

Casos clínics

# Hipoglucèmia Asimptomàtica

**Patricia Diez-Cascón<sup>1</sup> González i Antoni Sisó<sup>2</sup>**

1 Resident de Medicina Familiar i Comunitària, EAP Les Corts, Gesclínic, Barcelona.

2 Metge de Família, EAP Les Corts, Gesclínic, Barcelona.

Correu - electrònic de l'autor per correspondència:

**Correspondència:**

**Dr. Antoni Sisó Almirall**

EAP Les Corts

C/ Mejía Lequerica s/n

Barcelona 08028

Tel. 93 227 99 24

Fax 93 227 55 97

asiso@clinic.ub.es

Publicat: 1 d'abril 2008

Aquest article està disponible a

<http://pub.bsalut.net/butlleti/vol26/iss1/3/>

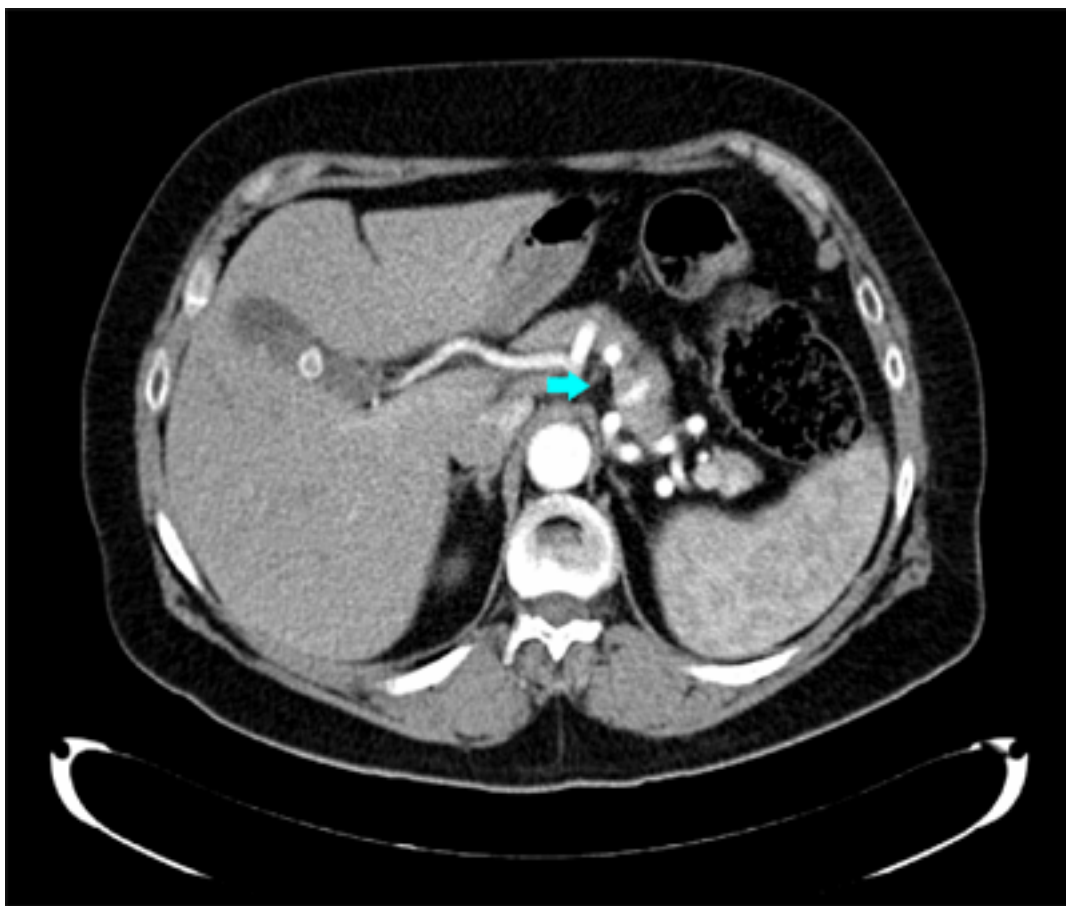
Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

## Introducció

Dona de 64 anys que va a la consulta d'atenció primària a buscar els resultats d'una analítica de seguiment de la seva patologia de base. En aquesta analítica destaca una hipoglicèmia de 35 mg/dl.

Com a antecedents personals destaca una esclerosi múltiple diagnosticada el 1996 per criteris clínics i radiològics sense seguir tractament farmacològic i controlada pel seu neuròleg; també presenta un trastorn bipolar motiu pel qual segueix tractament amb liti, sertralina i trileptal. Actualment la pacient es troba eutímica. No refereix hàbits tòxics, antecedents familiars patològics ni tampoc altres antecedents ginecològics ni quirúrgics d'interès.

Revisant analítiques anteriors es detecten dues determinacions de glicèmia basal de 51 mg/dL i de 31 mg/dL. Interrogant la pacient, aquesta no refereix sensació lipotímica, sudoració, o altra simptomatologia relacionada amb la hipoglicèmia. L'exploració física per aparells és normal, sense detectar-se masses ni megalies abdominals. Tampoc s'observen noves alteracions neurològiques ni somatoperceptives. A consultes amb l'endocrinòleg de referència, aquest orienta el quadre com a possible fenomen d'hipoglucèmia in vitro per un temps preanalític perllongat amb consum de glucosa per part dels leucòcits. Malgrat aquesta orientació, se sol·licita una nova analítica amb determinació de pèptid C i insulinèmia, amb els següents resultats: Glicèmia basal 32 mg/dL ( 65-110 mg/dL); Insulinèmia 25.20 mU/L (5-20 mU/L); Pèptid C 7.90 ng/mL ( 0.40-2.64 ng/mL); TSH 2.414 mUI/L ( 0.4-4 mUI/L); T4 1.10 ng/dL ( 0.8-2 ng/dL); ACTH 20 pg/mL (10-60 pg/mL); GH insulin like 248 ng/mL ( 171-333 ng/dL); Sulfonilurees inferiors a la sensibilitat de la tècnica. Davant d'aquests resultats el metge de família orienta el cas com d'un hiperinsulinisme endogen, motiu pel qual se sol·licita una tomografia computada abdominal urgent, en la qual s'obtenen els següents resultats (**figura 1**): lesió nodular hipercaptant de 15 mm a cua de pàncrees; dubtosa segona lesió mil·limètrica al cos pancreàtic.



Davant la troballa patològica de la tomografia computada, la pacient ingressa a l'hospital de referència per a tractament quirúrgic electiu de tumor neuroendocrí i estudi d'extensió. Es practica la intervenció quirúrgica consistent en pancreatectomia distal i esplenectomia per laparoscòpia, sense incidències. El postoperatori va transcórrer sense complicacions. L'estudi d'extensió va ser negatiu. El diagnòstic anatomopatològic de la peça quirúrgica fou conclouent: insulinoma.

## Discussió

Es tracta d'una dona de 64 anys amb una troballa incidental d'hipoglucèmia sense cap simptomatologia

acompanyant ni cap altra alteració analítica.

El diagnòstic de laboratori de la hipoglucèmia es defineix com un nivell de glucosa plasmàtica <2.5-2.8 mmol/L (<45-50 mg/dL), assumint que en sang arterial la glucèmia és més alta i en sang total és un 15% més baixa. D'una altra banda, les dones joves sanes poden tenir glucèmies de fins a 35-40 mg/dL sense presentar símptomes ni cap patologia. El nivell absolut de glucèmia en el qual acostumen a aparèixer símptomes varia segons els individus. Per aquesta raó, hauria d'estar present la triada de Whipple: 1) símptomes compatibles amb hipoglucèmia, 2) concentració baixa de glucosa plasmàtica i 3) desaparició dels símptomes després de recuperar les xifres de glucosa plasmàtica.

La causa més freqüent d'hipoglicèmia és iatrogènica: el tractament de pacients amb diabetis mellitus. Tanmateix, altres trastorns també s'acompanyen d'hipoglicèmia, i resulta útil dividir-los d'una banda en hipoglicèmies de dejú i, d'altra, en hipoglicèmies postprandials (**taula 1**).

## TAULA 1. Causes Hipoglucèmia

### CAUSES D'HIPOGLICÈMIA

#### Hipoglucèmia de dejuni:

- Insulinoma.
- Dèficit hormonal: insuficiència suprarenal, dèficit de GH, hipotiroidisme.
- Tumors extrapancreàtics: fibrosarcoma, carcinoma adrenal.
- Hepatopatia severa.
- Insuficiència renal severa.
- Glucogenosi.
- Anticossos anti-insulina i anti-receptor d'insulina.
- Fàrmacs: insulina, sulfonilurees, pentamidina, IECA, propranolol, salicilats, etc.
- Etilisme.
- Sèpsies.
- Malnutrició.
- Hipoglucèmia factícia.

#### Hipoglucèmia reactiva o postprandial

- Gastrectomia.
- Intolerància als carbohidrats o diabetis mellitus.
- Hipoglucèmia reactiva vertadera.

### 1. De dejú, predominen símptomes neuroglucopènics:

a) *Producció insuficient de glucosa*: dèficits hormonals (hipopituitarisme i insuficiència suprarenal), dèficit enzimàtics hereditaris, insuficiència hepàtica, insuficiència renal, hipotèrmia i fàrmacs (etanol, betabloquejants i poques vegades salicilats).

b) *Utilització excessiva de glucosa*: hiperinsulinisme (insulina exògena, sulfonilurees, anticossos contra insulina o el receptor d'insulina, insulinoma, xoc endotòxic, insuficiència renal, i utilització de pentamidina, quinina o disopiramida) i amb nivells apropiats d'insulina però amb augment dels nivells de factors de creixement afins a la insulina com IGF-II (tumors mesenquimàtics o altres tumors extrapancreàtics i inanició perllongada).

2. Postprandial (reactiva), predomina la clínica adrenèrgica, després de cirurgia gàstrica, intolerància a carbohidrats o diabetis mellitus, en nens amb defectes enzimàtics poc freqüents i la hipoglicèmia reactiva vertadera (dones joves amb alliberació augmentada o retardada d'insulina en resposta a la ingesta).

### Els símptomes d'hipoglucèmia es poden dividir en:

a) vegetatius (adrenèrgics: palpitations, tremolor i ansietat; i colinèrgics: suor, gana, parestèsies).

b) neuroglucopènics (alteracions de la conducta, confusió, fatiga, convulsió, pèrdua de consciència i, si la hipoglicèmia és greu i perllongada, la mort).

A l'exploració física destaca la taquicàrdia, hipotensió, pal·lidesa i suor.

Una hipoglucèmia recurrent (com el nostre cas) desplaça les llindes dels símptomes vegetatius i les respostes contrarreguladores a nivells inferiors de glucosa, el que porta a la inconsciència per hipoglucèmia i a un major grau de tolerància clínica. En aquestes situacions, la primera manifestació és la neuroglucopènia.

En el cas que ens pertoca, la pacient presentava hipoglucèmia amb insulina augmentada, pèptid C elevat, nivells de sulfonilurea inferiors a la sensibilitat de la tècnica i cortisol dins dels límits de la normalitat. Per tot plegat caldria descartar l'insulinoma per mitjà de proves d'imatge o una prova de dejú perllongada (fins 72 hores) sota supervisió hospitalària. Els possibles resultats d'aquesta prova s'expressen a la **taula 2**.

## TAULA 2. Interpretació diagnòstica de la hipoglucèmia

Diagnòstic	Glucosa mmol/L (mg/dL)	Insulina $\mu$ U/mL	Pèptid C pmol/L	Proinsulina pmol/L	Sulfonilurea en orina o plasma
No hipoglucèmica	$\geq 2.2$ ( $\geq 40$ )	$< 2$	$< 200$	$< 5$	No
Insulinoma	$\leq 2.5$ ( $\leq 45$ )	$\geq 6$	$\geq 200$	$\geq 5$	No
Insulina exògena	$\leq 2.5$ ( $\leq 45$ )	$\geq 6$	$< 200$	$< 5$	No
Sulfonilurea	$\leq 2.5$ ( $\leq 45$ )	$\geq 6$	$\geq 200$	$\geq 5$	Si
No mesurada per insulina	$\leq 2.5$ ( $\leq 45$ )	$< 6$	$< 200$	$< 5$	No

L'insulinoma o tumor de les cèl·lules beta dels illots de Langerhans pancreàtics és el tumor pancreàtic més freqüent després del gastrinoma, amb una incidència anual de 4 casos per milió d'habitants<sup>1</sup>. Els insulinomes són tumors funcionants i l'alliberament incontrolat d'insulina condiciona la seva característica clínica fonamental: la hipoglicèmia. És la causa més freqüent d'hiperinsulinisme endogen a l'adult<sup>2</sup>. En el 80% dels casos es tracta d'un adenoma únic, de localització predominant al cos i cua del pàncrees, en un 10% són adenomes múltiples i entre el 5 i el 10% corresponen a un carcinoma. Encara que el tumor pot aparèixer a qualsevol edat, aproximadament les dues terceres parts ho fan entre els 30 i els 60 anys. En algunes sèries s'assenyala un lleuger predomini dels insulinomes en el sexe femení (60%). En ocasions l'insulinoma, igual que altres tumors insulars pancreàtics, forma part de la síndrome de neoplàsia endocrina múltiple tipus I (MEN tipus I) que inclou, a més, adenomes hipofisaris i hiperparatiroidisme. El risc de malignització de l'insulinoma en la MEN tipus 1 és aproximadament del 25%, percentatge superior a l'observat en l'insulinoma espontani (5-15%).

La presentació clínica del insulinoma depèn de l'excés de producció d'insulina i pro-insulina i està caracteritzada pels símptomes de neuroglucopenia i de resposta a catecolamines<sup>1</sup>. De forma típica, aquests pacients presenten una sensació crònica de fam i la detecció de la hipoglucèmia pot veure's dificultada per la ingesta freqüent d'hidrats de carboni. En general, els individus afectes presenten un augment de pes, sent impossible la reducció ponderal davant l'aparició de la simptomatologia hipoglucèmica, si s'intenta restringir la ingesta. Amb freqüència les manifestacions de neuroglucopènia crònica s'interpreten erròniament com a alteracions psiquiàtriques, ja que aquests malalts poden presentar trastorns de la personalitat, trastorns de la conducta, amnèsia, deterioració mental, conducta psicòtica i fins i tot demència.

El diagnòstic es realitza demostrant hipoglucèmia de dejú i uns nivells normals o elevats d'insulina plasmàtica. Una relació en dejú d'insulinèmia (mU/ML)/glucèmia (mg/DL) superior a 0.3, en presència d'hipoglucèmia, és molt suggestiva d'insulinoma. Per això, els pacients són sotmesos a una prova de dejú perllongat vigilat durant 72 hores<sup>2,3</sup>.

És necessari fer el diagnòstic diferencial amb altres causes d'hipoglucèmia amb hiperinsulinisme, fonamentalment amb la hipoglucèmia factícia. Per aquest motiu, cal recordar el següent:

- Insulinoma: insulina i pèptid C alts.
- Hipoglucèmia per insulina exògena: insulina alta i pèptid C suprimit.
- Hipoglucèmia per sulfonilurees: insulina alta, pèptid C alt. És important mesurar nivells de sulfonilurees en plasma i orina.

Una vegada tenim la confirmació bioquímica, cal procedir al diagnòstic de localització, generalment per mitjà de la TAC abdominal, com a mètode més eficaç actualment en la visualització dels tumors pancreàtics.

L'únic tractament curatiu de l'insulinoma és l'extirpació completa del tumor<sup>1 2</sup>. Si no s'aconsegueix localitzar el tumor, és necessari realitzar una pancreatectomia distal gradual fins a localitzar el tumor, deixant almenys un 20-30% de pàncrees perquè la secreció exocrina no es vegi compromesa. Si hi ha metastasi o si el tumor és irressecable, el tractament a llarg termini que es prefereix és diazòxid, per a control dels símptomes, i la quimioteràpia. Després de la resecció de l'insulinoma, pot persistir hiperglucèmia durant 48-72 hores deguda a la baixa estimulació crònica dels receptors d'insulina per antics nivells alts d'insulina secretats pel tumor i per la supressió de les cèl·lules beta pancreàtiques normals. Es poden administrar dosis d'insulina subcutània cada 3-6 hores per normalitzar la glucèmia si excedeix els 300 mg/DL (16.7 mmol/L). Els pacients amb una resecció major del pàncrees poden desenvolupar diabetis mellitus. Aproximadament el 90-95% dels insulinomes són benignes, per la qual cosa la resolució completa dels símptomes preoperatoris és esperable si es realitza una resecció completa. S'ha observat una recurrència en insulinomes benignes en 5.4% de pacients en sèries de 120 pacients en un període de 4-17 anys. S'ha de realitzar el mateix diagnòstic i tractament que en el tumor inicial.

## Bibliografia

1. Krysiak R, OkopieÅ B, Herman ZS. Insulinoma. Pol Merkur Lekarski; 2007 Jan;22(127):70-4.

2. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznek RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4733-6. Epub 2006 Sep 26.
3. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery Society Ltd.* 2006 Mar; 93(3):264-75.
4. J K Ramage, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. doi:10.1136/gut.2004.053314 2005;54;1-16 ut.
5. Healy ML, Dawson SJ, Murray RM, Zalcborg J, Jefford M. Severe hypoglycaemia after long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma. *Intern Med J.* 2007 Jun;37(6):406-9.