por videolaparoscopia, que é um procedimento menos invasivo e com melhor recuperação, demonstrando a importância de localizar o sítio da lesão.

A imagem por ultrassonografia endoscópica (EUS) demonstrou ser muito eficaz para a localização pré-operatória de insulinomas mostrando alta sensibilidade, porém essa técnica semi-invasiva é altamente dependente da experiência do operador (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; DRUCE et al. 2010; KANN et al. 2007). Além disso, possibilita ver a relação do tumor com estruturas críticas na vizinhança (vasos, ductos biliares e pancreáticos), fornecer critérios para malignidade e esclarecer se este é uni ou multilocular. O diâmetro do insulinoma não teve influência no sucesso da imagem por EUS (DRUCE et al. 2010; KANN et al. 2007).

A estimulação seletiva de cálcio arterial (SAC) com injeção das artérias pancreáticas e hepáticas para quantificação de insulina, correlaciona anatomia com função e parece ser o método mais sensível para a regionalização do insulinoma (IGLESIAS; DIEZ, 2014; DRUCE et al. 2010). Este teste baseia-se na observação de que o cálcio estimula a liberação de insulina a partir de células β hiperfuncionais, mas não células beta normais. O cálcio estimula a liberação de insulina no mesmo território arterial que as células β anormais, o que facilita a localização operatória (SERVICE; VELLA, 2016). Um aumento maior que o dobro nos níveis de insulina venosa hepática, mostrou alta sensibilidade (93%) para localização de insulinoma (IGLESIAS; DIEZ, 2014). O SAC foi avaliado por sua capacidade de diferenciar o insulinoma da nesidioblastose. Enquanto uma resposta robusta ao cálcio injetado (especialmente em uma única artéria) é sugestiva de insulinoma, uma resposta modesta em mais de uma artéria é compatível com nesidioblastose (SERVICE; VELLA, 2016).

A combinação de SAC com EUS alcançou a localização do tumor em quase todos os paciente, evitando a exploração às cegas do pâncreas, como foi realizado no paciente do caso I e II. A palpação e a ultrassonografia intraoperatória (IOUS) permitem a detecção de praticamente todos os insulinomas, incluindo casos

reoperados (IGLESIAS; DIEZ, 2014; KANN et al. 2007). A IIOUS é a técnica que apresenta maior acurácia para a identificação de insulinomas quando comparada com outros métodos de estadiamento pré-operatório, demonstrando ser de alto valor durante as cirurgias (ROSA et al., 2006).

O tratamento de escolha para insulinoma é a ressecção cirúrgica, com prognóstico de cura em 90% dos pacientes, sendo a opção para os três casos discutidos. Devido à pequena probabilidade de um tumor sem metástase ser maligno, os insulinomas isolados podem ser removidos por enucleação. Nos três casos discutidos o anatomopatológico confirmou adenoma de células B (insulinoma). Contudo, para pacientes com insulinoma relacionado a NEM-1, alguns cirurgiões experientes recomendam a excisão local de quaisquer tumores encontrados na cabeça do pâncreas mais uma pancreatectomia distal. No entanto, nesse caso, a cura definitiva por cirurgia é rara (SERVICE; VELLA, 2016; LONGO, D. L. et al. 2017; ALI, 2018).

A terapia medicamentosa deve ser considerada para pacientes que não são candidatos a cirurgia, que recusam o procedimento, ou que possuem doença metastática irresssecável. Essas medidas são projetadas para prevenir a hipoglicemia e, em pacientes com tumores malignos, reduzir a carga tumoral (SERVICE; VELLA, 2016; ALI, 2018).

A principal escolha terapêutica para prevenir a hipoglicemia sintomática é o diazóxido (que diminui a secreção de insulina). No entanto, pode causar edema acentuado (que pode exigir altas doses de diuréticos de alça), ganho de peso e hirsutismo (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; SERVICE; VELLA, 2016). Também pode ser utilizado o octreotídeo, um análogo da somatostatina, que inibe a secreção do GH, mas que, em grandes doses, também inibe a secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH), insulina e glucagon e se torna uma escolha razoável para pacientes com hipoglicemia persistente e refratária ao diazóxido (SERVICE; VELLA, 2016).

A quimioterapia deve ser considerada em caso de doença progressiva com um aumento superior a 25% das principais massas tumorais em um ano, ou sintomas tumorais não tratáveis com outros métodos. A ablação é uma opção não

cirúrgica quando hipoglicemia é refratária ao diazóxido e/ou que não é candidata a cirurgia devido a comorbidades e/ou condição física deficiente (ALI, 2018). Embora os carcinomas neuroendócrinos do pâncreas tenham sido anteriormente considerados radorresistentes, alguns dados relatados sugerem que a radioterapia (RT) pode produzir altas taxas de alívio de sintomas e ausência de progressão local (SERVICE; VELLA, 2016).

Além disso, para pacientes que possuem poucas opções de tratamento, como no caso de insulinomas malignos ou para pacientes que não são candidatos a cirurgia por diversos motivos, as modificações dietéticas podem ser bem sucedidas em casos de hipoglicemia leve. Uma recomendação é a ingestão freqüente de refeições e lanches, tomando cuidado para evitar períodos prolongados de jejum. Somando-se a isso, é sugerido que produtos com alto teor de açúcar devem estar prontamente disponíveis para uso, no caso de desenvolvimento dos sintomas (RUSHAKOFF; SIPERSTEIN; CLARK, 2009; VINIK et al., 2017; ALI, 2018).

Não há diretrizes baseadas em evidências para acompanhamento após a ressecção de um insulinoma maligno (SERVICE; VELLA, 2016). No entanto pode ocorrer hipoglicemia induzida por Insulinoma após a remoção cirúrgica bem-sucedida e pode se desenvolver de 4 a 20 anos após a cirurgia inicial (IGLESIAS; DIEZ, 2014). A recorrência de hipoglicemia dentro de quatro anos após a remoção de um insulinoma sugere o crescimento de tecido residual de algum fragmento do tumor original. No entanto, as recidivas foram mais comuns nos pacientes com NEM-1 (SERVICE; VELLA, 2016). Ao retornar ao consultório, os pacientes discutidos encontravam-se assintomáticos e, até o momento, nenhum voltou a apresentar queixas relacionadas a hipoglicemia, sendo que já se passaram 5 anos do último procedimento.

4 CONCLUSÕES

O Insulinoma é um tumor secretor de insulina e, por esse motivo, é a principal causa de sinais e sintomas de hipoglicemia em pacientes não diabéticos.

O diagnóstico é estabelecido quando a hipoglicemia, em presença da tríade de Whipple, está associada ao hiperinsulinismo endógeno. A localização exata do tumor se dá através de exames de imagem associados, já que, quando analisados de forma isolada, tem baixa sensibilidade.

A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha e leva à cura na grande maioria dos casos. Os pacientes apresentam reversão completa do quadro clínico e laboratorial após o procedimento.

Portanto, pode-se concluir que o ponto principal da patologia está no diagnóstico correto e, por isso, é de extrema importância considerá-lo em pacientes não diabéticos que apresentam hipoglicemias.

5 BIBLIOGRAFIA

ALI, Z. A. **Insulinoma Treatment & Management**. 2018. Disponível em: file:///D:/Desktop/TCC/Insulinoma%20Treatment%20&%20Management_%20Medica l%20Care,%20Surgical%20Care,%20Consultations.html. Acesso em: 29 junho 2018.

BEGER, H. G. et al. **The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery**. 3 ed. Pondichery: John Wiley & Sons Ltd, 2018 p. 1002 - 1003.

BERNS, J. S.; GLICKMAN, J. D. **Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease**. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperglycemia-in-patients-with-type-2-diabetes-and-pre-dialysis-chronic-kidney-disease-or-end-stage-renal-disease?search=Glipizide%20and%20tolbutamide%20are%20metabolized%20by%20the%20liver%20and%20primarily%20excreted%20in%20the%20urine%20as%20in%20active%20metabolites.%20However,%20each%20has%20one%20metabolite%20tha t%20may%20have%20weak%20hypoglycemic%20activity.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em 26 de setembro de 2019.

CRYER, P. E. et al. **Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline**. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. v. 94, n. 3, p. 709–728, 2009.

DRUCE, M. R. et al. **Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation**. European Journal of Endocrinology. v.162, p. 971–978, 2010.

IGLESIAS, P.; DIEZ, J. J. **Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia.** European Journal of Endocrinology 170:4, p.147–157, 2014.

KANN, H. et al. **Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound.** European Journal of Endocrinology. v.157, p. 209–213, 2007.

LONGO, D. L. et al. **Medicina interna de Harrison.** 19.ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. v. 2 p. 2434

McMAHON, M. M.; O'BRIEN P. C.; SERVICE F. J. **Diagnostic Interpretation of the Intravenous Tolbutamide Test for Insulinoma.** Mayo Clin Proc. v.64, p. 1481-1488, 1989.

ROSA, A. C. F. et al. **Intraoperative ultrasonographic evaluation of insulinomas: an update.** Radiologia Brasileira. v.39, n. 5, p. 361–365, 2006.

RUSHAKOFF, R. J.; SIPERSTEIN, A.; CLARK O. H. **Insulinoma and other Hypoglycemias.** 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278974/#targetText=Hypoglycemia%20is%20the%20medical%20condition,and%20abnormal%20target%20tissue%20responses>. Acesso em: 03 agosto 2018.

SERVICE, F. J.; CRYER, P. E.; VELLA, A. **Hypoglycemia in adults: Clinical manifestations, definition, and causes.** 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypoglycemia-in-adults-clinical-manifestations-definition-and-causes?source=history_widget. Acesso em: 03 agosto 2018.

SERVICE, F. J.; VELLA, A. **Factitious hypoglycemia**. 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/factitious-hypoglycemia?search=hipoglicemia%20adulto%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 24 agosto 2018.

SERVICE, F. J.; VELLA, A. **Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach**. 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?search=hipoglicemia%20adulto&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 23 agosto 2018.

SERVICE, F. J.; VELLA, A. **Insulinoma**. 2016. disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/insulinoma>. Acesso em: 23 agosto 2018.

TAYE, A.; LIBUTTI, S. **Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/RRED.S86565>. Acesso em: 29 junho 2018.

VINIK, A. et al. **Insulinomas**. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278981/>. Acesso em: 29 junho 2018.

OKABAYASHI, T. et al. **Diagnosis and management of insulinoma**. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574879/#targetText=In%20patients%20with%20malignant%20insulinomas,survival%20and%20quality%20of%20life>. Acesso em: 26 setembro 2019.