

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA

INSULINOMA NA GRAVIDEZ
- RELATO DE CASO -

AUTORES : ANDRÉA JANINE DE OLIVEIRA LIMA
GEORGE SCHÜTZ NETO

DOUTORANDOS DA 11ª FASE DO CURSO DE MEDICINA

ORIENTADOR : Dr. AFONSO MÁRCIO BATISTA DA SILVA

FLORIANÓPOLIS
- 1991 -

Í N D I C E

SUMMARY

RESUMO

INTRODUÇÃO	01
METODOLOGIA.....	03
RELATO DE CASO	04
DISCUSSÃO	06
COMENTARIOS	24
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	25

S U M M A R Y

We report a case of a 22 years old patient suffering of hypoglycaemia due to an insulinoma during the first trimester of pregnancy. The diagnosis was established only nine months after delivery. During pregnancy, blood glucose was maintained by increased sugar ingestion and, when necessary, intravenous glucose infusion. After the return to Hospital Universitário de Florianópolis, the diagnosis was established on clinical grounds and by demonstration of hypoglycaemia, inappropriate hyperinsulinism, USG, CT, arteriography. A 2 cm tumour was removed from the head of the pancreas and the blood sugar levels and insulin secretion returned to normal.

RESUMO

Relatamos o caso de uma paciente de 22 anos, sofrendo de hipoglicemia devida a um insulinoma durante o primeiro trimestre da gravidez. O diagnóstico foi estabelecido somente 9 meses após o parto. Durante a gestação, o nível sanguíneo de glicose foi mantido através do aumento da ingestão de açúcares e, quando necessário, infusão intravenosa de glicose. Após o retorno da paciente ao Hospital Universitário de Florianópolis, o diagnóstico foi estabelecido clinicamente e através da demonstração de hipoglicemia, hiperinsulinismo inapropriado, CT, uso e arteriografia. Um tumor de 2 cm foi removido da cabeça do pâncreas e os níveis sanguíneos de açúcar e a secreção de insulina voltaram ao normal.

INTRODUÇÃO

O insulinoma é um tumor de células beta-pancreáticas que provoca a produção e liberação de insulina, tendo sido, devido à proeminência de sua sintomatologia, o primeiro dos tumores endócrinos secretantes do pâncreas a ser reconhecido.

Wilder e colaboradores^(4,23,33,46) em 1927, foram os primeiros a relatar a associação entre hipoglicemia clinicamente evidente e neoplasia de células beta-pancreáticas. Em 1929, Howland e colaboradores^(23,33) relataram o primeiro caso de insulinoma curado cirurgicamente. Campbell e colaboradores⁽⁴³⁾, em 1939, descreveram o primeiro caso de insulinoma na gravidez e, em 1976, Serrano Rios e colaboradores⁽⁴³⁾ realizaram pela primeira vez o tratamento cirúrgico de um insulinoma durante a gestação.

Devido à sua raridade, os insulinomas durante a gravidez oferecem um problema diagnóstico que pode ter sérias consequências, já que no diagnóstico diferencial da hipoglicemia da gestação frequentemente se esquece de tão importante entidade clínica, o que poderá acarretar inclusive óbito, ou outras complicações materno-fetais menores.

Tendo em vista tais fatos, o presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de insulinoma durante a gestação, discutir os diferentes aspectos clínicos e diagnósticos, bem como os aspectos materno-fetais e o tratamento de escolha para tal patologia, tão rara mas tão importante e florida em seus aspectos.

METODOLOGIA

O trabalho a seguir relata um caso de insulínoma durante a gravidez, diagnosticado em 1989, no Hospital Universitário, na cidade de Florianópolis (S.C). O caso foi escolhido levando-se em conta a história clínica evidente de hipoglicemia acentuada e exames complementares para investigação.

Os exames utilizados para a confirmação diagnóstica de insulínoma foram: Glicemias seriadas (técnica de glicose-oxidase, usando como valores de referência 70 a 110 mg%), dosagem de insulina sérica (método de radioimunoensaio, usando-se como valores de referência 10 a 25 uU/ml, bioquímica e eletrólitos sanguíneos, urina, fezes. Além destes exames, foram ainda utilizados, a fim de determinar a localização do tumor: Tomografia computadorizada (CT), arteriografia pancreática (pela técnica de Seldinger) e ultra-sonografia percutânea.

A peça excisada na cirurgia foi submetido a cortes seriados e análise histopatológica, ambas seguindo as técnicas de rotina, usando-se como coloração a hematoxilina-eosina.

RELATO DE CASO

A paciente, uma mulher de 22 anos de idade, cor negra, do lar, natural de Florianópolis e procedente de São Miguel do Oeste (S.C), foi encaminhada ao serviço de emergência do Hospital Universitário de Florianópolis, a fim de elucidar um episódio anterior de coma hipoglicêmico.

A investigação da história clínica da paciente, revelou que há cerca de 1 (um) ano e meio, estando a paciente no terceiro mês de gestação, apresentou episódio de perda de consciência com glicemia de 18 mg% e melhora clínica após infusão de glicose. A gravidez evoluiu com episódios intermitentes de hipoglicemia, num total de cerca de 6 episódios, todos eles com melhora clínica após a ingestão de açúcares. A exceção dos episódios hipoglicêmicos, a gestação transcorreu sem outras intercorrências, e a paciente teve parto normal, dando a luz a um feto vivo, do sexo masculino, pesando 2.300 g e índice de apgar 8.

Cerca de 9 meses após o parto, associaram-se ao quadro hipoglicêmico diplopia, parestesia perioral, dislalia, fraqueza, sonolência, tremores, sialorréia e convulsões, sintomas estes aliviados através da ingestão de açúcares.

referindo a paciente ganho de peso de cerca de 20 kg neste período.

A história ginecológica da paciente mostrou-se dentro dos padrões normais.

Os antecedentes obstétricos revelaram gesta II, para II, tendo a gestação e parto anteriores sido normais, sem intercorrências patológicas, com feto vivo, do sexo feminino, a termo, pesando 2.250 Kg e com apgar 9.

Na história mórbida familiar evidenciou-se mãe e avó materna com tireoidopatia e avó paterna portadora de diabetes mellitus.

Ao exame físico, a única alteração digna de nota foi a obesidade, não se encontrando outras anormalidades.

DISCUSSÃO

Os tumores endócrinos do pâncreas estão relacionados ao conceito de sistema APUD ("Amine Precursor Uptake and Decarboxylation"), o qual descreve a origem embriológica comum de muitas células neuroendócrinas baseado em propriedades citoquímicas, ultra-estruturais e funcionais. Estas células migrariam num primordium embrionário para diferentes órgãos endócrinos. Todas as células do sistema APUD têm a capacidade de elaborar uma variedade de hormônios polipeptídicos e aminas, sendo que algumas dessas células podem produzir mais do que um hormônio (23,25,34,35).

No pâncreas, as células produtoras de hormônios do sistema APUD (e os tumores derivados dessas células) podem ser encontradas secretando insulina, nas células beta (insulinoma), glucagon nas células alfa (glucagonoma), somatostatina nas células delta (somatostatinoma) e polipeptídeo pancreático, nas células PP ou F (PPOMA) (23,25,33,34,35,42). É importante reconhecer que cada tumor das ilhotas de langerhans muitas vezes secreta mais do que um hormônio, inclusive podendo secretar hormônios não produzidos normalmente no pâncreas (gastrina, ACTH, ADH,

etc.), de modo que em algumas situações o quadro clínico é uma combinação dos efeitos desses hormônios. Geralmente, entretanto, os efeitos de um hormônio predominam e existe uma síndrome clínica distinta (23,35,42).

Os insulinomas são tumores geralmente solitários, ocorrendo quase que igualmente na cabeça, corpo e cauda do pâncreas (9,24,33). São pequenos e em 90% das lesões têm entre 1 e 2,5 cm de diâmetro (1,12,14,20,37), ocasionalmente são menores que 0,5 cm e os grandes são excepcionais. A paciente em estudo confere com estes padrões, já que apresentava tumor único, na cabeça do pâncreas, medindo cerca de 2 cm de diâmetro.

Cerca de 90% dos insulinomas são benignos, e apenas 10% são carcinomas (4,30,33,36), o que também se confirma no presente relato, já que a paciente possuía um adenoma pancreático.

Com relação à localização, não há relatos de insulinomas na gravidez que se localizassem fora do pâncreas (44).

Os insulinomas incidem em cerca de 1:100.000 a 1:1.000.000, com leve preponderância no sexo feminino (4,9,36,37). A incidência exata de insulinoma complicando gravidez é ainda desconhecida, sabendo-se, entretanto, que tal coincidência é extremamente rara, tendo em vista o pequeno número de casos relatados nas séries estudadas (44,45,46,47,48,49), tendo sido publicados até hoje apenas 12 casos (vide tabela).

Quanto à faixa etária, em 40% dos casos os in-

sulinomas ocorrem em indivíduos entre 40 e 60 anos, 10% estão acima dos 70 anos, são incomuns em menores de 20 anos e raros nos menores de 5 anos (4,30,36)

TABELA - RELATOS PREVIOS DE COINCIDENCIA ENTRE INSULINOMA E GRAVIDEZ

AUTOR	PACTE/ IDADE	GRAVIDEZ PREVIA NAO -COMPLICADA	SINTOMATOLOGIA	TRATAMENTO
CAMBELL ET. ALL (1939)	25	0	Início na gravidez; piora na lactação	Cirurgia pós-parto x 2: insulina identificado na 2ª cirurgia
CAMBELL ET. ALL (1939)	47	1	Início 3 dias após parto. Remissão durante gravidez subsequente (aborto aos 3 meses). Retornou com crises de grande mal. Melhorou com uma gravidez posterior, até os 9 meses, quando então novas crises ocorreram. Com o final da gravidez os sintomas pioraram.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado. Déficit neurológico residual.
POMPEN ET. AL. (1946)	34	2	Início 13 dias após parto, associado à lactação. Melhora durante gravidez subsequente e reinício após o parto.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado.
SERRANO-RIOS, ET. AL. (1976)	37	0	Início 10 meses antes da gravidez. Os sintomas se complicaram com crises tipo grande mal antes e durante a gravidez.	Cirurgia aos 3 meses de gestação: insulinas múltiplos: identificados. Gravidez subsequente transcorreu normalmente.
RUBENS ET. AL. (1977)	21	0	Presente por 2 anos antes da gravidez, mas com piora após a gestação.	Cirurgia aos 3 meses de gestação: insulina identificado. Gravidez subsequente transcorreu normalmente.
WILSON HUGH (1983)	33	2	Início na gravidez.	Cirurgia com 17 semanas de gestação: insulina identificado. Gravidez subsequente transcorreu normalmente.
OSEI ET. AL. (1983)	19	1	Presente por 3 meses antes da cirurgia.	Cirurgia aos 3 meses de gestação. Insulina identificado.
SHAW ET. AL. (1986)	24	1	Início aos 10 meses de gestação. Tratada durante a gravidez com alimentação com carboidratos cada 3 hs.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado.
GALUN ET. AL. (1986)	24	0	Início com 6 semanas de gestação. Diagnóstico feito pós-parto.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado.
FRIEDMAN ET. AL. (1988)	37	10	Início com 33 semanas sde gestação. Diagnóstico feito pós-parto.	Cirurgia pós-parto: insulina metastático maligno.
HALE ET. AL. (1989)	41	3	Início na gravidez. Aborto com 11 semanas de gestação. Sintomas reapareceram 4 meses depois, com gravidez subsequente: re-início ou na lactação.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado.
TSANG ET. AL. (1989)	24	3	Início na gravidez.	Cirurgia pós-parto: insulina identificado.

Mesmo na gravidez normal, ocorrem profundas alterações no metabolismo energético, com níveis circulantes de glicose e aminoácidos diminuídos, e aumento dos níveis de ácidos graxos livres, cetonas e triglicerídios, ao passo que a secreção de insulina está aumentada. Tal estado metabólico foi denominado "inanição acelerada" e gera uma deficiência em manter os níveis plasmáticos de glicose em jejum durante a gravidez. Dessa forma, os níveis de glicose flutuam entre próximos da hipoglicemia, no estado de jejum, e hipoglicemia relativa, após a ingestão de alimentos. Tais fatos serviram para explicar porque a paciente em estudo no presente trabalho encontra-se abaixo da faixa etária esperada para o aparecimento do insulinoma; quer dizer, como o feto deriva seu requerimento, principalmente glicose, da mãe, sob condições de baixos níveis sanguíneos maternos de glicose a contínua demanda fetal pioraria uma hipoglicemia já existente na mãe (15,43,45,48), o que levaria ao aparecimento da sintomatologia do tumor que, não fosse à gravidez, provavelmente só se manifestaria bem mais tarde (isto é na faixa etária esperada). Assim como se pode perceber, toda a sintomatologia de insulinoma é causada pela hipoglicemia resultante do mesmo, sintomatologia esta que pode mimetizar uma larga série de distúrbios psiquiátricos e neurológicos, acarretando falsos diagnósticos em 20% dos pacientes.

Entretanto, antes de se poder afirmar que uma gestante hipoglicêmica apresenta um insulinoma, deve-se descartar com cuidado as principais causas de hipoglicemia, as quais seriam: Hipoglicemia reativa, pós-absortiva, devida

à administração de drogas e hipoglicemia endógena.

A exclusão destas várias formas de hipoglicemia e a demonstração de hiperinsulinismo inapropriado, exige estudo mais acurado da história clínica do paciente, pois aí há um alto índice de suspeição de insulinoma.

Como já citado, a sintomatologia do insulinoma pode assumir as mais variadas formas. Entretanto, certas manifestações costumam ser muito frequentes, de modo a constituírem características clínicas do tumor. Tais manifestações seriam neurológicas, gastrintestinais e cardiovasculares.

As manifestações neurológicas ocorrem em cerca de 90% dos casos e são devidas à dependência do cérebro da oxidação da glicose como fonte de energia (7,13,30,35,36,37). As principais consistem em cefaléia, disfunção mental, letargia, diplopia, borramento da visão, incoordenação muscular, fala arrastada, desorientação, confusão, convulsão, tontura e respiração superficial.

Quanto as manifestações do trato gastrintestinal, ocorrem em cerca de 10% dos casos, e consistem de vômitos, dor epigástrica e obstipação intestinal (35). Fato característico é o reconhecimento, por parte dos pacientes, da melhora de toda a sintomatologia através da ingestão de açúcares, o que é responsável pelos frequentes relatos de ganho de peso (43).

Das manifestações cardiovasculares, devidas à liberação de adrenalina (juntamente com outros hormônios de contra-regulação, como o glucagon, hormônio de crescimento e

cortisol), as mais importantes são: Sudorese, ansiedade, irritabilidade, hipertensão, taquicardia, precordialgia e pilo-ereção.

Como se pode observar no relato do caso, a paciente aqui em questão apresentou episódios de perda de consciência, acompanhados em menor grau por outros sintomas neurológicos, bem como ganho de peso (por melhora da sintomatologia após a ingestão de alimentos). Caracteristicamente, a paciente não refere sintomas cardiovasculares, entretanto os sintomas neurológicos e gastrintestinais estão presentes.

Apesar da presença de vários episódios de hipoglicemia importantes, que culminaram em convulsões e, posteriormente, coma, a paciente não apresentou déficit neurológico ou sequelas irreversíveis. Tal fato se explica pelas hipoglicemias, que, quando de curta duração, não produzem sequelas neurológicas permanentes, o fazendo apenas quando são severas e prolongadas (neste caso gerariam coma prolongado ou demência).

Um ponto de importância capital no que se refere à coexistência entre gravidez e insulinoma, é a constatação de que hipoglicemia crônica na gestação está associada a diminuição do crescimento intra-uterino e aumento da mortalidade perinatal⁽⁴⁴⁾, acarretando o nascimento de bebês P.I.G. e placenta com tamanho e peso pequenos para a data, bem como baixos níveis de estriol⁽⁴⁷⁾. Mayer, revisando a literatura relativa a pacientes psiquiátricas grávidas tratadas com choque insulínico, concluiu que a hipoglicemia que ocorre após 10 (dez) semanas de prenhez não tem nenhuma influência

no desenvolvimento fetal, ao passo que a hipoglicemia que ocorre antes 10 (dez) semanas invariavelmente induz severas malformações e, em alguns casos, ocasiona aborto^(43,50). Entretanto, há relatos de casos de pacientes que apresentaram a sintomatologia do insulinoma antes de 10 (dez) semanas de prenhez e, a despeito disso, deram a luz a crianças completamente saudáveis. A explicação para esta aparente contradição reside no metabolismo da gestante: Em primeiro lugar, a barreira placentaria é impermeável à insulina, em virtude da presença de receptores para insulina no tecido placentário; em segundo lugar, acredita-se que o hiperinsulinismo materno pode induzir glicogênese, a qual protegeria o feto dos baixos níveis de glicose sanguínea maternos; desse modo, os riscos de um insulinoma materno para o feto podem não ser grandes, especialmente se a hipoglicemia for minimizada, o que pode ocorrer na gestante portadora de insulinoma^(45,47,48,50). Ou seja, o organismo da gestante pode reagir e permitir o nascimento de bebês saudáveis, mesmo na vigência de um insulinoma. Tais hipóteses justificam o nascimento de bebês normais após as 10 (dez) semanas de gestação, bem como antes delas, servindo também para explicar o caso em estudo, já que a paciente deu a luz a uma criança completamente saudável, tanto no momento do parto quanto após este, já que o acompanhamento da criança durante um ano demonstrou ter esta crescimento e desenvolvimento totalmente normais, apesar das complicações durante a prenhez; a placenta também não mostrou alterações.

Nos primeiros anos após o reconhecimento do insuli-

noma, muitos pacientes foram explorados mesmo na ausência da doença, já que o critério para diagnóstico baseava-se essencialmente e unicamente na presença de hipoglicemia. Com vistas a ampliar a eficiência diagnóstica, elaborou-se a Tríade de Whipple, cuja maior importância reside no fato de determinar a base para a seleção cirúrgica dos pacientes.

A tríade de Whipple consiste dos seguintes critérios:

- 1) Sintomas de hipoglicemia ocorrendo durante os períodos de jejum ou no exercício;
- 2) Glicemia menor que 50 mg% quando da vigência dos sintomas;
- 3) Eliminação da sintomatologia através da ingestão ou infusão de glicose.

Com o passar dos anos, constatou-se que a tríade de Whipple, isoladamente, não era eficiente como método exclusivo para o diagnóstico do insulinoma, desde que também pode ocorrer em outras patologias que cursam com hipoglicemia (3,19,21,23,24,33,35,36,42).

O diagnóstico de um tumor funcionante de células beta do pâncreas (insulinoma) é baseado em hipoglicemia de jejum documentada e num nível inapropriadamente alto de insulina imuno-reativa. Tanto uma taxa de insulina imuno-reativa/glicose plasmática (IRI/PG) maior que 0,3 quanto uma taxa corrigida de IRI/PG maior que 50, é considerada virtualmente diagnóstica. Entretanto, tem sido relatado que uma taxa IRI/PG elevada pode ser encontrada em mulheres grávidas normais na ausência de insulinoma, por causa dos

efeitos dos níveis plasmáticos elevados de cortisol, estrogênio, progesterona e outros hormônios placentários ativos.

Dessa forma, é necessária uma interpretação cuidadosa dos níveis séricos de IRI/PG (5,14,16,23,30,44,46,47). Porém, a demonstração de tríade de Whipple associada a níveis elevados de IRI, faz o diagnóstico de insulinoma quase com certeza.

No presente relato, encontrou-se a presença de tríade de Whipple associada a taxa de IRI/PG igual a 1,5, o que sugere fortemente a hipótese diagnóstica.

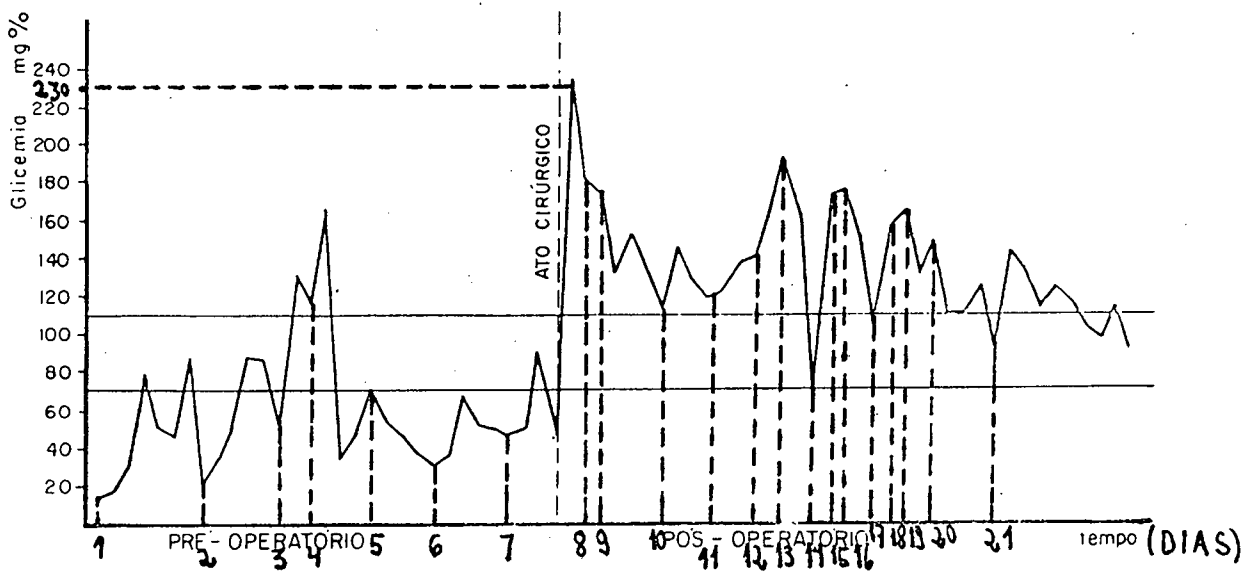


Gráfico - Evolução da taxa de glicose (mg/%) no caso relacionado, pré e pós-operatório. Florianópolis, 1990.

A insulina, dentro das células beta, é formada em conjunto com a peptídeo C, a partir da pró-insulina; portan-

to, pacientes com insulinoma deveriam apresentar concentrações elevadas de peptídeo C, com valores correspondentes aos da insulina plasmática. Dosagens de Peptídeo C e da pró-insulina, quando aumentadas, podem ser excelentes testes para insulinomas, além de permitir a diferenciação entre insulinoma e hipoglicemia fictícia (11,18,23,24).

Outros testes para o diagnóstico de insulinoma, como o teste de jejum, teste de indução, tolbutamina, glucagon e outros, apesar de úteis para o diagnóstico, são contra-indicados na gravidez.

A prova de tolerância oral à glicose, geralmente tem pouco ou nenhum valor para diferenciar a causa da hipoglicemia de jejum⁽⁵⁾.

A gonadotrofina coriônica humana pode ser um marcador para insulinomas malignos funcionantes, ocorrendo em até 60% dos casos (4,9,36).

Somente após a confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial do insulinoma é que se realizarão os procedimentos de localização do tumor.

A localização pré-operatória da fonte do hiperinsulinismo é altamente desejável para garantir um tratamento cirúrgico apropriado, mesmo sendo o exame do pâncreas e tecidos vizinhos mandatário em todas as cirurgias (9,14,41,42). Em 75 a 90% dos casos, é possível localizar o insulinoma por palpação no ato operatório; o restante, são pequenos e impalpáveis (25,41).

A arteriografia celíaca e mesentérica, aproveitando

a hipervascularização do tumor, tem sido descrita como obtendo grande sucesso na localização (9,17,29,30,36). Recentes estudos, citam 61% de resultados positivos. A arteriografia, porém, pode mostrar somente um tumor quando tumores múltiplos estão presentes, e pode falsamente localizar a lesão, por exemplo, quando existir um baço acessório.

Na paciente em estudo, encontrou-se arteriografia revelando área hipervascular na região corpo-caudal do pâncreas. A paciente foi levada a cirurgia, mas não se encontrou alterações na área sugestiva de tumor. Realizou-se, mesmo assim, pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia, e, como os níveis de glicemia não se alteraram, procedeu-se a uma nova e minuciosa exploração da parte posterior da cabeça do pâncreas. Desta vez, encontrou-se tumoração de cerca de 2 cm em região posterior da cabeça do pâncreas, sendo a tumoração então enucleada e obtendo-se, deste modo, a esperada resposta glicêmica. Ou seja, no presente caso a arteriografia foi falso positiva, localizando o tumor num local onde ele não existia.

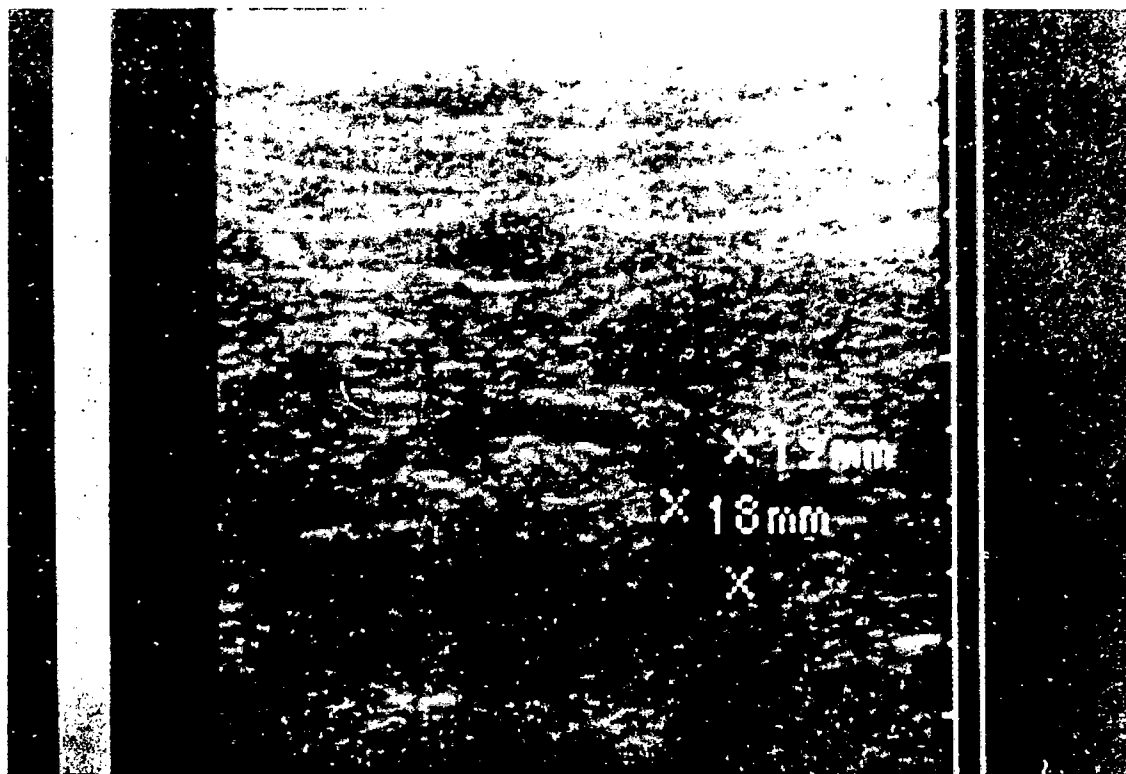


Figura 1 - US abdominal revelando nódulo de 1,8 cm em região corpo-caudal do pâncreas.



Figura 2 - Arteriografia pancreática mostrando área hipervasculares em região caudal.

A US percutânea apresenta um poder de resolução limitado a insulinomas maiores que 1-1,5 cm de diâmetro^(24,30). Sendo um método não invasivo e relativamente barato, os profissionais da clínica Mayo têm recomendado como primeiro exame para localização do tumor, a US^(9,14,29,37).

Na paciente relatada, a US foi falso positiva, pois localizou o tumor em região corpo-caudal do pâncreas, onde ele não existia.

A CT, identifica variações na densidade do tecido pancreático; porém, desde que o insulinoma tem uma densidade similar à do parênquima pancreático, eles são frequentemente invisíveis^(8,17). A CT tem sido reportada com sucesso na localização do insulinoma em 20-80% dos casos⁽⁹⁾. No presente caso, a CT pancreática não revelou imagem sugestiva de tumor (falso negativo). A CT é capaz de discriminar tumores menores que 0,5 cm e se revela mais apurada quando o tumor está mais distal ao pâncreas do que quando cefálico⁽³⁰⁾.

A US intra-operatória, introduzida por Siegel, é de grande ajuda para o encontro de pequenas lesões (menores que 1 cm) e, às vezes, multifocais. Esta técnica mostra estes tumores como estruturas hipocogênicas bem definidas. Contribui, também, para definir a relação com estruturas vasculares e ductais, o tipo de acesso cirúrgico e na definição de metástases hepáticas^(1,14,17,20,24). No presente caso, tal método não foi utilizado.

A cateterização do sistema porta (para dosagem de insulina), o uso de pâncreas artificial (ou "biostator"), bem

como a ressonância magnética e uso de anti-insulina, são métodos que podem ser utilizados para a localização do insulínoma, mas que no presente caso também não foram utilizados (10,17,18,24,29,40,42).

O tratamento curativo do insulínoma é iminentemente cirúrgico. O tratamento clínico é paliativo e tem como meta evitar os episódios de hipoglicemia, sendo baseado em medidas dietéticas e medicamentosas (2,3,4,23,24). O tratamento clínico tem grande valor naqueles casos em que existe evidência de doença metastática, em pacientes que aguardam o tratamento cirúrgico, naqueles com alto risco cirúrgico e em pacientes que não aceitam a indicação cirúrgica (3,4,5,11,32,33,36).

A paciente em estudo, também teve indicação cirúrgica e no período pré-operatório recebeu suporte calórico adicional; porém, mesmo assim, não foi possível evitar as crises de hipoglicemia (vide gráfico) (vide fotos 3 e 4).

Embora o tumor possa ser estimulado pelos carboidratos, não é indicado sua restrição, e sim a prescrição de formas mais lentamente absorvíveis, e ainda utilizamos açúcares livres durante os episódios de hipoglicemia. Outra orientação dietética é o fracionamento das refeições.



Figura 3 - Ato cirúrgico: Localização do insulinoma.



Figura 4 - Peça cirúrgica: Insulinoma.

O tratamento medicamentoso tem como meta o bloqueio da liberação de insulina. Várias drogas foram usadas no passado (corticóides, difenil-hidantoína, propranolol, clorpromazina e glucagon). Atualmente, são usados com sucesso o diazóxido e a estreptozotocina. O diazóxido, dado via oral, inibe a liberação de insulina, mas não influencia sua síntese ou o crescimento do tumor. Apresenta efeitos colaterais, tais como depressão da medula óssea, retenção hídrica, alterações cardiovasculares e hirsutismo. A estreptozotocina, que destrói as células beta, pode ser usada para controlar a glicemia e levar a uma regressão substancial do insulinoma. Tem como efeitos colaterais náuseas, vômitos e nefrotoxicidade (4,5,9,13,24,32).

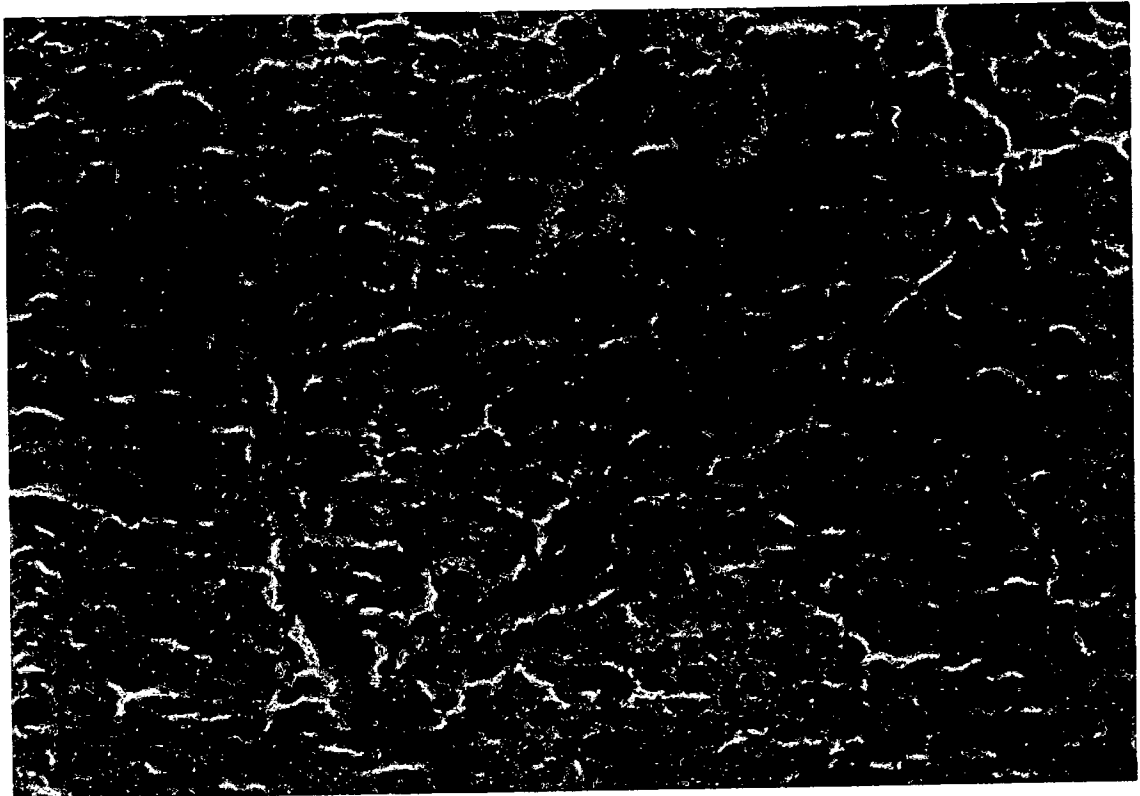
Um grande inconveniente do tratamento clínico é que o tumor pode ser maligno e neste caso o tratamento cirúrgico estaria sendo protelado, o que geraria graves transtornos para o paciente (32).

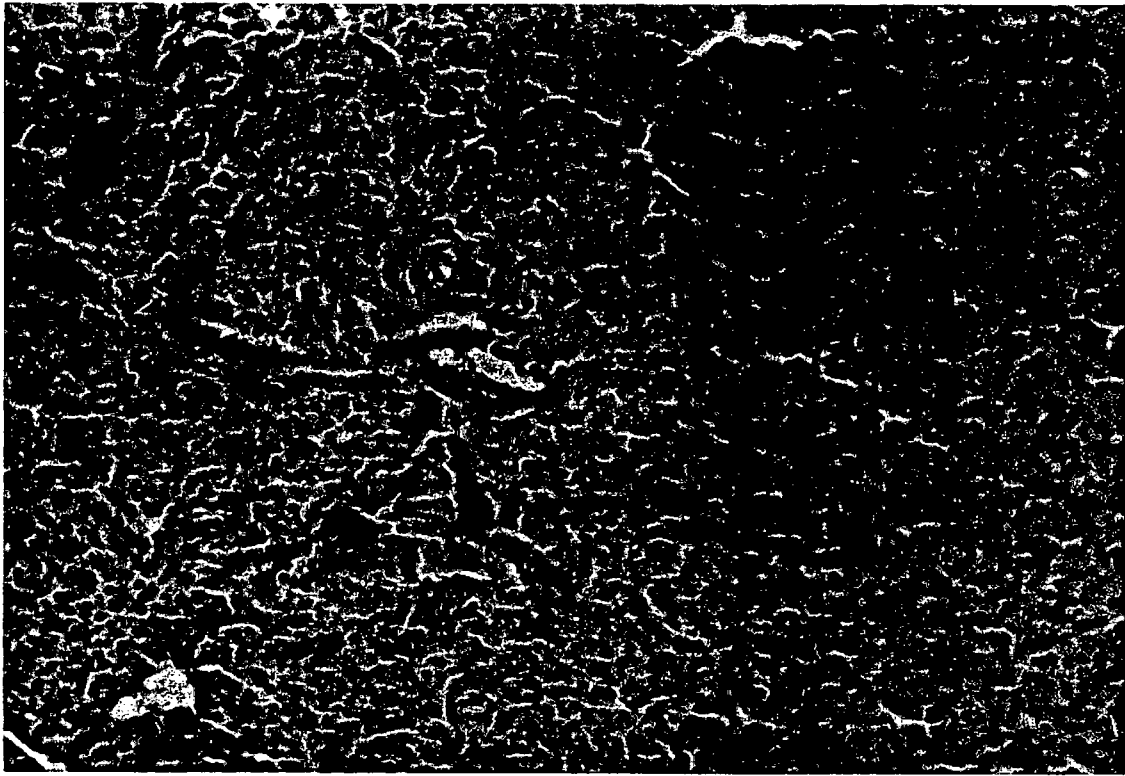
Como já assinalado, o tratamento definitivo do insulinoma é a sua extração cirúrgica. Deve-se, entretanto, salientar que durante a anestesia os efeitos neurológicos de hipoglicemia não se manifestam pelos sinais e sintomas comuns, e, por isso, são difíceis de serem descobertos. Por isso, infusão de glicose e dosagens de glicemia se fazem necessárias (30), inclusive desde o período pré-anestésico, pois a glicemia pode aparecer após poucas horas de jejum. A administração de diazóxido pode ser iniciada no período pré-operatório (23,24).

Em caso de insulinomas pequenos e únicos, pode-se fazer enucleação do tumor.

Após a retirada do tumor, pode ocorrer hiperglicemia passageira, devido a atrofia das células beta, e secreção excessiva de hormônios contra-reguladores. Esta hiperglicemia "rebote" costuma ocorrer nos primeiros 30 a 60 minutos após a retirada completa do tumor, persistindo por um período máximo de 15 dias. Nestes casos, pode ser necessário o uso de insulina exógena (4,5,32).

Nos períodos trans e pós-operatório, observamos que a paciente em estudo apresentou picos hiperglicêmicos (vide gráfico), com valores variáveis, já nas primeiras 2 horas após a excisão do insulinoma, tendo sido necessário o uso de insulina exógena nas primeiras 24 horas. Além disso, a paciente apresentou fístula pancreática, que resolveu espontaneamente. Após o tratamento, não houve recidiva da sintomatologia. A tumoração excisada foi enviada para exame anátomo-patológico (fotos 5 e 6).





Figuras 5 e 6 - Anátomo-patológico da peça excisada.

O laudo anátomo-patológico revelou presença de neoplasia formada por elementos de pequeno porte, citoplasma acidófilo e núcleo redondo de cromatina uniforme, formando maciços e, em poucas áreas, definindo estruturas tubulares. No conjunto, desenhavam-se lóbulos separados por traves conjuntivas, delgadas e circundadas por fina cápsula. Havia discreto pleomorfismo nuclear e poucas figuras de mitose. Não haviam sinais de malignidade. Conclusão: Adenoma pancreático.

COMENTÁRIOS

Devido às características multiformes com as quais podem se apresentar as crises hipoglicêmicas e, também, devido às consequências severas que podem acarretar, os insulinomas requerem maior atenção clínica para o seu diagnóstico. Convém, entretanto, não esquecer da possibilidade de sua ocorrência, apesar de raros, já que o diagnóstico do mesmo possibilita a cura completa do paciente.

Convém ainda ressaltar a importância dos exames pré e trans-operatórios no tratamento do insulinoma pois, já que o tratamento definitivo é cirúrgico, diminuem bastante o risco cirúrgico bem como a morbidade e mortalidade.

Quanto ao prognóstico, é conveniente ressaltar que a biópsia de congelação, durante o ato operatório, melhoraria em muito o mesmo, pois evitaria cirurgias mais radicais.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 - ANGELINI, L.; BEZZI, M.; TUCCI, G.; LIRICI, M. M.; CANDIANI, F.; RUBALTELLI, L.; TREMOLADA, C.; TAMBURRANO, G.; FEGIZ, G. The ultrasonic detection of insulinomas during surgical exploration of the pâncreas. *World J. Surg.* 11: 642-7, 1987.
- 2 - BOUTTIER, S.; OLIVER, A.; DAVEZAC, J. F.; PASS, P.; CHARLEUX, H. Neuf observations d'insulinomes propositions pour une stratégie therapeutique actuelle. *Ann. chir.* 41 (1): 24-33, 1987.
- 3 - BRADLEY, E. L. & ZEPPA, R. The pancreas. In: -- TEXTBOOK OF SURGERY. THE biological basis of moder surgical pratice, 11ª ed., Philadelphia, Saunders International Editon, 1986. Vol. 1, Cap. 36, p.1196-8, 11.
- 4 - CAMARGO FILHO, A. C. A.; NOVAES JR, M.; DALL'ANTONIA JR, R. Insulinoma: estudo de um caso. Considerações diagnósticas. *Rev. Med. IAMSPE.* 15 (3-4): 63-70, 1984.
- 5 - CATALAND, S. As hipoglicemias do adulto. In: -- MAZZAFERRI, E. L. *Endocrinologia.* 3ª ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1988, Cap. 10, p.376-88.

- 6 - CHAPMANN, C. E.; FARWEATHER, D. S.; KEELING, A. A.; CHANDLER, S. T.; ANDERSON, P.; DYKES, P. W.; BRADWELL, A. R. An evaluation of anti-insulin radioimmuno-detection in patients with suspected insulinoma. *Clin Endocrinol.* 26: 433-44, 1987.
- 7 - CULLEN, R. M. & ONG, C. E. Insulinoma in Auckland 1970-1985. *N. Z. Med. J.* 100: 560-2, 1987.
- 8 - DEIXONNE, B.; BAUDIN, G.; RODIER, M.; PIGNODEL, C.; ROUANET, J. P.; BALMES, P.; BAUMEL, H. Insulinomes pancréatiques. Diagnostic topographique peropératoire. *Presse Med.* 17 (32): 1625-8, 1988.
- 9 - FAJANS, S. S. & VINIK, A. I. Insulin producing islet cell tumors. *Endocrinol and metabol. Clin. North Amer.* 18 (1): 45-74, 1989.
- 10 - FONSECA, V.; AMES, D.; GINSBURG, J. Hypoglycaemia for 26 years due to an insulinoma. *J. R. soc. Med.* 82: 437-8, 1989.
- 11 - FOSTER, D. W. & RUBENSTEIN, A. H. Hipoglicemia, insulinoma e outros tumores do pâncreas secretores de hormônio. In: -- HARRISON. *MEDICINA INTERNA*, 11ª, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1988. Vol. 2, Cap. 329, p.1669-76, il.
- 12 - FRAKER, D. & NORTON, J. A. Localization and resection of insulinomas and gastrinomas. *JAMA* 259 (24): 3601-5, 1988.

- 13 - FREITAS, M. R. G.; CHIMELLI, L.; NASCIMENTO, O. J. M.; BARBOSA, M. B. Polineuropatia hipoglicêmica. Registro de um caso com insulinoma. *Arq. Neuropsiquiatr.* 47 (2): 235-40, 1989.
- 14 - FRIEDMAN, E.; MOSES, B.; ENGELBERG, S.; LEVRAN, D.; LIEBERMAN, P. Malignant insulinoma with hepatic failure complicating pregnancy. *Southern Medical Journal* (81): 86-8, 1988.
- 15 - GALIBER, A. K.; READING, C. C.; CHARBONEAU, J. W.; SHEEDY, P. F.; JAMES, E. M.; GORMAN, B.; GRANT, C. S.; VAN HEERDEN, J. A.; TELANDER, R. L. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre-and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 166: 405-8, 1988.
- 16 - GALUN, E.; BEN-YEHUDA, A.; BERLATZKI, J.; BEN-CHETRIT, E.; GROSS, D. J. Insulinoma complicating pregnancy: case report and review of the literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 64-5, 1986.
- 17 - GARMILLA, A. L. Insulinoma. Diagnostico y tratamiento. *Rev. Md. IMSS.* 20 (4): 445-6, 1982.
- 18 - GARNER, P.R.; TSANG, R. Insulinoma complicating pregnancy presenting with hypoglycemic coma after delivery: a case report and review of the literature. *Obstetrics Gynecology* 5 (73): 847-9, 1989.

- 19 - GIANELLO, P.; GIGOT, J. F.; BERTHET, F.; DARDENNE, A. N. LAMBOTT, L.; RAHIER, J.; OTTE, J. B.; KERTENS, P. J. Pré and intraoperative localizations of insulinomas: report of 22 observations. *World J. Surg.* 12: 389-397, 1988.
- 20 - GIN, H.; ERNY, P.; PERRISSAT, J.; DOUTRE, L. P.; ALBERTIN, J. Artificial pancreas in the diagnosis and treatment of insulinoma: a report of five cases. *Br. J. Surg.* 75: 584-5, 1988.
- 21 - GOODE, A. W. Insulinoma. *J. R. Soc. Med.* 82: 383-4, 1989.
- 22 - GORMAN, B.; CHARBONEAU, J. W.; JAMES, E. M.; READING, C. C.; GALIBER, A. K.; GRANT, C. S.; VAN HEERDEN, J. A.; TELANDER, R. L.; SERVICE, F. J. Benign pancreatic insulinoma: preoperative and intraoperative sonographic localization. *A. J. R.* 147: 929-34, 1985.
- 23 - GRANT, C. S.; VAN HEERDEN, J. A.; CHARBONEAU, J. W.; JAMES, E. M.; READING, C. C. Insulinoma. The value of intraoperative ultrasonography. *Arch. Surg.* 123: 843-8, 1988.
- 24 - HALE, P. J.; HALE, J. F.; NATRASS, M. Insulinoma and pregnancy. Case report. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 5 (95): 514-517, 1988.
- 25 - JACQUET, N.; SCHEEN, A. J.; LEFEBVRE, P. J. Localizati-

- on of insulinoma by intraoperative ultrasonography. *J. R. Soc. Med.* 82: 317-8, 1989.
- 26 - KAPLAN, E. L. & MICHELASSI, F. Endocrine tumors of the pancreas and their clinical syndromes. *Surg. Annu.* 18: 181-223, 1986.
- 27 - KAPLAN, E. I.; ARGANINI, M.; KANG, S. J. Diagnosis and treatment of hypoglycemic disorders. *Clin. Surg. North. Am.* 67 (2): 395-410, 1987.
- 28 - KLOTTER, H. J.; RUCKERT, K.; KUMMERLE, F.; ROTHMUND, M. The use of intraoperative sonography in endocrine tumors of the pancreas. *World J. Surg.* 11: 635-41, 1987.
- 29 - MEJÍA, G. G.; MENDEZ, A. R. R.; WIELLA, G. R.; PERALTA, L. G.; SZIMANSKI, J. J.; VILLALPANDO, C. G. Insulinoma: diagnóstico y tratamiento. Experiencia de 20 años. *Rev. Md. IMSS.* 23 (1): 31-5, 1989.
- 30 - MIYAZAKI, K.; FUNAKOSHI, A.; NISHIHARA, S.; WASADA, T.; KOGA A.; IBAYASHI, H. Aberrant insulinoma in the duodenum. *Gastroenterology* 90: 1280-5, 1988.
- 31 - OSEI, K.; KRAMER, D. S.; MALARKEY, W. B.; FALKO, J. M. Case report: Pregnancy complicated by insulinoma. *The Medical Sciences* 3 (288): 133-35, 1984.
- 32 - PEDRAZZOLI, S.; PASQUALI, C.; MIOTTO, D.; FELTRIN, G. P.; PETRIN, P. Transhepatic portal sampling for

- preoperative localization of insulinomas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 165: 101-6, 1987.
- 33 - PROYE, C. & BOISSEL, P. Preoperative imaging versus intraoperative localization of tumors in adult surgical patients with hiperinsulinemia: a multicenter study of 338 patients. *World J. Surg.* 12: 685-90.
- 34 - PROYE, C. Surgical strategy in insulinoma of adults. Clinical Review. *Acta Chir. Scand.* 153: 481-491, 1987.
- 35 - PUN, K. K.; YONG, R. T. T.; WANG, C.; TAN, C. F.; HO, P. W. N. The use of glucagon challenge tests in the diagnostic evaluation of hypoglycemia due to hepatoma and insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67 (2): 546-50, 1988.
- 36 - RAIA, A. A.; PEREIRA, V. G.; BACCHELLA, T. Tumores funcionantes do pâncreas. In: -- TAIA, A. A.; ZERBINI, E. *J. Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Netto*, 4ª ed., São Paulo, Sarvier, 1988. Vol. 4, Cap. 97, p.934-42, 11.
- 37 - RASSLAN, S.; FAVA, J.; CORREA, P. H.; SCALISSI, N. M.; PRÓSPERO, J. D.; AJUB, J. H. R.; NARDINELLI, C. M.; ATHIÉ, E. Insulinoma: considerações sobre os aspectos clínicos e cirúrgicos. *An. Paul. Med. Cir.* 11 (2-3): 29-38, 1984.
- 38 - ROBBINS, S. L.; COTRAM, R. S.; KUMAR, V. Trato gastrointestinal. Intestino delgado. In: -- *Patologia*

- estrutural e funcional. 3ª ed., Rio de Janeiro, Inter-
meraricana, 1986. Cap. 18, p.786-821, il.
- 39 - RODRIGUEZ, A. R.; MESA, A. R.; SANCHEZ, A. S.; JIMENEZ,
C. J. Insulinoma pancreático. Presentacion de 1 caso.
Rev. Cubana Cir. 27 (4): 87-90, 1988.
- 40 - RUBENS, R.; CARLIER, A.; THIERY, M.; VERMEULEN, A.
Pregnancy complicated by insulinoma: Case report.
Brit. J. Obstet. Gynec. 7 (84): 543-7, 1977.
- 41 - SERRANO-RIOS, M.; CIFUENTES, I.; PRIETO, J. C.; DE OYA,
M.; NAVARRO, N.; MARIN, G. Insulinoma in a pregnant
woman. Obstetrics Gynecology 3 (47): 361-4, 1976.
- 42 - SERVICE, F. J. Hypoglycemia disorders. In: -- CECIL
TEXTBOOK OF MEDICINE, 18ª ed. Philadelphia, W. B.
Saunders International Edition, 1988. Vol. 2. cap.
232, p.1381-7.
- 43 - SERVICE, F. J.; DALE, A. J. D.; ELVEBACK, L. R.; JIANG,
N. S. Insulinoma clinical and diagnostic features of
60 consecutive cases. Mayo Clin. Proc. 51: 417-29,
1976.
- 44 - TELANDER, R. L.; CHARBONEAU, J. W.; HAYMOND, M. W.
Intraoperative ultrasonography of the pancreas in
children. J. Pediatr. Surg. 21 (3): 262-6, 1986.
- 45 - TURNER, R. C. Hypoglycaemia. In: --- OXFORD TEXTBOOK OF
MEDICINE, 2ª ed., Oxford, Oxford University Press,

1988, Vol. 1, p.9102-8, il.

- 46 - URSICH, M. J. M.; FUKUI, R. T.; PUPO, A. A.; MACHADO, M. C. C. Método rápido para dosagem da insulinemia por radioimunoensaio e sua aplicação para a localização intra-operatória de insulinoma. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 43 (2): 211-15, 1988.
- 47 - WILSON, D.; HUGH, T. B. Pregnancy complicated by an insulinoma. *Aust. Nz. J. Obstet. Gynaec.* 3 (23): 176-9, 1983.
- 48 - YAMAUCHI, H.; MIYAGAWA, K.; MAEDA, M.; MATSUNO, S.; SATO, T. Surgical Management of insulinoma: diagnosis of tumor location and high incidence of malignancy. *Jpn. J. Surg.* 16 (1): 8-15, 1986.
- 49 - ZENG, X. J.; ZHONG, S. X.; ZHU, Y.; FEI, L. M.; WU, W. J.; CAI, L. X. Insulinoma: 31 years of tumor localization and excision. *J. Surg. Oncol.* 39: 274-8, 1988.

TCC
UFSC
TO
0196

N.Cham. TCC UFSC TÖ 0196

Autor: Lima, Andrea Janin

Título: insulínoma na gravidez : relato



972807423

Ac. 254330

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM