

SERVIÇO DE MEDICINA 2

Diretor de Serviço:

Dr. Fernando Aldomiro

Dra. Raquel Sousa

Dra. Tereza Patrícia

Dra. Catarina Coelho

Comentadores:

Dr. Erique Guedes Pinto

Dr. António Gomes

Dr^a Rita Theias Manso



**UMA LONGA
CAMINHADA
PELA
HIPOGLICÉMIA**



IDENTIFICAÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

- ▶ TMOSP;
- ▶ Sexo feminino;
- ▶ Caucasiana;
- ▶ 35 anos;
- ▶ Solteira;
- ▶ Desempregada;
- ▶ Residente em Casal de Cambra;
- ▶ Natural de Lisboa.



INTERNAMENTO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

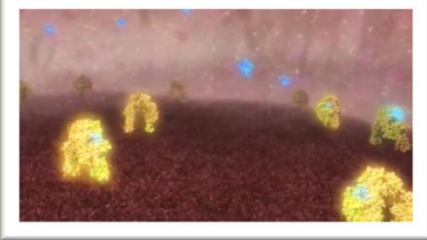
FOLLOW-UP

Motivo de Internamento:

- ▶ Hipoglicémia

Data de Internamento:

- ▶ 25/4/2013



ANAMNESE

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

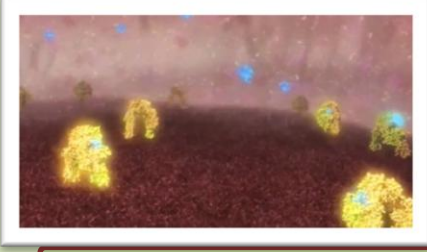
FOLLOW-UP

**Hipoglicémia
28mg/dL**

- Tríade Whipple presente: Hipoglicémia < 50mg/dL, acompanhada de sudorese, mal estar, tremor e perda de conhecimento, com resolução após administração de glicose
- Após recuperação alta encaminhada para consulta de Endocrinologia

Julho 2008

Serviço Urgências HFF



ANAMNESE

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

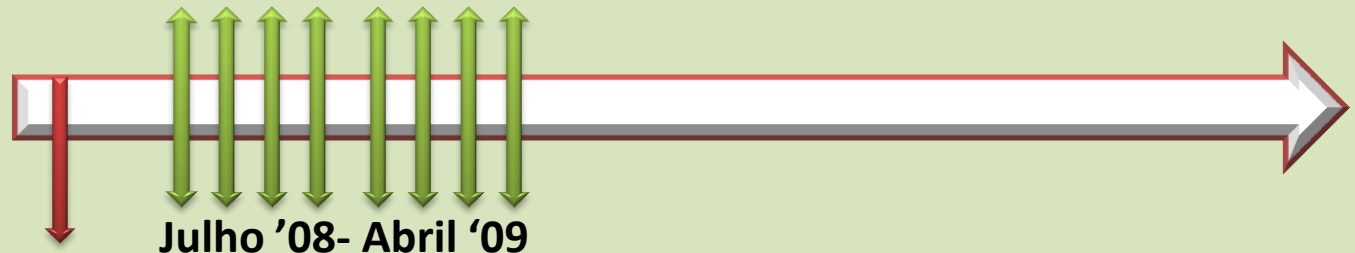
DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

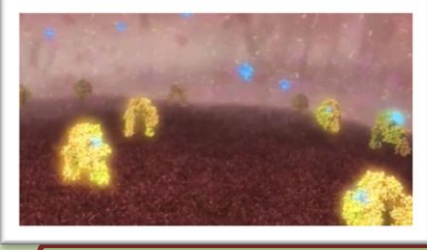
Estudo hipoglicémia

- **Hipoglicémias 30- 50mg/dL, diurnas e noturnas, sintomas vegetativos e neuroglicopénicos presentes, com melhora e resolução com ingestão de açúcar, com um mês de evolução**
- História de corticoterapia prolongada por TX córnea
- Estudos de imagem para insulinoma negativos
- Interpretado em contexto de insuficiência suprarenal por desmame inadequado de corticosteroides
- Alta assintomática



SU

C. Endocrinologia



ANAMNESE

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Hipoglicémia
30mg/dL

- Tríade de Whipple presente.
- Curso de Prednisolona 20mg, duas semanas, com desmame rápido em 4 dias e início de sintomas 2 dias depois





ANAMNESE

CASO CLÍNICO

Hipoglicémia
30mg/dL

ECD's

HIPÓTESES DX

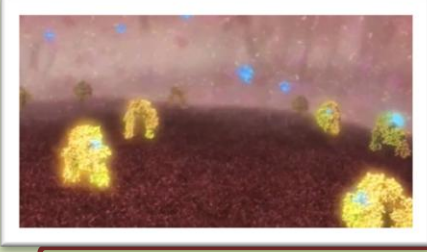
- Assumido diagnóstico de hipoglicémia por Insuficiência adrenal
- Normoglicémia apenas com 300mg hidrocortisona
- Progressivo desmame no internamento
- Alta, normoglicêmica com 30mg (20+10+0) prednisolona oral

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP





ANAMNESE

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

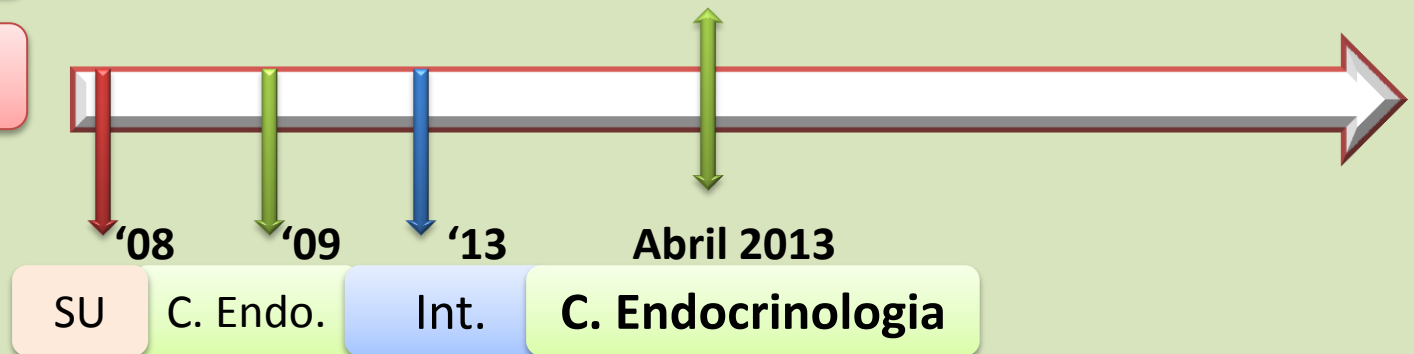
DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Hipoglicémia

- Glicémias capilares entre 55-75mg/dL desde a alta
- Iniciado estudo de hipoglicémia com pedido analítico de doseamentos insulina, peptídeo C, IGF1 e perfil hormonal completo
- Desmame para prednisolona 25mg (20+5+0)





ANAMNESE

CASO CLÍNICO

Hipoglicémia 30mg/dL

ECD's

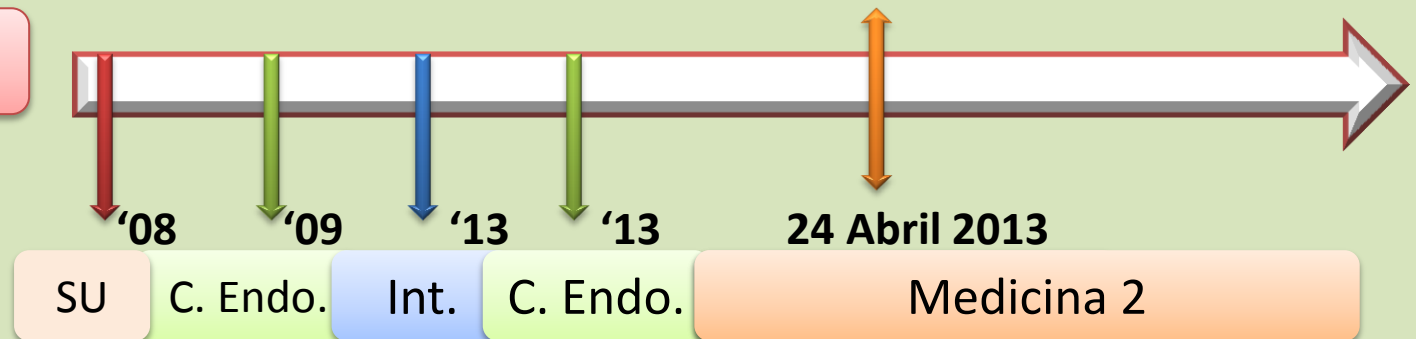
HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

- Com perda de conhecimento
- Hipoglicémias jejum, pós prandiais, diurnas e noturnas
- Sob prednisolona 25mg
- Admitida insuficiência adrenal por desmame prednisolona
- Internada na Medicina 2 sob 200mg hidrocortisona





ANTECEDENTES

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

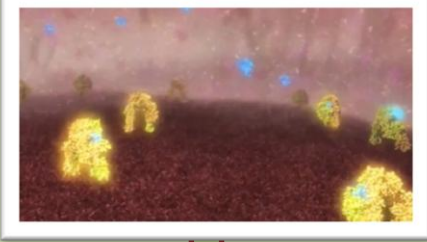
FOLLOW-UP

Antecedentes Pessoais:

- ▶ **Transplante córnea 2008 e 2009**
 - ▶ Por **queratoconjunctivite autoimune** bilateral
- ▶ **Insuficiência adrenal secundária a corticosteróides**
 - ▶ desde a semana anterior Prednisolona 20+5+0
- ▶ Seguimento em Medicina para estudo de lesões cutâneas migratórias e temporárias com estudo inconclusivo
- ▶ Alergia a vit B12 e níquel

Antecedentes Familiares:

- ▶ Pai e tio materno: DM tipo 2, não insulinotratados



EXAME OBJECTIVO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

- ▶ Vigil, orientada em todas as referências
- ▶ Peso: 68 kg; Altura: 162 cm; IMC 25,9 Kg/m²
- ▶ Bom estado geral e de nutrição;
- ▶ Pele e mucosas coradas e hidratadas, anictérica;
- ▶ Hirsutismo de padrão masculino

- ▶ Restante exame objectivo irrelevante

ANÁLISES LABORATORIAIS



CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

		Valor Referência
Glicémia jejum	29	70-99 mg/dL
Insulina	18,28	6,00- 27,00 uU/mL
IGF-I	217,9	55,0-360,0 ng/mL

Dentro dos valores de referência:

- ▶ Hemograma, velocidade sedimentação, HbA1C
- ▶ Ionograma, função renal e hepática
- ▶ Perfil lipídico, proteínas totais, albumina e electroforese
- ▶ Doseamento TSH, PRL, ACTH, LH, FSH, GH, Testosterona total e livre, PTHi
- ▶ Ac IgG anti supra-renal



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Primeira semana de internamento:

- ▶ Resposta favorável a terapêutica com 200mg/dia hidrocortisona
- ▶ Sem manifestações mineralocorticóides de insuficiência supra renal
- ▶ Inicia progressivo desmame de hidrocortisona com escalamento de prednisolona

Segunda semana de internamento:

- ▶ Recidiva de hipoglicémias com prednisolona 40mg/dia



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Tríade de Whipple mantida
com CS em dose
supraterapêutica para
insuficiência adrenal
glucocorticóide

+

Hiperinsulinemia

**Suspeita de
hiperinsulinismo
endógeno**



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Causas de hipoglicémia cursando com hiperinsulinismo

Insulinoma

Dgx Imagiológico e histológico

Patologia funcional das células β

Hipoglicémia pancreatogénica não insulinoma

Dgx histológico

Hipoglicémia pós bypass gástrico

Anamnese

Hiperinsulinismo autoimune

Anticorpos anti insulina

Doseamento Ac

Anticorpos anti receptor de insulina

Doseamento Ac

Administração sub-reptícia de secretagogo

Doseamento SU's

Administração sub-reptícia de insulina

Peptídeo C suprimido



PROVA JEJUM PROLONGADO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

	Início	Sintomas + Glucagon 1mg	5' após	10' após	15' após
Glicémia plasm. (70-99 mg/dl)	58	25	34	45	84
Insulina (6,00- 27,00 µU/ml)				61,34	70,27
Péptido C (1,10- 5,00 ng/ml)				5,28	5,38
Clorpropamida	< 1	Negativo			
Glibencamida	< 0,01	Negativo			
Tolbutamida	< 1	Negativo			

Confirmação de
hiperinsulinismo
endógeno



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Causas de hipoglicémia cursando com hiperinsulinismo

Insulinoma

Dgx Imagiológico e histológico

Patologia funcional das células β

Hipoglicémia pancreatogénica não insulinoma

Dgx histológico

Hipoglicémia pós bypass gástrico

Anamnese

Hiperinsulinismo autoimune

Anticorpos anti insulina

Doseamento Ac

Anticorpos anti receptor de insulina

Doseamento Ac

Administração sub-reptícia de secretagogo

Doseamento SU's

Administração sub-reptícia de insulina

Peptídeo C suprimido



AUTOIMUNIDADE PÂNCREAS

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Anticorpo anti insulina: negativo

Anticorpos anti receptor de insulina: negativo



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Causas de hipoglicémia cursando com hiperinsulinismo

Causas de

Insulinoma

Patologia fu

Hipoglicémia pancreatogénica não insulinoma

Anticorpos anti insulina

Anticorpos anti receptor de insulina

Administração sub-reptícia de secretagogo

Administração sub-reptícia de insulina

Workup dx:
localização de
insulinoma

agiológico e
gico

Dgx histológico

Doseamento Ac

Doseamento Ac

Doseamento SU's

Peptídeo C
suprimido



TAC ABDOMINAL

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

TC Abdominal com contraste:

► Sensibilidade 86% *Liu Y et al, Radiol Med 2009*



“...O pâncreas tem dimensões conservadas, contornos regulares e opacifica de forma homogênea pelo produto de contraste, não havendo evidência de imagens pancreáticas de carácter nodular, nomeadamente, hipercaptantes que possam ser suspeitas de insulinoma...”



ECOENDOSCOPIA

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

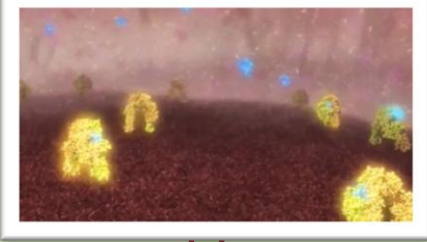
TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Ecoendoscopia do pâncreas:

- ▶ Sensibilidade 82- 85% *Rosch et al, NEJM 1992; Mirallié et al, Gastroent Cl Bioch 2002*

“... Pâncreas de ecotextura homogénea, não se individualizando lesões focais...”



TAC CORPO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

“... O conjunto do exame não mostra imagens atribuíveis a massas nomeadamente em relação com tumor neuroendócrino...”



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

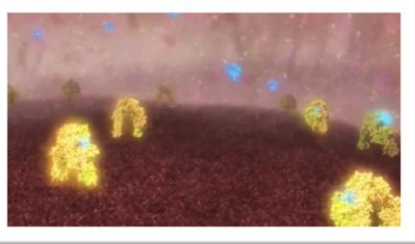
TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Possibilidades diagnósticas:

- ▶ TC corpo com contraste
- ▶ Exames de Medicina Nuclear
 - ▶ **Octreoscan:** cintigrafia com [111In]-octreotido
 - ▶ baixa sensibilidade 47%; *Mirallié et al, Gastroent Cl Bioch 2002*
 - ▶ **Ga⁶⁸ DOTA NOC PET**
 - ▶ marcação de análogo da somatostatina com Ga⁶⁸
 - ▶ sensibilidade 97%; *Gabriel et al, J Nucl Med 2007*
 - ▶ **F¹⁸ DOPA PET**
 - ▶ captação de precursores aminérgico por TNEs
 - ▶ radionuclídeo pouco disponível e acessível
 - ▶ Vantagem de não ser necessária expressão de receptores da somatostatina pelo tumor

PET-CT E 68GA-DOTA-NOC



CASO CLÍNICO

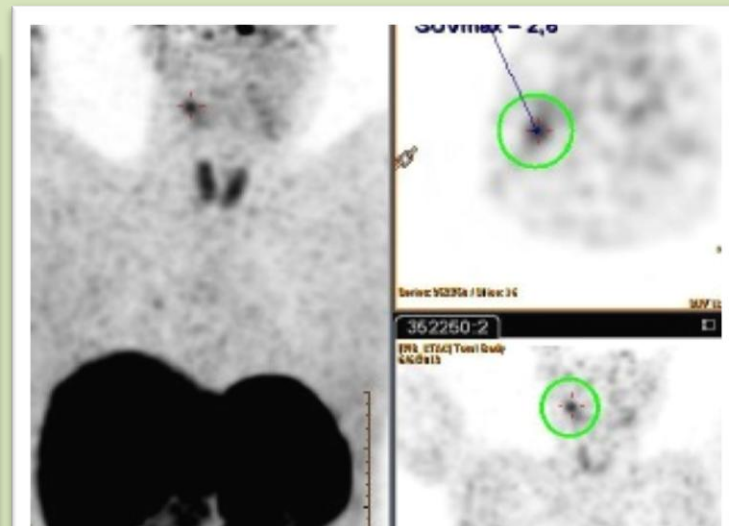
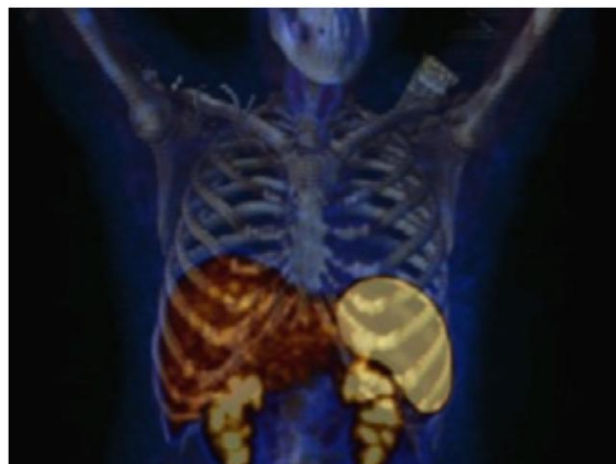
ECD's

HIPÓTESES DX

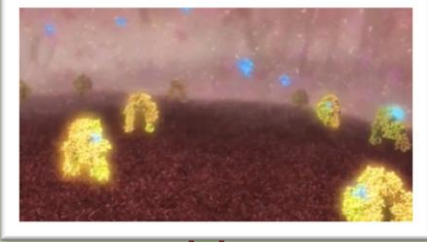
DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP



“... foco muito pequeno de captação aumentada do radiofármaco, mas com intensidade baixa (SUVmax = 2,8) numa estrutura de dimensões reduzidas em localização cervical lateral direita – gânglio linfático inflamatório?, insulinoma atípico ectópico? A distribuição do radiofármaco nos restantes segmentos estudados é normal, em particular na hipófise, tiróide, pâncreas, glândulas suprarrenais e baço, considerada como distribuição fisiológica de 68Ga-DOTA-NOC...”



ECOGRAFIA GÂNGLIO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Biópsia não realizada:

- ▶ Ecograficamente sem critérios de suspeição



ARTERIOGRAFIA

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

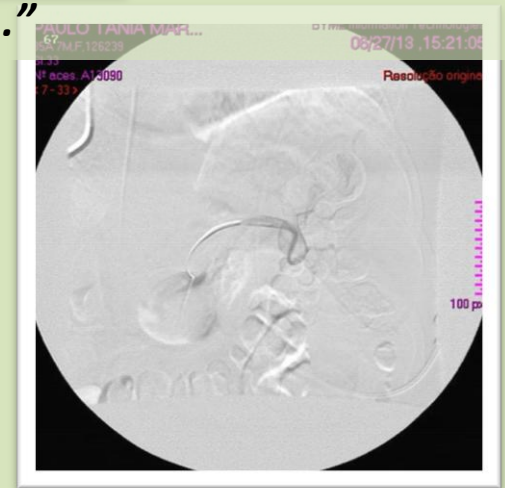
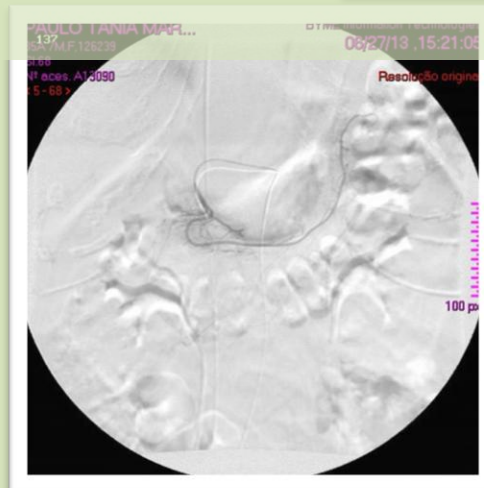
FOLLOW-UP

Arteriografia selectiva convencional:

- ▶ demonstração de “blush” (hipervascularização insulínoma)
- ▶ taxa de detecção 50%



“... sem visualização de focos de hipervascularização em nenhum território...”





ARTERIOGRAFIA

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Arteriografia selectiva com estimulação de cálcio:

- ▶ Princípio: administração de cálcio induz libertação de insulina pelas células de insulinoma
 - ▶ administração Ca^{2+} , faseadamente nas artérias:
 - ▶ Gastroduodenal → **Porção superior da cabeça;**
 - ▶ Mesentérica superior → **Porção inferior da cabeça; processo uncinado**
 - ▶ Esplénica → **Corpo e cauda**
 - ▶ Medição dos valores de insulina veio hepática:
 - ▶ antes da administração, 30'', 60'', 120'' após
- ▶ Significado diagnóstico:
 - ▶ Duplicação dos valores de insulina → hiperinsulinismo nesse território vascular

▶ Sensibilidade 84-100% *Morganstein DL, Eur Radiol 2009; Guettier JM et al, Endocrinol Metab 2009; Goh BK et al, Gastrointest Surg 2009.*



ARTERIOGRAFIA

CASO CLÍNICO

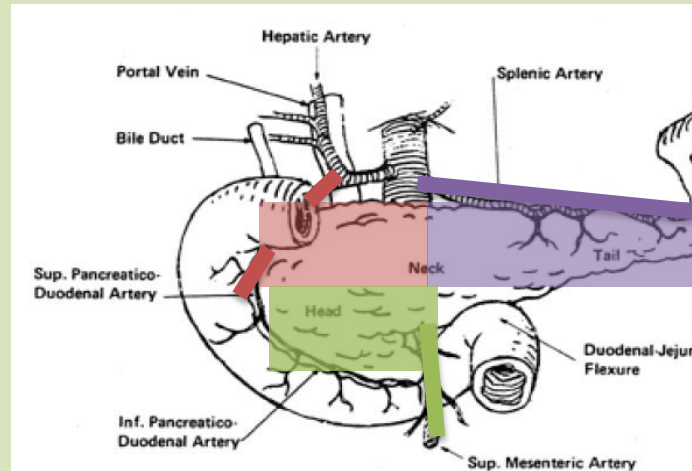
ECD's

HIPÓTESES DX

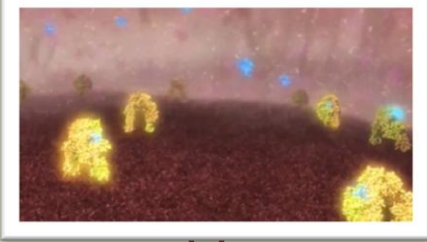
DX DEFINITIVO

TRATAMIENTO

FOLLOW-UP



Artéria	ANTES	30''	60''	120''
Esplénica	10,49	14,14	15,07	3,77
GDuodenal	12,53	17,24	20,93	17,86
SupMesent.	6,00	26,67	27,28	17,63



ECOGRAFIA DE CONTRASTE

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

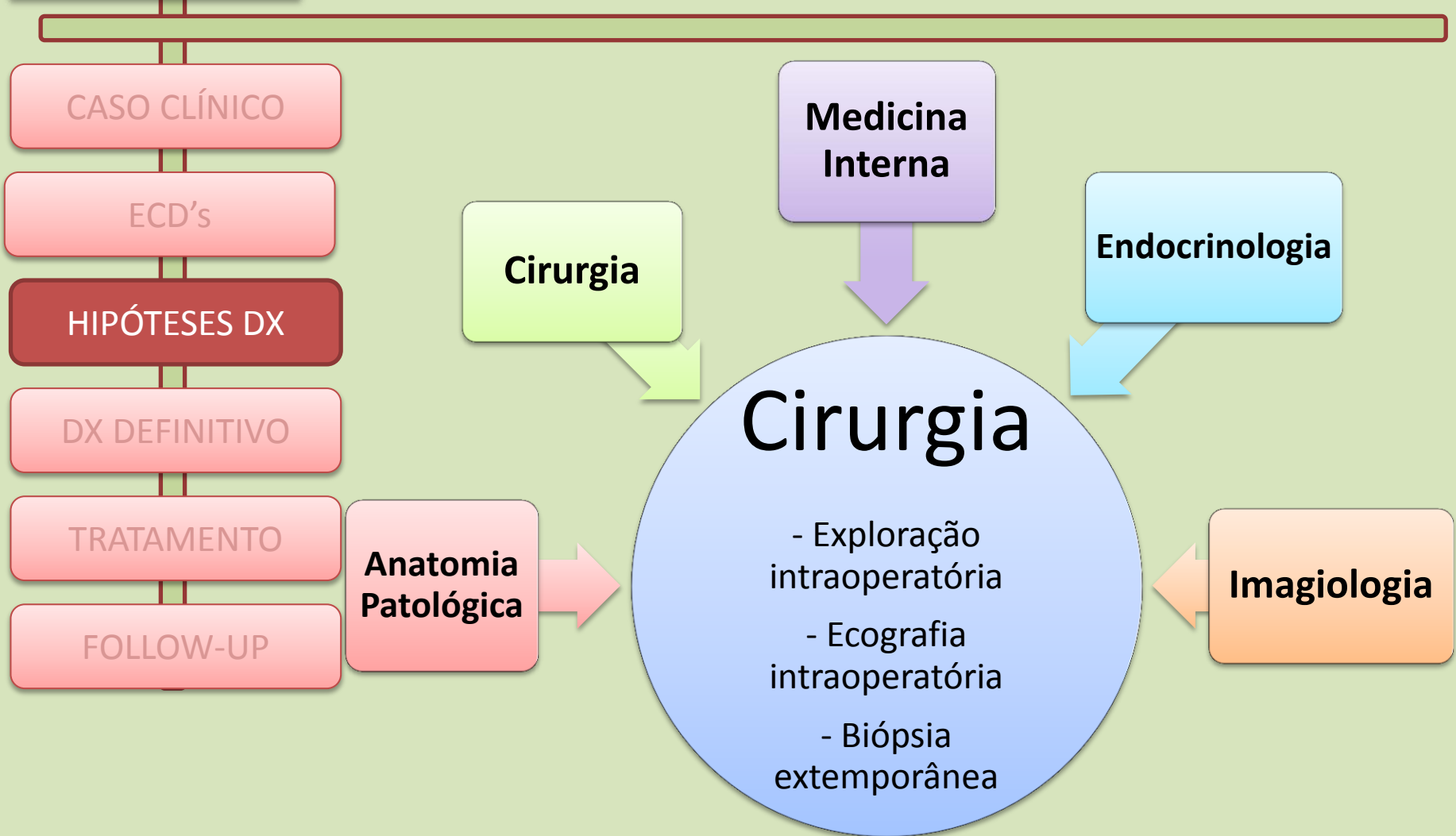
TRATAMENTO

FOLLOW-UP

“... não se observam lesões hipercaptantes de contraste...”



REUNIÃO MULTIDISCIPLINAR





EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

Insulinoma vs Hipoglicémia hiperinsulinêmica pancreatogénica

ECD's

Internamento em cirurgia:

HIPÓTESES DX

- ▶ Estável, medicada com:
 - ▶ Diazóxido 800mg/dia (início Maio)
 - ▶ Octreótido depot 20mg/mês (início Julho)
 - ▶ Dx 5%-10% 1000cc/24h
 - ▶ Glucagon 1mg SOS
 - ▶ Prednisolona 10mg (desmame progressivo sem agravamento hipoglicémias)

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Julho 2013

Cirurgia B



CIRURGIA

CASO CLÍNICO

Insulinoma vs Hipoglicémia hiperinsulinémica pancreatogénica

ECD's

Exploração e palpação bimanual intraoperatória:

- ▶ Não detectáveis massas

HIPÓTESES DX

Ecografia intraoperatória:

DX DEFINITIVO

- ▶ Não detectáveis massas sugestivas de insulinoma
- ▶ Região suspeita pela ASEC (porção inferior da cabeça e processo uncinado) sem lesões

TRATAMENTO

FOLLOW-UP



12 Agosto 2013

Bloco operatório



CIRURGIA

CASO CLÍNICO

Insulinoma vs Hipoglicémia hiperinsulinémica pancreatogénica

ECD's

HIPÓTESES DX

Biópsia extemporânea:

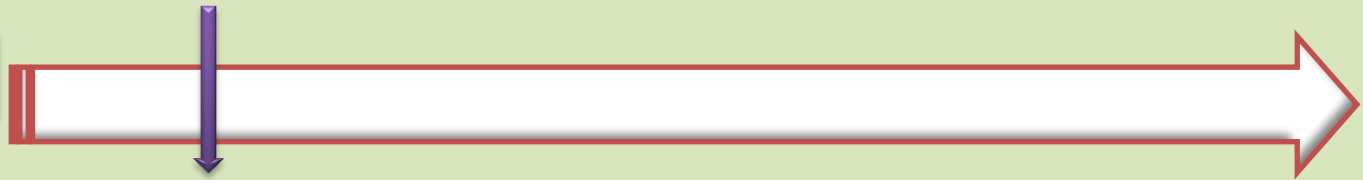
▶ Não visualizáveis lesões sugestivas de insulinoma

DX DEFINITIVO

“... sem evidência de tecido de neoplasia, macroscópica e nos cortes de congelação efectuados...É necessária avaliação em cortes de parafina para exclusão de nesidioblastose...”

TRATAMENTO

FOLLOW-UP



12 Agosto 2013

Bloco operatório



CIRURGIA

CASO CLÍNICO

Insulinoma vs Hipoglicémia hiperinsulinémica pancreatogénica

ECD's

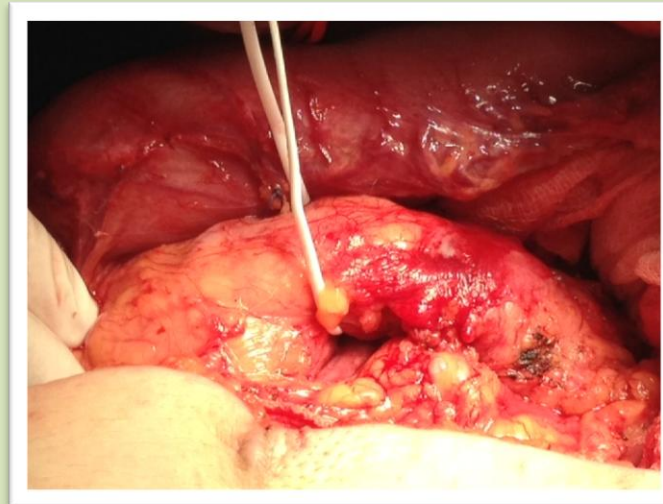
Pancreatectomia Corpo caudal

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

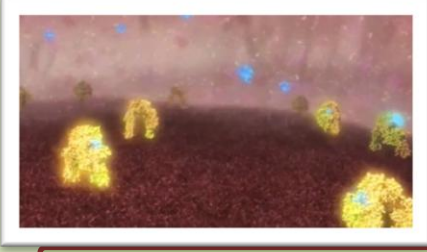
TRATAMENTO

FOLLOW-UP



12 Agosto 2013

Bloco operatório



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

Insulinoma vs Hipoglicémia hiperinsulinémica pancreatogénica

ECD's

Pós operatório:

- ▶ Pós operatório imediato não complicado
- ▶ Cessaçãõ no próprio dia de diazóxido, sem nova toma de octreótido → Glicémias jejum 90-120

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

FOLLOW-UP

Agosto 2013

UCICRE/ Cirurgia B



BIÓPSIA

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

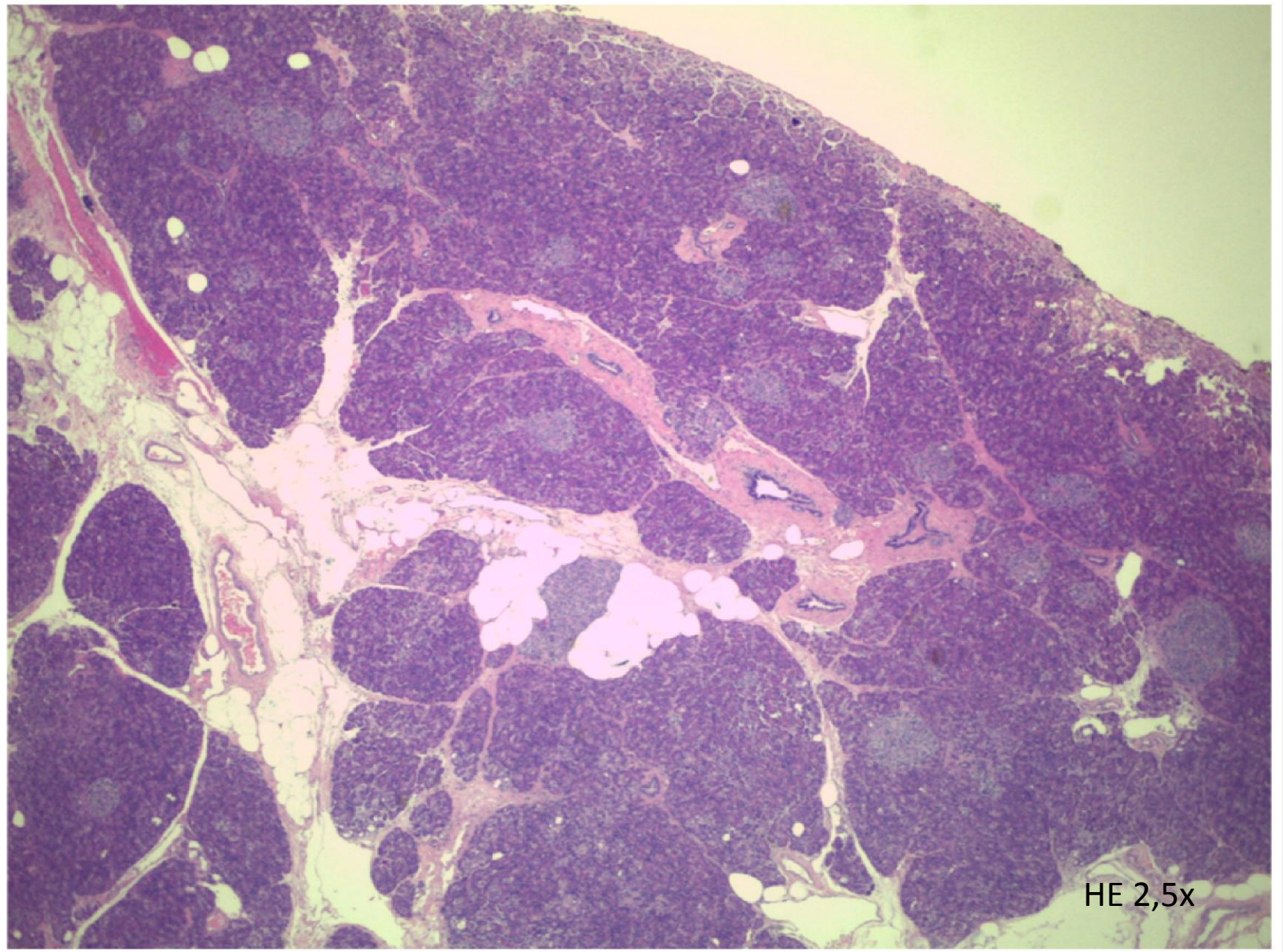
DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

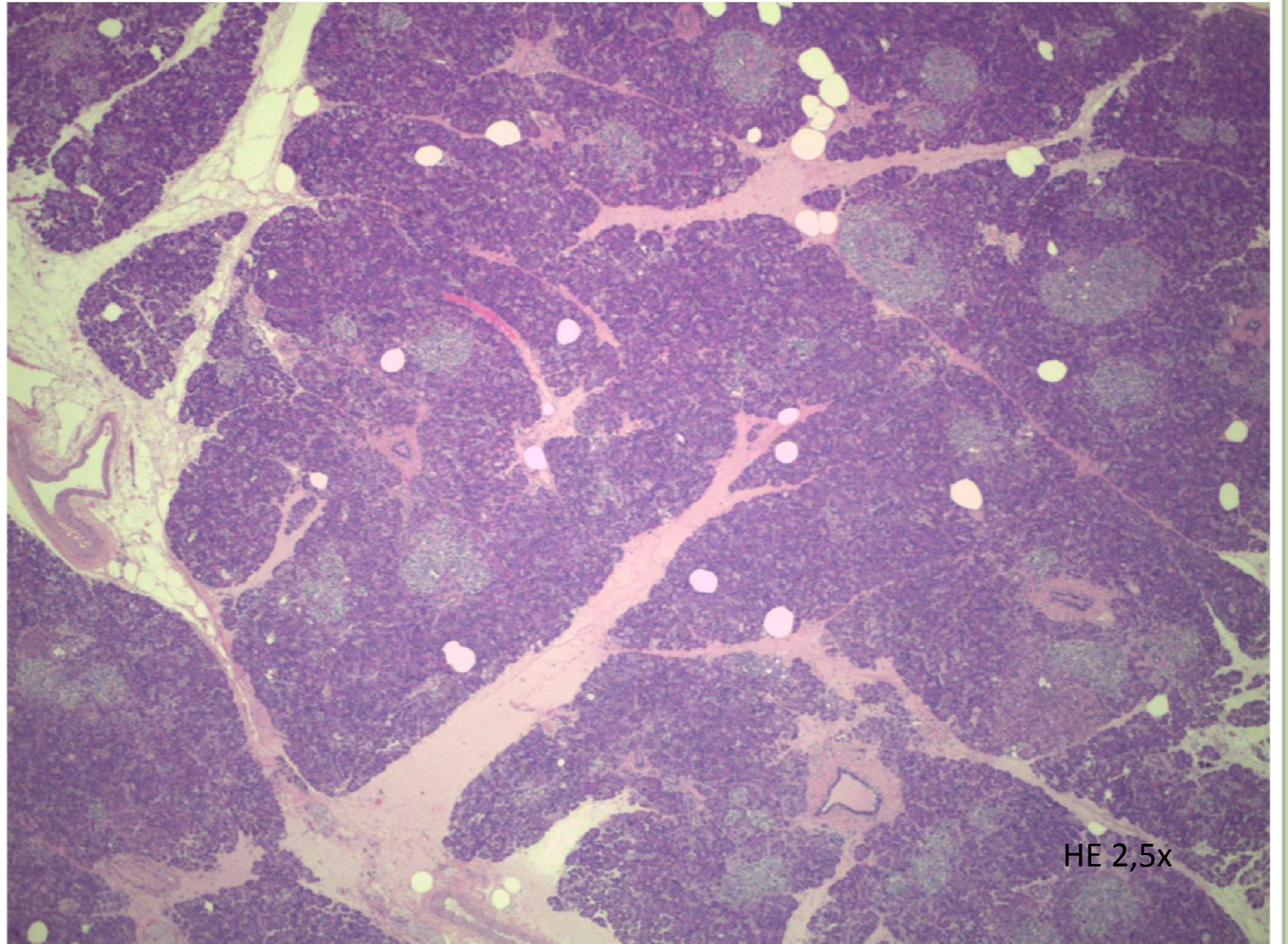
FOLLOW-UP

*“... Preservação da arquitectura lobular, com **múltiplos focos de ilhéus de Langerhans de morfologia anómala**, interessando todos os fragmentos, **tamanho variável, por vezes agregados e com núcleos grandes e hipercromáticos**, identificando-se alguns complexos ductulo-insulares com discreta fibrose associada...*

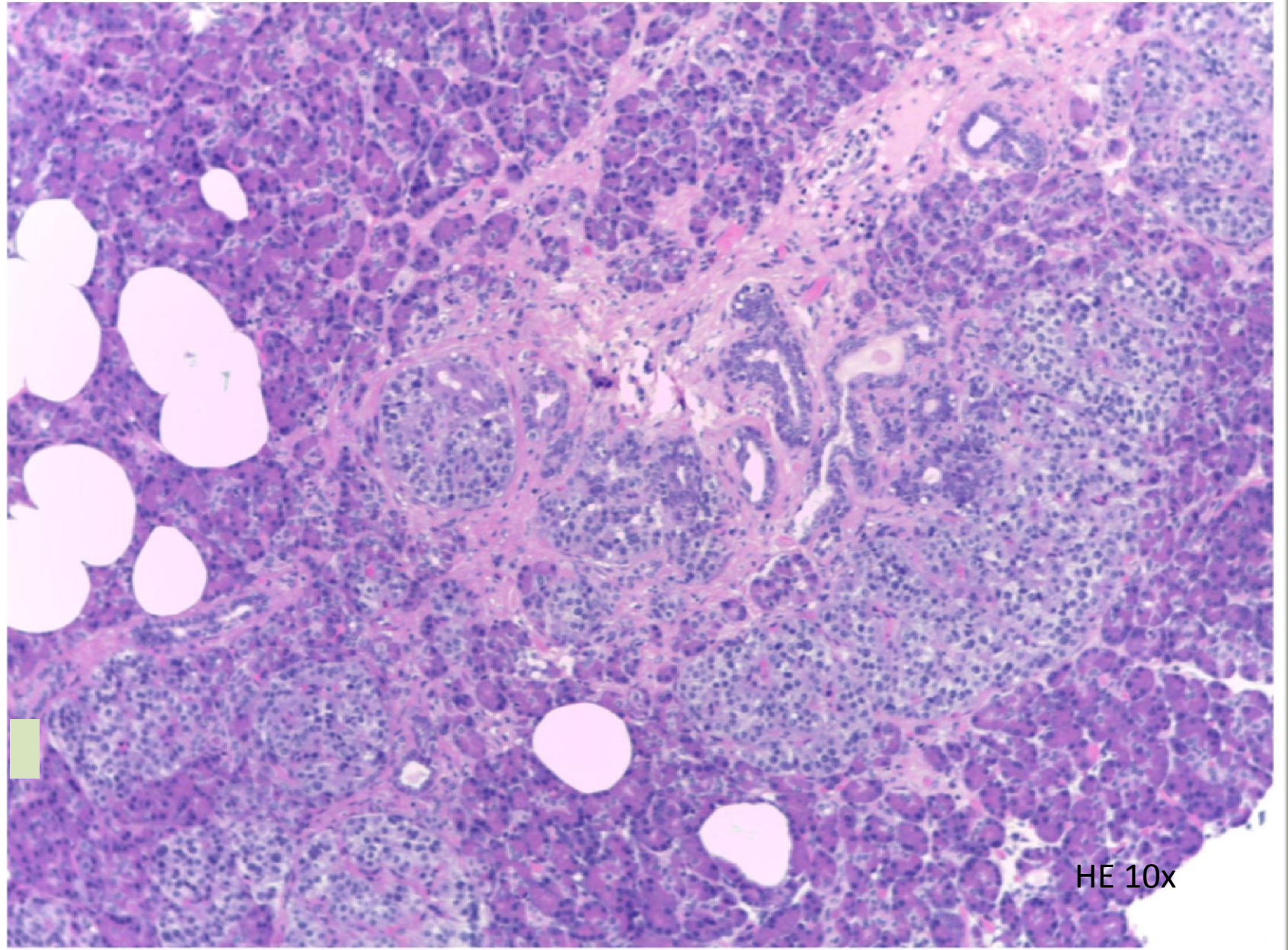
*Aspectos morfológicos consistentes com o diagnóstico de **Nesidioblastose.**”*



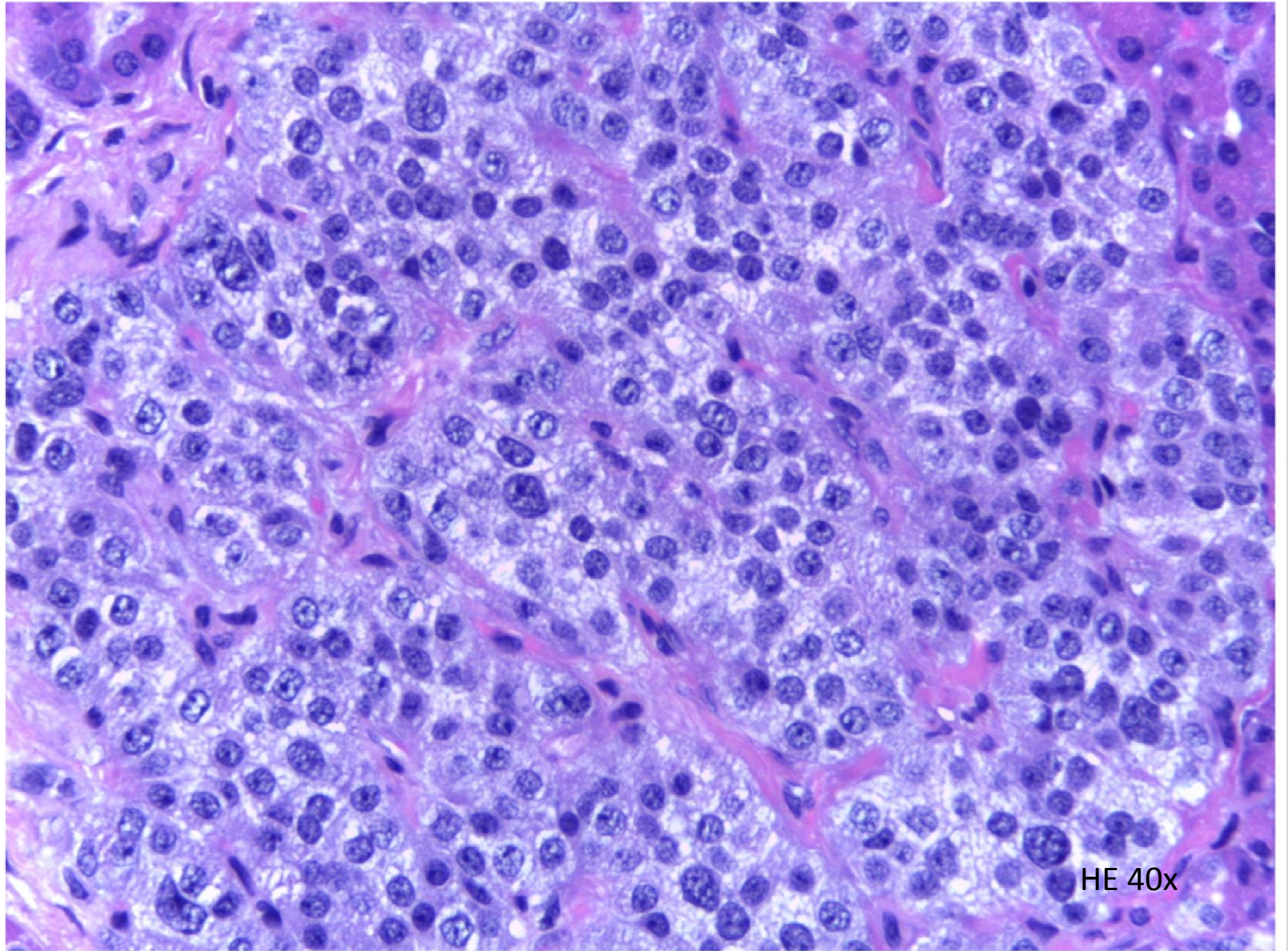
HE 2,5x



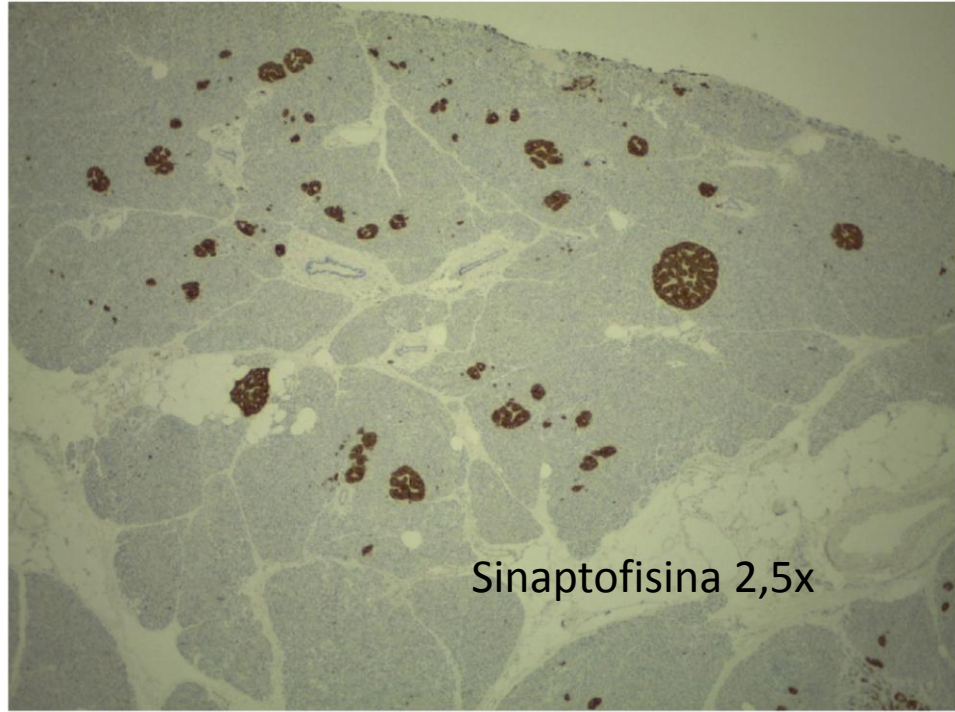
HE 2,5x



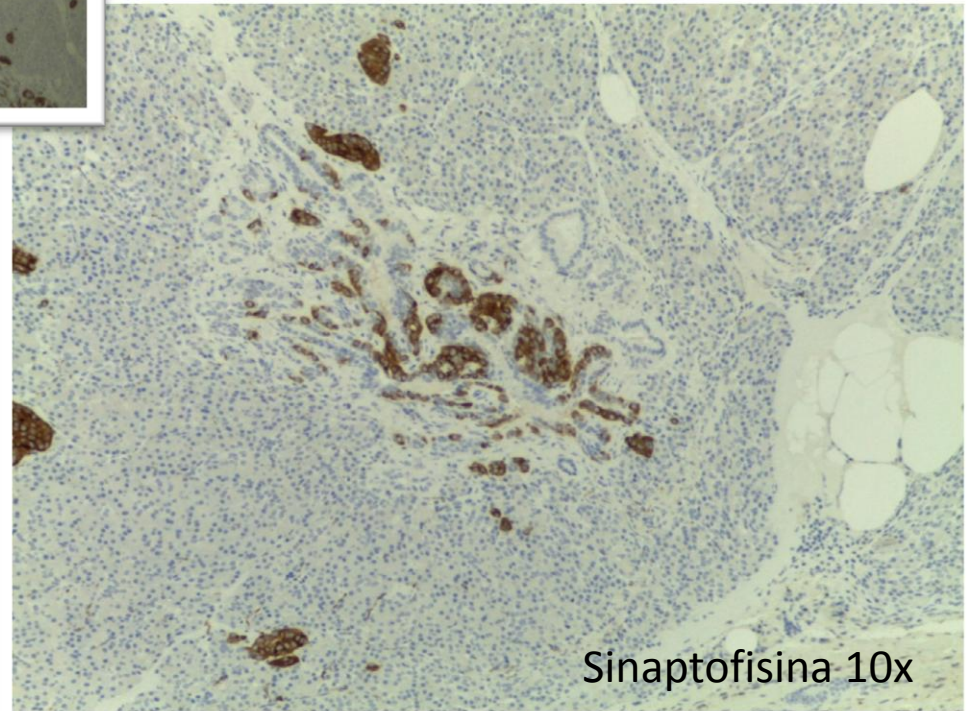
HE 10x



HE 40x



Sinaptofisina 2,5x



Sinaptofisina 10x



EVOLUÇÃO

CASO CLÍNICO

ECD's

HIPÓTESES DX

DX DEFINITIVO

TRATAMENTO

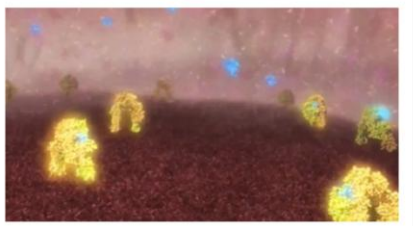
FOLLOW-UP

Pancreatectomia corpo caudal:

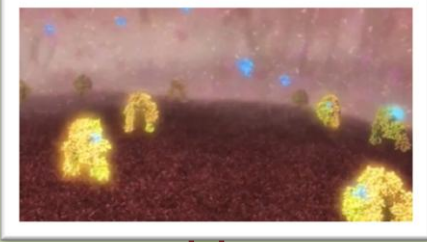
- ▶ Cessação sintomas hipoglicémia
- ▶ Glicémias jejum 90-120 mg/dL → Medicada com Insulina Glargina 6 UI/dia

Follow up:

- ▶ Consulta de Cirurgia:
 - ▶ Bem, sem queixas, nem complicações pós operatórias
- ▶ Consulta de Medicina:
 - ▶ Glicémias jejum e pré-prandiais 70-90 mg/dL



**HIPOGLICÊMIA
HIPERINSULINICA
PANCREÁTOGÊNICA
NÃO INSULINOMA
- NESIDIIOBLASTOSE -**



NESIDIOBLASTOSE

Até década de 70, apenas usado para descrever as alterações patológicas, atualmente:

Hiperinsulinismo adquirido devido a hipertrofia, hiperplasia e neogénese das células beta e não insulinoma.

Epidemiologia:

- Embora rara, mais comum idade neonatal pediátria:
Hipoglicémia hiperinsulinémica persistente da infância
- Muito rara em adultos (0,5- 5% hiperinsulinismo endógeno)
- Predomínio sexo masculino e adultos jovens
- Da consulta da literatura indexada: um caso descrito em Portugal



NESIDIOBLASTOSE

Clínica:

- hipoglicemia sintomática, corrigida pela administração de glicose oral ou endovenosa.
- 70% doentes apenas hipoglicémia pós prandial

Diagnóstico:

- laboratorialmente hiperinsulinismo endógeno: insulina, peptídeo C não suprimido, doseamento sulfunilureias negativo
- necessidades $>$ a 15 mg/kg/min de glicose para normoglicemia
- resposta positiva da glicémia ao glucagon
- Exames de imagem negativos
- ASVS pode ser difusamente positiva ou positiva em apenas um território vascular
- Diagnóstico definitivo histológico



NESIDIOBLASTOSE

Tratamento:

- Conservador: apenas efectivo em casos de gravidade ligeira
 - Diazóxido (até ao máximo de 15 mg/kg/dia)
 - Octreótido
 - Antagonista de cálcio
- Cirúrgico
 - Pancreatectomia corpo-caudal
 - Pancreatectomia 90-95%

Prognóstico:

- Possibilidade de recidiva após pancreatectomia com necessidade de extensão de ressecção a 90%
- Diabetes iatrogénica

Hipoglicémia

Quando e como fazer a sua
investigação

Dra Catarina Coelho
Assistente de Endocrinologista
Unidade de Endocrinologia do Hospital
Fernando da Fonseca

Hipoglicémia

Glicémia

A glicémia é regulada de forma estreita no individuo normal

Valores óptimos: 70-110 mg/dl



80	↓ Insulina
70-65	↑ Glucagon ↑ Catecolaminas
65-60	↑ GH
<60	Sintomas adrenérgicos (Fome, sudoreze, palpitações, tremores) ↑ Cortisol
<50	Início da disfunção cognitiva

Glucagon

Hipoglicémia

- Valores de glicémia do jejum prolongado podem atingir os 55mg/dl nos homens e os 35 mg/dl nas mulheres sem sintomas e sem serem patológicos ⁽¹⁾
- **Definição de hipoglicémia clínica:** qualquer valor baixo o suficiente para provocar sinais ou sintomas (incluindo neuroglicopénicos)
- **Definição de hipoglicémia laboratorial (doseamento plasmático):** 55 mg/dl ⁽²⁾
- Merecem investigação: Doentes em que a **Triade de Whipple** seja documentada ⁽²⁾
 - ✓ Sinais/sintomas de hipoglicémia
 - ✓ Confirmação laboratorial de hipoglicémia
 - ✓ Desaparecimento dos sintomas cm a ingestão de açúcar

1. Merimee tj, Fineberg Se Homeostasis during fasting II Hormone substrate differences between men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:698 2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:709

Hipoglicémia causas:

Classificação:

- ✓ Pós-absortiva Ou Pós-prandial
- ✓ Pós-absortiva ou de jejum

- Em indivíduos medicados/ doentes
- Em indivíduos sãos

- Hiper-insulinémica
- Não dependente de insulina

TABLE 1. Causes of hypoglycemia in adults

Ill or medicated individual

1. Drugs
Insulin or insulin secretagogue
Alcohol
Others (Table 2)
2. Critical illnesses
Hepatic, renal, or cardiac failure
Sepsis (including malaria)
Inanition
3. Hormone deficiency
Cortisol
Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes mellitus)
4. Nonislet cell tumor

Seemingly well individual

5. Endogenous hyperinsulinism
Insulinoma
Functional β -cell disorders (nesidioblastosis)
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
Post gastric bypass hypoglycemia
Insulin autoimmune hypoglycemia
Antibody to insulin
Antibody to insulin receptor
Insulin secretagogue
Other
6. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

Hipoglicémia Investigação

- História:
 - Sintomas de hipoglicémia ?
 - Ganho ou perda ponderal?
 - Medicação em curso?
 - Doenças concomitantes?
- Comprovar a presença da Triade de Whipple
- Comprovar a presença ou ausência de hiper-insulinismo
- Caracterizar o hiper-insulinismo VS Identificar a causa das hipoglicémias não hiper-insulinémicas

1. 2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:709

Hipoglicémia Investigação

- Comprovar a presença da Triade de Whipple
 - Observação espontânea
 - Prova de jejum prolongado
 - Prova da refeição mista
- Comprovar a presença ou ausência de hiper-insulinismo + Caracterizar o hiper-insulinismo VS Identificar a causa da hipoglicémia não hiper-insulinémica:
 - DOSEAR
 - GLICÉMIA
 - INSULINA
 - PEPTIDO C
 - PESQUISA DE SULFONILUREIAS/METIGLINIDAS

 - PRÓ-INSULINA
 - β HIDROXIBUTIRATO

 - PESQUISA DE AC ANTI INSULINA E ANTI RECEPTOR DE INSULINA

 - IGF –II OU BIG IGF-II
 - Cortisol Gh

1. 2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:709

Hipoglicémia Investigação

1. Para o sucesso de qualquer prova: seguir um protocolo

2. Antes de qualquer prova:

- ✓ suspender todos os medicamentos não essenciais
- ✓ ter a enfermagem e o laboratório a par do procedimento
- ✓ contacto estreito com o laboratório durante a prova (transporte rápido/teste rápido da glicemia)
- ✓ registar a hora da última refeição
- ✓ permitir a ingestão hídrica
- ✓ permitir a atividade física
- ✓ Etiquetar com a hora cada uma das colheitas

1. *2.Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrin Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009 94:709*

Hipoglicémia_ Protocolos

TABLE 4. Suggested protocol for a prolonged diagnostic fast

Date the onset of the fast as the time of the last food intake. Discontinue all nonessential medications.

Allow the patient to drink calorie-free beverages. Ensure that the patient is active during waking hours.

Collect samples for plasma glucose, insulin, C-peptide, proinsulin, and β -hydroxybutyrate every 6 h until the plasma glucose concentration is less than 60 mg/dl (3.3 mmol/liter); at that point the frequency of sampling should be increased to every 1 to 2 h.

Samples for plasma insulin, C-peptide, and proinsulin should be sent for analysis only in those samples in which the plasma glucose concentration is less than 60 mg/dl (3.3 mmol/liter).

End the fast when the plasma glucose concentration is less than 45 mg/dl (2.5 mmol/liter) and the patient has symptoms and/or signs of hypoglycemia (or if 72 h have elapsed without symptoms). The decision to end the fast before 72 h should not be based on a low plasma glucose concentration alone, in the absence of symptoms or signs, because some healthy individuals, especially women and children, have low glucose levels during prolonged fasting. Alternatively, the fast can be ended when the plasma glucose concentration is less than 55 mg/dl (3.0 mmol/liter) without symptoms or signs if Whipple's triad was documented unequivocally on a prior occasion.

A low plasma glucose concentration is a necessary, albeit not in itself sufficient, finding for the diagnosis of hypoglycemia. Therefore, the decision to end the fast should be based on laboratory-measured plasma glucose concentrations, not those estimated with a point-of-care glucose monitor. If it is judged necessary to treat urgently because of severe symptoms, obtain samples for all of the following before administering carbohydrates.

At the end of the fast, collect samples for plasma glucose, insulin, C-peptide, proinsulin, β -hydroxybutyrate, and oral hypoglycemic agents, and then inject 1.0 mg of glucagon iv and measure plasma glucose 10, 20, and 30 min later. (Insulin antibodies should be measured, but not necessarily during hypoglycemia.)

TABLE 5. Suggested protocol for a mixed-meal diagnostic test

Perform the test after an overnight fast. Hold all nonessential medications.

Use a mixed meal similar to that which the patient reports has caused symptoms (or use a commercial formula mixed meal).

Collect samples for plasma glucose, insulin, C-peptide, and proinsulin before ingestion and every 30 min through 300 min after ingestion of the meal.

Observe the patient for symptoms and/or signs of hypoglycemia and ask the patient to keep a written log of all symptoms, timed from the start of meal ingestion. If possible, avoid treatment until the test is completed.

A low plasma glucose concentration is a necessary, albeit not in itself sufficient, finding for a diagnosis of hypoglycemia. Therefore, the mixed-meal test should be interpreted on the basis of laboratory-measured plasma glucose concentrations, not those estimated with a point-of-care glucose monitor. If it is judged necessary to treat before 300 min because of severe symptoms, obtain samples for all of the following before administering carbohydrates.

Samples for plasma insulin, C-peptide, and proinsulin should be sent for analysis only in those samples in which plasma glucose is less than 60 mg/dl (3.3 mmol/liter), and a sample for measurement of oral hypoglycemic agents should be obtained, if Whipple's triad is demonstrated. In that case, antibodies to insulin should also be measured.

Hipoglicémia como investigar

TABLE 3. Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (i.e. Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms.

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dl)	Insulin (μ U/ml)	C-peptide (nmol/liter)	Proinsulin (pmol/liter)	β -Hydroxybutyrate (mmol/liter)	Glucose increase after glucagon (mg/dl)	Circulating oral hypoglycemic	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	< 55	< 3	< 0.2	< 5	> 2.7	< 25	No	No	Normal
Yes	< 55	\geq 3	< 0.2	< 5	\leq 2.7	> 25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	< 55	\geq 3	\geq 0.2	\geq 5	\leq 2.7	> 25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	< 55	\geq 3	\geq 0.2	\geq 5	\leq 2.7	> 25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	< 55	\geq 3	\geq 0.2 ^a	\geq 5 ^a	\leq 2.7	> 25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	< 55	< 3	< 0.2	< 5	\leq 2.7	> 25	No	Neg	IGF ^b
Yes	< 55	< 3	< 0.2	< 5	> 2.7	< 25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

Neg, negative; Pos, positive; PGBH, post gastric bypass hypoglycemia.

a Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

b Increased pro-IGF-II, free IGF-II, IGF-II/IGF-I ratio.

Hipoglicémia como Investigar

Yes	< 33	# 3	< 0.2	< 3	≤ 2.7	> 23	No	neg (rus)	Exogenous Insulin
Yes	< 55	≥ 3	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	> 25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PCPH
Yes	< 55	≥ 3	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	> 25	Yes	Neg	Oral



Exames de Localização:

Exames de imagem
 Exames de medicina nuclear
 Radiologia de intervenção
 Cirurgia exploradora/ curativa

Hipoglicémia

Para a confirmação da hipoglicémia

- Levar com brevidade os tubos para o laboratório
- Em caso de um valor laboratorial baixo despistar causas de pseudo-hipoglicémia:
 - Hemólise
 - Leucocitose/Trombocitose
 - Demora no processamento da amostra (consumo)

Hipoglicémia

- Para a confirmação da hipoglicémia
 - ✓ Uso de método laboratorial – Plasma de sangue venoso (e não sangue capilar medido por glicómetro) ^(1,2)
 - ✓ Não usar a PTGO 75 g como Prova diagnóstica para hipoglicémia ⁽³⁾
 - ✓ Usar preferencialmente valores absolutos para estabelecer hiperinsulinismo e não relações (insulina/glicémia ou glicémia/insulina)⁽¹⁾
 - ✓ Glicémia < 55 mg/dl (idealmente 45mg/dl)
 - ✓ Insulinémia > 3 uU/ml

Sintomas + com valores de glicémia >70mg/dl indicam que a hipoglicémia não é a causa dos mesmos ⁽³⁾



AGRADECIMENTOS

Serviço de Cirurgia B

Dr. António Gomes, Dr. Nuno Pignatelli, Dr. Vitor Nunes

Serviço de Imagiologia

Dr^a Inês Santiago, Dr^a Diana Penha, Dr. Erique Guedes Pinto, Dr^a.
Élia Coimbra

Serviço de Anatomia Patológica

Dr^a Rita Theias Manso