

# *Insulinoma Maligno Produzindo Hipoglicemia*

**apresentação de casos**

## RESUMO

Relatamos o caso de uma mulher de 53 anos com episódios de hipoglicemia espontânea com um ano de evolução. A paciente referia fraqueza, sudorese e tremores, especialmente após as refeições. A avaliação laboratorial confirmou hipoglicemia com altos níveis de insulina e peptídeo C. A tomografia axial computadorizada (TAC) de abdome evidenciou uma grande massa com calcificações na cauda do pâncreas. Após ressecção cirúrgica o exame histológico revelou insulinoma maligno. Após 12 meses de acompanhamento a paciente permanecia assintomática e normoglicêmica. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/5:601-605)

**Descritores:** Insulinoma maligno; Hipoglicemia; Carcinoma de células beta; hiperinsulinemia

## ABSTRACT

### **A Malignant Insulinoma Producing Hypoglycemia.**

We report on a case of a 53-year-old woman with episodes of spontaneous hypoglycemia in the last year, before her first visit in our outpatient clinic. She complained of weakness, sweating and trembling specially after meals. Blood tests confirmed low plasma glucose values and elevated insulin and C-peptide levels. An abdominal computed tomography (CT) scan showed a large mass with calcifications in the pancreas tail. Surgery was performed and histological evaluation revealed a malignant insulinoma. Since then, she has been followed for twelve months with no symptoms of hypoglycemia and no evidence of relapse. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/5:601-605)

**Keywords:** Malignant insulinoma; Hypoglycemia; Beta cell carcinoma; Hyperinsulinism

**S**ECREÇÃO EXCESSIVA DE INSULINA em adultos geralmente é secundária a tumores pequenos e benignos das células beta do pâncreas (1). Apesar dos insulinomas serem os tumores mais freqüentes das células beta, sua freqüência é rara com uma incidência de 1:1.000.000. Somente 5-10% destes tumores têm um comportamento maligno com invasão local e/ou metástases à distância. Insulinomas malignos geralmente não são funcionantes e a presença de hiperinsulinismo está geralmente associada com lesões benignas (2,3).

O diagnóstico de insulinoma deve ser suspeitado na presença de hipoglicemia espontânea, mas não há relação entre o grau de insulinemia e a benignidade ou malignidade das lesões pancreáticas.

Existem poucos relatos na literatura de tumores hiperfuncionantes malignos das células beta pancreáticas (4). Descrevemos o caso de um insulinoma maligno de grande tamanho produzindo altos níveis de insulina e sintomas de hipoglicemia.

*Ludimyla H. F. Meister  
Cesar L. Boguszewski  
Sérgio O. Ioshii  
Hans Graf*

*Serviço de Endocrinologia e  
Metabologia do Hospital de Clínicas  
(SEMPR) e Serviço de Anatomia  
Patológica (SOI), Universidade  
Federal do Paraná, Curitiba, PR.*

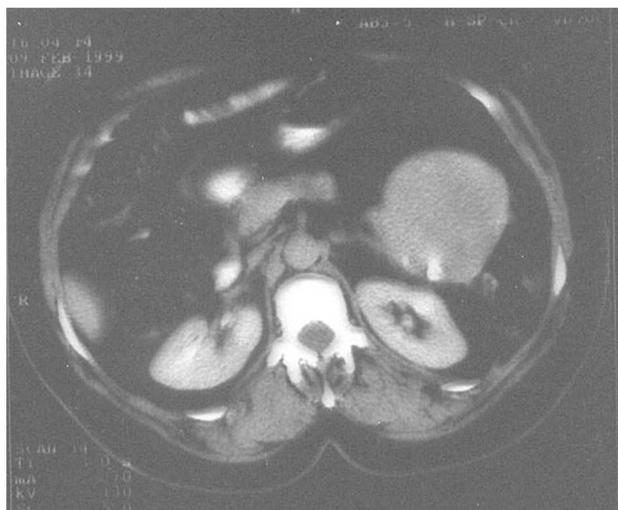
*Recebido em 26/10/01  
Revisado em 27/02/02  
Aceito em 12/04/02*

## APRESENTAÇÃO DO CASO

I.M.F., 53 anos, sexo feminino, branca, procurou o Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas de Curitiba (SEMPR) queixando-se que no último ano vinha apresentando episódios de fraqueza, tontura, sudorese e tremores, especialmente após a alimentação, referia um episódio de síncope seguido de convulsões há 6 meses. Não havia outros problemas de saúde, exceto hipertensão arterial leve em tratamento com diurético tiazídico.

No exame de admissão a paciente estava alerta e bem orientada e seu exame físico era normal, exceto por uma obesidade severa com índice de massa corporal (IMC) de 44,1Kg/m<sup>2</sup>. Durante o internamento a paciente foi mantida sob supervisão com dieta fracionada e hipossódica. Exames laboratoriais mostraram hemograma, uréia, creatinina e função hepática normais. Após 8hs de jejum a paciente permaneceu assintomática e apresentou níveis de glicemia de 42,8mg/dL, insulina de 1.083,4pmol/L (normal: 21,5-251,1pmol/L) e peptídeo-C de 10,8ng/mL. A US abdominal não delimitou contornos pancreáticos pela interposição de gases no intestino delgado. TAC abdominal (figura 1) revelou massa bem delimitada medindo 110 X 90mm com calcificações grosseiras e baixa impregnação pelo contraste. A massa localizava-se entre o hilo esplênico e o estômago, estando contígua à cauda do pâncreas.

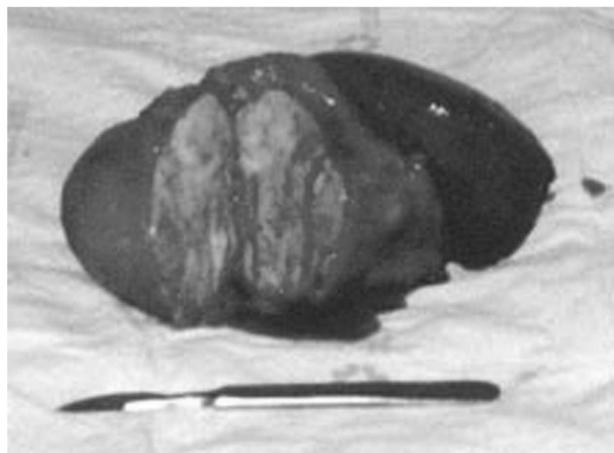
A paciente foi encaminhada para pancreatectomia quase total com esplenectomia (figura 2). A massa estendia-se ao retroperitônio, envolvendo a extremidade distal do pâncreas e o baço; sete linfonos



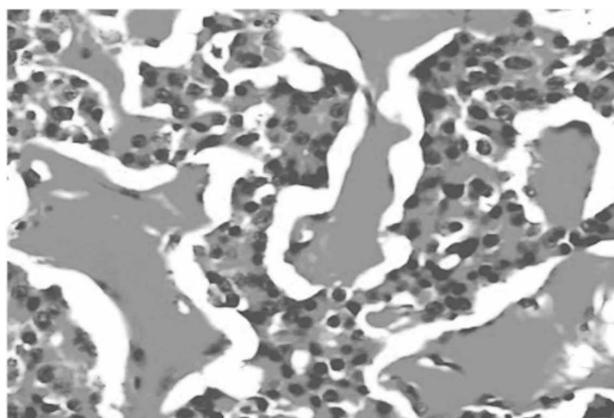
**Figura 1.** TAC de abdome mostrando processo expansivo sólido, com calcificações grosseiras, aderido a cauda do pâncreas.

dos regionais foram removidos e não havia sinais de metástases hepáticas. O exame anátomo-patológico revelou carcinoma endócrino invasivo do pâncreas com aspecto sólido cordonal-acinar (figura 3). Um dos sete linfonodos era metastático e as margens cirúrgicas estavam livres.

No 1º dia pós-operatório, a paciente foi mantida com soro glicosado a 10% e apresentou glicemia de 399,9mg/dl com níveis de insulina de 656,4pmol/L. No 5º dia pós-operatório, a paciente mantinha-se assintomática, sem crises de hipoglicemia, com glicemia de 97,8mg/dL. No seguimento, um ano após a cirurgia, a paciente encontrava-se normotensa, mesmo sem uso do diurético, permanecia livre de sintomas, com IMC de 36,6Kg/m<sup>2</sup>, com TAC de controle de abdome normal.



**Figura 2.** Peça cirúrgica contendo massa tumoral, sólida, de textura fibro-elástica e coloração acinzentada, aderida a segmento pancreático e baço.



**Figura 3.** Insulinoma com padrão cordonal-acinar: células pequenas com núcleos hipercromáticos, irregulares com nucléolos evidentes, cromatina finamente granular e citoplasma eosinofílico.

## DISCUSSÃO

Sintomas sugestivos de hipoglicemia podem ser facilmente confirmados por exames laboratoriais, entretanto a determinação de sua etiologia pode representar um desafio à equipe médica. No caso descrito, a presença espontânea de hipoglicemia com sintomas evidentes levou prontamente à dosagem dos níveis de insulina e peptídeo C. Por sua vez, por tratar-se de um tumor de grandes proporções e limites bem definidos, a localização pela TAC não gerou dúvidas.

A literatura descreve uma grande variedade de tumores que podem ocasionar hipoglicemia incluindo fibrossarcomas, lipossarcomas, hepatomas, tumores carcinóides e tumores malignos do pulmão, mama, estômago e rim entre outros (5,6).

Os insulinomas são entidades raras com uma incidência de 60% no sexo feminino. A idade média é de 50 anos nos casos esporádicos e 23 anos quando associado à MEN I (7). Ao contrário do caso descrito, o insulinoma em adultos usualmente é pequeno (1-2cm) e único, sendo que os tumores maiores (>15cm) são mais frequentes na infância. Quase todos (99%) são localizados no parênquima pancreático, especialmente na cabeça e menos comumente na cauda, como no presente caso (8). Tumores ectópicos de células beta têm sido descritos na parede duodenal, veia porta hepática e em regiões próximas ao pâncreas. Somente 5-10% dos insulinomas são malignos e, nestes casos, geralmente são do tipo não funcionantes, onde a detecção normalmente só ocorre após longa evolução, devido aos sintomas compressivos locais (9).

Embora nossa paciente não apresentasse evidências clínicas de déficits neurológicos, estudos animais demonstram que a hipoglicemia insulino-induzida produz degeneração axonal aguda (10), podendo raramente levar a uma neuropatia distal simétrica predominantemente motora (11). Mais recentemente, Pozzessere e cols. (12) demonstraram anormalidades neurofisiológicas seletivas em pacientes com insulinomas, necessitando de no mínimo 6 meses para melhora dos déficits após a ressecção tumoral, sendo que as alterações periféricas são as últimas a normalizarem.

Marcadores histológicos não são preditores seguros do comportamento tumoral. Desta forma, parâmetros como invasão vascular local e/ou invasão linfática e a presença de mitoses não são usualmente suficientes para mostrar a agressividade do tumor (13). Alguns estudos têm associado mutações genéticas ao grau de malignidade dos tumores de células beta. A perda de um alelo no cromossomo 3p é descrita em 57% dos tumores com extensão extra-pancreática

enquanto a mesma alteração é encontrada em apenas 9% dos insulinomas restritos ao pâncreas (14). A perda de heterozigose do gene p53 assim como a ativação de genes como o TGF alfa, *myc* e *ras*, são processos importantes na progressão do tumor (15).

Nos carcinomas de células beta as metástases geralmente ocorrem primeiramente para linfonodos regionais e/ou fígado e mais raramente para pulmão e ossos. No caso descrito, a paciente apresentou uma metástase para linfonodo regional sendo que a avaliação hepática trans-operatória e TAC de abdome, realizada 1 ano após a cirurgia, não evidenciaram lesões ou sinais de recidiva local.

Devido à melhora da sobrevida, a cirurgia é o tratamento de escolha para os insulinomas malignos mesmo na presença de metástases múltiplas (16,17). Nos casos onde não há possibilidade cirúrgica, as opções terapêuticas visam prevenir os episódios de hipoglicemia sintomática, e incluem drogas como diazóxido, fenitoína, verapamil e, mais recentemente, o uso de octreotida (18). Glaser e cols. (19) mostraram que infusão contínua subcutânea de octreotida (150-300mcg/d) previne episódios hipoglicêmicos em portadores de insulinomas benignos, tanto durante períodos de alimentação quanto após 72 horas de jejum. O uso do hormônio de crescimento também tem sido descrito como adjuvante no tratamento de hipoglicemia por tumores de células não beta (*Non Islet Cell Tumor Hipoglicemia*, NICTH) (20), e em associação com glicocorticoide, tem sido usado com sucesso no tratamento de crianças com nesidioblastose na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do nosso hospital universitário (21). A associação terapêutica destes dois agentes que antagonizam a ação da insulina tem se mostrado útil no controle das crises hipoglicêmicas desta população. A NICTH é uma síndrome rara geralmente descrita em adultos com hipoglicemia e baixos níveis de insulina e peptídeo C. Nestes casos a hipoglicemia é causada por altas concentrações de IGF-II de alto peso molecular secretada por grandes tumores mesenquimais. As concentrações aumentadas desta isoforma de IGF-II levam à formação de complexos IGF-I/IGFBP-3 de baixo peso molecular, com maior biodisponibilidade tissular e conseqüente supressão da secreção de GH.

Um outro aspecto interessante no caso descrito é a normalização dos níveis pressóricos da paciente após o controle da hiperinsulinemia. Embora, neste caso, essa normalização possa ser atribuída simplesmente à redução do IMC, um possível efeito pressor da insulina começou a ser levantado quando Reaven e Hoffman, em 1987, descreveram a

presença de hiperinsulinemia em vários pacientes não obesos com hipertensão arterial essencial (22). Neste grupo de pacientes a hiperinsulinemia era atribuída a uma resistência periférica à insulina, mas a exata razão para esta resistência ainda não está esclarecida. Estudos em animais têm demonstrado que a insulina pode elevar a pressão arterial ao menos por dois mecanismos: elevando o nível de catecolaminas circulantes (23), e estimulando a reabsorção renal de sódio (24). Acredita-se que os efeitos tróficos da insulina (25), como demonstrado a partir da detecção de receptores de insulina nas células endoteliais (26) e da hipertrofia vascular insulino-induzida (27), possam sugerir um terceiro mecanismo para o efeito pressor desse hormônio.

Como no caso descrito, apesar da total ressecção macroscópica do tumor ter levado à melhora dos sintomas, todo paciente com insulinoma maligno deve ser mantido sob monitorização clínica com consultas periódicas e realização anual de TAC de abdome para detectar possíveis recidivas locais ou imagens suspeitas.

## REFERÊNCIAS

1. Fajans SS, Floyd JC Jr. Diagnosis and medical management of insulinomas. **Annu Rev Med** 1979;30:313-29.
2. Kalvie H, White TT. Pancreatic islet beta-cell tumors and hyperplasia. **Ann Surg** 1972;175:326-35.
3. Thompson GB, Van Heerlen JA, Grant CS. Islet cell carcinoma of the pancreas: a twenty-year experience. **Surgery** 1988;104:1011-7.
4. Teh LB, Rauff A, Lee CN. Malignant Insulinoma. **Singapore Med J** 1982;23(1):39-41.
5. Marks V, Rose FC. **Hypoglycemia**. 2<sup>nd</sup> edition. Oxford: Blackwell, 1981.
6. Cryer PE. Glucose Homeostasis and hypoglycemia. **Williams textbook of Endocrinology**. 8<sup>th</sup> Ed. p. 1240, Philadelphia:WB Saunders, 1992.
7. Service FJ, editors. **Hypoglycemic Disorders**. Boston: GK Hall, 1983.
8. Callen W, Breiman RS, Korobkin M, de Martini WJ, Mari JR. Carcinoma of the tail of the pancreas: an unusual CT appearance. **Am J Roentgenol** 1979;133:135-7.
9. Perry RR, Vinik AI. Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2273-8.
10. Sharma AK, Duguid IG, Blanchard DS, Thomas PK. The effect of insulin treatment on myelinated nerve fiber maturation and integrity and on body growth in streptozotocin diabetic rats. **J Neurol Sci** 1985; 67(3):285-97.
11. Tintore M, Montalban J, Cervera C, Codina A, Royo I, Crespo J, et al. Peripheral neuropathy in association with insulinoma: clinical features and neuropathology of a new case. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1994;54:1009-10.
12. Pozzessere G, Valle E, D'Alessio C, Soldati G, Pierelli F, Leonetti F, et al. Effects of spontaneous chronic hypoglycemia on central and peripheral nervous system in insulinoma patients before and after surgery. A neurophysiological follow-up. **J Clin Endoc Metab** 1997;82:1447-51.
13. Frederick L, Moffat JR, Keisham AS. Metastatic proclivities and patterns among APUD cell neoplasms. **Semin Surg Oncol** 1993;9:443-52.
14. Chung DC, Smith AP, Louis DN, Graeme-Cook F, Warsaw AL, Arnold A. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. **J Clin Invest** 1997;100:404-10.
15. Pavelic K, Hrascan R, Kapitanovic S. Multiple genetic alterations in malignant metastatic insulinomas. **J Pathol** 1995;177:395-400.
16. Praker DL, Norton JA. The role of surgery in the management of islet cell tumors. **Gastrointest Clin North Am** 1989;18:805-30.
17. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma. Incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study. **Mayo Clin Proc** 1991;66:711-9.
18. Service FJ. Hypoglycemia including hypoglycemia in neonates and children. In: De Groot LJ, ed. **Endocrinology**, 3<sup>rd</sup> Ed. p. 1615, Philadelphia: WB Saunders, 1995.
19. Glaser B, Rosler A, Halperin Y. Chronic treatment of a benign insulinoma using the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. **Digestion** 1990;45 (Suppl ):27-35.
20. Levitt Katz LE, Liu F, Baker B, Agus MSD, Nunn SE, Hintz RL, et al. GH treatment of a child with non-islet cell tumor hypoglycemia. **Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1141-6.
21. Boguszewski CL, Demeterco C, Pereira RM, França SN, Boguszewski MCS, De Lacerda L, et al. Combined growth hormone and prednisone as an alternative therapy in nesidioblastosis. **Acta Paediatr** 1999;(Suppl 428):141.
22. Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? **Lancet** 1987; 2(8556):435-7.
23. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Olgim M, Graziodei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. **N Engl J Med** 1987;317:350-7.
24. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. **Diabetes** 1981;30:219-25.

25. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. **J Clin Invest** **1987**;79:1104-9.
26. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. **Circ Res** **1975**;36(2):319-27.
27. Kaiser N, Tur-Sinai A, Hasin M, Cerasi E. Binding, degradation, and biological activity of insulin in vascular smooth muscle cells. **Am J Physiol** **1985**;249:E292-E298.

---

**Endereço para correspondência:**

Hans Graf  
SEMPR – Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas  
Universidade Federal do Paraná  
Rua Padre Camargo, 262  
80060-240 Curitiba, PR  
Fax: (041) 264-8721  
e.mail: hansgraf@hc.ufpr.br