

# POLINEUROPATIA HIPOGLICÊMICA

## REGISTRO DE CASO COM INSULINOMA

MARCOS R. G. DE FREITAS \* — LEILA CHIMELLI \*\*  
OSVALDO J. M. NASCIMENTO \*\*\* — GILBERTO M. BARBOSA \*\*\*\*

---

**RESUMO** — Os autores registram o caso de jovem do sexo masculino que desenvolveu polineuropatia sensitivo-motora, com grande amiotrofia das mãos, no curso de crises de hipoglicemia, provocadas por provável insulinoma. A eletroneuromiografia revelou predominância de alterações axonais. O nervo sural, estudado à microscopia óptica e eletrônica, mostrou perda axonal de fibras mielínicas de grande calibre e de fibras amielínicas. Considerações sobre a etiopatogenia desta síndrome são feitas, parecendo ser devida a hipoglicemia e não a excesso de insulina.

**Hypoglycemic neuropathy: a case report in association with an insulinoma.**

**SUMMARY** — A case of a young man who presented symptoms and clinical signs of polineuropathy that occurred in connection with recurrent hypoglycemic episodes is reported. The hypoglycemia was probably caused by a pancreatic islet tumor. There were symmetric weakness and wasting of hands and feet, absent tendon reflexes and 'glove and stocking' loss of sensation. Electromyographic studies showed denervation potentials with slight reduction of nerve conduction velocities. Sural nerve biopsy studied by optic and electronic microscopy showed axonal degeneration without signs of demyelination or remyelination. There are only 30 similar cases reported in the literature. According to experimental findings, the authors believe that glucopenia is the mechanism responsible for the development of the neuropathy, and that at present time there is no evidence for a direct insulin effect.

---

São frequentes as alterações do sistema nervoso central (SNC) provocadas por hipoglicemia devida à presença de insulinoma. Entretanto, o acometimento do sistema nervoso periférico raramente tem sido relatado na vigência da queda da glicose sanguínea. As primeiras descrições de polineuropatia devida a hipoglicemia foram feitas por Silfverskiöld<sup>17</sup>, em 1946. Até o presente, 30 casos semelhantes foram relatados.<sup>5</sup> No estudo das neuropatias diabéticas, Jordan<sup>8</sup>, Martin<sup>11</sup> e Rundles<sup>14</sup> já haviam observado pacientes que apresentavam sinais e sintomas de acometimento do sistema nervo periférico quando iniciavam o uso de insulina ou quando submetidos a dieta hipoglicêmica. Os mesmos fenômenos foram observados por Stern e col.<sup>18</sup> e por Ziegler<sup>23</sup> ao estudarem pacientes psicóticos submetidos a comas hipoglicêmicos. Recentemente, têm sido realizados trabalhos experimentais<sup>10,15,16,20</sup> na tentativa de elucidar o mecanismo de acometimento dos nervos periféricos nas hipoglicemias.

A observação de paciente jovem do sexo masculino que apresentou fraqueza e atrofia muscular distal com distúrbios sensitivos e arreflexia profunda generalizada, devido a crises hipoglicêmicas provocadas por provável tumor das ilhotas de Langerhans, levou ao presente relato.

---

Trabalho das Disciplinas de Neurologia e Neuropatologia, Departamentos de Medicina Clínica e de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: \* Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Neurologia; \*\* Professor Adjunto de Neuropatologia; \*\*\* Professor Adjunto de Neurologia; \*\*\*\* Professor Assistente de Endocrinologia.

Hospital Universitário Antonio Pedro — Rua Marquês do Paraná s/n — 24000 Niterói RJ — Brasil.

## OBSERVAÇÃO

JJCL, matrícula 378677 (HUAP), paciente com 22 anos, branco, estudante, solteiro, natural e residente no Estado do Rio de Janeiro. Observação realizada em fevereiro de 1988. Em junho de 1983 perdeu a consciência, ficando em coma por algumas horas. Ao recuperar-se, encontrava-se confuso e com tetraparesia distal. Os exames complementares realizados na época foram normais, com exceção de glicemia de 60mg% e glicorraquia de 30mg%. A consciência voltou ao normal, porém apresentava fraqueza e amiotrofia distal nos 4 membros, com arreflexia profunda e hipoestesia superficial e profunda dos joelhos e dos cotovelos para baixo. A partir dessa época, passou a ter episódios ora de confusão mental, ora de perda de consciência por vezes seguida de convulsões tônico-clônicas generalizadas. O quadro periférico permanecia estacionário. Foi submetido a exames eletrencefalográficos e a tomografia axial computadorizada cefálica que nada revelaram. Apesar de fazer uso de fenobarbital, difenil-hidantoína e carbamazepina, isoladas ou em combinação, as crises continuavam, cerca de 5 a 6 mensais. Em meados de 1985, novo episódio duradouro de perda da consciência, levou-o a nova internação, com agravamento do quadro periférico. Nos exames realizados na época, a glicemia de jejum estava em 66mg% e a glicorraquia, em 30mg%. Durante o ano de 1985 e 1986, várias crises ocorreram. Em 1987 internou-se em nosso hospital, após ter verificado que as crises eram interrompidas quando fazia uso de doces. Exame físico — Paciente lúcido, com mucosas coradas, acianótico; temperatura axilar 36,7° C, tensão arterial 110x70 mmHg, pulso 80bpm. Aparelho cardiovascular e respiratório normais. Abdome sem alterações. Exame neurológico — Amiotrofias distais nos 4 membros, grande atrofia muscular das mãos (Fig. 1). Marcha escarvante bilateral. Tetraparesia distal, com acentuada diminuição da força de extensão das mãos e dos pés. A força proximal era normal. Hipotonia generalizada. Arreflexia profunda generalizada, com exceção dos tricipitais. Diminuição das sensibilidades superficial e profunda nos terços distais dos 4 membros. Nervos cranianos sem alterações. Nervos periféricos palpáveis, porém não espessados. Exames complementares — Sangue: hemograma, uréia, creatinina, lipidograma, eletroforese de proteínas, normais; FAN, pesquisa de células LE e fator reumatóide negativos; reações para lues negativas. Urina: EAS sem alterações, pesquisa de porfobilinogênio negativa. Radiografias de tórax e abdome sem alterações. Ultrassonografia abdominal normal. Tomografia axial computadorizada cefálica e do abdome sem alterações. Sangue: glicose de jejum 35mg% e pós-prandial 29mg%; insulina 45 micro ui/ml (após jejum prolongado de 12 horas). Curva glicó-insulínica após ingestão de 100g de dextrosol (glicose em mg%, insulina em micro ui/ml: glicose 82 e insulina 43; 30 minutos, glicose 114 e insulina 54; 60 minutos, glicose 115

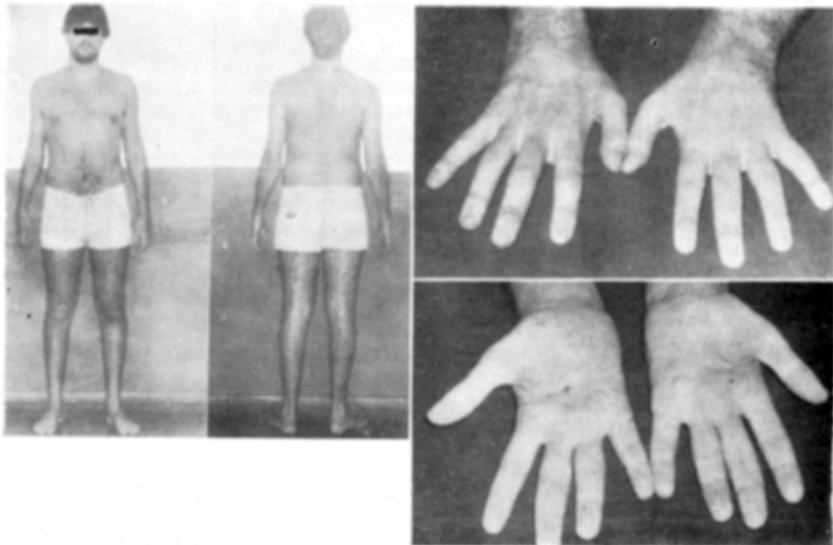
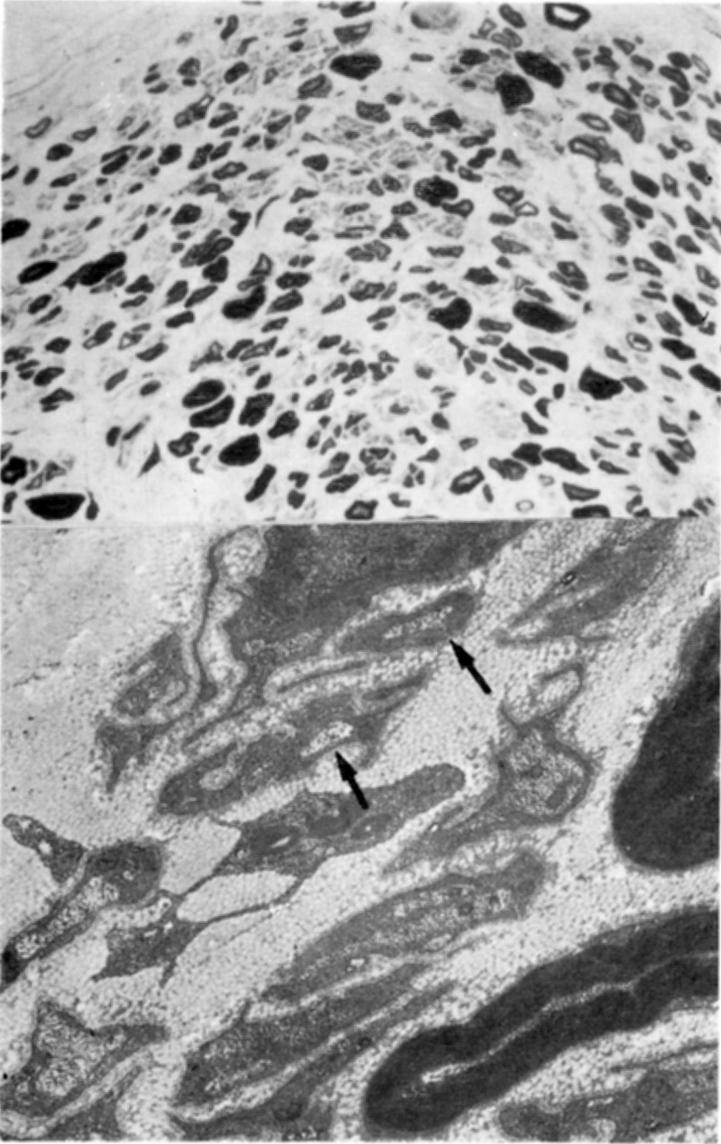


Fig. 1 — Caso JJCL: à esquerda, paciente de frente e de costas revelando amiotrofia distal nos 4 membros; à direita, notar a intensa atrofia dos músculos das mãos.



*Fig. 2 — Caso JJCL. No alto: corte semifino do nervo sural incluído em Araldite, mostrando moderada perda axonal principalmente de fibras de grande calibre (Azul de Toluidina, 400X). Em baixo: eletromicrografia do nervo sural mostrando que muitas das células de Schwann envolvem apenas uma fibra amielínica (seta) e muitos de seus processos estão livres ou englobam fibras colágenas, indicando perda de fibras amielínicas (7000X).*

e insulina 86; 120 minutos, glicose 93 e insulina 54; 180 minutos, glicose 85 e insulina 44. Líquido cefalorraquidiano: 1 célula/mm<sup>3</sup> (linfócitos), proteínas 25mg%, glicose 30mg%, cloretos 546mg%, reações para globulinas negativas, reações para sífilis negativas. Eletro-neuromiograma: aumento da atividade de inserção com ondas positivas e algumas fibrilações ao repouso muscular; algumas unidades motoras polifásicas com soma incompleta; rarefação de unidades motoras ao esforço máximo; estas alterações eram disseminadas, sendo de maior evidência na musculatura distal; velocidades de condução nervosa motoras e sensitivas moderadamente diminuídas: redução da amplitude dos potenciais evocados musculares, simétricos e disseminados (1/6 do valor normal), em conclusão, polineuropatia mista tipo axonal e desmielinizante, de predominância axonal. Biópsia do nervo sural: cortes semifinos do nervo incluído em Araldite e corados com azul de toluidina mostraram moderada perda axonal, principalmente de fibras de grande calibre, estando as restantes com suas características habituais; não foram observados sinais de desmielinização; cortes ultrafinos examinados ao microscópio eletrônico mostraram também sinais de perda de fibras amielínicas já que havia relação de 1:1 entre fibras amielínicas e células de Schwann em vez de 3 ou mais fibras amielínicas envolvidas por uma única célula de Schwann, como é normalmente observado embora não tenham sido observados sinais de degeneração axonal recente, os achados de perda de fibras mielínicas e amielínicas sem sinais de desmielinização sugerem degeneração axonal prévia, estando as fibras restantes preservadas (Fig. 2).

#### COMENTÁRIOS

Trata-se, assim, de paciente jovem que, durante o curso de várias crises de hipoglicemia, apresentou sinais e sintomas de polineuropatia, caracterizados por tetraparesia distal, com grande amiotrofia dos músculos das mãos, alterações sensitivas das extremidades dos membros e abolição generalizada dos reflexos tendíneos. Os exames eletrofisiológicos evidenciaram polineuropatia do tipo axonal, com discretas alterações desmielinizantes. O estudo histopatológico do nervo sural mostrou perda axonal incluindo fibras mielínicas de grande calibre e fibras amielínicas. Os exames bioquímicos sanguíneos, mormente o de insulina basal, foram compatíveis a neoplasia das ilhotas de Langerhans, apesar de os estudos radiológicos e ultrasonográficos abdominais terem sido normais. Dos 30 casos levantados na literatura por Jakobsen e Sidenius<sup>5</sup>, de polineuropatia por hipoglicemia, em 22 havia adenoma pancreático único, em 2 os insulinomas eram múltiplos, em 4 não foi feito diagnóstico anátomo-patológico e em 2 não foram vistas anomalias pancreáticas à laparoscopia. As manifestações do sistema nervoso periférico associadas aos insulinomas estão longe de serem frequentes. Apesar disto Dagget e Nabarro<sup>1</sup>, estudando 30 pacientes com insulinoma, dos quais 12 foram vistos inicialmente por neurologistas por apresentarem distúrbios do SNC, em dois verificaram sinais e sintomas sugestivos de polineuropatia.

O quadro clínico de nosso enfermo está de acordo com a maioria dos casos descritos: fraqueza muscular distal, afetando principalmente a musculatura extensora e grande amiotrofia das mãos que, segundo Danta<sup>2</sup>, Jaspan e col.<sup>6</sup>, Jakobsen e Sidenius<sup>5</sup> e Williams<sup>21</sup>, é uma das alterações mais características dessa entidade. Os distúrbios sensitivos costumam ser discretos ou até mesmo estarem ausentes em alguns casos. Nos 10 pacientes relatados por Mulder e col.<sup>13</sup>, as parestesias constituíram os sintomas mais frequentes e, no caso referido por Jayasinghe e col.<sup>7</sup>, havia anestesia superficial e profunda em 'meias e luvas'. Em alguns enfermos há concomitância de acometimento do SNC. Nosso paciente exhibia constantemente crises de confusão mental, perda da consciência e até mesmo convulsões generalizadas. Entretanto, nos intervalos destas crises, mostrava-se psiquicamente normal. De acordo com Jakobsen e Sidenius<sup>5</sup>, dos 30 casos relatados, 11 apresentavam distúrbios mentais, alguns em crises e outros de modo permanente.

Os estudos eletrofisiológicos foram feitos somente em 11 dos 30 pacientes referidos até a data atual<sup>5</sup>. Todos mostravam fibrilações ou ondas positivas ao repouso, com unidades motoras reduzidas ao esforço muscular. Os registros das velocidades de condução nervosa só foram realizados em 6 enfermos. Em dois pacientes encontravam-se normais, em um caso estavam discretamente reduzidas e em três, a redução era moderada. Nosso paciente, além das alterações eletromiográficas citadas, mostrou também discreta redução da neurocondução, sobretudo motora. Estes padrões eletro-neuromiográficos sugerem alteração do sistema nervoso periférico, com predominância axonal. No caso descrito por Harrison<sup>3</sup>, embora a velocidade de condução nervosa motora estivesse reduzida nos nervos cubitais, o autor sugere serem os dados eletrofisiológicos mais compatíveis a acometimento das pontas anteriores da medula ou das

raízes motoras. O estudo do nervo sural mostrou evidências de axonopatia, sendo a perda axonal de fibras mielínicas de grande calibre e de fibras amielínicas semelhante à descrita por Jaspan e col.<sup>6</sup> que, também, não observaram sinais de desmielinização. Em trabalhos experimentais em ratos diabéticos submetidos a insulinoaterapia, foram observados sinais de desmielinização, além de degeneração axonal<sup>10,20</sup>. Não podemos afastar a possibilidade de que a degeneração axonal do nervo sural tenha sido consequente, à degeneração do corpo neuronal em gânglios espinhais, já que foi observada degeneração de neurônios do corno anterior da medula e dos gânglios espinhais em necrópsia de pacientes que sofreram hipoglicemia<sup>12</sup>. Nem sempre recuperação do quadro neurológico segue-se à retirada do tumor pancreático. Assim, segundo Jaspan e col.<sup>6</sup>, 10 pacientes melhoraram com a cirurgia, 11 permaneceram estacionários e, em um dos casos relatados por Dagget e Nabarro<sup>1</sup>, a neuropatia surgiu logo após a remoção da neoplasia, melhorando alguns meses depois.

A ausência de miofasciculações, a localização distal dos distúrbios motores e tróficos, a presença de alterações sensitivas, os achados eletrofisiológicos e os resultados da biópsia do nervo sural, apontam para a localização nos nervos periféricos da afecção em apreço. Os estudos eletroneuromiográficos realizados por Lambert e col.<sup>9</sup> em seu caso, durante a evolução e a recuperação da neuropatia, parecem confirmar a natureza axonal do processo. Entretanto, alguns autores acham controverso o local do acometimento no sistema nervoso. No paciente referido por Tom e Richardson<sup>10</sup>, o exame anátomo-patológico revelou perda de células motoras na medula cervical e lombar. Contudo, havia também nesse caso vacuolização das bainhas de mielina dos nervos cubitais. Dos dois casos estudados por Moersch e Kernohan<sup>12</sup>, em um havia destruição de motoneurônios da medula lombar, com anormalidades nos gânglios sensitivos e nos nervos periféricos. Assim, Williams<sup>21</sup> prefere denominar esta entidade de amiotrofia hipoglicêmica, enquanto Mulder e col.<sup>13</sup>, acreditando que a lesão estaria simultaneamente no corpo e no axônio da célula motora, chamam-na de neuropatia hipoglicêmica.

Parece ser a hipoglicemia e não o excesso de insulina a determinante do processo em lide. Segundo Jaspan e col.<sup>6</sup>, talvez hajam distúrbios prévios do metabolismo dos nervos periféricos, tornando-os dependentes da glicose como única fonte de energia. Outras hipóteses, segundo estes autores, seriam a existência de uma alteração imunológica (antígenos semelhantes na neoplasia e no nervo periférico) ou a liberação de substâncias neurotóxicas pelo tumor pancreático. Os estudos experimentais realizados por Mandelbaun e col.<sup>10</sup>, Sharma e col.<sup>15</sup>, Sidenius e Jakobsen<sup>16</sup> e Westfall e col.<sup>20</sup>, todos examinando nervos de ratos em uso de insulina, evidenciaram degeneração de axônios dos nervos periféricos destes roedores. Acham eles que a lesão axonal seria por flutuação da glicemia ou, mais remotamente, por ação paradoxal da insulina.

NOTA — O paciente foi submetido a laparotomia em novembro de 1988, em São Paulo, tendo sido retirado pequeno tumor no pâncreas, que mostrou-se tratar de insulínoma. Após a retirada do tumor, não mais apresentou crises de hipoglicemia, entretanto o quadro periférico manteve-se estacionário.

#### REFERÊNCIAS

1. Daggett P, Nabarro J — Neurological aspects of insulinomas. *Postgrad Med J* 60:577, 1984.
2. Danta G — Hypoglycemic peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 21:121, 1969.
3. Harrison MJG — Muscle wasting after prolonged hypoglycaemic coma: case report with electrophysiological data. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 39:465, 1976.
4. Hypoglycaemic peripheral neuropathy. *Lancet* 2:1147, 1982, editorial.
5. Jakobsen J, Sidenius P — Hypoglycaemic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad A, Porte D Jr — *Diabetic neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 1987, pg 94.
6. Jaspan JB, Wollmann RL, Bernstein L, Rubenstein AH — Hypoglycemic peripheral neuropathy in association with insulinoma: implication of glucopenia rather than hyperinsulinism. Case report and literature review. *Medicine* 62:33, 1982.
7. Jayasinghe KSA, Nimalasuriya A, Dharmadasa K — A case of insulinoma with peripheral neuropathy. *Postgrad Med J* 59:189, 1983.

8. Jordan WR — Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 57:307, 1936.
9. Lambert EH, Mulder DW, Bastron JA — Regeneration of peripheral nerves with hyperinsulin neuropathy. *Neurology* 10:851, 1960.
10. Mandelbaum JA, Felten DL, Westfall SG, Newlin GE, Peterson RG — Neuropathic changes associated with insulin treatment of diabetic rats: electron microscopic and morphometric analysis. *Brain Res Bull* 10:377, 1983.
11. Martin MM — Diabetic neuropathy: a clinical study of 150 cases. *Brain* 76:594, 1953.
12. Moersch FP, Kernohan JW — Hypoglycemia: neurologic and neuropathologic studies. *Arch Neurol Psychiat* 39:242, 1938.
13. Mulder DW, Bastron JA, Lambert EH — Hyperinsulin neuropathy. *Neurology* 6:627, 1956.
14. Rundles RW — Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine* 24:111, 1945.
15. Sharma AK, Duguid IGM, Blanchard DS, Thomas PK — The effect of insulin treatment on myelinated nerve fibre maturation and integrity and on body growth in streptozotocin-diabetic rats. *J Neurol Sci* 67:285, 1985.
16. Sidenius P, Jakobsen J — Peripheral neuropathy in rats induced by insulin treatment. *Diabetes* 32:383, 1983.
17. Silfverskiöld BP — Polyneuritis hypoglycémica: late peripheral paresis after hypoglycaemic attacks in two insulinoma patients. *Acta Med Scand* 67:502, 1946.
18. Stern K, Dancy TE, McNaughton FL — Sensory disturbances following insulin treatment of psychoses. *J Nerv Ment Dis* 95:183, 1942.
19. Tom MI, Richardson JC — Hypoglycaemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes. *J Neuropath Exp Neurol* 10:57, 1951.
20. Westfall SG, Felten DL, Mandelbaum JA, Moore SA, Peterson RG — Degenerative neuropathy in insulin-treated diabetic rats. *J Neurol Sci* 61:93, 1983.
21. Williams CL — Amyotrophy due to hypoglycaemia. *Br Med J* 1:707, 1955.
22. Winkelman NW, Moore MT — Neurohistopathologic changes with metrazol and insulin shock therapy. *Arch Neurol Psychiat* 43:1108, 1940.
23. Ziegler DK — Minor neurologic signs and symptoms following insulin coma therapy. *J Nerv Ment Dis* 120:75, 1954.