

# INSULINOMA APRESENTANDO-SE COMO CRISE CONVULSIVA

## Relato de caso

*Carlos Alexandre Twardowschy<sup>1</sup>, Silmara Aparecida de Oliveira Leite<sup>2</sup>,  
Tatiana Yukie Outi<sup>1</sup>, Michelle Totti Dykyj<sup>1</sup>*

**RESUMO** - O insulinoma é doença rara que cursa com sintomas episódicos neuroglicopênicos e/ou adrenérgicos. Descrevemos o caso de uma paciente de 36 anos, que estava sendo tratada por crises convulsivas parciais complexas há 4 anos sem melhora do quadro. Apresentava história de vários episódios de crise convulsiva associada a hipoglicemia marcante. Tomografia de crânio e eletrencefalograma eram normais. No teste de jejum de 72 horas evidenciaram-se sintomas hipoglicêmicos, que eram revertidos com reposição de glicose, associados com insulina e peptídeo C elevados. A localização do insulinoma foi possível apenas após laparotomia exploradora; os métodos de imagem utilizados não revelaram o tumor. O exame histopatológico confirmou neoplasia endócrina diferenciada. Concluímos que a dosagem da glicemia deve fazer parte da investigação de transtornos convulsivos ou do comportamento, pois o insulinoma pode inicialmente apresentar-se desta forma.

**PALAVRAS-CHAVE:** insulinoma, epilepsia, hipoglicemia, convulsão.

### **Insulinoma presenting as seizure: case report**

**ABSTRACT** - Insulinoma is a rare disease presenting with episodic neuroglycopenic and/or adrenergic symptoms. We describe the case of a 36 year-old female that had been in treatment for complex partial seizures during 4 years without improvement. She presented many crises with marking hypoglycemia. Cranium tomography and electroencephalogram were normal. A 72-hour fast test showed hypoglycemic symptoms with raised insulin and C-peptide. The insulinoma localization was possible during exploratory laparotomy; image methods did not reveal the tumor. Histological findings confirmed an insulinoma. We conclude that blood glucose level should be requested during the investigation of convulsive and behavioral disorders since an insulinoma can present like them.

**KEY WORDS:** insulinoma, epilepsy, hypoglycemia, seizure.

O insulinoma ocorre em 1 a 5 pessoas por 1 milhão de habitantes por ano, sendo portanto doença rara. É mais comum em mulheres e em indivíduos acima de 50 anos<sup>1</sup>. Os sintomas deste tumor são episódicos, geralmente relacionados ao jejum prolongado ou atividades físicas, sendo divididos classicamente em neuroglicopênicos e adrenérgicos<sup>2</sup>. Entretanto, estes sintomas não apresentam uma seqüência fixa na sua manifestação. Podem apresentar-se de forma isolada, variando de acordo com a percepção individual<sup>3-5</sup> e podem mimetizar várias desordens agudas da cognição, consciência

e do movimento, além de quadros crônicos como demência, distúrbios psiquiátricos e neuropatia periférica<sup>6-9</sup>.

Relatamos o caso de uma paciente com diagnóstico prévio de epilepsia que procurou o serviço de emergência por crise convulsiva, posteriormente diagnosticada como crise hipoglicêmica devida a insulinoma de cabeça de pâncreas.

### **CASO**

Mulher de 36 anos, que referia história de 4 anos de episódios paroxísticos estereotipados em que apresentava lentificação psicomotora, hiporresponsividade com

---

Serviço de Clínica Médica e Serviço de Endocrinologia do Hospital Nossa Senhora das Graças. Curitiba PR, Brasil: <sup>1</sup>Residente em Clínica Médica; <sup>2</sup>Médica Endocrinologista.

Recebido 1 Outubro 2004, recebido na forma final 23 Dezembro 2004. Aceito 5 Março 2005.

Dr. Carlos Alexandre Twardowschy - Rua Desembargador Vieira Cavalcanti 777 / Sob 3 - 80510-090 Curitiba PR - Brasil. E-mail: carlos.alexandre.tw@bol.com.br

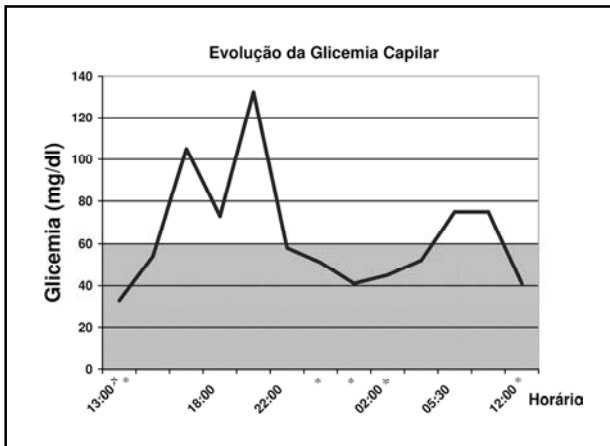


Gráfico. Evolução da glicemia capilar durante as primeiras 24 horas de admissão. † Horário da admissão em que a paciente se apresentava torporosa. \*Períodos em que foi realizada infusão de duas ampolas de glicose hipertônica a 50%.

perda da consciência, abalos musculares dos membros seguidos de sonolência breve. Às vezes os sintomas manifestavam-se apenas com confusão têmporo-espacial ou comportamento inadequado que cessavam em alguns minutos. A paciente apresentava intervalos entre as crises que variavam de 2 semanas a 1 mês. Estes ataques duravam poucos segundos ou até 3 horas, revertiam espontaneamente, e ocorriam até 4 vezes durante o dia em intensidade variável. Estas crises foram inicialmente encaradas como transtorno de ansiedade, porém, posteriormente recebeu o diagnóstico de epilepsia com crises parciais complexas. A paciente não apresentava sintomas autonômicos. Estava usando carbamazepina 400 mg por dia há 6 meses, sem melhora dos sintomas. A paciente não apresentava comorbidades e havia realizado duas cesáreas.

A paciente deu entrada no serviço de emergência torporosa hiporresponsiva, sem déficits focais, taquicárdica, afebril e com pressão arterial normal. Apresentava glicemia capilar de 33 mg/dl; hemograma, eletrólitos, função hepática, função renal e provas de atividade inflamatória, normais. Referia ter procurado anteriormente outro pronto atendimento, por dois dias consecutivos, com os mesmos sintomas, apresentando nestas ocasiões glicemias abaixo de 40 mg/dl com pronta melhora cerca de 15 minutos após infusão de glicose. Assim como nos dias anteriores, apresentou recuperação dos sintomas com administração intravenosa de glicose hipertônica, a 50%. O restante do exame físico (altura 167 cm, peso 65 kg, índice de massa corporal 23) e neurológico eram normais assim como outros exames que haviam sido realizados anteriormente: dois eletrencefalogramas e tomografia de crânio. A paciente foi internada para investigação. A evolução da glicemia capilar das primeiras 24 horas de admissão da paciente são mostradas no Gráfico. A paciente foi submetida a teste de jejum de 72 horas; entretanto, com apenas 5 horas de jejum desenvolveu sintomas neuroglicopênicos com fala arrastada e desorientação têmporo-espacial, sendo imediatamente colhida amostra sanguínea, com dosagem de glicemia = 37 mg/dl (Normal = >60mg/dl), peptídeo C = 4,4 nmol/L (N = <0,2 nmol/L) e insulina = 16  $\mu$ U/ml (N = <6  $\mu$ U/ml), sendo infundida glicose hipertônica. Iniciou-se então a tentativa de localização do tumor; entretanto, a ecografia, a tomografia de abdômen e a arteriografia pancreática foram normais. Ainda foram realizados dosagem de cálcio sérico e teste de cortosina, que também se mostraram normais.

Como a paciente não conseguisse manter nível glicêmico adequado necessitando de infusão de glicose contínua e apresentasse alguns episódios sintomáticos neuroglicopênicos, apesar do monitoramento da glicemia

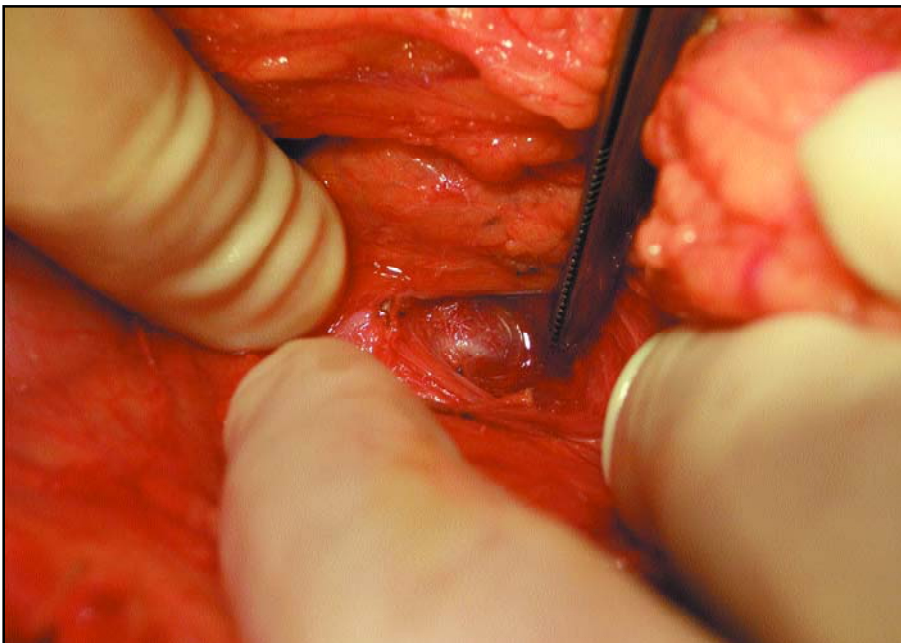


Figura. Imagem intra-operatória do insulinoma pancreático.

mia capilar, foi submetida a laparotomia exploradora, sendo localizado um tumor de aproximadamente 1 cm na cabeça de pâncreas (Figura). O exame histopatológico do tumor evidenciou neoplasia endócrina diferenciada com baixa taxa mitótica e alguns critérios de malignidade como presença de invasão angiolímfática e perineural. As margens da ressecção estavam livres de células neoplásicas.

A paciente evoluiu sem complicações no pós-operatório, com controle adequado da glicemia e sem desenvolver crise convulsiva hipoglicêmica ou mesmo sintomas neuroglicopênicos até seis meses de seguimento.

## DISCUSSÃO

Muitos pacientes com insulinoma não apresentam sintomas adrenérgicos de hipoglicemia e sim manifestações neurológicas ou psiquiátricas, o que frequentemente leva a erro no diagnóstico<sup>10</sup>. Em uma análise retrospectiva de 60 pacientes com hipoglicemia causada por insulinomas, 85% tiveram várias combinações de diplopia, visão borrada, sudorese, palpitações, e fraqueza; 80% tinham confusão ou comportamento anormal; 53% amnésia ou estiveram em coma durante o episódio; e 12% apresentavam convulsões generalizadas<sup>11</sup>.

Não raramente a localização do insulinoma pode ser difícil<sup>12</sup>. A sensibilidade para ultra-sonografia e tomografia abdominal varia de 9% a 63% e de 16% a 72%, respectivamente<sup>13</sup>. Recentemente, a ressonância magnética vem sendo usada na avaliação de tumores pancreáticos, embora com a introdução de novos tomógrafos, que fazem pequenos cortes, o valor da ressonância magnética seja questionado, já que apresenta pouca vantagem com relação à sensibilidade e custo mais elevado<sup>14</sup>. Vários novos métodos vêm sendo empregados na tentativa de melhorar o diagnóstico pré-operatório, entretanto são baseados em pequenos números de pacientes e em serviços isolados; a exemplo, a cintilografia com octreotide e a injeção de cálcio intra-arterial seletiva<sup>15</sup>, que tem se revelado um bom exame com 90% de sensibilidade e poucos falso-positivos. A ultra-sonografia endoscópica tem sensibilidade em torno de 80-85% e especificidade de 95%; entretanto, este método não é disponível em todos os serviços. O melhor método atualmente é a ultra-sonografia transoperatória, com sensibilidade de 90%<sup>11</sup>. Frequentemente a localização do tumor só é possível durante a cirurgia aberta com a palpação de todo o pâncreas, como no caso desta paciente.

Alguns casos de insulinoma simulando epilepsia foram relatados na literatura<sup>7,9,16-19</sup> sendo o primei-

ro descrito em 1957 por Runge et al.<sup>20</sup>. Aproximadamente 20% dos pacientes com insulinoma são diagnosticados erroneamente no início. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 2 anos<sup>21</sup>. Recentemente, três artigos ressaltaram que a ocorrência de convulsões com características atípicas ou refratárias às medicações e a presença de alterações episódicas da personalidade ou comportamento devem levantar a suspeita de hipoglicemia causada por insulinoma<sup>22-24</sup>. Estes pacientes frequentemente são diagnosticados inicialmente como portadores de epilepsia ou distúrbios psiquiátricos.

Atualmente, não existe critério histopatológico definitivo para diferenciação entre insulinoma benigno e maligno. A presença de metástases é o único critério absoluto de malignidade. Invasão angiolímfática e perineural são fortes preditores de malignidade, mas não são critérios definitivos<sup>25,26</sup>. Como a paciente relatada apresentava longo tempo de evolução da doença, margens da ressecção livres e não evidenciava metástases, acreditamos que esteja curada.

Este caso chama a atenção pela presença de um insulinoma em uma mulher jovem, sem sintomas adrenérgicos de hipoglicemia, de lenta evolução e sem o ganho de peso esperado. Observamos também que os níveis glicêmicos mais baixos, e conseqüentemente os sintomas, são encontrados próximo do almoço ou durante a madrugada, período em que a paciente permanecia maior tempo em jejum (Gráfico). Outro fato que chama atenção é que, durante o período de internamento em que prosseguíamos com a investigação, a paciente apresentou vários episódios de hipoglicemia, apesar de todos os cuidados para evitar esta situação, mas apenas dois foram sintomáticos. Acreditamos que pelo longo período de tempo em que a paciente se encontrou neste estado de hipoglicemia persistente tenha desenvolvido uma diminuição do limiar de glicemia para o desencadeamento dos sintomas neuroglicopênicos e/ou adrenérgicos.

Nós ressaltamos a importância de se administrar prontamente glicose hipertônica em todo paciente admitido por crise convulsiva a fim de se prevenir danos neurológicos mais sérios como os causados pela hipoglicemia persistente e, por fim, lembramos que a dosagem da glicemia deve fazer parte da investigação de transtornos convulsivos ou do comportamento, já que o insulinoma pode se apresentar com estas particularidades.

**Agradecimento** - Agradecemos à Dra. Cristina Busetatto Bertolucci pela sua colaboração.

## REFERÊNCIAS

- 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;66:711-719.
- Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;27:1144-1152.
- Hepburn DA. Symptoms of hypoglycemia. In: Frier BM, Fisher BM (eds). *Hypoglycaemia and diabetes: clinical and physiological aspects*. London: Edward Arnold 1993:93-103.
- Cox DJ, Gonder-Fræderick L, Antoun B, Cryer PE, Clarke WL. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1993;16:519-527.
- Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40:223-226.
- Shaw C, Haas L, Miller D, Delahunt J. A case report of paroxysmal dystonic choreoathetosis due to hypoglycaemia induced by an insulinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:194-195.
- Striano S, Striano P, Manganelli E, et al. Distal hypoglycemic neuropathy: an insulinoma-associated case, misdiagnosed as temporal lobe epilepsy. *Neurophysiol Clin* 2003;33:223-227.
- Bazil CW, Pack A. Insulinoma presenting as seizure disorder. *Neurology* 2001;56:817-818.
- Freitas MRG, Chimelli L, Nascimento OJM, Barbosa GM. [Hypoglycemic polyneuropathy: report of a case with insulinoma]. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:235-240.
- Best J, Chisholm D, Alford F. Insulinoma: poor recognition of clinical features is the major problem in diagnosis. *Med J Aust* 1978;2:1-5.
- Service F, Dale A, Elveback L, Jiang N-S. Insulinoma, clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417-429.
- Dolan JP, Norton JA. Occult insulinoma. *Br J Surg* 2000;87:385-387.
- Lo CY, Lam KY, Kung AW, Lam KS, Tung PH, Fan ST. Pancreatic insulinomas: 15-year experience. *Arch Surg* 1997;132:926-930.
- Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995;123:269-273.
- Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol* 2003;76:857-865.
- Muscatiello N, Cuomo R, Gentile M, et al. Endoscopic ultrasound localizations of a solitary insulinoma of pancreatic tail misdiagnosed as epilepsy: case report. *Abdom Imaging* 2003;28:859-861.
- Kaplan FJ, Levitt NS. Insulinoma presenting as temporal lobe epilepsy. *S Afr Med J* 2000;90:777-779.
- Akanji AO, George AO, Olosode BJ, Osotimehin BO. Insulinoma in pregnancy presenting as a seizure disorder: a case report. *East Afr Med J* 1992;69:117-119.
- Kodama T, Ito Y, Obara T, Fujimoto, et al. Recently experienced ten cases of insulinoma: preoperative diagnosis of localization and intraoperative simultaneous monitoring glucose and insulin. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988;89:398-407.
- Runge TM, Gilbert JT, Pelphrey CF, Gaddy HR Jr. Insulinoma simulating epilepsy. *Neurology* 1957;7:870-872.
- Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf B. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-310.
- Graves TD, Gandhi S, Smith SJM, Sisodiya SM, Conway GS. Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1091-1092.
- Dion MH, Cossette P, St-Hilaire JM, Rasio E, Nguyen DK. Insulinoma misdiagnosed as intractable epilepsy. *Neurology* 2004;62:1443-1455.
- Vig S, Lewis M, Foster KJ, Stacey-Clear A. Lessons to be learned: a case study approach insulinoma presenting as a change in personality. *J R Soc Health* 2001;121:56-61.
- Kent RB, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981;193:185-190.
- Dial PF, Braasch JW, Rossi RL, Lee AK, Jin G. Management of non-functioning islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin N Am* 1985;65:291-299.