



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UFPB
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - CCM
CURSO DE MEDICINA

CAROLAINÉ DE CARVALHO RIPARDO

**INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM
DIABETES: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

João Pessoa
2022

CAROLAINE DE CARVALHO RIPARDO

**INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM
DIABETES: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial à obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Dra. Nara Nóbrega Crispim Carvalho

JOÃO PESSOA

2022

R588i Ripardo, Carolaine.

Insulinoma como causa de hipoglicemia e a sua
relação com diabetes: uma revisão narrativa de
literatura / Carolaine Ripardo. - João Pessoa, 2022.
23 f.

Orientação: Nara Nóbrega Crispim Carvalho.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Insulinoma. 2. Diabetes. 3. Hipoglicemia. I.
Carvalho, Nara Nóbrega Crispim. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.43(043.2)

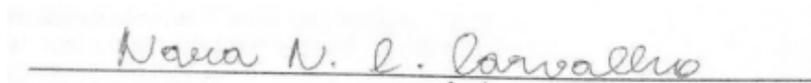
CAROLAINÉ DE CARVALHO RIPARDO

**INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM
DIABETES: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
na Faculdade de Medicina da UFPB como
requisito básico para a conclusão do Curso de
Medicina.

Aprovado em: 20/05/2022

BANCA EXAMINADORA



Dra. Nara Nóbrega Crispim Carvalho
(Orientadora)

Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB



Prof. Dra. Ana Luiza Rabelo Rolim

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dra. Marivânia da Costa Santos

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM DIABETES: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Caroline de Carvalho Ripardo¹

¹Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa - Paraíba.

E-mail: carol_ripardo@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O insulinoma é um tipo de tumor neuroendócrino (TNE) originado nas células beta do pâncreas, e embora considerado raro, é o mais frequente entre eles. Sabe-se que resulta em quadros de hipoglicemia severos, sobretudo em jejum. Além de serem entidades clínicas raras, a presença de diabetes concomitante com o insulinoma é dita ainda mais incomum.

O diagnóstico desse TNE deve ser levado em consideração quando há a presença da tríade de Whipple (presente em 75% dos casos), sendo confirmado por meio da demonstração de elevados níveis de insulina associados a baixos níveis de glicose sérica. O tratamento cirúrgico é, na maioria das vezes, o mais utilizado para cura (PEREIRA et al., 2020).

Discussão: Se por um lado a ocorrência de hiperglicemia persistente após a remoção cirúrgica pode sugerir uma diabetes subjacente, já que o insulinoma pode mascarar a existência de diabetes tipo 1, causar uma hipoglicemia recorrente e provocar a diminuição da necessidade de insulina em um paciente já diabético e insulinodependente, por outro lado, uma diabetes também pode ser originada após um insulinoma, tendo em vista que a possibilidade de lesão pancreática durante o procedimento cirúrgico curativo existe (SINGBO, 2021). O impacto a longo prazo do tratamento cirúrgico de insulinomas, permanece amplamente desconhecido e por isso mais estudos são necessários para esclarecer a patogênese do aumento do risco de distúrbios do metabolismo da glicose após o tratamento de insulinomas. (NEVES et al., 2021).

Descritores: Insulinoma; Diabetes; Hipoglicemia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	METODOLOGIA	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	INSULINOMA	10
3.1.1	DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	10
3.1.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
3.1.3	DIAGNÓSTICO	10
3.1.4	TRATAMENTO	12
3.1.5	MALIGNIDADE	13
3.1.6	PROGNÓSTICO	14
3.1.7	DESENVOLVIMENTO DE DIABETES PÓS-CIRÚRGICO COMO COMPLICAÇÃO	15
3.2	INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM A DIABETES	15
4	CONCLUSÃO	20
5	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

Os insulinomas pancreáticos são neoplasias das células beta das ilhotas do pâncreas, que têm como característica a produção de insulina em excesso, além de manifestações clínicas com possíveis sintomas neuroglicopênicos (turvação visual, confusão mental e alteração do nível de consciência) e neurovegetativos/simpaticoadrenérgicos (palpitações, diaforese e tremores) secundários à hipoglicemia. (VELLA, 2021).

São causas diferenciais de hiperinsulinismo orgânico: o adenoma benigno das células beta pancreáticas, a neoplasia maligna das ilhotas do pâncreas, a microadenomatose difusa das ilhotas, a neoplasia maligna das ilhotas pancreáticas e a nesidioblastose. (TORREZ, 2003)

Uma vez que a hipoglicemia é uma desordem que envolve múltiplos fatores e se manifesta com uma diminuição significativa da glicemia plasmática, na presença da Tríade de *Wipple*, o diagnóstico de insulinoma deve ser levado em consideração, sendo a confirmação baseada tanto nos níveis elevados de insulina na vigência de uma hipoglicemia, quanto na localização do tumor através de exames de imagem. (CALDAS et al., 2015)

A hipoglicemia é responsável pelo aumento significativo das taxas de mortalidade no diabetes, que segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, é uma doença caracterizada pela hiperglicemia e ocorre devido a defeitos na secreção ou na ação insulínica.

Como a função principal do hormônio insulínico é promover a entrada da glicose para as células de um organismo, a falta da insulina ou um defeito na sua ação resulta na acumulação de glicose sérica, e do contrário, usando-se o mesmo raciocínio, o excesso de insulina costuma provocar a hipoglicemia.

A existência conjunta de insulinoma e diabetes é tão rara que poucos são os relatos de casos publicados. Como o diagnóstico permanece um desafio, em especial entre os diabéticos, o insulinoma é frequentemente diagnosticado apenas *post mortem* nesses pacientes, devido a um aparente ótimo controle da glicose, já que a insulina endógena circulante de um insulinoma pode fazer o papel de uma “terapia oculta” para o diabetes, o que poderia até mascarar a existência de uma diabetes tipo I (SINBBO, 2021).

Normalmente, os insulinomas são tumores funcionantes e, pela gama de manifestações sintomatológicas, o diagnóstico é elucidado, muitas vezes, quando as dimensões tumorais ainda são pequenas, sendo, geralmente, o tempo médio de dois anos entre o diagnóstico e o início dos sintomas (TWARDOWSCHY et al., 2005) (CARVALHO et al., 2009).

Até 1/5 dos pacientes têm como diagnóstico inicial algum distúrbio psiquiátrico ou neurológico. A maior parte dos casos, são tumores únicos e benignos, sendo raramente malignos – cerca de 10% dos insulinomas. Além disso, tais tumores podem ser tanto encontrados

isoladamente quanto fazer parte da síndrome endócrina NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla) (CALDAS et al., 2015) (BELLOTO et al., 2019).

O objetivo deste trabalho é não apenas descrever sobre as características de um incomum tumor neuroendócrino pancreático secretor de insulina, mas principalmente demonstrar as diversas relações que esta patologia tem com a diabetes, uma outra conhecida síndrome dita comum e, por vezes, bastante subestimada em gravidade pelos pacientes, seja em negação de uso de terapia medicamentosa, seja em minimização dos sinais que os sintomas podem oferecer, a exemplo da hipoglicemia, que pode significar desde um mau controle da terapêutica medicamentosa, até um sinal de manifestação tumoral.

2 METODOLOGIA

Esse estudo se trata de uma revisão narrativa, que objetivou elencar o que a literatura em saúde atual traz a respeito do Insulinoma e da sua relação com a diabetes. Foi realizada busca ativa de artigos na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), de onde foram usados artigos das bases de dados da LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e do MEDLINE, utilizando-se os descritores *insulinoma AND diabetes AND hypoglycemia*. De 74 artigos encontrados, foram excluídos os 50 que não disponibilizavam o texto na íntegra. Então, após a leitura dos resumos, 12 artigos também não entraram nos critérios para o estudo, por serem pediátricos, veterinários ou no idioma alemão, sendo, por fim, 12 artigos selecionados para a análise temática desta revisão.

Para melhor fundamentação teórica foram analisados ainda materiais que já foram publicados sobre o tema dessa pesquisa, sendo considerados as teorias e os contextos, objetivando discutir a temática e apresentar os elementos que a compõem.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INSULINOMA

3.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Os insulinomas são tumores endócrinos pancreáticos (TNEp) caracterizados por hipoglicemia resultante de hiperinsulinemia (NEVES, 2021). Apesar de ser o mais frequente dos tumores neuroendócrinos do pâncreas (TNEp) - cerca de 70% destes -, é raro, com incidência de 1-4: 1.000.000, e somente 5-10% têm comportamento maligno. Insulinomas malignos não são funcionantes na maioria dos casos, e a presença de hiperinsulinismo está geralmente associada com lesões de origem benigna.

Epidemiologicamente, os insulinomas são mais comuns em mulheres, com uma incidência de 60% no sexo feminino. A faixa etária média é de 50 anos nos casos esporádicos e de 23 anos quando associado à NEM-1 (ROTHMUND et al., 1990) (THOMPSON et al., 1988).

3.1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores funcionantes, incluindo os de pequeno tamanho (menores que 2 cm), tendem a ser sintomáticos, o que diferencia dos não funcionantes, que se manifestam tardiamente por efeito de massa ou compressão de estruturas adjacentes (MEISTER, 2002).

Os sintomas devem ser divididos: há os distúrbios com sintomas neuroglicopênicos, originados do sistema nervoso central e os sintomas autônomos – adrenérgicos - do sistema nervoso autônomo. O primeiro grupo sintomatológico envolve mudanças comportamentais, falta de memória, sonolência, perturbações visuais, crises convulsivas, perda de consciência e até coma. Já o outro grupo reúne fome, náuseas, palpitações, crises de ansiedade, tremores e parestesia, dentre outros. Importante citar o ganho de peso como outro sintoma relatado, pois alguns pacientes instintivamente, para evitar hipoglicemia, podem passar a comer com maior frequência (IMAMURA et al., 2015).

3.1.3 DIAGNÓSTICO

A suspeita de tumor nas células beta pancreáticas está baseada na confirmação do hiperinsulinismo endógeno, demonstrando níveis de insulina inapropriadamente altos

associado à hipoglicemia, seja espontânea seja em jejum prolongado de até 72 horas (DÍAZ, 2006). Em casos de não ocorrência de episódios espontâneos de hipoglicemia, é necessário um estudo funcional de maior complexidade, com o objetivo de excluir ou confundir o aparecimento de hipoglicemia em relação a um período prolongado de jejum (teste de jejum de 72 horas). Este teste tem alta sensibilidade para o diagnóstico de insulinoma e constitui o "padrão-ouro" para o diagnóstico funcional desta condição. Neste período, além de terem que ser dosados os níveis séricos de glicose, devem ser dosados peptídeo C e insulina, e ao se constatar elevação do peptídeo C, glicemia <40 mg/dl e insulina >6 mU/ml é reforçada a hipótese diagnóstica (PINEDA, 2013), sendo que a confirmação deve considerar, além dos níveis elevados de insulina na vigência da hipoglicemia, a localização do tumor através de exames de imagem (CALDAS et al., 2015).

As técnicas de imagiologia são fundamentais para identificar o local tumoral. Podem ser utilizadas como opções, por exemplo, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ecoendoscopia, dentre outras. Sabe-se que os diferentes exames têm suas vantagens e desvantagens, e a escolha deve levar em consideração as características da patologia em estudo.

A ultrassonografia de abdome é uma técnica não invasiva com baixa sensibilidade, variando de 9% a 64% (OKABAYASHI et al., 2013). A desvantagem está relacionada às dificuldades quanto à localização e quanto ao pequeno tamanho do tumor, à sobreposição do intestino com gases em seu interior e à obesidade (CHATZIOANNOU et al., 2001).

A tomografia computadorizada (TC) já é um método de primeira linha, não é considerado invasivo e tem a vantagem de não ser examinador dependente. A partir dessa técnica é possível a visualização do tumor e a sua relação com estruturas próximas, em especial a invasão vascular, além da possível presença de metástases. A sensibilidade baixa da TC convencional (16% a 72%) foi melhorada com a progressão para TC helicoidal e melhor ainda com a TC *multidetector*, que demonstram resultados melhores (OKABAYASHI et al., 2013; CHATZIOANNOU et al., 2001).

A ressonância magnética (RM) também é um método não invasivo, vantajoso por ser rápido e por facilitar a visualização de metástases, se presentes (OKABAYASHI et al., 2013).

Quando há necessidade, por dificuldades em localizar alguns tumores neuroendócrinos pancreáticos, é preciso realizar exames de imagem também intraoperatório, como a ultrassonografia e, às vezes, até a cirurgia radioguiada, em que é injetado um traçador e depois com um probe radioativo se localiza a lesão do pâncreas. (COSTA, 2016)

A ultrassonografia endoscópica (USE) é um método invasivo, que tem a sensibilidade dependente da localização e do volume tumoral girando em torno de 70% a 95% (JENSEN, R.T. et al., 2012; CHATZIOANNOU et al., 2001). Esse método pode ajudar na determinação

da abordagem cirúrgica, já que que pode demonstrar a que distância o tumor está em relação ao ducto pancreático (JENSEN, R.T. et al., 2012). Ademais, com a USE também é possível a realização de PAAF (aspiração por agulha fina) de lesões suspeitas para análise citológica (TARCHOULI et al., 2015).

O ultrassom intraoperatório (USIO) tem sensibilidade de 85% a 100%, podendo detectar insulinosas pequenos e sua relação com o ducto pancreático e o tecido adjacente (CHATZIIOANNOU et al., 2001), trazendo com isso a vantagem de ajudar na determinação do tipo de abordagem cirúrgica.

A angiografia, método invasivo, tem uma sensibilidade que varia muito, de 36% a 91%, em localizar os insulinosas. Durante o exame são realizados cateterismos seletivos do tronco celíaco e das artérias hepática, mesentérica superior e esplênica. O insulinoma aparece como uma massa de margens bem definidas e hipervascularizada em fase arterial (CHATZIIOANNOU et al., 2001).

3.1.4 TRATAMENTO

A base do tratamento envolve duas vertentes: o controle da hipoglicemia e a terapia antitumoral. Inicialmente, o controle da hipoglicemia é realizado com medicamentos, sendo várias drogas descritas para esta finalidade, como anti-hipertensivos, análogos de somatostatina e glicocorticóides. Em seguida, o próximo passo é saber se há ou não metástase tumoral, pois se os exames de localização do insulinoma não evidenciarem metástases hepáticas ou à distância, está indicada a via de exploração cirúrgica do pâncreas e a ressecção do tumor, que é curativa em 70 a 97% dos casos.

O procedimento cirúrgico de escolha leva em consideração a localização do TNE pancreático, e podem ser realizados nodulectomia (enucleação com retirada só do tumor); pancreatoduodenectomia – quando o tumor está localizado na cabeça do pâncreas (procedimento de Whipple); pancreatectomia parcial ou ainda outro tipo de procedimento, dependendo, por exemplo, do tamanho e da quantidade de tumores, se não for único (ASSIS, 2019).

Nos casos de insulinoma maligno, onde há metástase, por exemplo, em que não é possível a ressecção cirúrgica, a terapêutica pode ser mais complexa. Geralmente, o controle da hipersecreção insulínica é difícil e terapias direcionadas para as metástases precisam ser avaliadas, incluindo as opções como quimioterapia.

Algumas drogas utilizadas para o controle da hipoglicemia são descritas, entretanto, pela baixa incidência do insulinoma, os resultados são baseados principalmente em relatos e séries

de casos. As drogas orais incluem anti-hipertensivos, em destaque o diazóxido, glicocorticoides e os análogos da somatostatina, como o octreotide (KEEN, 2020).

O tratamento clínico pode ser necessário antes da cirurgia em casos de insulinoma recorrente, ou de insulinomas malignos ressecáveis. Em casos considerados irressecáveis de doença metastática ou em pacientes que não desejam se submeter ou não podem se submeter à cirurgia, a terapia com drogas também é empregada. (ARRIGONI, 2019)

O diazóxido é um anti-hipertensivo com efeitos hiperglicemiantes e é considerado uma droga de primeira escolha, ele inibe a liberação de insulina pela abertura de canais de potássio ATP-dependentes pela estimulação de receptores α -adrenérgicos e promove a glicogenólise, pois age inibindo a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), o que culmina em um efeito hiperglicêmico.

Os análogos da somatostatina (ASST), a exemplo do octreotide, são a segunda linha para o tratamento, usados quando da impossibilidade do uso de diazóxido. Agem inibindo a secreção de insulina nos receptores SST2 (de somatostatina), onde têm seu efeito. Os ASST controlam os sintomas de hipoglicemia de 35 até 50% dos pacientes. Paradoxalmente, em uma parte dos pacientes, o octreotide pode piorar a hipoglicemia, pois também age diminuindo os níveis de glucagon e de hormônio do crescimento (GH). Uma vantagem desse medicamento está no seu efeito antiproliferativo e antineoplásico, muito importante para os insulinomas malignos, sobre os quais pode ser considerado até de primeira linha. Como desvantagens agem inibindo os efeitos do diazóxido, e por isso o uso concomitante desses medicamentos não é recomendado, além de não serem indicados por tempo prolongado devido ao desenvolvimento de taquifilaxia.

Os glicocorticóides são uma outra escolha, podendo ser de segunda ou até terceira opção no manejo da hipoglicemia. Um exemplo bastante usado seria a prednisolona, o qual baseia sua ação no aumento da resistência à insulina, no estímulo à gliconeogênese e na diminuição da produção insulínica (FIERRO, et al., 2020) (ARRIGONI, 2019).

3.1.5 MALIGNIDADE

Assim como os outros TNE, a histopatologia do insulinoma não define malignidade, sendo os critérios únicos aceitos a presença de metástases à distância ou a invasão de órgãos adjacentes pela neoplasia (KEEN, 2020).

Quase a totalidade dos insulinomas malignos são esporádicos, em geral bem diferenciados, invadem linfonodos, apresentam comprometimento locorregional de estruturas

adjacentes (baço, estômago, vias biliares) e metastizam à distância, principalmente metástase hepática.

São preditores de doença metastática tumor de tamanho maior que 2 cm, Ki-67 maior que 2%, instabilidade cromossômica - perda dos cromossomos 3p ou 6q e ganho cromossômico em 7q.

Uma das características dos insulinomas malignos é a importante vascularização, associada a uma alta taxa expressiva de moléculas e fatores pró-angiogênicos, por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e angiopoietina 2, além de uma maior expressão de receptores. tirosina quinase (TK), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR1) e fator de crescimento epidérmico (EGFR). Como o estroma tumoral é composto por fibroblastos, células vasculares, células imunes e matriz extracelular, é como se uma barreira protegesse as células do tumor dos tratamentos oncológicos (FIERRO, et al., 2020), conferindo um caráter bastante limitante para a terapêutica.

Após ressecção cirúrgica, para definição do tipo de tumor, o exame microscópico se faz necessário para se ter ciência do grau, do índice mitótico e do índice de reatividade (Ki-67).

Os TNEs são graduados como grau 1 - G1, grau 2 - G2 ou grau 3 - G3, com base na atividade proliferativa, avaliada tanto pela taxa mitótica, como pelo índice de proliferação Ki-67, que é determinado pela contagem de ao menos 500 células nas regiões de maior expressão – *hotspots* -, que são identificadas na varredura. Então, no caso de presença de dois indicadores de proliferação sugerirem diferentes graus, é considerado o maior deles, que nesses casos é o Ki-67 o indicador de maior grau (ASSIS, 2019).

Para determinar a malignidade dos insulinomas por histopatologia é ocasionalmente difícil. Uma classificação foi proposta pela *World Health Organization* (KLOPPEL, 1997) (RIND et al., 1998), em que tumores < 2 cm, confinados ao pâncreas, sem invasão angiolinfática e com índice mitótico de menos que 2 mitoses/campo utilizando uma objetiva de 10x, são considerados benignos. (KROGH, 2005)

Com isso, o estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE. Então, em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcção com Ki-67 é mandatória para uma graduação adequada (ASSIS, 2019).

3.1.6 PROGNÓSTICO

Estudos mostram que em insulinomas benignos, após a ressecção cirúrgica, as taxas de cura podem chegar a 87,5%, e cerca de 2,25% dos pacientes passam a ter diabetes.

A sobrevida dos pacientes com insulinoma benigno não é diferente quando comparada à população normal e a taxa de recorrência é de 6% em 10 anos. (PEREIRA et al., 2020). Todavia, em casos ditos malignos a sobrevida é menor que dois anos mesmo após a cirurgia, sendo classicamente ainda menor quando as localizações metastáticas são hepáticas – a sobrevida em 5 anos em insulinomas malignos com metástases hepáticas é gira em torno apenas de 15 a 25% (SCHIMITT, et al., 2008) (FIERRO, et al., 2020).

3.1.7 DESENVOLVIMENTO DE DIABETES PÓS-CIRÚRGICO COMO COMPLICAÇÃO

No decorrer do seguimento pós-operatório, é preciso avaliar a recorrência, a mortalidade relacionada não só ao tumor, mas também a mortalidade por todas as causas envolvidas, além da incidência de diabetes.

A patogênese do aumento do risco de distúrbios do metabolismo da glicose após o tratamento de insulinomas permanece incerto. O mecanismo mais provável é a diminuição de células beta em massa com a cirurgia pancreática, que fica mais reafirmado quando estudos relatam consistentemente o maior risco de diabetes em casos submetidos a pancreatectomia parcial em comparação com enucleação. (NEVES et al., 2021).

3.2 INSULINOMA COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA E A SUA RELAÇÃO COM O DIABETES

A hipoglicemia secundária a um insulinoma ocorre quase sempre durante o jejum, sendo os sintomas da hipoglicemia por hiperinsulinemia endógena insidiosos e passíveis de se confundir com várias doenças psiquiátricas e neurológicas, o que pode atrasar o diagnóstico.

O diagnóstico deve ser suscitado na presença da tríade de *Whipple*, a qual foi proposta por Allen *Whipple* em 1930 e ainda está em vigor hoje, sendo recomendada pela *American Society for Endocrinology* como base para o diagnóstico e tratamento da hipoglicemia, e se baseia em:

- 1) O paciente apresenta sintomas característicos de hipoglicemia, sejam autônomos ou neuroglicopênicos.

- 2) O estado de hipoglicemia do paciente é confirmado por meio de análise de glicemia sérica (preferencialmente medida venosa, pois as medidas de glicemia capilar, principalmente com glicosímetros portáteis têm uma variabilidade bastante elevada nas faixas de hipoglicemia e, por isso, não devem ser utilizadas para finalidade diagnóstica em pacientes não diabéticos.
- 3) O desaparecimento dos sintomas pode ser observado quando os valores da glicose sérica voltam à faixa da normalidade.

Como a presença da tríade de *Whipple* indica que deve haver sintomas relacionados à hipoglicemia, é importante saber identificar os dois tipos de sintomas, os autônomos e os neuroglicopênicos.

Os autônomos aparecem primeiro. Em geral, quando há glicemias abaixo de 50 mg/dl, o organismo humano inicia a produção de acetilcolina e de catecolaminas, culminando em sintomas como: ansiedade, taquicardia, nervosismo, palidez, sensação de boca seca, tremores, entre outros. Quando a glicemia continua diminuindo, os sintomas neuroglicopênicos começam. Isso implica que as reservas de glicose dos neurônios foram esgotadas, e nesse caso, a glicemia estará abaixo de 45 mg/dl. Os sintomas observados serão: cefaleia, irritabilidade, confusão, dificuldade em falar, confusão, parestesia, ataxia, sonolência, fraqueza, convulsões, coma e, até mesmo a morte. (PEREIRA, et al., 2020) (CALDAS et al., 2015)

A hipoglicemia apesar de comum, tem consequências potencialmente fatais e está associada a pior qualidade de vida, tendo ainda implicações financeiras significativas (SINGBO, 2020).

É sabidamente conhecido que a hipoglicemia é rara em indivíduos sem diabetes mellitus. Em um indivíduo aparentemente bem, o diagnóstico diferencial de hipoglicemia se restringe em duas categorias principais: 1) hipoglicemia acidental, sub-reptícia ou intencional, ou 2) hiperinsulinismo endógeno (EHH), destacando-se aqui os insulinomas como a causa mais comum de EHH (MADAN et al., 2020). Então, embora na grande maioria dos casos a hipoglicemia ocorra como efeito adverso de uma terapia hipoglicemiante, deve-se sempre levar em consideração que sua abordagem diagnóstica é bem mais ampla e necessária, sendo a hipoglicemia um constituinte até mesmo de uma manifestação paraneoplásica de tumores benignos ou malignos (ALTAMAR et al., 2020).

Como o insulinoma raramente é encontrado como causa de hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2, esse presente trabalho também visa alertar para que os tumores secretores de insulina devam ser considerados quando ocorrem episódios de hipoglicemia, sobretudo, apesar da descontinuação da insulina e de outros tratamentos antidiabéticos orais com hiperinsulinemia endógena incompatível com os níveis glicêmicos (CANDER, et al., 2012).

Já que hipoglicemia recorrente em pacientes com diabetes é relacionada com a terapia medicamentosa, outras causas, por vezes, são menosprezadas, principalmente pelos pacientes, como a não adesão à dieta e atividades físicas (as ditas MEV – mudanças de estilo de vida, pilares do tratamento diabético), a exemplo de erros alimentares (baixa ingestão alimentar, pulada de refeições); alterações no mecanismo de drogas antidiabéticas por resultado de interações com outros fármacos, ou até o abuso de drogas pelos pacientes, que muitas vezes podem resultar em quadros de hipoglicemia relacionada ao tratamento do diabetes. Desse modo, além de ser difícil estabelecer uma relação entre diabetes e insulinooma, quando um diabético é encaminhado devido à hipoglicemia, o uso de insulina ou medicamentos antidiabéticos orais deve ser alterado ou descontinuado, para que se descarte essa causa. Além dessa associação medicamentosa no diabetes, outras drogas que podem criar uma tendência para hipoglicemia também devem ser investigadas.

Dito isso, pacientes encaminhados por episódios hipoglicêmicos devem ser avaliados também em termos de hipoglicemia relacionada ao tratamento, entretanto, é importante rever as causas de hipoglicemia que seriam observadas em pacientes não diabéticos na presença de quadros graves ou recorrentes de hipoglicemia.

Os achados sugestivos de insulinooma em paciente diabético não recebendo insulina ou terapia antidiabética oral seriam os mesmos sinais observados em pacientes não diabéticos, e incluem episódios contínuos de hipoglicemia, detecção da Tríade de *Whipple* e hiperinsulinemia endógena, ou seja, em diabéticos ao ser reduzido ou eventualmente descontinuado as drogas hipoglicemiantes e a hipoglicemia persistir, o prosseguimento para exploração da hipoglicemia deve ser conduzido e continuado. O primeiro passo é confirmar a hipoglicemia endógena em uma amostra de sangue medindo a glicose, insulina e peptídeo C espontaneamente ou durante um teste de jejum. (CANDER, et al., 2012).

Somado a isso, outra informação precisa ser levada em conta: sintomas de hipoglicemia podem não ocorrer durante este período de jejum observado, e sim ocorrer em período pós-prandial, o que no insulinooma raramente é observado, mas acontece (MADATHIL, et al., 2011).

Em uma série de casos recente da clínica Mayo, um outro estudo retrospectivo de pacientes com insulinooma foi realizado, e 6% dos pacientes com insulinooma apresentaram exclusivamente quadro de hipoglicemia pós-prandial, o que pode levar a testes repetidos e consequentemente, ao atraso diagnóstico. (PLACZKOWSKI, et al., 2009)

É válido ressaltar que enquanto a associação de diabetes com insulinooma atrasa o diagnóstico, não altera o prognóstico geral nem favorece a malignidade.

Embora alguns trabalhos já tenham relatado o insulínoma concomitantemente em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, também já se foi relatado que, em pacientes diabéticos, a incidência de insulínoma é mais baixa quando comparada com a população em geral.

Nesse sentido, a Mayo A realizou um estudo retrospectivo dentro de um período de tempo de 65 anos, entre 1927 e 1992, em que relatou o insulínoma concomitante com diabetes em apenas 1 de 313 casos registrados (MAIZA, 2015).

Por mais que nas últimas décadas casos de insulínoma associados ao diabetes mellitus (DM) tenham sido publicados, ainda hoje a real prevalência desse tipo de neoplasia em pacientes diabéticos é considerada desconhecida. (TOAIARI, 2013)

Um estudo veiculado no *Journal of The National Cancer Institute (JNCI)* apontou a relação entre diabetes e câncer, dentre eles, os tumores de pâncreas. Nesta publicação, relatou-se que cerca de 25% dos pacientes com câncer de pâncreas têm diabetes mellitus diagnosticado e cerca de 40% têm pré-diabetes, além disso apontou que pacientes com diabetes tipo II com mais de cinco anos de doença têm um risco 50% maior de desenvolver câncer de pâncreas, elencando ainda que o câncer de pâncreas pode causar diabetes e, por vezes, o diabetes é inclusive um sinal precoce do tumor (HARVEY, 2019).

Considerando que para várias neoplasias os estudos mostraram que o desenvolvimento do câncer pode ser promovido tanto por níveis de insulina quanto por IGF (fator de crescimento insulínico), a ligação entre diabetes e insulínoma pode estar exatamente no manejo glicometabólico. Sabe-se que um dos efeitos da hiperinsulinemia é o estímulo ao crescimento das células, e as células tumorais certamente também vêm a sofrer influência desse efeito proliferativo. (TOAIARI et al., 2013)

É um fato esclarecidamente conhecido que a glicose pode induzir beta proliferação celular, ainda que os mecanismos envolvidos não sejam totalmente compreendidos.

Apesar de não se ter uma completa compreensão do mecanismo que regula o aumento de massa de células beta, em relação ao insulínoma, é especulado que a hiperatividade das células beta pancreáticas durante o DM 2 (reativa à resistência à insulina de longa duração) possa levar a uma hiperplasia secundária e, em alguns casos, ao desenvolvimento de clones de células beta com secreção autônoma e efeito proliferativo. (TOAIARI et al., 2013)

Nesse contexto, vale ressaltar nesta revisão um estudo sobre uma mutação oncogênica em um fator de transcrição codificado pelo gene MAF A, que parece sugerir uma relação entre o aparecimento de diabetes e a insulínotose tumoral de células beta (IACOVAZZO, et al., 2018).

O Maf A é um fator de transcrição que se liga ao RIPE3b, um elemento intensificador conservado que regula a expressão específica da célula beta do pâncreas do gene da insulina

(OLBROT, 2002), em outras palavras o MAFA é um gene regulador da expressão de insulina e vários genes envolvidos na secreção de insulina estimulada por glicose, e serve como um tipo de "medidor" de glicose, uma vez que sua estabilidade e atividade nas células β são aumentadas sob condições altamente estimulantes de glicose e reprimidas na presença de glicose em baixa quantidade.

Relatou-se uma mutação missense, p.Ser64Phe, causadora de doença no fator de transcrição MafA enriquecido com células β , que poderia permitir que o potencial oncogênico do MAFA se manifestasse nas células beta pancreáticas. Tal mutação aumentaria a atividade do MAFA endógeno em células β , impactando não apenas a estabilidade proteica, mas também o potencial de transativação, alterando a regulação rigorosa da estabilidade do MAFA em resposta a mudanças na concentração de glicose. Com isso, espera-se que a falta de regulação positiva do MAFA em resposta à hiperglicemia prejudique a secreção de insulina estimulada por glicose, e esse mecanismo presumivelmente estaria subjacente ao fenótipo do diabetes. (IACOVAZZO, et al., 2018).

A família de fatores de transcrição Maf deriva seu nome do v-maf, transduzido como um oncogene viral. MAF, MAFB e MAFA exibem atividade oncogênica. É previsto que tanto níveis mais altos de proteína quanto o aumento da atividade do mutante p.Ser64Phe induzam a expressão de genes envolvidos na regulação do ciclo celular, causando transformação de células β e ocorrência de insulinomatose (IACOVAZZO, et al., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O correto e precoce diagnóstico reforça a importância do conhecimento desta patologia para a suspeita diagnóstica de insulinoma em pacientes com sintomas neurovegetativos e neuropsiquiátricos, evitando-se, dessa forma, o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, as complicações, que podem ser desde o ganho de peso excessivo até sequelas neurológicas permanentes.

Tumores secretores de insulina devem ser considerados como etiologia em pacientes diabéticos, principalmente nos casos de episódios de hipoglicemia mesmo quando há descontinuação do tratamento antidiabético, detecção da tríade de Whipple e hiperinsulinemia não compatível com os níveis de glicose no sangue.

Os mecanismos que possam explicar como a mesma mutação genética pode levar ao diabetes ou ao insulinoma ainda precisam ser melhor elucidados.

As desordens no metabolismo da glicose são uma complicação frequente no seguimento de pacientes tratados cirurgicamente por este tumor, por isso, a prevenção, o diagnóstico precoce e o ajustado tratamento de diabetes em pacientes com insulinomas tratados cirurgicamente devem ser a primazia no seguimento desse grupo. São necessários mais estudos comparativos de pacientes submetidos à abordagem cirúrgica pancreática em insulinomas e em outras neoplasias de pâncreas, para que se possa analisar de forma comparativa o seguimento e desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como a diabetes. Em outras palavras, é importante saber se a hiperinsulinemia prévia a uma neoplasia tem papel imprescindível no desenvolvimento de distúrbios do metabolismo ou se seria o mero efeito da redução de massa pancreática secundária à cirurgia o fator predisponente ao desenvolvimento de distúrbios glicometabólicos.

5 REFERÊNCIAS

ALTAMAR LLANOS, H.; SANCHEZ MARQUEZ, PE; et al. Hipoglicemia tumoral dependiente y no dependiente de células β -pancreáticas, un reto diagnóstico. Revista Repertório de Medicina e Cirurgia, [S. l.], v. 30, n. 1 p. 59–63, 2021. DOI:10.31260/RepertMedCir.01217372.1075.

ARRIGONI, C. et al. Insulinoma: Revisão da literatura. Revista EMESCAM de Estudos em Saúde. 2019, v.1, n. 1. Disponível em: <https://emescam.br/aluno/pesquisas/producao-cientifica/revista-emescam-de-estudo-em-saude/>

ASSIS, Emílio Augusto Campos Pereira. Sistema digestivo Tumores neuroendócrinos (TNE) do trato gastroenteropancreático, 5ª edição. 2019. Sociedade Brasileira de Patologia. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/sistema-digestivo-tumores-neuroendocrinos-tne-trato-gastroenteropancreatico/>

APODACA-TORREZ, F R, et al. Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2003, v. 40, n. 2 [Acessado 19 abril 2022], pp. 73-79. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032003000200003>>. Epub 16 Jan 2004. ISSN 1678-4219.

BELOTTO, M; CROUZILLARD, B; ARAUJO, K; PEIXOTO, R. TUMORES NEUROENDÓCRINOS RESSECÁVEIS DO PÂNCREAS: ABORDAGEM CIRÚRGICA.

ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 26]; 32(1): e1428. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020180001e1428>.

CALDAS, A R; TEIXEIRA, S; GIESTAS, A. et al. Insulinoma pancreático: casuística de um hospital central e revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* [Internet]. 2015 Jun. 10 [citado em 2019 Set. 26];11(2):181-187

CANDER, S, GUL, Ö. et al. 2012. A rare cause of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient: insulinoma. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 26(1), 65–67. doi:10.1016/j.jdiacomp.2011.12.003

CARVALHO R., BRANQUINHO F., ALVES N., APARÍCIO S., PIRES F.R., DUTSCHMANN L. Insulinoma: a propósito de um caso clínico com revisão da literatura. *Medicina interna: Case reports* [Internet]. 2009 Jul. 29 [citado em 2019 Set. 26];17(2): Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17_n2_2010_099_103.pdf.

CHATZIOANNOU, A. et al. Imaging and localization of pancreatic insulinomas. *Clin Imaging.*, v. 25, n. 4, p. 275-283, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566091>>

COSTA, Renato Pais Costa. Tumores Pancreáticos Sólidos. *Cirurgia de Pâncreas Brasília*. 2016. Disponível em: <https://cirurgiapancreasbrasil.com.br/tumores-pancreaticos-solidos.html>

DÍAZ, A; LUCAS, S; FERRAINA, P, et al. Experiencia clínica sobre 37 casos de Insulinoma. *Medicina*. 2006;66: 499-504.

FIERRO M, L. F.; SÁNCHEZ C, et al. Diabetes Posterior a Tratamiento No Quirúrgico De Un Insulinoma Maligno: Reporte De Caso Y revisión Literatura. *Rev. colomb. cancerol.* **2020**, *24*, 30-36.

HARVEY A Risch, Diabetes and Pancreatic Cancer: Both Cause and Effect, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 111, Issue 1, January 2019, Pages 1–2, <https://doi.org/10.1093/jnci/djy093>

IACOVAZZO, D.; FLANAGAN, S. et al. E., MAFA missense mutation causes familial insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(5), 1027–1032. doi:10.1073/pnas.1712262115

IMAMURA, M. et al. Diagnosis of functioning pancreaticoduodenal neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, v. 22, n. 8, p. 602-609, Aug. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624017>>

JENSEN, M.V. et al. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, v. 295, n. 6, p. 1287-1297, Dec. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603555/>>

KEEN, F., IQBAL, F., et al. 2020. Insulinoma metastático apresentando 14 anos após ressecção de tumor benigno: um caso raro e dilema de manejo. *Relatos de casos de endocrinologia, diabetes e metabolismo*. 2020. 20-0065. Publicação online antecipada. <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0065>

KLOPPEL, G. Classification of neuroendocrine tumor. 1997. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 81, 111-7

KROG, K. Isolamento e caracterização de genes diferencialmente expressos em insulinomas benignos humanos. 2005. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, São Paulo, 15 de Fevereiro de 2005. Disponível em <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-16022007-122349/publico/teseKarinKrogh.pdf>

MADAN, Riya et al. “Changing Insulinoma Management Due to Incidentally Discovered Metastasis: A Case Report.” *The American journal of case reports* vol. 21 e923356. 14 Jun. 2020, doi:10.12659/AJCR.923356

MADATHIL, A, WEAVER, J. 2011. Insulinoma apresentando-se como hipoglicemia pós-prandial. *Relatos de Casos*, 2011, bcr0720114477–bcr0720114477. doi:10.1136/bcr.07.2011.4477

MAIZA, J; WANTZ, C. (2015). Diabetes tipo 2 e insulinoma: uma associação incomum. *Diabetes & Metabolism*, 41(5), 432-433. doi:10.1016/j.diabet.2015.08.002

MEISTER, Ludimyla H. F. et al. Insulinoma Maligno Produzindo Hipoglicemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2002, v. 46, n. 5, pp. 601-605. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500015>

NEVES, JS; TELES, L; GUERREIRO, V. et al. Características clínicas e incidência de distúrbios do metabolismo da glicose durante o seguimento de insulinomas tratados cirurgicamente. *Endócrino* 71, 351-356 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02520-0>

OLBROT, M; RUD, J. et al. Identification of beta-cell-specific insulin gene transcription factor RIPE3b1 as mammalian MafA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 14;99(10):6737-42. doi: 10.1073/pnas.102168499.

OKABAYASHI, T. et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.*, v. 19, n. 6, p. 829-837, Feb. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574879/>>

PEREIRA, R; CAVALCANTE, A; LINHARES, N, et al. Insulinoma como causa rara de hipoglicemia na infância: relato de caso. *Resid Pediatr*. 2020;0(0):422. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/803/insulinoma%20como%20causa%20rara%20de%20hipoglicemia%20na%20infancia-%20relato%20de%20caso>

PINEDA, P. Hipoglicemia endógena. Estudo e gestão. *Med. Clin. Contagens* - 2013; 24 (5) 839-844. Disponível em: clnicascondes.cl

PLACZKOWSKI, KA; VELLA A; THOMPSON, GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4):1069-1073. doi:10.1210/jc.2008-2031

RIND, G; PAOLOTTI, D; et al. The tumours of the endocrine pâncreas.1998; *Eur J Histochem*, 42 Spec No, 63-6.

ROTHMUND, M; ANGELINI, L; BRUNT, M, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. 1990. *World J Surg*; 14:393-9.

SINGBO, J., LOCKETZ, M., ROSS, IL. Desafio de coexistência de diabetes mellitus tipo 2 e insulinoma: relato de caso. 2021. *J Med Case Reports*. **15**, 479. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03047-2>

SCHIMITT, J, BOULLU-SANCHIS, S, et al. 2008. *Association of malignant insulinoma and type 2 diabetes mellitus: A case report. Annales d'Endocrinologie*, 69(1), 69–72. doi:10.1016/j.ando.2007.11.002

TARCHOULI, M. et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes.*, v. 8, p. 444, Sep. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572617/>>

THOMPSON, GB; VAN HEERLEN, JA; GRANT, CS. Islet cell carcinoma of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery* **1988**;104:1011-7

TOAIARI M, DAVÌ MV, DALLE CARBONARE L, et al. Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinomas. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(9):753-758. doi:10.3275/8942

TWARDOWSCHY, C A; LEITE, S A; et al. Insulinoma apresentando-se como crise convulsiva: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400026&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400026>.

VELLA, A; NATHAN, D; MULDER, J. Insulinoma. Uptodate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/insulinoma?search=insulinoma%20adrian&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=default&display_rank=1#references.